

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Добуш Роман Данилович



УДК 616.37–006.6–089:615.832.91

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
ІЗ ПУХЛИННИМИ УРАЖЕННЯМИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ З ЗАСТОСУВАННЯМ
КРІОТЕХНОЛОГІЙ**

14.01.03 - хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Дронов Олексій Іванович

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри загальної хірургії № 1

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАМН України,

доктор медичних наук, професор

Ничитайло Михайло Юхимович,

Національний інститут хірургії та трансплантології

імені О. О. Шалімова НАМН України,

головний науковий співробітник відділу лапароскопічної хірургії
та холелітіазу

доктор медичних наук

Копчак Костянтин Володимирович,

Національний інститут раку МОЗ України,

провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення
пухлин органів черевної порожнини

Захист відбудеться «11» червня 2019 р. о 15⁰⁰ годині в аудиторії № 3 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « 08 » травня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



М. М. Гвоздяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема лікування раку підшлункової залози (РПЗ) залишається актуальною і не до кінця вирішеною. Результат аналізу сучасних літературних джерел відносно злоякісних захворювань підшлункової залози (ПЗ) свідчить про стабільне зростання показників захворюваності на РПЗ з кожним роком у всіх країнах, незалежно від рівня економічного та соціального розвитку. Показники захворюваності на РПЗ складають 11,3 на 100 тис. населення, що відповідає 8 місцю серед всіх злоякісних новоутворень у чоловіків та 10 місцю у жінок. З числа вперше виявлених захворювань на РПЗ у 2017 році мали I–II стадію – 32,3 %, III стадію – 13 %, IV – 37,9 %, невизначена стадія – 15,8 % (Бюлетень Національного канцер-реєстру України №19 – 2016–2017).

Показники виживаності при РПЗ залишаються низькими: загальна 5-річна виживаність пацієнтів з РПЗ складає близько 6 % (Epidemiology of pancreatic cancer. Milena Ilic. et al., 2016). На ранніх стадіях діагностується 9,4 % випадків, 5-річна виживаність становить 29,3 %. На пізніх стадіях діагностується 52 % випадків, 5-річна виживаність складає 2,6 % (Канцер-реєстр Національного інституту раку США 2012–2016).

Враховуючи високий відсоток виявлення РПЗ на пізніх стадіях захворювання є актуальним покращення показників виживаності та якості життя у даного контингенту хворих. Вирішення цієї проблеми у наш час фахівці пов'язують з розробкою комбінованих методів лікування. Використання кріоабляції в поєднанні з хіміотерапією пухлин ПЗ є перспективним, а в ряді випадків єдиним, що дозволяє продовжити життя хворим, затримати ріст та розвиток пухлинної тканини, усунути або зменшити інтенсивність больового синдрому. На сучасному етапі в Україні не проводяться роботи по впровадженню кріотехнологій в лікуванні пухлин ПЗ.

В світовому досвіді, кріохірургічне лікування РПЗ, особливості його застосування та ефективність дії кріогенних температур на тканину та пухлину ПЗ, недостатньо вивчені, нечітко сформульовані показання та протипоказання для

застосування методики кріоабляції, не визначені часові режими в залежності від локалізації пухлини, результативність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Розробка та вдосконалення методів комплексного лікування захворювань органів черевної порожнини із застосуванням кріотехнологій» (державний реєстраційний № 0111U005406).

Мета та завдання дослідження. Покращити результати комплексного лікування хворих на пухлинні ураження підшлункової залози шляхом розробки та впровадження кріохірургічного лікування.

Відповідно до мети поставлені наступні **завдання**:

1. В експерименті дослідити деструктивну дію кріогенних температур на тканину підшлункової залози.
2. Вивчити патоморфоз пухлин підшлункової залози у хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози після кріоабляції та встановити оптимальні часові режими кріовпливу.
3. Встановити показання та протипоказання до застосування кріохірургічної методики у хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози.
4. Розробити алгоритм та нові методи кріохірургічного лікування у хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози, обґрунтувати їх клінічну ефективність.
5. Оцінити ефективність впровадженої тактики комплексного лікування хворих на пухлинні ураження підшлункової залози з застосуванням кріогенних температур.

Об'єкт дослідження. Розповсюджені форми раку підшлункової залози, що підлягають симптоматичному та паліативному лікуванню.

Предмет дослідження. Морфологічні зміни тканини та пухлини підшлункової залози після кріохірургічного лікування.

Методи дослідження. Клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів та їх теоретичне значення. В дисертаційній роботі на підставі проведених досліджень розроблені нові підходи лікування хворих на пухлини ПЗ після паліативного та симптоматичного хірургічного лікування з використанням кріотехнологій, розроблені та впроваджені в клінічну практику нові хірургічні методики.

Вперше визначені часові режими кріодії на злоякісні пухлини ПЗ завдяки математичному моделюванню.

Доведено, що кріоабляція незміненої ПЗ призводить до розвитку гострого панкреатиту. Визначено кріопатоморфоз пухлини ПЗ в різні терміни післяопераційного періоду. Розроблено нові хірургічні методики, які дозволили знизити ризик післяопераційного панкреатиту при кріоабляції нерезектабельних пухлин ПЗ.

Встановлені протипоказання до застосування кріоабляційної методики враховуючи ступінь проростання судинної стінки пухлиною.

Науково обґрунтовано, що застосування розроблених кріохірургічних методів в лікуванні пацієнтів з РПЗ, при паліативних та симптоматичних операціях, дозволяє покращити якість життя, зменшити больовий синдром, збільшити можливість радикальності оперативного втручання.

Практичне значення одержаних результатів та їх впровадження у практику. Практична цінність роботи полягає в створенні комплексного підходу, щодо лікування хворих з пухлинами ПЗ з використанням кріохірургічної методики.

Отримані дані по розрахунку часу кріодії на пухлину ПЗ, є принциповими для вибору ефективних часових режимів кріоабляції.

Розроблена тактика кріохірургічного лікування хворих на злоякісні пухлини ПЗ з інвазією магістральних судин дозволяє знизити летальність, покращити якість життя та виживаність. Обґрунтовані та впровадженні оригінальні хірургічні втручання, спрямовані на профілактику розвитку післяопераційного панкреатиту

після кріоабляції пухлин ПЗ, зниження дисемінації пухлинних клітин та розширення радикальності оперативного втручання.

Нові хірургічні втручання з використанням кріоабляції впроваджені в практику Київського Центру хірургії захворювань печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози імені В.С. Земскова на базі Київської міської клінічної лікарні № 10.

Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Автором особисто здійснено патентний пошук і аналітичний огляд світової літератури, проведено відбір та анкетування тематичних хворих. Здобувачем розроблено лікувальний алгоритм ведення хворих на РПЗ після кріохірургічного лікування. Усі матеріали, викладені в дисертації, отримані здобувачем особисто. Автор брав участь в клініко-експериментальних, лабораторних, інструментальних, клінічних дослідженнях та хірургічних втручаннях у хворих досліджуваних груп. Дисертантом самостійно проведено статистичний аналіз результатів дослідження, здійснено оцінку ефективності та узагальнення результатів лікування, сформульовані висновки і практичні рекомендації. За особистою участю автора розроблені та вдосконалені методики виконання кріоабляції пухлин ПЗ на які отримано 4 патенти України на корисну модель, підготовлені статті до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях, конгресах, з'їздах: на 16-му світовому міжнародному конгресі спілки кріохірургів (м. Відень, Австрія, 2011); на 17-му світовому міжнародному конгресі спілки кріохірургів з участю першого азіатського-тихоокеанського форуму діагностики, лікування та профілактики раку (о. Балі, Індонезія, 2013); на другій Міжнародній науково-практичній конференції «Кріохірургія. Сучасні методи та інноваційні технології» (м. Санкт-Петербург, Росія 2012); XXIII з'їзд хірургів України (м. Київ, 2015); XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова (м. Київ, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 27 наукових робіт, в тому числі 15 статей у наукових фахових виданнях України, з них 4 статті у виданнях України, які включені до міжнародних науко-метричних баз, в тезах конгресів європейських асоціацій – 3 роботи, в тезах з'їздів хірургів, науково-практичних конференцій, конгресах – 5 робіт, 4 деклараційних патентів України на корисну модель.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках друкованого тексту, написана за класичною схемою, складається з вступу, огляду літератури, характеристики об'єктів і методів дослідження, 5-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який складається з 169 наукових джерел, з них кирилицею – 52, латиною – 117 джерел, 5-х додатків. Матеріал дисертаційної роботи ілюстрований 48 рисунками, 12 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

В основу роботи покладено аналіз клінічного матеріалу результатів лікування 93 хворих на РПЗ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі хірургії захворювань печінки, підшлункової залози та жовчних шляхів імені В. С. Земскова на базі Київської міської клінічної лікарні № 10, що є клінічною базою кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця за період з 2006 по 2017 роки. Робота складалась з трьох основних етапів.

На першому етапі було проведене експериментальне дослідження основною метою якого було вивчення патоморфозу тканини ПЗ після кріоабляції в різні терміни післяопераційного періоду. Матеріалом нашого дослідження служили зразки тканини ПЗ 20-ти білих статевозрілих щурів. Постановка експерименту відповідала загальним етичним принципам експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики. Комісія з питань етики НМУ імені О. О. Богомольця (протокол засідання № 64 від 30.05.2012 р.).

Тварин наркотизували тіопенталом натрію. Кріоабляцію ПЗ виконували рідким азотом -180°C з експозицією 4–5 хв. Досліджуваних тварин забивали через 2 доби, а також 1, 2 і 3 тижні після постановки експерименту. Протягом часу експерименту вижили всі щурі. Тобто факт заморожування тканини не призводить до летальних наслідків ні в ”гострому”, ні в “хронічному” періоді експерименту. На етапах альтерації (2-га доба), ексудації (1-й тиждень) ще можна було розпізнати окремі наслідки кріо-впливу. В морфології змін в ПЗ на кінець 1-го тижня мали всі характеристики гострого некротичного панкреатиту. Починаючи з середини-кінця другого тижня, фібропродуктивні та репаративні процеси домінують над процесами деструктивними та дегенеративними, зменшуються набрякові та циркуляторні явища. Проліферативні зміни носять звичайний характер і відповідають тим морфологічним змінам, які нам відомі на клінічному аутопсійному та операційному матеріалі при хронічному дегенеративному панкреатиті. В подальшому це стало основою в розробці нових оперативних втручань, спрямованих на профілактику післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин ПЗ.

Другий етап роботи мав за мету розробку формули часу кріодії на пухлину ПЗ в залежності від локалізації, лікувального алгоритму при РПЗ. Вдосконалення відомих та розробку нових оперативних втручань, спрямованих на профілактику післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин ПЗ, зниження дисемінації пухлинних клітин та розширення радикальності оперативного втручання.

Так, виходячи із формули, наведеної у Патютко, Котельніков 2007 р., стосовно того, що «...розміри зони заморожування і зв'язаної з нею зони некрозу визначаються підведеною «дозою холоду» (Dz), яка пропорційна добутку площі контакту інструменту з тканиною (Sk), температури (Tk) і часу кріодії (tk)...», визначене наступне співвідношення:

$$Dz = \tau, tk).$$

Після переформатування вищенаведеної формули, відносно показника (tk), було отримано співвідношення:

$$tk = k, Sk).$$

На основі вищезазначеної формули розроблені регресійні (економетричні) моделі. Рівняння розроблених моделей отримані для 11 позицій зміни часу кріодії в інтервалі від 0 до 5 хвилин при температурі заморожування мінус 180°C та застосуванням аплікаторів, відповідно, з діаметрами 30 мм та 40 мм.

З метою профілактики післяопераційного панкреатиту головки ПЗ при пухлині тіла, нами було розроблено та впроваджено в клінічну практику оперативне втручання, що полягало в транссекції головки ПЗ з кріоабляцією пухлини тіла та хвоста. З метою профілактики післяопераційного панкреатиту тіла, хвоста при кріоабляції пухлини головки ПЗ розроблене нове оперативне втручання, що полягає в тому, що на першому етапі операції проводять транссекцію ПЗ на рівні перешийка з накладанням П-подібних швів на проксимальну та дистальну кукси залози з наступним виконанням кріоабляції нерезектабельної пухлини головки ПЗ та обов'язковою дуоденектомією 2/3 її окружності. Під визначенням «транссекція» розуміли повне перетинання паренхіми ПЗ на рівні перешийка. З метою попередження дисемінації пухлинних клітин при хірургічному лікуванні раку головки ПЗ, було розроблено та впроваджено в клінічну практику оперативне втручання, що передбачає лігування артеріальних та венозних судин, які здійснюють кровопостачання ПЗ, виконання кріоабляції пухлини з наступною її мобілізацією та видаленням. Хворим з тотальним ураженням ПЗ, що є фактором несприятливого наслідку тотальної панкреатектомії (ТПЕ), з метою профілактики тяжких порушень, нами був розроблений та впроваджений в клінічну практику спосіб виконання ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ та застосуванням цитотоксичних агентів в післяопераційному періоді.

Розроблено лікувальний алгоритм при РПЗ (рис. 1).

На третьому етапі роботи, ґрунтуючись на даних, отриманих на попередніх етапах дослідження, було застосовано на практиці лікувальний алгоритм при РПЗ, встановлені показання та протипоказання до застосування кріохірургічної методики у хворих з пухлинними ураженнями ПЗ, визначено характер морфологічних змін в пухлині ПЗ, яка підлягала кріоабляції.

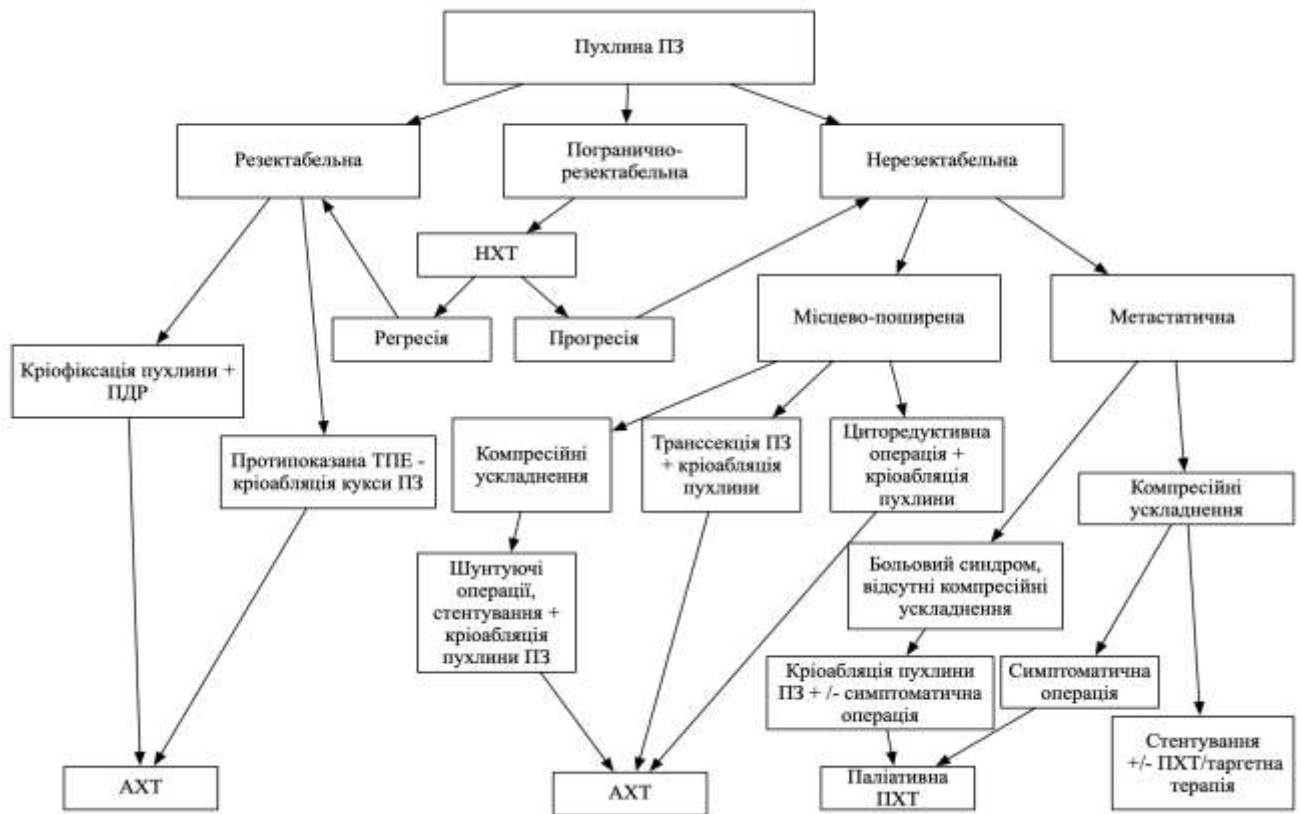


Рис. 1. Лікувальний алгоритм при РПЗ

В дослідження включено 93 хворих, яких було розділено на дві групи: група I (основна) – 48 хворих на РПЗ, яким виконувалися оперативні втручання з використанням кріоабляційної методики. Група II (порівняльна) – 45 хворих на РПЗ, яким виконувалися оперативні втручання без використання кріоабляційної методики. Кожна з груп була розділена на дві підгрупи. Пацієнти I групи розділені на підгрупу Ia та Ib, Ia – 23 хворих на РПЗ з нерезектабельними пухлинами (T4N1M0-1), яким виконувалась кріоабляція пухлини РПЗ (тіла, хвоста, тотальне ураження) як самостійний метод та в комбінації з шунтуючими операціями; Ib – 25 хворих на РПЗ (T3-4N0-1M0-1), яким виконані паліативні хірургічні втручання, R-2 резекції в комбінації з кріоабляцією. Пацієнти II групи розділені на підгрупу IIa та IIб, IIa – 21 хворих на РПЗ з нерезектабельними пухлинами (T4N1M0-1), яким виконана експлоративна лапаротомія або симптоматичні операції без використання кріоабляційної методики; IIб – 24 хворих на РПЗ (T3-4N0-1M0-1), яким виконані паліативні оперативні втручання, R1-2 резекції без використання кріоабляційної методики. Паліативні резекції носили вимушений циторедуктивний характер, оскільки проводились за

життєвими показами у пацієнтів з ускладненнями пухлинного процесу (розпад пухлини з шлунково-кишковою кровотечею тощо), на фоні важкого загального стану, що не дозволяло розширити радикальність оперативного втручання. В основу розподілу хворих покладений вид оперативного втручання, який було застосовано в кожній підгрупі.

Групи дослідження статистично не відрізнялись за віковими, гендерними показниками, характером основної та супутньої патології, що дозволило проводити порівняльний аналіз результатів лікування між групами. Порівняльний аналіз хворих проводився між підгрупами Ia з IIa та Ib з IIb.

Середній вік хворих підгрупи Ia складав $61,4 \pm 11,5$ р., підгрупи IIa – $54,4 \pm 12,4$ р. ($p_{Ia-IIa} = 0,06$), підгрупи Ib – $56,3 \pm 12,1$ р. та підгрупи IIb – $54,7 \pm 9,6$ р. ($p_{Ib-IIb} = 0,612$). Із загальної кількості хворих чоловіків – 51 (54,8 %) і жінок – 42 (45,1 %), середній вік хворих складав $56,7 \pm 11,4$ років.

У 34 (36,6 %) хворих пухлина уражала головку ПЗ, головку та тіло – 5 (5,4 %) хворих, тіло – 21 (22,6 %) хворий, тіло та хвіст – 13 (14 %), хвіст – 2 (2,1 %), тотальне ураження ПЗ – у 18 (19,4 %) хворих.

Розмір пухлини за даними УЗД, МРТ, СКТ коливався від 3,5 до 8 см в діаметрі. Медіана розміру пухлини склала $4,5 \pm 1,5$ см.

Тривалість спостереження за оперованими хворими склала 26 міс. (7–98 міс.). Для оцінки якості життя хворих використовували опитувальник MOS-SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36 – дослідження медичних результатів – SF-36) (Ware J. E., 1992). Дослідження проводили через 1, 3, 6 міс., 1, 2, 3 та 5 роки після операції. Вибір термінів отримання відповідної інформації визначався строками медико-соціальної реабілітації.

Ступінь больового синдрому оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (Visual Analog Scale, VAS) і цифровою рейтинговою шкалою (Numerical Rating Scale, NRS). Ступінь хірургічних ускладнень оцінювали за класифікацією Clavien-Dindo 1992 р. Класифікація включає V ступенів ускладнень.

Протокол мікроскопічного дослідження при РПЗ містив верифікацію гістологічного типу пухлини, ступінь злоякісності (диференціювання). В роботі

використана TNM класифікація злоякісних пухлин ПЗ Міжнародного протиракового союзу (7-а редакція 2009 рік), у всіх хворих морфологічно пухлина була представлена аденокарциномою різного ступеня диференціювання.

Повна інформація щодо кожного хворого, який був залучений до дослідження, зібрана в електронній базі даних. Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA v7.0. Порівняльний аналіз за якісними ознаками проведений з використанням критерію χ^2 з поправкою Йейтса чи точного критерію Фішера. Описова статистика містила розрахунок медіани, мінімального і максимального значення ознак. Різниця між ознаками вважалася статистично достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті комплексного аналізу результатів лікування хворих з пухлинними ураженнями ПЗ за допомогою розробленої тактики хірургічного лікування, що врахувала клінічну успішність, загальну ефективність застосованих хірургічних технологій, слід виділити наступні положення.

Були здійснені розрахунки часу кріодії на пухлину ПЗ, які показали наступне. Час кріодії при температурі заморожування мінус 180°C та площі контакту інструменту з тканиною, з діаметром 30 мм відповідно підведеної «دوزи холоду» становить:

якщо $Dz180_30 = 55$, то $T180_30 = 7,12$ (хв).

А відповідно, з діаметром 40 мм згідно підведеної «دوزи холоду» становить:

якщо $Dz180_40 = 66$, то $T180_40 = 7,04$ (хв).

Дані розрахунки часу кріоабляції пухлинних уражень в ділянці тіла та хвоста ПЗ є оптимальними. В ділянці головки, час кріоабляції потрібно збільшувати до 10 хв, що зумовлено більш інтенсивним кровопостачанням. Необхідність зазначеної розробки та доцільність цих моделей зумовлено тим, що отримані в результаті розрахунки надали додаткову інформацію для виявлення змістовних факторів та оцінки їх впливу на показник часу кріодії та подальшого використання в практиці.

Післяопераційна летальність в підгрупі Іа склала 8,6 % (померло 2 хворих), в підгрупі Іа – 4,7 % (помер 1 хворий) ($p = 0,37$), підгрупі Іб – 20,0 % (померло 5 хворих), підгрупі Іб – 25,0 % (померло 6 хворих) ($p = 0,675$). Загальна летальність 15 % (14 хворих). Частота ускладнень з приводу яких були виконані повторні операції у хворих підгрупи Іа склала 21,7 % (5 ускладнень із 23 хворих), у хворих підгрупи Іб – 56,0 % (14 ускладнення із 25 хворих), у хворих підгрупи Іб – 29,1 % (7 ускладнень із 24 хворих). Отже, відносний ризик розвитку ускладнень, що обумовили проведення релапаротомій в підгрупі Іб визначена тенденція до підвищення показника у 3,1 рази порівняно з підгрупою Іб – відношення шансів $OR_{Ib/IIb} = 3,1$ (95 %ДІ: 0,80–12,0), $p = 0,058$.

Досліджено препарати пухлини ПЗ у хворих підгрупи Іа на нерезектабельний РПЗ, де була виконана її кріоабляція в термін 10 діб – 8 міс. після операції. При визначенні характеру морфологічних змін пухлини ПЗ, яка підлягала кріоабляції, було виявлено суттєве зниження життєздатності пухлинних клітин, розвиток на ранніх термінах дисциркуляторно-некротичних, а потім – склероатрофічних процесів екзокринної паренхіми при збереженні ділянок ендокринної паренхіми, що попереджує розвиток важких метаболічних порушень в післяопераційному періоді. При оцінці виявлених морфологічних змін встановлено, що кріоабляція призводить до розвитку асептичного некрозу пухлини, та, при лізисі і абсорбції некротичних мас, – розвитку процесів фіброзу та склерозу ПЗ.

Хірургічне втручання в об'ємі ПДР з кріоабляцією кукси ПЗ було виконано у 9(36 %) хворих підгрупи Іб. Вкрай важливим є експрес-морфологічна верифікація пухлинного процесу в куксі ПЗ. При проведенні кріоабляції неуразеної пухлиною тканини ПЗ спостерігали розвиток важкого некротичного панкреатиту кукси (2 випадки у хворих підгрупи Іб з дрібними осередками пухлини) з арозивними кровотечами, та летальними наслідками.

Рівень больового синдрому згідно VAS в підгрупі Іа через 2 тижні після операції складав 2.4, аналогічний показник залишався через 4, 8 та 12 тижнів після операції. В підгрупі Іа через 2 тижні після операції складав 5.2, аналогічний показник залишався через 4 тижні, збільшуючись через 8 та 12 тижнів до 6.7.

МРТ та КТ, виконані через 3 міс. після операції в підгрупі Іа, у всіх пацієнтів показали некроз пухлини різного ступеню. Повної відповіді пухлини в підгрупі Іа, відповідно критеріям RECIST, не спостерігалась в жодного пацієнта, частковий – у 47,6 % (10/21), стабілізація процесу – 38,1 % (8/21), прогресія пухлини – 14,3 % (3/21). В підгрупі Іа ці показники склали 0 % (0/20), 20 % (4/20), 35 % (7/20), 45 % (9/20). Відносний ризик прогресії пухлин в підгрупі Іа у порівнянні з підгрупою Іа нижче на 80,0 % – відношення шансів $OR_{Ia/IIa} = 0,20$ (95 % ДІ: 0,03-1,0), $p = 0,031$. Середній термін спостереження за хворими підгрупи Іа та Іа склав 16 міс. (4–42 міс.), медіана виживаності в підгрупі Іа – 9,7 міс., в Іа – 16 міс. В підгрупі Іа 1-, 2- та 3- річна виживаність склала 74 %, 47 % та 13 %. В підгрупі Іа 1, 2- та 3- річна виживаність склала 38 %, 9,5 % та 0 % відповідно. Фактори, які негативно впливають на виживаність, є наявність метастазів в печінку, асцит, ранні післяопераційні ускладнення. Порівняльний аналіз виживаності хворих в підгрупах Іа та Іа наведено на рис. 2.

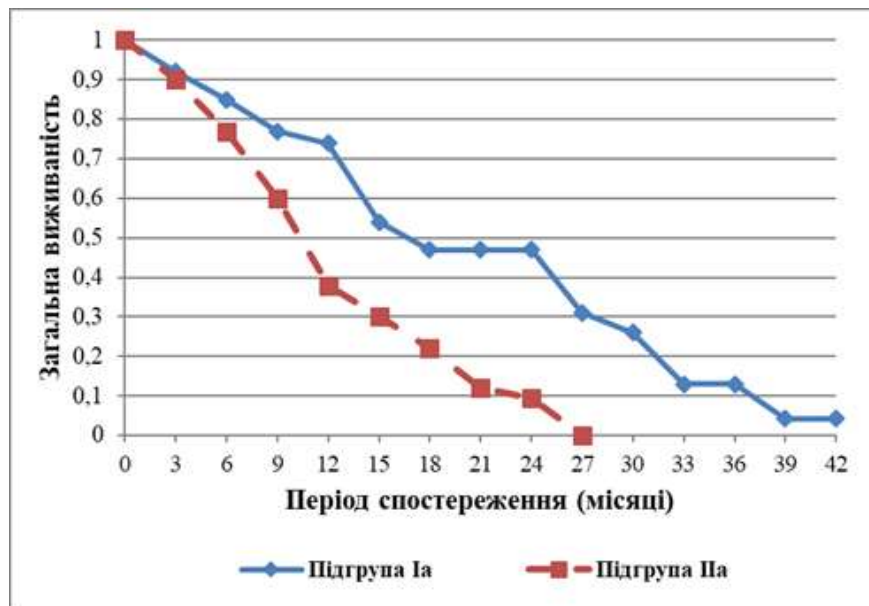


Рис. 2. Порівняльний аналіз виживаності хворих в підгрупах Іа та Іа

Вірогідність виживаності за вказаний період майже в 2,4 рази вище в підгрупі Іа у порівнянні з підгрупою Іа – *Hazard ratio* $HR = 2,39$ (1,51–3,78); $p = 0,001$. Показники якості життя за SF-36 як по фізичним, так і психологічним доменам, були суттєво вищі у хворих підгрупи Іа, що в першу чергу пов'язано зі зменшенням больового синдрому. В підгрупі Іа всі пацієнти відмічали

прогресуюче зниження якості життя за усіма модулями, у той час як хворі підгрупи Іа визначали позитивні “помірні зміни” в загальному стані здоров’я на 8 та 12 тижні спостереження.

Оцінені віддалені результати резекції ПЗ з втручанням на магістральних судинах. Нами спостерігалася висока післяопераційна летальність при виконанні операцій в об’ємі проксимальної резекції ПЗ з резекцією та протезуванням ворітної вени та/чи верхньої брижової вени (підгрупа Пб – 3/9 (33 %), з них після ПДР – 1 хворий, внаслідок серцево-судинної та печінкової недостатності, при цьому тромбоз судинного трансплантату спостерігали лише в 1 випадку після ТПЕ в підгрупі Пб. Неприятливими є і віддалені результати проведених операцій, що полягали у відсутності/суттєвому зниженні кровотоку через протез на 8–14 міс після операції – 3/6 (50 %) в підгрупі Пб. У всіх оперованих хворих були наявні ознаки портальної гіпертензії та транзиторного асцити. Враховуючи такі наслідки судинних резекцій, для покращення віддалених результатів лікування хворих, а також з метою збільшення радикальності оперативного втручання, нами був розроблений та впроваджений в клінічну практику метод кріоабляції стінки судини, ураженою пухлиною (22 хворих підгрупи Іб, летальність склала 9 %, померло 2 хворих).

Вдосконалення хірургічних технологій із застосуванням кріоабляції резидуальної пухлини магістральних судин при проведенні паліативних резекцій підшлункової залози дозволило знизити післяопераційну летальність до 9 %, в порівнянні з резекцією і протезуванням судин, де летальність склала 33 % ($p = 0,016$). Визначено, що протипоказанням до виконання кріоабляції є повне проростання судинної стінки пухлиною, оскільки це суттєво збільшує ризик арозивних кровотеч в післяопераційному періоді.

1–, 3–, 5– річна виживаність в підгрупі Іб склала 76 %, 48 %, і 16 %, медіана виживаності 29 міс., а в підгрупі Пб – 66,7 %, 37,6 % і 12,5 %, медіана виживаності 22 міс., відповідно. В підгрупі Іб 4 хворих мали тривалість життя більше 5 років, серед яких 2 пацієнта живуть 7 та 8 років. В підгрупі Пб 5-ти річний період прожили 3 пацієнта, серед яких один пацієнт прожив 6 років (рис.3).

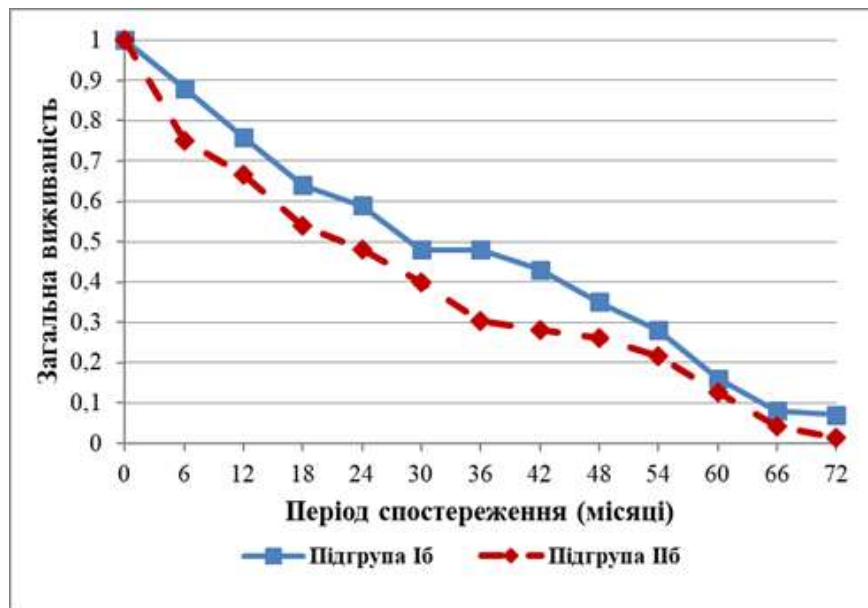


Рис. 3. Порівняльний аналіз виживаності хворих в підгрупах Іб та Іб

Вірогідність виживаності за 5-річний період в підгрупі Іб перевищує аналогічні показники підгрупи Іб – *Hazard ratio* (Іб/Іб) $HR = 2,15(1,1-3,6)$; $p = 0,022$.

Якість життя хворих в підгрупі Іб та Іб поступово зростала протягом першого року спостереження і суттєво не змінюється протягом наступних трьох років спостереження

Таким чином, застосування розробленого алгоритму кріохірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози при симптоматичних, паліативних оперативних втручаннях показало їх клінічну ефективність.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведене теоретичне узагальнення та вирішення наукового завдання кріохірургічного лікування хворих з пухлинними ураженнями підшлункової залози, яке полягає у вивченні патоморфозу тканини та пухлини підшлункової залози після кріоабляції, математичному обґрунтуванні часу кріодії після проведених досліджень, розробкою нових хірургічних втручань, покращення якості життя та збільшення виживаності хворих.

1. Вплив кріогенних температур на незмінену тканину підшлункової залози викликає розвиток гострого панкреатиту.

2. Кріоабляція пухлини призводить до зниження життєздатності пухлинних клітин, розвитком в ранні терміни дисциркуляторно-некротичних, а потім – склероатрофічних процесів.

На основі розробленої формули, математичного аналізу регресійних рівнянь економіко-математичних моделей та спостережень встановлено, що час ефективної кріодії на злоякісні пухлини підшлункової залози в ділянці тіла та хвоста становить – 7 хв. В ділянці головки підшлункової залози, що зумовлено більш інтенсивним кровопостачанням – 10 хв.

3. Встановлено, що показаннями до виконання кріоабляції є нерезектабельні пухлини підшлункової залози, резидуальні пухлини судинних структур, R1-2 резекції. Визначено, що протипоказанням до виконання кріоабляції є повне проростання судинної стінки пухлиною, оскільки це суттєво збільшує ризик арозивних кровотеч в післяопераційному періоді.

4. Розроблені хірургічні методики, які включають застосування кріоабляції резидуальної пухлини магістральних судин при проведенні паліативних резекцій підшлункової залози, дозволили знизити післяопераційну летальність до 9 %, в порівнянні з резекцією і протезуванням судин, де летальність склала 33 %. Методика транссекції підшлункової залози дозволила уникнути післяопераційного панкреатиту після кріоабляції пухлин підшлункової залози різних локалізацій. Кріоабляція кукси підшлункової залози після проксимальної R1-2 резекції дозволила уникнути виконання тотальної панкреатектомії, збільшити можливості радикальності оперативного втручання та виживаності хворих, покращити якість життя.

5. Застосування кріоабляційних технологій при паліативних оперативних втручаннях та R-2 резекціях дозволило покращити якість життя хворих та поліпшити показники 1-, 3-, 5- річної виживаності з 66,7 %, 37,5 % і 12,5 % до 76 %, 48 %, і 16 % відповідно, а медіану виживаності з 22 до 29 місяців.

Впровадження кріохірургічної методики в комбінації з симптоматичними операціями, як компоненту комбінованого лікування, дозволило покращити показники 1-, 2- та 3- річної виживаності з 38 %, 9,5 % та 0 %, до 74 %, 47 % та

13 % відповідно. А медіану виживаності з 9,7 місяців до 16 міс. Зменшити больовий синдром згідно VAS (вихідний рівень больового синдрому 4,3) до 2,4 та поліпшити відповідь пухлини на лікування через 3 місяці, які відповідно критеріям RECIST 1.1, які в групі без застосування кріоабляції склали: часткова відповідь – у 20 % хворих, стабілізація процесу – 35 %, прогресія пухлини – 45 %, а із застосуванням кріоабляції – 47,6 %, 38,1 %, 14,3 % відповідно.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дронов А. И. Исторические аспекты физиологии оперированной поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 127–137. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

2. Дронов О. І. Профілактика дисемінації клітин злоякісних пухлин підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко, Є. С. Козачук // Хірургія України. – 2013. – № 1. – С. 92–99. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, оцінив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

3. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики при пухлинах підшлункової залози та органів малого тазу з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, С. В. Земсков, О. А. Скомаровський, Р. Д. Добуш, Ю. П. Бакунець // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2014. – Вип. 2(50). – С. 54–61. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні статті).*

4. Дронов О. І. Синдром мальасиміляції після резекцій підшлункової залози: патоморфологічні особливості, діагностика та лікування / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2011. – Вип. 1(33), том 11. – С. 52–56.

5. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Клиническая онкология, специальный вып. I. – 2011. – С. 23–26.

(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).

6. Дронов О. І. Вибір хірургічної тактики у хворих з злоякісними новоутвореннями органів біліопанкреатодуоденальної зони з ураженням магістральних судин / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач, Д. Л. Любенко // Клінічна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 14.
(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).

7. Дронов О. І. Хірургічні та онкологічні проблеми лікування раку підшлункової залози, ускладненого жовтяницею / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Університетська клініка. – 2007. – № 1 (том 3). – С. 37–41. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

8. Дронов О. І. Кріоабляція в комплексному лікуванні хворих на поширений рак підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, А. І. Горлач // Хірургія України. – 2008. – № 4 (додаток 2). – С. 23–25. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

9. Дронов О. І. Лікування раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 1. – С. 58–61.

10. Дронов А. И. Комплексное лечение рака поджелудочной железы / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науково-практичний журнал. Український Журнал Хірургії. – 2011. – №4(13). – С. 20–24.

11. Дронов О. І. Роль кріоабляції в поєднанні з паліативною резекцією в комплексному лікуванні місцевопоширеного та метастатичного раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Клінічна хірургія. – 2007. – № 5–6. – С. 7–8. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

12. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в комплексному лікуванні раку підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вісник

Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2007. – С. 114–117.

13. Дронов А. И. Хронический панкреатит как фактор риска развития рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Д. И. Хоменко, А. А. Скомаровский, А. И. Горлач, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, А. В. Дзыгар // Хірургія України. – 2013. – № 3. – С. 112–116. *(Дисертант здійснив аналіз літературних даних, систематизував первинну медичну інформацію).*

14. Козачук Є. С. Кріохірургічна абляція вогнищевої патології печінки злоякісного генезу / Є. С. Козачук, Р. Д. Добуш, Д. Л. Любенко, П. П. Бакунець, К. О. Задорожна // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 4. – С. 28–30. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, узагальнив результати досліджень, підготував статтю до друку).*

15. Дронов О. І. Повторні та реконструктивні операції після резекцій підшлункової залози / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина, випуск 2 (41). – 2011. – С. 75–80.

16. Патент 122374 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту головки підшлункової залози при кріоабляції нерезектабельної пухлини тіла, хвоста / О. І. Дронов, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, П. П. Бакунець; № у 2017 04422; заявл. 04.05.2017; опубл. 10.01.2018; Бюл. № 1. *(Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід).*

17. Патент 122375, Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб профілактики післяопераційного панкреатиту тіла, хвоста при кріоабляції нерезектабельної пухлини головки підшлункової залози / О. І. Дронов, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, П. П. Бакунець; № у 2017 04423; заявл. 04.05.2017; опубл. 10.01.2018; Бюл. № 1. *(Дисертант здійснив патентний пошук, оформив заявку на винахід).*

18. Патент 35416 Україна, МПК А61В 17/00. Спосіб лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, А. І. Горлач, Р. Д. Добуш; № у 2008 08240; заявл. 18.06.2008; опубл. 10.09.2008; Бюл. № 17.

(Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід).

19. Патент 23954 Україна, МПК А61В 18/02. Спосіб лікування раку головки підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш; № у 2007 01603; заявл. 15.02.2007; опубл. 11.06.2007; Бюл. № 8. *(Дисертант здійснив патентний пошук, розробку та впровадження запропонованого способу, оформив заявку на винахід).*

20. Dronov A. I. Cryosurgery for multimodal treatment of advanced abdominal and pelvic malignancies / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush // International Society of Cryosurgery. – 16th World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29th – November 2th. – 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 160.

21. Dronov A. I. Cryochemotherapy in treatment of the patients with advanced pancreatic cancer / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush // International Society of Cryosurgery. – 16th World Congress of the ISC. – Congress Book. – October 29th – November 2th. – 2011. – Hofburg, Vienna, Austria. – P. 151–152.

22. Dronov A. I. Tumor cryoablation combined with palliative surgery in the treatment of borderline resectable and unresectable pancreatic cancer / A. I. Dronov, Ye. A. Kryuchyna, R. D. Dobush, A. I. Gorlach // International Society of Cryosurgery. – 17th World Congress of the International Society of Cryosurgery. – Congress Book. – December 11th – 13th. – 2013. – Bali, Indonesia. P. 151–152. *(Дисертант провів обстеження та лікування хворих, систематизував отримані результати, сформулював висновки).*

23. Дронов А. И. Использование криохирургических технологий в комбинированном лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина, Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирurgia. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Росія, Санкт-Петербург. – С. 19–21.

24. Дронов А. И. Криохирургические технологии в лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы с опухолевой инвазией магистральных сосудов и тотальным поражением железы / А. И. Дронов, Е. А. Крючина,

Р. Д. Добуш // Вторая Международная научно-практическая конференция «Криохирургия. Современные методы и инновационные технологии». – 2012. – Росія, Санкт-Петербург. – С. 22–25.

25. Дронов О. І. Кріохірургічні технології в абдомінальній хірургії / О. І. Дронов, С. В. Земсков, Є. А. Крючина, П. П. Бакунець, Р. Д. Добуш, Д. І. Хоменко, Є. С. Козачук // XXIV з'їзд хірургів України, присвячений 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова. – 26–28 вересня 2018. – Київ. – С. 569–570. *(Дисертант здійснив аналіз літературних даних, систематизував первинну медичну інформацію).*

26. Дронов О. І. Тотальна панкреатектомія в хірургії злоякісних новоутворень підшлункової залози / О. І. Дронов, Є. А. Крючина, Р. Д. Добуш, С. В. Земсков, П. П. Бакунець // Матеріали XXIII з'їзду хірургів України. – 2015. – Київ. – С. 87–88. *(Дисертант брав участь у зборі матеріалу, статистичній обробці та аналізі отриманих результатів, написанні тексту статті).*

27. Добуш Р. Д. Механізми деструкції тканин при застосуванні низьких температур / Р. Д. Добуш, К. О. Ліходеє, Є. С. Козачук // Український науково-медичний молодіжний журнал. Тези конференції. Спеціальний випуск. – 2012. – № 1. – С. 137–138.

АНОТАЦІЯ

Добуш Р. Д. Хірургічне лікування хворих із пухлинними ураженнями підшлункової залози з застосуванням кріотехнологій. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, 2019.

Метою дисертації є покращення результатів комплексного лікування хворих із пухлинними ураженнями підшлункової залози шляхом розробки та впровадження кріохірургічного лікування. Проаналізовані віддалені результати лікування 93 хворих на рак підшлункової залози, які підлягали симптоматичному та паліативному хірургічному втручанню. Встановлено, що час кріодії на злоякісні пухлини підшлункової залози в ділянці тіла та хвоста становить – 7 хв.,

головки – 10 хв. Розроблені нові оперативні втручання, спрямовані на профілактику післяопераційного панкреатиту після кріоабляції, зниження дисемінації пухлинних клітин та розширення радикальності оперативного втручання. Застосування алгоритму кріохірургічного лікування пухлин підшлункової залози покращило результати лікування: з симптоматичними втручаннями показник медіани виживаності хворих з 9,7 до 16 місяців; з паліативними та R-2 резекціями – з 22 до 29 місяців; кріоабляція резидуальної пухлини магістральних судин знизилася післяопераційну летальність до 9 %, в порівнянні з резекцією і протезуванням судин, де летальність склала 33 %.

Ключові слова: рак підшлункової залози, кріоабляція пухлин підшлункової залози.

АННОТАЦІЯ

Добуш Р. Д. Хирургическое лечение больных с опухолевыми поражениями поджелудочной железы с использованием криотехнологий. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МОЗ Украины, г. Киев, 2019.

Цель диссертации – улучшить результаты комплексного лечения больных с опухолевыми поражениями поджелудочной железы путем разработки и внедрения криохирургического лечения.

Проанализированы результаты лечения 93 больных с раком поджелудочной железы, после паллиативного и симптоматического хирургических вмешательств. Проведено экспериментальное исследование, целью которого было изучение патоморфоза ткани поджелудочной железы после криоабляции в разные сроки послеоперационного периода. Доказано, что криоабляция неизменной ткани поджелудочной железы приводит к развитию острого панкреатита. На основе выведенной формулы, математического анализа было установлено, что оптимальное время криовоздействия на злокачественные опухоли поджелудочной

железы в области тела и хвоста составило 7 минут, в области головки – 10 минут, что обусловлено более интенсивным кровоснабжением.

Разработаны новые оперативные вмешательства, направленные на профилактику послеоперационного панкреатита после криоабляции опухолей поджелудочной железы, снижение диссеминации опухолевых клеток и расширение радикальности оперативного вмешательства. Методика транссекции поджелудочной железы позволила избежать послеоперационного панкреатита после криоабляции опухоли поджелудочной железы. Криоабляция культи поджелудочной железы после проксимальной R1-2 резекции позволила избежать выполнения тотальной панкреатэктомии, увеличить возможности радикальности оперативного вмешательства.

Усовершенствованы и разработаны методики паллиативных резекций поджелудочной железы при злокачественных новообразованиях с использованием криоабляции сосудистых структур, что позволило снизить послеоперационную летальность до 9 %, в сравнении с паллиативными вмешательствами с резекцией и протезированием сосудов, где летальность составила 33 %. Определено, что противопоказанием к выполнению криоабляции является полное прорастание сосудистой стенки опухолью, поскольку это увеличивает риск аррозивных кровотечений в послеоперационном периоде.

Криоабляция опухоли приводит к снижению жизнеспособности опухолевых клеток, развитием в ранние сроки дисциркуляторно-некротических, а потом – склероатрофических процессов при сохранении участков эндокринной паренхимы, что предупреждает развитие тяжелых метаболических нарушений в послеоперационном периоде.

Внедрение криоабляции опухоли в комбинации с симптоматическим хирургическим лечением улучшило показатели 1-, 2- и 3- годичной выживаемости с 38 %, 9,5 % и 0 % до 74 %, 47 % та 13 % соответственно; медиана выживаемости увеличилась с 9,7 месяцев до 16 месяцев. Сочетание криоабляции с симптоматическим оперативным вмешательством снизило болевой синдром в послеоперационном периоде, улучшило качество жизни пациентов и ответ опухоли на лечение.

Использование криоабляции при паллиативных хирургических вмешательствах позволило улучшить показатели 1–, 3–, 5–и годичной выживаемости с 66,7 %, 37,5 % і 12,5 % до 76 %, 48 %, і 16 %; медиану выживаемости с 22 месяцев до 29 месяцев соответственно.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, криоабляция опухоли поджелудочной железы.

SUMMARY

R. Dobush. Surgical treatment of patients with pancreatic tumors using cryotechnologies. – Manuscript.

The dissertation for earning a degree of the Candidate of medical science in surgery – 14.01.03. – National medical academy of post-graduate education named after P. L. Shupyk of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

The aim of the dissertation is improving results of the complex treatment of patients with pancreatic tumors with the use of cryotechnologies. Results of 93 patients with pancreatic tumors has been analyzed. Patients had had palliative and symptomatic surgical treatment. It was established, that cryoactivity time on malignant pancreatic tumors of the pancreatic body and tail was 7 min, and pancreatic head – 10 min. New surgical interventions have been developed, which were directed on the prevention of the postoperative pancreatitis after cryoablation, reduction of the dissemination of the tumor cells, extension of the surgical intervention's radicality. Using of the algorithms of cryosurgical treatment of pancreatic tumors has improved treatment results: median survival ratio from 9,7 to 16 months of patients with symptomatic treatment, and from 22 to 29 months of patients with palliative and R-2 resections. Cryoablation of the residual tumors on great vessels reduced postoperative mortality down to 9 % compare to the resection and prosthetic vessel repair, which mortality ratio was 33 %.

Key words: pancreatic tumors, cryoablation of the pancreatic tumors.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ПДР	– панкреатодуоденальна резекція
ПЗ	– підшлункова залоза
РПЗ	– рак підшлункової залози
ТПЕ	– тотальна панкреатектомія