

Центральный  
научно-исследовательский  
рентгенорадиологический  
институт Минздрава РФ,  
Санкт-Петербург

*Новая методика  
регионарной  
химиотерапии – масляная  
химиоэмболизация  
артерий поджелудочной  
железы разработана  
с целью повышения  
резектабельности и  
улучшения отдаленных  
результатов радикального  
хирургического лечения  
рака поджелудочной  
железы.*

# МАСЛЯНАЯ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ АРТЕРИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ

А.В.Павловский

## Актуальность проблемы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) сохраняет тенденцию к росту заболеваемости и неблагоприятному прогнозу. Наибольшее число больных к началу лечения имеет местно-регионарное распространение процесса.

Основным методом лечения РПЖ является хирургический. Однако радикальность большинства операций носит условный характер, что находит свое отражение в неудовлетворительных отдаленных результатах. Так, в течение первого года после радикального удаления опухоли 80–96% больных умирают от прогрессирования заболевания. Трех- и пятилетняя выживаемость наблюдается только у части больных с I–II стадиями заболевания. Четыре из девяти пациентов, проживших более 5 лет, имели ранние стадии заболевания – I стадию или рак *in situ*, обнаруженный при гистологическом исследовании после резекции железы по поводу хронического панкреатита [7, 20].

Для улучшения результатов лечения РПЖ предложены различные варианты усовершенствования как самого хирургического метода, так и различной комбинации радикальной хирургии с химиолучевой терапией. Однако незначительный прогресс в поиске эффективных методов в настоящее время привел к определенному противоречию в подходах к лечению данной локализации рака [2].

С одной стороны, изучение закономерностей местного распространения опухоли привело к пониманию необходимости расширения границ резекции на забрюшинные лимфатические коллекторы и нервные сплетения [16]. При явных теоретических преимуществах таких операций, их практическое применение оказалось не столь эффективным при ранних стадиях рака и не улучшило результаты при III и IVa стадиях [5]. При этом увеличился риск и продолжительность вмешательства. Серьезным недостатком такого радикального хирургического подхода является гипермоторная диарея вследствие скелетизации верхней брыжеечной артерии. Выраженные электролитные и белковые расстройства, развивающиеся в результате диареи, определяют низкое качество жизни оперированных пациентов и не позволяют проводить дополнительное противоопухолевое лечение. Также сама обширная забрюшинная лимфодиссекция представляется трудновыполнимой в свете абластики такого вмешательства и, вероятно, может способствовать диссеминации опухоли. Несмотря на то, что в большинстве случаев местнораспространенная опухоль может быть удалена, выживаемость больных с III–IVa стадией не превышает 6–8 мес, вне зависимости от объема лимфодиссекции. Наихудший прогноз имеют пациенты с инвазией опухоли в крупные сосуды данной анатомической области [21].

С другой стороны, не обнадеживает и дополнение хирургического лечения лучевой и/или системной химиотерапией. Вследствие устойчивости рака поджелудочной железы к данным видам воздействия необходимым является применение высоких доз препаратов и интенсивных режимов облучения, что, безусловно, является сдерживающим фактором применения такой терапии в качестве нео- и адьювантного лечения [10]. Хотя с применением новых препаратов, в частности, гемзара, системная химиотерапия РПЖ стала более эффективной [12], она по-прежнему остается малопримемлемой в сочетании с радикальным хирургическим лечением. Наиболее проблемным является применение неоадьювантной химиотерапии [15, 18]. Поиск путей повышения эффективности применения новых химиопрепаратов вновь возродил интерес к селективным методам введения лекарственных средств.

### 1. Целесообразность применения регионарной химиотерапии при раке поджелудочной железы.

В экспериментальных исследованиях на культуре ткани убедительно показана возможность преодолеть устойчивость рака поджелудочной железы к химиопрепаратам при повышении их концентрации и увеличении экспозиции воздействия [8]. Воспроизведение таких условий в клинической практике возможно при селективной внутриартериальной химиотерапии [6].

На основании многоцентрового патологоанатомического исследования 558 умерших от РПЖ, L.Weiss и соавт. [22] сделали заключение, что внутриартериальная химиотерапия могла быть проведена почти в половине случаев. Причиной смерти 17% больных явилась сама местнораспространенная опухоль без метастазов. В 29% наблюдений отдаленные метастазы опухоли обнаружены только в печени. Анализ закономерности расположения метастазов также позволил сделать заключение, что гематогенное распространение РПЖ обычно носит каскадный характер, т.е. одни метастазы являются источником других, более отдаленных. Прежде всего, колонии раковых клеток попадают по воротной вене в печень, затем в легкие и далее по артериальному руслу в другие органы. Логично предположить, что, оказывая эффективное регионарное воздействие на первичную опухоль и сдерживая развитие метастазов в печени, можно ожидать улучшения показателей выживаемости.

### 2. «Ахиллесова пята» регионарной химиотерапии – гиповаскулярный характер рака поджелудочной железы.

Несмотря на преимущества интраартериального введения химиопрепаратов, применительно к РПЖ, такой способ химиотерапии не дал существенного увеличения средней выживаемости, которая составляет от 5 до 9,9 мес [9]. Важной причиной неудач является относительно слабое развитие сосудов опухоли. По данным H.Ishida и соавт. [14], кровоток в ткани РПЖ составляет лишь 45 мл/мин/100 г, тогда как в нормальной ткани поджелудочной железы 87 мл/мин/100 г. Кроме того, магистральные артерии поджелудочной железы имеют неконцевой тип строения и выраженные сосудистые анастомозы с соседними органами – желудком, селезенкой, двенадцатиперстной кишкой и начальным отделом тонкой кишки. Такие особенности кровоснабжения определяют быстрое вымывание химиопрепарата из региона после селективного внутриартериального введения. Из-за низкого уровня местной диффузии химиопрепарата наблюдаются явления системной токсичности. Побочные эффекты становятся более выраженными при применении длительных инфузий и комбинаций с лучевой терапией. При этом могут развиваться токсические эффекты со стороны эпителия желудка и начальных отделов кишечника. Так, по данным мультицентрового исследования с использованием селективного введения в чревной ствол митоксантрона 10 мг/м<sup>2</sup> (в 1-й день), фолиниевой кислоты 170 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацила (5-FU) 600 мг/м<sup>2</sup> (во 2–4-й день), цисплатина 60 мг/м<sup>2</sup>, частичная ремиссия наблюдалась у 6 пациентов (19%) со сред-

ней продолжительностью жизни 7,5 мес. Наиболее частыми побочными эффектами были токсические воздействия на кишечник и костный мозг; у 4 пациентов (33%) III степени по критериям ВОЗ.

### 3. Современные модификации внутриартериальной регионарной химиотерапии рака поджелудочной железы.

В последние годы был сделан ряд предложений, направленных на повышение интенсивности регионарной химиотерапии с помощью новых рентгеноэндоваскулярных методик [13, 17].

Для снижения системного воздействия химиопрепарата инфузию в чревной ствол сочетали с гемофильтрацией [19]. В нижнюю полую вену (выше устья печеночных вен) дополнительно вводили двухпросветный баллонный катетер, соединенный с экстракорпоральной установкой для очистки крови от оставшегося химиопрепарата. Процедура была применена 32 пациентам. В этом опыте была получена объективная частота ответа 38% и средняя продолжительность жизни 9–13 мес. Сочетанные побочные эффекты были легкими, наиболее частым осложнением был гастродуоденит и у 3 пациентов развился тромбоз глубоких вен, потребовавший лечения.

Еще одной модификацией артериальной терапии является инфузия химиопрепарата в аорту на уровне чревного ствола с одновременным перекрытием кровотока к нижним отделам с помощью баллонного катетера [17]. Двухпросветный катетер с баллоном трансфеморально проводится в абдоминальную часть аорты и размещается над чревым стволом. Инфузия препарата через катетер начинается после раздувания баллона. Гипоксия в регионе дистальнее баллона повышает эффективность вводимого препарата. Однако недостаток этого метода в том, что весь живот и нижние конечности также подвергаются воздействию цитостатиков при данном способе лечения. Сообщалось о частоте ответа около 90% и средней продолжительности жизни 9,8 мес. Ответ на терапию оценивался присутствием маркеров опухоли и гистологическими исследованиями.

Несколькими авторами была использована изолированная гипоксическая перфузия [11]. Под общей анестезией двухпросветные катетеры с баллоном проводятся в абдоминальную часть аорты и нижнюю полую вену. Эти катетеры раздуваются над чревым стволом и печеночными венами соответственно и подсоединяются к экстракорпоральному роликовому насосу. Турникеты на бедре предотвращают химиоперфузию ног и обеспечивают изолированную перфузию живота. После наложения турникетов и проведения баллонов перфузия живота обеспечивается экстракорпоральным роликовым насосом. Химиопрепараты инфузируются в этот изолированный регион в течение 5 мин, а вся перфузия может продолжаться 20–25 мин. В опыте M.Lorenz и соавт. [17] по изолированной гипоксической перфузии живота ни один из пациентов не ответил на лечение, средняя продолжительность жизни была 4,2 мес, такая же, как у нелеченных пациентов. Этот режим приводил к выраженном

побочным эффектам и осложнениям. Большинство побочных эффектов выражались в виде тошноты, рвоты и диареи, 40% пациентов имели выраженные побочные эффекты (NCI > степень III). К тому же у 5 пациентов (29%) развился тромбоз глубоких вен.

Интересной, но технически сложной и дорогостоящей представляется методика, при которой использовали перераспределительную эмболизацию мини-спиралями всех панкреатических артерий, кроме каудальной, с целью недопустить возможность шунтирования крови [13]. Далее выполнялась хроническая катетеризация селезеночной или задней панкреатической артерии с выведением подкожного порта. Каждую первую и третью неделю месячного цикла терапии в течение 7 дней в порт вводили 5-FU 500 мг/м<sup>2</sup> (ежедневно) и цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> (в 1, 3, 5-й дни). Метод лечения применён у 23 пациентов. Полный ответ на лечение в 7,8%, частичный – в 65,2% случаев. Средняя выживаемость 16,25±8,35 мес. Средняя общая доза химиопрепарата 31,69±27,4 г/м<sup>2</sup> для 5-FU и 505,94±438,48 мг/м<sup>2</sup> для цисплатины.

**4. Масляная химиоэмболизация артерий поджелудочной железы (МХЭ).** Методика предложена и внедрена в практику в ЦНИРРИ Минздрава РФ [4]. *Суть метода* заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли в результате селективной эмболизации ее артерий смесью химиопрепарата гемзара в липиодоле. В дальнейшем введенный масляный эмболизат дезагрегируется по микроциркуляторному руслу, из которого происходит диффузия его непосредственно в ткани. Создается масляная химиоинфильтрация новообразования, что обеспечивает пролонгированный локальный контакт опухоли с высокой концентрацией введенного химиоэмболизата. Данный способ введения обеспечивает значительное повышение лечебного противоопухолевого эффекта без увеличения суммарной дозы химиопрепарата и токсической нагрузки на больного в целом.

**Материалы и методы**

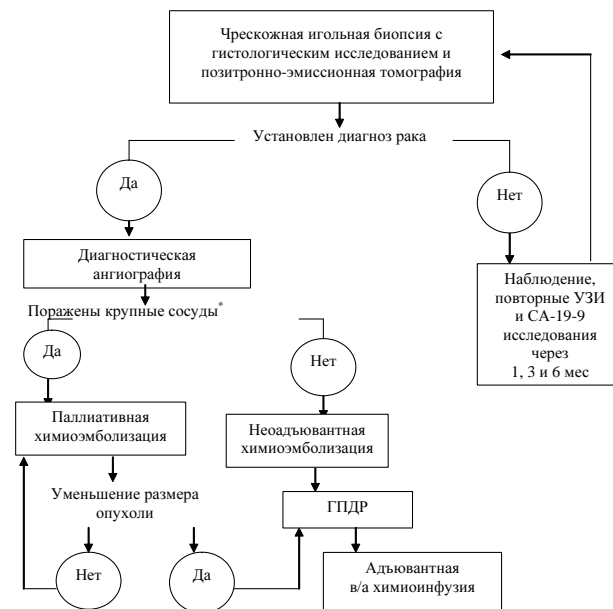
Новая методика применена у 35 больных, среди которых 21 женщина и 14 мужчин (средний возраст 59 лет). Опухоль локализовалась у 30 пациентов в головке, у 3 – в теле и у 2 – в хвосте поджелудочной железы, размеры образования от 4 до 11 см (в среднем 5 см). Показанием к масляной химиоэмболизации у 32 пациентов было наличие неоперабельной местнораспространенной аденокарциномы поджелудочной железы без отдаленных метастазов (T4NxM0). Неоперабельными считали больных с ангиографическими признаками опухолевого поражения крупных сосудов: общей печеночной артерии, воротной вены, верхних брыжеечных артерий и вены. У 3 пациентов с операбельной опухолью масляная химиоэмболизация была проведена в неoadьювантном режиме.

**Показания и противопоказания.** У всех больных диагноз был обоснован после применения УЗИ, КТ и чрескожной игольной трепанобиопсии с последующим гистологическим исследованием [3]. Для точной диагно-

стики экстраорганного распространения опухоли использовали ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ [1].

Ангиографию выполняли пациентам с обязательной гистологической верификацией рака. Все пациенты были информированы о планируемой внутриартериальной химиотерапии после диагностического этапа процедуры. Противопоказанием к выполнению ангиографии считали наличие механической желтухи, лабораторных и клинических признаков острого панкреатита, холангита, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, субкомпенсированного стеноза двенадцатиперстной кишки. Показания к ангиографии у этой категории больных ставили после соответствующего успешного медикаментозного лечения или хирургических паллиативных вмешательств. Алгоритм диагностики и лечения представлен на рис. 1.

**Техника МХЭ.** Внутрисосудистые манипуляции выполняли в условиях рентгеноперационной в горизонтальном положении больного на столе ангиографического комплекса «Angiostar» фирмы «Siemens». Для проведения ангиографии применяли чрезбедренную катетеризацию по Сельдингеру и катетеры hook и cobra 4–5 F, для суперселективной катетеризации – 3F микрокатетер. На первом этапе выполняли диагностические верхнюю мезентерико- и целиакографию с возвратной портографией. Это позволяло определить степень вовлечения магистральных сосудов поджелудочной железы в опухоль, выявить артерии, непосредственно кровоснабжающие новообразование, и оценить возможность их селективной катетеризации с целью введения химиоэмболизата. Если диаметр артерий позволял, использовали их



\* Общая печеночная артерия, воротная вена, верхние брыжеечные артерия и вена.

**Рис. 1.** Алгоритм лечебных и диагностических процедур у больных с локальным объемным новообразованием поджелудочной железы (отдел хирургии и интервенционной радиологии ЦНИРРИ Минздрава РФ).

непосредственную катетеризацию с помощью микрокатетера (рис. 2).

При наличии множественных сосудов малого диаметра, питающих опухоль от гастродуоденальной или селезеночной артерии, применяли перераспределительную технику. Для этого в магистральный сосуд устанавливали спираль, редуцирующую кровоток дистальнее места отхождения артерий, кровоснабжающих опухоль, после

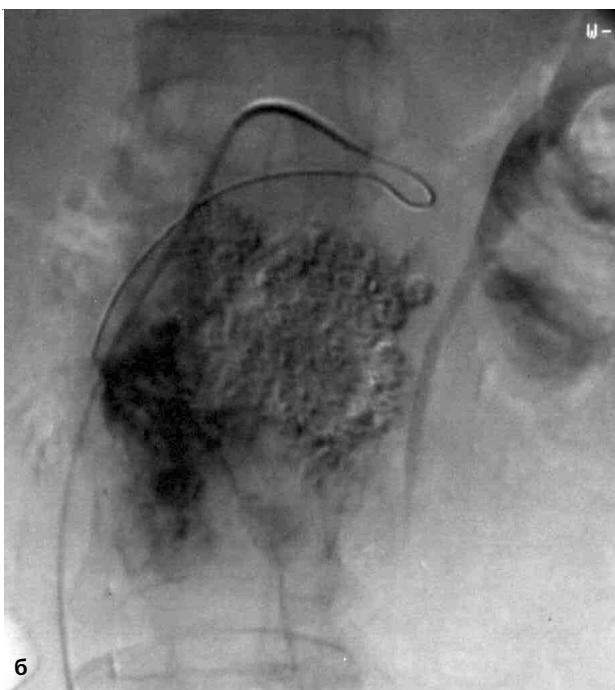


Рис. 2. Ангиограммы больной В., 56 лет. Диагноз: рак головки поджелудочной железы. Определяется кровоснабжение опухоли от верхней брыжеечной артерии (а). Суперселективная катетеризация первой еюнальной артерии (б) и введение рентгеноконтрастного масляного химиоэмболизата через микрокатетер.

чего вводили химиоэмболизат: суспензию гемцитабина 400 мг/м<sup>2</sup> и 5–10 мл сверхжидкого липиодола. Затем катетер удаляли и назначали постельный режим в течение 18 ч. Проводили инфузионную терапию в объеме 1,5 л с включением спазмолитиков, назначали октреотид 0,1 мг подкожно через 8 ч в первые сутки. Уровень панкреатической амилазы и липазы плазмы крови пациента определяли до процедуры и после ее проведения через 24 ч. Распределение химиоэмболизата в опухоли и окружающих тканях контролировали с помощью КТ. Процедуру повторяли ежемесячно до появления признаков опухолевой прогрессии.

**Течение постэмболизационного периода.** Всего у 35 больных выполнено 102 процедуры МХЭ (от 1 до 11). Большинство больных хорошо перенесли лечебную процедуру. Такие симптомы, как тошнота, рвота, выраженные боли возникли только у 5 (14,3%) больных и наблюдались в течение первых суток постэмболизационного периода. Болевой синдром купировали ненаркотическими анальгетиками. На вторые сутки самочувствие больных было удовлетворительным, боли не беспокоили. В постэмболизационном периоде уровень амилазы крови характеризовался плавным снижением, максимум которого приходился на третьи-четвертые сутки после лечебной процедуры. К шестым суткам уровень амилазы крови приближался к исходному уровню. Отсутствие гиперферментемии в постэмболизационном периоде у больных объясняется введением октреотида, а также возможным влиянием гемзара, входящего в состав химиоэмболизата. Не зарегистрировано ни одного случая возникновения деструктивного панкреатита или острых эрозий слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

## Результаты

Большинство больных, получавших лечение (n=32), составили пациенты с неоперабельным местнораспространенным раком (T4NxM0). После МХЭ у 28 из 32 неоперабельных пациентов отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения или исчезновения болевого синдрома и слабости, увеличения массы тела более 2 кг. По данным КТ, уменьшение максимального размера образования поджелудочной железы с  $5,7 \pm 0,70$  до  $4,6 \pm 0,69$  см наблюдали у половины из 32 пациентов, у 9 пациентов (28%) размеры очага остались без изменений, у 7 (22%) отмечалось увеличение размеров опухоли с  $6,0 \pm 0,85$  до  $7,7 \pm 0,78$  см. Из 32 пациентов 22 умерли в сроки от 5 до 20 мес. Средняя продолжительность жизни умерших пациентов, получивших более 3 процедур МХЭ (n=13), составила  $14,3 \pm 1,9$  мес, тогда как пациенты, получившие 3 или менее процедур (n=9), имели среднюю продолжительность жизни  $6,2 \pm 1,1$  мес. Живы в сроки от 5 до 60 мес 10 больных. Показатели одно- и двухлетней актуаральной выживаемости 50% и 15% соответственно.

Трем пациентам с рентгенологическим ответом на лечение было предложено радикальное хирургическое



вмешательство, от которого они отказались. Один из пациентов до начала терапии был дважды оперирован по поводу осложнений местнораспространенного рака головки поджелудочной железы. Ему был наложен билиодигестивный анастомоз, а затем гастро- и панкреатико-энтероанастомозы. Пациент получил 5 курсов масляной химиоэмболизации и умер от внутрибрюшинного прогрессирования рака через 11 мес после начала регионарной терапии.

Другой больной, врач по специальности, поступил в клинику после наложения холецисто- и гастроэнтероанастомозов по поводу местнораспространенной аденокарциномы головки поджелудочной железы. На фоне лечения вернулся к работе. Пациент получил 6 курсов масляной химиоэмболизации с полным клиническим ответом на проводимую терапию и прожил 20 мес от начала лечения.

Третий пациент с низкодифференцированным раком крючковидного отростка головки поджелудочной железы получил 11 курсов регионарной терапии. После достижения полного рентгенологического ответа на лечение терапия приостановлена. Жив в течение 5 лет от начала лечения без признаков рецидива заболевания (рис. 3).

Операбельные больные (Т3Nx-1M0) составили малочисленную группу (n=3). У них МХЭ выполнили однократно в неoadьювантном режиме. Гастропанкреатодуоденальная резекция выполнена на 1, 3-й и 8-е сут постэмболизационного периода. Пациенты без осложнений перенесли гастропанкреатодуоденальную резекцию и не имеют признаков прогрессирования заболевания в сроки 6, 10 и 18 мес. Электронно-микроскопическое исследование удаленных препаратов показало, что уже на 1-е сутки постэмболизационного периода наблюдается внутриклеточная масляная инфильтрация опухоли (рис. 4), тогда как в неповрежденной ткани поджелудочной железы эмболизат отсутствует.

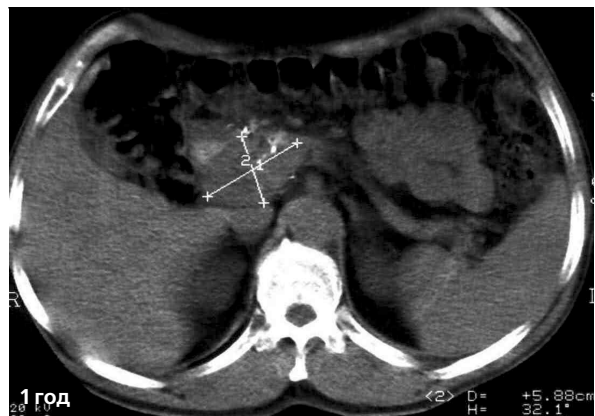
Особенности распределения рентгеноконтрастного масляного химиоэмболизата в постэмболизационном периоде были изучены с помощью компьютерной томографии. Контрастирование лимфатических узлов, включая коликомезентериальные и парааортальные, было выявлено уже на первые сутки, что свидетельствовало о проникновении и концентрации химиоэмболизата в регионарных лимфатических коллекторах. Масляный рентгеноконтрастный химиоэмболизат также отчетливо определялся в опухоли поджелудочной железы и печени (рис. 5). В неповрежденной ткани поджелудочной железы химиоэмболизат не определялся. Наличие масляного химиоэмболизата в лимфатических коллекторах также подтверждено при гистологическом исследовании с окраской на жир (рис. 6). Контрастирование опухоли и печени масляным химиоэмболизатом можно было проследить на протяжении 1 мес. Динамика распределения химиоэмболизата свидетельствует об избирательном пролонгированном воздействии цитостатика не только на первичную опухоль, но и на регионарные лимфо- и гематогенные метастазы.



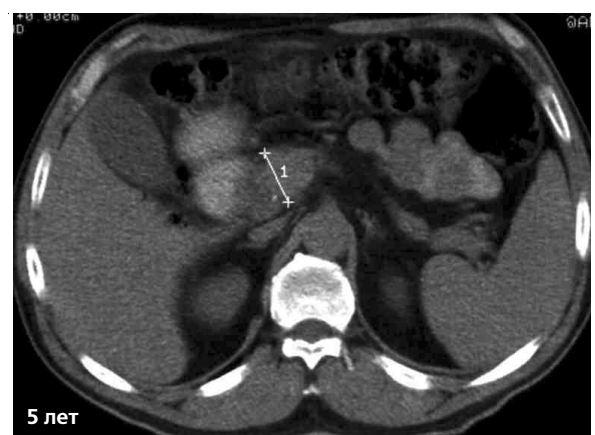
1 мес



6 мес



1 год



5 лет

Рис. 3. Динамика уменьшения опухоли у больного низкодифференцированным раком крючковидного отростка поджелудочной железы в результате повторных курсов МХЭ.

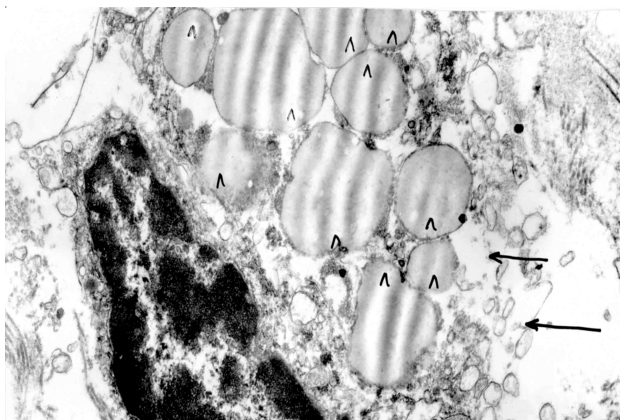


Рис. 4. Электронно-микроскопическое исследование опухоли головки поджелудочной железы через 1 сут после масляной химиоэмболизации ветвей гастродуоденальной артерии. Многочисленные липидные включения (Л) в клетке опухоли с деструкцией плазмолеммы и цитопластических структур (стрелки).

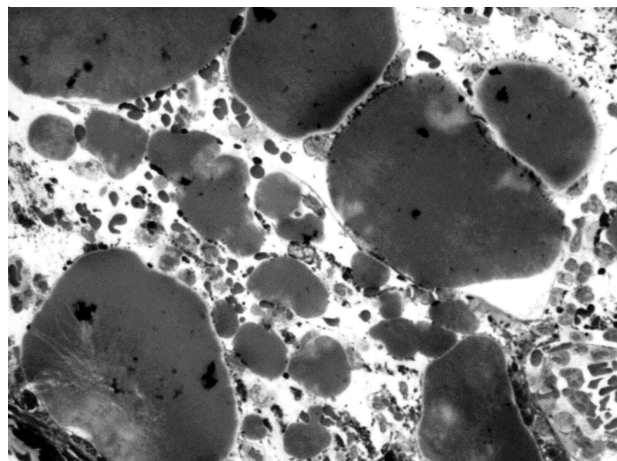


Рис. 6. Многочисленные, различного диаметра капли масляного химиоэмболизата в лимфатическом сосуде через 1 сут после МХЭ артерий головки поджелудочной железы. Окраска на жир осмием, ядер клеток - метиленовым синим. Ув. x 400.

### Заключение

Принципиальным отличием МХЭ от других методов регионарной химиотерапии РПЖ является значительное повышение регионарной концентрации при одновременном уменьшении суммарной дозы вводимого химиопрепарата, что достигается путем масляной химио-масляной инфильтрации опухоли. Длительная экспозиция рентгеноконтрастного химиоэмболизата в опухоли с одновременным распределением его по лимфатическим коллекторам и воротной системе печени подтверждено КТ и гистологическими исследованиями. Такая фармакокинетика химиоэмболизата после его селективного введения в артерии поджелудочной железы позволяет оказать интенсивное воздействие не только на первичный очаг, но и на регионарные лимфо- и гематогенные микрометастазы опухоли.

МХЭ безопасна, хорошо переносится больными. Применение метода обеспечивает улучшение качества жизни у большинства (88%) больных. Средняя продолжительность жизни пациентов, получивших более 3 процедур МХЭ, составила  $14,3 \pm 1,9$  мес, а в одном наблюдении больной с полным ответом на лечение жив в течение 5 лет.

Наиболее значимым и перспективным представляется применение МХЭ в неoadьювантном режиме, так как методика в ряде случаев позволяет уменьшить размеры новообразования и обеспечивает большую абластику радикального хирургического лечения за счет избирательного пролонгированного химиотерапевтического воздействия на локо-регионарные микрометастазы опухоли.

Практическое применение методики требует обязательной гистологической верификации диагноза, а также использования современных методов обследования для точного дооперационного стадирования заболевания. Такие задачи могут быть решены, если в комплексное обследование включена позитронно-эмиссионная томография, чрескожная игольная биопсия под контролем УЗИ и ангиография.



Рис. 5. Компьютерные томограммы больного раком головки поджелудочной железы (T4NxM0) через 1 сут после внутриаартериальной масляной эмболизации ветвей гастродуоденальной артерии. Прослеживается накопление химиоэмболизата в опухоли головки поджелудочной железы, печени (а, б) и в парапанкреатических лимфатических узлах (а, б, стрелки).

**Литература**

1. Гранов АМ, Тютин ЛА, Рыжкова ДВ и др. Возможности ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ для диагностики опухолей поджелудочной железы // Вестн. рентгенол. – 2002. – № 2. – С. 18-22.
2. Кубышкин ВА, Вишневецкий ВА. Рак поджелудочной железы – М.: Медпрактика – 2003. – 375 с.
3. Павловский АВ, Гранов ДА, Урбанский АИ и др. Чрескожная тонкоигольная биопсия в диагностике рака поджелудочной железы // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 487-492.
4. Павловский АВ, Таразов ПГ, Гранов ДА. Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы. Патент на изобретение №2156137 от 20.09.2000.
5. Патютко ЮИ, Котельников АГ, Соколова ИИ и др. Расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 4-8.
6. Таразов ПГ. Регионарная химиотерапия при раке поджелудочной железы // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 139-144.
7. Шалимов АА. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы и панкреатодуоденальной зоны // Анн. хир. гепатол. – 1996. – Т. 1, № 1. – С. 62-66.
8. Boven E, Schipper H, Erkelens CA et al. The influence of schedule and the dose of gemcitabine on the anti-tumor efficacy in experimental human cancer // Brit. J. Cancer. – 1993. – Vol. 68. – P. 52-56.
9. Cantore M, Pederzoli P, Cornalba G et al. Intra-arterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11. – P. 569-573.
10. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally respectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone // J. Nat. Cancer. Inst. – 1988. – Vol. 80. – P. 751-755.
11. Fiorentini G, Poddie D, Ricci S et al. Intra-aortic stop-flow infusion (IASFI) with hypoxic abdominal perfusion (HAP) in UICC stage III/IV pancreatic carcinoma (PC): Report of a phase II study // Reg. Canc. Treat. – 1996. – Vol. 9. – P. 88-91.
12. Heinemann V. Gemcitabine: progress in the treatment of pancreatic cancer // Oncology. – 2001. – Vol. 60. – P. 8-18.
13. 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. – Vol. 89. – P. 303-313.
14. Ishida H, Makino T, Kobayashi M, Tsumeoka K. Laparoscopic measurement of pancreatic blood flow // Endoscopy. – 1983. – Vol. 15. – P. 107-110.
15. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S et al. Is the long-term survival rate improved by preoperative irradiation prior to Whipple's procedure for adenocarcinoma of the pancreatic head? // Arch. Surg. – 1994. – Vol. 129. – P. 1075-1080.
16. Kayabara M, Nagakawa T, Ueno K et al. An evaluation of radical resection for pancreatic cancer based on the mode of recurrence as determined by autopsy and diagnostic imaging // Cancer. – 1993. – Vol. 72. – P. 2118-2123.
17. Lorenz M, Heinrich S, Staib-Sebler E et al. Regional chemotherapy in the treatment of advanced pancreatic cancer – is it relevant? // Europ. J. Cancer. – 2000. – Vol. 36. – P. 957-965.
18. Miller AR, Robinson EK, Lee JE et al. Neoadjuvant chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas // Surg. Oncol. Clin. North Amer. – 1998. – Vol. 7. – P. 183-197.
19. Muchmore JH, Carter RD, Preslan JE, George WJ. Regional chemotherapy with hemofiltration: A rationale for a different treatment approach to advanced pancreatic cancer // Hepatogastroenterology. – 1996. – Vol. 43. – P. 346-355.
20. Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 221. – P. 59-66.
21. Takahashi S, Ogata Y, Miyazaki H. Aggressive surgery for pancreatic duct cell cancer: feasibility, validity, limitations // World J. Surg. – 1995. – Vol. 19. – P. 653-660.
22. Weiss L, Harlos JP, Hartveit F et al. Metastatic pattern from cancers of the pancreas: An analysis of 558 autopsies // Reg. Canc. Treat. – 1992. – Vol. 4. – P. 265-271.

Поступила в редакцию 24.05.2004 г.