

ГУ Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

СИСТЕМНАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ОРГАНОВ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

М.Б. Стенина

Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны в целом характеризуются низкой чувствительностью к лекарственной терапии, что зачастую ставит под сомнение целесообразность ее проведения. Однако невысокая результативность локальных методов воздействия заставляет вести активный поиск новых препаратов и комбинаций, способных улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Появление в последние годы новых противоопухолевых средств вселяет некоторый оптимизм в отношении перспектив системной противоопухолевой терапии при злокачественных новообразованиях этой локализации.

Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны в целом характеризуются низкой чувствительностью к лекарственной терапии, что зачастую ставит под сомнение целесообразность ее проведения. Однако невысокая результативность локальных методов воздействия заставляет вести активный поиск новых препаратов и комбинаций, способных улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения. Появление в последние годы новых противоопухолевых средств вселяет некоторый оптимизм в отношении перспектив системной противоопухолевой терапии при злокачественных новообразованиях этой локализации.

Рак поджелудочной железы (РПЖ). Это один из наиболее трагичных разделов клинической онкологии. Лишь 5% больных являются потенциально операбельными, при этом у 86% больных, подвергшихся только хирургическому лечению, в дальнейшем развиваются рецидивы; продолжительность жизни при метастатической болезни не превышает, по данным различных авторов, 3–6 мес. Эти цифры, с одной стороны, подчеркивают потенциальную значимость лекарственной терапии как системного компонента лечебной тактики, а с другой стороны, свидетельствуют о ее небольшой пока способности контролировать рост опухоли и существенно влиять на выживаемость больных.

Лекарственная терапия РПЖ и по сей день остается крайне спорным разделом лечения этой патологии. Анализ исторических данных затруднен из-за несовершенства дизайна большинства исследований прошлых лет (небольшие группы больных, преобладание пациентов с неизмеряемыми проявлениями болезни, небольшое количество рандомизированных исследований, недооценка роли различных факторов прогноза и влияния симптоматической терапии и т.п.). Вместе с тем показано, что при диссеминированном РПЖ химиотерапия в сравнении с симптоматической терапией позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество [18, 42].

До последнего времени не существовало стандартных режимов химиотерапии первой линии при РПЖ. Из препаратов, изучавшихся при этой патологии, минимальным критериям эффективности соответствуют 5-фторурацил, митомидин С, стрептозотин, доксорубин и метил-ССNU: частота объективных эффектов при их использовании составляет 15–28%.

5-фторурацил долгое время был наиболее популярным и хорошо изученным препаратом. Существуют разные схемы его введения [2, 15]:

- 1) 1000 мг/м²/сут длительная инфузия в течение 5 дней (120 ч) каждые 4 нед;
- 2) 400–500 мг/м² внутривенно струйно в 1–5-й дни каждые 4 нед;
- 3) 500–600 мг/м² внутривенно струйно 1 раз в неделю, 6 нед, перерыв – 2 нед;
- 4) 400 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 2-й дни каждые 2 нед;
- 5) 600 мг/м² внутривенно капельно 22-часовая инфузия в 1-й и 2-й дни каждые 2 нед;
- 6) 2,4–2,6 г/м² внутривенно капельно 24-часовая инфузия 1 раз в неделю 3–4 дозы, затем перерыв 2–3 нед;
- 7) 200 мг/м²/сут внутривенно капельно 24-часовая инфузия с 1-го по 28-й дни каждые 5 нед.

Вопрос об оптимальной методике введения 5-фторурацила при РПЖ остается открытым, хотя результаты исследований последних лет говорят о преимуществе длительных инфузий [2, 6, 15, 19, 51].

Частота объективных эффектов при использовании 5-фторурацила в монотерапии, по данным различных авторов, колеблется от 0 до 67% [10, 35], однако, реальная его эффективность, по современным оценкам, не превышает 15% [49].

Различные варианты модуляции противоопухолевого эффекта 5-фторурацила (с помощью лейковорина, интерферона- α и др.), оказавшиеся весьма удачными при других солидных опухолях, в частности колоректальном раке, не дали сколько-нибудь значимого эффекта при РПЖ: при увеличении непосредственной эффективности лечения до 40,5–41% продолжительность жизни оставалась на уровне 5,5–6,2 мес [14, 48, 54].

Митомицин С: эффективность составляет 27%; вводится в дозе 10–20 мг/м² 1 раз в 6–8 нед или 5–6 мг/м² 1 раз в 4 нед [10];

Доксорубин эффективен у 13% больных; может вводиться в дозе 25–30 мг/м² в 1-й и 2-й дни каждые 3–4 нед или в дозе 20 мг/м² еженедельно или 60–75 мг/м² 1 раз в 3 нед; при использовании липосомальной формы доксорубина стабилизация болезни отмечена у 30% больных [56, 57];

Эпирубицин: эффективность, по данным различных авторов, составляет от 13 до 37%; используется в дозах 75–90 мг/м² 1 раз в 3 нед [21, 42];

Стрептозотоцин обеспечивает кратковременные эффекты у 8–10% больных [10];

Метилнитрозомочевина эффективна у 13% больных [37].

Основой комбинированной химиотерапии при РПЖ до 90-х годов был 5-фторурацил. Результаты изучения режимов с включением 5-фторурацила представлены в табл. 1.

Эффективность комбинированных режимов, как правило, не превышала 15–25% с медианой выживаемости 4–6 мес. Что касается исследований, в которых получе-

ны более высокие результаты, то в большинстве случаев эти данные в дальнейшем не были подтверждены другими авторами, в том числе при рандомизированном сравнении. Кроме того, тщательный анализ выявил целый ряд методологических недочетов, допущенных при их проведении. В целом, итоги изучения комбинированных режимов химиотерапии 70–80-х годов трудно назвать удовлетворительными.

В 90-х годах прошлого столетия появилось большое количество новых противоопухолевых препаратов, изучавшихся, в том числе, и при РПЖ (табл. 2).

Несмотря на то, что большинство новых препаратов проявили небольшую активность, их изучение продолжается. Наиболее интересным и перспективным препаратом является **гемцитабин**, представляющий собой дезоксицитидиновый аналог цитарабина и имеющий структурное и метаболическое сходство с последним. В первоначальных исследованиях гемцитабин проявил весьма скромную активность при РПЖ (11% объективных эффектов), однако, исследователи отметили выраженный симптоматический эффект (уменьшение болевого синдрома, улучшение общего состояния, прибавку массы тела), в том числе при отсутствии объективных признаков уменьшения размеров опухоли.

В настоящее время гемцитабин изучен в многочисленных работах, как в монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками, а также в рандомизированных исследованиях в сравнении с другими препаратами и комбинациями. Эффективность некоторых схем химиотерапии на основе гемцитабина представлены в табл. 3.

Одним из значимых в судьбе препарата стало небольшое Североамериканское рандомизированное исследование с участием 126 больных, в котором гемцитабин (1000 мг/м² еженедельно 7 введений, далее еженедельно по 3 введения с перерывом в 1 нед) продемонстрировал

Таблица 1
Эффективность режимов полихимиотерапии на основе 5-фторурацила при РПЖ

Режим	Автор	ОЭ, %	Продолжительность жизни (медиана)	Одногодичная выживаемость, %
FAM (5-фторурацил + доксорубин + митомицин)	Smith, 1980 [50]	37	26 нед	13
	Oster, 1986 [41]	14	26,4 нед	–
	GITSG, 1986 [53]	13	11,6 нед	5
SMF (стрептозотоцин + митомицин С + 5-фторурацил)	Wiggans, 1978 [55]	43	26 нед	17
	Bukowski, 1983 [7]	34	19 нед	11
	Oster, 1986 [41]	4	18,3 нед	–
	GITSG, 1986 [53]	14–15	13,3–17,7 нед	12
F-MVC (5-фторурацил + метотрексат + винкристин + циклофосфан)	Mallinson, 1980 [32]	–	44 нед	47
	Cullinan, 1990 [13]	21	4,5 мес	–
IFL (ифосфамид + 5-фторурацил + лейковорин)	Di Costanzo, 1995 [16]	13	16 нед	–
FM (5-фторурацил + митомицин)	Buroker, 1979 [9]	22	19 нед	13
	Bukowski, 1983 [7]	8	17 нед	6
	Maisay, 2001 [31]	20	–	28,2
EFLE (эпирубицин + 5-фторурацил + лейковорин + этопозид)	Maiello, 1997 [30]	15	4 мес	–
FAP (5-фторурацил + доксорубин + цисплатин)	Moertel, 1986 [36]	21	4 мес	9,5
	Cullinan, 1990 [13]	15	15 нед	–
FEP (5-фторурацил + цисплатин + эпирубицин)	Munzone, 1997 [38]	27	8,5 мес	30
FP (5-фторурацил + цисплатин)	Rougier, 1993 [45]	26,5	7 мес	–
	Charles, 1999 [11]	20	11 мес	–
	Ducreux, 2002 [17]	12	–	17

Таблица 2

Эффективность некоторых новых цитостатиков при РПЖ (цит. по DeVita V.T. и соавт., 2001) [15]

Автор	Препарат	Объективные эффекты	Продолжительность жизни (медиана)
Hubbard, 1992	Ипроплатин	3/32 (9%)	-
Carlson, 1990	Триметрексат	0/14 (0%)	3,3 мес
Casper, 1992	Эдатрексат Фазарабин	0/17 (0%) 0/14 (0%)	3,0 мес -
Rougier, 1994	Доцетаксел	5/17 (29%)	-
Okada, 1999	Доцетаксел	0/21 (0%)	3,9 мес
Whitehead, 1997	Паклитаксел	3/39 (8%)	5,0 мес
O'Reilly, 1996	Топотекан	0/27 (0%)	4,4 мес
Scher, 1996	Топотекан	3/30 (10%)	4,8 мес
Wagener, 1995	Иринотекан	3/34 (9%)	5,2 мес
Casper, 1994	Гемцитабин	5/44 (11%)	5,6 мес

Таблица 3

Эффективность некоторых режимов на основе гемцитабина при распространенном РПЖ (цит. по DeVita V.T. и соавт., 2001) [15]

Автор	Режим	Объективные эффекты	Продолжительность жизни (медиана)	Клиническое улучшение, %
Cascinu, 1999	Гемцитабин + 5-фторурацил	2/54 (4%)	7 мес	51
Hidalgo, 1999	Гемцитабин + 5-фторурацил	5/26 (19%)	7,4 мес	38
Heinemann, 1999	Гемцитабин + цисплатин	4/41 (10%)	8,3 мес	-
Colucci, 1999	Гемцитабин + цисплатин	10/32 (31%)	-	38
Scheithauer, 1999	Гемцитабин + эпирубицин	14/66 (21%)	7,8 мес	43

более высокие непосредственные и отдаленные результаты по сравнению с 5-фторурацилом (600 мг/м² в/в струйно еженедельно): клиническое улучшение отмечено у 23,8% и 4,8% больных, медиана выживаемость составила 5,65 и 4,41 мес, годовичная выживаемость – 18% и 2% соответственно при лечении гемцитабином и 5-фторурацилом; разница по всем показателям была статистически значимой; переносимость лечения удовлетворительной [8]. На основании этих данных гемцитабин стал рассматриваться как современный стандарт химиотерапии диссеминированного РПЖ сначала в Северной Америке, а затем и в Европе [43].

Дальнейшие исследования были направлены на оптимизацию использования гемцитабина за счет модификации режимов его введения (дозы и длительности инфузии) и комбинирования с другими цитостатиками.

Метаболизм гемцитабина является дозозависимым процессом, и избыточная его концентрация может оказывать негативное воздействие. Изучение фармакодинамики показало, что оптимальной скоростью инфузионного введения препарата является 10 мг/м²/мин. В работе M.Tempero и соавт. проведено сравнение двух режимов использования гемцитабина: стандартной 30-минутной инфузии в дозе 2200 мг/м² и пролонгированной инфузии с фиксированной скоростью 10 мг/м²/мин в дозе 1500 мг/м². Годичная выживаемость оказалась выше в группе больных, получавших меньшую дозу препарата в виде пролонгированной инфузии (28,8% и 5%) [52]. Таким образом, с одной стороны, показаны преимущества пролонгированной инфузии с постоянной скоростью 10 мг/м²/мин, а с другой стороны, доказана нецелесообразность эскалации дозы гемцитабина.

Что касается комбинаций, то оказалось, что добавление к гемцитабину 5-фторурацила в виде струйной ин-

фузии не улучшает результаты монотерапии гемцитабином [5].

Гемцитабин активно изучается в комбинации с новыми цитостатиками. Основные итоги работ последних лет представлены в табл. 4.

Необходимо подчеркнуть, что в современных работах используются более строгие критерии оценки противоопухолевого эффекта, чем в 70–80-е годы. В связи с этим увеличение годовичной выживаемости до 30% можно рассматривать как некоторый прогресс в лечении этой патологии даже притом, что в большинстве исследований непосредственная эффективность комбинаций не превысила 20%. Эти данные позволяют надеяться на то, что комбинации гемцитабина с новыми препаратами окажутся более эффективными, чем в монотерапии.

Действительно на ASCO 2003 г. опубликованы данные двух рандомизированных исследований III фазы. В одном из них монотерапия гемцитабином (1000 мг/м² в 1, 8, 15-й дни; интервал между курсами 4 нед; 99 больных) сравнивалась с комбинацией гемцитабина и цисплатина (1000 мг/м² и 50 мг/м² в 1, 8, 15-й дни; интервал между курсами 4 нед; 96 больных). Медианы продолжительности безрецидивного периода (2,8 мес и 5,4 мес; p<0,01) и продолжительности жизни (6,0 мес и 8,3 мес; p=0,046) были существенно больше в группе комбинированной химиотерапии. Токсичность лечения, за исключением тошноты и рвоты, в обеих группах была сопоставимой [20].

Комбинация гемцитабина с иринотеканом (1000 мг/м² и 100 мг/м² в 1-й и 8-й дни; интервал между курсами 3 нед; 180 больных) чаще индуцировала объективные противоопухолевые эффекты (16,5% и 4,4%; p<0,001) по сравнению с монотерапией гемцитабином (1000 мг/м² еженедельно 7–8 введений, далее в 1, 8-й и 15-й дни, интервал между курсами 4 нед; 180 больных); преимуществ

Таблица 4

Эффективность режимов на основе гемцитабина при РПЖ (цит. по Rao S. and Cunningham D., 2002) [43]

Автор, число больных	Режим	Объективные эффекты, %	Одногодичная выживаемость, %	Клиническое улучшение, %
Cascinu, 2000; n=34	5-фторурацил 600 мг/м ² в 1, 8-й дни гемцитабин 1500 мг/м ² 1, 8-й дни инфузия 150 мин; каждые 3 нед	15	–	17
Di Constanzo, 2000; n=40	5-фторурацил 200 мг/м ² длительная инфузия в 1–24-й дни, Гемцитабин 1000 мг/м ² еженедельно 7 введений, далее еженедельно по 3 введения с интервалом в 1 нед; Гемцитабин 1000 мг/м ² еженедельно 7 введений, далее еженедельно по 3 введения с интервалом в 1 нед	19	–	–
		10	–	–
Scheithauer, 2002; n=83	Гемцитабин 2200 мг/м ² в 1-й день каждые 2 нед (n=42) Гемцитабин 2200 мг/м ² в 1-й день, капецитабин 2500 мг/м ² в 1–7-й дни каждые 2 нед (n=41)	14 (разница статистически не значима)	–	33
		17	–	48,4
Louvet, 2002; n=64	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й день пролонгированная инфузия, оксалиплатин 100 мг/м ² во 2-й день каждые 2 нед	30,6	36	40
Rocha Lima, 2002; n=45	Гемцитабин 1000 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, иринотекан 100 мг/м ² в 1-й и 8-й дни; каждые 3 нед	20	27	–
Kindler, 2002; n=42	Гемцитабин 1250 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, Пеметрексед 500 мг/м ² в 8-й день; каждые 3 нед	15	29	15
Wein, 2002; n=23	5-фторурацил 2000 мг/м ² 24-часовая инфузия еженедельно, Гемцитабин 1000 мг/м ² еженедельно по 3 введения с интервалом в 1 нед	9	30	–
Lutz, 2002; n=96	Гемцитабин 800 мг/м ² в 1-й и 8-й дни, доцетаксел 85 мг/м ² в 8-й день, каждые 3 нед (n=49), Доцетаксел 75 мг/м ² в 1-й день, цисплатин 75 мг/м ² в 1-й день, каждые 3 нед (n=47)	16	–	–
		16	–	–

какого-либо режима в показателях безрецидивной и общей выживаемости выявлено не было [44].

Обнаружение рецепторов половых стероидных гормонов в ткани опухоли поджелудочной железы стало предпосылкой к изучению эффективности гормонотерапии РПЖ. Предположения о гормоночувствительности клеток аденокарциномы поджелудочной железы нашли подтверждение в эксперименте, что и послужило основанием для изучения в клинике целого ряда препаратов эндокринной направленности (LHRH-аналоги, октреотид, тамоксифен, флютаמיד). К сожалению, эти работы не увенчались успехом. Однако, несмотря на отсутствие объективных противоопухолевых эффектов и минимальные сроки жизни больных (3–8 мес), исследования в этом направлении продолжают [15].

Перспективным направлением исследований при РПЖ, безусловно, является оценка роли новых групп препаратов, в том числе ингибиторов фарнезилтрансферазы, рецепторов тирозинкиназы, металлопротеиназ, ангиогенных факторов и др.

Сегодня монотерапия гемцитабином (1000 мг/м² внутривенно 30-минутная инфузия в 1, 8-й и 15-й дни с интервалом 2 нед) может рассматриваться как стандарт первой линии химиотерапии диссеминированного рака поджелудочной железы. При отсутствии гемцитабина возможно использование одного из приведенных выше режимов введения 5-фторурацила.

Неудовлетворительные результаты хирургического лечения РПЖ стимулировали изучение роли лекарствен-

ной терапии в адъювантном и неoadъювантном лечении РПЖ. Результаты серии ретроспективных и проспективных работ показали, что химиотерапия в сочетании с лучевой терапией улучшает показатели выживаемости больных, перенесших оперативное вмешательство. В большинстве исследований в качестве лекарственного компонента адъювантной терапии был использован 5-фторурацил или комбинации на его основе [15]. Вопрос о том, является ли сочетание химиотерапии и лучевой терапии оптимальным вариантом адъювантного лечения при РПЖ, в соответствующих проспективных исследованиях пока не изучен. Согласно результатам большинства исследований с участием больных нерезектабельным РПЖ сочетание лучевой терапии и химиотерапии 5-фторурацилом превосходит по эффективности каждый из этих методов, взятый в отдельности [22, 26].

К сожалению, небольшой процент операбельности на момент установления диагноза делает адъювантную терапию при РПЖ мало востребованной: реальную пользу от ее проведения можно ожидать примерно у 4% больных. В связи с этим появился интерес к неoadъювантной терапии, основной целью которой является увеличение количества больных, которым может быть проведено оперативное лечение. Анализ работ по неoadъювантной терапии также показал преимущества совместного использования лучевого и лекарственного (комбинации на основе 5-фторурацила) методов по сравнению с каждым из методов, взятых в отдельности [8]. В некоторых работах удалось показать существенное улучшение с помо-

чью неоадьювантной химиолучевой терапии отдаленных результатов лечения [47]. Определенные надежды на повышение эффективности этих методов также связаны с появлением гемцитабина, роль которого в адьювантном и неоадьювантном лечении РПЖ в настоящее время оценивается. Несмотря на то, что адьювантная и неоадьювантная терапия не являются сегодня стандартными при РПЖ, они, несомненно, заслуживают дальнейшего изучения [2].

Первичный (гепатоцеллюлярный) рак печени (ГЦР). Хирургическое вмешательство является единственным методом, способным излечить больного ГЦР, при этом только 10–25% больных являются операбельными. Более чем у 80% больных, перенесших радикальную резекцию, в дальнейшем развиваются рецидивы заболевания. Продолжительность жизни больных с распространенным процессом исчисляется несколькими месяцами [23]. Особенности ведения больных ГЦР определяются двумя сосуществующими проблемами: наличием самой злокачественной опухоли и серьезными нарушениями функции печени, которые обнаруживаются у большинства больных. Стандарты лекарственной терапии ГЦР отсутствуют. Более того, многие специалисты считают проведение химиотерапии при ГЦР нецелесообразным в силу ее низкой эффективности и неспособности существенным образом влиять на выживаемость. Между тем, потенциальная возможность достижения симптоматического эффекта с помощью химиотерапии делает оправданной попытку ее проведения [1]. Эффективность различных цитостатиков при ГЦР представлена в табл. 5.

Наиболее популярными при лечении ГЦР препаратами являются антрациклины и антрахиноны: доксорубицин, 4-эпидоксорубицин, митоксантрон, эффективность которых составляет ~15–20%. В литературе описаны даже случаи полных регрессий при их применении, однако, продолжительность ремиссий была невелика [24]. Основной химиотерапии при ГЦР является **доксорубицин**, эффективность которого, по обобщенным данным 13 исследований, составляет ~20% с медианой продолжительности жизни 4 мес [39]. Сведения относительно способности доксорубицина влиять на продолжительность жизни противоречивы. С одной стороны, в проспективном рандомизированном исследовании с участием 60 больных показано увеличение продолжительности жизни с 7 нед до 11 нед при лечении доксорубицином в сравнении с группой наблюдения (без противоопухолевой терапии) [28]. С другой стороны, анализ данных 5 других исследований не выявил улучшения показателей выживаемости у больных, получавших доксорубицин [33].

Комбинированная химиотерапия как будто позволяет несколько чаще добиваться объективных противоопухолевых эффектов, однако, существенного увеличения продолжительности жизни при этом также не отмечается. Аналогично ситуации с поджелудочной железой, сравнение эффективности различных режимов по данным работ прошлых лет представляет значительные трудности, так как по большей части они представлены нерандомизированными исследованиями II фазы с методически разнообразными подходами к оценке противоопухолевых эффектов. Некоторые результаты изучения режимов комбинированной химиотерапии представлены в табл. 6.

Таблица 5
Эффективность некоторых химиопрепаратов при ГЦР (цит. по Johnson P.J., 2002) [23]

Автор	Препарат	Число больных	Объективные эффекты, %
Damrongak, 1973	Винбластин	25	8
Johnson, 1978	Доксорубицин	44	32
Chlebowski, 1984	Доксорубицин	52	11
Melia, 1983	Этопозид	24	13
Hochster, 1985	4-эпидоксорубицин	18	17
Dunk, 1985	Митоксантрон	22	27
Falkson, 1987	Цисплатин	35	17
Lin, 1993	Ифосфамид	17	0
Chao, 1998	Паклитаксел	20	0
Ruff, 1998	Клофазимин	30	10
Mok, 1999	Нолатрексед	37	0
Yeo, 1999	Липосомальный доксорубицин	14	0
Lozano, 2000	Капецитабин	37	13

Таблица 6
Эффективность режимов системной комбинированной химиотерапии при ГЦР (цит. по Johnson P.J., 2002) [23]

Автор	Режим	Число больных	Объективные эффекты, %
Al-Idrisi, 1982	Доксорубицин + 5-фторурацил + митомицин	40	13
Falkson, 1984	Доксорубицин + 5-фторурацил + метил-CCNU	38	21
Ravry, 1984	Доксорубицин + блеомицин	60	16
Patt, 1993	5-фторурацил + интерферон	28	18
Porta, 1995	5-фторурацил + лейковорин	25	28
Ji, 1996	Цисплатин + интерферон-α2b	30	13,3
Bobbio-Pallavicini, 1997	4-эпидоксорубицин + этопозид	36	39
Leung, 1999	Цисплатин + 5-фторурацил + доксорубицин + интерферон-α2b	50	26

В целом непосредственная эффективность комбинированных режимов химиотерапии чуть выше, чем монотерапии и составляет ~20–30%.

Благоприятными прогностическими факторами в отношении эффективности химиотерапии являются общее удовлетворительное состояние больного, сохранная функция печени (нормальный уровень билирубина), отсутствие портального тромбоза, цирроза печени, возраст менее 60 лет [25, 40].

С целью повышения эффективности химиотерапии при ГЦР в 70–80-х годах было начато изучение внутриартериального введения цитостатиков, которое позволяет значительно увеличить концентрацию химиопрепарата непосредственно в опухоли без существенного усиления системной токсичности. Оптимальными для внутриартериального введения являются препараты, выделяющиеся преимущественно с желчью и имеющие короткий период полураспада. Результаты исследований II фазы по изучению эффективности внутриартериальной химиотерапии представлены в табл. 7.

Оказалось, что доксорубин обладает большей активностью при внутриартериальном введении по сравнению с внутривенным. Относительно высокая эффективность отмечена также при использовании аналога 5-фторурацила – 5-FUDR. Несмотря на многообещающие непосредственные результаты, широкое применение внутриартериальной химиотерапии лимитируется высокой частотой холангитов и миелосупрессии. Кроме того, зачастую методика внутриартериального введения препаратов требует хирургической имплантации специальных систем, что не всегда возможно из-за общего состояния больных, в частности сопутствующего цирроза печени.

Наряду с различными вариантами химиотерапии, для системного воздействия при ГЦР используются такие методы, как иммуно- и гормонотерапия. Наибольшее число исследований по иммунотерапии проведены с использованием α - и β -интерферонов. Высокие дозы α -интерферона (18–50 МЕ/м² 3 раза в неделю) проявили более высокую эффективность и меньшую токсичность по сравнению с доксорубицином, а также лучше контролировали симптомы заболевания и позволили увеличить сроки жизни

ни в сравнении с поддерживающей терапией. Вместе с тем, медиана продолжительности жизни не превысила 14,5 нед [15]. В исследованиях последних лет предпочтение отдается низким, менее токсичным, дозам интерферонов в комбинации с цитостатиками. Одним из сравнительно эффективных режимов является комбинация α -интерферона с цисплатином, доксорубицином и 5-фторурацилом, позволившая T.V. Leung и соавт. достичь объективных противоопухолевых эффектов у 26% больных [29].

Применение гормонотерапии у больных ГЦР базируется на факте обнаружения рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевых клетках. Наиболее хорошо изученным эндокринным препаратом при ГЦР является тамоксифен. Механизм его действия у этой категории больных не ограничивается только антиэстрогенным влиянием. Тамоксифен, как известно, способен реверсировать ген множественной лекарственной устойчивости, повышенная экспрессия которого характерна для ГЦР и, возможно, объясняет его резистентность к различным вариантам лекарственной терапии. В целом результаты изучения противоопухолевой активности тамоксифена при ГЦР противоречивы: серия работ свидетельствует о его способности существенно улучшать показатели выживаемости, в то время как в других исследованиях не выявлено преимуществ по сравнению с плацебо. В любом случае тамоксифен, по-видимому, не имеет самостоятельного значения при ГЦР [15]. Попытки его сочетания с химиопрепаратами (доксорубицином) в условиях рандомизированного сравнения также не дали положительных результатов [34]. Данные относительно антиандрогенной терапии также невыразительны и носят предварительный характер. В целом итоги изучения эндокринных препаратов при хорошей теоретической базе пока не дали реальных клинических результатов.

Определенные надежды на улучшение результатов лечения ГЦР следует связывать с появлением новых противоопухолевых препаратов, среди которых стоит отметить паклитаксел, липосомальный доксорубин, капецитабин, иринотекан, гемцитабин, оксалиплатин и др. ГЦР является также потенциальной мишенью для воздействия генной терапии.

Таблица 7
Эффективность внутриартериальной химиотерапии при ГЦР (цит. по DeVita V.T. и соавт., 2001) [15]

Автор	Число больных	Препараты	Объективные эффекты, %
Ansfield, 1971	11	5-фторурацил	27
Misra, 1977	13	5-фторурацил, митомицин С	69
Kinami, 1978	14	Митомицин С	50
Wellwood, 1979	28	FUDR	54
Olweny, 1980	10	Доксорубин	60
Cheng, 1982	16	Цисплатин	19
Urist and Balch, 1984	13	Доксорубин	47
Shildt, 1984	30	FUDR, доксорубин, стрептозотоцин	10
Atiq, 1992	10	FUDR, митомицин С, интерферон	50
Patt, 1994	29	FUDR, лейковорин, доксорубин, цисплатин	41
Carr, 1998	26	Цисплатин	42
Urabe, 1998	15	Метотрексат, 5-фторурацил, цисплатин, интерферон	47
Okuda, 1999	31	Цисплатин, 5-фторурацил	29

Сегодня для проведения системной лекарственной терапии ГЦР могут быть рекомендованы режимы на основе доксорубицина, например:

- доксорубицин 60–75 мг/м² внутривенно в 1-й день,
- 5-фторурацил 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни или по 500 мг/м² с 1-го по 4-й дни;

интервал между курсами – 3 нед [3].

Что касается адъювантной лекарственной терапии, то сегодня мы не располагаем убедительными данными о возможности улучшения результатов лечения ГЦР с помощью адъювантной системной химиотерапии, химиоэмболизации или иммунотерапии [26].

Рак желчных протоков (холангиоцеллюлярный рак, ХЦР) и рак желчного пузыря (РЖП). Целый ряд различных противоопухолевых препаратов и их комбинаций были оценены при ХЦР и РЖП в небольших нерандомизированных исследованиях (табл. 8).

Полученные результаты противоречивы (от 0 до 47% частичных регрессий) и не дают оснований рекомендовать какой-либо из приведенных выше режимов как стандартный. В последние годы появляются данные рандомизированных исследований с участием новых противоопухолевых препаратов. В частности, G.V.Kornek и соавт. [27] сравнили два режима химиотерапии на основе митомидина при распространенном раке желчевыводящих путей: 1) митомидин 8 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 2000 мг/м² в 1-й и 15-й дни и 2) митомидин 8 мг/м² в 1-й день + капецитабин 2000 мг/м² в 1–14-й дни; интервал между курсами в обеих группах составлял 4 нед, планировалось 6 курсов лечения. Переносимость химиотерапии в сравниваемых группах была удовлетворительной: гематологическая токсичность III–IV степени отмечена у 17% больных. Объективные эффекты достигнуты у 5/25 (20%) больных в

группе митомидина и гемцитабина и у 8/26 (31%) больных в группе митомидина и капецитабина; медиана безрецидивной выживаемости в этих группах составила 4,2 мес и 5,3 мес, а медиана общей выживаемости – 6,7 мес и 9,25 мес соответственно. По мнению авторов, комбинация митомидина и капецитабина представляет больший интерес для дальнейшего изучения при опухолях билиарного тракта [27].

Рак печеночно-поджелудочной ампулы (Фатерова сосочка) является редкой патологией, поэтому работы, посвященные химиотерапии, единичны. Сообщается об эффективности митомидина С (15%), комбинаций митомидина С с ифосфамидом и 5-фторурацилом (25%), 5-фторурацила с цисплатином (31%) [4, 12, 46].

Очевидно, нет необходимости еще раз подчеркивать тот факт, что результаты специфической лекарственной терапии при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны остаются весьма скромными, а темпы наращивания ее потенциала невелики, несмотря на появление большого количества новых противоопухолевых средств с различными механизмами действия. Особенно остро ощущается недостаток данных соответствующих рандомизированных исследований, которые позволили бы выработать обоснованные стандарты лекарственного лечения. Вместе с тем с помощью лекарственной терапии удастся не только достичь существенного уменьшения размеров опухоли у части больных, но и добиться симптоматического улучшения даже при отсутствии объективных противоопухолевых эффектов, что делает оправданной попытку ее проведения. С учетом паллиативного характера системной терапии при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны следует помнить о необходимости соблюдения баланса между пользой лечения и тяжестью побочных реакций.

Таблица 8

Эффективность различных режимов химиотерапии при ХЦР и РЖП (цит. по DeVita V.T. с соавт., 2001) [15]

Автор	Число больных	Режим	Частичная регрессия
Davis, 1974	23	5-фторурацил	3 (13%)
Haskell, 1980	17	5-фторурацил	2 (11%)
Falkson, 1985	30	5-фторурацил	3 (10%)
Crooke, 1976	15	Митомидин С	7 (47%)
Taal, 1993	30	Митомидин С	3 (10%)
Okada, 1994	13	Цисплатин	1 (8%)
Jones, 1996	14	Паклитаксел	0
Mezger, 1997	11	Гемцитабин	0
Raderer, 1999	19	Гемцитабин	3 (16%)
Falkson, 1985	26	5-фторурацил + стрептозотозин	2 (8%)
Falkson, 1985	31	5-фторурацил + MeCCNU	3 (10%)
Patt, 1996	18	5-фторурацил + интерферон	6 (34%)
Chen, 1998	18	5-фторурацил (высокие дозы) + лейковорин	6 (33%)
DeGusmao, 1998	14	5-фторурацил + гемцитабин	6 (43%)
Rougier, 1995	18	5-фторурацил + цисплатин (продолжительная инфузия)	6 (24%)
Di Lauro, 1997	15	5-фторурацил + цисплатин + эпирубицин	5 (33%)
Harvey, 1984	13	5-фторурацил + митомидин С + доксорубицин	4 (31%)
Sanz-Altamira, 1998	14	5-фторурацил + лейковорин + карбоплатин	3 (21%)
Raderer, 1999	20	5-фторурацил + лейковорин + митомидин С	5 (25%)
Hall, 1979	8	Доксорубицин + BCNU + тегафур	3 (38%)
Isacoff, 1993	7	5-фторурацил + митомидин С + доксорубицин (продолжительная инфузия)	3 (43%)
Kajanti, 1994	22	5-фторурацил + лейковорин + метотрексат + эпирубицин	0

Литература

1. Бредер В.В. Лекарственное лечение первичного рака печени // Материалы VII Рос. онкол. конгр. – М., 2003. – С. 165-168.
2. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. – М., 2003. – 256 с.
3. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2000. – 384 с.
4. Abad A, Rosell R, Barnadas A. 5-fluorouracil, ifosfamid and mitomycin combination for pancreatic-biliary tumors // Ann. Oncol. – 1991. – Vol. 2 – 153 p.
5. Berlin J. A phase III study of gemcitabine in combination with 5-FU vs. gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma (E2297): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial // Proc. ASCO. – 2001. – Vol. 20. – P. 127 (Abstr. 505).
6. Bukowski R.M. Role of chemotherapy in patients with adenocarcinoma of the pancreas // Adv. Oncol. – 1995. – Vol. 11. – 25 p.
7. Bukowski R.M., Balcerzak S.P., O'Bryan R.M. et al. Randomized trial of 5-FU and mitomycin C with or without streptozotocin for advanced pancreatic cancer // Cancer. – 1983. – Vol. 2. – P. 1577-1582.
8. Burris H.A. III, Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 2403-2413.
9. Buroker T. et al. 5-FU infusion with mitomycin C vs 5-FU infusion with methylCCNU in the treatment of advanced upper gastrointestinal cancer: a Southwest Oncology Group Study // Cancer. – 1979. – Vol. 42. – P. 1228-1233.
10. Carter S.K., Comis R.L. The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment // Canc. Treat. Rev. – 1975. – Vol. 2. – P. 193-214.
11. Charles A., Heider A., Steffens F. et al. 5-fluorouracil/cisplatin in the treatment of advanced pancreatic cancer // Proc. ASCO. – 1999. – 1076 p.
12. Crooke S.T., Bradner W.T. Mitomycin C: A review // Canc. Treat. Rep. – 1976. – Vol. 2. – P. 121-139.
13. Cullinan S., Moertel C.G., Wieand H.S. et al. A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma // Cancer. – 1990. – Vol. 65. – P. 2207-2212.
14. DeCaprio J.A., Mayer R.J., Gonin R. et al. 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. – Vol. 9. – P. 2128-2133.
15. DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer: principles and practice of oncology. 6th Edition. – Lippincott: Williams and Wilkins, 2001.
16. Di Costanzo F. Fluorouracil plus folinic acid vs fluorouracil, folinic acid and ifosfamide in advanced pancreatic cancer: a randomized phase II trial of the Italian Oncology Group for clinical research. Proc. 2nd Int. Conf. Biol. Prev. Treat. Gastr. Malign., – 1995. – 88 p.
17. Ducreux M., Rougier P., Pignon J.P. et al. A randomized trial comparing 5-FU and 5-FU plus cisplatin in advanced pancreatic carcinoma // Ann. Oncol. – 2002. – Vol. 13. – P. 1185-1191.
18. Glimelius B., Hoffman K., Sjoden P. et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic cancer and biliary cancer // Ann. Oncol. – 1996. – Vol. 7. – P. 593-600.
19. Hansen R., Quebbeman E., Ritch P. et al. Continuous 5-fluorouracil infusion in carcinoma of the pancreas: a phase II study // Amer. J. Med. Sci. – 1998. – Vol. 295. – 91 p.
20. Heinemann V., Quietzsch D., Gieseler F. et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in pancreatic carcinoma // Proc. ASCO. – 2003. – Vol. 22. abstr. 1003.
21. Hocher H., Green M.D., Speyer J.L. et al. Activity of epirubicin in pancreatic carcinoma // Canc. Treat. Rep. – 1986. – Vol. 70. – P. 299-300.
22. Janes R.H., Niederhuber J.E., Chmiel J.S. et al. National patterns of care for pancreatic cancer. Results of a survey by the Commission on Cancer // Ann. Surg. – 1996. – Vol. 223 (3). – P. 261-272.
23. Johnson P.J. Is there a role for systemic therapy in hepatocellular carcinoma, and if so can we assess response? // ASCO, 2002. – Educational book. – P. 310-315.
24. Johnson P.J., Thomas H., Williams R. et al. Induction of remission in hepatocellular carcinoma with doxorubicin // Lancet. – 1978. – Vol. 1. – P. 1006-1009.
25. Johnson P.J., Alexopoulos A.T., Johnson R.D. et al. Significance of serum bilirubin in response of hepatocellular carcinoma to doxorubicin // J. Hepatol. – 1986. – Vol. 3. – P. 149-153.
26. Kelsen D.P., John M.D., Levin B. et al. Gastrointestinal oncology. Principles and Practice. – Lippincott: Williams and Wilkins, 2002.
27. Kornek G.V., Schuell B., Laengle F. et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomized phase II trial // Ann. Oncol. – 2004. – Vol. 15. – P. 478-483.
28. Lai C.L., Wu P.C., Chan G.C. et al. Doxorubicin vs no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial // Cancer. – 1988. – Vol. 62. – P. 479-483.
29. Leung T.V., Lau W.Y., Ho S.K. et al. Final report on a II phase study of combination cisplatin, interferon- α doxorubicin and 5-fluorouracil for inoperable hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 227A.

30. *Maiello E, Gebbia V, Giuliani F. et al.* ELFE (etoposide, folinic acid, 5-fluorouracil and epirubicin) regimen in the treatment of advanced pancreatic cancer // Proc. ECCO-9. – 1997. – Vol. 280. – 1270 p.
31. *Maisey N, Chau I, Norman A. et al.* A randomized trial of protracted venous infusion 5-fluorouracil with or without mitomycin C in advanced pancreatic cancer // Proc. ASCO. – 2001. – 507 p.
32. *Mallinson C.N., Rake M.O., Cocking J.B. et al.* Chemotherapy in pancreatic cancer: results of a controlled prospective and randomized trials // Brit. Med. J. – 1980. – Vol. 281. – P. 1589-1591.
33. *Mathurin P., Rixe O., Carbonell N. et al.* Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma – an impossible meta-analysis? // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1998. – Vol. 12. – P. 111-126.
34. *Melia W.M., Johnson P.J., Williams R.* Controlled clinical trial of doxorubicin and tamoxifen vs doxorubicin alone in hepatocellular carcinoma // Cancer. Treat. Rep. – 1987. – Vol. 71. – 1213 p.
35. *Moertel C.G.* Chemotherapy of gastrointestinal Cancer // Clin. Gastr. – 1976. – Vol. 5. – P. 777-793.
36. *Moertel C.G., Rubin J., O'Connell M.J. et al.* A phase II study of combined 5-fluorouracil, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced upper gastrointestinal adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. – 1986. – Vol. 4. – P. 1053-1057.
37. *Moertel C.G., Schutt A., Reitemeier R.J. et al.* Therapy for gastrointestinal cancer with the nitrosoureas alone and in drug combination // Canc. Treat. Rep. – 1976. – Vol. 60. – P. 729-732.
38. *Munzone E., Nole F., De Brand E. et al.* ECF (epirubicin, cisplatin, fluorouracil) in pancreatic carcinoma: a promising approach // Proc. ASCO. – 1997. – 1062 p.
39. *Nerestone S.R., Ibde D.C., Freidman M.A.* Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions // Cancer. Treat. Rev. – 1988. – Vol. 15. – P. 1-31.
40. *Okada S.* Chemotherapy in hepatocellular carcinoma // Hepatogastroenterology. – 1998. – Vol. 45. – P. 1259-1263.
41. *Oster M.W., Gray R., Panasci L. et al.* Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. A comparison of 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin (FAM) with 5-fluorouracil, streptozotocin and mitomycin (FSM) // Cancer. – 1986. – Vol. 57. – P. 29-33.
42. *Palmer K.R., Kerr M., Knowles G. et al.* Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma // Brit. J. Surg. – 1994. – Vol. 81. – 882 p.
43. *Rao S., Cunningham D.* Advanced pancreatic cancer – 5 years on // Ann. Oncol. – 2002. – Vol. 13 (№8). – P. 1165-1168.
44. *Rocha Lima C.M.S., Rotche R., Jeffery M. et al.* A randomized phase III study comparing efficacy and safety of gemcitabine and irinotecan to gemcitabine alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy // Proc. ASCO. – 2003. – Vol. 22. Abstr.1005.
45. *Rougier P., Zarba J.J., 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. – Vol. 4. – 333 p.
46. *Rougier P., Fandi A., Ducreux M. et al.* Demonstrated efficiency of 5-fluorouracil continuous infusion and cisplatin in patients with advanced biliary tract carcinoma // Proc. ASCO. – 1995. – Vol. 14 – 205 p.
47. *Sasson A.R., Wetherington R.W., Hoffman J.P. et al.* Neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the pancreas: hystopatologic effect and analysis of outcome // Proc. ASCO. – 2001. – 621 p.
48. *Scheithauer W., Pfeffel F., Komek G. et al.* A phase II trial of PALA in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and recombinant alpha-2b interferon in advanced adenocarcinoma of the pancreas // Cancer. – 1992. – Vol. 70. – P. 1864-1866.
49. *Schmall S., Macdonalds J.S.* Chemotherapy of adenocarcinoma of the pancreas // Sem. Oncol. – 1996. – Vol. 23 №2. – P. 22-228.
50. *Smith F.P., Hoib D.F., Levin B. et al.* 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-c (FAM) chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the pancreas // Cancer. – 1980. – Vol. 46. – 2014 p.
51. *Tajiri H., Yashimori M., Okazaki N. et al.* Phase II study of continuous infusion of 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer // Oncology. – 1991. – Vol. 48. – 18 p.
52. *Tempero M., Plunkett W.* Randomized phase II trial of dose intense gemcitabine by standard infusion vs fixed dose rate in metastatic pancreatic adenocarcinoma // Proc. ASCO. – 1999. – Vol. 18. – P. 273 (Abstr. 1048).
53. The Gastrointestinal Tumor Study Group: Phase II studies of drug combinations in advanced pancreatic carcinoma: fluorouracil plus doxorubicin plus mitomycin C and two regimens of streptozotocin plus mitomycin C plus fluorouracil // J. Clin. Oncol. – 1986. – Vol. 4. – 1974 p.
54. *Pazdur R., Ajani J.J., Abuzzese J.L. et al.* Phase II evaluation of fluorouracil and recombinant a-interferon in previously untreated patients with pancreatic adenocarcinoma // Cancer. – 1992. – Vol. 70. – P. 2073-2076.
55. *Wiggans R.G., Wooley P.V., Macdonalds J.S. et al.* Phase II trial of streptozotocin, mitomycin C and 5-fluorouracil (SMF) in the treatment of advanced pancreatic cancer // Cancer. – 1978. – Vol. 41. – P. 387-391.
56. *Wils J., Bleiberg H., Blijham G. et al.* Phase II study of epirubicin in advanced adenocarcinoma of the pancreas // Europ. J. Canc. Clin. Oncol. – 1985. – Vol. 21. – P. 191-194.
57. *Yip D., Halford S., Karapetis C. et al.* A phase II trial of caelyx in the treatment of advanced pancreatic carcinoma // Proc. ASCO. – 1999. – 1177 p.

Поступила в редакцию 20.05.2004 г.