

Константинова Юлия Сергеевна, Шаврина Юлия Андреевна

РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В связи с незначительным прогрессом в лечении пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи актуальным является поиск новых методов терапии. Статья раскрывает возможности и перспективы регионарной химиотерапии как органосохраняющей методики у данной категории пациентов. Цель настоящего обзора - определить роль метода в лечении неоперабельных больных.

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2015/6/24.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2015. № 6 (96). С. 91-96. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2015/6/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

УДК 6; 616-006.61

Медицинские науки

В связи с незначительным прогрессом в лечении пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи актуальным является поиск новых методов терапии. Статья раскрывает возможности и перспективы регионарной химиотерапии как органосохраняющей методики у данной категории пациентов. Цель настоящего обзора – определить роль метода в лечении неоперабельных больных.

Ключевые слова и фразы: плоскоклеточный рак; органы головы и шеи; регионарная химиотерапия; химиоэмболизация; внутриартериальная инфузия; суперселективная катетеризация сосуда.

Константинова Юлия Сергеевна**Шаврина Юлия Андреевна***Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко**cons-jul@yandex.ru***РЕГИОНАРНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ГОЛОВЫ И ШЕИ[©]**

В общей структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют около 20%, занимая 6-е место по распространенности во всем мире [13]. Несмотря на то, что они относятся к так называемым опухолям наружной локализации, в 50-60% случаев их диагностируют на 3-4-й стадии [9]. Поздняя диагностика плоскоклеточного рака и других опухолей головы и шеи является тревожным фактом. Это является общей проблемой для многих стран, включая Россию. Так, например, рак полости рта диагностируют в 3-й стадии у 30%, а в 4-й стадии у 35% пациентов, что суммарно составляет около 2/3 всех случаев этой опухоли [22].

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа злокачественных новообразований данной локализации. Наиболее частой морфологической формой таких опухолей является плоскоклеточный рак (свыше 90%). По разным оценкам, ежегодно в мире диагностируют от 400 до 600 тыс. новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. По Европейским данным, ежегодно регистрируются 139000 новых случаев плоскоклеточного рака головы и шеи. В РФ данный показатель достигает 30 тыс. [25].

В Европе относительная выживаемость для плоскоклеточного рака головы и шеи составляет 72% (1-летняя) и 42% (5-летняя) у взрослых. 5-летняя выживаемость у женщин выше (51%), чем у мужчин (39%). На выживаемость значительное влияние оказывает возраст. Для более молодой возрастной группы (15-45 лет) 5-летняя выживаемость составила 54%, тогда как в группе пожилого возраста (75 лет) – 35% [15].

Причины развития опухолевых заболеваний головы и шеи достаточно разнообразны. На первом месте находится табакокурение. До 85% пациентов, у которых обнаруживаются злокачественные опухоли данной локализации, являются курильщиками. Кроме того, к причинам развития данной патологии специалисты относят злоупотребление алкоголем, наследственную предрасположенность, воздействие вирусов (в первую очередь, это инфицированность вирусом папилломы человека. Также вирус Эпштейн-Барра может провоцировать развитие злокачественных новообразований в ротоглотке), хронические воспалительные заболевания десен, частая и продолжительная инсоляция, некоторые хронические заболевания (хейлит, кератоз, лишай), хроническая травматизация, контакт с асбестом, проведение лучевой терапии или воздействие радиации [12].

По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, пациенты с плоскоклеточным раком головы и шеи, имеющие опухоли небольших размеров (T1-2N0M0), могут быть излечены при использовании хирургического и/или лучевого методов лечения. Однако среди впервые выявленных больных более чем в 65% случаев диагностируют местно-распространенные формы заболевания, при которых указанные варианты лечения неэффективны [1; 22].

Несмотря на то, что почти все локализации онкологических заболеваний головы и шеи являются «визуальными», исключая заболевания придаточных пазух носа и среднего уха, диагностировать их иногда сложно из-за объективных трудностей. Так, не всегда доступны обзору и пальпаторному обследованию ряд областей полости рта, глотки и гортани, полости носа и носоглотки. Имеются области, выполненные клетчаткой и длительно не деформирующиеся опухолью, развивающейся вследствие этого бессимптомно [10].

Летальность в течение 12-ти месяцев с момента установления диагноза среди пациентов с данной патологией составляет до 45%. Полноценное комбинированное или комплексное лечение своевременно получают около 35% больных, соответственно, результаты лечения данной категории пациентов считаются неудовлетворительными [5; 11].

Противоопухолевая химиотерапия – это консервативный метод лечения, применяемый в онкологии, основанный на избирательном действии на злокачественные клетки некоторых препаратов, которые обладают цитостатическим или цитотоксическим действием. На протяжении нескольких последних десятилетий накоплен значительный опыт применения в терапии опухолей головы и шеи как адьювантной, так и неоадьювантной химиотерапии, назначаемой одновременно с лучевой терапией либо последовательно. Эффективность применения

лекарственного метода на первом этапе комплексного лечения связана с тем, что кровоснабжение опухоли, её метаболизм еще не нарушены оперативным вмешательством или лучевой терапией. Проведение химиотерапии на первом этапе лечения позволяет прогнозировать дальнейшую эффективность терапии, определять показания к лучевой терапии, избежать неоправданно обширных и калечащих операций [2; 19].

Начало развитию противоопухолевой химиотерапии в качестве метода лечения онкологических заболеваний было положено в 40-е годы XX века, когда впервые были описаны химиопрепараты, обладающие противоопухолевой активностью. Например, в 1946 году *Gilman, Philips и Jacobson* описали препарат эмбихин (производный иприта), который обладал избирательностью действия на опухолевые, то есть высоко пролиферирующие ткани. В 1948 году *Little и Law* разработали антагонисты фолиевой кислоты, а в 1949 году Н. И. Вольфсон – антагонисты пиримидиновых и пуриновых оснований. Все эти препараты вошли в группу антиметаболитов. Отечественными основоположниками химиотерапии считаются Л. Ф. Ларионов («Химиотерапия злокачественных опухолей», 1962 г.), В. А. Чернов («Цитостатические вещества в химиотерапии злокачественных опухолей», 1964 г.) [7].

Долгое время роль химиотерапии в лечении пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи ограничивалась её использованием при возникновении рецидивов или отдаленных метастазов после раннее проведенного лечения. Анализ литературных данных говорит о том, что в настоящее время нет однозначных подходов к назначению различных схем химиотерапии и способов введения данных препаратов. Сложившаяся ситуация диктует необходимость тщательного изучения вариантов диагностики и лечения пациентов с опухолями головы и шеи. Поэтому поиск наиболее эффективной комбинации как самих лекарственных веществ, так и методики их введения, является перспективным.

В настоящий момент повышается значимость эффективности неoadъювантного химиотерапевтического метода, так как органосохраняющие методы лечения занимают ведущие позиции в мировых исследованиях. Основной целью научно-практических работ стало повышение эффективности лечения с помощью разработанных методов химиотерапии в комплексном лечении больных. Активно разрабатываются методики, позволяющие локализовать и концентрировать цитостатики в тканях опухоли. Наиболее актуальным и эффективным методом региональной химиотерапии при опухолях головы и шеи является внутриартериальная селективная химиотерапия [3; 6; 20].

Применение неoadъювантной химиотерапии повышает эффективность последующего лучевого лечения за счет явления радиосенсибилизации злокачественных клеток. Причиной этого являются гипоксия опухолевой ткани, а также синхронизация митотического цикла жизнеспособных клеток. Следует учитывать, что максимальную радиосенсибилизацию опухоли можно получить при одновременной химиолучевой терапии, однако при этом суммируются не только эффективность лечения, но и токсические эффекты. Серьезные осложнения в виде эпителиитов составляют 30-60%, тромбо- и лейкопений III-IV степени – 25-50%, а показатель смертности от осложнений составляет 5-20% [7; 8].

В современном арсенале противоопухолевой химиотерапии существует большое количество фармацевтических веществ, которые успешно применяются в терапии злокачественных заболеваний различных локализаций и морфологических структур. При плоскоклеточном раке органов головы и шеи наибольшую эффективность проявляют препараты платины, блеомицин, метотрексат, проспидин и 5-фторурацил. При монокимиотерапии в основном применяются препараты платины [7].

Избирательность современных противоопухолевых средств основана на преимущественном их накоплении в быстро пролиферирующих тканях, таких как опухолевая ткань, паренхима печени, почек, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, ткань костного мозга, или на повышенной потребности тканей, давших начало опухоли, в определенном метаболите. Проявления системной токсичности, обусловленные влиянием химиотерапевтических лекарственных средств на нормальные ткани, не позволяют применять их в дозах, необходимых для полного подавления злокачественного процесса. Применение нескольких веществ, которые влияют на различные фазы деления опухолевой клетки и вызывают различные системные осложнения, не превышающие таковые при монокимиотерапии, позволило суммировать терапевтический эффект лечения. Использование полихимиотерапии повышает эффективность лечения в виде полных и частичных регрессий до 70% [4; 8; 16].

Наиболее распространенной комбинацией препаратов является цисплатин с 5-фторурацилом (PF-схема: 100 мг/м² цисплатина в первый день, 1000 мг/м²/сут с 1 по 5 день). Также применяются модифицированные схемы PF, которые заключаются во фракционировании курсовой дозы цисплатина на 5 дней или в добавлении в схему модулятора-антидота фторурацила либо метотрексата (с повышением его дозы), тем самым снижая токсическое действие препарата на организм. Это позволяет повысить частоту полных регрессий до 57%. В более поздних исследованиях данная схема показала значительно меньшую эффективность (29% полных регрессий) и высокую токсичность, которая проявлялась в виде эпителиитов и лейкопений [8; 16].

Препараты платины (цисплатин, карбоплатин, платидиам) остаются ведущими препаратами в химиотерапии пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи. Механизм действия цисплатина на злокачественные клетки не зависит от фазы цикла деления и заключается в подавлении синтеза нуклеиновых кислот. Сравнительный анализ карбоплатина и цисплатина показал, что преимущество в эффективности лечения остается за последним. Токсичность немного ниже у карбоплатина, однако она приемлема у обоих препаратов. Пятилетняя выживаемость у пациентов при использовании цисплатина составляет 49% против выживаемости пациентов при использовании карбоплатина 25% [4; 7].

Теоретической предпосылкой проведения неoadьювантной химиотерапии у пациентов с местнораспространенными опухолями органов головы и шеи является суждение о возможности достижения наиболее высокой частоты полных и частичных ответов при достижении высокой концентрации препаратов в опухолевой ткани. Это возможно в случае, если сосуды, питающие опухоль ещё не изменены ранее проведенным хирургическим или лучевым лечением. Кроме того, уменьшение объемов первичного очага после проведения химиотерапии создает благоприятные предпосылки для последующей лучевой терапии или операции. «Золотым» стандартом в лечении местнораспространенных опухолей головы и шеи является схема, разработанная в университете Детройта в 1996 году: цисплатин 100 мг/м^2 внутривенно в 1 сутки, 5-фторурацил 1000 мг/м^2 внутривенно с 1 по 5 сутки. Согласно данным рандомизированных исследований II фазы, объективный ответ достигается в 60-90% случаев, из них полный ответ – в 20-50% наблюдений [28].

В настоящее время создать фармацевтический препарат, обладающий высокой избирательностью непосредственно к злокачественным клеткам, не представляется возможным. Современные химиотерапевтические средства воздействуют на все быстро пролиферирующие клетки, то есть, помимо опухоли, повреждаются ткани печени, почек, костного мозга, эндокринных желез, слизистые оболочки пищеварительного тракта, что способствует появлению серьезных побочных эффектов. Потому применение системной химиотерапии в дозах, вызывающих полный регресс злокачественного новообразования, практически невозможно. Все вышеперечисленное создает предпосылки для разработки регионарных методов введения химиопрепаратов, которые позволили бы сконцентрировать вещество непосредственно в тканях опухоли и одновременно снизить токсичное влияние на здоровые органы и ткани.

В зависимости от путей введения, регионарная химиотерапия подразделяется на аппликационную, инъекционную, внутривисцеральную, эндолимфатическую, внутриартериальную. Из них лишь эндолимфатическая и внутриартериальная химиотерапии создают условия для контакта препарата со всеми клетками опухоли, что по существу является основным принципом данного метода лечения. Селективное эндолимфатическое введение цитостатиков сопровождается техническими сложностями катетеризации мелких лимфатических сосудов, потому наиболее доступным и удобным методом регионарной химиотерапии в лечении пациентов с местнораспространенными опухолями органов головы и шеи является селективная внутриартериальная химиотерапия.

Суть методики заключается в селективной катетеризации артерии, непосредственно питающей опухоль, и введении через катетер противоопухолевого агента. Таким образом, весь объем лекарственного вещества в первичной концентрации проходит через капиллярную сеть новообразования, тем самым обуславливая значительное повышение концентрации в тканях опухоли и одновременное снижение токсического эффекта на здоровые органы и ткани организма в сравнении с системной полихимиотерапией. К примеру, определение концентрации препаратов в опухоли при системном и регионарном введении показало, что уровень 5-фторурацила в 22,7 раза выше при внутриартериальной инфузии, чем при внутривенной. Низкая скорость кровотока в капиллярном русле опухоли создает предпосылки для лучшей адсорбции химиопрепаратов клетками и тканями злокачественного новообразования. Кроме того, ряд авторов указывают на то, что при внутриартериальном введении цитостатиков при снижении общетоксического эффекта на организм пациента наблюдается расширение спектра противоопухолевых возможностей лекарственных веществ. То есть, резистентные злокачественные клетки при системном введении оказываются чувствительными к тем же самым веществам при регионарном введении.

Катетеризация наружной сонной артерии для проведения дальнейшего введения химиопрепаратов традиционно проводилась при помощи оперативного доступа к каротидному синусу с последующей его пункцией и установкой катетера в наружную сонную артерию. Однако подобная манипуляция часто сопровождалась осложнениями, связанными с техникой катетеризации. В дальнейшем стал широко использоваться хирургический доступ с поверхностной височной артерии, что значительно снизило объем оперативного вмешательства, а также количество осложнений, связанных с техникой установки катетера. Это позволило добиться повышения эффективности химиотерапевтического лечения плоскоклеточного рака органов головы и шеи [3; 17; 20; 24].

Внутриартериальную селективную химиотерапию в лечении пациентов с опухолями головы и шеи (на группе из 203 больных) впервые описали А. И. Пачес с соавторами в 1971 году в своей работе «Регионарная внутриартериальная химиотерапия в лечении опухолей головы и шеи». Ими было замечено, что наиболее эффективен этот метод лечения в тканях опухоли с сохраненным кровообращением, когда за счет высокого уровня метаболизма в злокачественных клетках и длительного воздействия препарата происходит высокая адсорбция. Кроме того, отмечено, что проведение курса лечения менее 5 дней не целесообразно из-за снижения противоопухолевой активности и повышения частоты общих осложнений [6].

Неoadьювантная селективная внутриартериальная химиотерапия при плоскоклеточном раке органов головы и шеи позволяет не только улучшить качество жизни данной группы больных, но и проводить менее травматичные оперативные вмешательства. К примеру, при первично неоперабельных опухолях провести хирургическое лечение с целью абластики, а в некоторых случаях, при полной регрессии опухоли, вовсе исключить операцию. Кроме того, несомненным плюсом данной методики является возможность контролировать путем проведения поэтапных ангиографий процесс резорбции опухоли.

Существенный интерес представляет работа японского исследователя (2000 г.), в которой описаны результаты суперселективной внутриартериальной регионарной химиотерапии у 34 больных с плоскоклеточным раком гортани. Вмешательство производилось с помощью ретроградной трансстемпоральной катетеризации ветвей наружной сонной артерии коаксиальным микрокатетерным комплексом «один в одном». По данным исследования, полный ответ получен у 88% пациентов, частичный ответ отмечен у 6% (30 и 2 больных

соответственно). Автор работы особенно подчеркивает, что в группе пациентов, у которых по разным причинам не удалось выполнить суперселективную катетеризацию сосуда, непосредственно питающего опухоль, и катетер устанавливался в наружную сонную артерию, показатели непосредственного ответа опухоли на лечение были ниже [23].

Стоит отметить, что при регионарной селективной химиотерапии плоскоклеточного рака органов головы и шеи могут возникать различные осложнения. Самыми частыми из них являются некроз и капиллярные кровотечения из тканей опухоли, а также язвенный эпителиит слизистых оболочек в области вмешательства. Эти побочные явления требуют корригирующего лечения и являются преходящими, но в ряде случаев необходимо снижение доз химиопрепаратов и даже прерывание курса. Несмотря на это, многочисленные исследования доказывают, что при внутриартериальной селективной инфузии дозы веществ могут быть снижены в 1,5-2 раза в зависимости от степени селективности введения по сравнению с системной химиотерапией без потери эффективности лечения. Литературные данные говорят о том, что проявления общей токсичности при регионарной химиотерапии встречаются достаточно редко и носят умеренно выраженный характер [3; 6; 23].

За последние десятилетия западными исследователями достаточно широко применялась методика регионарной селективной химиотерапии с введением химиопрепаратов в дозах, превышающих системные в 1,5-2 раза, с одномоментным введением специфического антидота внутривенно. Так, для цисплатина специфическим антидотом является тиосульфат натрия, для 5-фторурацила – лейковорин. Авторы отмечают высокую эффективность подобных схем химиотерапии, однако их проведение требует постоянного мониторинга за состоянием пациента, так как они весьма опасны развитием несовместимых с жизнью общетоксических осложнений, а также серьезных местных побочных эффектов в виде невритов, артериальных кровотечений и глубоких некрозов тканей. При сравнительном анализе двух групп пациентов, одной из которых проводилась внутриартериальная быстрая инфузия высоких доз цисплатина под прикрытием тиосульфата натрия, а другой – длительная внутриартериальная инфузия стандартных доз цисплатина с одномоментной лучевой терапией, показатели общего регресса опухоли у первой группы были ниже, чем у второй (86% и 98% соответственно). Кроме того, у пациентов первой группы наблюдалось большее количество и интенсивность общих и местных осложнений [28].

Метаанализ результатов 65 рандомизированных и нерандомизированных исследований, опубликованных за период с 1965 по 1993 гг., был выполнен группой *MACH NC* (MetaAnalysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer). Были проанализированы данные об эффективности различных вариантов лечения 10850 пациентов с местно-распространенным раком головы и шеи. Было установлено, что использование неoadьювантной химиотерапии одномоментно с лучевой терапией увеличивает пятилетнюю выживаемость на 4%, в то время как проведение адьювантной химиотерапии неэффективно. При метаанализе 26 исследований с включением данных о 3727 пациентах повышение пятилетней выживаемости до 8% установлено при использовании неoadьювантной химиотерапии одновременно с лучевой терапией. Стоит отметить, что в большинстве этих исследований использован режим монокимиотерапии. Однако назначение полихимиотерапии с использованием препаратов, обладающих различными механизмами действия, более перспективно. В таком случае, помимо радиосенсибилизирующего эффекта, достигается прямой цитостатический эффект на клетки опухоли и микрометастазы. Метаанализ данных 31 клинического исследования III фазы не выявил различий в пятилетней выживаемости между 2 группами: получавшей только лучевое и/или хирургическое лечение и получавшей неoadьювантную химиотерапию с последующей лучевой терапией. Из-за значительных различий в используемых режимах химиотерапии в этих исследованиях метаанализ проведен отдельно для 16 исследований, в которых применялся блеомицин, а также различные комбинации нескольких цитостатиков (блеомицин, доксирубицин, митомицин, циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) или комбинированная химиотерапия этими препаратами с добавлением в схему цисплатина. На основании анализа данных о 2782 больных не отмечено увеличения пятилетней выживаемости. В другой группе, которая включала результаты 15 исследований, использовались схемы на основе комбинации только цисплатина и 5-фторурацила. Частота объективных ответов составила 57-80%, а полная регрессия опухоли достигнута в 19-48% наблюдений. И если в каждом из отдельно взятых исследований не установлено статистически значимого увеличения общей выживаемости, то метаанализ точно демонстрирует значительное увеличение выживаемости в случае использования неoadьювантной химиотерапии по схеме цисплатин + 5-фторурацил [14; 21; 26; 27].

Низкая эффективность химиотерапии при лечении некоторых злокачественных новообразований объясняется наличием в них популяции химиорезистентных гипоксичных клеток, а также большим количеством клеток, находящихся в фазе митоза (G0), особенно в высокодифференцированных гистологических типах. Доля подобных клеточных клонов в некоторых опухолях может достигать 75% от всех опухолевых клеток. Поэтому на современном этапе активно разрабатываются методики, позволяющие сенсибилизировать опухолевую ткань к проводимой химиотерапии и усилить эффект химиолучевого лечения. В последнее время отмечен интерес к методу химиоэмболизации сосудов. Химиоэмболизация – метод локальной химиотерапии злокачественных новообразований различной локализации путём эмболизации (закрытия просвета с остановкой кровотока) питающей опухоль артерии эмболизирующим материалом, содержащим противоопухолевый препарат. Химиоэмболизация воздействует на опухоль двумя путями. Во-первых, во время процедуры непосредственно в опухоль доставляют очень высокую концентрацию противоопухолевых препаратов, при этом не оказывая выраженного токсического влияния на организм в целом. Во-вторых, эта процедура нарушает кровоснабжение опухоли, «замыкая» опухоль с химиопрепаратом внутри без доступа артериальной крови. Кислородное голодание клеток, усиленное действием химиотерапии, вызывает гибель опухоли. Такая методика может применяться также после внутриартериальной селективной химиотерапии для радиосенсибилизации опухоли [18].

В настоящее время выделяют два вида химиоэмболизации: масляная химиоэмболизация и химиоэмболизация микросферами. Суть процедуры масляной химиоэмболизации заключается в подведении катетера под контролем ангиографической установки к артерии, питающей опухоль, введении масляного рентгеноконтрастного препарата, насыщенного цитостатиком, с последующей эмболизацией артерии или без неё. Это позволяет поддерживать в опухоли высокие концентрации химиопрепарата в течение нескольких часов, но не всегда обеспечивает необратимую эмболизацию сосудов опухоли. Масляные рентгеноконтрастные препараты представляют собой сложные эфиры жирных кислот, способных смешиваться с препаратами для химиотерапии. Они не способны вызывать необратимую или длительную эмболизацию сосудов. Из масляных рентгеноконтрастных препаратов в настоящее время применяются Липиодол, Этиодол. При втором виде химиоэмболизации на микросферах до операции адсорбируют необходимый химиопрепарат. Под контролем ангиографической установки подводят катетер к артерии, питающей опухоль, и вводят микросферы. Диаметр микросфер подбирается в соответствии с ожидаемым диаметром микрососудистого русла опухоли. Микросферы «застревают» в микрососудистом русле, прекращая кровоток в опухоли, и начинают высвобождать цитостатический препарат. Микросферы – полимерные частицы сферической формы, калиброванные размером 50-200 мкм, способные насыщаться препаратами для химиотерапии. Вызывают стойкую необратимую эмболизацию сосудов. Поддерживают терапевтически значимую дозу химиопрепарата до месяца.

В России масляные рентгеноконтрастные препараты, насыщенные цитостатиком, стали использоваться с 1980 года. В дальнейшем стали применяться микросферы. С 26 июля 2010 года химиоэмболизация в нашей стране выделена в отдельный вид высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «Онкология».

Несмотря на более чем двадцатилетний опыт использования химиотерапии у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком органов головы и шеи, многие вопросы остаются без ответа. Особенность, сложность и разнообразие опухолевой патологии данной локализации определяют актуальность и необходимость комплексного подхода к разработке и решению сложной проблемы – лечению этой категории больных с применением самых современных методик. Развившиеся в последние годы интенсивные исследования в области органосохраняющих методик лечения пациентов с местнораспространенными опухолями головы и шеи (в том числе методов регионарной селективной химиотерапии и химиоэмболизации) открывают возможности для улучшения качества жизни больных без ущерба для общей и безрецидивной выживаемости. В отличие от обширных калечащих оперативных вмешательств, необходимых при большой распространенности злокачественного процесса данной локализации, неминуемо приводящих к инвалидизации больных, химиолучевое лечение не приводит к потере функций голосообразования, глотания и дыхания. Использование органосохраняющих методик в онкологической практике даст возможность более рационально планировать лечение данной категории пациентов.

В связи с этим, исследование проблемы эффективности химиоэмболизации ветвей наружной сонной артерии у пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи представляется перспективной и важной задачей.

Список литературы

1. **Зак Е. М.** Хирургическое и лучевое лечение рака складочного отдела гортани T1N0M0: автореф. дисс. ... к. мед. н. М., 1995.
2. **Константинова М. М.** Химиотерапия плоскоклеточного рака головы и шеи // Практическая онкология. 2003. Т. 4. № 1. С. 25-30.
3. **Образцов И. Г.** Опыт применения регионарной внутриартериальной химиотерапии при злокачественных опухолях головы и шеи // Журнал ЛОР-болезней. 2000. № 1. С. 51-54.
4. **Паламарчук В. В.** Обоснование применения комплексного диагностико-лечебного алгоритма при раке гортани // Журнал ЛОР-болезней. 1996. № 4. С. 5-9.
5. **Пачес А. И.** Регионарная внутриартериальная химиотерапия в лечении опухолей головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 467 с.
6. **Пачес А. И., Огольцова Е. С., Поляков Б. И.** Регионарная внутриартериальная химиотерапия в лечении опухолей головы и шеи: сб. научн. тр. М.: Медицина, 1971. 159 с.
7. **Переводчикова Н. И., Кадагидзе З. Г., Купчан Д. З.** Противоопухолевая химиотерапия: справочник. М., 1996.
8. **Платинский Л. В., Брюзгин В. В.** Возможности химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи в амбулаторных условиях // Актуальные вопросы лекарственной терапии злокачественных опухолей головы и шеи. М., 2001. С. 11-42.
9. **Решетов И. В., Старинский В. В., Петрова Г. В., Голубцов А. К., Севрюков Ф. Е.** Опухоли головы и шеи в РФ, состояние и перспективы диагностики, лечения и реабилитации // Вопросы онкологии. 2013. № 59 (3).
10. **Ушаков В. С., Иванов С. В.** Рак гортани: современные возможности и перспективы // Практическая онкология. 2003. Т. 4. № 1. С. 56-60.
11. **Федоренко З. П., Мищенко А. Н., Гулак Л. О. и соавт.** Рак на Украине в 1999 году. К., 2000. 105 с.
12. **Чиссов В. И., Давыдов М. И., Франк Г. А. и др.** Онкология: национальное руководство: краткое издание. М., 2013. 224 с.
13. **Чиссов В. И., Старинский В. В., Мамонтов А. С. и др.** Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения РФ: методические рекомендации. М., 2010.
14. **Biakhov M., Shan P., Betka J. et al.** A Randomized Phase II Trial of TXT with Cisplatin on TXT with 5-Fluorouracil in Patients with Unresectable Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // Proceedings of the American Oncology Society. 2000. Vol. 19.
15. **Bonner J. A., Harari P. M., Giralt J. et al.** Radiotherapy Plus Cetuximab for Locoregionally Advanced Squamous Cell Head and Neck Cancer: 5-Year Survival Data from a Phase III Randomised Trial, and Relation between Cetuximab-Induced Rash and Survival // Lancet Oncology. 2010. Vol. 11. P. 21-28.

16. **Brizel D. M., Albers M. E., Fisher S. R. et al.** Hyperfractionated Irradiation with or without Concurrent Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer // *New England Journal of Medicine*. 1998. Vol. 338. P. 1798-1804.
17. **Colevas A. D., Adak S., Amrein P. C. et al.** A Phase II Trial of Palliative Docetaxel+Fluorouracil for Squamous Cell Cancer of Head and Neck // *Annals of Oncology*. 2000. Vol. 11. P. 535-539.
18. **Colevas A. D., Busse P. M., Norris C. M. et al.** Induction Chemotherapy with Docetaxel, Cisplatin, Fluorouracil and Leucovorin for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: a Phase I/II Trial // *Journal of Clinical Oncology*. 1998. Vol. 16. P. 1331-1339.
19. **Forsttiere A. A.** Head and Neck Cancer: Overview of Recent Development and Future Directions // *Seminars in Oncology*. 2000. Vol. 27. Suppl. 8. P. 1-4.
20. **Hira T., Korogi Y., Hamatake S. et al.** Stages III and IV Squamous Cell Carcinoma of the Mouth: Three-Year Experience with Superselective Intraarterial Chemotherapy Using Cisplatin Prior to Definitive Treatment // *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 1999. № 22 (3). P. 201-205.
21. **Jacobs C., Lyman G., Velez R., Garcia E. et al.** A Phase III Randomized Study Comparing Cisplatin and Fluorouracil Single Agents and in Combination for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck // *Journal of Clinical Oncology*. 1992. Vol. 10. P. 257-263.
22. **Linkov F., Lisovich A., Yurkovetsky Z. et al.** Early Detection of Head and Neck Cancer: Development of a Novel Screening Tool Using Multiplexed Immunobead-Based Biomarker Profiling // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2007. Vol. 16 (1). P. 102-107.
23. **Nacasato T.** Superselective Continuous Arterial Infusion Chemotherapy through the Superficial Temporal Artery for Oral Cavity Tumors // *American Journal of Neuroradiology*. 2000. Vol. 21. P. 1971-1922.
24. **Pignon J. P., Bourhis J. et al.** Chemotherapy Added to Locoregional Treatment for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Three Meta-Analyses // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 949-955.
25. **Shah J.** Head and Neck Surgery and Oncology. Elsevier, 2012.
26. **Vokes E. E., Kies M., Haraf D. J. et al.** Induction Chemotherapy Followed by Concomitant Chemoradiotherapy for Stage IV Head and Neck Cancer: an Attempt at Locoregional and Systemic Tumor Control // *Proceedings of ASCO*. 2000. Vol. 19.
27. **Wendt T. G., Grabenbauer G. G., Rodel C. M. et al.** Simultaneous Radiochemotherapy versus Radiotherapy Alone in Advanced Head and Neck Cancer: a Randomized Multicentre Study // *Journal of Clinical Oncology*. 1998. Vol. 16. P. 1318-1324.
28. **Wibault P., Bensmaine M., Forni M. et al.** Intensive Concomitant Chemotherapy in Locally Advanced Unresectable Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck: a Phase I Study of Radiotherapy with Cisplatin and 7-Week Continuous Infusional Fluorouracil // *Journal of Clinical Oncology*. 1996. Vol. 14. № 4. P. 1192-1200.

REGIONAL CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED SQUAMOUS CELL HEAD AND NECK CANCER

**Konstantinova Yuliya Sergeevna
Shavrina Yuliya Andreevna**

*Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko
cons-jul@yandex.ru*

In view of insignificant progress in treatment of patients with locally advanced squamous cell head and neck cancer search for new therapy methods is urgent. The article reveals opportunities and prospects for regional chemotherapy as an organ-sparing technique for these patients. The purpose of this review is to determine the role of the method in treatment of inoperable patients.

Key words and phrases: squamous cell cancer; organs of head and neck; regional chemotherapy; chemoembolization; intra-arterial infusion; superselective catheterization of vessel.

УДК 37

Педагогические науки

В статье рассматривается, каким образом расширение представлений о наследии, утверждающееся в науке в последние десятилетия, влияет на содержание подготовки музеологов и специалистов в области наследия. Акцент сделан на появлении значительного массива требований к знаниям, умениям и навыкам бакалавров по работе с природным наследием. Автором анализируется содержание тех профессиональных дисциплин, в процессе изучения которых они формируются, намечаются перспективы преподавания данного круга вопросов.

Ключевые слова и фразы: природное наследие; музеология; музей; натуралии; Международный совет музеев; музейный предмет.

Куклинова Ирина Анатольевна, к. культурологии, доцент
*Санкт-Петербургский государственный институт культуры
i_kuklinova@mail.ru*

ИЗУЧЕНИЕ ПРИРОДНОГО НАСЛЕДИЯ В ЦИКЛЕ МУЗЕЕВЕДЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН[©]

В настоящее время в Федеральном государственном образовательном стандарте по направлению подготовки «Музеология и охрана объектов культурного и природного наследия» [7] содержится значительный