

© Хурані І.Ф.

УДК 54:615-08:616-006.36

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ FOLFOX И FOLFIRI В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ

И.Ф.Хурані

Кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии (зав. – проф. Б.А.Болух) Винницкого национального медицинского университета им. Н.И.Пирогова

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ FOLFOX ТА FOLFIRI В ЛІКУВАННІ МЕТЕСТАТИЧНОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Резюме. Вивчена ефективність застосування FOLFOX та FOLFIRI для лікування метастатичного ураження печінки у 24 хворих на колоректальний рак. Констатовано зменшення розмірів та ущільнення метастазів.

Ключові слова: метастатичний рак печінки, FOLFOX і FOLFIRI, колоректальний рак.

Метастатический рак печени является одной из актуальных проблем онкологии [1]. Метастазы в печень наблюдаются примерно у трети больных со злокачественными опухолями [2]. Чаще в печень метастазируют злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, молочной железы и легкого. На долю колоректального рака приходится 70 % случаев метастазирования [3]. Колоректальный рак является одной из ведущих причин в структуре смертности от злокачественных новообразований. По оценкам экспертов, у 50 % пациентов с этим заболеванием метастазы и становятся непосредственной причиной их смерти [4].

Характерным для вторичного поражения печени является множественность метастатических узлов с вовлечением в опухолевый процесс большого объема печеночной ткани. Тотальное поражение регистрируется в 75 % наблюдений, единичные метастазы – 16 %, солитарные – 9 % [2].

В настоящее время максимально расширены показания к оперативному лечению больных с солитарными метастазами печени [5]. У больных с множественными метастазами показана системная или регио-

нарная химиотерапия с использованием современных эффективных противоопухолевых препаратов [6]. До недавнего времени лечение метастатического колоректального рака основывалось на применении 5-фторурацила в режиме монотерапии; при этом уровень терапевтического ответа составлял около 10 %. Внедрение в клиническую практику инфузионного введения 5-фторурацила в сочетании с биомодуляцией фолиновой кислоты позволило повысить этот показатель до 17-32 % и увеличить общую выживаемость до 12-16 мес. Современные режимы терапии предусматривают применение комбинации 5-фторурацила и фолиновой кислоты с иринотеканом (инфузионное введение этих препаратов, схема FOLFIRI) или иринотекана в сочетании с болюсным введением 5-фторурацила, фолиновой кислоты и лейковерина (IFL), а также инфузионное введение 5-фторурацила, фолиновой кислоты и оксалиплатина (FOLFOX) [7].

Цель исследования. Оценить эффективность схем полихимиотерапии FOLFOX и FOLFIRI в лечении метастазов колоректального рака в печень.

Матеріал і методи. Обстежено 24 пацієнта, хворих колоректальним раком з віддаленими метастазами в печінку. Жителі міст складали 60 %, сільських районів – 40 %. Більшість склали хворі в віці 60-69 років (50 %), на другому місці – хворі в віці 40-49 років і 50-59 років (по 20,8 %). В інших вікових групах пухли зустрілися рідко. Рак ободочної кишки складав 70 %, рак прямої кишки – 30 %. Всі хворі пройшли комбіноване лікування.

16 хворих раком ободочної кишки розподілялися наступним чином: рак сигмовидної кишки – 8, рак сліпої кишки – 2, рак поперечної ободочної кишки – 1, рак висхідної ободочної кишки – 1, рак нисхідної ободочної кишки – 4. Рак прямої кишки був у 8 пацієнтів: в надампулярній частині – 4, в ампулярній частині – 4. Інфільтративна форма росту пухли зустрічалася у 58 % пацієнтів, екзофітна – 42 %.

Гістологічні форми визначалися за міжнародною гістологічною класифікацією (1981). У всіх пацієнтів колоректальний рак (аденокарцинома) з метастатичним ураженням печінки підтверджено гістологічно, при цьому метастази в інших органах не виявлені.

Критеріями неоперабельності вважали: кількість метастазів більше 5, їх діаметр більше 5 см і проростання в внутрішньопечінкову судинну мережу. Стадії визначалися відповідно до міжнародної клінічної класифікації TNM (1997). У всіх хворих була IV стадія колоректального раку з віддаленими метастазами в печінку. В якості ускладнення основного захворювання у 2 хворих була кишечна непрохідність.

Всім хворим з раком сигмовидної кишки проведено її резекцію, з раком сліпої кишки – правостороння геміколонектомія, з раком нисхідної ободочної кишки – лівостороння геміколонектомія, па-

цієнту з раком поперечної ободочної кишки – резекція.

Пацієнтам з раком надампулярної частини прямої кишки проводилося оперативне лікування в об'ємі внутрішньочеревної резекції прямої кишки, іншим хворим – брюшно-анальна резекція прямої кишки. Всім 8 хворим з раком прямої кишки проведено телегамма-терапію за радикальної програми. Всім хворим призначено поліхіміотерапію. Хіміотерапевтичне лікування за схемою FOLFOX проведено 16 хворим (70 %). Іншим 8 пацієнтам хіміотерапевтичне лікування проведено за схемою FOLFIRI (іринотекан по 180 мг/м² в перший і другий день крапельно в течение 2 годин + 5-фторурацил струйно і 600 мг/м² в течение 24 годин).

Всім хворим з допомогою спіральної комп'ютерної томографії визначали наступні параметри: щільність печінки, щільність метастазів, об'єм печінки, об'єм метастазів, їх кількість і точна локалізація для наступного контролю за якістю лікування і визначення частоти затримки росту метастазів [5]. Частота затримки росту пухли визначали за формулою $O/k (\%) = (\text{об'єм метастазів в контролі} - \text{об'єм метастазів в дослідженні}) / \text{об'єм метастазів в контролі} \times 100$. Об'єм пухли розраховувався за формулою еліпсоїда $V=4/3 \pi ab^2$, де a і b – найбільший і найменший радіус пухли [8].

Результати дослідження і їх обговорення. У всіх 24 хворих з метастатичним колоректальним раком метастази в печінку підтверджувалися з допомогою спіральної комп'ютерної томографії. Використовувався спіральний комп'ютерний томограф "Select SP" (фірма "Elscent", Ізраїль). Кількість виявлених метастазів в печінку наведено в таблиці 1.

Метастази частіше зустрічалися в правій частині печінки, яких було закономірностей їх розподілу по сегментах печінки не

Таблиця 1

Количественное распределение метастазов печени

Количество метастазов	Количество больных	% от общего количества больных
1	2	8,3
2	11	45,8
3	5	20,9
4	2	8,3
5	4	16,7
Всего	24	100,0

Таблиця 2

Эффективность полихимиотерапии в зависимости от количества метастазов (M±m)

Количество метастазов	Объем метастазов до лечения (см ³)	Объем метастазов после лечения (см ³)	% торможения роста метастазов
1	14,0±2,7	12,0±2,6	14,3±1,6
2	48,2±2,4	38,5±2,16	15,4±2,4
3	66,0±2,6	73,8±2,5	1,6±1,7
4	114,0±2,5	110,0±2,5	3,2±1,4
5	101,0±2,5	94,5±3,2	4,9±1,8

выявлено. Среднее значение плотности печени достоверно не отличалось от нормы и составило: до лечения – 99,9±1,69 ед. Н., после лечения 98,5±2,5 ед. Н. Плотность метастазов после лечения увеличилась. В контроле она составила 40,8±1,2 ед. Н., в основной группе – 44,2±1,3 ед. Н. После проведенного лечения отмечалось незначительное увеличение объема печени (с 1458,1±11,1 см³ – в контроле до 1464,3±11,2 см³ – опыте), что можно объяснить токсическим действием химиотерапевтических препаратов.

Полихимиотерапия по схемам FOLFOX и FOLFIRI имела значительный лечебный эффект на метастатический процесс в печени. Регрессия метастазов наблюдалась у 18 больных, стабилизация – у 4 и лишь у 2 больных отмечалось прогрессирование заболевания. Средний показатель торможения роста опухоли составил 10,5±2,17 %. Анализ эффективности лечения в зависимости от количества метастазов в печени

показал, что химиотерапия более эффективна при наличии 1-2 метастазов (табл. 2).

Таким образом, химиотерапия на современном этапе занимает важное место в лечении больных с метастатическим раком печени. Особенно важная роль отводится комбинированным режимам с включением новых препаратов.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. 1. Схемы полихимиотерапии FOLFOX и FOLFIRI высокоэффективны в лечении метастазов колоректального рака в печень. 2. По данным спиральной компьютерной томографии, положительная динамика изменений колоректальных метастазов печени после проведенной химиотерапии характеризуется уменьшением количества и размеров метастазов, повышением плотности, однородности и четкости метастатических очагов. 3. Дальнейшие исследования в применении схем FOLFOX и FOLFIRI являются перспективным направлением в современной химиотерапии опухолей.

Литература

1. Барсукова Е.О. Оценка результатов лечения колоректальных метастазов печени по данным ультразвукового мониторинга: автореф. дис. на соискание науч. степени к. мед. н. / Е.О.Барсукова. – М., 2007. – 24 с.
2. Елесеєв Ю.Ю. Онкология: полный справочник / Елесеєв Ю.Ю. – М.: Эксмо, 2007. – 736 с.
3. *Meta-Analysis of Hepatic Arterial Infusion for Unresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer: The End of an Era?* / Simone Mocellin, Pierluigi Pilati, Mario Lise, Donato Nitti // *J. of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 35. – P. 5649-5654.
4. Berber E. *Predictors of Survival After Radiofrequency Thermal Ablation of Colorectal Cancer Metastases to the Liver: A Prospective Study* / Eren Berber, Robert Pelley, Allan E. Siperstein // *J. of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22, № 21. – P. 4237-4239.
5. Кармазановский Г.Г. Компьютерная томография печени и желчных путей / Г.Г.Кармазановский, М.Ю.Вилявин, Н.С.Никита. – М.: Паганель-бук, 1997. – 357 с.
6. *Hepatic Resection After Rescue Cetuximab Treatment for Colorectal Liver Metastases Previously Refractory to Conventional Systemic Therapy* / Remy Adam, Thomas Aloia, Francis Lyvi [et al] // *J. of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, № 28. – P. 4593-4602.
7. Moosmann N. *Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer* / N.Moosmann, V.Heinemann // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2007. – Vol. 7, № 2. – P. 243-256.
8. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А.Петри, К.Сэбин; пер. с англ. В.П.Леонова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 144 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ FOLFOX И FOLFIRI В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Резюме. Изучена эффективность применения FOLFOX и FOLFIRI в лечении метастатического поражения печени у 24 больных с колоректальным раком. Отмечено уменьшение размеров и повышение плотности метастазов.

Ключевые слова: метастатический рак печени, FOLFOX и FOLFIRI, колоректальный рак.

RESULTS OF USING FOLFOX AND FOLFIRI IN THE TREATMENT OF METASTATIC LIVER CANCER

Abstract. The effectiveness of applying FOLFOX and FOLFIRI was studied in the treatment of a metastatic liver injury in 24 colorectal cancer patients. A decrease of metastatic sizes, and an increase of the metastatic density were noted.

Key words: metastatic liver cancer, FOLFOX and FOLFIRI, colorectal cancer.

National N.I.Pyrogov Memorial Medical University (Vinnytsia)

Надійшла 15.10.2008 р.

Рецензент – проф. Р.В.Сенютювич (Чернівці)