

ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Каприн Д. А.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница имени М. П. Кончаловского
департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация:

Каприн Дмитрий Андреевич,
ГБУЗ «ГКБ им. М. П. Кончаловского
ДЗМ»,
ул. Каштановая аллея, д. 2, стр. 1, Москва,
Россия, 124489.
E-mail: kaprind@gmail.com

Статья поступила в редакцию 01.12.2022
и принята к печати 19.12.2022.

Резюме

Рак поджелудочной железы, несмотря на низкую встречаемость, является четвертой наиболее распространенной причиной смертности от рака, с 5-летней выживаемостью не более 10 %. Согласно предварительным оценкам экспертов, к 2030 году рак поджелудочной железы станет второй наиболее распространенной причиной смерти от злокачественных новообразований, обойдя колоректальный рак и рак молочной железы. Таким образом, рак поджелудочной железы характеризуется очень неблагоприятными прогнозами прежде всего ввиду химиорезистентной природы опухоли.

В настоящее время доступны лишь несколько вариантов лечения рака поджелудочной железы с низкой частотой ответа, короткой выживаемостью без прогрессирования и непродолжительной общей выживаемостью, а также тяжелой токсичностью. С целью улучшения клинических результатов в ряде исследований по применению регионарной химиотерапии как варианта лечения рака поджелудочной железы была продемонстрирована дозозависимая чувствительность опухоли. Химиотерапия методом внутриартериальной перфузии поджелудочной железы позволила повысить локальные концентрации химиотерапевтических агентов с минимальным воздействием на здоровые ткани и более низкой частотой развития побочных эффектов по сравнению с системной химиотерапией. Этот терапевтический подход продемонстрировал хороший лечебный эффект при лечении злокачественных новообразований других локализаций. В данном обзоре представлены обобщенные данные о клинических подходах к введению химиопрепаратов путем внутриартериальной перфузии поджелудочной железы с точки зрения методов, фармакокинетики и клинических исходов.

Ключевые слова: внутриартериальная перфузия поджелудочной железы, злокачественные образования, рак поджелудочной железы, терапия рака поджелудочной железы.

Для цитирования: Каприн Д.А. Внутриартериальная регионарная химиотерапия рака поджелудочной железы (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2022;9(6):16-25. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-16-25

INTRA-ARTERIAL REGIONAL CHEMOTHERAPY FOR PANCREATIC CANCER (REVIEW)

Dmitriy A. Kaprin

Konchalovsky City Clinical Hospital of Moscow Healthcare
Department, Moscow, Russia

Corresponding author:

Dmitriy A. Kaprin,
Konchalovsky City Clinical Hospital,
Kashtanovaya alley str. 2/1, Moscow, Russia,
124489.
E-mail: kaprind@gmail.com

Received 01 December 2022; accepted 1
9 December 2022.

Abstract

Pancreatic cancer, despite its low prevalence, is the fourth most common cause of cancer death, with a 5-year survival rate of no more than 10 %. Experts predict that by 2030, pancreatic cancer will become the second most common cause of death from malignant neoplasms, surpassing colorectal and breast cancers. Thus, pancreatic cancer is characterized by very unfavorable prognosis, primarily due to the chemoresistant nature of the tumor.

Only a few treatment options for pancreatic cancer are currently available, with low response rates, short progression-free survival and short overall survival, and severe toxicity. In order to improve clinical outcomes, a number of studies on the use of regional chemotherapy as a treatment option for pancreatic cancer have demonstrated dose-dependent tumor sensitivity. Chemotherapy by intra-arterial perfusion of the pancreas made it possible to increase local concentrations of chemotherapeutic agents with minimal effect on healthy tissues and a lower incidence of side effects compared to systemic chemotherapy. This therapeutic approach has demonstrated a good therapeutic effect in the treatment of malignant neoplasms of other localizations. This review summarizes clinical approaches to chemotherapeutic administration by intra-pancreatic intra-arterial perfusion in terms of methods, pharmacokinetics, and clinical outcomes.

Key words: intra-arterial perfusion of the pancreas, malignant tumors, pancreas cancer, pancreatic cancer therapy.

For citation: Kaprin DA. Intra-arterial regional chemotherapy for pancreatic cancer (review). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(6):16-25. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-6-16-25

Список сокращений: ВАППЖ — внутри-артериальная перфузия поджелудочной железы, ЗНО — злокачественные новообразования, РПЖ — рак поджелудочной железы.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ), несмотря на низкую встречаемость, является четвертой наиболее распространенной причиной смертности от рака, с 5-летней выживаемостью не более 10 % [1–9]. Более того, по оценкам экспертов, к 2030 году РПЖ станет второй наиболее распространенной причиной смерти от ЗНО, обойдя колоректальный рак и рак молочной железы [10].

Комбинированная терапия РПЖ включает применение как радикальной хирургической резекции, так и различных химиотерапевтических агентов, однако у 60–70 % пациентов наблюдается рецидив в течение первых двух лет после лечения [11]. Что касается метастатических форм РПЖ, в исследовании, опубликованном в 2011 году, были оценены исходы у 342 ранее не получавших лечение пациентов с метастатическим РПЖ, которые были рандомизированы на две группы. Основная группа больных получала FOLFIRINOX (5-фторурацил 400 мг/м², фолиевая кислота, лейковорин 400 мг/м², иринотекан 180 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м²) — первая доза в виде болюса, далее

2 400 мг/м² в виде 46-часовой непрерывной инфузии каждые 2 недели. Контрольная группа пациентов получала гемцитабин в дозе 1 000 мг/м² еженедельно в течение 7–8 недель, а затем еженедельно в течение 3–4 недель [12]. Результаты исследования показали значительное преимущество основной группы по сравнению с контрольной: медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,4 против 3,3 месяца, показатель риска угроз (hazard rate, HR) — 0,47 (0,37–0,59), а медиана общей выживаемости составила 11,1 месяца против 6,8 месяца, HR 0,57 (0,45–0,73). Различия между исследуемыми группами были статистически значимыми. Тем не менее, у ряда пациентов были отмечены побочные эффекты по классификации Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) III–IV степени: астения — у 23 %, рвота — у 15 %, диарея — у 13 %, периферическая невропатия — у 9 % пациентов.

РПЖ, как правило, имеет очень плохой прогноз, поскольку доступно лишь несколько вариантов лечения. Кроме того, РПЖ обладает высокой токсичностью и низкой эффективностью [13, 14], что связано с лекарственной устойчивостью клеток опухоли РПЖ, которая в основном зависит от одновременного наличия механического и биологического барьеров [14]. Первый представлен очень плотной, плохо васкуляризированной, фиброзной, почти непроницаемой для лекарств оболочкой, окружающей область опухоли поджелудочной железы [15, 16]. Эти особенности препятствуют попаданию системных химиотерапевтических средств в поджелудочную железу и, следовательно, в опухолевые клетки в достаточном для терапевтического эффекта количестве [2, 17–19]. Второе препятствие связано с высокой экспрессией клеток, содержащих ген множественной лекарственной устойчивости (MDR1) — продукт, связанный с мембранным гликопротеином Р-170, который является частью АТФ-зависимой ферментативной системы оттока лекарственных средств, способной быстро выводить химиотерапевтические препараты из опухолевых клеток [20–22]. В связи с этим в ряде исследований продемонстрировали, что РПЖ обладает дозозависимой чувствительностью к регионарной химиотерапии [21, 23–25]. Более того, доза препарата, доставляемая к опухоли поджелудочной железы, должна быть по меньшей мере в 5 раз выше, чтобы преодолеть устойчивость опухолевых клеток посредством гликопротеина Р-170 [21]. Таким образом, плохой прогноз, ограниченные варианты лечения, а также анатомические и биологические особенности тканей РПЖ обуславливают поиск новых терапевтических страте-

гий. Одним из многообещающих путей является применение методов регионарной доставки химиотерапевтических препаратов, в частности ВАППЖ, обеспечивающей значительно более высокие концентрации противоопухолевых агентов к раковым клеткам по сравнению с системным методом введения. Этот тип терапевтического подхода уже был успешно оценен при различных солидных опухолях, в частности при первичном и метастатическом раке печени [26–32]. При этом отмечалось уменьшение числа побочных эффектов химиотерапии при регионарном введении по сравнению с системным внутривенным введением этих же препаратов [27–31, 33–43]. Что касается прогрессирующего РПЖ, то лишь в нескольких клинических испытаниях безопасность и эффективность ВАППЖ была исследована с точки зрения показателей ответа на этот метод введения по сравнению с системной химиотерапией [21].

Следует признать, что, несмотря на некоторое повышение резектабельности и снижение послеоперационной летальности, результаты хирургического лечения остаются неудовлетворительными [44–47]. Роль неoadьювантных подходов до хирургической резекции возрастает. Поскольку развитие заболевания при гематогенном пути распространения носит каскадный характер, когда одни метастазы становятся источниками других отдаленных метастазов, логично предположить, что локорегионарная терапия в области первичного очага позволит сдержать развитие метастазов. Этому способствует уникальная возможность создания очень высокой концентрации химиопрепарата в местных тканях при его внутриартериальном введении [29].

Во многих исследованиях отечественных и зарубежных авторов было показано, что РПЖ обладает дозозависимой чувствительностью именно к регионарной химиотерапии. При этом было доказано, что химиоэмболизация увеличивает продолжительность жизни пациентов с нерезектабельным или местнораспространенным РПЖ [23, 48]. Одним из методов регионарной химиотерапии является внутриартериальное введение препаратов в сосуды, питающие поджелудочную железу.

Фармакокинетика регионарной внутриартериальной перфузии поджелудочной железы

Современные знания о фармакокинетике препаратов при ВАППЖ очень скудны. Только несколько исследований пытались оценить преимущества внутриартериальной химиотерапии с точки зрения кинетики, однако большинство из них носили экс-

периментальный характер. Гемцитабин является одним из наиболее часто используемых препаратов в лечении распространенного РПЖ [49]. С фармакологической точки зрения, это аналог пиримидина, который активируется в клетках ферментом дезоксицитидинкиназой, высокое содержание которой характерно практически для всех раковых клеток [50]. Гемцитабин изменяет синтез ДНК посредством ингибирования фермента рибонуклеотидредуктазы. Исследование на животных моделях показало, что концентрация гемцитабина в опухолевых клетках выше при внутриартериальной химиотерапии, чем при внутривенном его введении [51]. К точно таким же выводам пришли исследователи, изучавшие фармакокинетику 5-фторурацила при его введении методом внутриартериальной химиотерапии: концентрация в клетках РПЖ при внутриартериальном введении была выше, чем при внутривенном [52].

Только в одном исследовании оценивались фармакокинетические параметры внутриартериальной химиотерапии в человеческом организме. К. Kakizaki и соавторы (1989 г.) показали, что концентрация цисплатина выше в 1,3 раза при внутриартериальной химиотерапии, чем при внутривенном введении, но надо отметить, что наряду с цисплатином в схему терапии был введен ангиотензин-2 [53].

Регионарная внутриартериальная перфузия поджелудочной железы в качестве первой линии монотерапии РПЖ

В 2000 году М. Cantore и коллеги изучили клинические исходы у пациентов с III–IV стадиями РПЖ, которые получали ВАППЖ по схеме FLEC (5-фторурацил, фолиевая кислота, эпирубицин, карбоплатин) каждые 3 недели в течение 3 циклов [48]. С фармацевтической точки зрения выбор карбоплатина по отношению к цисплатину был стратегически связан с его основной растворимостью в водном растворе, что привело к более высокой дозировке препарата при меньшем объеме введения. Каждый цикл выполняли с использованием ангиографического катетера, который помещали в гастродуоденальную артерию для опухолей головки поджелудочной железы, в селезеночную артерию для тела поджелудочной железы и хвоста, а также в печеночную артерию при наличии метастазов в печени, что позволяло половину общей дозы препарата вводить в печень. Когда этот технический подход был невозможен, химиотерапевтические препараты вводились в чревной ствол. Общая выживаемость пациентов достигла 9,9 месяца (10,6 и 6,8 месяца для стадий III и IV соответственно). Гематологическая токсичность

III–IV степени по классификации СТCAE наблюдалась у 25 % пациентов, гематемезис — у 4 %, желудочно-кишечная токсичность 3 степени — у 3 %; алопеция 3 степени — у 16 %. В числе послеоперационных осложнений: по одному случаю были зафиксированы внезапная смерть (острый коронарный синдром), стенокардия напряжения и преходящая ишемическая атака. Единственным осложнением, связанным с ангиографической процедурой, было травма интимы подвздошной артерии [48].

В 2000 году Н. Номта и соавторы проанализировали результаты применения ВАППЖ у 31 пациента с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы. Авторы обосновывали способ ВАППЖ особенностями артериальной системы, питающей головку поджелудочной железы [54]. В эту систему входят передняя и задняя верхние панкреатодуоденальные артерии, идущие из гастродуоденальной артерии, и нижняя панкреатодуоденальная артерия, которая разветвляется из верхней брыжеечной артерии, — все эти артерии объединяются в панкреатодуоденальный бассейн, питающий головку поджелудочной железы. Что касается артериальной системы тела поджелудочной железы и ее хвоста, задняя панкреатическая артерия, большая артерия поджелудочной железы и хвостовая панкреатическая артерия, которые непосредственно разветвляются из селезеночной артерии, питают паренхиму поджелудочной железы и образуют поперечную панкреатическую артерию. Авторы исследования в качестве новой стратегии лечения прогрессирующей аденокарциномы поджелудочной железы предложили селективно эмболизировать микроспиралью артерии поджелудочной железы, оставив для проведения ВАППЖ большую артерию поджелудочной железы и хвостовую панкреатическую артерию. Схема селективного «выключения» артерий поджелудочной железы представлена на рисунке. Далее инфузионный катетер для введения препаратов помещали в селезеночную артерию в случае отсутствия метастазов либо в общую печеночную артерию при метастатической форме РПЖ. Пациенты получали 5-фторурацил в дозе 250 мг/м² каждые 24 часа в течение 7 дней и цисплатин в дозе 10 мг/м² в 1-й, 3-й и 5-й дни лечения на 1-й и 3-й неделе (курс лечения — 28 дней). Показатели 1-летней, 2-летней и 3-летней выживаемости у пациентов без метастазов составили 90,9 %, 42,8 % и 18,3 % соответственно с медианой общей выживаемости 19 месяцев. У пациентов с метастазами в печени медиана общей выживаемости достигла 16,3 месяца против 22,9 месяца у пациентов без

метастазов. Из числа осложнений у 20 % пациентов отмечены технические осложнения, такие как вывих кончика катетера, артериальная обструкция и абсцесс в бедренной области, в то время как осложнений по системе STCAE III–IV степени не возникало [54].

В 2004 году М. Cantore и соавторы (2004 г.) сравнили системное введение гемцитабина (32 пациента с III стадией и 35 пациентов с IV стадией РПЖ) с введением препарата по схеме FLEC с использованием ангиографического катетера, который размещали в чревном стволе (35 пациентов с III стадией и 36 пациентов с IV стадией РПЖ). Медиана общей выживаемости в группе FLEC составила 7,9 месяца против 5,8 месяца в контрольной группе. Однолетняя выживаемость после стандартного введения гемцитабина — 21 %, после ВАППЖ — 35 % [55].

В 2005 году К. Aigner и коллеги оценили эффективность ВАППЖ в чревный ствол или общую печеночную артерию митомицина, митоксантрона и цисплатина, адсорбированных на разлагаемых крахмальных микросферах, в течение 5 циклов с последующим одним курсом изолированной гипоксической абдоминальной перфузии с митомицином и цисплатином для профилактики или лечения перитонеального канцероматоза в исследовании 265 пациентов с метастатическим РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 9 месяцев. Сообщений о тяжелой токсичности не было отмечено [56].

Д. Mambrini и соавторы (2006 г.) изучали результативность FLEC в качестве перфузии в чревный ствол у 211 пациентов с III–IV стадией РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 9,2 месяца. Каких-либо осложнений, связанных с ангиографической процедурой, не наблюдалось, хотя сообщалось о трех незначительных повреждениях интимы подвздошной артерии. Гематологическая и желудочно-кишечная токсичность 3–4 степени выявлена у 24 % и 3 % пациентов соответственно; алоpecia 3 степени была отмечена у 15 % пациентов [57].

Т. Ishikawa и коллеги в 2007 году с целью увеличения притока крови к опухолевым клеткам добавляли ангиотензин II к внутриартериальной химиотерапии гемцитабином, 5-фторурацилом и цисплатином у 20 пациентов с поздними стадиями РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 12 месяцев [58].

В 2008 году К. Miyanishi и соавторы исследовали ВАППЖ гемцитабином в различных дозировках (600, 800, 1000 мг/м²) на 1-й и 15-й день лечения в сочетании с 5-фторурацилом (300 мг/м²) в 1–5-й

и 15–19-й дни каждые 2 недели) у 12 пациентов с метастатическим РПЖ. Медиана выживаемости составила 22,7 месяца [59].

В 2008 году Т. Sasada и коллеги оценили ВАППЖ 5-фторурацилом (250 мг/м² в сутки в течение 7 дней) и болюсной инфузией цисплатином (5 мг/м² в сутки в течение 5 дней) у 16 пациентов с распространенным РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 22 месяца [60].

В 2012 году Т. Tanaka и соавторы опубликовали результаты исследования ВАППЖ гемцитабином (1 000 мг/м²) и 5-фторурацилом (с увеличением дозы от 750 до 1 000 мг/м²). Из побочных эффектов были выявлены нейтропения (15,8 %) и тромбоцитопения (5,3 %) [61].

Результаты опубликованного в 2012 году метаанализа, включившего 6 рандомизированных клинических исследований с разными режимами ВАППЖ по сравнению с системной химиотерапией у пациентов с распространенным РПЖ, продемонстрировали, что ВАППЖ более эффективна и имеет меньшее количество побочных явлений, чем системная химиотерапия. Общая выживаемость пациентов составила от 5 до 21 месяца и от 2,7 до 14 месяцев соответственно. Что касается системной токсичности, то побочные эффекты при ВАППЖ были отмечены у 49 % пациентов, тогда как при системной химиотерапии — у 71 % [62].

В 2014 году Y. Chen и коллеги оценили безопасность и эффективность ВАППЖ гемцитабином (1 000 мг/м²) и оксалиплатином (100 мг/м²) каждые 4 недели у 32 пациентов с местнораспространенным РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 10 месяцев. Нежелательные явления были отмечены у 21,9 % пациентов [63].

В 2016 году Х. Liu и соавторы [63] ретроспективно изучили ВАППЖ гемцитабином (1 000 мг/м²) и оксалиплатином (100 мг/м²) у 187 пациентов с III стадией и 87 с IV стадией РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 7 месяцев. Данных о токсичности ВАППЖ не сообщалось [64].

В 2019 году В. Qiu и коллеги изучили применение ВАППЖ у 115 пациентов с II–IV стадией РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 4,9 месяца [65].

Внутриартериальная перфузия химиопрепаратов в сочетании с системной химиотерапией при РПЖ

В 2006 году О. Ikeda и соавторы оценили клинические результаты ВАППЖ 5-фторурацилом в сравнении с системным введением гемцитабина у 17 пациентов с метастатическим РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 8,8 месяца. Ка-

ких-либо нежелательных явлений, связанных с ангиографической процедурой, отмечено не было. Наиболее частыми побочными эффектами являлись гематологические изменения. У 23,5 % пациентов были обнаружены такие осложнения, как холангит, инфаркт головного мозга, язва двенадцатиперстной кишки и частичная эмболизация селезенки [42].

В 2013 году S. Heinrich и коллеги опубликовали результаты применения ВАППЖ (митомидин С 8,5 мг/м² и гемцитабин 500 мг/м² на 1-й и 22-й дни лечения) в сравнении с системным введением гемцитабина (500 мг/м²) на 8-й и 15-й дни лечения у 17 пациентов с распространенным РПЖ. Медиана выживаемости составила 9,1 месяца. Осложнений, связанных с процедурой ВАППЖ, не было выявлено. Гематологические нарушения были наиболее частыми побочными эффектами [66].

В 2013 году T. Uwagawa и соавторы опубликовали результаты лечения 35 пациентов с РПЖ, которым была проведена процедура ВАППЖ. Медиана общей выживаемости составила 10 месяцев [67].

Внутриартериальная перфузия химиопрепаратов в качестве второй линии терапии РПЖ

В 2006 году E. Barletta и коллеги исследовали клинические исходы применения ВАППЖ в режиме FLEC в качестве лечения второй линии у 32 пациентов с РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 11,8 месяца с момента постановки диагноза [68].

Заключение

Несмотря на усовершенствование алгоритма клинической постановки диагноза РПЖ, ранняя диагностика остается до сих пор сложной задачей, а существенного улучшения результатов лечения пациентов пока не наблюдается. Точный скрининг групп высокого риска с помощью подходящих биомаркеров и/или визуализации — это область будущих исследований, которые могут стать ключом к долгожданному улучшению выживаемости при РПЖ.

Пациенты с РПЖ имеют неудовлетворительные результаты ввиду хеморезистентности этого типа опухоли по двум причинам: наличия очень плотной, плохо васкуляризированной, фиброзной оболочки опухоли и высокой экспрессии Р-гликопротеина [69, 70]. С одной стороны, эти факторы препятствуют достижению системными химиотерапевтическими средствами опухолевых клеток в достаточном количестве, чтобы быть эффективными, а с другой стороны, АТФ-зависимая фер-

ментная система быстро устраняет из опухолевых клеток химиотерапевтические препараты, поэтому они имеют ограниченный успех в лечении РПЖ [2, 17–19].

В ряде исследований было показано, что РПЖ обладает дозозависимой чувствительностью именно к регионарной химиотерапии [23, 48]. Кроме того, в этих работах было доказано, что химиоэмболизация увеличивает продолжительность жизни пациентов с нерезектабельным или местно-распространенным РПЖ.

Одним из методов, который позволяет увеличить локальное воздействие на опухолевую ткань РПЖ, является РМХЭА поджелудочной железы с целью селективного введения химиопрепаратов. В исследованиях, выполненных на базе ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» (Санкт-Петербург), убедительно показана возможность преодоления устойчивости РПЖ к химиопрепаратам при повышении их концентрации и увеличении экспозиции воздействия [26, 27]. Однако авторы метода не изучали в опубликованных исследованиях безрецидивную и общую выживаемость в группах пациентов с резектабельным и условно резектабельным РПЖ.

В этой связи с целью улучшения результатов комбинированной терапии, включающей регионарную предоперационную химиоэмболизацию ПАК поджелудочной железы, нами была поставлена задача создания и клинической оценки усовершенствованной методики химиоэмболизации, позволяющей улучшить регионарную доставку химиопрепарата к опухоли. Эта задача была реализована в виде изобретения (патент № 2624323 «Способ селективной химиоэмболизации злокачественных опухолей поджелудочной железы»), при котором вместо установки спиралей в желудочно-сальниковую артерию вводят баллонный катетер, соответствующий диаметру данного сегмента артерии. Использование такой усовершенствованной методики позволило стабилизировать скорость линейного кровотока в общей печеночной артерии и улучшить условия для концентрации химиоэмболизации в зоне опухолевого процесса.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Gurmikov BN, Bolokov MS, Gurmikova NL. Long-term results of surgical treatment for pancreatic cancer. A review

of the literature. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017; 1(2):142–147. In Russian [Гурмиков Б.Н., Болоков М.С., Гурмикова Н.Л. Отдаленные результаты хирургического лечения рака поджелудочной железы. Обзор литературы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;1(2):142–147. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-2-142-147.]

2. Ammendola M, Currò G, Laface C, et al. Mast Cells Positive for c-Kit Receptor and Tryptase Correlate with Angiogenesis in Cancerous and Adjacent Normal Pancreatic Tissue. *Cells*. 2021;10(2):444. DOI: 10.3390/cells10020444.

3. Dolgushin BI. Interventional radiology in oncology: National guidelines in 3 volumes. Moscow: Vidar-M Publishing House, 2022. p.783. In Russian [Долгушин Б.И. Интервенционная радиология в онкологии: Национальное руководство в 3-х томах. Москва: Издательский дом Видар-М, 2022. С. 783.]

4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588.

5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.

6. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708.

7. Søreide K, Stättner S. Textbook of pancreatic cancer: principles and practice of surgical oncology. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 1339 DOI: 10.1007/978-3-030-53786-9.

8. Strobel O, Büchler MW. Evolution of Surgery for Pancreatic Cancer and Future Directions In: Søreide K, Stättner S. Textbook of Pancreatic Cancer: Principles and Practice of Surgical Oncology. Cham: Springer International Publishing, 2021:999–1015. DOI: 10.1007/978-3-030-53786-9_65.

9. Swords DS, Mulvihill SJ, Brooke BS, et al. County-level Variation in Use of Surgery and Cancer-specific Survival for Stage I-II Pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2020;272(6):1102–1109.

10. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913–2921. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.

11. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):439–457. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0017.

12. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–1825. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923.

13. Principe DR, Underwood PW, Korc M, et al. The Current Treatment Paradigm for Pancreatic

Ductal Adenocarcinoma and Barriers to Therapeutic Efficacy. *Front Oncol*. 2021;11:688377. DOI: 10.3389/fonc.2021.688377.

14. Laface C, Laforgia M, Zito AF, et al. Chymase-positive Mast cells correlate with tumor angiogenesis: first report in pancreatic cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Nov; 25(22):6862–6873. DOI: 10.26355/eurrev_202111_27234.

15. Zeng S, Pöttler M, Lan B, et al. Chemoresistance in Pancreatic Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4504. DOI: 10.3390/ijms20184504.

16. Ammendola M, Gadaleta CD, Frampton AE, et al. The density of mast cells c-Kit⁺ and tryptase⁺ correlates with each other and with angiogenesis in pancreatic cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(41):70463–70471. DOI: 10.18632/oncotarget.19716.

17. Ishida H, Makino T, Kobayashi M, et al. Laparoscopic measurement of pancreatic blood flow. *Endoscopy*. 1983;15(3):107–110. DOI: 10.1055/s-2007-1021480.

18. Ammendola M, Sacco R, Marech I, et al. Microvascular density and endothelial area correlate with Ki-67 proliferative index in surgically-treated pancreatic ductal adenocarcinoma patients. *Oncol Lett*. 2015;10(2):967–971. DOI: 10.3892/ol.2015.3286.

19. Passantino L, Patruno R, Valerio P, et al. Thymidine phosphorylase profiles in nonmalignant and malignant pancreatic tissue. Potential therapeutic role of capecitabine on tumoral and endothelial cells and tumor-infiltrating macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2005;27(1):95–107. DOI: 10.1081/iph-51753.

20. Callaghan R, Luk F, Bebaawy M. Inhibition of the multidrug resistance P-glycoprotein: time for a change of strategy? *Drug Metab Dispos*. 2014;42(4):623–631. DOI: 10.1124/dmd.113.056176.

21. Ishikawa T. Is it relevant that intra-arterial chemotherapy may be effective for advanced pancreatic cancer? *World J Gastroenterol*. 2007;13(32):4306–4309. DOI: 10.3748/wjg.v13.i32.4306.

22. Marin JJG, Monte MJ, Macias RIR, et al. Expression of Chemoresistance-Associated ABC Proteins in Hepatobiliary, Pancreatic and Gastrointestinal Cancers. *Cancers (Basel)*. 2022;14(14):3524. DOI: 10.3390/cancers14143524.

23. Guadagni S, Clementi M, Valenti M, et al. Hypoxic abdominal stop-flow perfusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a phase II evaluation/trial. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(1):72–78. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.10.042.

24. Link K, -H, Gansauge F, Pillasch J, et al. Regional Treatment of Advanced Nonresectable and of Resected Pancreatic Cancer via Celiac Axis Infusion. *Dig Surg*. 1994;11:414–419. DOI: 10.1159/000172295.

25. Muchmore JH, Preslan JE, George WJ. Regional chemotherapy for inoperable pancreatic carcinoma. *Cancer*.

- 1996;78(3 Suppl):664–73. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960801)78:3<664::AID-CNCR47>3.0.CO;2-U.
26. Ranieri G, Marech I, Porcelli M, et al. Complete response in a patient with liver metastases from breast cancer employing hepatic arterial infusion 5-fluorouracil based chemotherapy plus systemic nab-paclitaxel. *Oncotarget*. 2017;9(8):8197–8203. DOI: 10.18632/oncotarget.23793.
27. Gadaleta CD, Ranieri G. Trans-arterial chemoembolization as a therapy for liver tumours: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80(1):40–53. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.10.005.
28. Laface C, Laforgia M, Molinari P, et al. Hepatic Arterial Infusion of Chemotherapy for Advanced Hepatobiliary Cancers: State of the Art. *Cancers (Basel)*. 2021;13(12):3091. DOI: 10.3390/cancers13123091.
29. Ranieri G, Laface C. Loco-Regional and Systemic Chemotherapies for Hepato-Pancreatic Tumors: Integrated Treatments. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2737. DOI: 10.3390/cancers12102737.
30. Ranieri G, Laforgia M, Nardulli P, et al. Oxaliplatin-Based Intra-arterial Chemotherapy in Colo-Rectal Cancer Liver Metastases: A Review from Pharmacology to Clinical Application. *Cancers (Basel)*. 2019;11(2):141. DOI: 10.3390/cancers11020141.
31. Datta J, Narayan RR, Kemeny NE, et al. Role of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy in Treatment of Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Review. *JAMA Surg*. 2019;154(8):768–776. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1694.
32. Doussot A, Kemeny NE, D'Angelica MI. Hepatic arterial infusional chemotherapy in the management of colorectal cancer liver metastases. *Hepat Oncol*. 2015;2(3):275–290. DOI: 10.2217/hep.15.9.
33. Bondar GV, Ischenko RV, Sidyuk AV, et al. Immediate results of regional chemotherapy in locally advanced pancreatic cancer. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2012;13(3):321–323. In Russian [Бондарь Г.В., Ищенко Р.В., Сидюк А.В. и др. Непосредственные результаты регионарной химиотерапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2012;13(3):321–323.]
34. Granov DA, Pavlovskiy AV, Suvorova IuV, et al. Neoadjuvant intra-arterial oil chemoembolization and adjuvant selective intra-arterial chemoinfusion in the combined treatment of pancreatic cancer. *Vopr Onkol*. 2008;54(4):501–503. In Russian [Гранов Д.А., Павловский А.В., Суворова Ю.В. и др. Неoadъювантная внутриартериальная масляная химиоэмболизация и адъювантная регионарная химиоинфузия в комбинированном лечении рака поджелудочной железы. Вопросы онкологии. 2008;54(4):501–503.]
35. Granov DA, Polikarpov AA, Pavlovskiy AV, et al. Evaluation of intra-arterial chemotherapy safety by using of gemcitabine and oxaliplatin in combined treatment of pancreatic head adenocarcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2017;22(2):54–59. In Russian [Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Павловский А.В. и др. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии. 2017;22(2):54–59.] DOI: 10.16931/1995-5464.2017254-59.
36. Gulo AS. The role of intra-arterial chemotherapy with gemcitabine in the radical surgical treatment of patients with adenocarcinoma of the pancreatic head. 2013, Saint Petersburg. p.126. In Russian [Гуло А.С. Роль внутриартериальной химиотерапии гемцитабином при радикальном хирургическом лечении пациентов с аденокарциномой головки поджелудочной железы. 2013, СПб. С. 126.]
37. Tarazov PG, Polikarpov AA, Pavlovsky AV, et al. Regional chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Mezhdunarodniy zhurnal interventzionnoy kardioangiologii=International Journal of Interventional Cardioangiologiy*. 2011;24:113. In Russian [Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Павловский А.В. и др. Регионарная химиотерапия местно-распространенного рака поджелудочной железы. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2011;24:113.]
38. Tibilov AM, Baimatov MS. Regional chemotherapy in the treatment of inoperable pancreatic cancer. *Journal Diagnostic & interventional radiology*. 2008;2(1): 111–114. In Russian [Тибилев А.М., Байматов М.С. Регионарная химиотерапия в лечении неоперабельного рака поджелудочной железы. Журнал «Диагностическая и интервенционная радиология». 2008;2(1):111–114.]
39. 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):51–56. In Russian [Шабунин А.В., Каприн Д.А., Тавобилов М.М. Предоперационная регионарная химиотерапия в лечении больных раком головки поджелудочной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2018;7(2):51–56.] DOI:10.17116/onkolog20187251-56.
40. Granov AM, Davydov MI. *Interventional radiology in oncology (development paths and technologies)*. St. Petersburg: Foliant Publishing LLC, 2013 p.560. In Russian [Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии). СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2013. С. 560.]
41. Goffredo V, Gadaleta CD, Laterza A, et al. Tryptase serum levels in patients suffering from hepatocellular carcinoma undergoing intra-arterial chemoembolization: Possible predictive role of response to treatment. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(2):385–389. DOI: 10.3892/mco.2013.59.
42. Ikeda O, Kusunoki S, Kudoh K, et al. Evaluation of the efficacy of combined continuous arterial infusion

and systemic chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2006;29(3):362–370. DOI: 10.1007/s00270-004-7177-1.

43. Ranieri G, Ammendola M, Marech I, et al. Vascular endothelial growth factor and tryptase changes after chemoembolization in hepatocarcinoma patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):6018–6025. DOI: 10.3748/wjg.v21.i19.6018.

44. Dolgushin BI. Diagnostic and Interventional Radiology. *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2002;13(1):3–12. In Russian [Долгушин Б.И. Интервенционная радиология в онкологии. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2002;13(1):3–12.]

45. Usdyonov MB. Pancreatic cancer: the current state of the problem. *Uspehi sovremennoy nauki=Modern Science Success*. 2017;1(8):30–34. In Russian [Узденов М.Б. Рак поджелудочной железы: современное состояние проблемы. Успехи современной науки. 2017;1(8):30–34.]

46. Zimmerman YaS. Pancreatic cancer: Terra incognita of modern gastroenterology. *Clinical medicine (Russian Journal)*. 2015;93(10):5–13. In Russian [Циммерман Я.С. Рак поджелудочной железы: Terra incognita современной гастроэнтерологии. Клиническая медицина. 2015;93(10):5–13.]

47. Andersson R, Haglund C, Seppänen H, et al. Pancreatic cancer — the past, the present, and the future. *Scand J Gastroenterol*. 2022;57(10):1169–1177. DOI: 10.1080/00365521.2022.2067786.

48. Cantore M, Pederzoli P, Cornalba G, et al. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 2000;11(5):569–573. DOI: 10.1023/a:1008335331516.

49. de Sousa Cavalcante L, Monteiro G. Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. *Eur J Pharmacol*. 2014; 741:8–16. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.07.041.

50. Spasokoukotskaja T, Arnér ES, Brosjö O, et al. Expression of deoxycytidine kinase and phosphorylation of 2-chlorodeoxyadenosine in human normal and tumour cells and tissues. *Eur J Cancer*. 1995;31A(2):202–208. DOI: 10.1016/0959-8049(94)00435-8.

51. Fu D, Ni Q, Yu X, et al. Regional intra-arterial infusion chemotherapy for pancreatic cancer: an experimental study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2002;82(6):371–375.

52. Tanaka T, Yamamoto K, Sho M, et al. Pharmacokinetic evaluation of pancreatic arterial infusion chemotherapy after unification of the blood supply in an animal model. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(1):116–121. DOI: 10.1016/j.jvir.2009.09.027.

53. Kakizaki K, Yamauchi H, Takahashi N, et al. Long-term arterial infusion chemotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1989 Aug; 16(8 Pt 2):2740–2742.

54. 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):303–313.

55. Cantore M, Fiorentini G, Luppi G, et al. Gemcitabine versus FLEC regimen given intra-arterially to patients with unresectable pancreatic cancer: a prospective, randomized phase III trial of the Italian Society for Integrated Locoregional Therapy in Oncology. *J Chemother*. 2004 Dec; 16(6):589–594. DOI: 10.1179/joc.2004.16.6.589.

56. Aigner KR, Gailhofer S. Celiac axis infusion and microembolization for advanced stage III/IV pancreatic cancer — a phase II study on 265 cases. *Anticancer Res*. 2005; 25(6C):4407–4412.

57. Mambrini A, Sanguinetti F, Pacetti P, et al. Intra-arterial infusion of 5-fluorouracil, leucovorin, epirubicin and carboplatin (FLEC regimen) in unresectable pancreatic cancer: results of a ten-year experience. *In Vivo*. 2006;20(6A):751–755.

58. Ishikawa T, Kamimura H, Tsuchiya A, et al. Clinical efficacy of intra-arterial pharmacokinetic chemotherapy with 5-fluorouracil, CDDP, gemcitabine, and angiotensin-II in patients with advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(80):2378–2382.

59. Miyanishi K, Ishiwatari H, Hayashi T, et al. A Phase I trial of arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil for unresectable advanced pancreatic cancer after vascular supply distribution via superselective embolization. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(4):268–274. DOI: 10.1093/jjco/hyn015.

60. Sasada T, Denno R, Tanaka T, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in advanced pancreatic cancer: a feasibility study. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(1):71–78. DOI: 10.1097/COC.0b013e31807a328c.

61. Tanaka T, Sho M, Nishiofuku H, et al. Unresectable pancreatic cancer: arterial embolization to achieve a single blood supply for intraarterial infusion of 5-fluorouracil and full-dose IV gemcitabine. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(6):1445–1452. DOI: 10.2214/AJR.11.8008.

62. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0040847.

63. Chen Y, Wang XL, Wang JH, et al. Transarterial infusion with gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of unresectable pancreatic cancer. *Anticancer Drugs*. 2014;25(8):958–963. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000120.

64. Liu X, Yang X, Zhou G, et al. Gemcitabine-Based Regional Intra-Arterial Infusion Chemotherapy in Patients With Advanced Pancreatic Adenocarcinoma.

Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3098. DOI: 10.1097/MD.0000000000003098.

65. 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. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(8):2801–2808. DOI: 10.1007/s00261-019-02022-2.

66. Heinrich S, Kraft D, Staib-Sebler E, et al. Phase II study on combined intravenous and intra-arterial chemotherapy with gemcitabine and mitomycin C in patients with advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126):1492–1496. DOI: 10.5754/hge11805.

67. Uwagawa T, Misawa T, Tsutsui N, et al. Phase II study of gemcitabine in combination with regional arterial infusion of nafamostat mesilate for advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(1):44–48. DOI: 10.1097/COC.0b013e31823a53b2.

68. Barletta E, Fiore F, Daniele B, et al. Second-line intra-arterial chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Front Biosci*. 2006;11:782–787. DOI: 10.2741/1836.

69. Kulikov VA, Belyaeva LE. Cancer cell metabolism as a therapeutic target. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2016;15(6):7–20. In Russian [Куликов В.А., Беляева Л.Е. Метаболизм раковой клетки как терапевтическая мишень. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2016;15(6):7–20.] DOI: 10.22263/2312-4156.2016.6.7.

70. Miller DW, Fontain M, Kolar C, et al. The expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in pancreatic adenocarcinoma cell lines. *Cancer Lett*. 1996;107(2):301–306. DOI: 10.1016/0304-3835(96)04384-4.

Информация об авторах:

Каприн Дмитрий Андреевич, заместитель главного врача по перспективному развитию, ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского департамента здравоохранения Москвы».

Author information:

Dmitriy A. Kaprin, deputy Chief Physician for Prospective Development, Konchalovsky City Clinical Hospital.