



А. И. Дронов<sup>1</sup>, Д. И. Хоменко<sup>1</sup>, С. В. Земсков<sup>1</sup>,  
П. П. Бакунец<sup>2</sup>, Е. С. Козачук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

<sup>2</sup> Киевский центр хирургии заболеваний печени, желчных путей  
и поджелудочной железы имени В. С. Земскова

## КРИОФИКСАЦИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ПРОТОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цель работы** — определить градиент изменений температуры в резектабельной солидной злокачественной опухоли поджелудочной железы (ПЖ) при проведении криофиксации на дискретных глубинах (3, 8, 13 и 18 мм) от рабочей поверхности криоапликатора в зависимости от локализации опухоли; количественно оценить характер морфологических изменений опухолевой ткани в точках измерения температур.

**Материалы и методы.** В 2015—2016 гг. криофиксацию резектабельной солидной опухоли ПЖ с классическим вариантом резекции выполнили у 21 пациента (8 (38,1%) женщин, 13 (61,9%) мужчин, средний возраст составил (61,6 ± 2,1) года). Криофиксацию опухоли, которая локализовалась в головке ПЖ, осуществили у 14 лиц, опухоли, которая локализовалась в теле ПЖ, — у 6, опухоли, которая локализовалась в хвосте ПЖ, — у 1. У всех больных был подтвержден гистологический тип опухоли — протоковая аденокарцинома. Криофиксацию выполняли двойным циклом с помощью универсальной криохирургической установки «Крио-Пульс» (Украина) с использованием криоапликатора диаметром 30 мм. Период заморозки как первого, так и второго цикла составлял 10 мин, период оттаивания всегда был самопроизвольный. При проведении криофиксации температуру в опухоли ПЖ на дискретных глубинах (3, 8, 13 и 18 мм) регистрировали разработанным измерительным интраоперационным термодатным 4-канальным комплексом (КИИТ-4). Подсчет доли опухолевых клеток (ОК) с необратимыми изменениями и определение наличия/отсутствия тромбов в сосудах гемомикроциркуляторного русла опухолевой ткани проводили при помощи программного обеспечения Quick Photo Micro 2.3. Изучали влияние локализации опухоли ПЖ в проксимальном и дистальном ее отделе на уровень достижения средних температур в диапазоне минусовых значений на глубине 3, 8, 13 и 18 мм во время криофиксации. Исследовали корреляционную связь между показателем достигнутых средних температур в опухоли и долей необратимо поврежденных ОК на изучаемых глубинах.

**Результаты и обсуждение.** Средняя температура в конце 10-й минуты периода заморозки второго цикла криофиксации при локализации резектабельной опухоли ПЖ в проксимальном ее отделе по показателям термодатной T<sub>1</sub> (на глубине 3 мм) составила (−54,7 ± 3,0) °C, T<sub>2</sub> (8 мм) — (−30,2 ± 2,2) °C, T<sub>3</sub> (13 мм) — (−12,9 ± 1,7) °C, T<sub>4</sub> (18 мм) — (2,3 ± 2,1) °C, при локализации в дистальном отделе железы — соответственно (−70,1 ± 1,3), (−41,4 ± 1,5), (−20,5 ± 1,0) и (−6,7 ± 1,7) °C, что статистически значимо (p < 0,001) ниже, чем средняя температура при локализации опухоли в проксимальном отделе железы. Доля ОК с необратимыми деструктивными изменениями коррелировала (R = −0,980) с достигнутой температурой на конкретной глубине в опухоли ПЖ. На глубине 3 мм средняя температура составила (−60,4 ± 10,0) °C (ОК — (99,6 ± 0,7) %), на глубине 8 мм — (−36,3 ± 5,8) °C (ОК — (78,5 ± 7,6) %), на глубине 13 мм — (−16,5 ± 4,7) °C (ОК — (28,5 ± 7,4) %), на глубине 18 мм — (−1,4 ± 5,0) °C (ОК — (2,7 ± 2,9) %).

**Выводы.** У больных с локализацией резектабельной солидной опухоли в теле и хвосте ПЖ при криофиксации достигаются статистически значимо более низкие средние температуры на глубине 3, 8, 13 и 18 мм по сравнению с больными, у которых опухоль локализуется в головке ПЖ. Криофиксация резектабельной солидной опухоли ПЖ двумя циклами криоапликатором диаметром 30 мм с длительностью экспозиции периода заморозки 10 мин со спонтанным оттаиванием не гарантирует 100% необратимой деструкции ОК за счет первичного криоповреждения на глубине 3, 8, 13 и 18 мм от рабочей поверхности криоапликатора.

**Ключевые слова:** криофиксация опухоли, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, резектабельная солидная опухоль поджелудочной железы, опухолевые клетки, рак поджелудочной железы, температура в опухоли, криоапликатор, термодат.

Ежегодно в мире и в частности в Украине увеличивается заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований поджелудочной железы (ПЖ) [4, 5, 7]. Уровень 5-летней выживаемости радикально прооперированных больных с раком ПЖ (РПЖ) редко превышает 6—8 % даже в специализированных центрах [6]. На момент установления диагноза РПЖ радикальную резекцию удается выполнить менее чем у 20 % больных [1]. У 80 % пациентов, которым была проведена радикальная резекция железы, в первые 2 года после операции развиваются локальные рецидивы заболевания, перитонеальная диссеминация, отдаленные метастазы. Это связано с интраоперационной диссеминацией опухолевых клеток (ОК) при выполнении этапа мобилизации опухоли [2]. Криофиксация резектабельной солидной опухоли ПЖ перед ее радикальным удалением является перспективным методом профилактики интраоперационной диссеминации ОК с абластическим и антибластическим эффектами. Однако не изучен ряд вопросов, в частности, динамика изменения температуры в опухоли во время проведения криофиксации на дискретных глубинах в зависимости от ее локализации в проксимальной части (головка) или дистальной части (тело, хвост) железы, а также характер морфологических изменений в опухолевой ткани ПЖ в зависимости от уровня достигнутых температур на глубинах измерения температуры.

**Цель работы** — определить градиент изменений температуры в резектабельной солидной злокачественной опухоли поджелудочной железы при проведении криофиксации на дискретных глубинах (3, 8, 13 и 18 мм) от рабочей поверхности криоаппликатора в зависимости от локализации опухоли; количественно оценить характер морфологических изменений опухолевой ткани в точках измерения температур.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2015—2016 гг. криофиксацию резектабельной солидной злокачественной опухоли ПЖ провели у 21 пациента (8 (38,1 %) женщин, 13 (61,9 %) мужчин, средний возраст составил  $(61,6 \pm 2,1)$  года (95 % доверительный интервал (ДИ) — 57,1—66,1 года)) с последующим выполнением классического варианта резекции железы в зависимости от локализации опухоли. У всех пациентов была диагностирована протоковая аденокарцинома (ПА) ПЖ. Криофиксацию проводили с помощью универсальной криохирургической установки «Крио-Пульс» с применением криоаппликатора диаметром 30 мм с температурой на его рабочей поверхности 180 °С. Период заморозки составлял 10 мин. Проводили по 2 цикла криовоздействия со спонтанным оттаиванием после каждого цикла. Во время криофиксации температуру на дискретных

глубинах (3, 8, 13 и 18 мм) от рабочей поверхности криоаппликатора регистрировали разработанным (Патент Украины № 116730) измерительным интраоперационным термодарным 4-канальным комплексом (КИИТ-4, рис. 1).

Оценивали среднюю температуру на дискретных глубинах в опухоли, достигнутую в конце 10-й минуты второго цикла криофиксации (табл. 1). После удаления опухоли выполняли срезы на глубинах, на которых регистрировали температуру (3, 8, 13 и 18 мм). Гистологические микропрепараты изготавливали по стандартной методике.

С помощью микроскопа Olympus CX 41 со встроенной камерой и программного обеспечения Quick Photo Micro 2.3 проводили подсчет доли ОК (табл. 2) с необратимыми деструктивными изменениями в срезе опухолевой ткани в автоматическом режиме при стандартных условиях.

Критерии эффективности криофиксации учитывали морфологические изменения в опухоли: 1) наличие тромбов в сосудах гемомикроциркуляторного русла опухолевой ткани во всех полях зрения микропрепарата; 2) отсутствие в поле зрения в гистологическом препарате ОК без маркеров необратимого первичного повреждения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22 и пакета MedStat [3].



Рис. 1. Измерительный интраоперационный термодарный 4-канальный комплекс (КИИТ-4) с термодарами длиной 3, 8, 13 и 18 мм

Т а б л и ц а 1

**Средние температуры в опухоли поджелудочной железы в конце второго цикла криофиксации на 10-й минуте периода заморозки в зависимости от локализации опухоли, °С (M ± σ)**

Локализация опухоли	Глубина измерения			
	T <sub>1</sub> (3 мм)	T <sub>2</sub> (8 мм)	T <sub>3</sub> (13 мм)	T <sub>4</sub> (18 мм)
Головка (n = 14)	-54,7 ± 3,0	-30,2 ± 2,2	-12,9 ± 1,7	+ 2,3 ± 2,1
Тело, хвост (n = 7)	-70,1 ± 1,3*	-41,4 ± 1,5*	-20,5 ± 1,0*	-6,7 ± 1,7*

\* Различия статистически значимы при сравнении с показателем при локализации опухоли в головке ПЖ (p < 0,001).

Т а б л и ц а 2

**Средние температуры в опухоли поджелудочной железы в конце второго цикла криофиксации на 10-й минуте периода заморозки и доля опухолевых клеток с необратимыми деструктивными изменениями на соответствующей глубине (M ± σ)**

Показатель	Глубина измерения			
	T <sub>1</sub> (3 мм)	T <sub>2</sub> (8 мм)	T <sub>3</sub> (13 мм)	T <sub>4</sub> (18 мм)
Температура в опухоли, °С	-60,4 ± 10,0	-36,3 ± 5,8	-16,5 ± 4,7	-1,4 ± 5,0
Доля опухолевых клеток, %	99,6 ± 0,7	78,5 ± 7,6	28,5 ± 7,4	2,7 ± 2,9

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Криофиксацию (рис. 2, 3) опухоли, которая локализовалась в головке ПЖ, осуществили у 14 лиц, опухоли, которая локализовалась в теле ПЖ, — у 6, опухоли, которая локализовалась в хвосте ПЖ, — у 1. Средний объем опухоли, которая локализовалась в головке ПЖ, составлял (7,9 ± 3,1) см<sup>3</sup>, что статистически значимо меньше, чем объем опухоли, которая локализовалась в теле и хвосте ПЖ ((31,6 ± 5,2) см<sup>3</sup>, p < 0,001). Это обусловлено временем клинической манифестации заболевания и более ранним обращением пациен-

та в клинику при локализации опухоли в головке железы в связи появлением синдрома механической желтухи.

По завершении периода спонтанного оттаивания сформированного сегмента ледяного слоя после второго цикла криофиксации при локализации опухоли ПЖ в головке панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) по Whipple выполнили у 13 (62 %) больных, субтотальную ПДР — у 1 (4,7 %), при локализации опухоли в дистальном отделе ПЖ дистальную резекцию осуществили у 5 (23,8 %) больных, RAMPS — у 2 (9,5 %).



*Рис. 2. Этап заморозки цикла криофиксации резектабельной опухоли головки поджелудочной железы с интраоперационной термометрией КИИТ-4*



*Рис. 3. Этап спонтанного оттаивания цикла криофиксации резектабельной опухоли дистального отдела поджелудочной железы с установленными термометрами КИИТ-4*

Данные об изменении температуры в опухоли ПЖ во время периодов заморозки цикла криофиксации в зависимости от локализации опухоли представлены на рис. 4.

При локализации солидной резектабельной опухоли в головке ПЖ как после первого, так и после второго цикла криофиксации температура не достигала минусовых значений (см. рис. 4Г), при локализации опухоли в дистальных отделах железы температура начинала снижаться ниже  $0^{\circ}\text{C}$  лишь с 6-й по 7-ю минуту второго цикла криофиксации. Такая особенность термограмм обусловлена влиянием массивного теплоприведения от магистральных сосудов в проекции головки ПЖ.

Данные о достигнутых в конце 10-й минуты второго цикла криофиксации средних температу-

рах на дискретных глубинах в опухоли ПЖ в зависимости от локализации в проксимальном или дистальном ее отделах приведены в табл. 1.

У больных с локализацией резектабельной солидной опухоли в теле и хвосте ПЖ при криофиксации достигаются статистически значимо более низкие средние температуры на глубине 3, 8, 13 и 18 мм по сравнению с больными, у которых опухоль локализуется в головке ПЖ ( $p < 0,001$ ).

Установлена линейная корреляционная связь ( $R = -0,980$ ,  $p = 0,020$ ) между достигнутой температурой в опухолевой ткани и долей погибших ОК (см. табл. 2).

При микроскопии препаратов наблюдали тотальный некроз и некробиоз опухолевых клеток (рис. 5А), выраженный отек стромы опухоли.

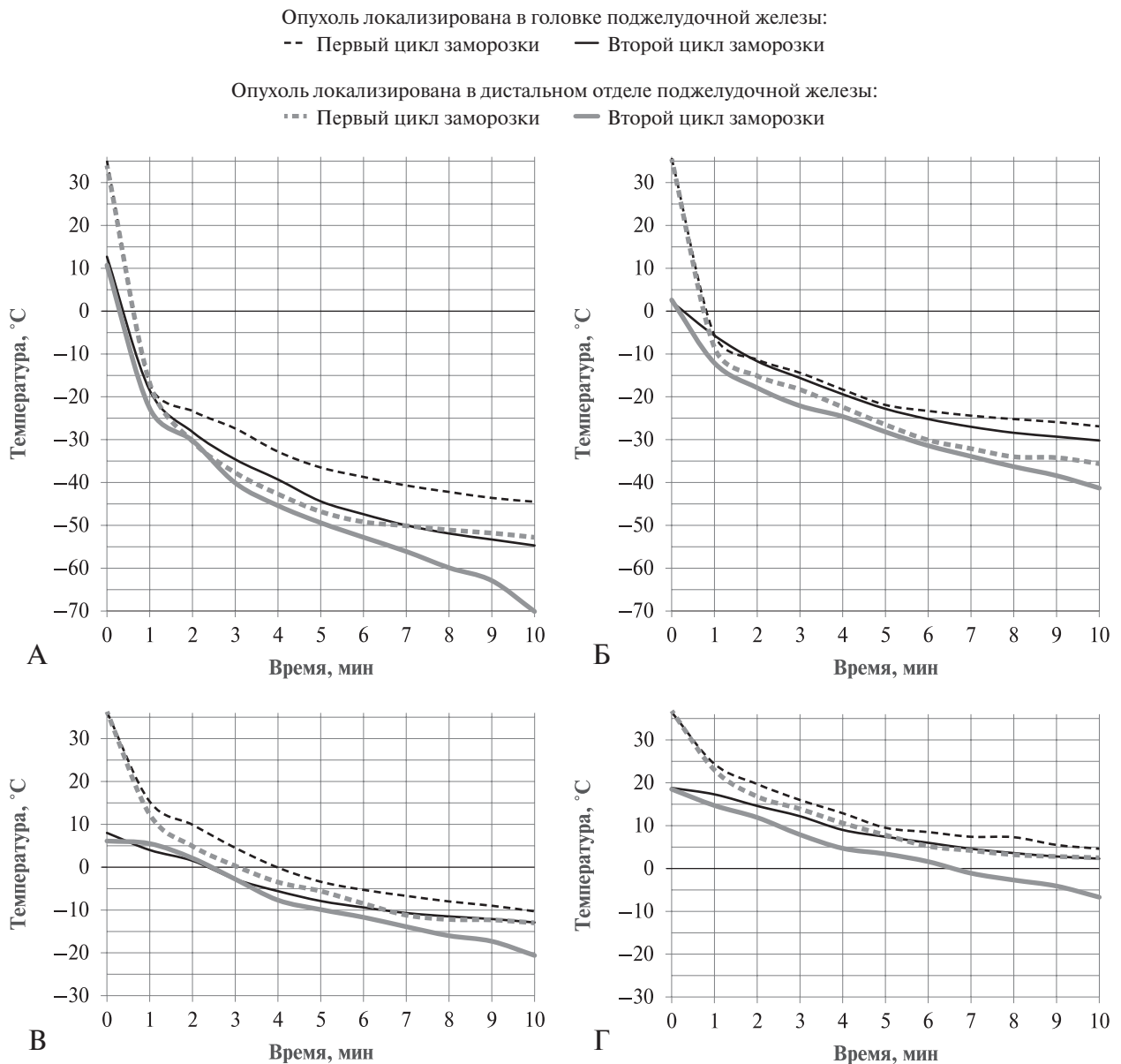
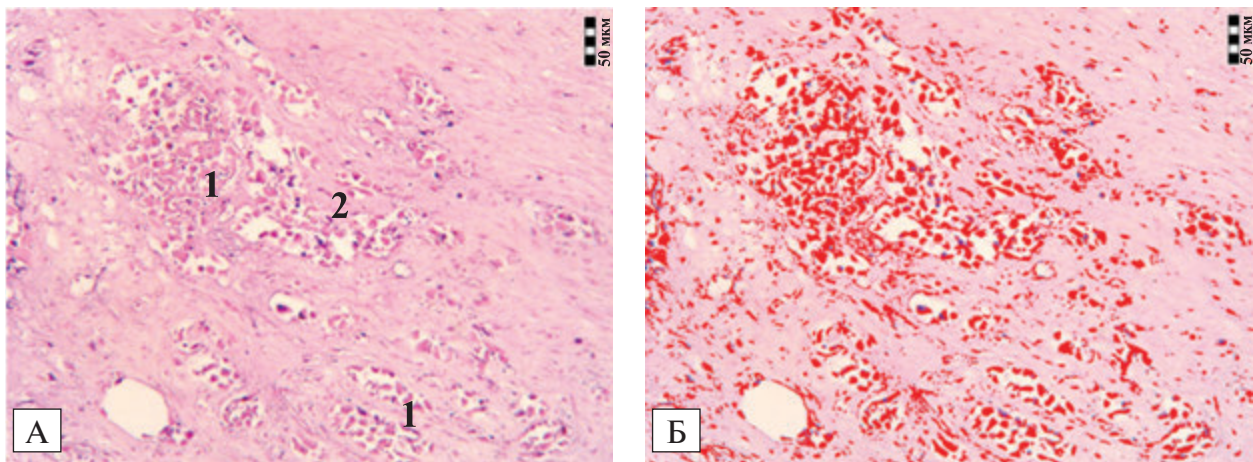
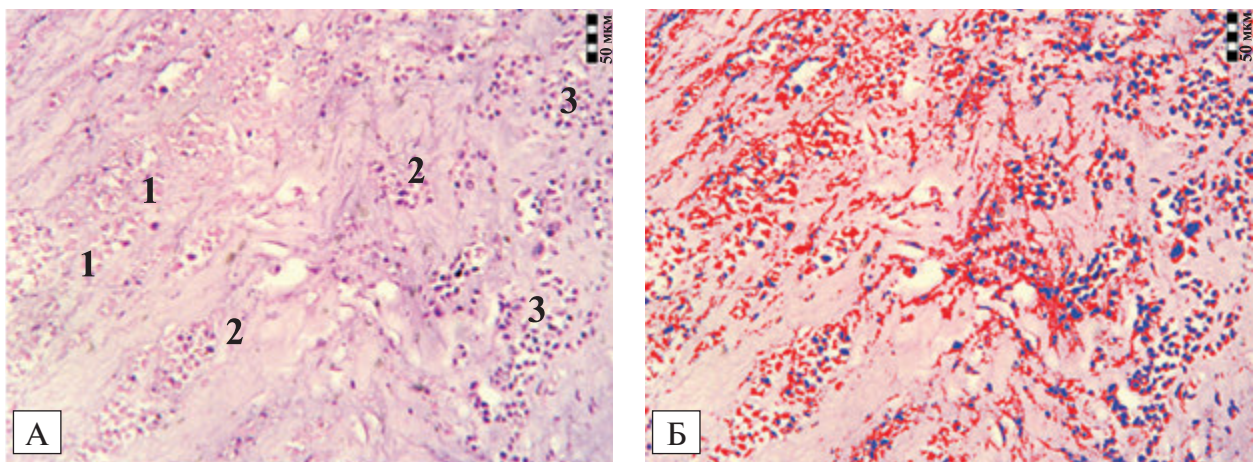


Рис. 4. Термограммы динамики снижения температуры по показателю термодатчика  $T_1$  на глубине 3 мм (А), термодатчика  $T_2$  на глубине 8 мм (Б), термодатчика  $T_3$  на глубине 13 мм (В), термодатчика  $T_4$  на глубине 18 мм (Г) от поверхности криоаппликатора в опухоли поджелудочной железы во время криофиксации двумя циклами заморозки





**Рис. 5.** Микропрепарат опухолевой ткани поджелудочной железы после криофиксации: 1 — тотальный некроз опухолевых клеток; 2 — некробиоз опухолевых клеток (А), обработка препарата в виде красной фазы (Б). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$  (глубина среза от поверхности опухоли 3 мм)



**Рис. 6.** Микропрепарат ткани опухоли поджелудочной железы на глубине 13 мм от поверхности: 1 — некроз, 2 — некробиоз, 3 — живые опухолевые клетки с дистрофическими изменениями (А); красная фаза — опухолевые клетки с необратимыми изменениями (некроз, некробиоз), синяя фаза — опухолевые клетки жизнеспособные, но с наличием дистрофических изменений (Б). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

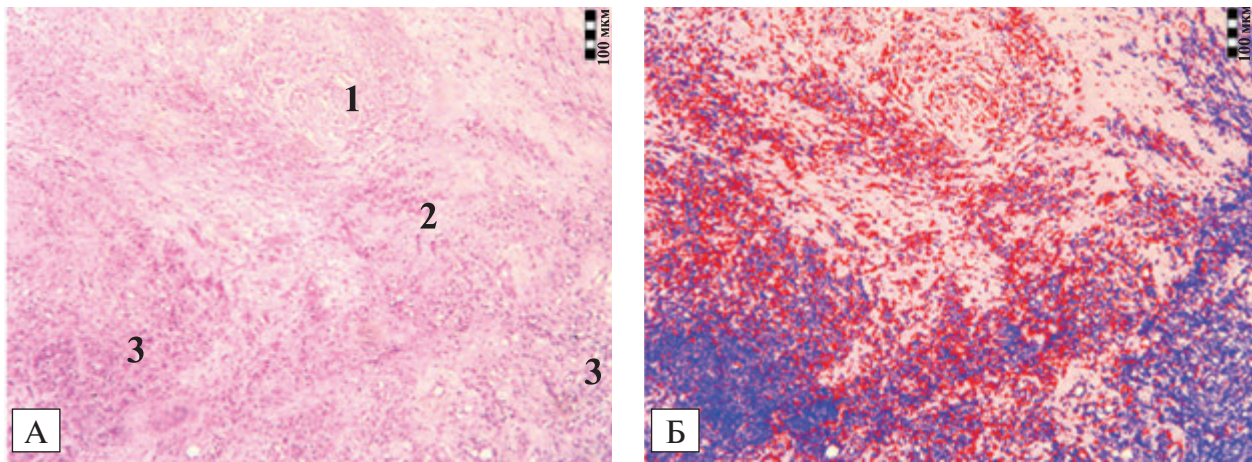
Программная обработка препарата в виде красной фазы (рис. 5Б) выявила необратимые деструктивные изменения у всех ОК. Средняя температура по показателям термодатчика  $T_1$  на этой глубине (3 мм) составила  $(-60,4 \pm 10,0)^\circ\text{C}$ , что позволяет считать ее критической для ОК ПЖ и абсолютно достаточной для эффективного проведения криофиксации.

Начиная с глубины 8 мм и до 18 мм включительно, при программной обработке микропрепаратов отмечено появление синей фазы (рис. 6Б, 7Б), которая соответствует ОК без маркеров необратимых деструктивных изменений. Неизвестно, как поведут себя эти клетки в случае их интраоперационной диссеминации при выполнении классического варианта резекции ПЖ, но они ассоциируются с потенциальным риском появления микрометастазов в послеоперационный период. На глубине 8 мм от поверхности опухоли доля ОК без маркеров необ-

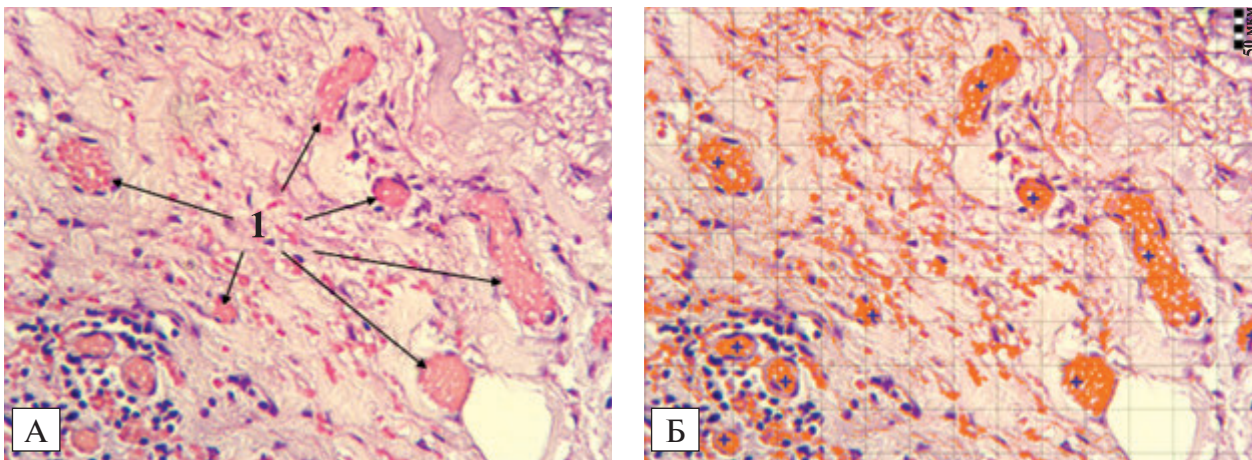
ратимого повреждения составляет в среднем 21,5%. При детальном изучении этих клеток было установлено, что все они имели дистрофические изменения без наличия маркеров гибели (кариорексис, разрыв мембраны, плазмолиз). Часть этих клеток потенциально может еще погибнуть (см. рис. 6Б, 7Б).

Более 70% ОК имели признаки необратимых деструктивных изменений за счет первичного криоповреждения на глубине 3 и 8 мм от рабочей поверхности криоаппликатора, где достигались высокие скорости замораживания, а средняя температура в конце 10-й минуты периода заморозки 2-го цикла криофиксации составляла  $(-60,38 \pm 10)$  и  $(-36,3 \pm 5,8)^\circ\text{C}$  соответственно. На глубине 13 и 18 мм от рабочей поверхности криоаппликатора доля ОК с необратимыми деструктивными изменениями значительно снижалась и коррелировала с достигнутой температурой на этих глубинах.





*Рис. 7. Микропрепарат ткани опухоли поджелудочной железы на глубине 18 мм от поверхности: 1 — некроз, 2 — некробиоз, 3 — живые опухолевые клетки с дистрофическими изменениями (А); красная фаза — опухолевые клетки с необратимыми изменениями (некроз, некробиоз), синяя фаза — опухолевые клетки жизнеспособные, но с наличием дистрофических изменений (Б). Окраска гематоксилином и эозином. × 100*



*Рис. 8. Микропрепарат ткани опухоли поджелудочной железы после двух циклов криофиксации: 1 — сосуды микроциркуляторного русла с тромбами в просвете (А); оранжевая фаза — микротромбы в просвете сосудов перитуморальной зоны (Б). Окраска гематоксилином и эозином. × 200*

Тромбоз сосудов микроциркуляторного русла опухолевой ткани (рис. 8) отмечен во всех препаратах на всех изучаемых глубинах. На глубине 18 мм от поверхности опухоли при локализации ее в головке ПЖ наблюдали также внутрисосудистый «сладж». Его появление связано с невозможностью достичь в этой зоне критических температур при криофиксации в диапазоне минусовых значений, что обусловлено топографией головки ПЖ. Теплоприведение от крупных магистральных сосудов в проекции головки ПЖ (нижняя полая и воротная вена, аорта, правая почечная артерия и вена) компенсирует холодовой фронт, который распространяется от рабочей поверхности криоаппликатора. В итоге наступает состояние так называемого квазиравновесия, при котором, несмотря на увеличение длительности периода заморозки цикла криофиксации, сегмент ледяного слоя не увеличивается.

#### **ВЫВОДЫ**

У больных с локализацией резектабельной солидной опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы при криофиксации достигаются статистически значимо более низкие средние температуры на глубине 3, 8, 13 и 18 мм по сравнению с больными, у которых опухоль локализуется в головке поджелудочной железы, что обусловлено массивным теплоприведением от магистральных сосудов в проекции головки железы.

Доля опухолевых клеток с необратимыми деструктивными изменениями уменьшается с увеличением расстояния от рабочей поверхности криоаппликатора и коррелирует с достигнутой критической температурой на конкретной глубине.

Тромбоз сосудов микроциркуляторного русла в опухолевой ткани имеет место в тех ее участках, в которых достигнута температура ниже 0 °С.

В пограничній с сегментом ледяного слоя обла- сти, где температура выше 0 °С преобладает вну- трисосудистый «сладж».

Криофиксация резектабельной солидной опухоли ПЖ двумя циклами криоапликатором диаме- тром 30 мм с длительностью экспозиции периода заморозки 10 мин со спонтанным оттаиванием не гарантирует 100 % необратимой деструкции ОК за

счет первичного криоповреждения на глубине 3, 8, 13 и 18 мм от рабочей поверхности криоапликатора.

*Перспективним направлением* вважаємо розра- ботку методів посилення локального криовоздей- ствля за счет изменения теплофизических свойств опухолевой ткани путем гидратации последней дистиллированной водой.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А. Д.; сбор материала — Д.Х., С. З., П. Б., Е. К.; обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста — Д. Х.*

## Литература

1. Дронов О. І., Земсков С. В., Хоменко Д. І. Власний досвід визначення ізольованих пухлинних клітин в перитонеальних зми- вах хворих на рак підшлункової залози // 36. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. — 2014. — № 1 (23). — С. 192—197.
2. Дронов О. І., Крючина Є. А., Хоменко Д. І. та ін. Профілактика дисемінації клітин злоякісних пухлин підшлункової залози // Хірургія України. — 2013. — № 1. — С. 92—99.
3. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н. Основы компьютерной биостатистики / Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Д.: Папаки-

ца Е. К., 2006. — 214 с.

4. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine (english). «Cancer in Ukraine», 2015—2016. — 2017. — Vol. 18. — <http://ncru.inf.ua/publications/index.htm>
5. Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N. et al. Pancreatic carcinoma presenting with invasion of the vena porta or the superior mesenteric vein: our experience and review of the literature // Minerva Chir. — 2010. — Vol. 65 (6). — P. 587—599.
6. Riva F., Dronov O. I., Khomenko D. I. et al. Clinical applications of circulating tumor DNA and circulating tumor cells in pancreatic cancer // Molecular Oncol. — 2016. — Vol. 10, N 3. — P. 481—493.
7. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics 2017 // CA Cancer J. Clin. — 2017. — N 67. — P. 7—30.

О. І. Дронов<sup>1</sup>, Д. І. Хоменко<sup>1</sup>, С. В. Земсков<sup>1</sup>, П. П. Бакунець<sup>2</sup>, Є. С. Козачук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Київський центр хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози імені В. С. Земскова

## КРИОФІКСАЦІЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОЇ ПРОТОВОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

**Мета роботи** — визначити градієнт змін температури в резектабельній солідній злоякісній пухлині підшлункової залози (ПЗ) при проведенні криофіксації на дискретних глибинах 3, 8, 13 та 18 мм від робочої поверхні криоапликатора залежно від локалізації пухлини; кількісно оцінити характер морфологічних змін у точках вимірювання температури.

**Матеріали і методи.** У 2015—2016 рр. криофіксацію резектабельної солідної пухлини ПЗ з класичним варіантом резекції виконали у 21 пацієнта (8 (38,1 %) жінок, 13 (61,9 %) чоловіків, середній вік становив (61,6 ± 2,1) року). Криофіксацію пухлини, яка локалізувалася в голові залози, здійснили у 14 осіб, пухлини, яка локалізувалася в тілі ПЗ, — у 6, пухлини, яка локалізувалася у хвості ПЗ, — в 1. У всіх хворих було підтверджено гістологічний тип пухлини — протокова аденокарцинома. Криофіксацію виконували подвійним циклом за допомогою універсальної криохірургічної установки «Кріо-Пульс» (Україна) з використанням криоапликатора діаметром 30 мм. Період заморозки як першого, так і другого циклу становив 10 хв, період відтавання завжди був спонтанний. При проведенні криофіксації температуру в пухлині ПЗ на дискретних глибинах (3, 8, 13 та 18 мм) реєстрували розробленим вимірювальним інтраопераційним термометром 4-канальним комплексом (КВІТ-4). Підрахунок частки пухлинних клітин (ПК) з незворотними змінами та визначення наявності тромбозів у судинах гемодинамічного русла пухлинної тканини проводили за допомогою програмного забезпечення Quick Photo Micro 2.3. Вивчали вплив локалізації пухлини ПЗ у проксимальному і дистальному її відділі на рівень досягнення середніх температур у діапазоні мінусових значень на глибинах 3, 8, 13 і 18 мм під час криофіксації. Досліджували кореляційний зв'язок між показником досягнутих середніх температур у пухлині і часткою незворотно пошкоджених ПК на глибинах, які вивчали.

**Результати та обговорення.** Середня температура в кінці 10-ї хвилини періоду заморозки другого циклу криофіксації при локалізації резектабельної пухлини ПЗ у проксимальному її відділі за показником термометри Т<sub>1</sub> (на глибині 3 мм) становила (−54,7 ± 3,0) °С, Т<sub>2</sub> (8 мм) — (−30,2 ± 2,2) °С, Т<sub>3</sub> (13 мм) — (−12,9 ± 1,7) °С, Т<sub>4</sub> (18 мм) — +(2,3 ± 2,1) °С, у пухлинах, які локалізувалися в дистальному відділі ПЗ, — відповідно (−70,1 ± 1,3), (−41,4 ± 1,5), (−20,5 ± 1,0) і (−6,7 ± 1,7) °С, що статистично значущо нижче (p < 0,001), ніж середня температура при локалізації пухлини в проксимальному відділі залози. Частка ПК з незворотними деструктивними змінами корелювала (R = −0,980) з досягнутою температурою на конкретній глибині в пухлині ПЗ. На глибині 3 мм середня температура становила (−60,4 ± 10,0) °С (ПК — (99,6 ± 0,7) %), на глибині 8 мм — (−36,3 ± 5,8) °С (ПК — (78,5 ± 7,6) %), на глибині 13 мм — (−16,5 ± 4,7) °С (ПК — (28,5 ± 7,4) %), на глибині 18 мм — (−1,4 ± 5,0) °С (ПК — (2,7 ± 2,9) %).

**Висновки.** У хворих з локалізацією резектабельної солідної пухлини в тілі та хвості ПЗ при кріофіксації досягаються статистично значущо нижчі середні температури на глибині 3, 8, 13 і 18 мм порівняно з хворими, в яких пухлина локалізується в головці ПЗ. Кріофіксація резектабельної солідної пухлини ПЗ двома циклами кріоаплікатором діаметром 30 мм з тривалістю експозиції періоду заморозки 10 хв зі спонтанним відтаванням не гарантує 100 % незворотної деструкції ПК за рахунок первинного кріопошкодження на глибині 3, 8, 13 і 18 мм від робочої поверхні кріоаплікатора.

**Ключові слова:** кріофіксація пухлини, протокова аденокарцинома підшлункової залози, резектабельна солідна пухлина підшлункової залози, пухлинні клітини, рак підшлункової залози, температура в пухлині, кріоаплікатор, термопара.

**О. І. Дронов<sup>1</sup>, Д. І. Khomenko<sup>1</sup>, С. V. Zemskov<sup>1</sup>, Р. Р. Bakunets<sup>2</sup>, Е. S. Kozachuk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> О. О. Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Kyiv Center of Surgery for Diseases of the Liver, Bile Ducts and Pancreas named after V. S. Zemskov

## CRYOFIXATION OF RESECTABLE PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA

**The aim** — to determine the temperature gradient changes in a resectable solid malignant pancreatic tumor during the process of cryofixation at discrete depths of 3 mm, 8 mm, 13 mm and 18 mm from the working surface of the cryoapplicator, and quantitatively assess the nature of the morphological changes at the points of temperature measurement.

**Materials and methods.** During the period from 2015 to 2016, cryofixation of resectable solid tumor with the subsequent classic resection option was performed in 21 patients (women — 8 (38.1 %), men — 13 (61.9 %), mean age 61.6 ± 2.1 years). Cryofixation of the tumor with localization in the gland head was performed in 14, with localization in the body — 6, in the gland tail — 1. In all patients, the histological type of tumor was confirmed — the ductal adenocarcinoma. Cryofixation was performed by a double cycle of universal cryosurgical device «Cryo-Pulse» (Ukraine) with the use of a cryoapplicator with a 30 mm diameter. The duration of freezing in every cryofixation cycle lasted for 10 min, melt period was spontaneous, the temperature in the tumors at discrete depths (3, 8, 13, 18 mm) was recorded by a developed the complex of measuring intraoperative thermocouple (KMIT-4). The calculation of the tumor cells (TCs) percentage with irreversible changes and the presence/absence of thrombosis in the tumor tissue vessels was performed utilizing the Quick Photo Micro 2.3 software. The influence of tumor localization in the proximal and distal part on the average temperatures level in the negative values range at depths of 3, 8, 13, 18 mm during cryofixation was studied. The correlation between the average reached temperature in the tumor and the irreversibly damaged TCs percentage at the studied depths was investigated.

**Results and discussion.** The average temperature at the end of the 10th minute of the freezing period on the second cryofixation cycle in the resectable pancreatic tumor localization in its proximal part, according to the T1 thermocouple's parameters (3 mm), was  $-54.7 \pm 3.0$  °C, T2 (8 mm) was  $-30.2 \pm 2.2$  °C, T3 (13 mm) was  $-12.9 \pm 1.7$  °C, the thermocouple T4 (at a depth of 18 mm) was  $+2.3 \pm 2.1$  °C. In case when the tumor was localized in the distal part of the gland, the average temperature at a depth of 3 mm was  $-70.1 \pm 1.3$  °C, at a depth of 8 mm, it was  $-41.4 \pm 1.5$  °C, at a depth of 13 mm was  $-20.5 \pm 1.0$  °C and at a depth of 18 mm it was  $-6.7 \pm 1.7$  °C, which was significantly lower than the average temperature at the localization of the tumor in the proximal part of gland at the level of significance  $p < 0.001$ . The percentage of TCs with irreversible destructive changes correlates ( $R = -0.980$ ), with an indicator of the level attained at a specific depth in the tumor. So at a depth of 3 mm the average temperature was  $-60.4 \pm 10.0$  °C, while the dead TCs were  $99.6 \pm 0.7$  %; at a depth of 8 mm  $-36.3 \pm 5.8$  °C, and dead TCs  $78.5 \pm 7.6$  %; at a depth of 13 mm  $-16.5 \pm 4.7$  °C, dead TCs were  $28.5 \pm 7.4$  %; at a depth of 18 mm  $-1.4 \pm 5.0$  °C, dead TCs  $2.7 \pm 2.9$  %.

**Conclusions.** In patients with the resectable pancreatic solid tumor localized in the body and tail the significantly lower mean temperatures at depths of 3 mm, 8 mm, 13 mm, and 18 mm were achieved during cryofixation compared with patients whose tumor was localized in the head. Two cycle cryofixation of resectable pancreatic solid tumor by cryoapplicator with a 30 mm diameter and the freezing exposure duration of 10 minutes with the following subsequent spontaneous melting, did not guarantee 100 % irreversible destruction of the TCs due to primary tumor tissue damage at depths of 3 mm, 8 mm, 13 mm and 18 mm from the working surface of the cryoapplicator.

**Key words:** tumor cryofixation, ductal adenocarcinoma of the pancreas, resectable solid tumor of the pancreas, tumor cells, pancreatic cancer, tumor temperature, cryoapplicator, thermocouple.