

РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Козлов, П.Г. Таразов

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
Контакты: Алексей Владимирович Козлов, av_kozlov@mail.ru

Реферат

В обзоре представлен анализ источников литературы и собственные данные о применении регионарной химиотерапии у больных раком поджелудочной железы. Сделано заключение, что внутриартериальное введение цитостатиков является относительно безопасным и эффективным методом лечения. Наилучшие результаты лечения нерезектабельного местнораспространенного рака поджелудочной железы достигаются при комбинации регионарной и лучевой терапии, а также сочетанием химиоэмболизации и химиоинфузии. Применение пред- и послеоперационной внутриартериальной терапии улучшает результаты хирургического лечения больных. Перспективным представляется изучение новых схем регионарной химиотерапии.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, регионарная химиотерапия, химиоэмболизация, интервенционная радиология, лучевая терапия

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г. Регионарная химиотерапия у больных раком поджелудочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(2):60-8.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-60-68

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одной из наиболее злокачественных опухолей [1, 2]. Более 90 % составляет протоковая аденокарцинома [3, 4], в связи с этим статистические данные по РПЖ связаны именно с этой морфологией. По данным Z. Zheng et al, изучивших результаты хирургического лечения 13517 пациентов с 2004 по 2015 гг., в 11704 (87 %) случаях протоковая аденокарцинома локализовалась в головке, у 1813 (14 %) — в теле и хвосте поджелудочной железы (ПЖ) [5].

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ является хирургическая резекция с проведением последующей адъювантной химиотерапии. Однако у большинства больных выполнить радикальную операцию невозможно: у 50 % имеются отдаленные метастазы, а у 25 % — нерезектабельная опухоль с вовлечением чревной (ЧА) и/или верхней брыжеечной артерии [6, 7].

К сожалению, РПЖ является относительно резистентным к системной химиотерапии (СХТ). Применение гемцитабина улучшает качество жизни больных, но показатели выживаемости остаются неутешительными.

Ответ на лечение возникает менее чем у 20 % пациентов, при этом медиана выживаемости составляет 6 мес, что лишь на 1–2 мес больше, чем без специфической терапии [8, 9].

В рандомизированном исследовании T. Conroy et al доказали эффективность схемы FOLFIRINOX при лечении РПЖ [10]. По сравнению с гемцитабином, медиана общей выживаемости составила 11,1 мес против 6,8 мес; время до прогрессирования 6,4 мес против 3,3 мес; частота объективного ответа 32 % против 9 % соответственно.

Другой современной комбинацией является сочетание наб-паклитаксела с гемцитабином. Так, по данным D.D. Von Hoff et al при сравнении с монотерапией гемцитабином было отмечено увеличение медианы выживаемости почти на два месяца (8,5 против 6,7) и улучшение показателей 1- и 2-летней выживаемости (35 % и 9 % против 22 % и 4 %) при умеренной токсичности [11]. Однако широкое применение современных схем СХТ ограничивается критериями отбора больных и высокой (до 70 %) частотой гематологической токсичности 3-й и больше степени [12].

Методы регионарной химиотерапии

Химиоинфузия

Число публикаций о применении регионарной химиотерапии (РХТ) у больных РПЖ постоянно увеличивается [13–19]. Большинство наблюдений связано с изучением эффективности и безопасности химиоинфузии (ХИ) в ЧА или общую печеночную артерию. Обобщая данные литературы и собственные наблюдения, следует отметить, что селективная внутриартериальная ХИ вызывает меньшую системную токсичность из-за снижения дозировки химиопрепаратов и увеличения временных промежутков между циклами [20]. РХТ обладает лучшими показателями клинического эффекта и частоты ответа на лечение, чем СХТ. Так, по данным мета-анализа литературы F. Liu et al, эти показатели составили 78 % и 71 % против 29 % и 34 % соответственно [21]. При этом результаты выживаемости не отличались. В обзоре литературы J. Davis et al показали, что применение ХИ у 895 больных местнораспространенным и метастатическим РПЖ позволило достичь у 39 % пациентов 1-летней выживаемости с медианой 8,5 мес (255 сут) [22]. Цитируемые авторы использовали различные химиопрепараты как в виде монотерапии, так и в комбинации.

В доступной литературе мы обнаружили лишь несколько исследований, которые обобщили опыт РХТ более чем у 50 больных неоперабельным и местнораспространенным РПЖ. G.H. Nan et al провели рандомизированное исследование у 140 больных, получавших ХИ ($n = 70$) и СХТ ($n = 70$) по схеме FAM (5-фторурацил, адриамицин, митомин С) [15]. Авторы получили лучшие данные при внутриартериальном лечении: ответ опухоли наблюдался у 77 % против 36 %, клинический эффект — у 96 % против 36 % соответственно. Медиана выживаемости больных с ХИ была выше, чем при СХТ: 13,5 (3–34) мес против 6,2 (1–13) мес, разница показателей была статистически значимой. Токсические осложнения также развились у меньшего числа пациентов: 41 % против 49 %. Летальный исход ($n = 1$) и тяжелые гематологические осложнения ($n = 3$) наблюдались только в группе СХТ. Авторы пришли к выводу, что использование ХИ может улуч-

шить качество жизни и показатели выживаемости больных РПЖ.

A. Mambrini et al провели анализ результатов ХИ в ЧА по схеме FLEC (5-фторурацил, лейковорин, эпирубицин, карбоплатин) у 211 больных с нерезектабельным РПЖ [16]. Гематологические осложнения II–IV степени имели место у 24 %; один летальный исход был связан с сердечно-сосудистой патологией. Отмечены три осложнения ангиографии в виде повреждения интимы подвздошной артерии. Ответ на лечение в виде уменьшения или стабилизации роста опухоли получен у 58 %. Медиана выживаемости составила 9,2 мес — 10,5 и 6,6 мес для стадий III и IV соответственно. Таким образом, схема FLEC при внутриартериальном введении была эффективна и хорошо переносилась больными нерезектабельным РПЖ.

X. Liu et al проанализировали результаты РХТ у 354 больных РПЖ с 2012 по 2015 гг. [17]. Наличие отдаленных метастазов у 20 %, сопровождалось достоверным повышением уровня онкомаркера СА 19-9. Один цикл внутриартериальной ХИ по схеме GEMOX (гемцитабин, оксалиплатин) удалось выполнить у 274 (77,4 %) пациентов, два и больше у 80 (22,6 %); общая медиана выживаемости составила 7 мес (в первой группе 6 мес, во второй 7 мес), а 0,5-, 1-, 1,5-летняя выживаемость достигнута у 48, 28 и 18 % соответственно. Авторы сделали вывод, что ХИ является многообещающим методом лечения РПЖ. Лучший ответ и лучшая общая выживаемость получены у пациентов молодого возраста, при невысоком уровне СА 19-9 и локализации опухоли в головке ПЖ.

K.R. Aigner et al сравнили ХИ в ЧА с изолированной перфузией химиопрепарата в верхней брюшной полости, создаваемой с помощью баллонных катетеров в аорте и нижней полой вене [18]. Во всех случаях проводилась полихимиотерапия с цисплатином, адриамицином и митоминцином. У пациентов с местнораспространенным РПЖ медиана, 1- и 3-летняя выживаемость в первой группе были 7,6 мес, 22,8 % и 2,3 % против 12,1 мес, 49,4 % и 21,7 %. При IV стадии заболевания эти показатели составили 6,6 мес, 20,3 % и 4,5 % против 8,7 мес, 37,0 % и 7,7 % соответственно. Таким образом, увеличение време-

ни экспозиции химиопрепарата приводит к улучшению результатов лечения больных местнораспространенным РПЖ.

В. Qiu et al за 10 лет (2007–2017 гг.) провели 224 циклов ХИ (от 1 до 8 на больного, в среднем 1,9) у 115 больных [19]. Монотерапия гемцитабином была у 31 (27,0 %) пациента, комбинация гемцитабина с оксалиплатином или цисплатином — у 84 (73,0 %). Жизнеугрожающее осложнение отмечено только у одного пациента (0,9 %): на следующие сутки после процедуры развилось острое нарушение мозгового кровообращения, успешно купированное консервативной терапией. Медиана общей выживаемости при III стадии составила 180 (110–235) сут и 135 (88–123) сут при IV стадии. Авторы отметили, что лучшие результаты отмечены у больных с ECOG ≤ 1 и получивших больше одного цикла ХИ.

В то же время другие авторы не обнаружили положительных эффектов ХИ: медиана выживаемости составила всего 4,2–6,0 мес [23]. Возможно, неудовлетворительные результаты могли быть связаны с гиповаскулярным характером РПЖ. Кроме того, магистральные артерии ПЖ имеют неконцевой тип строения и выраженные сосудистые анастомозы с соседними органами. Такая особенность кровоснабжения определяет

быстрое вымывание химиопрепарата из региона после внутриаартериального введения.

В исследовании, проведенном в нашем центре, мы применяли стандартную катетеризацию ЧА как при местнораспространенном, так и при метастатическом РПЖ [14]. Лечение начинали с 30-минутной инфузии гемцитабина в стандартной для системной терапии дозировке 1000 мг/м². Циклы повторяли 1 р/мес. В случае прогрессирования при последующих инфузиях к гемцитабину добавляли оксалиплатин. Средняя продолжительность жизни (СПЖ) составила 11,7 и 8,3 мес у больных с нерезектабельным и метастатическим раком соответственно. В группе из 17 пациентов с III стадией, получивших три и более циклов лечения, СПЖ была 17,5 мес, медиана — 13,3 мес, 1-летняя выживаемость — 58,8 %; а при IV стадии — 13,4 мес, 12,8 мес, 52,9 % соответственно. Токсические реакции были не выше I–II степени и легко купировались. Лишь в одном наблюдении развилась кардиотоксичность III степени, потребовавшая лечения в условиях реанимации. В целом результаты выживаемости в нашей группе пациентов оказались сравнимы с данными других авторов (табл. 1).

По нашему мнению, дальнейшее улучшение результатов ХИ можно ожидать от

Таблица 1

Результаты химиоинфузии у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы
Results of intra-arterial chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer

Автор (год)	Больные	Химиопрепараты	Частота ответа, %	Однолетняя выживаемость, %	Медиана выживаемости, мес
Han (2006) [15]	70	5-фторурацил, адриамицин, митомицин С	77	–	13,5
Mambrini (2006) [16]	211	карбоплатин, эпирубицин, 5-фторурацил, лейковорин	58	–	9,2
X. Liu (2015) [17]	354	гемцитабин, оксалиплатин	–	28	7
Aigner (2019) [18]	233	цисплатин, адриамицин, митомицин	–	22,8 (III ст) 20,3 (IV ст)	7,6 (III ст) 6,6 (IV ст)
Qiu (2019) [19]	115	гемцитабин (27 %) гемцитабин + оксалиплатин/ цисплатин (73 %)	62,6	4,4 (общая)	4,9 (общая) 6 (III ст) 4,5 (IV ст)
Таразов (2016) [14]	167	гемцитабин/ гемцитабин, оксалиплатин	51,9 (III ст) 21,6 (IV ст)	35,4 (III ст) 30,6 (IV ст)	11,7 (III ст) 8,3 (IV ст)

разработок новых схем регионарной полихимиотерапии, в частности FOLFIRINOX, применении наб-паклитаксела в комбинации с гемцитабином, а также более широко использования комбинации GEMOX.

Химиоэмболизация

Некоторыми авторами был сделан ряд предложений, направленных на повышение интенсивности РХТ [24, 25]. Для снижения системного воздействия химиопрепарата инфузию в ЧА сочетали с гемофильтрацией [26]. Перекрытие кровотока к нецелевым сосудам с помощью баллонных катетеров, перераспределительную эмболизацию панкреатических артерий (кроме каудальной) использовали с целью снизить быстрое вымывание химиопрепаратов [22].

В доступной иностранной литературе мы обнаружили единичное наблюдение применения химиоэмболизации (ХЭ) с адриамицином и частицами желатиновой губки при низкодифференцированной местнораспространенной опухоли ПЖ IV стадии. После эндоваскулярного лечения пациентке провели 6 циклов СХТ с 5-фторурацилом и цисплатином и еще 14 циклов с метотрексатом и 5-фторурацилом; она прожила 24 мес [27].

Новым способом лечения нерезектабельного РПЖ является масляная ХЭ (МХЭ) артерий ПЖ, которая была предложена и внедрена в нашем центре в 1999 г. [28, 29]. Суть метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли в результате селективной эмболизации ее артерий смесью химиопрепарата гемцитабина с липидолом. Введенный масляный эмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого происходит его диффузия непосредственно в ткани. Таким образом, создается масляная химиоинfiltrация новообразования. Это обеспечивает пролонгированный локальный контакт опухоли с высокой концентрацией введенного химиоэмболизата и способствует повышению противоопухолевого эффекта. МХЭ позволяет уменьшить суммарную дозу вводимого химиопрепарата в несколько раз по сравнению с рекомендуемыми системными дозами при одновременном усилении противоопухолевого эффекта и носит обратимый характер, поскольку длительной окклюзии артерий,

питающих ПЖ, не происходит. Это обеспечивает безопасность проведения РХТ и не вызывает ишемического панкреатита.

Мы провели 109 циклов МХЭ гастродуоденальной артерии (ГДА) у 52 пациентов с нерезектабельным раком головки ПЖ без отдаленных метастазов [30]. В целом пациенты переносили МХЭ удовлетворительно. Токсические проявления включали болевой синдром разной интенсивности и гастроинтестинальные расстройства; однако эти явления были купированы в течение первых суток с помощью консервативной терапии. Гематологические осложнения I–II степени отмечались у 19 больных (36,5 %) и не требовали дополнительного лечения. Не было зарегистрировано ни одного случая возникновения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Клинический эффект терапии в виде увеличения массы тела и уменьшения болей был достигнут после двух циклов у 71 % и 90 % пациентов соответственно. СПЖ составила 10,6 (медиана 10,8) мес. У 14 больных, получивших три и более циклов, эти показатели были выше: 13,5 и 13,4 мес.

Методику масляной ХЭ при РПЖ стали применять и другие авторы. Так, В.Н. Яковлев с соавт. получили похожие результаты лечения у 15 больных, которым была выполнена МХЭ с препаратом гемцитабин 400 мг/м²: стабилизация опухолевого процесса достигнута у 3 (20 %), частичный ответ — у 6 (40 %) пациентов, СПЖ составила 13,7 мес [31].

Комбинации методов регионарной химиотерапии

Оригинальную методику сочетания ХИ с ХЭ применили Ш.И. Каримов с соавт. [13]. После установки микрокатетера в гастродуоденальную артерию (ГДА) авторы выполняли регионарную ХИ гемцитабином 600 мг/м² в течение 60–80 мин. Затем осуществляли ХЭ с использованием перераспределительной техники. Сначала в ГДА устанавливали спираль, блокирующую кровотоки в дистальных отделах артерии. После этого вводили суспензию гемцитабина 400 мг/м² в 5 мл сверхжидкого липиодола. Процедуру закан-

чивали окклюзированием проксимальной части ГДА спиралями для предотвращения быстрого вымывания препарата. При контрольных КТ и УЗИ (через каждые 3, 6 и 12 мес) ни у одного из 16 больных прогрессирования не отмечено, определялось четкое отграничение опухоли от окружающих тканей. Частичный ответ зафиксирован у 12 пациентов (опухоль уменьшилась на 50 %). Больные живы в течение 5–16 мес с качеством жизни по шкале Карновского 70–90 %.

В нашем центре сравнили показатели выживаемости при разных методах РХТ [32]. Сочетание циклов ХЭ и ХИ оказалось наиболее эффективным: медиана выживаемости составила 15,6 мес против 11,7 и 10,8 мес при изолированном применении ХИ или ХЭ. Комбинированную терапию начинали с ХЭ, а в последующем продолжали по методике ХИ. Как и ожидалось, лучшие результаты были получены при проведении трех и более циклов лечения. Мы связываем эти данные с тем, что на фоне такой терапии медленное прогрессирование наблюдалось только в первичной опухоли, а отдаленные метастазы не возникали; это увеличивало сроки продолжительности жизни.

Обобщая данные литературы и собственные результаты, можно заключить, что РХТ не следует рутинно использовать для лечения метастатического РПЖ. Несмотря на применение различных методик и химиопрепаратов, выживаемость редко превышает полгода, что сопоставимо с симптоматической терапией [14, 18, 19, 32]. Поэтому решение о назначении ХИ и ХЭ у этих больных следует принимать с учетом возможности использования СХТ, а в некоторых случаях — остановиться на поддерживающей терапии.

Перспективным представляется применение МХЭ у операбельных больных в неoadъювантном режиме и во время радикального удаления опухоли. По данным исследования, выполненного в нашем центре, комбинация неoadъювантной МХЭ опухоли головки ПЖ, гастропанкреатодуоденальной резекции и адъювантной РХТ гемцитабином позволила достигнуть СПЖ 22,3 мес, а также 1-, 2- и 3-летней выживаемости у 80, 59 и 43 % пациентов. Эти показатели были достовер-

но лучше, чем после гастропанкреатодуоденальной резекции без регионарной терапии: СПЖ 8,4 мес, годовая выживаемость 71, 20 и 13 % [33, 34]. Методика эмболизации ГДА во время операции обеспечивает абластику радикального хирургического лечения за счет избирательного пролонгированного химиотерапевтического воздействия на регионарные микрометастазы опухоли [35].

Известно, что возможность проведения лучевой терапии (ЛТ) ограничивают жесткие гематологические критерии отбора. Однако по данным различных авторов, при комбинированном химиолучевом лечении СПЖ пациентов выше, чем при использовании только одного из этих методов [36, 37]. В литературе имеются лишь единичные работы сочетания РХТ с ЛТ [38–40].

Т. Tanaka et al внутриартериально вводили 5-фторурацил одновременно с ЛТ у 20 больных [39]. Через 1 мес после завершения комбинированного лечения проводили поддерживающую СХТ гемцитабином. Частичный ответ был получен у 14 больных (70 %). Показатели 1- и 3-летней выживаемости составили 40 и 17 %, СПЖ 11 мес. Негематологическая токсичность III степени и выше наблюдалась у 11 пациентов (55 %), но угрожающих жизни осложнений не было. Авторы сделали вывод, что ХИ с одновременной ЛТ является относительно безопасным способом лечения больных нерезектабельным РПЖ с обнадеживающими показателями выживаемости.

В другом исследовании эти же авторы приводят два наблюдения с использованием новой методики ХИ во время комбинированного лечения [40]. В первом наблюдении внутриартериально вводили 5-фторурацил и одновременно внутривенно гемцитабин. После 6 циклов проводили конформную ЛТ до СОД = 54 Гр. Затем осуществили поддерживающую СХТ гемцитабином, который через 21 мес заменили на паклитаксел. Продолжительность жизни больного составила 42 мес. Во втором наблюдении проведено 5 внутриартериальных и системных циклов химиотерапии, а затем облучение до 50 Гр одновременно с внутривенной инфузией гемцитабина. Прогрессирование заболевания отмечено через 20 мес, назначена пе-

поральная химиотерапия (тегафур). Больной умер через 38 мес от начала лечения.

Liu X. et al использовали у 22 больных с РПЖ комбинацию ХИ с ЛТ; другие 28 получили только облучение [38]. В обеих группах была подведена СОД в 50–60 Гр. ХИ осуществляли 1 р/4 нед с использованием 5-фторурацила, митомицина С. Ответ на лечение и 1-2-3-летняя выживаемость были выше в группе комбинированной терапии: 68 % против 36 % и 75-37-25 % против 51-23-9 %. Авторы пришли к заключению, что химиолучевая терапия с внутриартериальным введением цитостатиков является методом выбора в лечении больных местнораспространенным РПЖ.

К настоящему времени в нашем центре накоплен, вероятно, наибольший опыт по комбинации РХТ с ЛТ. В первом исследовании мы проанализировали химиолучевое лечение у 38 больных с нерезектабельным РПЖ без отдаленных метастазов [41]. Нам удалось установить, что сочетание ЛТ с радиомодификацией ХИ гемцитабином в ЧА сопровождалось токсичностью не более I–II степени. Не было осложнений, в первую очередь гематологических, потребовавших прекращения облучения. Мы считаем, что это связано как с использованием меньших доз цитостатиков при РХТ (по сравнению с системной), так и с применением конформной ЛТ. Последняя обладает возможностью регулировать объем области доставки канцерцидной дозы облучения и, соответственно, минимальным воздействием на соседние органы и ткани. Сравнительный анализ купирования болевого синдрома в разных группах РХТ показал, что наиболее выраженный и длительный результат был достигнут именно при комбинированном химиолучевом лечении: снижение интенсивности болей наступало в среднем на 5 сут и сохранялось в течение 6 мес.

В следующей работе была произведена оценка конформной ЛТ в сочетании с внутриартериальным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела с целью купирования хронического болевого синдрома. Осложнения II степени по СТС NCIC были выявлены у 4 (23,5 %) из 17 пациентов и купированы консервативно. Достоверно зна-

чимое снижение болей возникало на 24-е сутки; эффект сохранялся к 54-м суткам во всех случаях [42].

Регионарная химиотерапия после купирования желтухи

По мере накопления опыта противоопределения к применению облучения и химиотерапии при РПЖ сужаются [43, 44]. Так, получены клинические доказательства того, что внутриартериальная РХТ может быть проведена без осложнений после коррекции гипербилирубинемии [16, 45]. В нашем исследовании впервые на большом материале показана безопасность выполнения ХИ и ХЭ у больных РПЖ после купирования механической желтухи с помощью минимально инвазивных методов. Число осложнений химиотерапии было не больше, чем у пациентов без предыдущих вмешательств на желчных протоках. Результаты проводимого лечения зависели от скорости восстановления пациентов после выполнения холангиодренирования: СПЖ и медиана выживаемости были меньше на время, затраченное для нормализации показателей билирубина [32].

Заключение

Таким образом, данные литературы и собственные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности методов применения интервенционной радиологии у больных нерезектабельным и метастатическим РПЖ. Наилучшие результаты достигаются при комбинации РХТ с ЛТ. Использование новых схем внутриартериальной химиотерапии представляется перспективным и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Каприн АД, Покатаев ИА, Кудашкин НЕ и др. Клинические рекомендации: Рак поджелудочной железы. М. 2020. 67 с. [Kaprin AD, Pokataev IA, Kudashkin NE, et al. Clinical guidelines: Cancer of the pancreas. Moscow: 2020. 67 p. (In Russian)].
2. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. Lancet. 2020;395(10242):2008-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
3. Павловский АВ, Гранов ДА, Урбанский АИ и др. Чрескожная тонкоигольная биопсия в диагностике рака поджелудочной железы. Вопросы онколо-

- гии. 2003;49(4):487-492. [Pavlovsky AV, Granov DA, Urbansky AI, et al. Percutaneous fine needle biopsy in the diagnosis of pancreatic cancer. *Problems in Oncology*. 2003;49(4):487-92. (In Russian)].
4. Pancreatic Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version [Electronic resource] PDQ Adult Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US), November, 5, 2020:35. <https://www.cancer.gov/types/pancreatic/hp/pancreatic-treatment-pdq>.
 5. Zheng Z, Wang M, Tan C. Disparities in survival by stage after surgery between pancreatic head and body/tail in patients with nonmetastatic pancreatic cancer. *PLoS One*. 2019;14(12):1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0226726.
 6. Патютко ЮИ, Котельников АГ, Поляков АН, Подлужный ДВ. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(3):45-53. [Patyutko YuI, Kotelnikov AG, Polyakov AN, Podluzhnyi VD. Evolution of surgery for pancreatic head and periampullary cancer. *Annals of HPB Surgery*. 2019;24(3):45-53. (In Russian)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2019345-53
 7. Salinas GD, Whitworth L, Merwin P, Emarine J. Pancreatic cancer management and treatment landscape awareness of gastroenterologists: Results from US physician surveys conducted in 2013 and 2015. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49(1):41-9. DOI: 10.1007/s12029-016-9906-5.
 8. Базин ИС, Покатаев ИА, Попова АС и др. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2016;21(4,S1):68-74. [Bazin IZ, Pokataev IA, Popova AS, et al. The place of chemotherapy in the treatment of localized pancreatic cancer. *Malignant Tumors*. 2016;21(4,S1):68-74. (In Russian)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-20-25.
 9. Zeng S, Pöttler M, Lan B, et al. Chemoresistance in pancreatic cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4504. DOI: 10.3390/ijms20184504.
 10. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
 11. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369.
 12. Terashima T, Yamashita T, Sakai A, et al. Treatment patterns and outcomes of unresectable pancreatic cancer patients in real-life practice: A region-wide analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(11):966-73. DOI: 10.1093/jjco/hyy132.
 13. Каримов ШИ, Боровский СП, Хакимов МШ, Адылходжаев АА. Регионарная химиотерапия в лечении нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2010;15(3):105-9. [Karimov ShI, Borovsky SP, Khakimov MS, Adylkhodjaev A. Regional chemotherapy in management of unresectable tumors of pancreas. *Annals of HPB Surgery*. 2010;15(3):105-9. (In Russian)].
 14. Таразов ПГ, Козлов АВ, Гранов ДА и др. Артериальная химиоинфузия у больных с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. *Вестник хирургии*. 2016;175(5):36-40. [Tarazov PG, Kozlov AV, Granov DA, et al. Arterial chemoinfusion in patients with locally advanced and metastatic pancreas cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(5):36-40. (In Russian)].
 15. Han GH, Yin ZH, Meng XJ, et al. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma. *Chi J Dig Dis*. 2006;7:45-8.
 16. Mambrini A, Sangunetti F, Pacetti P, et al. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: Result of a ten-year experience. *In Vivo*. 2006; 20(6A):751-6.
 17. Liu X, Yang X, Zhou G, et al. Gemcitabine-based regional intra-arterial infusion chemotherapy in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Medicine*. 2015;94 (26). DOI: 10.1097/MD.0000000000003098
 18. Aigner KR, Gailhofer S, Selak E, Aigner K. Intra-arterial infusion chemotherapy versus isolated upper abdominal perfusion for advanced pancreatic cancer: a retrospective cohort study on 454 patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145:2855-62. DOI: 10.1007/s00432-019-03019-6.
 19. Qiu B, Zhang X, Tsao J, et al. Transcatheter arterial infusion for pancreatic cancer: a 10-year National Cancer Center experience in 115 patients and literature review. *Abdominal Radiology*. 2019;44:2801-8. DOI: 10.1007/s00261-019-02022-2
 20. Ishikawa T. Is it relevant that intra-arterial chemotherapy may be effective for advanced pancreatic cancer? *World J Gastroenterol*. 2007;13(32):4306-9. DOI: 10.3748/wjg.v13.i32.4306.
 21. Liu F, Tang Y, Sun J, et al. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(7):e40847 [PMID: 22815840 DOI: 0.1371/journal.pone.0040847].
 22. Davis JL, Pandalai PK, Ripley RT, et al. Expanding surgical treatment of pancreatic cancer: the role of regional chemotherapy. *Pancreas*. 2012;41(5):678-84. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318249955a.
 23. Cid-Arregui A, Juarez V. Perspectives in the treatment of pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9297-316. DOI: 10.3748/wjg.v21.i31.9297
 24. Homma H, Doi T, Mezawa S, et al. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer*. 2000;89(2):303-13.
 25. Lorenz M, Petrowsky H, Heinrich S, et al. Isolated hypoxic perfusion with mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24(6):542-7.

26. Muchmore JH, Carter RD, Preslan JE, George WJ. Regional chemotherapy with hemofiltration: A rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(8):346-55.
27. Kiba T, Numata K, Kirikoshi H, et al. A long-term survival case of pancreatic poorly differentiated adenocarcinoma with transcatheter arterial embolization and combination chemotherapy. *Hepatogastroenterology*. 2001;41(48):1499-503.
28. Гранов ДА, Павловский АВ, Таразов ПГ. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2003;49(5):579-84. [Granov DA, Pavlovsky AV, Tarazov PG. Arterial oily chemoembolization: a new method of treatment of pancreatic cancer. *Problems in oncology*. 2003;49(5):579-84. (In Russian)].
29. Tarazov PG, Pavlovskij AV, Granov DA Oily chemoembolization of pancreatic head adenocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2001;24(6):424-6.
30. Козлов АВ, Таразов ПГ, Павловский АВ и др. Артериальная химиоэмболизация у больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. *Вестник хирургии*. 2018;177(1):31-6. [Kozlov AV, Tarazov PG, Pavlovsky AV, et al. Arterial chemoembolization in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(1):31-6. (In Russian)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-31-36.
31. Яковлев ВН, Араблинский АВ, Хайрутдинов ЕР и др. Возможности эндоваскулярной эмболизации, химиоэмболизации и химиоиммуноэмболизации в условиях многопрофильной больницы. *Клиническая медицина*. 2012;12:65-9. [Yakovlev VN, Arablinsky AV, Khairutdinov ER, et al. Potential of endovascular embolization, chemoembolization and chemoimmunoembolization based at a multidisciplinary hospital. *Clinical Medicine*. 2012;12:65-9. (In Russian)].
32. Козлов АВ, Гранов ДА, Таразов ПГ и др. Внутриваскулярная химиотерапия у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(3):73-86. [Kozlov AV, Granov DA, Tarazov PG, et al. Intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer. *Annals of HPB Surgery*. 2019;24(3):73-86 (In Russian)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2019373-86.
33. Поликарпов АА, Павловский АВ, Гуло АС и др. Отдаленные результаты комбинированного рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. *Вестник хирургии*. 2013;122(4):40-3. [Polikarpov AA, Pavlovsky AV, Gulo AS. Long-term results of combined x-ray endovascular surgical treatment of patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2013;122(4):40-3. (In Russian)].
34. Павловский АВ, Поликарпов АА, Моисеенко ВЕ и др. Отдаленные результаты комбинированного лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы с применением внутриваскулярной периоперационной химиотерапии препаратами оксалиплатин и гемцитабин. *Вопросы онкологии*. 2018;64(1):116-20. [Pavlovsky AV, Polikarpov AA, Moiseenko VE, et al. Long-term results of combined treatment for ductal pancreatic head adenocarcinoma by means of intraarterial perioperative chemotherapy with oxaliplatin and gemcitabine. *Problems in Oncology*. 2018;64(1):116-20. (In Russian)].
35. Шабунин АВ, Каприн ДА, Тавобилев ММ. Предоперационная регионарная химиотерапия в лечении больных раком головки поджелудочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018;7(2):51-6. [Shabunin AV, Kaprin DA, Tavobilov MM. Preoperative regional chemotherapy in the treatment of patients with pancreatic head carcinoma. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(2):51-6. (In Russian)]. DOI: 10.17116/onkolog20187251-56.
36. Коханенко НЮ, Амосов ВИ, Игнашов АМ и др. Результаты лучевого, комбинированного и комплексного лечения рака поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2001;47(3):343-7. [Kohanenko NY, Amosov VI, Ignashev AM. Results of radiation, combined and complex treatment of pancreatic cancer. *Problems in Oncology*. 2001;47(3):343-7. (In Russian)].
37. Yokoyama Y, Nimura Y, Nagino M. Advances in the treatment of pancreatic cancer: Limitations of surgery and evaluation of new therapeutic strategies. *Surg Today*. 2009;39(6):466-75.
38. 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. (in Chinese with English abstract).
39. Tanaka T, Sakaguchi H, Anai H, et al. Arterial infusion of 5-fluorouracil combined with concurrent radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: Results from a pilot study. *Am J Roentgenol*. 2007;189(2):421-8.
40. Tanaka T, Nishiofuku H, Tamamoto T, et al. Intra-arterial chemoinfusion prior to chemoradiotherapy with full-dose systemic gemcitabine for management of locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(11):3909-12.
41. Козлов АВ, Таразов ПГ, Павловский АВ и др. Артериальная химиоинфузия в комбинации с лучевой терапией у больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. *Онкологический журнал: Лучевая диагностика и терапия*. 2017;1(8):88-93. [Kozlov AV, Tarazov PG, Pavlovsky AV, et al. Arterial infusion and radiotherapy in patients with locally-advanced pancreatic cancer. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2017;1(8):88-93. (In Russian)]. DOI: 10.22328/2079-5343-2017-1-88-93.
42. Стаценко АА, Моисеенко ВЕ, Павловский АВ и др. Первый опыт применения комбинации конформной лучевой терапии с внутриваскулярным введением гемцитабина и наностабилизированного паклитаксела у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы, осложненным персистирующим хроническим болевым синдромом. *Медицинский алфавит*. 2020;(20):15-

20. [Statsenko AA, Moiseenko VE, Pavlovsky AV, et al. First experience of using combination of conformal radiation therapy with intra-arterial administration of gemcitabine and nanostabilized paclitaxel in patients with locally advanced pancreatic cancer complicated by persistent chronic pain. *Medical Alphabet*. 2020;(20):15-20. (In Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-20-15-20.
43. Патютко ЮИ, Кудашкин НЕ, Котельников АГ, Абгарян МГ. Гастропанкреатодуоденальная резекция при злокачественных заболеваниях, осложненных механической желтухой. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова*. 2011;2:25-32. [Patiutko IuI, Kudashkin NE, Kotel'nikov AG, Abgarian MG. Gastropancreatoduodenal resection for malignant tumors, complicated with obstructive jaundice. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011;2:25-32. (In Russian)].
44. Strasberg SM, Gao F, Sanford D, et al. Jaundice: an important, poorly recognized risk factor for diminished survival in patients with adenocarcinoma of the head of the pancreas. *HPB*. 2014;16(2):150-6. DOI: 10.1111/hpb.12094.
45. Тибилов АМ, Байматов МС. Рентгенохирургические методы лечения неоперабельного рака поджелудочной железы, осложненного механической желтухой. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2008;19(3):71-4. [Tibilov AM, Baimatov MS.

Radiosurgical treatment of inoperable pancreatic cancer complicated with mechanical jaundice. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2008;19(3):71-4. (In Russian)].

Вклад авторов

А.В. Козлов: обзор публикаций по теме обзора, написание текста статьи.

П.Г. Таразов: разработка структуры обзора, написание и редактирование текста статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторах

Козлов Алексей Владимирович — врач по эндоваскулярным диагностике и лечению, РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, доктор медицинских наук, SPIN-код 3790-3030.

Таразов Павел Гадельгараевич — заведующий отделением ангиографии, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, SPIN-код 7089-7542.

INTERVENTIONAL RADIOLOGY

Intra-Arterial Chemotherapy for Pancreatic Cancer

A.V. Kozlov, P.G. Tarazov

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies;
70, Leningradskaya str., p. Pesocny, Saint Petersburg, Russia 197758; E-mail: av_kozlov@mail.ru.

Abstract

The review presents an analysis of the literature and our own data on the use of intra-arterial chemotherapy in pancreatic cancer. It is concluded that transcatheter arterial administration of cytostatics is a relatively safe and effective method of treatment. Combination of celiac axis infusion with arterial chemoembolization, as well as infusion with radiotherapy increase the survival. Neo- and adjuvant arterial chemotherapy improves the results of pancreatic surgery. The use of new locoregional chemotherapy regimens is promising and requires further study.

Key words: *pancreatic cancer, arterial chemotherapy, chemoembolization, interventional radiology, radiation therapy*

For citation: Kozlov AV, Tarazov PG Intra-Arterial Chemotherapy for Pancreatic Cancer. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021;4(2):60-8 (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-2-60-68

Information about the authors:

Kozlov A.V. <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>.

Tarazov P.G. <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>.