Поджелудочная железа

DOI: 10.16931/1995-5464.2017254-59

Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы

Гранов Д.А.¹, Поликарпов А.А.², Павловский А.В.², Моисеенко В.Е.^{1*}, Попов С.А.²

- ¹ Кафедра радиологии и хирургических технологий ФПО ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8, Российская Федерация
- ² ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий МЗ РФ; 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Российская Федерация

Цель. Оценка безопасности периоперационной регионарной полихимиотерапии в комбинированном лечении больных протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Материал и методы. Неоадъювантная регионарная химиотерапия, радикальная операция R0 и курсы адъювантной регионарной химиотерапии проведены 53 пациентам. Регионарную химиотерапию проводили введением гемцитабина в суспензии липиодола в желудочно-двенадцатиперстную артерию, дополняли инфузией оксалиплатина. После процедуры выполняли клинический и биохимический анализы крови, коагулограмму. Токсичность оценивали согласно Common Toxicity Criteria. Сравнивали послеоперационные осложнения, сроки пребывания в стационаре больных, перенесших комбинированное лечение (группа A), и пациентов, подвергнутых только оперативному вмешательству (группа Б).

Результаты. Осложнений лечебно-диагностической ангиографии и катетеризаций не было. Постэмболизационный синдром развился у 10 (18,8%) пациентов, гематологическая токсичность отмечена у 13 (24,5%) больных и составила 1-2 балла по Common Toxicity Criteria. Анемия выявлена у 5 (9%) больных, нейтропения — у 2 (4%), тромбоцитопения — у 1. Тошнота отмечена у 11 (20,7%) пациентов, рвота — у 10 (18,8%). Послеоперационные осложнения в группе А развились у 20 (38%) пациентов, в группе Б — у 20 (37%). Число послеоперационных осложнений в группе А не превысило число таковых в группе Б. Средняя продолжительность пребывания в стационаре больных группы А составила 18 сут, группы Б — 16 сут. На этапе адъювантной химиоинфузии токсические проявления отмечались редко и не требовали уменьшения дозы или отмены препарата.

Заключение. Регионарную химиотерапию гемцитабином и оксалиплатином можно считать безопасным этапом комбинированного лечения больных аденокарциномой головки поджелудочной железы. Для оценки эффективности лечения необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: поджелудочная железа, протоковая аденокарцинома, панкреатодуоденальная резекция, регионарная химиотерапия, токсичность, комбинированное лечение.

Evaluation of Intra-Arterial Chemotherapy Safety by Using of Gemcitabine and Oxaliplatin in Combined Treatment of Pancreatic Head Adenocarcinoma

Granov D.A.1, Polikarpov A.A.2, Pavlovskiy A.V.2, Moiseenko V.E.1*, Popov S.A.2

- ¹ Department of Radiology and Surgical Technologies, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 6-8, Leo Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
- ² Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation; 70, Leningradskaya str., p. Pesocnyii, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

Aim. To evaluate safety of perioperative regional chemotherapy in combined treatment of ductal adenocarcinoma of the pancreatic head.

Material and Methods. 53 patients underwent neoadjuvant regional chemotherapy, R0-surgery and adjuvant regional chemotherapy courses. Regional chemotherapy was performed by administration of gemcitabine in a suspension of lipiodol into gastroduodenal artery that was supplemented by oxaliplatine infusion. After that complete blood cell count, biochemical and coagulation examination were made. Toxicity evaluation was conducted according to Common

Toxicity Criteria. Postoperative complications, hospital-stay in groups of combined therapy (group A) and isolated surgery (group B) were compared.

Results. There were no complications after angiography and catheterization.

Postembolization syndrome arose in 10 (18.8%) patients, hematologic toxicity — in 13 (24.5%) cases (Common Toxicity Criteria score 1—2). Anemia was observed in 5 (9%) patients, neutropenia — in 2 (4%) and trombocytopeniya in 1 case. Nausea appeared in 11 (20.7%) patients, vomiting — in 10 (18.8%) cases. Postoperative complications in group A occurred in 20 (38%) cases, in group B — in 20 (37%) cases. Incidence of postoperative complications was similar in both groups. Mean hospital-stay was 18 days in group A and 16 days in group B. At the stage of adjuvant chemotherapy toxic effects were rare and did not require reducing the dose or abrogation of the drug.

Conclusion. Regional chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin may be considered safe stage in combined treatment of pancreatic head adenocarcinoma. Further investigations are necessary to assess an effectiveness of treatment.

Key words: pancreas, ductal adenocarcinoma, pancreatoduodenectomy, regional chemotherapy, toxicity, combined therapy.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 13-е место в мире среди всех онкологических заболеваний. В России летальность от РПЖ соответствует 5-му месту после рака легких, желудка, толстой кишки и молочной железы [1]. Протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы (ПАГПЖ) является наиболее частой формой РПЖ, составляя 75-85% всех первичных опухолей [2]. Этот гистологический тип опухоли характеризуется быстрыми темпами роста и ранним регионарным и отдаленным метастазированием. Помимо лимфогенной и гематогенной диссеминации для РПЖ характерно периневральное распространение [3]. Ко времени появления клинических симптомов и диагностики у половины больных определяют метастатическое поражение печени, а у другой половины — местнораспространенную форму опухоли. Следовательно, резектабельность опухоли у таких пациентов остается на низком уровне [3].

ПАГПЖ обладает высокой устойчивостью ко многим цитостатическим препаратам [4]. Ответ опухоли на системную химиотерапию (СХТ) остается низким. Гемцитабин является одним из наиболее часто используемых цитостатиков для лечения больных ПАГПЖ [5, 6]. Добавление к терапии гемцитабином препаратов производных платины, таких как оксалиплатин, позволило улучшить отдаленные результаты лечения без увеличения токсичности применяемой схемы [7]. Новые схемы химиотерапевтического лечения ПАГПЖ, такие как FOLFIRINOX, GemCap, GemNabPac, являются перспективными, однако

Сведения об авторах

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Поликарпов Алексей Александрович — доктор мед. наук, врач отделения ангиографии и интервенционной радиологии ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ.

Павловский Александр Васильевич — доктор мед. наук, научный руководитель отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ.

Моисеенко Владислав Евгеньевич — старший лаборант кафедры радиологии и хирургических технологий ФПО ПСП6ГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Попов Сергей Александрович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ.

Для корреспонденции*: Моисеенко Владислав Евгеньевич — 191186, Санкт-Петербург, ул. Миллионная, д. 23, кв. 40, Российская Федерация. Тел.: 8-911-243-94-95. E-mail: tmpr@inbox.ru

Granov Dmitriy Anatol'yevich – Doct. of Med. Sci., Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Radiology and Surgical Technologies, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.

Polikarpov Aleksey Aleksandrovich — Doct. of Med. Sci., Physician of Angiography and Interventional Radiology Department of Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies.

Pavlovskiy Aleksandr Vasil'evich — Doct. of Med. Sci., Scientific Director of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery of Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies.

Moiseenko Vladislav Evgen'evich — Senior Laboratory Assistant of the Department of Radiology and Surgical Technologies, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University.

Popov Sergey Aleksandrovich — Cand. of Med. Sci., Senior Researcher of Interventional Radiology and Operative Surgery Department, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies.

*For correspondence**: Moiseenko Vladislav Evgen'evich — apt. 40, 23, Millionaja str., St. Petersburg, 191186, Russian Federation. Phone: 8-911-243-94-95. E-mail: tmpr@inbox.ru

их применение ограничено общим статусом пациента и достаточной токсичностью [5, 6].

Использование периоперационной регионарной химиотерапии (РХТ) позволило достоверно улучшить результаты лечения больных ПАГПЖ [8]. Применение РХТ позволяет создавать пиковые концентрации противоопухолевого препарата в самой опухоли, сохраняя низкую концентрацию в периферическом кровяном русле. Исследования показали, что РХТ с гемцитабином эффективна при РПЖ, а также удовлетворительно переносится пациентами [8]. В литературе крайне мало сравнительных данных о переносимости и побочных эффектах РХТ с гемцитабином и оксалиплатином.

• Материал и методы

С 2010 по 2015 г. 53 пациентам (группа А) с резектабельной ПАГПЖ проведено комбинированное лечение с периоперационной РХТ гемцитабином и оксалиплатином. В группу А были включены пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом ПАГПЖ и отсутствием метастазов в печени и сосудистой инвазии. Женщин было 25, мужчин – 28. Механическая желтуха на догоспитальном этапе была у 32 пациентов. Всем больным при уровне билирубина более 100 мкмоль/л первым этапом выполняли декомпрессию желчных протоков (ретроградное или антеградное дренирование, стентирование или холецистостомию под контролем УЗИ). Лечение включало неоадъювантную РХТ, радикальную операцию в объеме R0 и курсы адъювантной РХТ. Собственно РХТ проводили селективным введением гемцитабина (400 мг/м²) в суспензии сверхжидкого липиодола (5 мл) желудочно-двенадцатиперстную артерию с предварительной катетеризацией сосудов по Сельдингеру, дополненную последующей инфузией в чревный ствол оксалиплатина (75 мг/ $м^2$). На 1-е и 3-и сутки после неоадъювантной РХТ пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, а также коагулограмму. Оценку токсичности осуществляли согласно Common Toxicity Criteria (СТС, NCI). Адъювантную химиотерапию проводили внутриартериальной инфузией водного раствора гемцитабина (1000 мг/м²) и оксалиплатина (50 мг/м²) в чревный ствол ежемесячно до 6 курсов. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) с сохранением привратника выполнена 37 больным, гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) -16; вмешательство выполняли на 3-7-е сутки после неоадъювантной РХТ, объем вмешательства зависел от распространения опухоли.

Сравнивали послеоперационные осложнения, сроки пребывания в стационаре. Группу Б (сравнения) составили 54 пациента, которым было выполнено только оперативное вмешательство.

Результаты

Осложнений, связанных с лечебно-диагностической ангиографией и катетеризацией артерий, не было. В течение первых суток после РХТ у 10 (18,8%) пациентов развился постэмболизационный синдром, проявившийся клиниколабораторными признаками острого постэмболизационного панкреатита и болевым синдромом различной интенсивности. У 4 (7,5%) пациентов выявлено увеличение активности амилазы в крови и моче, однако показатели не превысили допустимых значений. Умеренный болевой синдром развился у 10 (18,8%) пациентов, не требовал назначения наркотических анальгетиков и был устранен в течение суток.

Анализировали системную токсичность гемцитабина и оксалиплатина в неоадъювантном режиме по критериям СТС NCI. Гематологическая токсичность после проведения РХТ выявлена у 13 (24,5%) пациентов и составила не более 1-2 баллов по СТС. Анемия зарегистрирована у 5 (9%) больных. Нейтропению І-ІІ степени наблюдали у 2 (4%) пациентов, продолжительность ее не превысила 4 дней. Тромбоцитопения І-ІІ степени зарегистрирована у 1 (2%) больного, продолжительность ее составила 8 дней. Гриппоподобный Flu-синдром I степени отмечен у 1 пациента: он проявился умеренным катаральным воспалением, слабостью, кашлем и чиханием. Симптомы самопроизвольно регрессировали на 2-е сутки. Влияние на систему гемостаза, гепатотоксичность, нейропатия не отмечены. Тошнота появилась у 11 (21%) пациентов: у 10 больных она составила 1 балл по шкале СТС, у одного – 2 балла. Рвота развилась у 10 (19%) человек: у 9 она составила 1 балл СТС, у 1 пациента – 2 балла СТС (назначены антиэметики). Диарея (1 балл СТС) в постэмболизационном периоде отмечена у 2 (4%) больных и не потребовала специфической терапии. Аллергических реакций не было.

После неоадъювантной РХТ операция была выполнена на 3—7-е сутки, максимальный интервал — 10 сут. Послеоперационные осложнения в группе А развились у 20 (38%) больных, их тяжесть не превысила ІІ степени по Clavien—Dindo. В группе Б осложнения после операции развились в 20 (37%) наблюдениях, по Clavien—Dindo — II—III степень (табл. 1).

Установлено, что в обеих группах чаще наблюдали инфекционные осложнения — нагноение послеоперационной раны. В группе А не выявлено превышения числа пациентов с этим осложнением по сравнению с группой Б. В группе А острый послеоперационный панкреатит осложнил течение послеоперационного периода у 4 больных. Незначительные изменения со стороны железы были отмечены у всех 4 человек, и панкреатит был ликвидирован консервативно

Таблица 1. Характеристика осложнений послеоперационного периода

Осложнение	Число наблюдений, абс. (%)			
Осложнение	Группа А	Группа Б		
Нагноение послеоперационной раны	11 (21)	20 (37)		
Послеоперационный панкреатит	4 (8)	7 (13)		
Очаговый панкреонекроз	1 (2)	1 (2)		
Кровотечение из острой язвы	1 (2)	_		
Несостоятельность анастомоза	2 (4)	3 (6)		
Тромбоз воротной вены	1 (2)			
Внутрибрюшной абсцесс		1 (2)		

в течение 3-7 сут. В группе Б острый послеоперационный панкреатит развился у 7 пациентов: у 5 больных ограничились консервативной терапией, у 2 был обнаружен некроз культи железы, что потребовало ее полного удаления. У одного из этих больных развился сепсис, на фоне полиорганной недостаточности наступила смерть. Это наблюдение определило показатель летальности, составивший 1,9%. Наблюдений очагового панкреонекроза было по одному в каждой группе. Для лечения проводили консервативную терапию, релапаротомии удалось избежать. Несостоятельность анастомоза отмечена у 2 больных группы А и у 3 пациентов группы Б. При таком осложнении проводили консервативное лечение, длительное время сохраняли парапанкреатический дренаж, предустановленный интраоперационно, вводили октреотид и дренировали парапанкреатические скопления жидкости под контролем УЗИ.

Тяжелое послеоперационное осложнение, потребовавшее релапаротомии, — формирование послеоперационного абсцесса — развилось у 1 больного в группе Б. В целом, число послеоперационных осложнений в группе А не превысило число таковых в группе Б. Средняя продолжительность пребывания больных группы А в стационаре составила 18 сут, что сопоставимо со сроками пребывания в стационаре больных группы Б.

Оценку качества жизни пациентов на этапе адъювантной химиоинфузии препаратов гемцитабин и оксалиплатин проводили также по критериям СТС NCI. Отдельные проявления токсичности оценивали как по числу больных, так и по числу курсов. Токсические проявления отмечались редко и были выражены слабо (I-II степень). Нейтропению I-II степени наблюдали у 4 (8%) пациентов, продолжительность ее не превысила 5 дней. Тромбоцитопении не было. Анемию І–ІІ степени наблюдали у 4 (8%) больных. Все проявления гематологической токсичности носили кумулятивный характер и не требовали уменьшения дозы или отмены препаратов. Негематологическая токсичность проявлялась в основном эпизодами тошноты и рвоты I–II степени. Такие эпизоды отмечены у 10 (19%)

больных; применяли антиэметические препараты. Следует отметить, что указанные токсические проявления не влияли на качество жизни больных.

Обсуждение

Радикальное лечение ПАГПЖ является одной из наиболее сложных задач современной онкологии ввиду постоянного роста заболеваемости, поздней диагностики, а также высокой устойчивости опухоли к большинству химиопрепаратов [4]. Долгое время единственным способом радикального лечения заболевания являлось оперативное вмешательство. Однако, по разным данным, у 20% пациентов ко времени первичного осмотра развивалась ІІІ и ІV стадия заболевания [6]. В настоящем исследовании ІІ стадия заболевания диагностирована у 20 (37%) больных, у подавляющего же большинства пациентов диагностировали ІІІ и ІV стадию.

Применение гемцитабина в адъювантном режиме 6 циклами позволило значительно увеличить среднюю продолжительность жизни оперированных пациентов, однако сопровождалось высокой токсичностью [5]. В попытке улучшить прогноз были предложены комбинированные схемы химиопрепаратов. Одной из таких схем является сочетание гемцитабина с оксалиплатином. Исследования показали, что медиана продолжительности жизни при применении схемы "гемцитабин - оксалиплатин" составила 9,0 мес, тогда как при использовании монотерапии гемцитабином – всего 7,1 мес. Однако токсичность такой схемы оставалась высокой [7]. Способ РХТ позволяет доставлять химиопрепараты селективно в сосуды опухоли. Благодаря эффекту первого прохождения регионарное введение химиопрепаратов позволяет значительно увеличить концентрацию цитостатика в опухоли, что помогает преодолеть резистентность опухоли, способствуя задержке роста новообразования и скорости метастазирования [8].

В своих работах Н. Ohigashi и соавт. одними из первых установили, что РХТ с 5-фторурацилом улучшает прогноз и качество жизни пациентов с местнораспространенной аденокарциномой [9]. РХТ, применяемая при резектабельной

Таблица 2. Токсичность различных схем химиотерапии при внутривенном и внутриартериальном введении

	Препарат,	Число наблюдений, абс. (%)					
Публикация	путь введения	всего	нейтро- пения*	тромбоцито- пения*	анемия*	тошнота/рвота*	диарея*
J.D. Berlin et al. [14]	Gem, в/в	158	8 (5)	17 (10,7)	16 (10)	30 (19)	_
W. Scheithauer et al. [15]	Gem, в/в	39	3 (7,5)	1 (2,5)	_	_	_
C. Louvet et al. [7]	Gem, в/в	156	2 (1,2)	5 (3,2)	16 (10,2)	12 (7,6)	9 (5,7)
C. Louvet et al. [7]	GemOx, B/B	157	2 (1,2)	22 (14)	10 (6,3)	30 (19)	2 (1,2)
Q. Zhao et al. [16]	GemOx, в/а	65	20 (30,8)	21 (32,3)	_	33 (50,8)	_
РНЦРХТ	GemOx, в/а	53	2 (3,7)	1 (1,8)	5 (9,4)	11 (21) и 10 (19)	2 (3,7)

Примечание: * – все параметры по СТС NCI не более II степени; Gem – гемцитабин; Ox – оксалиплатин; в/в – внутривенно; в/а – внутриартериально.

аденокарциноме поджелудочной железы, хорошо переносится пациентами [8]. При использовании РХТ с гемцитабином у больных ПАГПЖ удалось добиться увеличения общей продолжительности жизни при достаточно малой токсичности [10—12].

Один из видов РХТ – селективная регионарная химиоэмболизация – была разработана и впервые применена в ЦНИРРИ в 1999 г. Особенность метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли путем селективной эмболизации ее артерий цитостатиком в сверхжидком липиодоле. Выполненная эмболизация является обратимой. Введенный эмболизат распределяется по микроциркуляторному руслу с последующей диффузией в ткани. Такой механизм обеспечивает продленное воздействие высокой дозы химиопрепарата в ткани опухоли, обеспечивая тем самым увеличение противоопухолевого эффекта [11]. Сочетание периоперационной РХТ препаратом гемцитабин у пациентов с ПАГПЖ позволило достигнуть увеличения показателей средней продолжительности жизни при удовлетворительной переносимости больными [11].

При сравнительно лучших отдаленных результатах РХТ показала хорошую переносимость и безопасность [8, 10–13]. Отмечена меньшая частота токсических проявлений, меньшая степень их выраженности, чем при системном введении [13]. Гематологическая токсичность, рвота, диарея І—ІІ степени при внутриартериальном введении гемцитабина и оксалиплатина в представленном исследовании оказались меньше по сравнению с системным введением, а также сопоставимыми с данными литературы при внутриартериальном введении (табл. 2) [14].

• Заключение

Применение внутриартериальной химиотерапии как этапа комбинированного лечения гемцитабином и оксалиплатином в неоадъювантном и адъювантном режимах является безопасным. Процедура РХТ характеризуется удовлетворительной переносимостью больными. Токсичность гемцитабина и оксалиплатина при

внутриартериальном введении не превышает, а в некоторых наблюдениях меньше токсичности при системном введении. В результате применения метода не выявлено увеличения числа послеоперационных осложнений, не отмечено существенного увеличения средней продолжительности пребывания больных в стационаре. Регионарную химиотерапию гемцитабином и оксалиплатином можно считать безопасным этапом комбинированного лечения больных ПАГПЖ. Для оценки эффективности такого вида лечения необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы / References

- 1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.
 - Davydov M.I., Aksel E.M. *Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanij v Rossii i stranah SNG v 2012* [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012]. Moscow: Publishing Group RCRC, 2014. 226 p. (In Russian)
- Collisson E., Tempero M. Blinded by the light: molecular imaging in pancreatic adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (2): 203–205. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2825. PMID: 21106729.
- 3. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006; 17 (2): 36–37.
 - Patyutko Yu.I., Sagaydak I.V. Diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2006; 17 (2): 36–37. (In Russian)
- 4. Wang C., Liu B., Xu X., Zhuang B., Li H., Yin J., Cong M., Xu W., Lu A. Toward targeted therapy in chemotherapy-resistant pancreatic cancer with a smart triptolidenanomedicine. *Oncotarget*. 2016; 7 (7): 60–72. DOI: 10.18632/oncotarget.7073. PMID: 26840019.
- Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A., Hartmann J.T., Gellert K., Ridwelski K., Niedergethmann M., Zülke C., Fahlke J., Arning M.B., Sinn M., Hinke A., Riess H. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 013; 310 (14): 1473–1481. DOI: 10.1001/jama.2013.279201. PMID: 24104372.
- Rossi M., Rehman A., Gondi C. Therapeutic options for the management of pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (32): 42–59. DOI: 10.3748/wjg.v20.i32.11142. PMID: 25170201.

- Louvet C., Labianca R., Hammel P., Lledo G., Zampino M.G., André T., Zaniboni A., Ducreux M., Aitini E., Taïeb J., Faroux R., Lepere C., de Gramont A. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (15): 3509–3516. PMID: 15908661.
- Поликарпов А.А., Павловский А.В., Гуло А.С., Попов А.С., Таразов П.Г., Гранов Д.А. Отдаленные результаты комбинированного рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2013; 172 (4): 40–43.
 Polikarpov A.A., Pavlovskiy A.V., Gulo A.S., Popov A.S., Tarazov P.G., Granov D.A. Long-term results of combined endovascular and surgical treatment of patients with ductal adenocarcinoma of the pancreatic head. Vestnik khirgii im. I.I. Grekova. 2013; 172 (4): 40–43. PMID: 24341243. (In Russian)
- Ohigashi H., Ishikawa O., Imaoka S., Sasaki Y., Kabuto T., Kameyama M., Furukawa H., Hiratuka M., Nakamori S., Nakano H., Yasuda T., Iwanaga T. A new method of in traarterial regional chemotherapy with more selective rugdelivery for locally advanced pancreatic cancer. *Hepat. Gastroenterol.* 1996; 43 (8): 338–345.
- Tanaka T., Sho M., Nishiofuku H., Sakaguchi H., Inaba Y., Nakajima Y., Kichikawa K. Unresectable pancreatic cancer: arterial embolization to achieve a single blood supply for intraarterial infusion of 5-fluorouracil and full-dose IV gemcitabine. *Am. J. Roentgenol.* 2012; 198 (6): 1445–1452. DOI: 10.2214/AJR.11.8008. PMID: 22623561.

- Granov D.A., Pavlovsky A.V., Shapoval S.V., Popov S.A., Gulo A.S. Neoadjuvant arterial oil chemoembolization and celiac axis chemoinfusion following curative resection of pancreatic carcinoma. Preliminary results. *Hepato-gastroenterol*. 2007; 57 (54): 27–32.
- 12. Hong G., Zhou J., Sun H., Li C., Song L. Continuous transarterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-Fluorouracil for advanced pancreatic carcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2012; 13 (6): 73–78.
- Chen Y., Wang X., Wang J., Yan Z., Cheng J., Gong G., Liu L., Li G., Li C. Transarterial infusion with gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of unresectable pancreatic cancer. *Anticancer Drugs*. 2014; 8 (8): 958–963.
 DOI: 10.1097/CAD.000000000000120. PMID: 24800885.
- Berlin J.D., Catalano P., Thomas J.P., Kugler J.W., Haller D.G., Benson A.B. 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (15): 3270–3275. PMID: 12149301.
- Scheithauer W., Schüll B., Ulrich-Pur H., Schmid K., Raderer M., Haider K., Kwasny W., Depisch D., Schneeweiss B., Lang F., Kornek G.V. Biweekly high-dose gemcitabine alone or in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a randomized phase II trial. *Ann. Oncol.* 2003; 14 (1): 97–104. PMID: 12488300.
- Zhao Q., Qian S., Zhu L., Qu X.D., Zhang W., Yan Z.P., Cheng J.M., Liu Q.X., Liu R., Wang J.H. Transcatheter arterial chemoembolization with gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of advanced biliary tract cancer. *Onco Targets Ther*. 2015; 8 (9): 595–600. DOI: 10.2147/OTT.S79316. eCollection 2015. PMID: 25792843.

Статья поступила в редакцию журнала 04.08.2016. Received 4 August 2016.