

# ПЕРВЫЙ ОПЫТ СЕЛЕКТИВНОГО ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОДИСПЕРСТНОГО АЛЬБУМИН СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ПАКЛИТАКСЕЛА (АБРАКСАНА) У БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А. В. Павловский** – д.м.н., главный научный сотрудник

\***А. А. Стаценко** – врач-хирург

**С. А. Попов** – к.м.н., зав. отд. хирургии

**А. А. Поликарпов** – д.м.н., главный научный сотрудник

**В. Е. Моисеенко** – врач-хирург

**И. Г. Карданова** – врач-хирург

*ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации*

*197758 Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, 70*

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- внутриартериальная химиотерапия
- нанодисперстный альбумин стабилизированный паклитаксел
- Абраксан
- масляная химиоэмболизация,
- рак поджелудочной железы.

## АННОТАЦИЯ:

**Цель:** провести анализ первого опыта и оценить переносимость внутриартериального применения препарата Абраксан при масляной химиоэмболизации у больных аденокарциномой поджелудочной железы.

**Материал и методы:** в период с января по август 2018 г на базе ФГБУ РНЦ РХТ им. ак. А.М. Гранова 19 больных гистологически верифицированной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы получили лечение в объеме внутриартериальной масляной химиоэмболизации с применением препарата Абраксан.

**Результаты:** у 14(73,6%) больных проявлялся умеренный болевой синдромом, не сопровождавшийся выраженными лабораторными изменениями, на фоне стандартной консервативной профилактики. В 5(26,4%) наблюдениях, у больных отмечались клинико-лабораторные признаки постэмболизационного синдрома, который расценивался как нежелательные явления противоопухолевой терапии 3 степени, проявившийся клинико-лабораторными признаками острого панкреатита легкой степени, во всех случаях купированного консервативно.

Лечение постэмболизационного синдрома продолжалось до 7 суток, до полного лабораторного купирования, заключающееся в снижении активности амилазы крови и диастазы мочи до нормальных значений. Во всех случаях постэмболизационный синдром был купирован консервативно. У описанных 5(26,4%) больных нежелательные явления в.а. ХЭ расценивались как постэмболизационный панкреатит легкой степени.

При оценки активности опухоли, у 9(90%) больных, с изначально повышенным онкомаркером СА 19-9, отмечено его снижение в среднем на 39%.

Следующим этапом всем больным локализованными формами опухоли было выполнено оперативное лечение в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (n=13) в срок от 7 до 15 суток после в.а. ХЭ.

**Заключение:** Процедуру масляной химиоэмболизации с препаратом Абраксан можно считать безопасной при соблюдении дозировок масляного рентгеноконтрастного препарата Липиодол. Отмечена тенденция к снижению уровня онкомаркера СА 19-9 крови у больных, после проведения процедуры.

*Для цитирования:* Павловский А.В., Стаценко А.А., Попов С.А., Поликарпов А.А., Моисеенко В.Е., Карданова И.Г. «ПЕРВЫЙ ОПЫТ СЕЛЕКТИВНОГО ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАНОДИСПЕРСТНОГО АЛЬБУМИН СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ПАКЛИТАКСЕЛА (АБРАКСАНА) У БОЛЬНЫХ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ». Журнал «Диагностическая и интервенционная радиология». 2019;13(1):59–64.

## THE FIRST EXPERIENCE OF SELECTIVE INTRA-ARTERIAL INJECTION OF ALBUMIN-BOUND PACLITAXEL (ABRAXANE) IN PATIENTS WITH PANCREATIC ADENOCARCINOMA

**Pavlovskii A.V.** – MD, PhD, professor

\***Statsenko A.A.** – MD

**Popov S.A.** – MD, PhD

**Polikarpov A.A.** – MD, PhD, professor

**Moiseenko V.E.** – MD

**Kardanova I.G.** – MD

*Federal State Institution «Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies» named after academician A.M. Granov of the Russian Federation Ministry of Health*

*70, Leningradskaya str., p. Pesocnyii, Saint-Petersburg, Russian Federation, 197758*

\*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Стаценко Андрей Анатольевич (Statsenko Andrey Anatol'evich), e-mail: statsenko\_a@mail.ru

**KEY-WORDS:**

- intra-arterial chemotherapy
- albumin-bound paclitaxel
- Abraxane
- oil chemoembolization
- pancreatic cancer

**ABSTRACT:**

**Aim:** was to analyze the first experiment and estimate the tolerability of intra-arterial use of the Abraxane in oil chemoembolization in patients with pancreatic adenocarcinoma.

**Material and methods:** for the period January 2018 – August 2018 r on the basis of the FSCU RIS RHT named after academician A.M. Granov, 19 patients with histologically verified ductal adenocarcinoma of the pancreas received treatment: intra-arterial oil chemoembolization with the use of the Abraxane.

**Results:** in 14 (73.6%) patients appeared mild pain syndrome that was not accompanied by marked laboratory changes, against the background of standard conservative prophylaxy. In 5 (26.4%) cases, patients had clinical and laboratory signs of postembolization syndrome, which was regarded as adverse events of grade 3 antitumor therapy, manifested by clinical and laboratory signs of mild acute pancreatitis, treated in all cases conservatively.

The treatment of the postembolization syndrome lasted up to 7 days, until complete laboratory markers normalization, consisting in reducing the activity of blood amylase and urinary diastase to normal values. In all cases, postembolization syndrome was stopped conservatively. In described 5 (26.4%) patients, adverse events of intra-arterial oil chemoembolization were regarded as mild postembolization pancreatitis. After treatment, a decrease in the tumor marker CA 19–9 was observed in 9 (90%) patients.

At the next stage, all patients with localized forms of the tumor underwent surgical treatment in the volume of pylorus-preserving pancreatoduodenal resection (n = 13) from 7 to 15 days after intra-arterial oil chemoembolization.

**Conclusion:** the procedure of oil chemoembolization with Abraxane can be considered as safe if dosages of the oil radiopaque drug Lipiodol are adequate. There was a tendency to a decrease in the level of the tumor marker CA 19-9 in the blood of patients after the procedure.

**Введение**

Лечение протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ) остается нерешенной проблемой современной онкологии. РПЖ занимает 9 место по заболеваемости в мире. Ежегодно регистрируется свыше 230000 первичных пациентов, 98% из которых умирает в течение 1-1,5 лет. Отмечен рост заболеваемости РПЖ, в том числе и на территории России, в 2006 году было зарегистрировано 13223 впервые выявленных случаев РПЖ, а в 2016 данный показатель оставил 18517 случаев [1, 2].

На момент установления диагноза 85% пациентов являются неоперабельными, в связи с местным распространением опухоли или наличием отдаленных метастазов. Только 15% являются кандидатами для хирургического лечения. Результаты только хирургического лечения РПЖ остаются неудовлетворительными: средняя продолжительность жизни радикально оперированных больных составляет 8-18 мес., а 5-летняя выживаемость – всего 1-5% [3-5].

Успех в лечении онкологических заболеваний основан на комбинированном подходе к лечению. Применительно к операбельному РПЖ наиболее перспективным вариантом реализации комбинированного подхода, является проведение неoadъювантной химиотерапии. Последние годы таргетные препараты стали активно применяться при различных опухолевых заболеваниях. Ингибиторы EGFR и VEGF показали высокую эффективность при метастатическом колоректальном раке и при метастатическом раке почки. Высокие ожидания от применения таргетных препаратов в лечении рака поджелудочной железы не оправда-

лись. Так, единственным таргетным препаратом показавшим эффективность у пациентов с метастатическим и местно-распространенным раком поджелудочной железы остается Эрлотиниб. По результатам исследования достигнута статистически значимое повышение медианы выживаемости, которая составила 6,24 месяцев и 5,91 месяцев в группах Эрлотиниб + Гемцитабин и Гемцитабин соответственно, при этом частота объективных ответов статистически не отличалась, в то время как частота нежелательных явлений была значительно выше в группе пациентов проходивших лечение комбинированной схемой [6].

Общим препятствием является низкий статус пациента, который не позволяет интенсифицировать дозы химиотерапии или использовать комбинации с большим числом препаратов. Базовым препаратом для лечения РПЖ является гемцитабин. А именно его ключевым клиническим свойством была способность улучшать качество жизни пациентов в процессе терапии. В связи с этим, последующие исследования были направлены на выявление новых возможностей химиотерапии [7-9].

В последние годы в рамках комбинированного лечения больных РПЖ активно применяется системная неoadъювантная химиотерапия, при этом предпочтение отдается таким схемам как FOLFIRINOX и Абраксан + Гемцитабин, с достоверно доказанной эффективностью. Но в связи с изначально низким общим статусом пациентов, высокой токсичности схем химиотерапии, данный вид лечения может быть реализован у ограниченного числа больных [10-12].

Одним из современных направлений повышения эффективности существующих цитостатических средств является создание новых лекарственных форм и изменения путей введения. Селективное внутриартериальное применение препаратов является одним из путей повышения эффективности противоопухолевого лечения. Большинство современных химиопрепаратов не предназначены для внутриартериального применения. На сегодняшний день, единственным цитостатиком разрешенным для в.а. применения остается 5-фторурацил. В.а. применение современных химиопрепаратов возможно в специализированных НИЦ в рамках клинических исследований.

Новая форма паклитаксела, в виде нанодисперстного альбумин стабилизированного паклитаксела (Абраксан) представляется перспективной и безопасной, представляет интерес как эффективный препарат. Связанный с нано-частицами альбумина паклитаксел способен разрушать стромальный компонент опухоли, путем взаимодействия между молекулами наноальбумина химиопрепарата и богатыми цистеином белками стромы опухоли. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано значительное уменьшение стромального компонента опухолевой ткани, одного из основных факторов химиорезистентности, на фоне применения виде нанодисперстного альбумин стабилизированного паклитаксела, что делает его перспективной комбинацией для препаратов группы фторпиримидинов [13-17].

Цель: провести анализ первого опыта и оценить переносимость внутриартериального применения препарата Абраксан при масляной химиоэмболизации (ХЭ) у больных аденокарциномой поджелудочной железы.

## Материал и методы

В период с января по август 2018 г на базе ФГБУ РНЦ РХТ им ак. А.М. Гранова 19 больных гистологически верифицированной метастатической (3 больных), местно-распространенной (3 больных) и локализованной (13 больных) протоковой аденокарциномой поджелудочной железы получили лечение в объеме внутриартериальной масляной ХЭ. Первым этапом в условиях рентгеноперационной выполнялась диагностическая ангиография. Процедура выполнялась только с добровольного письменного согласия пациента. Под местной анестезией раствором новокаина 0,5%—5–10 мл, выполняли трансфemorальную катетеризацию сосуда по методике Сельдингера. После диагностической верхней мезентерико- и целиакографии, возвратной портографии проводили оценку возможности селективной катетеризации артерий, непосредственно кровоснабжающих опухоль.

Вторым этапом, всем пациентам выполнялась селективная артериальная масляная ХЭ. В качестве химиоэмболизата использовалась суспензия препара-

та Абраксан (50 мг/м<sup>2</sup>) и сверхжидкого маслорастворимого рентгеноконтрастного вещества Липиодол (1-5мл) приготовленная *ex tempore*. Объем вводимого масляного рентгеноконтрастного вещества составлял от 1 до 5 мл и рассчитывался с учетом состояния гастродуоденальной артерии и рисков развития постэмболизационного панкреатита, вне зависимости от объема опухоли. Введение осуществлялось с уровня гастродуоденальной артерии. В ряде случаев, при наличии выраженной желудочно-сальниковой артерии, проводилась механическая эмболизация последней, с целью уменьшения вероятности нецелевого попадания химиоэмболизата. По окончании процедуры катетер удаляли, накладывали давящую повязку. В постэмболизационном периоде проводилась консервативная терапия: инфузионная, симптоматическая. Всем больным назначался октреотид 600 мкг/сут.

Тяжесть постэмболизационного панкреатита оценивалась в соответствии с классификацией Атланта (пересмотр от 2016 года). Впоследствии, больным локализованной формой опухолей было проведено оперативное лечение в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции.

На этапе подготовки к проведению в.а. ХЭ больным выполнялись: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой уровня билирубина, общего белка, активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, глутамилтранспептидазы, амилазы, уровень диастазы в моче, а также уровня онкомаркеров СА19-9, РЭА. Контроль вышеуказанных показателей проводился в первые 24 часа после выполнения манипуляции.

С целью выявления характера распределения масляного химиоэмболизата, нецелевого попадания в период от 24 до 72 часов после процедуры выполнялась мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости с пероральным контрастированием, отрицательным контрастным веществом (вода, молоко). Сканирование проводилось на компьютерном томографе Aquilion ONE, Toshiba, при режиме 120 kV, автоматическим изменением силы тока, толщиной срезов 1 мм при питче 1 в нативную фазу.

## Результаты и их обсуждение

В постэмболизационном периоде нежелательные явления ХЭ у 14(73,6%) больных проявлялись умеренным болевым синдромом и не сопровождался выраженными лабораторными изменениями. У данной группы пациентов болевой синдром развивался с момента завершения процедуры в.а. ХЭ и купировался во всех случаях до истечения первых суток, на фоне применения НПВС, спазмолитических препаратов и стандартных методов профилактики постэмболизационного синдрома. Боли носили наиболее интенсивный характер в первые часы после проведения про-

цедуры в.а. ХЭ и боли локализовались у всех пациентов в эпигастрии, правом подреберье. По данным лабораторных исследований, в данной группе пациентов не отмечалось превышение верхней границы нормы таких показателей, как: активность АСТ, АЛТ, амилазы крови, диастазы мочи. У вышеописанных больных объем МРКП Липиодол, в составе химиоэмболизата, не превышал 2 мл [18-19].

В 5(26,4%) случаях, у больных у которых в ходе эмболизации применялось большее количество МРКП, составлявшее 3-5мл отмечались клинико-лабораторные признаки постэмболизационного синдрома, который расценивался как нежелательные явления противоопухолевой терапии 3 степени в соответствии с Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 5.0).

Основным клиническим проявлением являлось наличие болевого синдрома, возникшего с момента завершения процедуры и продолжающиеся более суток. В отличие от первой группы пациентов помимо наличия болей в эпигастрии и правом подреберье, отмечалась иррадиация в поясницу, более высокая интенсивность болей, в связи с чем, в первые сутки после проведения в.а. ХЭ требовалось введение наркотических анальгетиков.

При лабораторном исследовании через 24 часа после процедуры основными изменениями, характеризующими течение постэмболизационного периода являлись: у 5 (26,4%) больных – было зарегистрировано повышенные уровни амилазы крови от 150 до 934 Ед/мл, повышение уровня диастазы мочи от 1504 до 6540 Ед/мл. У больных с максимальным повышением активности амилазы крови (7-ми кратное превышение нормы) и уровня диастазы мочи (9-ти кратное превышение нормы) наблюдался остаточный, клинически незначимый болевой синдром в сроке до 48 часов, а нормализация биохимических показателей крови и мочи наступала к 7 суткам после процедуры в.а. ХЭ опухоли поджелудочной железы.

Лечение постэмболизационного синдрома продолжалось до 7 суток, до полного лабораторного купирова-

ния, заключающееся в снижении активности амилазы крови и диастазы мочи до нормальных значений. Во всех случаях постэмболизационный синдром был купирован консервативно. У описанных 5(26,4%) больных нежелательные явления в.а. ХЭ расценивались как постэмболизационный панкреатит легкой степени.

При исследовании онкомаркера СА 19-9 до момента проведения процедуры внутриартериальной ХЭ, повышение показателя было выявлено у 10(52,6%) больных, и находилось в пределах 99 – 12606 ед/мл.

У 9(90%) больных отмечено снижение СА19-9 в среднем на 39%, при этом максимальное снижение составило 90%, минимальное 15%. В одном случае снижения отмечено не было.

Следующим этапом всем больным локализованными формами опухоли было выполнено оперативное лечение в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (n=13) в срок от 7 до 15 суток после в.а. ХЭ. В послеоперационном периоде в 1 случае (7,7%), отмечалось осложнение со стороны панкреатикоэнтероанастомоза, заключавшееся в его не частичной состоятельности, не требовавшее оперативного лечения.

## Заключение

Первый опыт селективного внутриартериального введения нанодисперстного альбумин стабилизированного паклитаксела (Абраксан) в составе масляного эмболизата можно считать безопасной показал, что наиболее частым нежелательным явлением является постэмболизационный панкреатит легкой степени. Отмечена связь между количеством вводимого МРКП Липиодол и риском развития нежелательных явлений. Объемы Липиодола ≤2мл, можно считать безопасным и не ведет к развитию панкреатита. Отмечена тенденция к снижению уровня онкомаркера СА 19-9 крови, после проведения процедуры в.а. ХЭ. Эффективность применения в.а. ХЭ с препаратом Абраксан требует дальнейшего изучения. ■

## Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных опухолей в России и странах СНГ в 2012. Издательская группа РОНЦ. 2014; 4: 226.
2. Siegel R.L., Jemal A. Cancer statistics. *CA. Cancer J Clin.* 2018; 68: 7-30.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герце-

на филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018; 250 с.

4. Alexakis N. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2004; (11) 91: 1410-27.

5. Dennison A.R., Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospects. *HPB (Oxford).* 2010; 4(12): 239-43.

6. Yang Z.Y., Yuan J.Q., Di M.Y., Zheng D.Y., Chen J.Z.,

Ding H., Wu X.Y., Huang Y.F., Mao C., Tang J.L. Gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3): e57528. doi: 10.1371/journal.pone.0057528. Epub 2013 Mar 5.

7. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J med*. 2010; 362: 1605-17.

8. Burris H.A. 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; 2403-13.

9. Попова А.С., Покатаев И.А., Тюляндин С.А. Комбинированные режимы химиотерапии при раке поджелудочной железы. *Журнал Медицинский совет*. 6: 62-70.

10. Покатаев И. А., Базин И.С., Попова А.С., Подлужный Д.В. Эффективность и безопасность индукционной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX при погранично резектабельном и нерезектабельном раке поджелудочной железы. *Научно-практический журнал по онкологии «Злокачественные опухоли»*. 2018; 8(1): 38-47.

11. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 19(364): 1817-25.

12. Stocken D.D. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005; 8(92): 1372-81.

13. Desai N., Trieu V., Yao Z. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitax-

el, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2006; 1(4): 1317-24.

14. Dranitsaris G., Yu B., Wang L. Abraxane versus Taxol for patients with advanced breast cancer: A prospective time and motion analysis from a Chinese health care perspective. *J Oncol Pharm Pract*. 2016; 2: 205-11

15. Giordano G., Pancione M., Olivieri N. Nano albumin bound-paclitaxel in pancreatic cancer: Current evidences and future directions. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(32): 5875-5886.

16. Ottaiano A. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer: The One-year Experience of the National Cancer Institute of Naples. *Anticancer Res*. 2017; 4(37): 1975-1978.

17. Von Hoff D.D. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *Clin Oncol*. 2011; 29(34): 4548-54.

18. Гранов Д.А., Поликарпов А. А., Павловский А. В., Моисеенко В. Е., Попов С. А. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2017; 22(2): 54-59.

19. Гранов Д.А., Павловский А.В., Суворова Ю.В., Гуло А.С., Попов С.А., Шаповал С.В., Тлостанова М.С. Неoadьювантная внутриартериальная масляная химиоэмболизация и адьювантная регионарная химиоинфузия в комбинированном лечении рака поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2008; 15(4): 501-503.

## References

1. Davydov MI, Aksel' EM. Statistics of malignant tumors in Russia and the CIS countries in 2012. *Izdatel'skaya gruppа RONTs*. 2014; 4: 226 [In Russ].

2. Siegel R.L., Jemal A. Cancer statistics. *CA. Cancer J Clin*. 2018; 68: 7-30.

3. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Statistics of malignant tumors in Russia 2016 (morbidity and mortality) M.: MNIOI im. P.A. Gertsena filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii. 2018; 250 p [In Russ].

4. Alexakis N. Current standards of surgery for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2004; (11) 91: 1410-27.

5. Dennison AR. Laparoscopic pancreatic surgery: a review of present results and future prospects. *HPB (Oxford)*. 2010; 4(12): 239-43.

6. Yang ZY, Yuan JQ, Di MY, Zheng DY, Chen JZ, Ding H, Wu XY, Huang YF, Mao C, Tang J.L. Gemcitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(3):e57528. doi: 10.1371/journal.pone.0057528. Epub 2013 Mar 5.

7. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J med*. 2010; 362: 1605-17.

8. Burris H.A. 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; 2403-13.

9. Popova AS, Pokataev I A, Tyulyandin S.A. Combined chemotherapy regimens for pancreatic cancer. *Zhurnal Meditsinskii sovet, Izdatel'stvo «GRUPPA REMEDIUM»*. 6: 62-70 [In Russ].

10. Pokataev IA, Bazin IS, Popova AS, Podluzhnyi DV. Efficacy and safety of induction chemotherapy according to the FOLFIRINOX scheme with borderline resectable and unresectable pancreatic cancer. *Nauchno-prakticheskii zhurnal po onkologii «Zlokachestvennye opukholi»*. 2018; 8(1): 38-47 [In Russ].

11. Conroy T, Desseigne F, Ychou M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 19(364): 1817-25.

12. Stocken DD. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2005; 8(92): 1372-81.

13. Desai N, Trieu V, Yao Z. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res*. 2006; 1(4): 1317-24.

14. Dranitsaris G, Yu B, Wang L. Abraxane versus Taxol for patients with advanced breast cancer: A prospective time and motion analysis from a Chinese health care perspective. *J Oncol Pharm Pract*. 2016; 2: 205-11

15. Giordano G, Pancione M, Olivieri N. Nano albumin bound-paclitaxel in pancreatic cancer: Current evidences and future directions. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(32): 5875-5886.

16. Ottaiano A. Nab-Paclitaxel and Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer: The One-year Experience of

the National Cancer Institute of Naples. *Anticancer Res*. 2017; 4(37): 1975-1978.

17. Von Hoff DD. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *ClinOncol*. 2011; 29(34): 4548-54.

18. Granov DA, Polikarpov AA, Pavlovskij AV, Moiseenko VE, Popov SA. Evaluation of the safety of intra-arterial chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in the combined treatment of pancreatic head adenocarcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2017; 22 (2): 54-59 [InRuss].

19. Granov DA., Pavlovskij AV, Suvorova JuV, Gulo AS, Popov SA, Shapoval SV, Tlostanova MS. Neoadjuvant intra-arterial oil chemoembolization and adjuvant regional chemoinfusion in combined treatment of pancreatic cancer. *Voprosi oncologii*. 2008; 54(4): 501-503.