

Брюшная полость | Abdomen

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-813>

Метастазы в поджелудочной железе: лучевые методы оценки криодеструкции

© Гальчина Ю.С.^{1*}, Карельская Н.А.¹, Кармазановский Г.Г.^{1,2},
Степанова Ю.А.¹, Ионкин Д.А.¹, Сташкив В.И.¹, Чжао А.В.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России; 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, Российская Федерация

Метастазы в поджелудочной железе – достаточно редко встречающееся опухолевое поражение этого органа. Согласно литературным данным, доля метастазов среди злокачественных опухолей поджелудочной железы варьирует от 1,8 до 4%.

В статье представлены три клинических наблюдения метастазов опухолей в поджелудочной железе – метастазов меланомы, светлоклеточного рака почки, рака легкого. Все пациенты были оперированы с использованием методов криохирургического воздействия с положительной динамикой в послеоперационном периоде наблюдения.

Также приведен краткий обзор литературы по проблеме метастатического поражения поджелудочной железы и предложена тактика ведения таких пациентов.

Ключевые слова: метастазы в поджелудочной железе, криодеструкция, КТ, МРТ

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Гальчина Ю.С., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Ионкин Д.А., Сташкив В.И., Чжао А.В. Метастазы в поджелудочной железе: лучевые методы оценки криодеструкции. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 35–53. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-813>

Поступила в редакцию: 02.10.2019. **Принята к печати:** 08.05.2020. **Опубликована online:** 22.03.2021.

Metastases in the pancreas: radiation methods assessment of cryodestruction

© Yulia S. Galchina^{1*}, Natalya A. Karelskaja¹, Grigory G. Karmazanovsky^{1,2},
Yulia A. Stepanova¹, Dmitry A. Ionkin¹, Vladislava I. Stashkiv¹, Aleksey V. Chzhao¹

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bol'shaya Serpukhovskaia str., Moscow 117997, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; house 1, Ostrivtyanova str., Moscow 117997, Russian Federation

Metastases in the pancreas are rather rare tumor lesion of this organ. According to different data, the incidence of metastatic pancreatic lesions varies from 1.8 to 4% of all pancreatic tumors.

The article presents three clinical observations of metastases of melanoma, renal clearcell cancer, lung cancer in the pancreas. All patients were treated using cryosurgical methods with positive dynamics in the postoperative period.

A brief review of the literature discussing metastatic lesions of the pancreas is also done, and the management treatment tactics of these patients is described.

Keywords: pancreatic metastases, cryodestruction, CT, MRI



Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Galchina Yu.S., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A., Ionkin D.A., Stashkiv V.I., Chzhao A.V. Metastases in the pancreas: radiation methods assessment of cryodestruction. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 35–53. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-813>

Received: 02.10.2019.

Accepted for publication: 08.05.2020.

Published online: 22.03.2021.

Введение

Метастазы в поджелудочной железе – достаточно редко встречающееся опухолевое поражение этого органа. По литературным данным, частота метастатических новообразований в поджелудочной железе варьирует от 1,8 до 4% среди всех ее новообразований [1, 2].

Наиболее часто в поджелудочной железе встречаются метастазы светлоклеточного рака почки и рака легкого. Гораздо реже в поджелудочную железу метастазируют аденокарциномы желудочно-кишечного тракта (толстой и тонкой кишки, пищевода, желудка, желчного пузыря), рак щитовидной и молочной железы, мочевого пузыря, эндометрия и яичников [1–3].

В медицинской литературе также описано метастатическое поражение поджелудочной железы при более редких первичных опухолях [4–7].

М.А. Túlio и соавт. в 2018 г. представили редкое клиническое наблюдение метастаза в поджелудочную железу нейроэндокринной карциномы шейки матки в терминальной стадии [7].

В 2011 г. G.A. Falk описал единичный случай метастаза аденоидной кистозной карциномы корня языка в поджелудочную железу. Ранее пациент уже был оперирован в 1994 г. по поводу аденоидной кистозной карциномы корня языка с последующей радиотерапией. Спустя 10 лет у пациента выявлена опухоль головки поджелудочной железы. Была проведена пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. При морфологическом исследовании в головке поджелудочной железы верифицирован метастаз аденоидной кистозной карциномы. Отмечается, что вторичное поражение поджелудочной железы было выявлено спустя 189 мес после операции по поводу первичной опухоли [4].

Как правило, метастатическое поражение поджелудочной железы клинически протекает бессимптомно и выявляется при исследованиях, которые проводятся в рамках динамического наблюдения пациентов по поводу основного заболевания [2].

Алгоритм лечения при метастатическом поражении поджелудочной железы четко не определен, в зависимости от объема поражения выполняется резекция железы или проводится химиотерапия. Методом паллиативного лечения является локальная термодеструкция очагового образова-

ния. В качестве методов хирургического лечения метастазов в поджелудочной железе описано применение радиочастотной абляции и криодеструкции. В основе радиочастотной абляции лежит термическое повреждение клеток при прохождении через них высокочастотного тока [8]. Применение этого метода при лечении метастатического рака поджелудочной железы описано в единичных наблюдениях [9, 10]. Метод криодеструкции основан на действии сверхнизких температур на ткани, вследствие воздействия развивается некроз [11]. Применение криодеструкции при метастатическом поражении поджелудочной железы в литературе описано также в единичных клинических наблюдениях [12, 13].

За период 2012–2019 гг. в ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России были обследованы и проходили лечение 14 пациентов с метастатическим поражением поджелудочной железы. В данной статье приведено 3 клинических наблюдения, когда пациентам была выполнена криодеструкция метастатических очагов в поджелудочной железе.

Клиническое наблюдение 1

Пациент 62 лет с диагнозом “метахронный светлоклеточный рак почек, метастаз светлоклеточного рака почки в головке поджелудочной железы”.

Анамнез: в 2010 г. выявлена опухоль левой почки, выполнена нефрэктомия слева, верифицирован светлоклеточный рак левой почки; в 2013 г. выявлена опухоль единственной правой почки, гиперваскулярный метастаз в головке поджелудочной железы размером 15 мм, выполнена лапароскопическая резекция единственной правой почки, верифицирован светлоклеточный рак правой почки.

В 2016 г. при контрольном УЗИ выявлено увеличение размера метастаза в головке поджелудочной железы до 15 мм, пациент направлен на КТ. По данным КТ 2016 г. в головке поджелудочной железы мягкотканное гиперваскулярное образование размером 18 мм (метастаз светлоклеточного рака почки, рис. 1). Состояние после нефрэктомии слева, резекции правой почки, данных о рецидиве опухоли правой почки не получено. По данным МРТ 2016 г. в головке поджелудочной железы солидной структуры образование, умеренно ограничивающее диффузию (значения на ADC в опухоли 0,9 мм²/с, в неизменной паренхиме 1,8 мм²/с) (рис. 2).

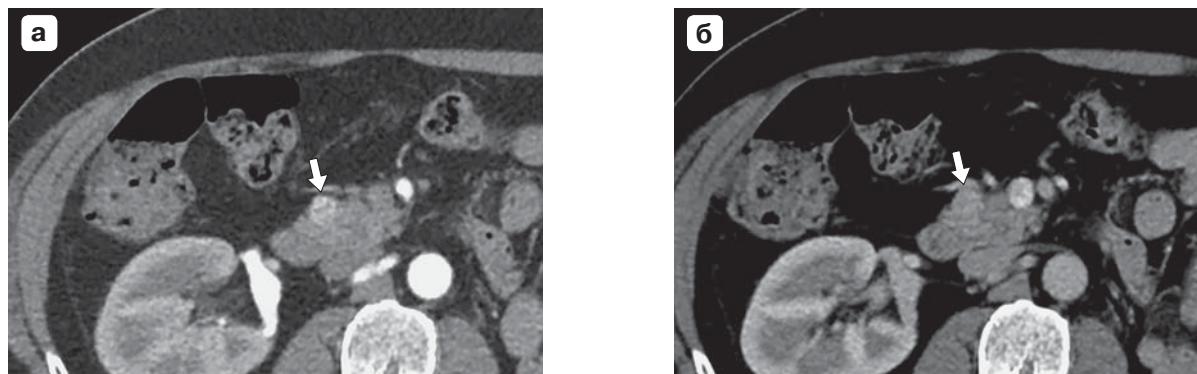
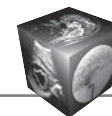


Рис. 1. Компьютерные томограммы с внутривенным контрастным усилением, в головке поджелудочной железы определяется гипervasкулярное мягкотканное образование (стрелка). **а** – артериальная фаза; **б** – венозная фаза.

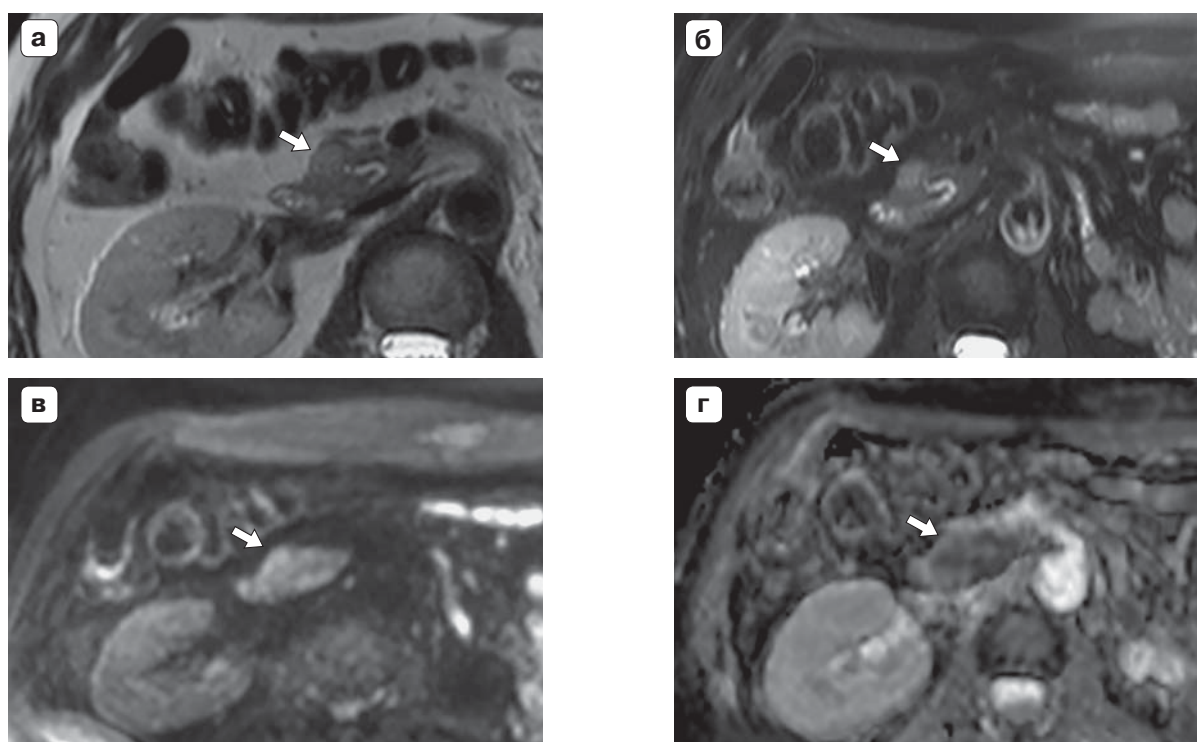


Рис. 2. МР-томограммы, в головке поджелудочной железы определяется мягкотканное образование (стрелка). **а** – T2ВИ; **б** – T2 SPAIR; **в** – DWI, b = 600; **г** – ADC (по данным DWI, ADC умеренное ограничение диффузии).

Пациенту с единственной почкой с учетом почечной недостаточности по данным лабораторного исследования, локализации метастатического очага была выполнена криодеструкция метастатического очага в головке поджелудочной железы.

Хирургическое вмешательство: криодеструкция метастаза рака почки в головке поджелудочной железы из срединного лапаротомного доступа.

По данным ревизии, интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ) патологических изменений в единственной

правой почке данных о рецидиве опухоли в ложе удаленной левой почки, метастазов в печени, а также увеличенных лимфатических узлов не выявлено. В головке поджелудочной железы по ее передней поверхности одиночный метастатический узел размерами 20 × 15 мм.

После мобилизации передней поверхности поджелудочной железы при помощи аппарата “КРИО-МТ” с аппликатором площадью рабочей части 2 см² была выполнена трехкратная криодеструкция с экспозицией по 3 мин.

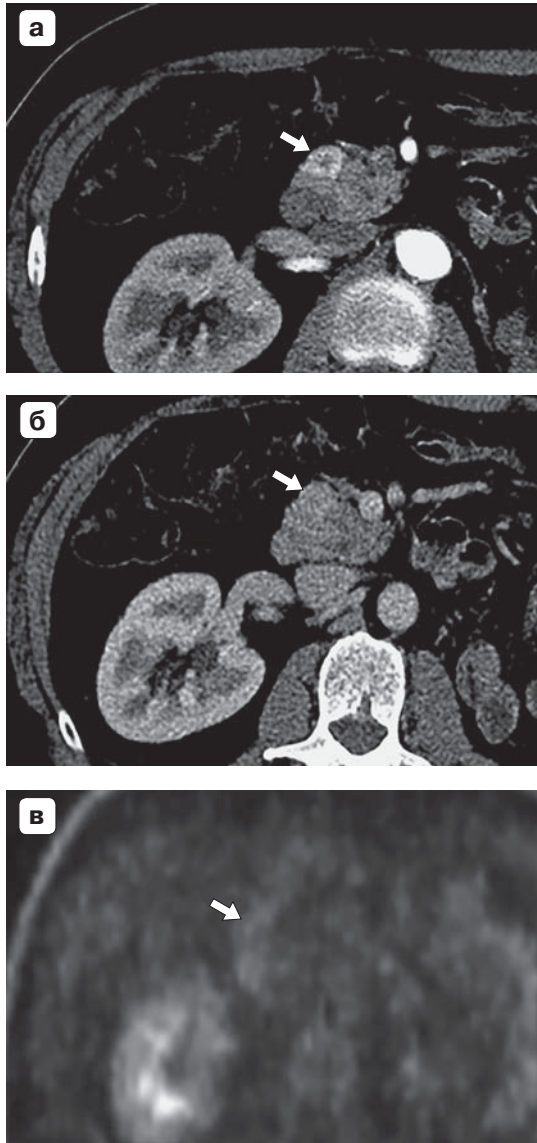
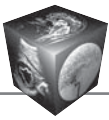


Рис. 3. Образование в головке поджелудочной железы (стрелка), ПЭТ/КТ с ФДГ. **а** – КТ, артериальная фаза; **б** – КТ, венозная фаза; **в** – ПЭТ с РФП. Отмечается гетерогенное по периферии накопление образованием контрастного вещества, накопления РФП не отмечено.

Послеоперационный период протекал без осложнений, признаков усиления существовавших до операции проявлений хронической почечной недостаточности отмечено не было. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 9-е сутки после оперативного вмешательства.

Данные ПЭТ/КТ с ФДГ через 4 мес после операции: данных о наличии очагов патологической фиксации радиофармпрепарата (РФП) и очагов патологического накопления контрастного вещества на уровне исследования, в том числе в головке поджелудочной железы, не выявлено.

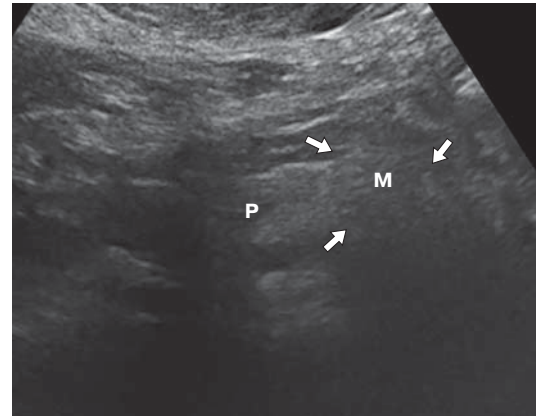


Рис. 4. Ультразвуковое изображение поджелудочной железы (В-режим), в головке железы определяется зона незначительно пониженной эхогенности.

Данные ПЭТ/КТ с ФДГ через 16 мес после операции: выявлено гетерогенное, преимущественно по периферии, накопление контрастного вещества выявлявшимся до выполнения криодеструкции метастазом в головке поджелудочной железы, очаговой фиксации РФП в метастазе в головке поджелудочной железы не выявлено (рис. 3).

Данные УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства через 18 мес после операции: в головке поджелудочной железы зона пониженной эхогенности с нечеткими контурами размером 19 мм. При дуплексном сканировании кровотоков в этой зоне не лоцировался (рис. 4).

Данные МРТ органов брюшной полости через 18 мес после операции: в головке поджелудочной железы участок измененного сигнала размером 21 мм с четкими контурами, прилежащий к неизменному панкреатическому протоку, умеренно ограничивающий диффузию по данным DWI, ADC (значения на ADC 1–1,2 мм²/с, в неизменной паренхиме 1,9 мм²/с). Других изменений паренхиматозных органов метастатического характера, данных о рецидиве в ложе удаленной левой почки, рецидиве опухоли правой почки не выявлено (рис. 5).

Таким образом, через 4 мес после выполнения криодеструкции метастаза рака почки в головке поджелудочной железы по данным ПЭТ/КТ не было выявлено накопления контрастного вещества, РФП метастазом, через 16 мес по данным ПЭТ/КТ выявлено гетерогенное, преимущественно по периферии, накопление контрастного вещества метастазом. Через 18 мес после криодеструкции увеличение значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в метастазе с 0,9 до 1,2 мм²/с. При УЗИ с дуплексным сканированием через 18 мес кровотоков в метастазе не регистрировался. Увеличения размеров образования за весь период наблюдения не выявлено.

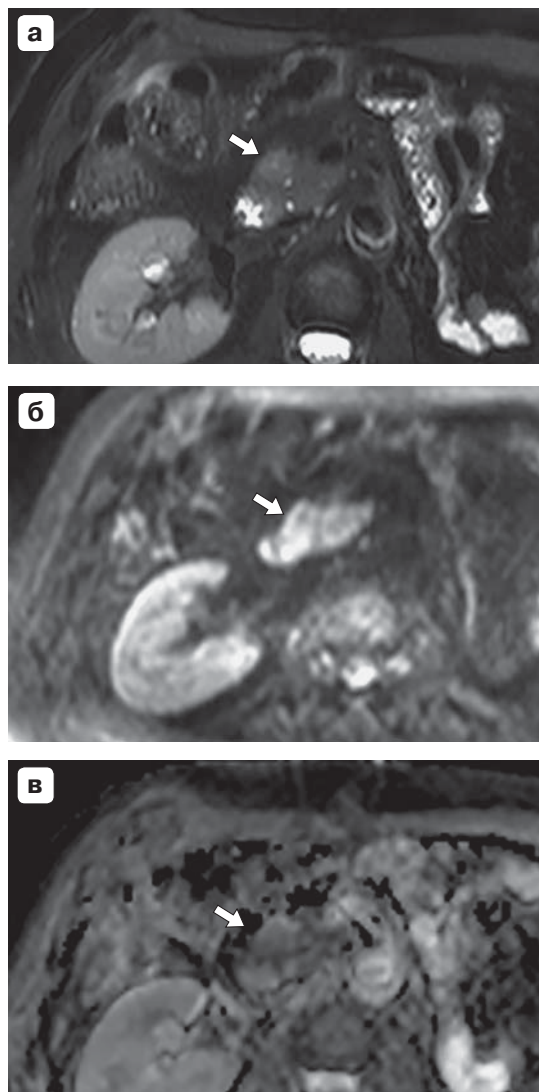
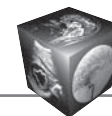


Рис. 5. МР-изображения. **а** – T2 SPAIR; **б** – DWI, $b = 600$; **в** – ADC. В головке поджелудочной железы участок измененного сигнала с четкими контурами умеренно ограничивает диффузию по данным DWI, ADC (стрелка).

Клиническое наблюдение 2

В НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского обратился пациент 63 лет для дообследования и решения вопроса о тактике лечения.

Из анамнеза: пациент болен с июня 2015 г., когда появились жалобы на общее недомогание, слабость, головные боли. Была выполнена МРТ головного мозга, выявлена опухоль левой лобной доли с выраженным перифокальным отеком. В 2016 г. больному было выполнено удаление опухоли левой лобной доли головного мозга. Гистологический диагноз: метастаз меланомы. Проведено 3 курса полихимиотерапии. В 2015 г. при КТ было выявлено периферическое образование верхней доли левого легкого. После проведения таргетной терапии, полихимиотерапии при контрольном КТ-

исследовании динамики не было выявлено. При бронхоскопии в 2016 г.: просвет левого верхнедолевого бронха в проксимальном отделе был незначительно сужен, в дистальном отделе обтурирован опухолевой тканью белесоватого цвета. С учетом данных рентгенологических и эндоскопических исследований в 2016 г. больному была выполнена расширенная верхняя лобэктомия слева. При гистологическом исследовании был верифицирован метастаз меланомы.

В 2017 г. при контрольном исследовании ПЭТ/КТ были выявлены метастазы в надключичных лимфатических узлах, была проведена полихимиотерапия.

Спустя 10 мес с момента обнаружения метастаза в веществе головного мозга при ПЭТ/КТ с ФДГ был также выявлен гиперметаболический очаг в теле поджелудочной железы с блоком панкреатического протока (рис. 6).

У пациента с прогрессирующим опухолевым процессом (появление новых метастатических очагов на фоне химиотерапии) после проведения ряда хирургических вмешательств без выявленного первичного очага меланомы было принято решение отказаться от выполнения обширной резекции поджелудочной железы. Была выполнена криодеструкция метастатического очага в поджелудочной железе.

Оперативное вмешательство: криодеструкция метастаза меланомы в поджелудочной железе из верхнесрединного лапаротомного доступа.

На операции: по передней поверхности начальных отделов тела поджелудочной железы определялось округлое, плотное образование до 2,5–3 см – метастаз меланомы.

При ИОУЗИ было подтверждено наличие метастаза в поджелудочной железе. Иных очаговых образований в поджелудочной железе по данным ИОУЗИ и пальпаторно не было выявлено. Также не выявлены изменения желудка, стенок кишки, почек, органов малого таза, брюшины.

С применением аппарата “КРИО-01” (Еламед) при помощи аппликатора диаметром 3 см было произведено 3 сеанса криодеструкции метастатического очага в теле поджелудочной железы продолжительностью по 3 мин.

При контрольной ПЭТ/КТ с ФДГ через 5 мес после оперативного вмешательства: очагов патологической фиксации РФП в поджелудочной железе не было выявлено. Размеры образования в теле поджелудочной железы уменьшились в 2 раза по сравнению с дооперационными данными (рис. 7).

При МРТ органов брюшной полости через 9 мес: в теле поджелудочной железы нечетко визуализировался участок измененного сигнала размером 19 мм, ограничивающий диффузию по данным ДВИ, ИКД-карт аналогично неизменной паренхиме поджелудочной железы (рис. 8).

Таким образом, у пациента на протяжении всего периода наблюдения по результатам двух методов иссле-

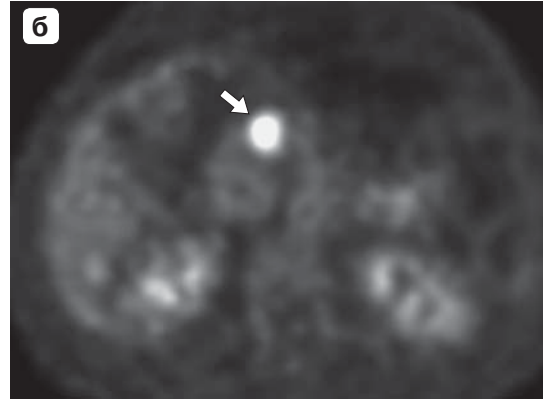
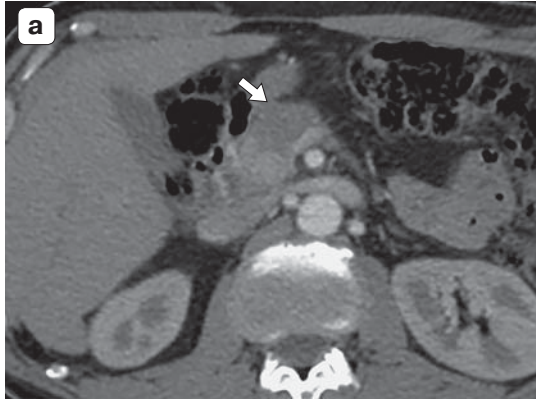
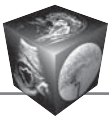


Рис. 6. ПЭТ/КТ с ФДГ. **а** – КТ, венозная фаза; **б** – очаг патологической фиксации РФП (стрелка).

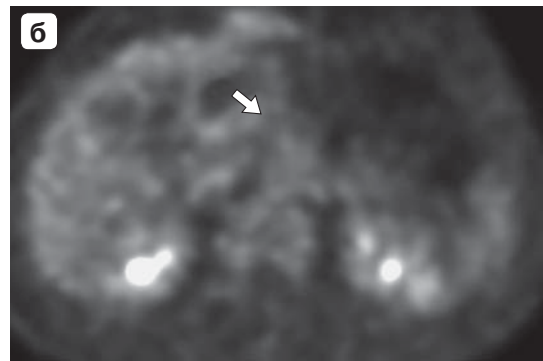


Рис. 7. ПЭТ/КТ с ФДГ. **а** – КТ, венозная фаза, уменьшение размеров образования поджелудочной железы; **б** – патологической фиксации РФП образованием в теле поджелудочной железы не выявлено (стрелка).

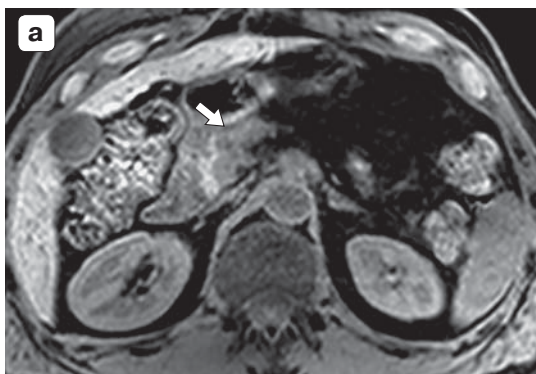


Рис. 8. МР-томограммы. **а** – T1 FS; **б** – DWI, b = 600. В теле поджелудочной железы нечетко визуализируется участок измененного сигнала, ограничивающий диффузию аналогично неизменной паренхиме поджелудочной железы (стрелка).

дования была отмечена динамика в виде уменьшения размеров метастаза в теле поджелудочной железы и снижения степени фиксации РФП метастазом.

Клиническое наблюдение 3

В НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского обратился пациент 60 лет для планового обследования.

Пациент предъявлял жалобы на умеренные боли в эпигастральной области.

Из анамнеза: в 2015 г. был оперирован по поводу опухоли левого легкого в объеме левосторонней пульмонэктомии.

При КТ в НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского от 2018 г.: в теле поджелудочной железы солидное гипо-

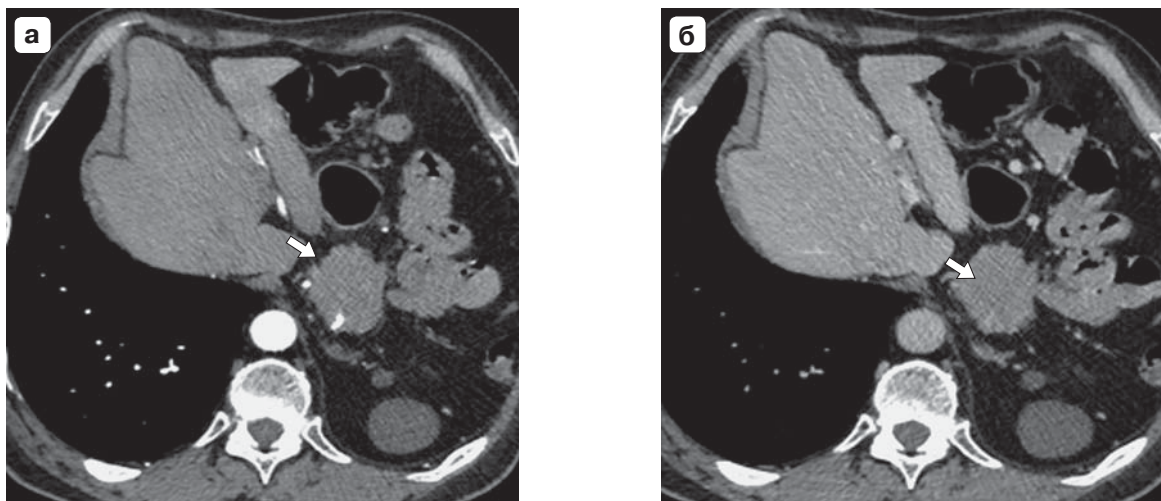
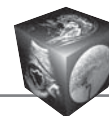


Рис. 9. Компьютерные томограммы с контрастным усилением, в теле поджелудочной железы определяется гиповазкулярное новообразование (стрелка). **а** – артериальная фаза; **б** – венозная фаза.

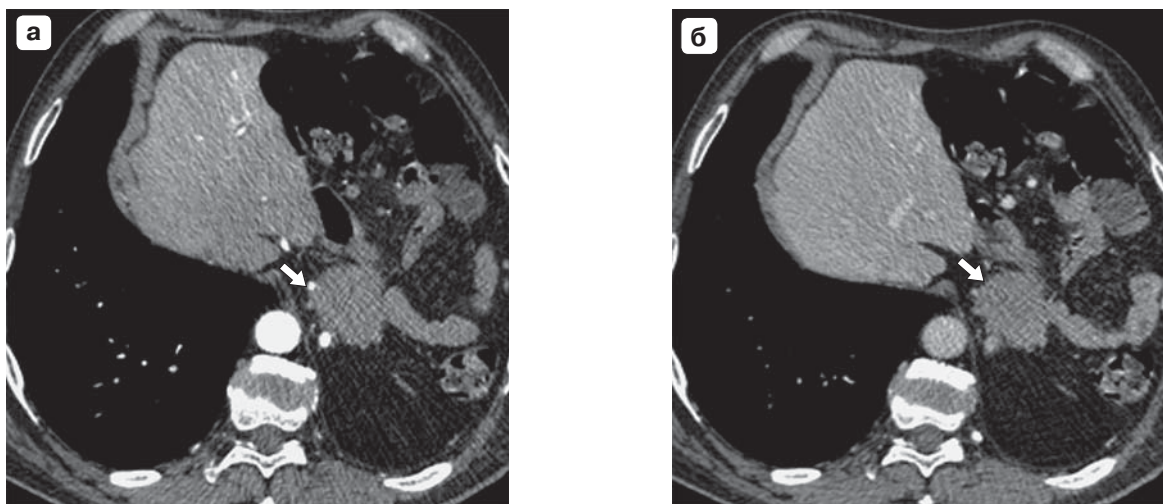


Рис. 10. Компьютерные томограммы с контрастным усилением, размер, структура, характер контрастирования образования в теле поджелудочной железы и степень локальной распространенности прежние (стрелка). **а** – артериальная фаза; **б** – венозная фаза.

васкулярное образование размером 50 мм, с бугристыми контурами, с распространением изменений на ретропанкреатическую клетчатку. Селезеночная вена и артерия проходили в структуре опухолевого инфильтрата (рис. 9).

С учетом локализации очага, местной распространенности процесса и соматического состояния пациента было принято решение о проведении криодеструкции метастаза в теле поджелудочной железы.

Оперативное вмешательство: криодеструкция опухоли тела поджелудочной железы.

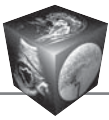
В теле поджелудочной железы визуально и пальпаторно определялась плотная бугристая округлая несмещаемая опухоль размерами 60 мм. Из опухоли тела железы взята биопсия, направлена на плановое гисто-

логическое исследование. Других изменений метастатического характера при ревизии выявлено не было.

С применением аппарата “КРИО-01” (Еламед) при помощи аппликатора диаметром 3 см была произведена криодеструкция опухоли тела поджелудочной железы доступом через ее переднюю поверхность наконечниками диаметром 30 мм (центр) и 20 мм (на 14 и 19 часах) из 3 точек с экспозицией по 3 мин.

При гистологическом исследовании биопсийного материала: в операционном материале были выявлены участки опухоли, имеющей строение, соответствующее плоскоклеточному раку с очагами ороговения.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан в удовлетворительном



состоянии на 8-е сутки после оперативного вмешательства, болевой синдром был полностью купирован.

При контрольной КТ через 3 мес в НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского: образование в поджелудочной железе не увеличилось в размере по сравнению с дооперационными данными, степень локальной распространенности прежняя (рис. 10).

Таким образом, при динамическом наблюдении зоны криодеструкции через 3 мес размеры образования и степень местной распространенности были прежние.

Обсуждение

Криохирургические технологии применяются в абдоминальной хирургии с начала 60–70-х годов прошлого столетия [14]. Развитие криохирургии в СССР в 80-е годы прошлого столетия началось с работ по изучению криовоздействия на печень и поджелудочную железу в эксперименте, позже результаты были внедрены в практику [15]. Возможность мониторинга криовоздействия при помощи ИОУЗИ в начале 80-х годов (Opik G.M., 1982) стимулировала внедрение криодеструкции в клиническую практику [16]. Новый этап развития криохирургии начался в 1990-х годах за счет распространения современных методов лучевой диагностики и появления новых моделей криогенной аппаратуры [17]. Так, в 1991 г. российские исследователи доложили о возможности использования криохирургии в комбинации с лучевой терапией при местнораспространенном раке поджелудочной железы [11].

В 2002 г. S.J. Kovach и соавт. привели первую фазу клинических испытаний применения криохирургии при раке поджелудочной железы. В исследование было включено 9 пациентов с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы, которым выполнены сеансы криодеструкции под ультразвуковым контролем. Все вмешательства прошли без осложнений, с положительным клиническим эффектом [18].

Механизмы криовоздействия и ультраструктурные морфологические изменения в опухолевой ткани после криовоздействия изучал N.N. Korpan [19].

Так, уже к 2007 г. в эксперименте N.N. Korpan описал структурные изменения после криодеструкции ткани поджелудочной железы у экспериментальных животных (собак) и наблюдал зону криовоздействия в динамике. Криодеструкция проводилась при температурах $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Было доказано, что в первые часы после воздействия в зоне криодеструкции развивается отек, хорошо отграниченный морфологически от неизменной ткани. В тканях при криовоздействии происходит кристаллизация внутриклеточной и внеклеточной жидкости. Гиперосмолярная

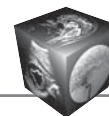
внеклеточная среда потенцировала выход внутриклеточных кристаллов воды во внеклеточное пространство с разрушением мембран клеток и денатурацией белка, что неизбежно приводило к некрозу и апоптозу клеток. В последующем в зоне криовоздействия автор наблюдал развитие фиброза [19]. Стенки сосудов малого калибра также подвергались некрозу. Сосуды крупного калибра в эксперименте оказались более устойчивы к воздействию сверхнизких температур ввиду наличия хорошо выраженной коллагеновой стромы сосуда, которая под воздействием сверхнизких температур не разрушается, и в дальнейшем стенка регенерирует, а также вследствие большего объема кровотока в просвете крупных сосудов и соответственно менее эффективного криовоздействия [20].

По данным литературы, криодеструкция применяется при опухолях печени в рамках радикальных и паллиативных вмешательств, при местнораспространенных первичных опухолях поджелудочной железы [18, 21].

Метастатическое поражение поджелудочной железы встречается гораздо реже, чем первичные опухоли [1].

При метастазах в поджелудочной железе применение криовоздействия описано в единичных исследованиях. Так, L. Niu и соавт. в зависимости от метода лечения разделили в своем исследовании 106 пациентов на 4 группы: пациенты, которым выполнена криоиммунотерапия (31 человек), пациенты, которым выполнена криотерапия (36 человек), пациенты, которым выполнена криотерапия иммунотерапия (17 человек) и химиотерапия (22 человека). Общая выживаемость после диагностики метастатического рака поджелудочной железы была оценена после 4-летнего наблюдения. Медиана общей выживаемости была выше в группах пациентов, которым выполнялась криоиммунотерапия (13 мес) и криотерапия (7 мес), чем в группе пациентов, которым выполнялась химиотерапия (3,5 мес; $p < 0,001$). У пациентов, которым выполнялась криоиммунотерапия и криотерапия, медиана общей выживаемости была выше после множественных криодеструкций, чем после однократной криодеструкции ($p = 0,0048$ и $0,041$ соответственно). На основании результатов проведенного исследования авторы сделали вывод, что криоиммунотерапия значительно увеличила общую выживаемость при метастатическом раке поджелудочной железы. Множественные сеансы криодеструкции были связаны с лучшим прогнозом выживаемости [12].

P. Jin и соавт. провели ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с первичным ра-



ком поджелудочной железы и метастазами в поджелудочной железе. В исследование было включено 66 пациентов: с первичными опухолями поджелудочной железы – 34 пациента, с метастатическими опухолями – 32. В 1-й группе у 12 пациентов выполнена радикальная операция, у 3 – криодеструкция опухоли поджелудочной железы. Медиана выживаемости у пациентов после радикальных операций составила 23 мес (от 2 до 50 мес), у пациентов, которым выполнялась криодеструкция, – 12 мес (от 6 до 19 мес). Во второй группе 8 пациентам выполнены радикальные операции, криодеструкция опухоли выполнена 3 пациентам. При анализе медианы выживаемости пациентов второй группы значимых различий результатов в группах пациентов, которым была выполнена радикальная операция, и пациентов, которым была выполнена криодеструкция, не получено. Показатели выживаемости 1 и 2 года для этих пациентов составили 38,1 и 16,6% соответственно [13]. По мнению исследователей [12, 13], применение криодеструкции при метастатическом поражении поджелудочной железы оправдано. Более того, результаты криодеструкции, дополненные соответствующей химиотерапией, могут быть сопоставимы с результатами радикальных оперативных вмешательств [12, 13, 21].

В нашем исследовании в двух представленных клинических наблюдениях у пациентов, которым была выполнена криодеструкция метастазов в поджелудочной железе, было выявлено стойкое уменьшение болевого синдрома. В первом наблюдении у пациента с метастазом почечно-клеточного рака до 6 мес при КТ и ПЭТ с ФДГ не было выявлено патологического накопления контрастного вещества и РФП в ранее выявленном очаге, вероятно, за счет снижения васкуляризации опухоли. Через 2,5 года при контрольной КТ было отмечено периферическое контрастное усиление, однако размеры метастаза не увеличились. При магнитно-резонансной томографии было отмечено повышение значений ИКД в очаге за период наблюдения, вероятно, за счет снижения клеточности в очаге. Во втором случае у пациента с метастазом меланомы в поджелудочную железу за период наблюдения было выявлено стойкое уменьшение размеров метастаза более чем в 2 раза, отсутствие накопления РФП в очаге при ПЭТ/КТ. При магнитно-резонансной томографии степень ограничения диффузии в очаге аналогична ограничению диффузии неизменной паренхимой поджелудочной железы. В третьем случае у пациента через 3 года после пульмонэктомии при пла-

новом обследовании была выявлена опухоль в теле поджелудочной железы. Дифференциальная диагностика проводилась между первичной опухолью и вторичным поражением поджелудочной железы. При биопсии был верифицирован метастаз плоскоклеточного рака легкого. При динамическом КТ-контроле после криодеструкции увеличения размеров образования, а также увеличения степени локальной распространенности процесса не было выявлено.

Заключение

Метастазы в поджелудочной железе встречаются относительно редко. При выявлении очаговых изменений в поджелудочной железе и формировании предварительного диагноза необходимо учитывать анамнез, так как метастатическое поражение поджелудочной железы может выявляться в отдаленные сроки после выявления первичной опухоли. Наиболее часто в поджелудочной железе встречаются метастазы почечно-клеточного рака. Единственными радикальным методом лечения при метастазах в поджелудочной железе являются радикальные оперативные вмешательства. В ситуациях, когда выполнение радикального оперативного вмешательства невозможно либо риск радикальной операции очень высок вследствие распространенности процесса или тяжелого состояния пациента, оправдано применение метода криодеструкции опухоли. Результаты криодеструкции метастатических очагов в поджелудочной железе, дополненной соответствующей химиотерапией, могут быть сопоставимы с радикальными оперативными вмешательствами. Для достижения наилучших результатов лечения данная группа пациентов должна получать помощь в многопрофильных центрах с командой специалистов (хирурги, лучевые диагносты, химиотерапевты).

Участие авторов

Гальчина Ю.С. – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста.

Карельская Н.А. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Кармазановский Г.Г. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Степанова Ю.А. – подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Ионкин Д.А. – подготовка и редактирование текста.

Сташкив В.И. – перевод текста на английский язык.

Чжао А.В. – подготовка и редактирование текста.



Introduction

Metastases to the pancreas are a rather rare oncological lesion of this organ. According to the literature data, frequency of metastatic neoplasms in the pancreas varies from 1.8% to 4% among all pancreatic neoplasms [1, 2].

Most often, metastases of clear cell renal cell carcinoma and lung cancer form in the pancreas. Less often, adenocarcinomas of the gastrointestinal tract (colon and small intestine, esophagus, stomach, and gallbladder), thyroid and breast cancer, skin, bladder, endometrium, and ovarian cancer metastasize to the pancreas [1-3].

In the medical literature, secondary lesions of the pancreas and more rare primary tumors are also described [4-7].

M.A. Túlio et al. presented a rare clinical case of pancreatic metastasis in terminal stage of neuroendocrine cervical carcinoma in 2018 [7].

G.A. Falk described a single case of metastasis of adenoid cystic carcinoma of the tongue root to the pancreas in 2011. Previously, the patient had already undergone a surgery for adenoid cystic carcinoma of the tongue root in 1994, followed by radiotherapy. 10 years later, the patient developed pain-free jaundice and generalized itching. Retrograde cholangiopancreatography revealed a narrowing of the terminal part of the choledochus. Pylorus-preserving pancreatoduodenal resection was performed. Morphological examination revealed metastasis of adenoid cystic carcinoma in the head of the pancreas. It is noted that a secondary lesion of the pancreas was detected 189 months after the surgery for the primary tumor [4].

As a rule, metastatic pancreatic lesion is clinically asymptomatic and is detected during follow-up examination of patients for the underlying disease [2].

The treatment strategy for metastatic pancreatic lesion is not clearly defined: depending on the volume of the lesion, resection of the gland or chemotherapy are performed. Palliative treatment methods include local thermal destruction of the focal formation. RF ablation and cryodestruction are also described in cases of pancreatic metastases. RF ablation is based on thermal damage to cells, when a high-frequency current passes through them [8]. The use of this method in the treatment of metastatic pancreatic cancer is described in single observations [9, 10]. The cryodestruction method is based on the effect of ultra-low temperatures on the tissue, causing its necrosis [11]. The use of cryodestruction in secondary pancreatic lesions is also recorded in the literature in rare single clinical observations [12, 13].

From 2012 to 2019, 14 patients with a metastatic lesion of the pancreas were examined and treated

in the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. The article presents 3 clinical cases, in which cryodestruction was performed in the setting of metastatic foci in the pancreas.

Clinical observation 1.

A 60-year-old patient visited A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery for a routine examination of renal cell carcinoma.

Medical history: In 2010, a left nephrectomy was performed for cancer of the left kidney. In 2013, cancer of the right kidney was detected, and laparoscopic resection of the right kidney was performed. Histologically, in both cases, clear cell renal cell carcinoma was verified. For the first time, a vascularized soft tissue formation measuring 15 mm in the head of the pancreas was detected by ultrasound in 2013. A control ultrasound revealed an increase in the size of the formation in the head of the pancreas to 18 mm in 2016.

According to the computed tomography at A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery dated 2016, a soft-tissue hypervascular formation with clear, even contours was detected in the head of the pancreas; it accumulated a contrast agent in the arterial and venous phases of the study mainly, isodense parenchyma of the pancreas in the native and delayed phases of the study, measuring 18 mm. The left kidney was removed. Nephrosclerosis of the right kidney were identified; there was no evidence of tumor recurrence.

CT-examination: The status after left nephrectomy, resection of the right kidney. Small hypervascular formation of the pancreas head. Considering the medical history, secondary origin are probable (Fig. 1)

In August 2016, MRI was performed: an oval-shaped formation with uneven clear contours, 18 mm in size was determined in the head of the pancreas along the anterior surface; the formation moderately limited diffusion according to DWI, ADC data (ADC values 0.9–1 mm²/s). The pancreatic duct was not dilated. The left kidney was removed. Nephrosclerosis of the right kidney were identified; there was no evidence of tumor recurrence.

MR-examination: The status after left nephrectomy, resection of the right kidney. MR-image of neoplasm in the pancreas head (metastasis) (Fig. 2).

It was decided to carry out cryodestruction of metastasis in the head of the pancreas in the patient with a single kidney and renal failure, considering the solitary nature of the lesion and its localization.

Surgical intervention: Cryoablation of metastasis of renal cancer in the head of the pancreas from the midline approach.

When the abdominal cavity examination, there was no ascite. The peritoneum was shiny and smooth. There were no pathological changes in liver, stomach, loops of the small and large intestine, and pelvic organs. The left kidney was removed. The resected right kidney was enlarged. Abnormal formation was not determined by palpation.

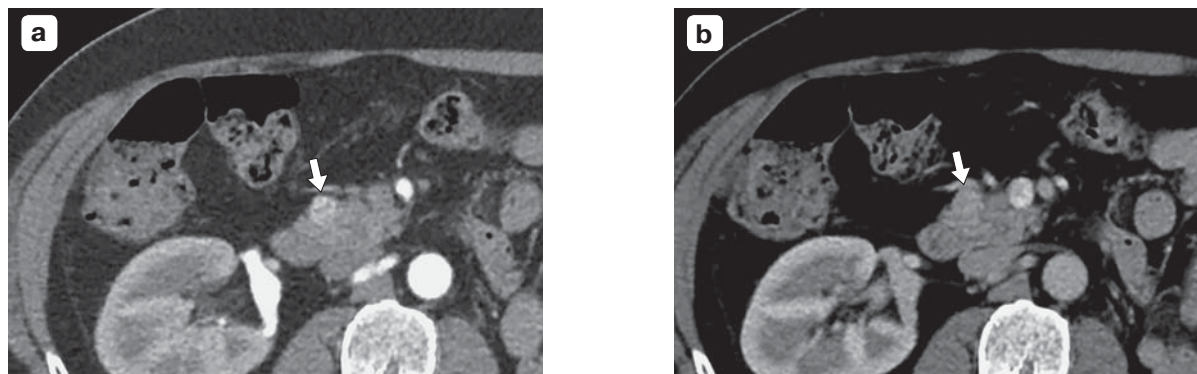
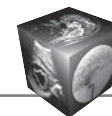


Fig. 1. CT scans with contrast enhancement, hypervascular tumor (arrow) in the head of the pancreas. **a** – arterial phase; **b** – venous phase.

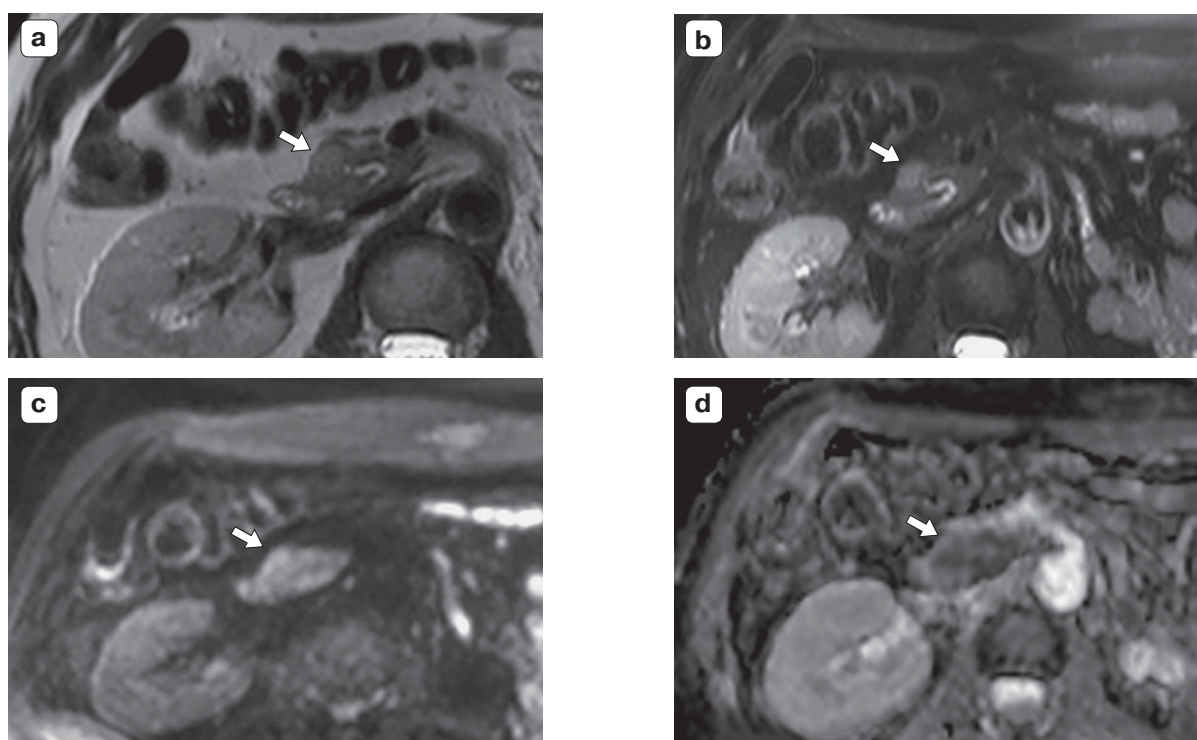


Fig. 2. MRI tomograms, tumor (arrow) in the head of the pancreas. **a** – T2VI; **b** – T2 SPAIR; **c** – DWI, $b = 600$; **d** – ADC (according to DWI, ADC moderate diffusion limitation).

According to the intra-operative US, there were no pathological changes in the last kidney, formations in the liver, as well as enlarged lymph nodes. In the area of the head of the pancreas along the anterior surface, a single metastatic node measuring 15×20 mm was determined.

The anterior surface of the soft pancreas was mobilized. In the area of the head, a single dense node with dimensions of 15×20 mm was revealed on the front surface. Using the CRYO-MT device with an applicator of 2 cm body in area, three cryodestructions with a 3-minute exposure were performed.

The postoperative period was uneventful: there were no signs of intensification of the existing manifestations of

chronic renal failure. The patient was discharged in satisfactory condition on the 9th day after surgery.

After 4 months, PET-CT with FDG was performed: there were no data for the presence of focal pathological fixation of the radiopharmaceutical agent and foci of pathological accumulation of the contrast agent at the study level, including in the pancreatic parenchyma.

PET-CT with FDG after 16 months revealed heterogeneous peripheral accumulation of contrast agent by formation in the head of the pancreas was noted, but no accumulation of FDG was observed (Fig. 3).

Ultrasound of the abdominal cavity and retroperitoneal space after 18 months: in the head of the pancreas, an area

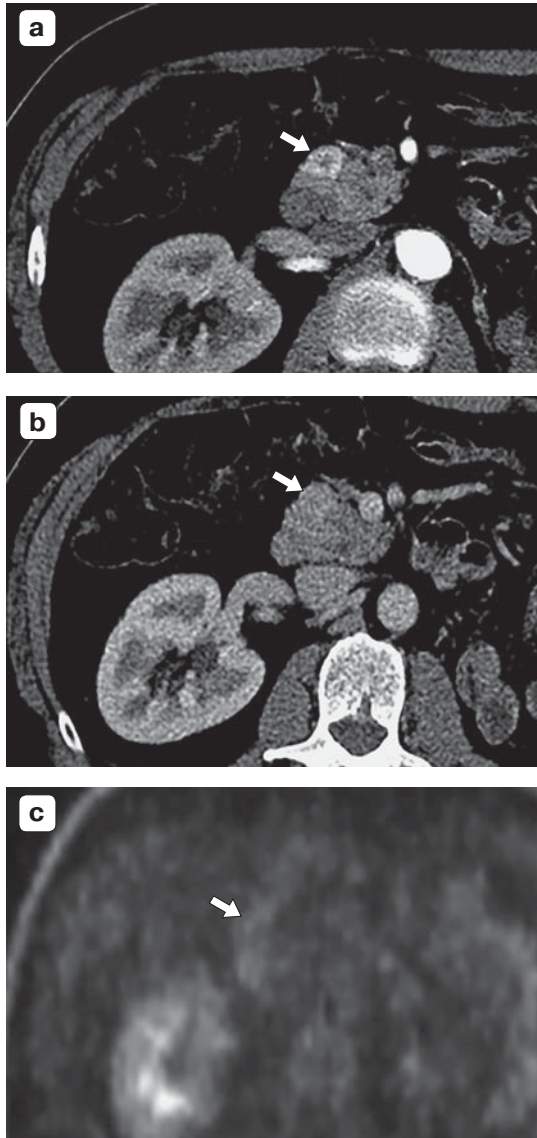
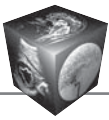


Fig. 3. The tumor in the head of the pancreas (arrow), PET/CT with FDG. **a** – CT arterial phase; **b** – CT venous phase; **c** – PET with FDG. A peripheral heterogeneous accumulation is noted by the formation of a contrast medium; accumulation of FDG not noted.

of reduced echogenicity with indistinct contours measuring 18.8 mm was determined. During duplex scanning, the blood flow in this area was not localized (Fig. 4).

MRI of the abdominal organs after 18 months: in the head of the pancreas, a zone of the altered signal 21 mm in size, with clear contours, moderately limiting diffusion according to DWI, ADC (ADC values 1–1.2 mm²/s), adjacent to the pancreatic duct, was determined. No other areas of the pathological signal in the parenchyma of the gland were detected. The pancreatic duct was no more than 3 mm along the entire length (Fig. 5).

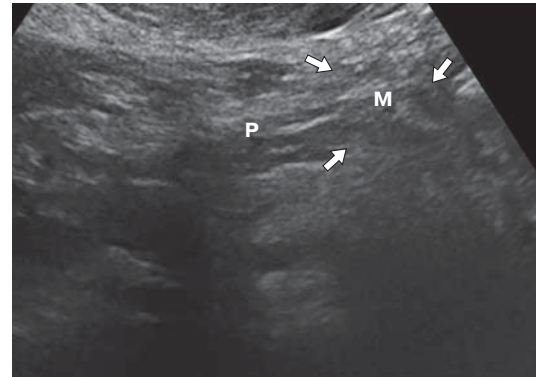


Fig. 4. Ultrasound image of the pancreas (B-mode), in the head of the pancreas, a zone of slightly reduced echogenicity is determined.

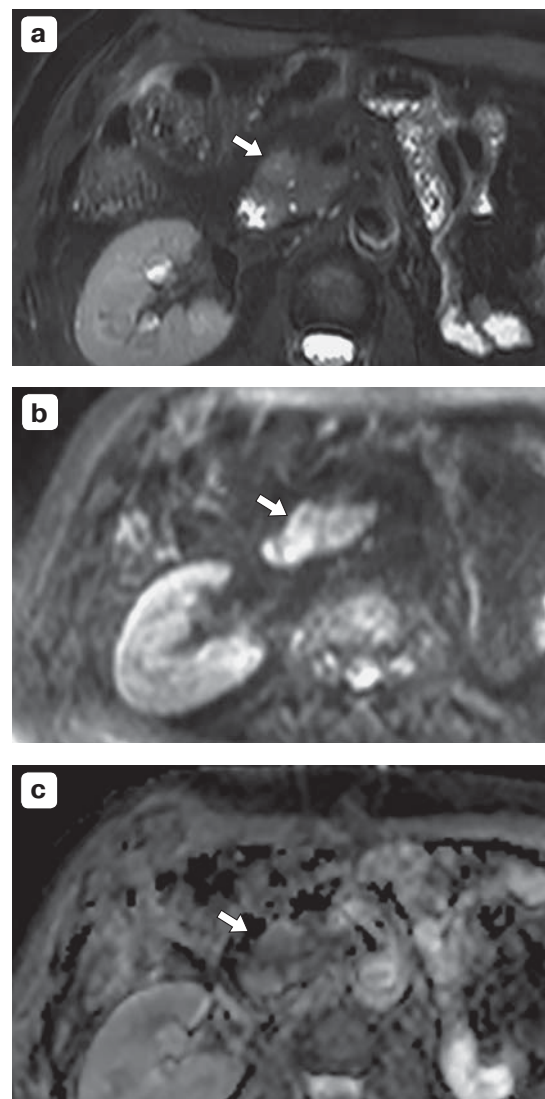


Fig. 5. MR images. **a** – T2 SPAIR; **b** – DWI, b = 600; **c** – ADC. In the pancreatic head is detected tumor with well-defined contours, according to DWI, ADC moderate diffusion limitation (arrow).

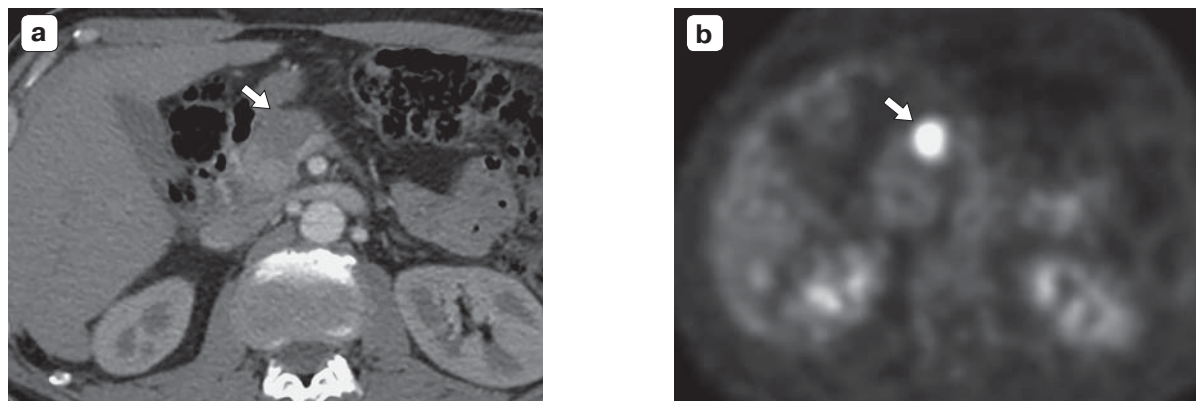
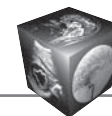


Fig. 6. PET/CT with FDG. **a** – CT venous phase; **b** – is the focus of pathological fixation of the FDG (arrow).

Thus, there was no accumulation of contrast agent in CT and FDG in PET-CT in the formation of pancreatic head for 4–6 months; after 16–18 months, there was an accumulation of contrast agent in contrast enhanced computed tomography. During the observation period, magnetic resonance imaging showed an increase in the measured diffusion coefficient in the formation from 0.9 mm²/s to 1.2 mm²/s. During ultrasound duplex scanning, the blood flow in the formation was not recorded. No increase in the size of the formation was detected during the entire observation period.

Clinical observation 2.

A 63-year-old patient visited A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery for further examination and treatment strategy decision.

Medical history: the patient considered himself ill since June 2015, when complaints of general ailment, weakness, and headaches appeared. An MRI of the brain was performed, and a tumor of the left frontal lobe with pronounced perifocal edema was detected. On August 19, 2016, the patient underwent removal of the tumor of the left frontal lobe of the brain. Histological diagnosis: metastasis of melanoma. 3 courses of polychemotherapy (monochemotherapy with Temodal, target therapy with Zelboraf) were performed. In 2015, computed tomography revealed a peripheral formation of the upper lobe of the left lung. After targeted therapy and polychemotherapy, CT scans of the chest organs showed no dynamics. Bronchoscopy dated August 26, 2016: lumen of the left upper lobe bronchus in the proximal part was slightly narrowed, in the distal part it was obstructed by a whitish tumor tissue. Taking into account the X-ray and endoscopic data, the patient underwent an extended upper lobectomy on the left lung. Histological examination revealed metastasis of melanoma.

In the future, a follow-up PET-CT examination revealed metastases in the supraclavicular lymph nodes, for which polychemotherapy was performed.

10 months after the discovery of a secondary focus in the brain substance, PET-CT with FDG revealed a hyper-

metabolic focus in the body of the pancreas, blocking the pancreatic duct (Fig. 6). The patient suffered from a persistent pain in the epigastric region.

It was decided to refuse to perform an extensive resection of the pancreas in the patient with the progression of the oncological process (the appearance of new secondary formations in the setting of chemotherapy), after several surgical interventions, without a primary focus of melanoma. Cryoablation of the metastatic lesion was performed.

Surgical intervention: Cryodestruction of melanoma metastasis in the pancreas from the upper-midline access.

During the revision, there was no exudate in the abdominal cavity. The peritoneum was shiny and smooth. The peripheral lymph nodes were not enlarged. The omental bursa was opened. On the anterior surface of the initial parts of the pancreas body, a rounded, dense formation up to 2.5–3 cm in size – a melanoma metastasis – located in the projection of the superior mesenteric vein, was identified.

An intra-operative US confirmed the presence of metastasis in the pancreas. No other focal formations were detected according to the intra-operative US and palpatory data. No pathological changes were noted in stomach, intestinal loops, kidneys, and pelvic organs.

Using the “CRYO-01” device (Elamed, Russia) with an applicator of 3 cm in diameter, three 3-minute sessions of cryodestruction of a metastatic lesion in the body of the pancreas were performed.

During control PET-CT with FDG 5 months after surgery, foci of pathological fixation of the radiopharmaceutical agent in the pancreas were not detected. The size of the formation in the pancreas body decreased by 2 times compared to the preoperative data (Fig. 7).

According to the MRI of the abdomen after 9 months: in the body of the pancreas, a section of the altered signal with a size of 19 mm, limiting the diffusion similarly to the unchanged pancreatic parenchyma, was indistinctly visualized (Fig. 8).

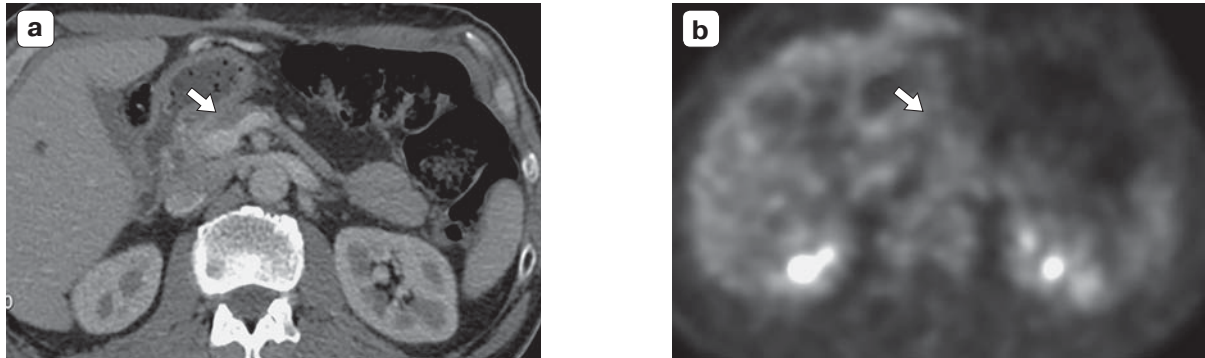
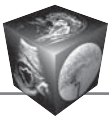


Fig. 7. PET/CT with FDG. **a** – CT venous phase, a decrease in the size of the tumor of the pancreas; **b** – pathological fixation of the FDG in the tumor of the body of the pancreas was not detected (arrow).

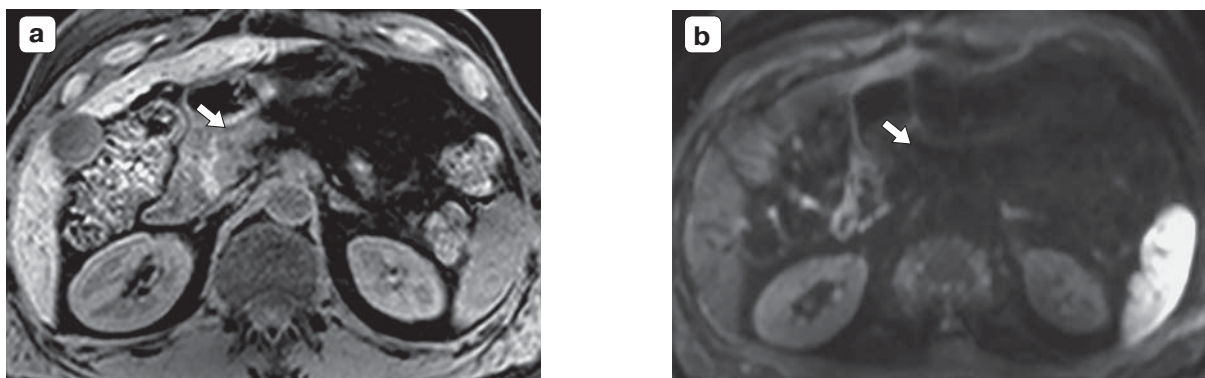


Fig. 8. MR-tomograms. **a** – T1 FS; **b** – DWI, b = 600. In the body of the pancreas, a tumor that not clear visualized, with moderate diffusion limitation similarly unchanged pancreatic parenchyma (arrow).

Thus, according to the results of two research methods, the patient showed dynamics such as a decrease in the size of the metastasis in the pancreatic body and a decrease in the fixation of the radiopharmaceutical agent by the metastasis during the entire follow-up period.

Clinical observation 3.

A 60-year-old patient visited A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery for a routine examination.

The patient complained of moderate pain in the epigastric region.

Medical history: In 2015, he was operated on for a neoplasm in the root of the left lung in the volume of a left-sided pneumonectomy.

According to the computed tomography at A.V. Vishnevsky NMRC of Surgery dated 2018: a hypovascular formation of 50 mm in size with bulging contours was determined in the body of the pancreas. The splenic vein and artery were located within the formation (Fig. 9).

CT-examination: formation of the pancreatic body, a differential diagnosis should be made between primary tumor and metastasis. It was decided to perform cryodestruction of the pancreatic formation, considering the localization of

the focus, the local prevalence of the process, and the somatic state of the patient.

Surgical intervention: Cryodestruction of the pancreatic body tumor from the bi-ribbed transverse access.

On surgery, there was no exudate in the abdominal cavity. The peritoneum was smooth, clean, shiny, without visible pathological changes. The liver was visually brilliant, of normal color and tight-elastic consistency, without focal lesions visually and by palpation. Visible loops of the small and large intestines, the stomach had no peculiarities. The gallbladder was not changed. Entrance to the omental bursa was made. In the body of the pancreas, a dense, bumpy, rounded, non-displaced tumor with dimensions of 6.0 × 5.0 cm was detected visually and by palpation. A biopsy was taken from the tumor of the gland body and sent for a planned histological examination.

Using the “CRYO-01” device (Elamed, Russia), with an applicator of 3 cm in diameter, cryodestruction of the tumor of the pancreatic body was performed by access through its anterior surface with tips of 30 mm (center) in diameter and 20 mm (at 14 o'clock and 19 o'clock) from 3 points with a 3-minute exposure.

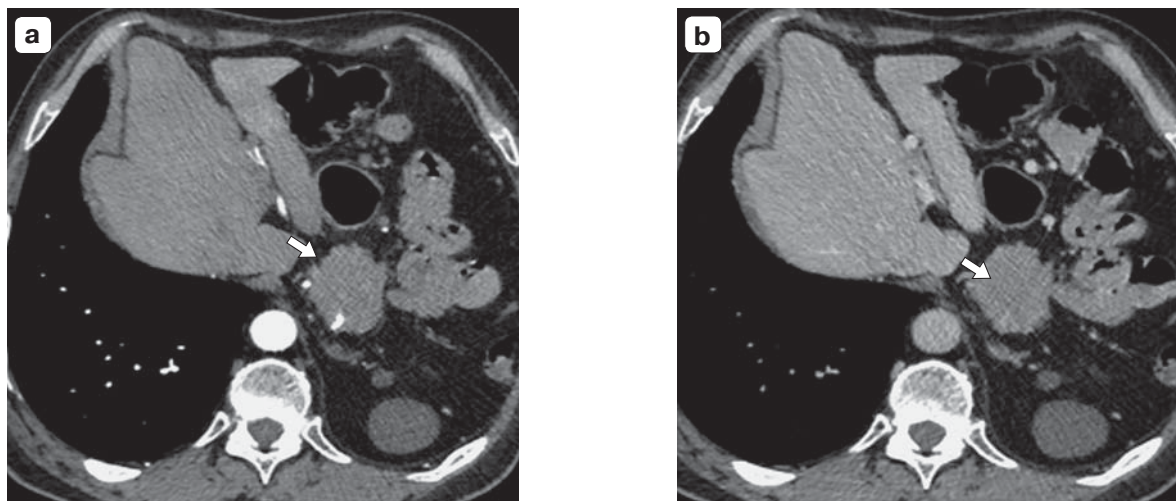
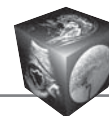


Fig. 9. CT scans with contrast enhancement, in the body of the pancreas, a hypovascular neoplasm is determined (arrow). **a** – arterial phase; **b** – venous phase.

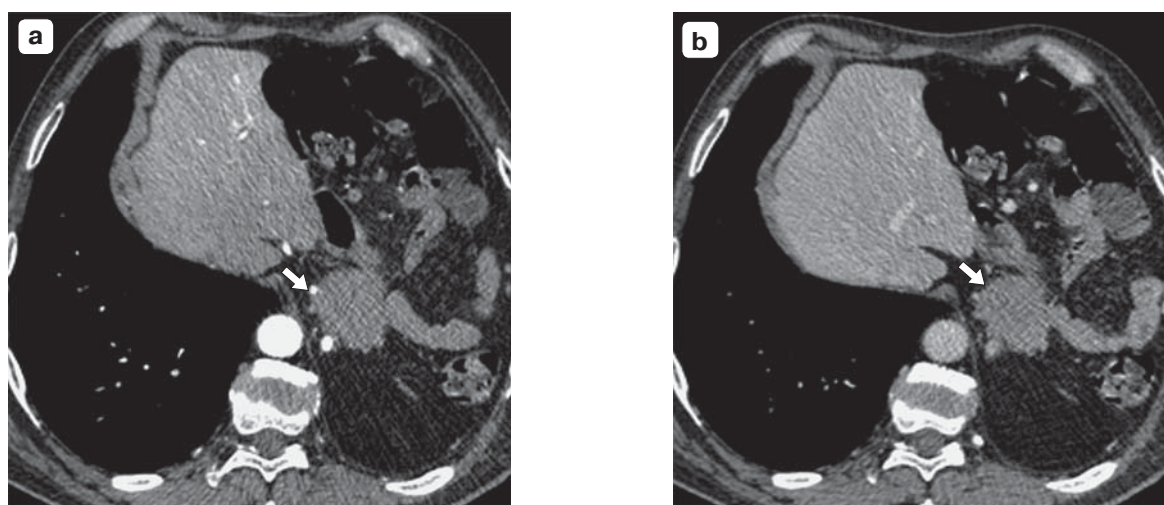


Fig. 10. CT scans with contrast enhancement, size, structure, pattern of contrast enhancement tumor in the body of the pancreas and degree of local prevalence former (orange arrow). **a** – arterial phase; **b** – venous phase.

Histological examination of the biopsy material revealed areas of the tumor with a structure corresponding to squamous cell carcinoma with cornification foci.

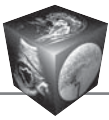
The postoperative period was uneventful. The patient was discharged in a satisfactory condition on the 8th day after surgery, the pain syndrome was completely managed.

According to the control CT in 3 months at A.V. Vishnevsky NMRS of Surgery: the formation in the pancreas did not increase in size in comparison with the preoperative data, the degree of local prevalence remained the same (Fig. 10).

Thus, the size of the formation and the degree of local prevalence remained the same, when the cryodestruction zone was observed dynamically after 3 months.

Discussion

Cryosurgical technologies have been used in abdominal surgery since the beginning of the 60–70s of the last century [14]. Development of cryosurgery in the USSR started in the 80s with the study of cryoexposure on liver and pancreas in an experiment, later the results were implemented in the clinic [15]. In the early 80's, possibility of monitoring cryopreservation using intraoperative ultrasound (Onik G. M., 1982) stimulated introduction of cryodestruction in clinical practice (Korpan N. N. [16]). A new stage of cryosurgery development began in the 1990s due to spread of



modern methods of radiological diagnostics and emergence of new models of cryogenic equipment [17]. Thus, in 1991, Russian researchers reported on the possibility of using cryosurgery in combination with radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer [11].

In 2002, S.J. Kovach et al. presented the first phase of clinical trials of the use of cryosurgery in pancreatic cancer. The study included 9 patients with unresectable pancreatic tumors, who underwent 10 sessions of cryodestruction under ultrasound control. All interventions were performed without complications, with a positive clinical effect [18].

N.N. Korpan actively studied the principle of exposure and ultrastructural morphological changes in tumor tissue [19].

So, in 2007, N.N. Korpan described structural changes after cryodestruction of pancreatic tissue in experimental animals (dogs) and observed the cryopreservation zone in dynamics. Cryodestruction of tissues occurred at temperatures of -80°C and -100°C . It was proved that in the first hours after exposure, edema develops in the cryodestruction zone, which was well separated morphologically from the unchanged tissue. In the tissues, the intracellular and extracellular fluid crystallizes during cryopreservation. Hyperosmolar extracellular medium potentiates release of intracellular water crystals into the extracellular space with the destruction of cell membranes and protein denaturation, which inevitably leads to cell necrosis and apoptosis. Subsequently, fibrosis develops in the cryopreservation zone [19]. The walls of small-caliber blood vessels are also subjected to necrosis. In the experiment, large-caliber vessels were more resistant to the effects of ultra-low temperatures due to the presence of a well-defined collagen stroma of the vessel, which does not collapse under the influence of ultra-low temperatures and, subsequently, regenerates the wall; and due to the greater volume of blood flow in the lumen of a large vessel [20].

According to the literature, cryodestruction is used in liver tumors as part of radical and palliative interventions, and in locally advanced primary pancreatic tumors [18, 21].

Metastatic lesions of the pancreas are much less common than primary tumors [1].

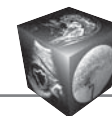
In case of metastases in the pancreas, the use of cryotherapy is described in single studies. For instance, L. Niu et al. divided 106 patients of their study into four groups, depending on the treatment method: cryoimmunotherapy (31 patients), cryotherapy (36 patients), immunotherapy (17 patients) and chemotherapy (22 patients). Overall survival (OS) after metastatic pancreatic cancer being diagnosed was evaluated after 4 years of observation. The me-

dian OS was higher in the cryoimmunotherapy (13 months) and cryotherapy (7 months) groups than in the chemotherapy group (3.5 months; both $P < 0.001$). It was also higher in the cryoimmunotherapy group compared with the cryotherapy ($P < 0.05$) and immunotherapy groups (5 months; $P < 0.001$). Both the cryoimmunotherapy group and the cryotherapy group were characterized by higher median OS was after multiple cryoablations than after a single cryoablation ($P = 0.0048$ and 0.041 , respectively). Based on the study, the authors concluded that cryoimmunotherapy significantly increased OS in metastatic pancreatic cancer. Multiple cryoablation sessions were associated with a better prognosis [12].

P. Jin et al. have conducted a retrospective analysis of the results of treatment of patients with primary pancreatic cancer and metastases in the pancreas. The study included 66 patients: 34 patients with primary pancreatic tumors, and 32 patients with metastatic tumors. In the first group, 32 patients had verified adenocarcinoma, one patient had serous cystadenocarcinoma, and one patient had malignant insulinoma. In the second group, metastases of lung cancer, clear cell renal cell carcinoma, stomach cancer, melanoma, colon cancer, endometrial cancer, uterine leiomyosarcoma, cholangiocarcinoma, ovarian cancer, esophageal cancer, and lymphoma were verified. In patients of the first group, radical surgery was performed in 12 cases, and cryodestruction of the pancreatic tumor was performed in 3 cases. The median survival constituted 23 months (from 2 to 50 months) in patients after radical surgery; in patients who underwent cryodestruction, it was 12 months (from 6 to 19 months). In the second group, 8 patients underwent radical surgery, and 3 patients underwent cryodestruction of the tumor. When analyzing the median survival rate of patients in the second group, there were no significant differences in the results of patients who underwent radical surgery and patients who underwent cryodestruction. For these patients, the survival rates of 1 and 2 years were 38.1% and 16.6%, respectively [13].

Thus, according to the researchers [12, 13], the use of cryodestruction in metastatic lesions of the pancreas is justified. Moreover, the results of cryodestruction combined with an appropriate chemotherapy may be compared with radical surgical intervention ones [12, 13, 21].

In our study, patients who underwent cryodestruction of metastases in the pancreas showed a persistent reduction in pain syndrome in two presented clinical cases. In the first case, the patient with metastasis of renal cell carcinoma had been showing no pathological accumulation of contrast agent and radiopharmaceutical agent in the previously identified fo-



cus during CT and PET with fluoride deoxyglucose up to 6 months. Probably, it relates to decrease in vascularization and necrosis formation, later developing in fibrosis in the central parts of the neoplasm. After 2.5 years, a control CT scan showed peripheral contrast enhancement, but the size of the metastasis remained the same. MRI showed an increase in the values of the measured diffusion coefficient in the focus during the observation period. In the second case, the patient with melanoma metastasis in the pancreas showed a persistent decrease in the size of the metastasis by more than 2 times and no accumulation of RPh in the focus at PET-CT during the follow-up period. Magnetic resonance imaging showed no restriction of diffusion. In the third case, the patient was diagnosed with a tumor in the body of the pancreas during a routine examination 3 years after pneumonectomy. Differential diagnosis was made between the primary tumor and the secondary lesion of the pancreas. During the biopsy, metastasis of squamous cell lung cancer was verified. Dynamic CT control after cryodestruction showed no increase in size of the formation and no increase in degree of vascular invasion.

Conclusion

Secondary lesion of pancreas is a rare malignant neoplasm. When identifying focal changes in the pancreas and making a preliminary diagnosis, it is necessary to take into account medical history, since metastatic damage to the pancreas may occur in the long

term after detection of the primary tumor. Most often, metastases of renal cell carcinoma occur in the pancreas. The only radical method of treatment for metastases in the pancreas include radical surgical intervention. In cases when radical surgical intervention is not possible, or the risk of radical surgery exceeds reasonable limits due to prevalence of the process or poor condition of the patient, it is justified to use the method of cryodestruction of the tumor. The results of cryodestruction of metastatic foci in the pancreas, combined with an appropriate chemotherapy, may be compared with the ones of radical surgical interventions. To achieve the best treatment results, this group of patients should receive care in centers equipped with a team of specialists of different profiles, such as surgeons, diagnosticians, chemotherapists.

Authors' participation

Galchina Yu.S. – collection and processing of material, writing and editing text.

Karelskaja N.A. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Karmazanovsky G.G. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Stepanova Y.A. – text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Ionkin D.A. – text preparation and editing.

Stashkiv V.I. – translation of the text into English.

Chzhao A.V. – text preparation and editing.

Список литературы

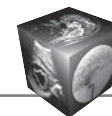
1. Adsay N.V., Andea A., Basturk O., Kilinc N., Nassar H., Cheng J.D. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch.* 2004; 444 (6): 527–535. <http://doi.org/10.1007/s00428-004-0987-3>
2. Yoon W.J., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B., Kim S.W., Kim W.H. Clinical features of metastatic tumors of the pancreas in Korea: a single-center study. *Gut and Liver.* 2011; 5 (1): 61. <http://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.1.61>
3. Faure J.P., Tuech J.J., Richer J.P., Pessaux P., Arnaud J.P., Carretier M. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J. Urol.* 2001; 165 (1): 20–22. <http://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00005>
4. Falk G.A., El-Hayek K., Morris-Stiff G., Tuthill R.J., Winans C.G. Adenoid cystic carcinoma of the base of the tongue: late metastasis to the pancreas. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2011; 2 (1): 1–3. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2010.08.003>
5. Gómez J.A., Sánchez Á.A., Cecilia D.M., Nieto R.D., de la Rúa, J.R., Martínez A.V., Febres E.L., Ruiz J.P., Peña S.R. Uterine leiomyosarcoma metastasis to the pancreas: report of a case and review of the literature. *J. Gastrointest. Cancer.* 2012; 43 (2): 361–363. <http://doi.org/10.1007/s12029-010-9172-x>
6. Shi L., Guo Z., Wu X. Primary pulmonary primitive neuroectodermal tumor metastasis to the pancreas: a rare case with seven-year follow-up. *Diagn. Pathol.* 2013; 8 (1): 64–70. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-8-51>
7. Kopke Túlio M.A.C.B., Horta M.S.F., Bispo M.C.S., Bana E. Costa T.S.N., Chagas C.M.D.B.R. Pancreatic Metastases as the Initial Manifestation of a Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Pancreas.* 2018; 47 (2): e4–e5. <http://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000979>
8. Goldberg S.N. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur. J. Ultrasound.* 2001; 13: 129–147.
9. Carrafiello G., Laganà D., Recaldini C., Dionigi G., Boni L., Bacuzzi A., Fugazzola C. Radiofrequency ablation of a pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: case report. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* 2008; 18 (1): 64–66. <http://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181592a13>
10. Crinò S.F., D'Onofrio M., Bernardoni L., Frulloni L., Iannelli M., Malleo G., Paiella S., Larghi A., Gabbriellini A. EUS-guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Solid Pancreatic Neoplasm Using an 18-gauge Needle Electrode: Feasibility, Safety, and Technical Success. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2018; 27 (1): 67–72. <http://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.eus>
11. Patiutko Iu.I., Barkanov A.I., Kholikov T.K., Lagoshnyĭ A.T., Li L.I., Samoilenko V.M., Afrikan M.N., Savel'eva E.V. The



- combined treatment of locally disseminated pancreatic cancer using cryosurgery. *Vopr. Onkol.* 1991; 37: 695–700.
12. Niu L., Chen J., He T.L., Liao M., Yuan Y., Zeng J., Li J., Zuo J., Xu K. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas.* 2013; 42 (7): 1143–1149. <http://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182965dde>.
 13. Jin P., Ji X., Ren H., Tang Y., Hao J. Resection or cryosurgery relates with pancreatic tumor type: Primary pancreatic cancer with previous non-pancreatic cancer or secondary metastatic cancer within the pancreas. *Pancreatology.* 2014; 14 (1): 64–70.
 14. Stucke K., Kachlert F. Morphological studies on cryogenic surgery of the liver. *Acta Hepatosplenol.* 1970; 17 (6): 416–422.
 15. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. История криохирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015; 5: 62–74.
 16. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien; New York: Shringer-Verlag, 2001. 325 p.
 17. Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б., Чжао А.В. Технические особенности и результаты применения криодеструкции при раке поджелудочной железы. *Клиническая практика.* 2016; 3: 22–33.
 18. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R., Schmidt C.M., Groen K., Koniaris L.G., Sitzmann J.V. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer. *Surgery.* 2002; 131 (4): 463–464.
 19. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6: 59–67.
 20. Yu H.B., Ge C.L., Huang Z.H., Wang H., Liu Z.Y., Zhang J.R. Effect of targeted argon-helium cryoablation on the portal region in canine livers. *J. South. Med. University.* 2009; 29 (3): 538–540.
 21. McKinnon G., Temple W.J., Wiseman D.A., Saliken J.C. Cryosurgery for Malignant Tumours of the Liver. *Canadian J. Surg.* 1996; 39: 401–406.
 6. Shi L., Guo Z., Wu X. Primary pulmonary primitive neuroectodermal tumor metastasis to the pancreas: a rare case with seven-year follow-up. *Diagn. Pathol.* 2013; 8 (1): 64–70. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-8-51>
 7. Kopke Túlio M.A.C.B., Horta M.S.F., Bispo M.C.S., Bana E. Costa T.S.N., Chagas C.M.D.B.R. Pancreatic Metastases as the Initial Manifestation of a Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix. *Pancreas.* 2018; 47 (2): e4–e5. <http://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000979>
 8. Goldberg S.N. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur. J. Ultrasound.* 2001; 13: 129–147.
 9. Carrafiello G., Laganà D., Recaldini C., Dionigi G., Boni L., Bacuzzi A., Fugazzola C. Radiofrequency ablation of a pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: case report. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* 2008; 18 (1): 64–66. <http://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181592a13>
 10. Crinò S.F., D'Onofrio M., Bernardoni L., Frulloni L., Iannelli M., Malleo G., Paiella S., Larghi A., Gabbrielli A. EUS-guided Radiofrequency Ablation (EUS-RFA) of Solid Pancreatic Neoplasm Using an 18-gauge Needle Electrode: Feasibility, Safety, and Technical Success. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2018; 27 (1): 67–72. <http://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.eus>.
 11. Patiutko Iu.I., Barkanov A.I., Kholikov T.K., Lagoshnyi A.T., Li L.I., Samoilenko V.M., Afrikan M.N., Savel'eva E.V. The combined treatment of locally disseminated pancreatic cancer using cryosurgery. *Vopr. Onkol.* 1991; 37: 695–700.
 12. Niu L., Chen J., He T.L., Liao M., Yuan Y., Zeng J., Li J., Zuo J., Xu K. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. *Pancreas.* 2013; 42 (7): 1143–1149. <http://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182965dde>.
 13. Jin P., Ji X., Ren H., Tang Y., Hao J. Resection or cryosurgery relates with pancreatic tumor type: Primary pancreatic cancer with previous non-pancreatic cancer or secondary metastatic cancer within the pancreas. *Pancreatology.* 2014; 14 (1): 64–70.
 14. Stucke K., Kachlert F. Morphological studies on cryogenic surgery of the liver. *Acta Hepatosplenol.* 1970; 17 (6): 416–422.
 15. Kubyshekin V.A., Ionkin D.A., Kungurtsev S.V., Zhao A.V. History of cryosurgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2015; 5: 62–74. (In Russian)
 16. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien; New York: Shringer-Verlag, 2001. 325 p.
 17. Ionkin D.A., Stepanova Yu.A., Shurakova A.B., Zhao A.V. Technical features and results of the use of cryodestruction in pancreatic cancer. *Clinicheskaya praktika.* 2016; 3: 22–33. (In Russian)
 18. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R., Schmidt C.M., Groen K., Koniaris L.G., Sitzmann J.V. Cryoablation of unresectable pancreatic cancer. *Surgery.* 2002; 131 (4): 463–464.
 19. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6: 59–67.
 20. Yu H.B., Ge C.L., Huang Z.H., Wang H., Liu Z.Y., Zhang J.R. Effect of targeted argon-helium cryoablation on the portal region in canine livers. *J. South. Med. University.* 2009; 29 (3): 538–540.
 21. McKinnon G., Temple W.J., Wiseman D.A., Saliken J.C. Cryosurgery for Malignant Tumours of the Liver. *Canadian J. Surg.* 1996; 39: 401–406.

References

1. Adsay N.V., Andea A., Basturk O., Kilinc N., Nassar H., Cheng J.D. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch.* 2004; 444 (6): 527–535. <http://doi.org/10.1007/s00428-004-0987-3>
2. Yoon W.J., Ryu J.K., Kim Y.T., Yoon Y.B., Kim S.W., Kim W.H. Clinical features of metastatic tumors of the pancreas in Korea: a single-center study. *Gut and Liver.* 2011; 5 (1): 61. <http://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.1.61>
3. Faure J.P., Tuech J.J., Richer J.P., Pessaux P., Arnaud J.P., Carretier M. Pancreatic metastasis of renal cell carcinoma: presentation, treatment and survival. *J. Urol.* 2001; 165 (1): 20–22. <http://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00005>
4. Falk G.A., El-Hayek K., Morris-Stiff G., Tuthill R.J., Winans C.G. Adenoid cystic carcinoma of the base of the tongue: late metastasis to the pancreas. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2011; 2 (1): 1–3. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2010.08.003>
5. Gómez J.A., Sánchez A.A., Cecilia D.M., Nieto R.D., de la Rúa, J.R., Martínez A.V., Febres E.L., Ruiz J.P., Peña S.R. Uterine leiomyosarcoma metastasis to the pancreas: report of a case and review of the literature. *J. Gastrointest. Cancer.* 2012; 43 (2): 361–363. <http://doi.org/10.1007/s12029-010-9172-x>



Для корреспонденции*: Гальчина Юлия Сергеевна – 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского. Тел.: +7-926-903-23-57 (моб.). E-mail: jgalchina@gmail.com

Гальчина Юлия Сергеевна – аспирант ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9063-4565>

Карельская Наталья Александровна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологических и магнитно-резонансных методов исследования с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>

Кармазановский Григорий Григорьевич – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии медико-биологического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Степанова Юлия Александровна – доктор мед. наук, Ученый секретарь ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Ионкин Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>

Сташкив Владислава Ивановна – ординатор ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>.

Чжао Алексей Владимирович – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по связям с регионами ФГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Contact*: Yulia S. Galchina – 27, Bolshaya Serpuhovskaya str., 117997, Moscow, Russia, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Phone: +7-926-903-23-57. E-mail: jgalchina@gmail.com

Yulia S. Galchina – graduate student of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-9063-4565>

Natalya A. Karelskaja – Cand. of Sci. (Med.), the senior research of X-ray and magnetic resonance studies department with ultrasound of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>

Grigory G. Karmazanovsky – corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of X-ray and magnetic resonance studies department with ultrasound of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of radiology department of Pirogov Russian national research medical university, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Yulia A. Stepanova – Doct. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>.

Dmitry A. Ionkin – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the liver and pancreas surgery department of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>

Vladislava I. Stashkiv – Resident in the specialty “radiology” of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>.

Aleksey V. Chzhao – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Regional Relations of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>