

В.А. Черный

Д.С. Осинский

В.Б. Коробко

Л.Н. Сенько

Институт онкологии

АМН Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, неоперабельная опухоль, химиотерапия, результаты лечения.

## СИСТЕМНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С НЕОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Резюме.** Проанализированы результаты исследований, посвященных проблеме лечения больных с неоперабельным раком поджелудочной железы (РПЖ). В настоящее время флуороурацил наиболее часто используют как самостоятельно, так и в комплексе с другими препаратами. Комбинация флуороурацила с кальция фолилатом и цисплатином в целом имеет некоторые преимущества и ее можно применять при неоперабельном РПЖ у больных, состояние которых позволяет перенести это лечение. При сочетании флуороурацила с другими препаратами (кроме гемцитабина) не достигнуто принципиально новых результатов, такие схемы целесообразнее рассматривать в качестве поисковых. Гемцитабин может быть рекомендован как для моно-, так и для полихимиотерапии при паллиативном лечении больных с неоперабельным РПЖ, но результаты его применения в целом малоудовлетворительны. Необходимо дальнейший поиск более эффективных химиопрепаратов.

Лечение больных раком поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из самых трудных задач современной онкологии. В США и странах Западной Европы РПЖ занимает 4–5-е место среди причин смертности от злокачественных новообразований [1]. Показатели заболеваемости в Украине практически не отличаются от таковых в других странах [2]. Пятилетняя выживаемость больных РПЖ составляет всего 3–5% [3], медиана выживаемости (МВ) неоперабельных больных от момента установления диагноза — 3–6 мес, в течение первого года умирают около 85% больных [4]. Это главным образом объясняется тем, что почти у 90% пациентов заболевание диагностируют на поздних стадиях вследствие быстрого распространения опухолевого процесса в связи с обильной васкуляризацией поджелудочной железы (ПЖ). Но даже после радикальной операции, выполненной на ранних стадиях заболевания, МВ больных составляет в среднем 13,5 мес, 5-летняя выживаемость колеблется, по данным разных авторов, от 5 до 20% [5, 6].

Исходя из того, что большинство больных РПЖ к моменту установления диагноза и выбора метода лечения являются неоперабельными, основным методом их лечения является применение химиотерапии (ХТ) в комбинации с облучением или только ХТ. Одной из основных проблем ХТ больных РПЖ является отсутствие конкретного препарата, который обладал бы высокой противоопухолевой активностью. Причиной этого является лекарственная резистентность, среди различных механизмов формирования которой особое значение принадлежит Р-гликопротеину. Он кодируется геном множественной лекарственной резистентности *mdr-1* и экспрессируется в большинстве карцином ПЖ, равно как и в непораженных клетках ее протоков

[7]. Отмечается также и значительное возрастание в клетках РПЖ активности глутатион S-трансферазы [8]. Эти факторы определяют значительное снижение эффективности большинства химиопрепаратов (ХП). На результативность лечения флуороурацилом (ФУ) указанные факторы, обуславливающие резистентность, не влияют. Несмотря на это, ФУ менее эффективен в отношении РПЖ, чем в отношении других опухолей пищеварительного тракта [9].

Результаты ранних исследований, в которых применяли ФУ для лечения больных РПЖ, были неоднозначными. По данным разных авторов, ответ опухоли на проводимое лечение варьировал от 0 до 67% [9]. Однако в прошлые годы не существовало адекватных методов регистрации ответа опухоли, что обуславливало как явный разброс полученных показателей, так и завышение результатов лечения. В настоящее время ответ опухоли на воздействие ФУ составляет около 10%, причем значительного улучшения показателей качества жизни и выживаемости больных не отмечено. Благодаря применению ФУ в дозах 500–600 мг/м<sup>2</sup> МВ составила 4,4–5,1 мес, а годовая выживаемость — 2–12%. В проведенных исследованиях по применению ФУ с различными модификаторами его действия, такими, как кальций фолилат (КФ), интерферон-альфа (ИФ), N-(фосфонацетил)-L-аспартат (PALA), не установлена более высокая результативность по сравнению с таковыми, полученными после применения только ФУ. Положительный ответ опухоли на применение КФ и ИФ составил 5–10%, PALA — 17% [10–12]. Интересные результаты представили Trian и соавторы [13], получившие положительный ответ опухоли у 47% больных при сочетании PALA с ФУ и КФ, которые вводили в течение

1 нед путем ежедневной 24-часовой инфузии. Однако результаты этого исследования в дальнейшем не были подтверждены.

Применение КФ в высоких дозах (500 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с ФУ (в дозе 370 и 600 мг/м<sup>2</sup>) не влияло на повышение показателя выживаемости больных РПЖ: МВ составила 2,5 и 6,2 мес соответственно [14]. Известно, что ИФ-альфа 2b оказывает определенное антипролиферативное действие в отношении некоторых линий опухолевых клеток и проявляет *in vitro* синергизм с ФУ. В то же время не отмечено улучшения результатов лечения больных РПЖ при включении ИФ-альфа 2b в схемы ХТ. Так, при проведении продолжительной инфузии ФУ (250 мг/м<sup>2</sup> в день) с ИФ-альфа 2b (по 3 000 000 ЕД 3 раза в нед) выявлена достоверная токсичность данного режима, при этом положительный ответ опухоли был отмечен у 7,7% больных, МВ составила 8,8 мес [15]. При применении ФУ (500 мг/м<sup>2</sup>) с ИФ-альфа (3 000 000–6 000 000 ЕД) и КФ (500 мг/м<sup>2</sup>) частичной регрессии опухоли удалось достичь в 8–14% случаев, стабилизации опухолевого процесса — в 40–49% [11, 16], МВ составила 10 мес [17].

Мы проводили лечение с использованием ФУ в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> (суммарная доза 3 г) у 22 больных с неоперабельным РПЖ. В исследуемую группу было включено 14 мужчин и 7 женщин, средний возраст которых составил 53 года. У 7 пациентов диагноз неоперабельного РПЖ был установлен и подтвержден с помощью биопсии во время лапаротомии, 3 больным были наложены билиодигестивные и желудочно-кишечные анастомозы в связи с механической желтухой и стенозом двенадцатиперстной кишки. У остальных 12 больных данные о неоперабельности процесса были получены при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии. Морфологическая верификация процесса у этих больных была подтверждена с помощью пункционной биопсии, взятой под контролем УЗИ. МВ больных составила 3,5 мес, что существенно образом не отличалось от данных, полученных зарубежными исследователями.

На протяжении 80–90-х годов XX ст. в рандомизированных исследованиях ведущих онкологических клиник Европы и США изучены результаты полихимиотерапии (ПХТ) наряду с монокимиотерапией ФУ, в которых установлена невысокая эффективность большинства стандартных схем. Сочетание нескольких ХП не способствовало существенному улучшению показателей выживаемости. Практически одинаковая МВ (3–3,5 мес) наблюдалась в группах больных, получавших ФУ (350–400 мг/м<sup>2</sup>) + метил-CCNU (150 мг/м<sup>2</sup>) или ФУ (350–400 мг/м<sup>2</sup>) + метил-CCNU (150 мг/м<sup>2</sup>) + стрептозотин (400 мг/м<sup>2</sup>) [18]. Положительные результаты отмечены у 10 и 7% больных соответственно. Представлены результаты лечения больных с помощью ФУ (1000 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с митомидином (М) (10–15 мг/м<sup>2</sup>) или ФУ (1000 мг/м<sup>2</sup>), М (10–15 мг/м<sup>2</sup>) и

стрептозотин (400 мг/м<sup>2</sup>) [19]. При применении этих схем ХТ также не удалось достичь существенного улучшения результатов лечения: МВ больных, получавших лечение по первой схеме, составила 4,25 мес, у 8% достигнута частичная регрессия опухоли. У больных, получавших лечение по второй схеме, положительная динамика зарегистрирована в 34% случаев, МВ составила 4,75 мес, годовая выживаемость — 9 и 19% соответственно.

Были опубликованы результаты большого рандомизированного исследования [20]: больным РПЖ 1-й группы вводили ФУ (500 мг/м<sup>2</sup>), 2-й — ФУ (400 мг/м<sup>2</sup>) и доксорубин (ДР) (40 мг/м<sup>2</sup>), 3-й — ФУ (600 мг/м<sup>2</sup>), ДР (30 мг/м<sup>2</sup>), М (10 мг/м<sup>2</sup>) (схема FAM). Результаты терапии существенным образом не отличались: МВ в первой группе составила 5,1 мес, во 2-й и 3-й — 4,7 мес. Регрессии опухоли не наблюдалось. Годичная выживаемость составила 12, 18 и 12% соответственно. После лечения 90 больных по схеме FAM положительная динамика опухолевого процесса была достигнута у 14% пациентов, МВ составила 6,5 мес [21]. Palmer и соавторы [21] сообщили о МВ, равной 8,25 мес, у неоперабельных больных РПЖ, получавших лечение по схеме FAM.

Особый интерес представляет режим ХТ, получивший название «режим Малинсона» [22]: ФУ (500 мг в 1–5-й день), циклофосфамид (ЦФ) (300 мг в 1-й и 5-й дни), винкристин (В) (1 мг во 2-й и 5-й дни), метотрексат (Мт) (20 мг в 1-й и 4-й дни) с последующим введением ФУ (10 мг/кг в 1–5-й день) и М (100 мкг/кг в 1–5-й день) с повторением курса каждые 6 нед. При использовании столь сложной схемы ХТ МВ составила 11 мес. Но в исследовании [23] не было доказано преимуществ «режима Малинсона» в сравнении с монокимиотерапией ФУ.

Scheithauer и соавторы [24] опубликовали результаты лечения больных РПЖ с применением высокодозовой схемы ХТ, известной как FAMTX: ФУ (1500 мг/м<sup>2</sup>), Мт (1500 мг/м<sup>2</sup>) и ДР (30 мг/м<sup>2</sup>), вводимые внутривенно. Авторы отметили ограниченную эффективность данной схемы: МВ составила 6,7 мес, а также высокую степень системной токсичности (1 больной умер от сепсиса). На основании полученных результатов сделано заключение о нецелесообразности применения данной схемы ХТ у больных РПЖ.

Попытку биохимической модуляции противоопухолевого эффекта ФУ с помощью PALA и Мт при РПЖ предприняли Harstrick и соавторы [25]. Они применяли PALA в дозе 250 мг/м<sup>2</sup>, Мт — 200 мг/м<sup>2</sup>, ФУ — 600 мг/м<sup>2</sup> и КФ — 15 мг/м<sup>2</sup>. Частичная регрессия опухоли (ЧРО) достигнута лишь у 4% больных, у 30% отмечена стабилизация процесса; МВ составила 6 мес, годовая выживаемость — 13%. Авторы сделали вывод о неэффективности испытанной схемы у больных с неоперабельным РПЖ. Исследование DiCostanzo и соавторов [26] можно рассматривать как попытку модифицировать схему [24]. Авторы заменили ДР цисплатином (Цп), до-

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

бавили КФ (схема M-FLP) и снизили дозы препаратов: МТ — 100 мг/м<sup>2</sup>, ФУ — 800 мг/м<sup>2</sup>, КФ — 7,5 мг/м<sup>2</sup> и Цп — 60 мг/м<sup>2</sup>. ЧРО отмечена у 12% больных с МВ около 12 мес. Стабилизация опухолевого процесса достигнута у 29% больных, МВ которых составила 5 мес. Авторы пришли к выводу, что данная схема не может быть рекомендована для лечения больных РПЖ.

Периодически используют комбинацию ФУ с антрациклиновыми антибиотиками в надежде выработать оптимальный режим введения препаратов. У больных с метастатическим РПЖ применяли эпирубицин (ЭР) в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>, ФУ — 400 мг/м<sup>2</sup> и левовращающий изомер КФ — 100 мг/м<sup>2</sup> [27]. У 21% больных достигнута ЧРО, МВ составила 6 мес, годовичная выживаемость — 11%. На фоне умеренной токсичности было отмечено существенное улучшение общего состояния больных, уменьшение интенсивности боли, что позволило снизить дозу обезболивающих препаратов. Авторы сделали вывод об эффективности этой схемы, отметили, что преимуществ перед монокимиотерапией и другими схемами лечения она не имеет.

Идея использовать препараты в высоких дозах продолжает дискутироваться и проверяться в клинических условиях как при РПЖ, так и при других солидных опухолях различных локализаций. Lutz и соавторы [28] вводили больным с местно-распространенным или метастазирующим РПЖ ФУ путем 24-часовой инфузии в дозе 2600 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15, 22, 29-й и 36-й дни лечения. Инфузию повторяли на 50-й день и продолжали лечение до прогрессирования заболевания. На фоне умеренной токсичности реакция опухоли наблюдалась у 8% больных. Наиболее выраженным эффектом была стабилизация процесса, отмеченная у 48% больных. МВ составила 8,3 мес. Сделан вывод, что высокодозовая терапия ФУ малоэффективна у больных РПЖ.

Основываясь на том, что при лечении больных с опухолями пищеварительного тракта хорошо зарекомендовал себя режим, включающий этопозид (Э), КФ и ФУ (схема ELF), эту комбинацию в сочетании с ИФ-альфа 2b применили [29] у больных РПЖ, но не добились существенных результатов. Положительная динамика опухолевого процесса достигнута лишь у 11% больных, МВ составила 5 мес.

Представляют интерес данные о применении для лечения больных РПЖ препаратов платины. Wils и соавторы [30] провели лечение 33 больных с применением Цп в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> и отметили ответ опухоли лишь в 21% случаев без существенного улучшения показателей выживаемости. В то же время Цп, который, как известно, является одним из биохимических модуляторов ФУ, включили в схему ХТ с применением длительной инфузии последнего. По данным различных авторов, объективный ответ опухоли на применение данного режима ХТ составил 16–26,5%, МВ — 5,5–7,6 мес, годовичная выживаемость — 13–26,5% [31–33]. Во всех прове-

денных исследованиях авторы отмечали низкую степень токсичности данного режима, хорошую переносимость его больными и возможность продолжения изучения различных клинических аспектов данного режима ХТ.

Evans и соавторы [34] сообщили о применении комбинации ФУ (200 мг/м<sup>2</sup>), ЭР (50 мг/м<sup>2</sup> и Цп (60 мг/м<sup>2</sup>) у больных с местно-распространенным или метастатическим РПЖ. Объективная реакция отмечена у 17% больных, МВ составила 8,4 мес. Несколько иное сочетание применили Andre и соавторы [35]: КФ (200 мг/м<sup>2</sup>), ФУ (375 мг/м<sup>2</sup>) и Цп (15 мг/м<sup>2</sup>). У 21% больных достигнута ЧРО, МВ для всех больных составила 9,5 мес, из них 18 мес — при местно-распространенном процессе и 5 мес — при наличии метастазов. Годичная выживаемость отмечена у 35% больных. Токсичность схемы была умеренная: анемия — у 17, нейтропения — у 12, тромбоцитопения — у 10% пациентов. В то же время имеется сообщение [36] о том, что применение карбоплатина (Кп) (300 мг/м<sup>2</sup>), КФ (5 мг/м<sup>2</sup>) и ФУ (1000 мг/м<sup>2</sup>) не привело к какому-либо положительному результату: регрессия опухоли не отмечена, МВ составила 4 мес, одновременно наблюдались токсические эффекты, в частности мукозит, диарея и нейтропения. Авторы сделали вывод о неэффективности сочетания ФУ и Кп. Тем не менее, исследования, направленные на поиск оптимальной комбинации ФУ и препаратов платины, продолжаются. Cascinu и соавторы [37] сообщили о результатах лечения больных с местно-распространенным неоперабельным или метастатическим РПЖ по следующей схеме: Цп (40 мг/м<sup>2</sup>), ФУ (500 мг/м<sup>2</sup>), ЭР (35 мг/м<sup>2</sup>), КФ (250 мг/м<sup>2</sup>) и глутатион (1,5 мг/м<sup>2</sup>) с добавлением леногратима (5 М/кг). У 13% больных отмечена ЧРО, у 22,7% — стабилизация процесса, МВ составила 6 мес. На основании полученных данных авторы не рекомендовали эту схему интенсивной ХТ для клинического применения.

Одним из подходов к повышению эффективности лечения больных РПЖ является создание новых ХП с различным механизмом действия. В многочисленных исследованиях установлено, что признаки регрессии опухоли после применения новых препаратов возникают в 7–15% случаев [38–43]. При введении доцетаксела в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> у 15–20% больных с местно-распространенным РПЖ достигнута ЧРО, у 38% — стабилизация процесса [44, 45]. В других исследованиях при использовании аналогичной схемы у 36,4% больных достигнута однолетняя выживаемость, несмотря на невысокие показатели регрессии опухоли [46]. Применение паклитаксела — другого препарата группы таксанов не способствовало улучшению результатов лечения [47].

Привлекают внимание результаты применения нового препарата, 9-нитрокамптотесина у больных РПЖ [48]. Объективная реакция опухоли получена у 28,6% и субъективный эффект — у 92,9% больных. МВ составила 5,2 мес у больных без регрессии опу-

холи и 7,7 мес при ее наличии, годовая выживаемость — 16,7 и 23,1% соответственно. Токсические эффекты, обусловившие временную отмену препарата, наблюдались в 36,8%, умеренная токсичность — в 42,1% случаев.

По данным недавно опубликованных обзоров, в которых были обобщены результаты моно- или ПХТ больных РПЖ [49, 50], установлено, что в целом все еще нет достаточно эффективных препаратов для лечения больных онкологического профиля. Только два ХП: ФУ и новый препарат гемцитабин (Г) — позволяют достичь выживаемости больных РПЖ, превышающей 5 мес. Г способен ингибировать репликацию ДНК и ее репарацию, имеет структурные и метаболические сходства с АРА-С и подобно последнему является пролекарством, требующим активации в клетке путем фосфорилирования, которое превращает его в активный трифосфат. По сравнению с АРА-С Г лучше проникает в клетку, обладает большим сродством к ферменту-мишени и дольше задерживается в клетке. Данные многочисленных исследований, в том числе и рандомизированных, свидетельствуют об эффективности Г при лечении больных с распространенными формами РПЖ [51, 52]. Активность и хорошая переносимость этого препарата в дозе 800–1000 мг/м<sup>2</sup> отмечены при режиме введения 1 раз в неделю на протяжении 3–4 нед. В первых исследованиях по применению Г было отмечено, что снижение выраженности симптомов заболевания происходит быстрее, чем уменьшаются размеры опухоли. В связи с этим для оценки эффективности применения Г был разработан показатель под названием «благоприятная клиническая реакция», характеризующий ослабление симптомов заболевания в виде уменьшения выраженности боли не менее чем на 50%, снижения суточной потребности в обезболивающих препаратах на 50% и более, улучшения физического статуса по шкале Karnofsky на 20 баллов и более, увеличения массы тела на 7% и более по сравнению с исходной [53, 54]. В рандомизированном исследовании [55] по оценке эффективности Г по сравнению с ФУ в лечении больных РПЖ установлено преимущество нового препарата. В группе больных, которых лечили Г, благоприятная клиническая реакция зарегистрирована в 23,8% случаев, МВ — 5,65 мес; в группе больных, получавших ФУ, — соответственно 4,8% и 4,41 мес. Годичная выживаемость составила 18% в 1-й группе и 2% — во 2-й. Основным проявлением системной токсичности Г явилась миелосупрессия, которую устраняли традиционными средствами.

Storniolo и соавторы [56] сообщили о результатах лечения 3023 больных с местно-распространенным или метастатическим РПЖ с помощью Г в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 7 нед с недельным перерывом. Повторные трехкратные курсы проводили каждые 4 нед. Использование столь сложного и весьма жесткого режима позволило достичь по-

ложительной динамики опухолевого процесса у 32% больных, полной регрессии опухоли (ПРО) — у 1,4%, ЧРО — у 10,5%. МВ составила 4,8 мес, годовая выживаемость — 15%. Авторы отметили хорошую переносимость и эффективность препарата, а также улучшение общего состояния больных. Препарат в дозе 2200 мг/м<sup>2</sup> использовали для лечения больных с метастатическим РПЖ в виде 30-минутной инфузии 1 раз в 2 нед на протяжении 6 мес до прогрессирования заболевания [57]. ПРО достигнута у 2,3% больных, ЧРО — у 18,6%. МВ составила 8,8 мес, годовая выживаемость — 26,3%. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод об эффективности данного режима применения Г. К настоящему времени проведены исследования, доказывающие эффективность Г в комбинации с другими ХП в лечении больных РПЖ. Cascinu и соавторы [58] применили Г (1000 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с ФУ (600 мг/м<sup>2</sup>) и получили клинический эффект у 51% больных, МВ составила 7 мес, токсичность препаратов была умеренной. Сделан вывод о необходимости использования более активных схем ХТ, в частности применения Г с длительной инфузией ФУ. Scheithauer и соавторы [59] применили Г (1000 мг/м<sup>2</sup>) с ЭР (60 мг/м<sup>2</sup>) и Г-КСФ (5 мкг/кг) у больных с метастатическим РПЖ. ПРО достигнута у 1,5%, ЧРО — у 19,6% больных, МВ составила 7,8 мес, годовая выживаемость — 21,2%, у 43% больных отмечен значительный паллиативный эффект. При сочетании Г и ФУ отмечена благоприятная клиническая реакция у 45% больных и признаки регрессии опухоли — у 19,2% [60]. МВ достигала 10,3 мес. В другом исследовании при применении Г (1000 мг/м<sup>2</sup>), ФУ (750 мг/м<sup>2</sup>) и КФ (200 мг/м<sup>2</sup>) ЧРО достигнута у 5%, а стабилизация процесса — у 89% больных, МВ составляла 9,3 мес, а годовая выживаемость — 32% на фоне проявления умеренной токсичности препаратов [61]. Reni и соавторы [62] опубликовали результаты применения Г с Цп, ЭР и длительной инфузией ФУ у 49 больных РПЖ IV стадии. Признаки регрессии опухоли обнаружены у 58% больных, благоприятная клиническая реакция отмечена у 78%, МВ составила 11 мес, токсичность средней тяжести. На основании этих результатов, которые оценивались как положительные и обнадеживающие, Г был признан препаратом выбора при лечении больных РПЖ.

Feliu и соавторы [63] применили Г (100 мг/м<sup>2</sup>) и КФ (250 мг/м<sup>2</sup>) с препаратом UFT, который представляет собой комбинацию тегафура и урацила. Препарат UFT предназначен для перорального приема (в данном случае в дозе 390 мг/м<sup>2</sup>) и имитирует длительную инфузию ФУ. После проведенного лечения у 16% больных достигнута ЧРО и у 39% отмечена стабилизация процесса. Улучшилось общее состояние 29% больных, снизилась выраженность симптомов основного заболевания у 45%. Авторы делают вывод об умеренной противоопухолевой активности и низкой токсичности данной схемы, предлагая ее в каче-

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

стве средства достижения паллиативного эффекта. Philip и соавторы [64] применили Г (1000 мг/м<sup>2</sup>) в комбинации с Цп (50 мг/м<sup>2</sup>) у больных с местно-распространенным неоперабельным или метастатическим РПЖ. Регрессия опухоли была достигнута у 26% и стабилизация процесса — у 38% больных, МВ составила 7,1 мес, годовичная выживаемость — 19%. Авторы сделали вывод о большей эффективности данной комбинации по сравнению с Г.

Для лечения больных с местно-распространенным или метастатическим РПЖ использовали сложную схему [65]: КФ (400 мг/м<sup>2</sup> в виде 2-часовой инфузии), ФУ (400 мг/м<sup>2</sup> в виде болюса или 2–3 г/м<sup>2</sup> в виде 46-часовой инфузии) и Г (1000 мг/м<sup>2</sup> в виде 30-минутной инфузии) на 3-й день после введения ФУ). Лечение повторяли каждые 2 нед. Положительные клинические результаты отмечены у 49,2% больных, МВ составила 9 мес, а годовичная выживаемость — 32,3%. Наиболее частым проявлением токсичности была нейтропения III–IV степени (56,5%), что потребовало снижения доз ФУ и Г. Авторы пришли к выводу, что отмеченные паллиативные эффекты, частота положительного ответа опухоли на проводимое лечение и показатели выживаемости являются более предпочтительными по сравнению с результатами применения каждого из ХП в отдельности, несмотря на лимитирующую гематологическую токсичность, развивающуюся вследствие применения данной схемы. Продолжаются исследования эффективности комбинации Г как базового препарата с рядом других лекарственных средств, а также его новых производных при лечении больных с неоперабельным РПЖ. Пероральное применение препарата капецитабин — аналога Г позволило достичь клинического эффекта у 24% больных с метастатическим РПЖ. У 7,3% пациентов отмечена ЧРО, продолжительность объективной реакции — 2,8 мес при хорошей переносимости препарата [66]. Другие исследователи назначали Г в сочетании с иринотеканом (100 мг/м<sup>2</sup>). В результате лечения МВ составила 5,7 мес, годовичная выживаемость — 27% [67]. При использовании Г в сочетании с доцетакселом объективное улучшение достигнуто у 18% больных, МВ составила 8,9 мес, а годовичная выживаемость — 29% [68]. Colucci и соавторы [69] назначали Г совместно с Цп (25 мг/м<sup>2</sup>) и отметили объективные положительные результаты у 26,4% больных (МВ — 7,5 мес). Авторы считают, что в настоящее время такое сочетание является оптимальным для лечения больных с местно-распространенным и метастатическим РПЖ.

Представляет интерес работа [70], в которой сравниваются результаты лечения больных с неоперабельным РПЖ с использованием ингибитора матриксных металлопротеиназ и антиангиогенного фактора (маримастатом) и Г. При лечении маримастатом МВ составила 3,5–4,2 мес, годовичная выживаемость — 14–20%, а при использовании Г (1000 мг/м<sup>2</sup>) — соответственно 5,6 мес и 19%. Учитываемая хорошую переносимость маримастата (за исклю-

чением токсичности в отношении скелетных мышц) и эффективность, сопоставимую с Г, авторы рекомендуют продолжить исследования данного препарата.

Приведенные данные позволяют сделать следующие основные выводы о современном состоянии ХТ больных с неоперабельным РПЖ:

ФУ наиболее часто используют как самостоятельно, так и в комплексе с другими препаратами, хотя эффект от его применения в качестве монотерапии несущественный;

комбинация ФУ с КФ и Цп в целом имеет некоторые преимущества по сравнению с монокимиотерапией ФУ и может применяться при неоперабельном РПЖ у больных, состояние которых позволяет перенести это лечение;

при сочетании ФУ с другими препаратами (кроме Г) не достигнуто принципиально новых результатов и эти схемы можно рассматривать в качестве поисковых;

Г можно рекомендовать для ХТ как самостоятельно, так и в сочетании с другими ХП для паллиативного лечения больных с неоперабельным РПЖ, но его эффективность в целом недостаточно высока. Необходим дальнейший поиск более совершенных ХП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1995. *Cancer* 1996; **46**: 5–27.
2. Шалимов С.А. Рак поджелудочной железы: заболеваемость и некоторые статистические аспекты. В: Лікування розповсюджених злоякісних новоутворень підшлункової залози та заочеревинного простору. Матеріали наук. симпоз., Київ, 7–8 жовтня 1999; Київ: АТ «Телеоптик», 1999, 3–6.
3. Rothenberg ML, Berlin JD. Noncytotoxic approaches to the treatment of advanced pancreatic cancer. *ASCO* 2000; **5**: 724–8.
4. Rosewicz S, Wiedenmann B. Pancreatic carcinoma. *Lancet* 1997; **349**: 485–9.
5. Geer RJ, Brennan MP. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; **193**: 68–73.
6. Howard TJ. Pancreatic adenocarcinoma. *Curr Probl Cancer* 1996; **20**: 281–328.
7. 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**: 301–6.
8. Morrow CS, Cowan KH. Glutathione S-transferases and drug resistance. *Cancer Cells* 1990; **2**: 15–22.
9. Ahlgren JD. Chemotherapy for pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996; **78**: 654–63.
10. Crown J, Casper ES, Botet J, et al. Lack of efficacy of high-dose leucovorin and fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 1682–6.
11. Scheithauer W, Pfeffel F, Kornek G, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin, and recombinant alpha-2 interferon in advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer* 1992; **70**: 1864–6.
12. Knuth A, Bernhard H, Klein O, et al. Combination fluorouracil, folinic acid, and interferon alfa-2a: an active regimen in advanced pancreatic carcinoma. *Semin Oncol* 1992; **19** (2, Suppl 3): 211–4.
13. Trian E, Ardalan B, Benedetto P, et al. A phase II study of a short-term protracted infusion of high dose 5-fluorouracil (5-FU) with leucovorin (LV) and low dose N-(phosphonacetyl)-L-aspartate

- acid (PALA) in pancreatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; **11**: 184.
14. **DeCaprio JA, Mayer RJ, Gonin R, Arbuck SG.** Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1991; **9**: 2128–33.
15. **John WJ, Flett MQ.** Continuous venous infusion 5-fluorouracil and interferon-alpha in pancreatic carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1998; **21**: 147–50.
16. **Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G.** 5-fluorouracil, leucovorin and interferon alpha 2b in advanced pancreatic cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 1993; **4**: 83–4.
17. **Bernhard H, Jager-Arand E, Bernhard G, et al.** Treatment of advanced pancreatic cancer with 5-fluorouracil, folinic acid and interferon alpha-2A: results of a phase II trial. *Br J Cancer* 1995; **71**: 102–5.
18. **Horton J, Gelber RD, Engstrom P, et al.** Trials of a single-agent and combination chemotherapy for advanced cancer of the pancreas. *Cancer Treat Rep* 1981; **65**: 65–8.
19. **Bukowski RM, Balcerzak SP, O'Bryan RM, et al.** Randomized trial of 5-fluorouracil and mitomycin C with or without streptozotocin for advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1983; **52**: 1577–82.
20. **Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al.** A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA* 1985; **253**: 2061–7.
21. **Oster MW, Gray R, Panasci L, Perry MC.** Chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a comparison of 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin (FAM) with 5-fluorouracil, streptozotocin, and mitomycin (FSM). *Cancer* 1986; **57**: 29–33.
22. **Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB.** Chemotherapy in pancreatic cancer: results from a controlled, prospective, randomized, multicentre trial. *Br Med J* 1980; **281**: 1589–91.
23. **Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS.** A phase II trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma: evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin and cisplatin. *Cancer* 1990; **65**: 2207–12.
24. **Scheithauer W, Funovics J, Mueller Ch, Ludwig H.** Sequential high-dose methotrexate, 5-fluorouracil, and doxorubicin for treatment of advanced pancreatic cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; **116**: 132–3.
25. **Harstrick A, Kohne CH, Hiddemann W, et al.** Modulation of 5-fluorouracil with methotrexate and low-dose N-(phosphonoacetyl)-L-aspartate (PALA) is inactive in advanced pancreatic carcinoma. *Ann Oncol* 1997; **8**: 917–8.
26. **DiCostanzo F, Canaletti R, Sdrobolini A, et al.** Modulation of fluorouracil by methotrexate, leucovorin, and cisplatin (M-FLP) in the treatment of advanced pancreatic cancer: a phase II study of the Italian Oncology Group for Clinical research. *Am J Clin Oncol* 2000; **23**: 314–8.
27. **Raderer M, Kornek GV, Hejna MH, et al.** Treatment of advanced pancreatic cancer with epirubicin, 5-fluorouracil and 1-leucovorin: a phase II study. *Ann Oncol* 1997; **8**: 797–9.
28. **Lutz MP, Koniger M, Mueche R, et al.** A phase II study of weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. *Z Gastroenterol* 1999; **37**: 993–7.
29. **McDonald JS, Jacobson JL, Modiano M, et al.** A phase II trial of etoposide, leucovorin, 5-FU, and interferon alpha 2b (ELFI) + G-CSF for patients with pancreatic adenocarcinoma: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9413). *Invest New Drugs* 2000; **18**: 269–73.
30. **Wils JA, Kok T, Wagener DJTh, et al.** Activity of cisplatin in adenocarcinoma of the pancreas. *Eur J Cancer* 1993; **29A**: 203–4.
31. **Rothman H, Cantrell JE Jr, Lokich J, et al.** Continuous infusion 5-fluorouracil plus weekly cisplatin for pancreatic carcinoma. A Mid-Atlantic Oncology Program study. *Cancer* 1991; **68**: 264–8.
32. **Rougier P, Zarba JJ, Ducreux M, et al.** Phase II study of cisplatin and 120-hour continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1993; **4**: 333–6.
33. **Auerbach M, Wampler GL, Lokich JJ, et al.** Treatment of advanced pancreatic carcinoma with a combination of protracted infusion 5-fluorouracil and weekly carboplatin: *Ann Oncol* 1997; **8**: 439–44.
34. **Evans TR, Lofts FJ, Mansi JL, et al.** A phase II study of continuous-infusion 5-fluorouracil with cisplatin and epirubicin in inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996; **73**: 1260–4.
35. **Andre T, Lotz JP, Bouleuc C, et al.** Phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin for treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1996; **7**: 173–8.
36. **Colleoni M, Nelli P, Vicario G, et al.** Phase II study of oral L-leucovorin, 120-hour fluorouracil infusion and carboplatin in advanced pancreatic cancer. *Tumori* 1996; **82**: 573–5.
37. **Cascinu S, Frontini L, Comella G, et al.** Intensive weekly chemotherapy is not effective in advanced pancreatic cancer patients: a report from the Italian group for the study of digestive tract cancer. *Br J Cancer* 1999; **79**: 491–4.
38. **Okada S, Sakata Y, Matsuno S, et al.** Phase II study of docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer: a Japanese cooperative study. *Br J Cancer* 1999; **80**: 438–43.
39. **Scher R, Kosierowski R, Lusch C, et al.** Phase II trial of topotecan in advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs* 1996; **13**: 347–54.
40. **Moore MJ, Feld R, Hedley D, et al.** A phase II study of temozolomide in advanced untreated pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 1998; **16**: 77–9.
41. **Sharma JJ, Razvillas B, Stephens CD, et al.** Phase II study of flutamide as second line chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs* 1997; **15**: 361–4.
42. **Zalupski MM, Scields AF, Philip PA, et al.** Evaluation of pyrazoloacridine in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Invest New Drugs* 1998; **16**: 93–6.
43. **Schmidt-Sante W, Dageforde J, Klapdor R, et al.** Trofosfamide in patients with pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1999; **19**: 2485–7.
44. **Okada S, Sakata Y, Matsuno S, et al.** Phase II study of docetaxel in patients with metastatic pancreatic cancer: a Japanese cooperative study. *Br J Cancer* 1999; **80**: 438–43.
45. **Rougier P, Adenis A, Ducreux M, et al.** A phase II study: docetaxel as first-line chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 1016–25.
46. **Androulakis N, Kourousis C, Meletios A, et al.** Treatment of pancreatic cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor: a multicentre phase II study. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 1779.
47. **Whitehead RP, Jacobson J, Brown TD, et al.** Phase II trial of paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with pancreatic carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2414–9.
48. **Konstadoulakis MM, Antonakis PT, Tsiabloutis BG, et al.** A phase II study of 9-nitrocamptothecin in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; **48**: 417–20.
49. **Okada S.** Non-surgical treatments of pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 1999; **4**: 257–66.
50. **DiMaggio EP, reber HA, Tempero MA.** AGA technical review of the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterol* 1999; **117**: 1464–84.
51. **Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, et al.** Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine. *Cancer Res* 1990; **50**: 4417–22.
52. **Huang P, Chubb S, Hertel LW, et al.** Action of gemcitabine on DNA synthesis. *Cancer Res* 1991; **51**: 6110–7.
53. **Rothenberg ML.** New developments in chemotherapy for patients with advanced pancreatic cancer. *Oncology* 1996; **10** (Suppl 9): 18–22.
54. **Moor MJ, Andersen J, Burris H, et al.** A randomized trial of gemcitabine versus 5-FU as first line therapy in advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; **14**: 473.
55. **Burris III HA, Moore MJ, Andersen J, et al.** Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2403–13.

56. **Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al.** An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine. *Cancer* 1999; **85**: 1261–8.

57. **Ulrich H, Kornek GV, Raderer M, et al.** A phase II trial of biweekly high dose gemcitabine for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2000; **88**: 2505–11.

58. **Cascinu S, Silva RR, Barni S, et al.** A combination of gemcitabine and 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer, a report from the Italian group for the study of digestive tract cancer. *Br J Cancer* 1999; **80**: 1595–8.

59. **Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, et al.** Phase II trial of gemcitabine, epirubicin and granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 1999; **80**: 1797–802.

60. **Hidalgo H, Castellano D, Paz-Ares L, et al.** Phase II study of gemcitabine and fluorouracil as a continuous infusion in patients with pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 585–92.

61. **Oettle H, Arning M, Pelzer U, et al.** A phase II trial of gemcitabine in combination with 5-fluorouracil (24-hour) and folinic acid in patients with chemo-naïve pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2000; **11**: 1267–72.

62. **Reni M, Passoni P, Panucci M.G, et al.** Definitive results of a phase II trial of cisplatin, epirubicin, continuous-infusion fluorouracil, and gemcitabine in stage IV pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 2679–86.

63. **Feliu J, Lopez Alvarez MP, Jaraiz MA, et al.** Phase II trial of gemcitabine and UFT modulated by leucovorin in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; **89**: 1706–13.

64. **Philip PA, Zalupski MM, Vaitkevicius VK, et al.** Phase II study of gemcitabine and cisplatin in the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2001; **92**: 569–77.

65. **Louvet C, Andre T, Hammel P, et al.** Phase II trial of bimonthly leucovorin, 5-fluorouracil and gemcitabine for advanced pancreatic adenocarcinoma (FOLFUGEM). *Ann Oncol* 2001; **12**: 675–9.

66. **Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al.** Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 160–4.

67. **Lima CMSR, Savarese D, Bruckner H, et al.** Irinotecan plus gemcitabine induces both radiographic and CA 19-9 tumor marker responses in patients with previously untreated advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1182–91.

68. **Ryan DP, Kulke MH, Fuchs CS, et al.** A phase II study of gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; **94**: 97–103.

69. **Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, et al.** Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma. *Cancer* 2002; **94**: 902–10.

70. **Bramball SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al.** Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3447–55.

## COMBINED CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH INOPERABLE CANCER OF THE PANCREAS

*V.A. Cherny, D.S. Osinsky, V.B. Korobko, L.N. Senko*

**Summary.** *The paper analyzes findings of research into the problem of treating inoperable patients with pancreas cancer (PC). Currently, the most common treating agent is Fluorouracil (FU) used either alone or in combination with other agents. Generally, combination of FU with calcium-folate (CF) and cis-Platinum (Cp) has some advantages and can be applied in inoperable PC for patients able to tolerate this treatment. When FU was combined with other agents (except for hemcitabine), no radically new results were achieved; these schedules can be considered as prospecting. Hemcitabine may be recommended both alone and in combination for palliative treatment of inoperable patients with PC; results, however, are generally low satisfactory. Further search for more efficient chemoagents is necessary.*

**Key Words:** pancreas cancer, inoperable tumor, chemotherapy, results of treatment.

### Адрес для переписки:

Черный В.А.

03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Институт онкологии АМН Украины,

отделение абдоминальной терапии