

В.А. Черный
Д.С. Осинский
О.Г. Югринов
В.Б. Коробко

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, регионарная химиотерапия, результаты лечения.

РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. Проанализированы результаты использования методик регионарной химиотерапии (РХТ) у больных раком поджелудочной железы (РПЖ): катетеризация чревного ствола, химиоэмболизация опухоли «stop-flow» (остановка кровообращения в аорте), изолированная гипоксическая перфузия, а также комбинированных методов. Установлено преимущество внутриартериальной инфузии химиопрепаратов, что позволяет достичь максимальной концентрации цитостатиков в опухолевой ткани при минимальной системной токсичности. Применение РХТ в качестве как самостоятельного метода, так и в сочетании с лучевой терапией является эффективно у больных с распространенными формами РПЖ. Адьювантная РХТ способствует предотвращению развития метастазов в печени, при этом медиана выживаемости может достигать 23 мес, 5-летняя выживаемость — 39%.

При раке поджелудочной железы (РПЖ) отмечен наиболее плохой прогноз по сравнению со всеми злокачественными новообразованиями пищеварительного тракта [1]. На момент установления диагноза у 80% больных опухоли являются уже неоперабельными, у 60–70% — имеются метастазы в печени, у 40% — диссеминация по брюшине, у 35–45% — местно-распространенный процесс [2–4]. Медиана выживаемости (МВ) больных с неоперабельным РПЖ (НРПЖ) не превышает 4–6 мес [5]. Проведение радикального лечения возможно не более чем у 20% больных, но даже после оперативного вмешательства МВ составляет 12–18 мес, а 5-летняя выживаемость не превышает 20%. После радикальной операции в течение первого года у 11% больных развиваются метастазы в печени или рецидив в ложе удаленной опухоли [6, 7].

Системная химиотерапия (ХТ) не улучшает показатели качества и не увеличивает продолжительность жизни больных. Применение различных цитостатиков в режиме монокимиотерапии позволяет достичь положительного ответа опухоли не более чем в 3–30% случаев, а МВ при этом составляет 2–5 мес [8]. Большинство схем полихимиотерапии не имеет преимуществ по сравнению с монокимиотерапией [4]. Следует отметить, что системная ХТ не позволяет создать достаточную концентрацию цитостатиков в крови, что обусловлено особенностями кровоснабжения поджелудочной железы и кровотока в опухолевой ткани [9]. Опухоли поджелудочной железы являются гиповаскулярными, скорость кровотока в них составляет $\frac{1}{3}$ скорости кровотока в неповрежденной ткани органа: 22,9–45,0 и 66,1–87,0 мл/мин/100 г соответственно [10–12]. Поэтому создать максимальную концентрацию химиопрепаратов в опухоли возможно только при введении их в сосуды, которые кровоснабжают непосредственно поджелудочную железу. Исходя из вышеизложенного, применение

регионарной ХТ (РХТ) при лечении больных РПЖ является оправданным и достаточно перспективным.

Существует несколько методик РХТ при РПЖ: катетеризация чревного ствола, методика с остановкой кровообращения в аорте (ОКА, stop flow), изолированная гипоксическая перфузия (ИГП). В клинической практике наиболее широко используют внутриартериальную ХТ (ВАХТ) с катетеризацией чревного ствола или его ветвей. Применение данного метода лечения при НРПЖ, по данным ряда авторов, позволяет достичь полной регрессии опухоли (ПРО) у 3,8–5% больных, частичной (ЧРО) — у 42–65,4%. МВ больных РПЖ III стадии (UICC) составляет 8,5–10,6 мес, IV — 5–6,8 мес. В начале 80-х годов XX в. ряд авторов представили результаты лечения больных с НРПЖ путем введения различных цитостатиков в чревной ствол. МВ составила 5–6,5 мес, однако судить о показателе ответа опухоли на проводимое лечение не представляется возможным в связи с использованием в то время различных методов его регистрации [9, 13, 14]. К.Р. Aigner и соавторы [15] проводили регионарную инфузию цитостатиков (митоминин, цисплатин, флуороурацил — ФУ) с помощью катетера, установленного трансфеморально или интраоперационно, в чревной ствол у 26 больных с НРПЖ. Продолжительность инфузии составляла 60 мин, курс лечения — 5 дней. В результате лечения у 3,8% больных отмечена ПРО, у 65,4% — ЧРО. МВ составила 9 мес у больных, у которых внутриартериальный катетер был установлен трансфеморальным доступом, и 13,6 мес у пациентов с интраоперационной установкой катетера. Авторы пришли к выводу, что при внутриартериальном режиме введения химиопрепаратов не проявляются выраженной системной токсичности, больные удовлетворительно переносят лечение [15]. Обнадешивающие результаты лечения 2 больных с НРПЖ получили F. Gansauge и соавторы [16, 17], которые при-

менили регионарное введение в чревный ствол следующих цитостатиков: в 1-й день — митоксантрон в дозе 10 мг/м², во 2–4-й — кальция фолинат в дозе 170 мг/м² и ФУ — 600 мг/м², а в 5-й — цисплатин в дозе 60 мг/м². ЧРО удалось достичь у 6 (19%) из 32 больных, стабилизация процесса отмечена у 11 (34%). МВ пациентов с РПЖ III стадии составила 12 мес по сравнению с 4,8 мес в группе больных, которым был наложен билиодигестивный анастомоз, и 4 мес по сравнению с 2,9 мес в группе исторического контроля у пациентов с заболеванием IV стадии. Основными проявлениями системной токсичности были гастроинтестинальные нарушения и миелосупрессия I и II стадии по шкале токсичности ВОЗ. Только в одном случае выявлена лейкопения III стадии, которая устранена введением препарата G-CSF. Однако, по данным С.А. Маугер и соавторов, при применении данного режима ВАХТ регрессия опухоли достигнута только в 8% случаев, у 33% больных МВ составила 6 мес на фоне выраженных побочных эффектов ХТ [18]. Обнадешивающие результаты выживаемости больных с НРПЖ получены при внутриартериальном введении эпирубицина в дозе 60 мг/м², митомидин — 20 мг/м² и ФУ — 500 мг [19]. МВ больных составила 11 мес, 1- и 3-летняя выживаемость — 37,5 и 16,7% соответственно. В данном исследовании не отмечены выраженные токсические эффекты ХТ, за исключением тошноты в течение нескольких часов после инфузии, уровень лейкоцитов был не ниже $1,0 \cdot 10^9$ /л. По данным М. Cantore и соавторов [20], при использовании схемы ХТ FLEC (ФУ в дозе 1000 мг/м², кальция фолинат — 100 мг/м², карбоплатина — 300 мг/м² и эпирубицина — 60 мг/м², которые вводили с помощью внутриартериального катетера, установленного в чревном стволе) отмечены позитивный эффект и хорошая переносимость ВАХТ. Данный режим ХТ был применен у 96 больных с НРПЖ (III и IV стадии UICC). ЧРО достигнута у 15% больных, стабилизация процесса — у 44%, устранение болевого синдрома — у 44%, заболевание прогрессировало в 17% случаев. Авторы отмечают низкую степень системной токсичности. Так, гематологическая токсичность III–IV степени по шкале токсичности ВОЗ составила 25%, гастроинтестинальная — 4%, алопеция возникла у 16% больных. МВ всех пациентов составила 9,9 мес, больных РПЖ III и IV стадии UICC — 10,6 и 6,8 мес соответственно. О возможности достичь удовлетворительных показателей объективного ответа опухоли и выживаемости больных при применении данного режима РХТ свидетельствуют результаты исследования, проведенного Е. Barletta и соавторами [21]. При применении данного режима РХТ объективный ответ опухоли получен в 60% случаев, болевой синдром был устранен у 72,7% больных, МВ составила 8,2 мес.

В настоящее время препаратом выбора при лечении больных с распространенными формами РПЖ является гемцитабин, при системном введении которого получены обнадеживающие результаты.

R. Klapdor и соавторы использовали ВАХТ у 28 больных с НРПЖ с введением в чревный ствол митомидина и гемцитабина [22]. ЧРО удалось достичь у 43% больных, МВ составила 10 мес. Системная токсичность (тромбоцитопения) отмечена у 3 больных. Интересную методику использовали J.H. Muchmore и соавторы [23], которые применили ВАХТ с катетеризацией чревного ствола и венозной гемофильтрацией у 32 больных с НРПЖ. При использовании данного метода ПРО удалось достичь в 9% случаев и ЧРО — в 45,5%, МВ составила 13 мес у больных РПЖ III и 9 мес — IV UICC стадии. Авторы указывают на отсутствие серьезных побочных эффектов проводимой терапии. Основными проявлениями системной токсичности были лейкопения у 5 больных, поверхностный тромбоз и тромбоз глубоких вен верхней и нижней конечностей — у 3 [24].

В последнее время для модификации кровотока в опухолевой ткани поджелудочной железы все шире стали использовать метод эмболизации сосудов как в сочетании с регионарной инфузией цитостатиков, так и самостоятельно. Обнадешивающие результаты получили Н. Nomma и соавторы [25], которые применили эмболизацию перипанкреатических сосудов перед установкой катетера для проведения ВАХТ у больных РПЖ IV стадии по классификации AJCC. При использовании данной методики ПРО достигнута в 8,7%, ЧРО — в 65,2% случаев, при этом МВ составила 18,2 мес, а 1-, 2- и 3-летняя выживаемость — 90,9, 42,8 и 18,3% соответственно. Возможность эмболизации сосудов селезенки для модификации кровотока при расположении опухоли в хвосте и теле поджелудочной железы установлена в исследовании японских ученых, которые перед проведением ВАХТ с установкой катетера селективно в селезеночную артерию проводили эмболизацию ворот селезенки препаратом SMANCS-липиодол [26]. Авторы делают вывод о возможности эмболизации паренхимы поджелудочной железы при эмболизации селезеночной артерии. В другом исследовании, проведенном этими авторами, обнаружено, что при использовании предварительной эмболизации ворот селезенки создается высокая концентрация цитостатиков в опухоли в случае ее локализации в хвосте и теле поджелудочной железы [27]. K.R. Aigner и соавторы провели исследование по применению РХТ с использованием препарата для эмболизации Spegex R. При этом МВ больных в 3 раза превышала таковую в группе контроля [28]. П.Г. Таразов и соавторы [29] описали клинический случай успешного применения химиоэмболизации при лечении больного РПЖ IVA стадии (UICC) с локализацией опухоли в головке поджелудочной железы. Авторы проводили предварительную эмболизацию гастродуоденальной артерии дистальнее панкреатических ветвей, а затем в проксимальную часть гастродуоденальной артерии вводили 200 мг/м² гемцитабина, смешанного с 3 мл липиодола. Осложнений не отмечено. При контрольном обследовании больного обнаружено умень-

шение размеров опухоли на 25%. В дальнейшем было проведено еще 6 химиоэмболизаций, и через 12 мес после начала лечения состояние пациента оставалось удовлетворительным.

Одним из методов увеличения скорости кровотока в опухолевой ткани является применение вазоконстрикторов, в частности ангиотензина II. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что внутриартериальная регионарная инфузия ангиотензина II приводит к усилению артериального кровотока в опухолевой ткани и его ослаблению в непораженной ткани органа [30, 31]. Это было подтверждено в исследовании, проведенном японскими учеными, которые установили, что после внутриартериального введения ангиотензина II скорость кровотока в опухоли увеличивается с 40 до 72 мл/мин/100 г и уменьшается с 60 до 40 мл/мин/100 г в непораженной ткани поджелудочной железы [32]. В работах J. Mattson и соавторов [33] и H. Yaegashi и соавторов [34] данный феномен объясняется отсутствием в сосудах, кровоснабжающих опухоль (новообразованных), гладких мышц. Однако ангиотензин II в составе РХТ еще не достаточно широко применяется в клинической практике. В литературе описаны результаты лечения небольших групп больных или отдельные клинические случаи успешного применения ангиотензина II [35, 36]. Так, H. Ohigashi и соавторы провели лечение 15 больных, которым во время операции устанавливали катетер в селезеночную и/или гастродуоденальную артерию. В послеоперационный период проводили внутриартериальную инфузию метотрексата в дозе 50–100 мг/м² и ангиотензина II — 10 мкг, внутривенно вводили ФУ в дозе 500 мг/м², через 1 сут после введения метотрексата назначали внутрь кальция фолинат в дозе 30 мг. Лечение проводили 1–2 раза в неделю. У всех больных размеры опухоли уменьшились на 10–40%. Средняя продолжительность жизни больных составила 16 мес, 1-, 2- и 3-летняя выживаемость — 60, 23 и 11% соответственно [37]. Интересный клинический случай описан Y. Tsuji и соавторами, которые больному с НРПЖ внутриартериально вводили метотрексат в дозе 50 мг и ангиотензин II — 5 мкг в катетер, установленный интраоперационно в чревный ствол. Всего было проведено 108 циклов ХТ, а также курс лучевой терапии (ЛТ). Больной прожил 51 мес после операции и умер вследствие метастазов в головном мозге. На аутопсии в месте опухоли поджелудочной железы выявлена фиброзная соединительная ткань [38]. В другом клиническом случае благодаря применению данной схемы лечения больной жив на протяжении 30 мес, качество жизни не ухудшилось [39].

Невысокие показатели выживаемости больных после радикальных оперативных вмешательств, раннее развитие рецидивов в ложе удаленной опухоли и метастазов в печени, неэффективность адъювантной системной ХТ стали основанием для применения РХТ у больных данной категории [40]. Так, группа немецких ученых провела адъювантную РХТ у

26 больных. Внутриартериальный катетер устанавливали в чревный ствол и в течение 5 дней проводили РХТ, включавшую митоксантрон в дозе 10 мг/м² в 1-й день курса, кальция фолинат — 170 мг/м² и ФУ — 600 мг/м² со 2-го по 4-й день, цисплатин — 60 мг/м² в 5-й и 6-й дни. Всего было проведено в среднем по 6 курсов адъювантной РХТ. Авторы отметили хорошую переносимость данного режима введения препаратов. Основными проявлениями системной токсичности были тошнота и рвота I степени у 31% больных и II степени — у 18%, проявлений токсичности III–IV степени не отмечено. МВ составила 23 мес по сравнению с 10,5 мес в группе больных после оперативного лечения. В группе больных, которым проводили адъювантную ВАХТ, показатель 4-летней выживаемости составил 58% по сравнению с 9,5% в группе хирургического контроля [41, 42]. O. Ishikawa и соавторы после проведения адъювантной РХТ в целях профилактики развития метастазов в печени отметили повышение 5-летней выживаемости с 25 до 39% [43]. Это способствовало уменьшению размеров опухоли до операции и дало возможность провести радикальное оперативное вмешательство [44]. В исследовании, проведенном H. Ohigashi и соавторами [45], была установлена возможность выполнения оперативного вмешательства у больных с местно-распространенным РПЖ с врастанием опухоли в ретропанкреатическую клетчатку или крупные сосуды (верхнюю брыжеечную артерию или чревный ствол) после проведения курса РХТ (у 15 из 19 больных).

В литературе описаны отдельные клинические случаи успешного применения ВАХТ у больных с НРПЖ (табл. 1).

Для одновременного воздействия на первичную опухоль и метастазы в печени возможно установление двух внутриартериальных катетеров: в печеночную и селезеночную артерии [51]. При использовании данного подхода ответ опухоли достигнут в 73,9% случаев, МВ составила 18 мес [52].

Существующие методики ИГП и ОКА отличаются большей инвазивностью, чем катетеризация чревного ствола, необходимостью общего обезболивания и пребывания больного в палате интенсивной терапии после проведенной инфузии [53]. В обзорных статьях K.R. Aigner [54, 55], посвященных вопросам лечения больных с НРПЖ с использованием ОКА, представлены высокие показатели ответа опухоли: ремиссия достигнута у 96% больных, МВ составила 9,8 мес. N.J. Lygiadakis и соавторы получили обнадеживающие результаты при использовании данного метода регионарной инфузии у 20 больных с НРПЖ: у 20% появилась возможность провести радикальную операцию, МВ составила 16 мес [56]. Нет единого мнения в отношении эффективности ИГП ввиду сложности ее проведения. Единичные сообщения о применении данного метода не позволяют определить эффективность данной методики. Так, G. Fiorentini и соавторы провели ИГП (25 мг/м² в течение 5 мин инфузии с последующей 22-минутной перфу-

Клинические случаи успешного применения ВАХТ у больных с НРПЖ

Автор	Общие сведения о пациенте	Схема лечения	Результат	Причина смерти
Ohigashi [39]	Женщина (54 года). НРПЖ, диагноз установлен во время лапаротомии	Инфузия в верхнюю брыжеечную артерию метотрексата и ангиотензина II	Жива в течение 30 мес от начала лечения, качество жизни не ухудшилось	—
Ohigashi [44]	Проведена неoadьювантная РХТ + панкреатодуоденальная резекция (ПДР)	Курс неoadьювантной ВАХТ с эмболизацией правой желудочной и желудочно-сальниковой артерий. Инфузия проведена в гастродуоденальную артерию: ФУ — 250 мг/день, метотрексат — 25 мг, ангиотензин II — 5 мкг	Уменьшение размеров опухоли. Выполнена ПДР с резекцией стенки воротной вены	—
Kakizaki [46]	Мужчина (66 лет). НРПЖ, диагноз установлен интраоперационно: опухоль врастает в верхнюю брыжеечную артерию и аорту	Внутриартериальная инфузия в гастродуоденальную и селезеночную артерии + курс ЛТ	Прожил 2 года с удовлетворительными показателями качества жизни	Желудочно-кишечное кровотечение
Sakon [47]	Выполнена дистальная резекция поджелудочной железы с резекцией поперечной ободочной кишки. Спустя 8 мес после операции обнаружен метастаз в печени	Внутриартериальная инфузия в печеночную артерию каждые 2 нед: ФУ — 250 мг/день, цисплатин — 20 мг/день, митомидин — 10 мг	Во время ЯМР-исследования опухоль определяется с трудом; рецидива нет в течение 5 мес	—
Kenmotsu [48]	Женщина (76 лет). НРПЖ с метастазом в печени	Инфузия митомидина в гастродуоденальную артерию на протяжении 9 мес (суммарная доза 47 мг) и воротную вену (суммарная доза 27 мг)	Лечение прекращено после нормализации уровня СА 19-9, исчезновения метастаза в печени и уменьшения размеров первичной опухоли. Больная прожила после прекращения лечения 7 лет 11 мес	Не связана с основным заболеванием
Ukei [49]	Мужчина (41 год). НРПЖ, неoadьювантная РХТ + ПДР	Курс ВАХТ: ФУ, цисплатин, митомидин с последующей ПДР	Уменьшение размеров опухоли позволило выполнить ПДР. Спустя 5 мес после операции обнаружены метастазы в печени, которые регрессировали после курса ВАХТ. Умер через 18 мес	Сепсис
Tsuji [38]	Женщина (62 года). НРПЖ, лапаротомия	Интраоперационное установление внутриартериального катетера в чревный ствол. Инфузия метотрексата в дозе 50 мг, ангиотензина II — 5 мкг (всего 108 циклов) + курс ЛТ в дозе 50 Гр	Продолжительность жизни составила более 4 лет	Метастазы в головном мозге
Miura [50]	Мужчина с НРПЖ и метастазами в обеих долях печени	Курс селективной инфузии в аорту ФУ и митомидина в сочетании с микроволновой гипертермией	Продолжительность жизни составила 16 лет	—
Ishikawa [36]	Мужчина (62 года). НРПЖ с метастазами в печени, механическая желтуха	Инфузия в печеночную артерию: ФУ в дозе 500 мг, метотрексат — 100 мг, ангиотензин II — 50 мкг + тегафур/урацил — 400 мг внутрь	Уменьшение размеров опухоли, снижение уровня СА 19-9 с 24 000 до 186 ед/мл, улучшение общего состояния больного	—
Таразов [29]	Мужчина (48 лет). НРПЖ IVA стадии	Химиоэмболизация опухоли: гемцитабин + липиодол (всего 7 химиоэмболизаций)	Регрессия опухоли, больной остается социально активным в течение 12 мес	—

зией) у 20 больных. У 10 пациентов достигнут ответ опухоли на проводимое лечение, продолжительность жизни в статье не указана [57]. По результатам следующих двух исследований не установлена эффективность ИГП. В исследовании, проведенном Т. Gebauer и соавторами, ответ опухоли достигнут у 3 (18%) из 17 больных, МВ составила 4,5 мес [58]. М. Lorenz и соавторы указывают на отсутствие положительной реакции опухоли у всех больных, получавших такое лечение, МВ при этом составила 4,2 мес [59]. В обоих исследованиях отмечены побочные эффекты ХТ III степени (тошнота, рвота, диарея), у 29% больных возник тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Авторы не рекомендовали применение ИГП в лечении больных с НРПЖ.

В ряде исследований была выявлена возможность применения ВАХТ в комбинации с другими методами лечения, в частности с ЛТ. В двух исследованиях, проведенных Н. Ohigashi и соавторами, установлена эффективность комбинированного метода, включающего ВАХТ и ЛТ, при лечении больных с местнораспространенным и метастатическим РПЖ. Показатели выживаемости свидетельствуют о достаточной

эффективности данной методики: у 17 больных МВ составила 11 мес, 1- и 2-летняя выживаемость — 50 и 16% соответственно, а у 24 больных с метастазами в печени МВ составила 7 мес [60, 61]. По данным других авторов, при применении ВАХТ в сочетании с ЛТ частота ПРО и ЧРО составила 68%, МВ — 9–11 мес на фоне отсутствия побочных эффектов проводимой терапии и нормальных показателей качества жизни больных [62–64].

По нашему мнению, необходимо продолжать исследования в области разработки и усовершенствования методик РХТ при РПЖ. Предпочтительнее использовать методики, которые дают возможность модифицировать скорость кровотока в опухоли поджелудочной железы с помощью эмболизирующих агентов, препаратов, влияющих на тонус сосудов, селективную методику stop-flow (табл. 2). Необходимо разрабатывать наиболее эффективные режимы и комбинированные схемы ХТ.

Хотелось бы отметить определенную активность ВАХТ у больных с распространенными формами РПЖ, а также возможность ее применения как самостоятельно, так и в комбинации с другими мето-

Результаты лечения больных РПЖ с применением различных методик РХТ

Автор	Год	Количество больных	Схема ВАХТ	Ответ опухоли (%)	МВ (мес)
РХТ с катетеризацией чревного ствола или его ветвей					
Hafstrom [13]	1980	19	ФУ 10 мг/кг	0	7,5
Smith [9]	1980	47	ФУ 15 мг/кг	—	5
Theodors [14]	1982	19	ФУ 800–1000 мг/м ² , стрептозоотин 500–600 мг/м ² , доксорубин 15–20 мг/м ² , митомицин 4–6 мг/м ²	ЧРО — 42	5,2
Aigner [15]	1990	26	ФУ, митомицин, цисплатин	ПРО — 3,8 ЧРО — 65,4	9–13,6
Gansauge [16, 17]	1995	32	Митоксантрон 10 мг/м ² , кальция фолинат 170 мг/м ² , ФУ 600 мг/м ² , цисплатин 60 мг/м ²	ЧРО — 19	12 (UICC III) 4 (UICC IV)
Muchmore [23, 24]	1996	32	Митомицин 20–24 мг/м ² , ФУ 500–700 мг/м ² , митоксантрон 20–25 мг/м ² + венозная гемофильтрация	ПРО — 9 ЧРО — 38	13 (UICC III) 9 (UICC IV)
Ohigashi [37]	1996	15	Метотрексат 100 мг, ангиотензин II 10 мкг + внутривенно болюсно ФУ 500 мг	—	14
Maurer [18]	1998	12	Митоксантрон 10 мг/м ² , кальция фолинат 170 мг/м ² , ФУ 600 мг/м ² , цисплатин 60 мг/м ²	ЧРО — 8	8,5 (UICC III) 5 (UICC IV)
Shibuya [19]	1999	18	Эпирубицин 60 мг, митомицин 20 мг, ФУ 500 мг	ПРО — 5 ЧРО — 27	11
Klapdor [22]	1999	28	Митомицин + гемцитабин	ЧРО — 43	10
Cantore [20]	2000	96	ФУ 1000 мг/м ² , кальция фолинат 100 мг/м ² , карбоплатин 300 мг/м ² , эпирубицин 60 мг/м ²	ЧРО — 15	9,9
Barletta [21]	2001	13	ФУ 1000 мг/м ² , кальция фолинат 100 мг/м ² , карбоплатин 300 мг/м ² , эпирубицин 60 мг/м ²	ЧРО — 15	8,2
РХТ с применением химиоэмболизации					
Gebauer [58]	1998	12	ФУ 2,4 г/м ² , кальция фолинат 500 мг/м ² , spherex 300–600 мг/м ² + эпирубицин 40 мг/м ²	ЧРО — 33	6,8
Aigner [28]	1998	14	Митоксантрон 10 мг + spherex 5 мл, митомицин 20 мг, цисплатин 50 мг	ЧРО — 78	33 нед
Homma [25]	2000	31	Предварительная эмболизация перипанкреатических сосудов с последующей инфузией ФУ и цисплатина	ПРО — 8,7 ЧРО — 65,2	18,2
Таразов [29]	2001	1	Гемцитабин 200 мг/м ² + липидол 3 мл	ЧРО	12
Регионарная адьювантная химиотерапия					
Gansauge [40, 41]	1997	20	Митоксантрон 10 мг/м ² , кальция фолинат 170 мг/м ² , ФУ 600 мг/м ² , цисплатин 60 мг/м ²	—	21
Ishikawa [43]	1997	27	ФУ 125 мг/день на протяжении 28–35 дней после операции	—	5 лет — 39%
Beger [42]	1999	26	Митоксантрон 10 мг/м ² , кальция фолинат 170 мг/м ² , ФУ 600 мг/м ² , цисплатин 60 мг/м ²	—	23
РХТ с применением методики ОКА и ИГП					
Aigner [54]	1994	14	1-й цикл: внутриартериальная инфузия ФУ (по 1 г 2 раза в день), митомицин (14 мг), цисплатина (по 50 мг 2 раза в день) 2-й цикл: ОКА митомицин (20 мг)	00 — 50	9,8
		14	ИГП митомицина (20 мг)	00 — 57	
Fiorentini [57]	1996	20	Инфузия митомицина 25 мг/м ² в течение 5 мин и 22-минутная перфузия	00 — 50	12
Lygiadakis [56]	1997	30	ОКА	—	16
Gebauer [58]	1998	17	ИГП митомицина (20 мг)	00 — 18	4,5
Aigner [55]	1998	242	ОКА + внутриартериальная инфузия в чревный ствол + эмболизация микросферами	00 — 96	10
Lorenz [59]	1998	17	ИГП митомицина (40 мг)	0	4,2
Комбинированная РХТ и ЛТ					
Ohigashi [60, 61]	1991	24	Инфузия + облучение (40 – 50 Гр)	—	7
	1992	17		—	11
Thomas [62]	1997	16	Внутриартериальная инфузия цисплатина 100 мг/м ² . Внутривенная инфузия ФУ 1000 мг/м ² + расщепленный курс ЛТ (2 × 20 Гр + 10 Гр)	ЧРО — 12	9
Osinsky [63]	1999	29	ФУ, адриабластин, цисплатин + ЛТ (30 Гр)	ЧРО — 32	11
Liu [64]	1999	22	Инфузия ФУ 1 г, митомицина 10 мг, цисплатина 60 мг + курс ЛТ (50–60 Гр)	00 — 68,2	1-летняя — 75% 2-летняя — 36% 3-летняя — 25%

дами цитотоксического воздействия, в частности с ЛТ (см. табл. 2), в качестве нео- и адьювантной ХТ при выполнении оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Civello IM, Frontera D, Viola G, *et al.* Extensive resection in pancreatic cancer: review of the literature and personal experience. *Hepatogastroenterol* 1998; **45**: 1877–83.
2. Böttger TC, Junginger T. Treatment of the pancreatic head with suspected but unproved malignancy: is a nihilistic approach justified? *World J Surg* 1999; **23**: 158–63.
3. Fennelly D, Kelsen DP. The role of chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Hepatogastroenterol* 1996; **43**: 357–62.
4. Okada S. Non-surgical treatments of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 1999; **4**: 257–66.
5. Brennan MF, Kinsella T, Friedman M. Cancer of the pancreas. In *Cancer—Principles and Practice of Oncology*, De Vita VI,

Hellman S and Rosenberg SA (eds). Lippincott: Philadelphia, pp. 800–35.

6. Beger HG, Büchler MW, Friess H. Chirurgische Ergebnisse und Indikation zu adjuvanten Maßnahmen beim Pankreascarcinom. *Chirurg* 1994; **65**: 246–53.

7. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg* 1995; **221**: 59–66.

8. Kelsen DP. The use of chemotherapy in the treatment of advanced gastric and pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1994; **21**: 58–66.

9. Smith L, Gazet J. Intra-arterial chemotherapy for patients with inoperable carcinoma of the pancreas. *Ann R Coll Surg Engl* 1980; **62**: 208–12.

10. Taguchi T, Nakamura H. Arterial infusion chemotherapy. *Jpn. J. Cancer and Chemother. Pub. Inc.*, 1–8–9, Yeasu Chuo-ku Tokyo Japan 1989; 405.

11. Ishida H, Makino T, Kobayashi M, Tsuneoka K. Laparoscopic measurement of pancreatic blood flow. *Endoscopy* 1983; **15**: 107–10.

12. **Chen H.G.** Intra-arterial infusion of anticancer drugs: theoretic aspects of drug delivery and review of responses. *Cancer Treat Rep* 1980; **64**: 31–40.
13. **Hafström L, Ihse I, Jonsson PE, et al.** Intraarterial 5-FU infusion with or without oral testolactone treatment in irresectable pancreatic cancer. *Acta Chir Scand* 1980; **146**: 445–8.
14. **Theodors A, Bukowski RM, Hewlett S, et al.** Intermittent regional infusion of chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Oncol* 1982; **5**: 555–8.
15. **Aigner KR, Muller H, Bassermann R.** Intra-arterial chemotherapy with MMC, CDDP and 5-FU for nonresectable pancreatic cancer — a phase II study. *Reg Cancer Treat* 1990; **3** (1): 1–6.
16. **Gansauge F, Link KH, Rilinger N, et al.** Regional chemotherapy in advanced pancreatic carcinoma. *Med Klin* 1995; **90**: 501–5.
17. **Link KH, Gansauge F, Görlich J, et al.** Palliative and adjuvant regional chemotherapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; **23**: 409–14.
18. **Maurer CA, Borner MM, Läubler J, et al.** Celiac axis infusion chemotherapy in advanced nonresectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1998; **23** (3): 181–6.
19. **Shibuya K, Nagata Y, Itoh T, et al.** Transcatheter arterial infusion therapy in the treatment of advanced pancreatic cancer: a feasibility study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999; **22**: 196–200.
20. **Cantore M, Pederzoli P, Cornalba G, et al.** Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; **11**: 569–73.
21. **Barletta E, Fiore F, D'Angelo R, et al.** Intra-arterial second line chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, doxorubicin and carboplatin (FLEC) for advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 2001; **Suppl 4**: 97.
22. **Klapdore R, Seutter R, Lang-Polckow EM, et al.** Locoregional/systemic chemotherapy of locally advanced/metastasized pancreatic cancer with a combination of mitomycin-C and gemcitabine and simultaneous follow-up by imaging methods and tumor markers. *Anticancer Res* 1999; **19** (4A): 2459–69.
23. **Muchmore JH, Preslan JE, George WJ.** Regional chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; **78** (3): 664–73.
24. **Muchmore JH, Carter RD, Preslan JE, et al.** Regional chemotherapy with hemofiltration: a rational for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterol* 1996; **43** (8): 346–55.
25. **Homma H, Doi T, Mezawa S, et al.** A novel infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 2000; **89** (2): 303–13.
26. **Yoshida H, Onda M, Tajiri T, et al.** Experience with intraarterial infusion of styren maleic acid neocarzinostatin (SMANCS)-lipiodol in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterol* 1999; **46** (28): 2612–5.
27. **Yoshida H, Onda M, Tajiri T, et al.** New techniques: splenic artery embolization followed by intraarterial infusion for the treatment of pancreatic cancer. *Hepatogastroenterol* 1999; **46**: 2024–7.
28. **Aigner KR, Gailhofer S, Kopp S.** Regional versus systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a randomized study. *Hepatogastroenterol* 1998; **45**: 1125–9.
29. **Таразов ПГ, Павловский АВ, Гранов ДА.** Химиоэмболизация при раке головки поджелудочной железы. *Вопр онкологии* 2001; **47** (4): 489–91.
30. **Sasaki Y, Imaoka S, Hasegawa Y, et al.** Changes in distribution of blood flow induced by intra-arterial infusion of angiotensin II in human hepatic cancer. *Cancer* 1985; **55**: 311–6.
31. **Noguchi S, Miyauchi K, Nishizawa Y, et al.** Augmentation of anticancer effect with angiotensin II in intraarterial infusion chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1988; **62** (3): 467–73.
32. **Ohigashi H, Ishikawa O, Nakamori S, et al.** Pharmacological effect of angiotensin II and prostaglandine E1 on the hemodynamic change in patients with unresectable pancreas cancer treated with intraarterial infusion chemotherapy. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1986; **19**: 1629–38.
33. **Mattson J, Appelgren L, Karlsson L, Peterson M.** Influence of vasoactive drugs and ischemia on intratumor blood flow distribution. *Eur J Cancer* 1978; **14**: 761–4.
34. **Yaegashi H, Takahashi T.** Encasement and other deformations of tumor-embedded host arteries due to loss of medial smooth muscles. Morphometric and three-dimensional reconstruction studies on some human carcinoma. *Cancer* 1990; **65**: 1097–1103.
35. **Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, et al.** Chemotherapy for adenocarcinoma of the pancreas. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1997; **98** (7): 633–8.
36. **Ishikawa T, Sato S, Matsuzawa J, et al.** A case of successful management of nonresectable pancreas cancer with liver metastasis by intra-arterial infusion chemotherapy with angiotensin II and administration of tegafur/uracil. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; **28** (4): 521–5.
37. **Ohigashi H, Ishikawa O, Imaoka S, et al.** A new method of intra-arterial regional chemotherapy with more selective drug delivery for locally advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterol* 1996; **43** (8): 338–45.
38. **Tsuji Y, Ohigashi H, Ishikawa O, et al.** A case of non-resectable pancreatic cancer surviving more than 4 years by intra-arterial infusion chemotherapy with angiotensin II. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; **23** (11): 1617–20.
39. **Ohigashi H, Ishikawa O, Nakano H, et al.** A measure to continue intra-arterial infusion chemotherapy long-term for locally advanced pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998; **25** (9): 1305–8.
40. **Gansauge F, Link KH, Rilinger N, et al.** Adjuvant regional chemotherapy in resected advanced pancreas carcinoma. *Chirurg* 1996; **67** (4): 362–5.
41. **Beger HG, Link KH, Gansauge F.** Adjuvant regional chemotherapy in advanced pancreatic cancer: results of a prospective study. *Hepatogastroenterol* 1998; **45**: 638–43.
42. **Beger HG, Gansauge F, Büchler MW, Link KH.** Intra-arterial adjuvant chemotherapy after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: significant reduction in occurrence of liver metastasis. *World J Surg* 1999; **23**: 946–9.
43. **Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, et al.** Extended pancreatectomy and liver perfusion chemotherapy for resectable adenocarcinoma of the pancreas. *Digestion* 1999; **60** (Suppl 1): 135–8.
44. **Ohigashi H, Ishikawa O, Sasaki Y, et al.** A case report of preoperative intra-arterial infusion chemotherapy for pancreatic head carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 1997; **24** (12): 1825–8.
45. **Ohigashi H, Ishikawa O, Nakamori S, et al.** Evaluation of intra-arterial infusion chemotherapy and radical pancreatectomy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1993; **20** (11): 1672–5.
46. **Kakizaki K, Yamauchi H.** Long-term arterial infusion chemotherapy combined with external irradiation therapy for unresectable pancreatic cancer — a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991; **18** (11): 2016–8.
47. **Sakon M, Osato H, Kishimoto S, et al.** A patient with pancreatic acinar cell carcinoma, effectively treated by the infusion chemotherapy through hepatic artery using 5-FU, CDDP and MMC. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; **23** (11): 1614–6.
48. **Kenmotsu M, Endo T, Ishii H, et al.** A case of pancreatic cancer surviving for 7 years 11 month following intra-arterial and portal infusion chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995; **22** (13): 1983–5.
49. **Ukei T, Okagawa K, Uemura Y, et al.** Effective intra-arterial chemotherapy for acinar cell carcinoma of the pancreas. *Dig Surg* 1999; **16** (1): 76–9.
50. **Miura T, Endo Y, Matumoto Y, et al.** Intra-arterial infusion chemotherapy in combination with microwave hyperthermia for cancer of head of pancreas and liver metastasis—a case of 16 years survival. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000; **27** (12): 1794–800.
51. **Homma H, Kukitsu T, Mezawa S, et al.** Hepatic and splenic arterial infusion chemotherapy after transcatheter peripancreatic arterial embolization for patients with inoperable adenocarcinoma of the pancreas. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; **28** (11): 1558–61.
52. **Homma H, Niitsu Y.** A new regional arterial infusion chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; **29** (3): 383–9.

53. Petrowsky H, Heinrich S, Janson G, *et al.* Technik und pathophysiologie der isolierten hypoxischen perfusion des abdomens. Zentralbl Chir 1999; **124**: 833–9.

54. Aigner KR. Regional chemotherapy – editorial review article. Reg Cancer Treat 1994; **2**: 55–66.

55. Aigner KR. Intra-arterial infusion: overview and novel approaches. Semin Surg Oncol 1998; **14** (3): 248–53.

56. Lygidakis NJ, Dedemati G, Spenzaris N, Theodoropoulou M. Unresectable pancreatic cancer: is a multi-modality approach a promising therapeutical alternative? Hepatogastroenterol 1997; **44** (16): 1222–8.

57. Fiorentini G, Poddie D, Ricci S, *et al.* Intra-aortic stop-flow infusion (IASFI) with hypoxic abdominal perfusion (HAP) in UICC stage III/IV pancreatic carcinoma (PC): report of a phase II study. Reg Cancer Treat 1996; **9**: 88–91.

58. Gebauer T, Ridwelski K, Fahlke J, Lippert H. Locoregional and systemic therapy in advanced pancreatic carcinoma. Langenbecks Arch Chir 1998; **Suppl 2**: 1344–7.

59. Lorenz M, Petrowsky H, Heinrich S, *et al.* No benefit of isolated hypoxic perfusion with mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol 1998; **24**: 542–7.

60. Ohigashi H, Ishikawa O, Masutani S, *et al.* Hepatic arterial infusion chemotherapy and loco-regional treatment and irradiation of pancreas tumor in non-resectable pancreas cancer with liver metastases. Gan To Kagaku Ryoho 1991; **18** (11): 1776–9.

61. Ohigashi H, Ishikawa O, Nakamori S, *et al.* Evaluation of radiation therapy combined with intra-arterial infusion chemotherapy in patients with non-resectable pancreatic cancer. Gan To Kagaku Ryoho 1992; **19** (Suppl 10): 1682–4.

62. Thomas CR Jr, Weiden PL, Traverso LW, Thompson T. Concomitant intraarterial cisplatin, intravenous 5-fluorouracil, and split-course radiation therapy for locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: a phase II study of the Puget Sound Oncology Consortium (PSOC-703). Am J Clin Oncol 1997; **20** (2): 161–5.

63. Osinsky D, Yuginov O, Chorny V, Rozumej D. Intra-arterial chemotherapy (iaCT) combined with radiation (RT) for advanced pancreatic cancer. Eur J Cancer 1999; vol. **35** (Suppl 4): S146.

64. Liu X, Chen J, Yao W. Arterial infusion chemotherapy combined with concurrent radiotherapy for local advanced pancreatic cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 1999; **21** (5): 369–70.

REGIONAL CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

V.A. Chorny, D.S. Osinsky, O.G. Yuginov, V.B. Korobko

Summary. *The review presents the results of treatment of patients with pancreatic cancer with different methods of regional chemotherapy: celiac axis catheterization, chemoembolization, aortic stop-flow, isolated hypoxic perfusion, and combined methods. Intra-arterial infusion shows the better results of survival of patients than systemic chemotherapy because of possibility to create the maximal concentration of cytostatic drugs in the tumor with low grade of toxicity.*

Key Words: pancreatic cancer, regional chemotherapy, results of therapy.

Адрес для переписки:

Осинский Д.С.
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины,
отделение абдоминальной терапии