



Интраоперационный контроль криодеструкции глиальных опухолей головного мозга

Васильев С.А., Песня-Прасолов С.Б., Фисенко Е.П.

ФГБНУ "Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского" Минздрава России, Москва, Россия

Intraoperative Monitoring of Glial Brain Tumors Cryodestruction

Vasiliev S.A., Pesnya-Prasolov S.B., Fisenko E.P.

Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

Цель исследования: разработать и оценить возможности методики интраоперационной сонографии при криодеструкции нейроэпителиальных опухолей головного мозга.

Материал и методы. Произведены операции 27 пациентам с опухолями головного мозга глиального ряда: была выполнена криодеструкция под контролем интраоперационной сонографии (ИС). Криовоздействие проводили новым криохирургическим аппаратом АКХА-03. Опухоли имели поверхностную и глубинную локализацию в функционально значимых зонах мозга, размер составлял от 4,4 до 240,5 см³ (в среднем 40,1 см³).

Результаты. Криодеструкцию и ИС проводили через одно фрезевое отверстие в 20 наблюдениях, через 2 фрезевых отверстия – в 7. Через одно фрезевое отверстие точно измерять объем опухоли возможно до 23 см³, при большем объеме значительно нарастает ошибка в измерениях. Методика двух фрезевых отверстий позволяет повысить точность до 80 см³. ИС помогает контролировать позиционирование и глубину погружения криозонда. Как показал анализ, интраоперационные значения соответствовали расчетным показателям, полученным на этапе предоперационного планирования. Следует отметить, что благодаря возможности интраоперационного контроля процесса формирования ледяного шара и его размера в группе с полной криодеструкцией зона, подвергнутая криовоздействию, после операции во всех наблюдениях незначительно превышала объем опухоли (в среднем на 2,7 см³).

Выводы. ИС при криодеструкции опухолей головного мозга увеличивает точность позиционирования криоинструмента, позволяет визуализировать ледяной шар в режиме реального времени и уверенно проводить несколько циклов криовоздействия, надежно контролировать все этапы криодеструкции.

Ключевые слова: интраоперационный контроль, сонография, криодеструкция, УЗИ, опухоль головного мозга.

Purpose: to determine the most useful quantitative parameter of diffusion-weighted images (DWI) in the differential diagnosis of focal liver lesions.

Aim: To develop and assess the technique of intraoperative sonography during cryoablation of neuroepithelial brain tumors.

Materials and methods. 27 patients with brain tumors of glial cells underwent cryosurgery under control of intraoperative sonography (IS). Cryotherapy was performed using a new cryosurgical apparatus. The tumors had both superficial and deep localization in functionally important areas of the brain, the size ranged from 4.4 to 240.5 cm³ (mean 40.1 cm³).

Results. Cryotherapy and intraoperative sonography were performed through a single burr hole in 20 cases, through two burr holes – in 7. Through one burr hole accurate tumor volume measurement is possible only up to 23 cm³, with larger volumes measurement error significantly increases. Two burr hole technique helps to improve the accuracy up to 80 cm³. IS allows us to control the positioning and immersion depth of the cryoprobe. The analysis showed that the intraoperative values corresponded to the calculated values obtained from the preoperative planning. It should be noted that thanks to the possibility to intraoperatively monitor the formation and size of the iceball, for the group of total cryo-therapy, the area subjected to cryogenic treatment slightly exceeded the tumor volume (by an average of 2.7 cm³) in all cases after surgery.

Conclusion. IS during brain tumor cryoablation increases the accuracy of cryogenic instrument positioning, allows us to visualize the iceball in real time, confidently perform several cycles of cryotherapy, reliably monitor all stages of cryosurgery.

Key words: intraoperative monitoring, sonography, cryosurgery, ultrasound, brain tumor.

Введение

Сложность хирургического лечения внутри-мозговых опухолей связана с их частой локализацией в функционально значимых областях мозга, инфильтративным ростом, наличием перифокального отека, отсутствием четких границ между патологической тканью и окружающим веществом



головного мозга, присутствием крупных сосудов в строме опухоли. Криохирургический метод может стать одним из перспективных методов деструкции внутримозговых опухолей. В настоящее время разработана методика стереотаксической криодеструкции глиальных опухолей головного мозга с использованием данных предоперационной МРТ [1]. Однако данная методика не лишена недостатков: после выполнения трепанации и тем более вскрытия твердой мозговой оболочки происходит смещение мозговых структур (brain shift), что приводит к отклонению интраоперационной картины от данных предоперационных обследований, отсутствию контроля процесса образования ледяного шара и его размера в режиме реального времени. Эти критерии могут быть определяющими при выполнении криодеструкции опухоли, расположенной в функционально значимой зоне мозга.

В литературе есть работы по криодеструкции под контролем КТ и МРТ в режиме реального времени [2–4]. Однако данные методы имеют ряд ограничений: лучевая нагрузка при КТ, высокая стоимость оборудования операционной при использовании МРТ [5].

Методика интраоперационной сонографии (ИС) в нейрохирургии используется с 60-х годов прошлого столетия и к настоящему времени широко применяется [6, 7], но для контроля криодеструкции опухолей головного мозга не внедрена в повседневную практику. В доступной литературе опубликовано всего три работы по использованию интраоперационного ультразвука при локальном криодействии на опухоли головного мозга [8–10].

Возможность проведения криодеструкции под контролем ИС позволяет решить несколько основных задач: совмещение данных предоперационных исследований с интраоперационными, навигация и контроль всех этапов криодействия.

Цель исследования

Оценка возможности и разработка методики ИС при криодеструкции нейроэпителиальных опухолей головного мозга.

Материал и методы

В основу работы положен проспективный анализ данных комплексного обследования и криохирургического лечения 27 пациентов с опухолями головного мозга глиального ряда, находящихся на лечении в нейрохирургическом отделении РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского с 2011 по 2014 г. Проведение клинических исследований было одобрено Локальным комитетом по медицинской и биологической этике РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (протокол № 625 от 09 июня 2011 г.). В исследование включены пациенты, у которых применение микрохирургической техники удаления опухоли было сопряжено с высоким риском неблагоприятного результата в связи с локализацией опухоли в функционально значимых зонах или глубинных структурах полушарий головного мозга, а также распространенностью или объемом опухоли и отсутствием четких границ.

Пациенты были преимущественно трудоспособного возраста: средний возраст составил 45 лет, 92,6% пациентов были младше 60 лет. Мужчин было 13 (48,1%), женщин – 14 (51,9%).

Все опухоли локализовались супратенториально, в 15 наблюдениях располагались глубинно (55,6%), в 10 – поверхностно (37,0%), а в 2 наблюдениях были распространенными (7,4%) и поражали как кору головного мозга, так и глубинные структуры.

Астроцитомы II степени злокачественности были выявлены у 14 (51,9%) пациентов, III степени – у 4 (14,8%), IV степени злокачественности – у 9 (33,3%).

Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза, оценку общесоматического и неврологического статуса, МРТ головного мозга с контрастированием в дооперационный период и после операции на 3, 7 и 14-е сутки, расчет объема опухоли по данным МРТ. Всем пациентам выполняли биопсию опухоли с последующей криодеструкцией опухоли под контролем ИС.

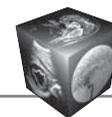
УЗИ проводили на аппаратах В-К Medical Pro Focus 2202 (Дания) и В-К Medical Flex Focus 400

Для корреспонденции: Песня-Прасолов Светозар Борисович – 119992, Россия, Москва, Абрикосовский пер., 2, ФГБНУ “Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского”. Тел. 8-499-248-11-29; 8-916-186-26-62 (моб.). E-mail: 2481129@mail.ru

Васильев Сергей Амурабиевич – доктор мед. наук, заведующий нейрохирургическим отделением ФГБНУ “РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского”; **Песня-Прасолов Светозар Борисович** – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения ФГБНУ “РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского”; **Фисенко Елена Полиектовна** – доктор мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории ультразвуковой диагностики ФГБНУ “РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского”.

Contact: Pesnya-Prasolov Svetozar Borisovich – 119992, Russia, Moscow, Abrikosovskii per., 2, Petrovsky National Research Centre of Surgery. Tel. 8-499-248-11-29; 8-916-186-26-62 (mob.). E-mail: 2481129@mail.ru

Vasiliev Sergey Amurabievich – doct. of med. sci., Head of the Department of Neurosurgery of Petrovsky National Research Centre of Surgery; **Pesnya-Prasolov Svetozar Borisovich** – neurosurgeon of the Department of Neurosurgery of Petrovsky National Research Centre of Surgery; **Fisenko Elena Poliektovna** – doct. of med. sci., Chief researcher of the Laboratory of diagnostic ultrasound of Petrovsky National Research Centre of Surgery.



(Дания). В работе использовали конвексные датчики с частотой 4,3–8, 5–8 и 5–10 МГц и рабочей поверхностью 29 × 10 мм и 5 × 7 мм. На ультразвуковых аппаратах имелся специальный пакет приложений, дающий возможность проводить исследования при нейрохирургических операциях. Полученные в процессе исследования данные фиксировали на жесткий диск ультразвукового аппарата в электронном формате (.bmp, .avi) и в дальнейшем они могли быть перенесены на рабочую станцию. Сканирование проводили в режиме серой шкалы и в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) из нескольких плоскостей таким образом, чтобы они максимально совпадали с плоскостями МР-исследования. ИС применяли при введении криозонда и для интраоперационного контроля криодеструкции. Измерения размеров опухоли, ледяного шара, криозонда и глубины его погружения по данным ИС производили во время операции непосредственно на экране монитора ультразвукового аппарата.

Для криодеструкции использовали новый криохирургический аппарат (АКХА-03) (РУ №РЗН 2013/880 от 12.07.2013 г.) с тремя съемными криоинструментами, отличающимися диаметрами рабочих наконечников: 4,5, 6 и 8 мм. Основной особенностью АКХА-03 являлась активная откачка образующихся паров азота с помощью вакуумного насоса и функция активного отогрева теплообменника. Данный аппарат в клинической работе использовали впервые.

По объему выполненной криодеструкции пациенты были распределены на 2 группы. В первую группу включили 15 (55,5%) пациентов, которым провели полную криодеструкцию опухоли. Во второй группе было 12 (44,5%) человек, которым выполнили частичную криодеструкцию.

В 20 наблюдениях для проведения биопсии и криодеструкции опухоли головного мозга было наложено одно расширенное фрезевое отверстие, а в 7 случаях мы накладывали дополнительное фрезевое отверстие для проведения ИС, однако из анализа были исключены 2 пациента с распространенными опухолями.

Результаты и их обсуждение

При выборе зоны трепанации и количества трепанационных отверстий учитывали данные предоперационного планирования на основании результатов МРТ. Была предложена методика наложения дополнительного фрезевого отверстия для проведения ИС. Данное фрезевое отверстие располагали таким образом, чтобы плоскость ИС была перпендикулярна плоскости погружения

криозонда. При использовании двух фрезевых отверстий расширение основного не требуется.

При сравнении объема опухоли по данным предоперационной МРТ с данными ИС у пациентов с одним небольшим трепанационным отверстием среднее отклонение составило 4,4 см³, и чем крупнее была опухоль, тем больше отмечали отклонение (при объеме образования более 60 см³ ошибка составляла от 20 до 35%). Объем опухоли по данным МРТ и ИС при одном фрезевом отверстии достоверно совпадал только при объеме до 23 см³ ($p < 0,05$), а при большем объеме достоверного совпадения не было ($p > 0,05$) (рис. 1).

Это связано с тем, что через расширенное фрезевое отверстие, предназначенное для проведения биопсийной иглы и криозонда, оценить истинные размеры опухоли по данным ИС крайне сложно. С использованием методики двух фрезевых отверстий нам удалось получить значительно более точные результаты (среднее отклонение 1,0 см³). Объем опухоли по данным МРТ и ИС при двух фрезевых отверстиях достоверно совпадал ($p < 0,01$) (рис. 2).

Этого смогли достичь благодаря возможности оценки размеров объемного образования из двух взаимно перпендикулярных плоскостей, что значительно повышает качество проводимых измерений, но несколько увеличивает время операции (рис. 3).

Одно трепанационное отверстие целесообразно накладывать при поверхностных опухолях небольшого размера (до 23 см³), два фрезевых отверстия (основное и дополнительное) во взаимно перпендикулярных плоскостях следует накладывать при новообразованиях, расположенных глубинно, объемом более 23 см³. Фиксировать голову пациента всегда нужно таким образом, чтобы при необходимости, если сонографические данные размера опухоли не совпадают с данными МРТ, можно было наложить дополнительное фрезевое отверстие.

Одним из преимуществ использования двух фрезевых отверстий является возможность сопоставлять границы ледяного шара с границами опухоли, которые могут располагаться в акустической тени при проведении ИС из одного фрезевого отверстия (рис. 4).

ИС через два фрезевых отверстия позволяет с большей точностью:

- оценить локализацию и размер опухоли при сканировании в двух плоскостях,
- провести позиционирование и погружение криозонда,
- оценить взаимоотношение ледяного шара с границами опухоли.

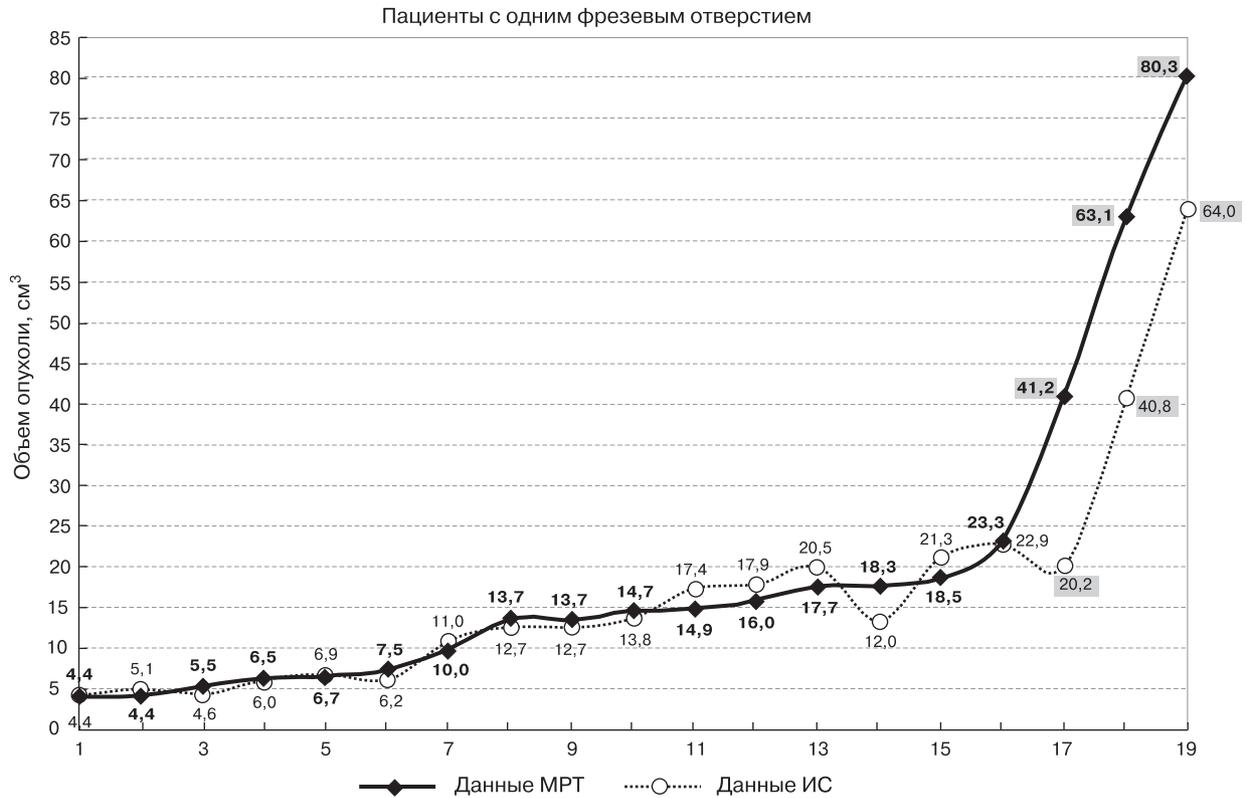


Рис. 1. Сравнительный анализ объема опухоли по данным ИС и предоперационной МРТ у 19 пациентов с одним расширенным фрезевым отверстием. Без фона – значения с отсутствием достоверного различия ($p < 0,05$), на сером фоне – значительное расхождение показателей ($p > 0,05$).

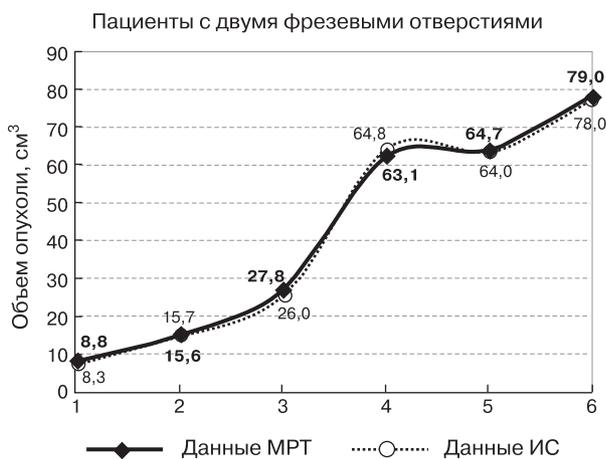


Рис. 2. Сравнительный анализ объема опухоли по данным ИС и предоперационной МРТ у пациентов с двумя фрезевыми отверстиями. Достоверных различий в объеме опухоли по данным ИС и МРТ не выявлены, $p < 0,01$.

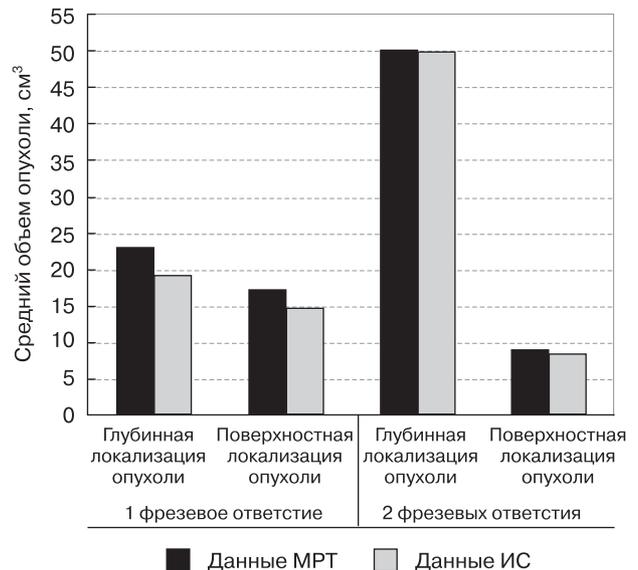


Рис. 3. Среднее отклонение объема опухоли по данным ИС и данным предоперационной МРТ у пациентов в зависимости от количества фрезевых отверстий. Достоверных различий в объеме опухоли по данным ИС и МРТ в обеих группах с двумя фрезевыми отверстиями не выявлено, $p < 0,01$.

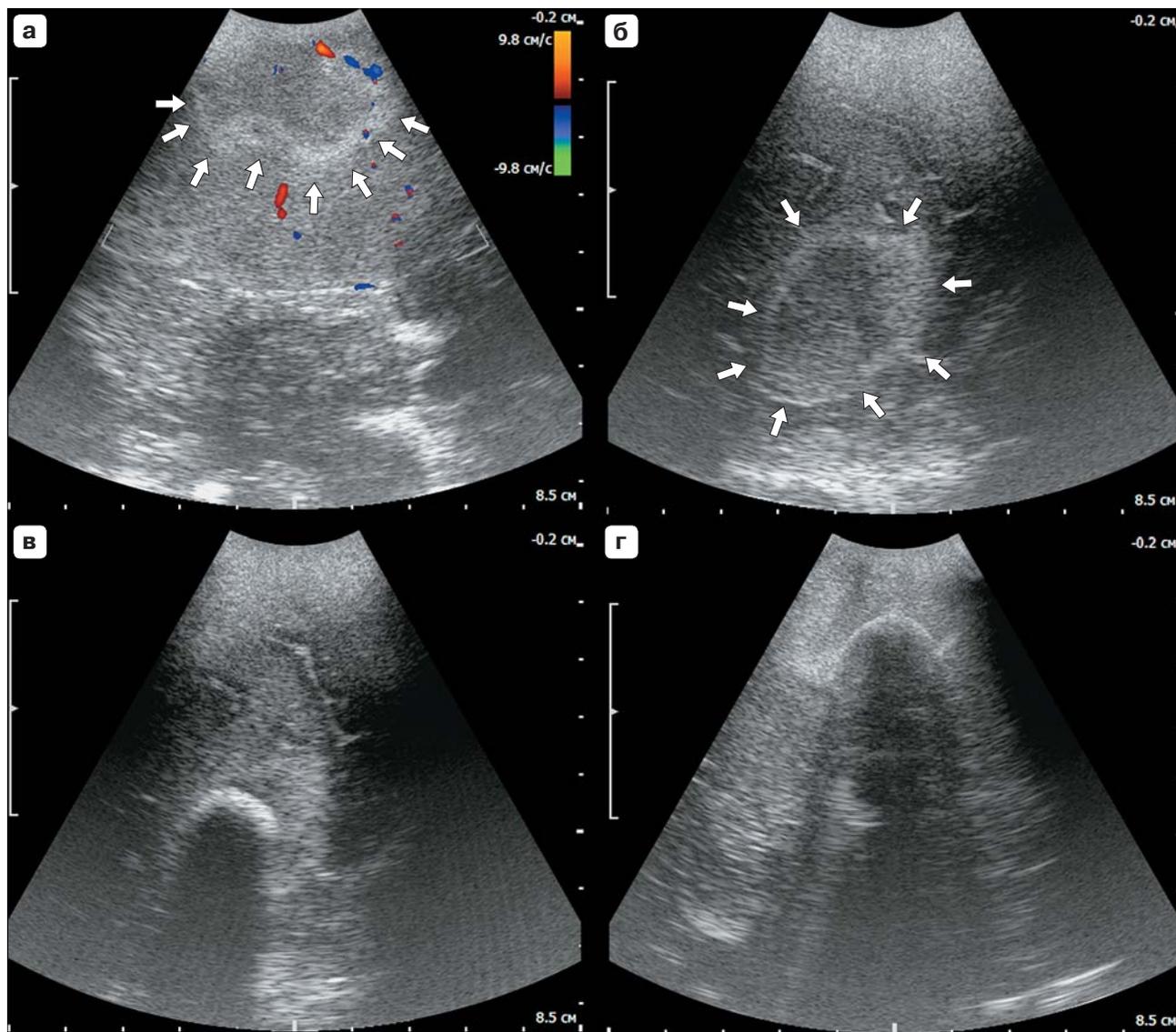


Рис. 4. Интраоперационные сонограммы (конвексный датчик, 8 МГц) во время криодеструкции глиобластомы. ИС проводили через дополнительное и основное трепанационное отверстие. а – ИС в режиме ЦДК до начала криодеструкции через основное трепанационное отверстие – под корой головного мозга визуализируется опухоль (границы обозначены стрелками); б – ИС в режиме серой шкалы до начала криодеструкции через дополнительное фрезевое отверстие (границы опухоли обозначены стрелками); в – ИС в режиме серой шкалы во время проведения криодеструкции через основное трепанационное отверстие – нет четкой визуализации нижней границы ледяного шара, нет уверенности, что ледяной шар не выходит за пределы границ опухоли; г – ИС в режиме серой шкалы во время проведения криодеструкции через дополнительное фрезевое отверстие – гипозоногенный ледяной шар визуализируется в границах опухоли.

В предоперационном планировании по данным МРТ головного мозга рассчитывали точку введения криозонда и глубину его погружения. С помощью ИС уточняли глубину погружения криозонда и точку установки наконечника (теплообменника) в опухоли. В среднем отклонение глубины погружения по данным ИС от запланированной по МРТ составляло 1,4 мм (4%), максимальное 8 мм (в одном наблюдении) (рис. 5).

В 40% циклов криодеструкции совпадение запланированной по МРТ глубины погружения криозонда и рассчитанной по данным ИС было полным. Как показал анализ, интраоперационные значения фактически соответствовали расчетным показателям, полученным на этапе предоперационного планирования (достоверных различий не выявлено, $p < 0,05$).

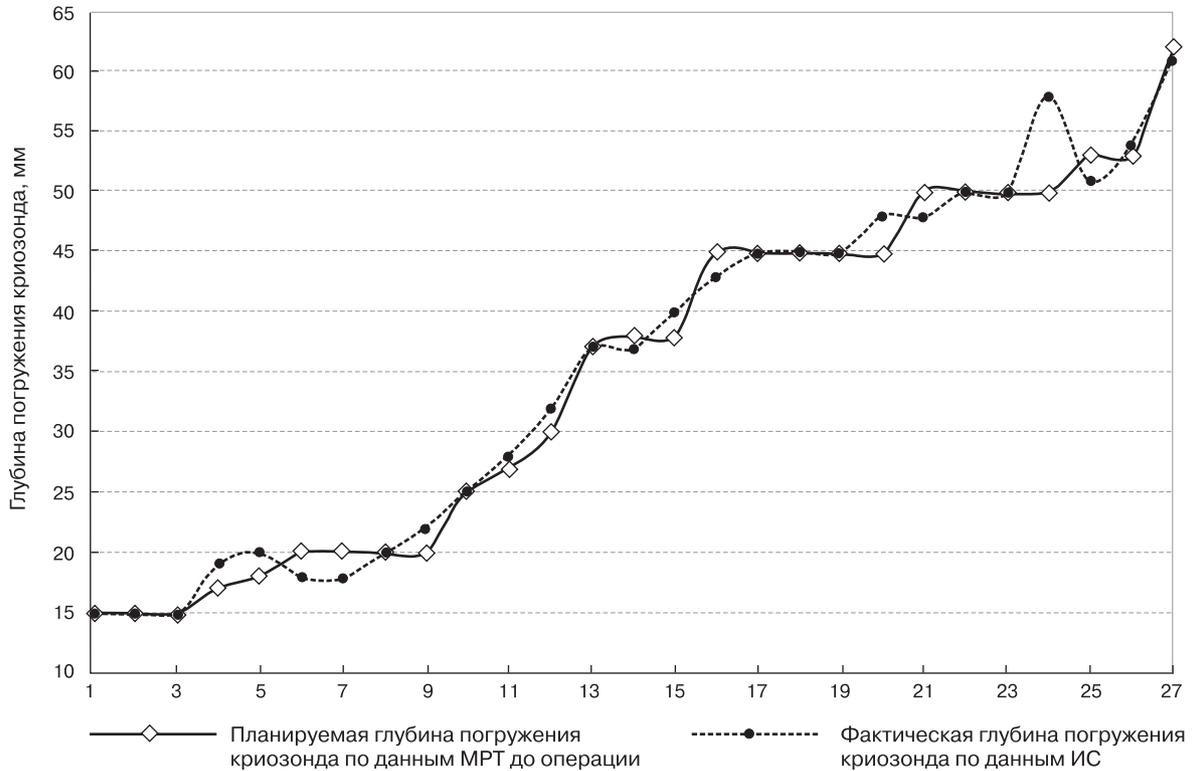


Рис. 5. Сравнительный анализ планируемой глубины погружения криозонда по данным МРТ от фактического по данным ИС (достоверных различий не выявлено, $p < 0,05$).

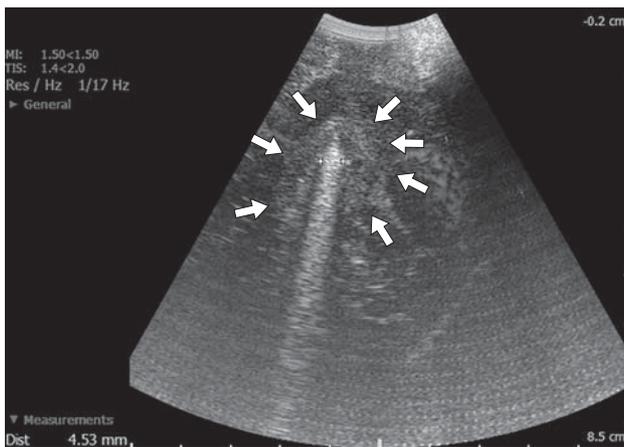
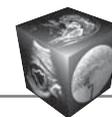


Рис. 6. Интраоперационная сонограмма в режиме серой шкалы (конвексный датчик, 8 МГц) во время измерения диаметра криозонда. Стрелками обозначена граница округлой внутримозговой опухоли. В центре опухоли визуализируется гиперэхогенный наконечник криозонда, за которым идет акустическая тень, как за всеми металлическими предметами. Произведено измерение диаметра криозонда: результат обозначен белыми маркерами (+) на изображении и в нижнем левом углу (Dist – 4,53 мм).

При погружении криозонда в ткань опухоли роль ИС с использованием ЦДК была крайне важной, так как она позволяла корректировать траекторию и глубину введения криоинструмента с учетом сосудистого рисунка в веществе мозга и строении опухоли. При глубинном расположении опухоли в момент погружения криозонда ИС позволяла контролировать теплообменник криоинструмента и точность его установки в требуемый участок опухоли с первой попытки (рис. 6). Ни в одном из наших наблюдений не потребовалось переустанавливать криозонд.

Следует отметить, что по данным МРТ в группе с полной криодеструкцией зона, подвергнутая криовоздействию, после операции во всех наблюдениях превышала объем опухоли (в среднем на 2,7 см³). Таким образом, в этой группе промораживалась вся ткань опухоли (рис. 7).

В проведенных ранее экспериментальных исследованиях убедительно обоснован температурный режим, необходимый для проведения тотальной деструкции тканей мозга, подвергнутых криовоздействию по результатам патоморфологического исследования полученных образцов тканей мозга [11]. Тот факт, что опухоли глиаль-



Данные МРТ до и после операции

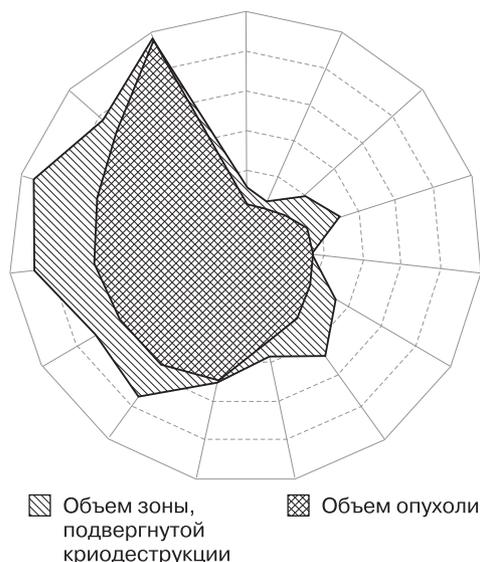


Рис. 7. Анализ данных МРТ по сравнению объема опухоли до операции и объема зоны, подвергнутой криодеструкции, у пациентов с полной криодеструкцией. Зона, подвергнутая криодеструкции, превышает объем опухоли.

ного ряда обладают практически идентичной теплопроводностью с веществом головного мозга, позволяет утверждать, что полноту крионекроза отмечали во всем объеме ледяного шара (как в центре, так и на периферии).

Таким образом, ИС позволяет уверенно контролировать соотношения границ ледяного шара и опухоли, что является важным критерием для проведения криодеструкции всей патологической ткани.

В ранее опубликованных работах [8–10] убедительно доказано, что ультразвуковой контроль дал возможность отслеживать процесс формирования ледяного шара и его размер (ранее это выполняли без визуального контроля), однако эти данные получены в “пилотных” исследованиях и не получили дальнейшего развития, также не представлено описание особенностей интраоперационной ультразвуковой картины формирования ледяного шара в различные этапы криовоздействия. На основании выполненных нами исследований был разработан алгоритм проведения ИС в процессе криодеструкции нейроэпителиальных опухолей головного мозга в несколько циклов криовоздействия. Описаны особенности формирования ледяного шара на этапе замораживания и оттаивания, критерии окончания процесса замораживания и полноты оттаивания. Предложена методика наложения дополнительного фрезевого отверстия для повышения надежности результатов ИС.

Выводы

1. Если объем опухоли по данным ИС не соответствует предоперационным данным МРТ, целесообразно наложение дополнительного фрезевого отверстия таким образом, чтобы плоскость ИС дополнительной трепанации была перпендикулярна плоскости погружения криозонда.

2. При криодеструкции опухолей головного мозга обязательно нужно использовать ИС в режиме ЦДК для оценки характера и степени кровоснабжения опухоли на различных этапах криовоздействия.

3. Разработанная методика ИС при криодеструкции опухолей головного мозга позволяет надежно контролировать все этапы криодеструкции и оперативно вносить коррективы в план операции.

4. ИС при криодеструкции опухолей головного мозга увеличивает точность позиционирования криоинструмента в планируемом участке опухоли, позволяет визуализировать ледяной шар в режиме реального времени и уверенно проводить несколько циклов криовоздействия.

Список литературы

1. Мартынов Б.В., Холявин А.И., Парфенов В.Е. и др. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами головного мозга. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2011; 4: 17–24.
2. Moser R.P., Abbott I.R., Stephens C.L., Lee Y.Y. Computerized tomographic imaging of cryosurgical iceball formation in brain. Cryobiology. 1987; 24 (4): 368–375.
3. Gilbert J.C., Rubinsky B., Roos M.S. et al. MRI-monitored cryosurgery in the rabbit brain. Magn. Reson. Imaging. 1993; 11 (8): 1155–1164.
4. Li C., Wu L., Song J. et al. MR imaging-guided cryoablation of metastatic brain tumours: initial experience in six patients. Eur. Radial. 2010; 20 (2): 404–409.
5. Black P.M., Moriarty T., Alexander E. et al. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. Neurosurgery. 1997; 41: 831–845.
6. Зубарев А.Р., Древаль О.Н., Ким Ю.Е. и др. Интраоперационная ультразвуковая диагностика опухолей головного и спинного мозга. Практика применения интраоперационной трехмерной реконструкции. Медицинская визуализация. 2005; 2: 28–33.
7. Васильев С.А., Сандриков В.А., Зуев А.А. и др. Интраоперационная сонография в хирургии опухолей головного мозга. Нейрохирургия. 2009; 1: 36–43. Vasiliev S.A., Sandrikov V.A., Zuev A.A. et al. Intraoperative ultrasonography in surgery of brain tumors. Neyrohirurgiya. 2009; 1: 36–43. (In Russian)
8. Maroon J.C., Onik G., Quigley M.R. et al. Cryosurgery revisited for the removal and destruction of brain, spinal and orbital tumors. Neurological Res. 1992; 14 (4): 294–302.
9. Quigley M.R., Loesch D.V., Shih T. et al. Intracranial cryosurgery in a canine model: a pilot study. Surg. Neurol. 1992; 38 (2): 101–105.



10. Tafra L., Smith S.J., Woodward J.E., Fernandez K.L. et al. Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10 (9): 1018–1024.
11. Васильев С.А. Оптимизация хирургического лечения опухолей и каверном головного мозга с применением интраоперационных методов нейровизуализации и криодеструкции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 40 с.

References

1. Martynov B.V., Kholiavin A. I., Parfenov V. E. et al. Technique of stereotactic cryodestruction in management of patients with cerebral gliomas. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2011; 4: 17–24. (In Russian)
2. Moser R.P., Abbott I.R., Stephens C.L., Lee Y.Y. Computerized tomographic imaging of cryosurgical iceball formation in brain. *Cryobiology.* 1987; 24 (4): 368–375.
3. Gilbert J.C., Rubinsky B., Roos M.S. et al. MRI-monitored cryosurgery in the rabbit brain. *Magn. Reson. Imaging.* 1993; 11 (8): 1155–1164.
4. Li C., Wu L., Song J. et al. MR imaging-guided cryoablation of metastatic brain tumours: initial experience in six patients. *Eur. Radiol.* 2010; 20 (2): 404–409.
5. Black P.M., Moriarty T., Alexander E. et al. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery.* 1997; 41: 831–845.
6. Zubarev A.R., Dreval O.N., Kim Ju.E. et al. Intraoperating ultrasonography in the diagnosis of tumors of a brain and a spinal cord. An experience of application of a three-dimensional reconstruction. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2005; 2: 28–33. (In Russian)
7. Васильев С.А., Сандриков В.А., Зуев А.А. и др. Интраоперационная сонография в хирургии опухолей головного мозга. *Нейрохирургия.* 2009; 1: 36–43. Vasiliev S.A., Sandrikov V.A., Zuev A.A. et al. Intraoperative ultrasonography in surgery of brain tumors. *Neyrohirurgiya.* 2009; 1: 36–43. (In Russian)
8. Maroon J.C., Onik G., Quigley M.R. et al. Cryosurgery revisited for the removal and destruction of brain, spinal and orbital tumors. *Neurological Res.* 1992; 14 (4): 294–302.
9. Quigley M.R., Loesch D.V., Shih T. et al. Intracranial cryosurgery in a canine model: a pilot study. *Surg. Neurol.* 1992; 38 (2): 101–105.
10. Tafra L., Smith S.J., Woodward J.E., Fernandez K.L. et al. Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers. *Ann. Surg. Oncol.* 2003; 10 (9): 1018–1024.
11. Vasiliev S.A. Optimization of the surgical treatment of tumors and cavities of the brain using neuroimaging techniques and intraoperative cryoablation: Avtoref. dis. ... doct. of med. scie. Moscow, 2010. 40 p. (In Russian)