
ОБЗОРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛУЧЕВОГО И ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Важенин, С.А. Михайлова

*Челябинский областной онкологический центр
Городская клиническая больница № 6, г. Челябинск*

Опухоли органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) составляют 15 % всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта и имеют тенденцию к увеличению [7, 32]. Ежегодно в мире регистрируется до 200 тысяч новых случаев заболевания раком поджелудочной железы, из которых до 90 % этих больных умирают в течение года после установления диагноза [4]. В 80–85 % случаев опухоли поджелудочной железы диагностируются на далеко зашедшей стадии процесса [6].

До сих пор ведущим компонентом радикального комбинированного лечения злокачественных опухолей БПДЗ остается хирургический. Несмотря на возрастание диагностических возможностей, совершенствование техники хирургических вмешательств и интенсивной терапии не удается добиться кардинального улучшения в исходах этих заболеваний. Среди всех случаев диагностированного рака поджелудочной железы пятилетняя выживаемость больных не превышает 1 % [43].

Насколько многообразны и разноречивы мнения относительно техники оперативных вмешательств при раке поджелудочной железы, настолько единодушны многие авторы в отношении неэффективности лучевого и лекарственного лечения. Большинство из них считает, что злокачественные новообразования билиопанкреатодуоденальной зоны высокорезистентны к химиолучевому воздействию [2, 13]. В настоящее время не существует единого стандарта лечения рака поджелудочной железы. Поэтому основное внимание исследователей направлено на получение не только объективного

эффекта в виде регрессии опухоли, но, главным образом, – на достижение улучшения качества жизни и продление ее.

В течение многих десятилетий в качестве стандартного препарата для лечения рака поджелудочной железы использовались 5-фторурацил или его комбинации с другими цитостатиками [2, 15, 16]. Однако эффективность монотерапии 5-фторурацилом и различных комбинаций была крайне низкой. Из других цитостатиков, которые проявили противоопухолевую активность при клинических испытаниях, следует отметить цисплатин, эпирубицин, митомицин, стрептозоцин, фторафур [1, 9, 14]. Чаще используется химиотерапия по общепринятым схемам и стандартным путям введения препаратов, но предлагается и адъювантная интраартериальная химиотерапия [38].

Лучевая терапия занимает важное место в арсенале лечения рака панкреатодуоденальной области. Оптимальным с топометрических позиций является продольное облучение опухолей панкреатодуоденальной области и регионарных лимфатических путей (по оси поджелудочной железы), однако такая методика лечения осуществима лишь на линейных ускорителях с энергией 15–20 МэВ [10]. Интраоперационное облучение опухоли или опухолевого ложа после ПДР на гамма-аппаратах типа «Микроселектрон» [8] ограничено отсутствием подобного оборудования, и в настоящее время чаще используются другие варианты лучевой терапии, в частности дистанционная гамма-терапия. Перспективным представляется использование нейтронного излучения. Ограничением для проведения лучевой

терапии является отсутствие гистологического подтверждения злокачественной опухоли поджелудочной железы. Предлагается также контактная внутривнутрипротоковая терапия через холангиостому, когда по гибкому рентгенконтрастному проводнику источник излучения подводится непосредственно к опухоли [5]. В последнее время перспективным методом лечения опухолей головки поджелудочной железы является радиочастотная абляция опухоли, выполняемая также через холангиостомические дренажи [8]. Отмечается большая ценность расширенной резекции и интраоперационной лучевой терапии операбельного рака поджелудочной железы, когда через открытое операционное поле облучается ложе удаленного панкреатодуоденального комплекса [19, 24].

Попытка адъювантного лечения с помощью химиотерапии без сопутствующего облучения ложа удаленной опухоли не дала хороших результатов. В американском рандомизированном исследовании подвели итог использования комбинации адриамицина, фторурацила и митомицина С. Существенных различий выживаемости в группе больных, прошедших адъювантное лечение, и в контрольной группе получено не было. Так, двухлетняя выживаемость составила 43 % и 32 %, а пятилетняя – 4 % и 8 % соответственно [12, 21]. Аналогичные результаты получены и в другом рандомизированном исследовании, проведенном в Японии. Пять лет прожили 11,5 % больных после применения митомицина С и фторурацила в течение первого года и 18 % больных, вошедших в контрольную группу [43].

Ретроспективный анализ роли адъювантной химиотерапии рака поджелудочной железы достоверно доказал снижение частоты местных рецидивов после лучевого лечения с последующим струйным введением фторурацила [8, 42]. Первая серьезная работа в этом направлении была выполнена под эгидой Gastrointestinal Tumor Study Group в 1985 г. В этом рандомизированном исследовании использовали дистанционную гамма-терапию в дозе 40 Гр совместно с фторурацилом после радикальной операции. После завершения лучевого лечения больным еженедельно вводили 5-фторурацил в течение двух лет. В контрольной группе выполняли

только операцию. Исследование, завершнное в 1987 г., показало, что медиана выживаемости в контрольной группе составляла лишь 11 мес по сравнению с 20 мес в группе больных, которым проводилось адъювантное лечение. Пятилетняя выживаемость равнялась 5 % и 19 % соответственно [16].

По данным Н.Н. Артемьевой с соавт. [2], комбинированное (резекция железы + лучевая терапия) и комплексное (резекция железы + лучевая терапия + химиотерапия) лечение позволило добиться увеличения продолжительности жизни больных раком поджелудочной железы: медиана жизни при комплексном лечении составила 15,4 мес, а после только ПДР – 8,1 мес. Результаты, полученные J. Klinkenbijl et al. [25], были не столь хороши. Авторы обобщили предварительные данные по адъювантному лечению 218 больных раком поджелудочной железы после выполнения гастропанкреатодуоденальной резекции. Пациенты были разделены на две группы. В первой группе (110 больных) после операции проводилась лучевая терапия в общей дозе 40 Гр (два курса по 20 Гр), а также вводился 5-фторурацил в средних терапевтических дозировках. Вторую (контрольную) группу составили 108 больных, которым комплексная терапия не проводилась. Медиана выживаемости составила 23,5 мес в группе пациентов, получавших адъювантное лечение, и 19,1 мес – в контрольной группе. Двухлетняя выживаемость составила 50 % и 42 % соответственно.

Более выразительные результаты адъювантной лучевой терапии в сочетании с введением фторурацила были получены Н. Amano et al. [11]. При анализе выживаемости подвергнутых лечению пациентов выяснилось, что 59 % больных прожили после комплексного лечения 2 года и 47 % – 3 года. Доза облучения составила 45–48 Гр. Фторурацил вводился инфузионно в 1-ю и 5-ю недели облучения. Однако исследование не являлось рандомизированным.

Таким образом, адъювантная терапия является значимым компонентом в лечении рака поджелудочной железы, хотя ее использование ограничено тем, что менее 20 % больных операбельны на момент первичной диагностики. Поэтому максимальный результат от адъювантного лечения может быть получен лишь у 4 % больных из общего числа заболевших [3, 17].

Интерес к неоадьювантной терапии рака поджелудочной железы основывается на том, что лишь небольшой процент больных обращается в клинику в ранней стадии болезни. Значительно чаще на момент первичной диагностики опухоль распространяется на окружающие поджелудочную железу ткани, вовлекая парапанкреатическую клетчатку и соседние органы. Другим теоретическим обоснованием применения предоперационного лечения является возможность предотвращения имплантационного метастазирования во время хирургического вмешательства [22, 23].

В 1991 г. H.J. Wanebo et al. доложили о небольшом числе пациентов, которые получали предоперационную химиолучевую терапию. Фторурацил и цисплатин вводили в течение трех дней на первой и четвертой неделях. Трех из пяти больных выполнена радикальная резекция, у одного из оперированных больных была зафиксирована полная патоморфологическая регрессия опухоли [7]. J.P. Hoffman et al. [20] провели изучение результатов лечения 53 больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. Хирургическому вмешательству предшествовала лучевая терапия в дозе 50,4 Гр (1,8 Гр за фракцию) в сочетании с введением фторурацила в дозировке 1000 мг/м² в виде 96-часовой инфузии на 2–5-й и 29–32-й дни и митомицина С – 10 мг/м² на 2-й день после начала лучевой терапии. Операцию производили на 4–6-й нед. Радикальное хирургическое лечение произведено у 56 % больных. Медиана выживаемости оперированных больных составила 16,6 мес, а для неоперированных пациентов – около года. Двухлетняя выживаемость после операции констатирована у 30 % больных. Такой режим был применен в мультицентровом исследовании. Схожие результаты получены С.А. Staley et al. [35] при использовании предоперационной химиолучевой терапии. Медиана выживаемости больных составила 19 мес.

R. White et al. [41] доложили об эффективном использовании предоперационного облучения в дозе 54 Гр, дополненного химиотерапией фторурацилом, цисплатином и стрептозоцином в течение последующих 3 мес. Из 68 больных, включенных в исследование, у 37 пациентов после завершения неоадьювантного этапа уда-

лось добиться снижения стадии заболевания. Более половины (20 пациентов) этих больных оперированы радикально. Медиана выживаемости оперированных пациентов составила 30 мес при II стадии и 16 мес при III стадии рака поджелудочной железы.

Приведенные данные находятся в определенном противоречии с результатами, полученными бостонскими онкологами [22]. Исследовалась группа пациентов, состоящая из 16 больных местнораспространенным раком поджелудочной железы. Все больные получали неоадьювантную химиолучевую терапию (лучевая терапия 45 Гр и фторурацил – 225 мг/м² в течение 7 дней). Результаты сравнивались с таковыми у пациентов, которым было выполнено только хирургическое вмешательство. Медиана выживаемости в группе с неоадьювантной терапией составила 12,2 мес и практически не отличалась от показателя контрольной группы. В более поздней публикации из этого же центра [23] сообщается о сравнении результатов лечения уже трех групп больных. В дополнительно введенной в исследование третьей группе использован другой режим адьювантной терапии: фторурацил 1000 мг/м² и цисплатин 20 мг/м² в 1–4-й и 28–32-й дни. Добавление цисплатина позволило увеличить резектабельность опухоли с 13 % у больных, леченных фторурацилом в монорежиме, до 33 %. Однако на выживаемости это не сказалось, она составила 10 мес для первой группы, 14 мес для группы больных, получавших фторурацил + цисплатин, и 16 мес для оперированных больных.

Дискуссии, касающиеся места химиотерапии и лучевой терапии при раке поджелудочной железы, требуют четкого определения эффекта. Традиционными критериями оценки эффективности лечения при любом опухолевом заболевании являются частота объективного эффекта, интервал времени без признаков заболевания и общая выживаемость [9]. В отношении солидных опухолей принято, что объективный эффект представляет собой уменьшение суммы производных всех измеряемых в двух проекциях очагов на 50 % и более. В настоящее время это определение применяется к новообразованиям, которые благодаря визуализирующим методикам, таким как компьютерная

и магнитно-резонансная томография, видны в трех проекциях. Однако использование данного критерия эффективности при раке поджелудочной железы является затруднительным, так как отличительным гистологическим признаком аденокарциномы поджелудочной железы является сопутствующая десмопластическая реакция, которая может значительно преувеличивать массу злокачественной опухоли. Более того, сопутствующие патологические изменения в поджелудочной железе (острый или хронический панкреатит различной степени выраженности или формирование кист) могут вызывать архитектурные изменения в органе, которые при отображении трудно отличить от границ злокачественной опухоли. Еще одной проблемой при проведении химиотерапии рака поджелудочной железы является то, что многие пациенты имеют плохое физическое состояние, в том числе дефицит питания. Это усложняет назначение более агрессивного цитостатического лечения, а также документированное подтверждение эффекта лечения [18, 26].

Принимая во внимание в целом неутешительные данные, касающиеся частоты противоопухолевого эффекта и продления выживаемости при проведении системной химиотерапии у больных раком поджелудочной железы, в течение последних десяти лет были предложены новые критерии оценки результатов клинических химиотерапевтических исследований, такие как «качество жизни» и «клиническая выгода» [17]. Вначале M.L. Rothenberg et al. [33] и K. Ridwelski et al. [32] стали считать улучшение качества жизни одним из критериев оценки эффективности противоопухолевого лечения, предложив термин «эффект клинической выгоды». Критериями, определяемыми для его оценки, являются функциональные нарушения, индекс Карновского, интенсивность болевого синдрома, потребление анальгетиков и увеличение массы тела. Согласно M. Моогге [29], по меньшей мере один симптом в течение 4 недель должен достоверно улучшаться. Кроме того, уменьшение интенсивности болевого синдрома и потребления анальгетиков должно превышать 50 %, а состояние здоровья (индекс Карновского) улучшаться – приблизительно на 20 %. Таким образом, у определенного числа больных, леченных конкретными цитостати-

ческими препаратами временно улучшаются характеристики болевого синдрома и качества жизни. На основании этого M.L. Rothenberg et al. [33] определили частоту эффекта «клинической выгоды» (в процентах) как соотношение между числом чувствительных к лечению больных и общим числом пациентов, которые получали химиотерапию. Сосредоточение внимания на качестве жизни и определении нового термина «клиническая выгода» при химиотерапии было тесно связано с внедрением нового препарата гемцитабина.

Гемцитабин является противоопухолевым препаратом, обладающим малым количеством побочных эффектов и оказывающим клинически благоприятный эффект [3]. Вскоре после внедрения гемцитабина в начале 90-х гг. XX века было показано, что он не только является противоопухолевым препаратом, обладающим новым механизмом действия, но и профиль и степень выраженности побочных эффектов при его применении значительно отличаются от таковых для обычно применяемых цитостатических препаратов [30]. Вместо значительного ухудшения состояния здоровья при применении гемцитабина больные сообщали о заметном улучшении. Это способствовало широкому использованию гемцитабина в качестве паллиативной системной химиотерапии рака поджелудочной железы, несмотря на то, что частота противоопухолевого эффекта в исследованиях по II фазе, выполненных Carmichael et al. [7], составила лишь 6,3 %. Таким образом, ясно, что, несмотря на благоприятный эффект, монотерапия гемцитабином не способна совершить прорыв с точки зрения относительной резистентности рака поджелудочной железы к химиотерапии [39].

Впоследствии стали изучать комбинации гемцитабина с другими цитостатическими препаратами, такими как доцетаксел или аналоги платины. Rougier et al. [34] первым показал эффективность монотерапии доцетакселом у больных раком поджелудочной железы, получив частоту эффекта 17 %. Последующие комбинации с таксанами (доцетакселом и паклитакселом) изучались в отношении их переносимости и оптимального дозирования. Несмотря на то, что использование доцетаксела в качестве

монотерапии позволяет значительно увеличить частоту противоопухолевого эффекта, достижение и поддержание эффективных уровней этого препарата в сыворотке крови часто сопровождаются развитием неприятных побочных эффектов [4].

Одним из направлений улучшения результатов лечения неоперабельного рака поджелудочной железы считается применение сочетания лучевой терапии и перспективных противоопухолевых лекарственных средств [31]. В публикации J.E. Kurtz et al. [26] при сочетании гемзара с лучевой терапией в 27 % случаев зарегистрировано объективное улучшение. Хотя дозировка гемзара была стандартной (1000 мг/м² 1, 8, 15-й дни), а лучевая терапия проведена в дозе 27 Гр за 15 фракций, только у 11 % больных заболевание прогрессировало.

Комбинация, при которой лучевая терапия (60 Гр) сочеталась с FAP (фторурацил, доксорубин, цисплатин), обеспечила медиану выживаемости в 15 мес в группе из 32 больных с местнораспространенным раком поджелудочной железы [11]. Комбинация FEP (фторурацил – длительная инфузия 200 мг/м²; эпирубин – 50 мг/м² и цисплатин – 60 мг/м² 1 раз в 3 нед) вместе с конформальным облучением (63 Гр в течение 6 нед) обусловили 1-годовую выживаемость больных с распространенным раком в 42 % случаев. При этом медиана выживаемости равнялась 11 мес, а время до прогрессирования – 9–10 мес. Было отмечено, что такой режим вполне легко переносится больными [37]. В Бостонском центре при раке поджелудочной железы оценена эффективность терапии фторурацилом и гемзаром, дополненной облучением. Ежедневные дозы гемзара составили 100–175 мг/м², а фторурацила – 200 мг/м² в сутки при инфузионном способе введения. Суммарная доза лучевой нагрузки составила 50,4 Гр. Этот режим также переносился без тяжелых побочных эффектов [29].

Еще одним методом лекарственной терапии рака поджелудочной железы является назначение гормонов и аналогов гормонов. Основным веществом, используемым в гормонотерапии, является октреотид, который при ежедневном применении (200–500 мг 3 раза в день) хорошо переносится, но не вызывает

отсрочки прогрессирования и не увеличивает выживаемость больных распространенным раком поджелудочной железы в сравнении с лечебными протоколами, включающими 5-ФУ с или без лейковорина [28]. Многочисленные предклинические исследования показали, что рост протоковой аденокарциномы поджелудочной железы может успешно ингибироваться под действием синтетических аналогов гормонов как посредством прямого (индукция апоптоза), так и различных непрямых механизмов действия. Монотерапия октреотидом не вызывает продления выживаемости; однако у 15–20 % больных прогрессирование процесса останавливается на несколько месяцев, что сопровождается значительным улучшением клинического состояния при отсутствии побочных эффектов. Комбинация октреотида с тамоксифеном стабилизирует общее состояние, несмотря на то, что документированного уменьшения массы опухоли не наблюдалось [27]. Несмотря на скромные результаты, эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований по оптимизации эффектов. Даже несмотря на потерю рецепторов к соматостатину, в большинстве случаев гормональный контроль рака поджелудочной железы может быть частично достигнут путем комбинации различных лечебных подходов [18]. Имеются публикации экспериментальных исследований, посвященных изучению онколитической виротерапии при опухолях поджелудочной железы [36].

Анорексия является частой жалобой у больных раком поджелудочной железы и способствует уменьшению потребления калорий, потере веса и недостаточности питания. Больные, у которых основной причиной неадекватного потребления пищи является анорексия, могут воспользоваться недавно разработанной фармакологической стратегией: мегестрола ацетат часто улучшает аппетит и способствует увеличению веса у больных распространенным раком [40].

Таким образом, до настоящего времени лечение рака поджелудочной железы представляет колоссальную проблему для специалистов. По образному выражению А.М. Гарина, «...рак поджелудочной железы – трагическая глава клинической онкологии по исходам болезни» [4].

Подводя итог почти вековой истории лечения рака поджелудочной железы, на пороге нового столетия можно констатировать существование широкого диапазона взглядов в отношении не только допустимых и рациональных границ оперативного лечения, но и выбора метода операции, а также выбора метода лечения в целом.

Литература

1. Акбаров М.М., Ильхамов Ф.А., Худайбергенев Ш.А., Каримов У.Ш. Комплексное лечение больных с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой // *Анналы хирургической гепатологии*. 1998. Т. 3, № 3. С. 212.
2. Артемьева Н.Н., Коханенко Н.Ю., Гладина Т.С. и др. Комплексное лечение экзокринного рака поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. 1998. Т. 3, № 3. С. 212.
3. Борисов В.И. Гемцитабин в лечении рака поджелудочной железы. Гемцитабин в клинической практике / Под ред. М.Б. Бычкова. М.: АРТИНФО Паблишинг, 2002. С. 125–135.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Рак поджелудочной железы. М.: 1999. 254 с.
5. Жданов Г.П. Комплексная дифференциальная диагностика, автоматизированные топометрия и лучевая терапия механической желтухи при злокачественных новообразованиях билиопанкреатодуоденальной зоны // *Межрегиональная конференция хирургов «Механическая желтуха»*. М., 1993. С. 31.
6. Коханенко Н.Ю., Гершанович М.Л., Игнашов А.М. и др. Опыт химиотерапии распространенного рака поджелудочной железы // *Вопросы онкологии*. 2000. Т. 46, № 5. С. 607–611.
7. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2003. 375 с.
8. Харченко В.П., Лютфалиев Т.А., Хмелевский Е.В. и др. Современная диагностика, комбинированное и лучевое лечение панкреатобилиарного рака, осложненного синдромом желтухи // *Вопросы онкологии*. 1999. Т. 45, № 1. С. 59–65.
9. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000. 391 с.
10. Шихман М.Е. Комбинированное лечение опухолей панкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой. Челябинск, 1991. 87 с.
11. Amano H., Takada T., Kato H. Five-year results of a randomized study of postoperative adjuvant chemotherapy for resected pancreatic biliary carcinomas // *Proc. ASCO*, 1999. A.1049.
12. Burch P.A., Block M., Schroeder G. et al. Phase III evaluation of octreotide versus chemotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced exocrine pancreatic cancer. A North Central Cancer Treatment Group study // *Clin. Cancer. Res.* 2000. Vol. 6. P. 3486–3492.
13. Caraceni A., Portenoy R.K. Pain management in patients with pancreatic carcinoma // *Cancer*. 1996. Vol. 78, № 3. P. 639–653.
14. Chen J.S., Lin Y.C., Jan Y.Y., Liao C.T. Mitomycin with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced biliary tract and periampullar carcinomas // *Anti-cancer Drugs*. 2001. Vol. 12. P. 339–343.
15. Chen J.S., Yang T.S., Lin Y.C., Jan Y.Y. A phase II trial of tegafur-uracil plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced biliary tract carcinomas // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 33, № 7. P. 353–356.
16. Foo M.L., Gunderson L.L., Nagorney D.M. et al. Patterns of failure in grossly resected pancreatic ductal adenocarcinoma treated with adjuvant irradiation $\pm$ 5-fluorouracil // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1993. Vol. 26. P. 483–489.
17. Glimelius B., Hoffman K., Sjoden P.O. et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer // *Ann. Oncol.* 1996. Vol. 7. P. 593–600.
18. Guglielmi A., De-Manzoni G., Girlanda R. et al. Palliative treatment of pancreatic adenocarcinoma // *Ann. Ital. Chir.* 1997. Vol. 68, № 5. P. 635–641.
19. Hiraoka T., Kanemitsu K. Value of extended resection and intraoperative radiotherapy for resectable pancreatic cancer // *Word J. Surg.* 1999. Vol. 23, № 9. P. 930–936.
20. Hoffman J.P., Weese J.L., Solin L.J. et al. Preoperative chemoradiation for patients with resectable pancreatic adenocarcinoma // *An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase II study*. 2002. P. 134–135.
21. Jessup J.M. Influence of multimodality therapy on the management of pancreas carcinoma // *Semin. Surg. Oncol.* 1993. Vol. 9, № 1. P. 27–32.
22. Jessup J.M., Steele G., Mayer R.G. et al. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma // *Arch. Surg.* 1993. Vol. 128. P. 559.
23. Jessup J.M., Mayer R.G., Posner M. et al. Phase I/II neoadjuvant trials for locally advanced pancreas adenocarcinoma // *II Intern. Conf. on biology, prevention and treatment of gastrointestinal malignancy*. 1995. A. 61.
24. Kinsella T.J., Sindelar W.F. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. Experimental and clinical studies // *Cancer*. 1996. Vol. 1, № 78. P. 598–604.
25. Klinkenbijn J.H., Sahmoud T., van Pel R. et al. Radiotherapy and 5-FU after curative resection for the cancer of the pancreas and periampullary region // *A phase III trial of the EORTC GITCCG. Proc. ECCO* 9. 1997. A.1239273.
26. Kurtz J.E. Combined Modality treatment for unresectable pancreatic cancer. 1999. P. 112.
27. Lee I., Lee Y.H., Mikulski S.M., Shogen K. Effect of ONCO-NASE +/- tamoxifen on ASPC-1 human pancreatic tumors in nude mice // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003. Vol. 530. P. 187–196.
28. Mani S., Sciortino D., Samules D. et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma // *Invest. New Drugs*. 1999. Vol. 17, № 97. P. 101.
29. Moore M. Activity of gemcitabine in patients with advanced pancreatic carcinoma: A review // *Cancer*. 1996. Vol. 78. P. 633–638.
30. Ohmura T., Umekita N., Ohkubo T. et al. Local recurrence of pancreatic cancer successfully treated with gemcitabine // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2005. Vol. 32, № 2. P. 239–241.
31. Osteen R.T., Zinner M.J., Fuchs C.S. et al. Phase I trial of concurrent gemcitabine, infusional 5-fluorouracil and radiation therapy in patients with localized unresectable pancreatic adenocarcinoma // *Proc. ASCO*, 1999. A. 1091.
32. Ridwelski K., Meyer F., Schmidt U. et al. Results of surgical treatment in ampullary and pancreatic carcinoma and its prognostic parameters after R0-resection // *Zentralbl. Chir.* 2005. Vol. 130, № 4. P. 353–361.
33. Rothenberg M.L., Moore M.J., Cribbs M.C. et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer (comments) // *Ann. Oncol.* 1996. Vol. 7. P. 347–353.
34. Phase II study of taxotere in pancreatic adenocarcinoma / Eds. M.J. Moore. *Proc. ASCO*, 1994. A. 587.
35. Staley C.A., Lee J.E., Cleary K.R. et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head // *Am. J. Surg.* 1996. Vol. 171. P. 118–125.
36. Samanura M., Hamada H., Motoi F. et al. Oncolytic virotherapy as a novel strategy for pancreatic cancer // *Pancreas*. 2004. Vol. 28, № 3. P. 326–329.
37. Taieb J., Mitry E., Boige V. et al. Optimization of 5-fluorouracil (5-FU)/cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5-FU and cisplatin (LV5-FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13. P. 1192–1196.

38. Tanaka T., Sakaguchi H., Anai H. *et al.* Catheter position for adequate intra-arterial chemotherapy for advanced pancreatic cancer: evaluation with CT during arterial injection of contrast material // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004. Vol. 15, № 10. P. 1089–1097.
39. Togawa A., Ito H., Kimura F. *et al.* Establishment of gemcitabine-resistant human pancreatic cancer cells and effect of brefeldin-a on the resistant cell line // *Pancreas.* 2003. Vol. 27, № 3. P. 220–224.
40. Weaver D. Palliative treatment of pancreatic cancer // *Whats new on pancreatic diseases.* 1994. P. 149–153.
41. White R., Lee C., Anscher M. *et al.* Preoperative chemoradiation for patients with locally advanced adenocarcinoma of the pancreas (see comments) // *Ann. Surg. Oncol.* 1999. Vol. 6, № 1. P. 38–45.
42. Whittington R., Bryer M.P., Haller D.G. Adjuvant therapy of resected adenocarcinoma of the pancreas // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1991. Vol. 21. P. 1137–1143.
43. Yeo C.J., Abrams R.A., Grochow L.B. *et al.* Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience // *Ann. Surg.* 1997. Vol. 225, № 5. P. 621–633.

Поступила 21.08.06