

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 03.07.2021
Принята к печати 17.01.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77

Назофарингеальная карцинома у детей и подростков. Обзор литературы и собственные данные

Н.В. Жуков^{1,2}, Л.Л. Рабаева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Жуков Николай Владимирович,
д-р мед. наук, профессор, заведующий
отделом междисциплинарной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава
России, доцент кафедры онкологии,
гематологии и лучевой терапии
ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

Назофарингеальная карцинома (НФК) — одна из немногих эпителиальных опухолей, регулярно встречающихся в детской и подростковой популяции. Современные протоколы лечения, предусматривающие проведение платиносодержащей индукционной химиотерапии с последующей химиолучевой терапией, позволяют излечить большинство пациентов с локализованными и местно-распространенными стадиями болезни. Однако прогноз больных с первично-метастатической формой НФК и рецидивами заболевания после ранее проведенного куративного лечения и в настоящее время остается неблагоприятным. Появление новых лечебных опций (ингибиторы контрольных точек иммунитета, поддерживающая терапия пероральными фторпиримидинами) позволяет надеяться на улучшение результатов и у этих категорий больных. Важной особенностью НФК, встречающейся как у детей, так и у взрослых, является возможность взаимной адаптации успешных подходов для каждой из возрастных групп. Как показывает анализ собственных данных, современные протоколы лечения НФК могут быть успешно адаптированы в клиниках Российской Федерации, а их использование позволяет добиться результатов, сопоставимых с зарубежными. Целью этой статьи является ознакомление с современными подходами терапии НФК, возможными путями их совершенствования на основании собственных и литературных данных. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: назофарингеальная карцинома, носоглотка, эпителиальная опухоль, дети, метастатическая форма, рецидив

Жуков Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 66–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77

Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: a literature review and our own data

N.V. Zhukov^{1,2}, L.L. Rabaeva¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Nikolay V. Zhukov,
Dr. Med. Sci, Professor,
Head of the Department of Interdisciplinary
Oncology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare of the Russian
Federation, Assistant Professor
at the Department of Oncology, Hematology
and Radiotherapy,
N.I. Pirogov Russian National Research
Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the few epithelial tumors that regularly occur in the pediatric population. The majority of patients with localized and locally advanced NPC can be cured with current treatment protocols which include platinum-based induction therapy followed by chemoradiation therapy. The prognosis of patients with initially metastatic NPC and recurrent disease after prior curative treatment is, however, still unfavorable. Fortunately, new treatment options such as immune checkpoints inhibitors and supportive treatment with oral fluoropyrimidine give hope for better outcomes in these patients as well. It's important to note that the management of NPC diagnosed in adults and children allows for the adaptation of effective treatment approaches for either of the age groups. An analysis of our own data suggests that current treatment protocols for NPC can be successfully adopted by Russian clinics and can help to achieve treatment outcomes comparable to the results obtained in other countries. The purpose of this article is to overview current therapeutic approaches for NPC and possible ways of their improvement based on our own and literature data. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Key words: SARS-CoV-2, coronavirus infection, COVID-19, virus-specific T lymphocytes, hematopoietic stem cell transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, pneumonia, primary immunodeficiency

Zhukov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 66–77.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77

Несмотря на малую заболеваемость (лишь 0,7% среди злокачественных новообразований во всех возрастных категориях [1]), назофарингеальная карцинома (НФК) является одной из немногих эпителиальных злокачественных опухолей,

регулярно встречающихся в детском и подростковом возрасте. Заболеваемость НФК значительно варьирует в зависимости от региона (от 1–2 случаев на 1 млн населения в странах Европы и США до 20 случаев на 1 млн населения в Китае, Юго-Восточной Азии,

Северной Африке и некоторых участках Средиземноморского региона) и этнических особенностей (в пределах одной страны или региона представители разных этносов могут иметь различные показатели) [2]. Подобные особенности заболеваемости обусловлены наличием как внешних факторов, прежде всего распространенностью инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), являющейся основной этиологической причиной развития НФК [3], так и генетических особенностей, влияющих на риск развития патологии. О генетической предрасположенности к развитию НФК может свидетельствовать связь определенных вариантов HLA (например, гаплотип A2Bsin2) с более высоким уровнем заболеваемости этой опухолью [2, 4].

По данным популяционных исследований, проведенных в США и странах Евросоюза, НФК почти не встречается среди детей в возрасте до 10 лет, в то время как в возрасте от 10 до 14 лет заболеваемость увеличивается до 0,8 на 1 млн в год, а в возрасте от 15 до 19 лет – до 1,3 на 1 млн в год [5, 6]. В детском и подростковом возрасте ВЭБ является этиологическим фактором в подавляющем большинстве случаев – его серологические признаки имеются у 98% больных, у большинства из них в клетках опухоли присутствует ДНК ВЭБ, а на их поверхности – антигены вируса [7]. В ряде случаев определение циркулирующей ДНК ВЭБ может оказать определенную помощь в дифференциальной диагностике, определении прогноза (который значимо ухудшается при увеличении вирусной нагрузки) и последующем мониторинге противоопухолевого эффекта в процессе лечения [8].

В США и странах Западной Европы НФК представлено около 1–2% всех детских опухолей [1, 5, 9], что в пересчете на Российскую Федерацию (РФ), где ежегодно выявляется около 4000 новых случаев злокачественных новообразований у детей, должно быть эквивалентно показателю 40–80 случаев заболевания в год. В то же время, согласно официальной статистике [10], по локализации «носоглотка» (код C11 по Международной классификации болезней, без указания типа опухоли) в РФ в 2018 г. было зарегистрировано лишь 10 случаев заболевания у пациентов в возрасте до 18 лет и 20 случаев в возрасте от 0 до 24 лет (в 2017 г. – 17 и 27 случаев соответственно), что меньше ожидаемого при экстраполяции значений зарубежной статистики. При этом суммарно по стране (во всех возрастных группах) в 2018 г. был выявлен 551 случай злокачественных опухолей носоглотки (в 2017 г. – 537 случаев) – стандартизованный показатель заболеваемости 2,6 на 1 млн населения, грубый 3,8 на 1 млн, что ощутимо больше, чем в странах Евросоюза и США. С учетом вышеописанных региональных и этнических особенностей заболеваемости прямой перенос данных, полу-

ченных, например, в США, на российскую популяцию невозможен, так как среди американской популяции больных НФК преобладают чернокожие пациенты [11], практически отсутствующие в РФ. Однако явно меньшая по сравнению со странами Западной Европы и США заболеваемость в детской популяции при большей общей заболеваемости может свидетельствовать об имеющихся проблемах с регистрацией детей и подростков, заболевших НФК в РФ.

Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяет несколько морфологических типов НФК, которые в ее исходном варианте от 1978 г. обозначались как плоскоклеточный ороговевающий рак (тип 1), неороговевающий рак (тип 2) и недифференцированная карцинома (тип 3). Первый тип встречается почти исключительно во взрослой популяции, хотя и в ней не является доминирующим и ассоциирован (как и большинство других эпителиальных опухолей головы и шеи у взрослых) с курением, употреблением крепких спиртных напитков, другими местными канцерогенными воздействиями, а также с хронической инфекцией, вызываемой вирусом папилломы человека. Подавляющее же большинство НФК у детей и подростков, как и большинство случаев НФК во взрослой популяции, ассоциировано с ВЭБ и представлено 3-м типом опухоли, гораздо реже встречается 2-й тип, так же ВЭБ-ассоциированный [5, 12]. С 2005 г. классификация ВОЗ изменилась за счет того, что типы 2 и 3, выделенные в 1978 г., представляющие собой «классическую» НФК, ассоциированную с ВЭБ и характерную для детского возраста, объединили между собой (тип 2 по классификации 2005 г.). В рамках этого типа были выделены подтип 2а – дифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак (по классификации 1978 г. – тип 2) и подтип 2в – недифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак (по классификации 1978 г. – тип 3). Также в классификации 2005 г. был выделен новый, ранее не описанный, крайне редкий (имеются лишь единичные описания) подтип – базалоидный плоскоклеточный рак. Однако большинство базовых исследований, посвященных НФК у детей и взрослых, использовали именно классификацию 1978 г., в связи с чем при дальнейшем описании мы также будем использовать ее.

В связи с локализацией НФК крайне редко дает симптомы на ранних стадиях, в случае же их возникновения чаще всего они неспецифичны, а также благодаря агрессивному характеру опухоли большинство НФК выявляется на стадии местно-распространенного или метастатического процесса. В большинстве случаев первыми признаками НФК, ведущими к постановке диагноза, являются увеличенные шейные лимфоузлы или симптомы обструкции протоков полостей, дренирующихся в

носоглотку (придаточные пазухи носа, среднее ухо). При этом в детской и подростковой популяции доля больных с распространенными формами НФК превышает таковую у взрослых [13, 14], что может быть обусловлено как более агрессивным течением заболевания в молодом возрасте, так и меньшей онкологической настороженностью в отношении опухолей этой локализации среди педиатров [14]. Однако интересно отметить, что при одинаковой стадии заболевания НФК у детей и подростков имеет лучший прогноз, чем у взрослых [5, 12], что может быть обусловлено биологическими особенностями опухоли у пациента (большая чувствительность к лечению, отсутствие НФК 1-го типа в детском возрасте, лучшая переносимость терапии), а также, возможно, особенностями детских протоколов лечения. В целом прогноз НФК у детей и подростков при условии проведения адекватного лечения благоприятен – большинство исследований сообщает о 5-летней общей выживаемости, превышающей 80–90%.

Стадирование НФК у детей и подростков, как и во взрослой популяции, осуществляется по системе TNM [15]. Вне зависимости от возраста пациента НФК является биологически высокоагрессивной опухолью с одним из наиболее высоких среди эпителиальных новообразований головы и шеи метастатическим потенциалом [16], однако даже в детской популяции на момент первоначального диагноза отдаленные метастазы встречаются примерно лишь в 10% случаев, чаще возникая уже на момент рецидива заболевания после ранее проведенного лечения [17–19]. При отдаленном метастазировании наиболее часто поражаются легкие, средостение, печень, кости и костный мозг, что и определяет объем стадирующего обследования пациентов с НФК [4].

Из-за локализации опухолевого процесса и местно-распространенного характера заболевания уже на этапе первичной диагностики у большинства пациентов с НФК хирургическое лечение малоприменимо. Одновременно НФК 2-го и 3-го типов, наиболее часто встречающихся у детей и подростков, обладает высокой химио- и радиочувствительностью, в связи с чем основой локального лечения в подавляющем большинстве случаев является лучевая терапия. Для лечения НФК используются большие дозы облучения (суммарная очаговая доза 60–70 Гр, в зависимости от протокола и распространенности опухоли), в обязательном порядке облучаются региональные лимфатические коллекторы [20]. В настоящий момент считается доказанным, что при НФК вариант лучевой терапии имеет значение – использование IMRT (лучевая терапия, модулированная по интенсивности) позволяет значимо снизить токсичность и, возможно, улучшить результаты лечения больных по сравнению с конвенциональными методиками облучения [21, 22].

В ряде исследований показана прямая корреляция между дозой лучевой терапии и отдаленными результатами лечения [20]. Однако, несмотря на то, что, как и при большинстве других эпителиальных опухолей, локальный контроль при НФК является основой куративного лечения, дополнительная системная терапия приобретает все большее значение, как в детской, так и во взрослой практике [23, 24].

Значительное число индивидуальных исследований и несколько метаанализов, проведенных на взрослой популяции больных НФК, доказали значимое преимущество химиолучевого лечения над лучевой терапией в чистом виде [23–25], в результате чего химиолучевой подход стал стандартным в настоящее время [26]. Лучевая терапия в чистом виде может использоваться лишь для лечения немногочисленных пациентов с самыми ранними стадиями заболевания (T1–2N0M0), имеющими наиболее благоприятный прогноз. В качестве химиотерапевтического агента, используемого в процессе химиолучевого лечения, в подавляющем большинстве протоколов при НФК применяется цисплатин, однако варианты его введения (80–100 мг/м² каждые 3 нед или еженедельное введение в дозе 40 мг/м²), а также суммарная доза (от 200 до 300 мг/м²), вводимая за время лучевой терапии, варьируют от протокола к протоколу. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о равной эффективности режимов с еженедельным введением цисплатина и режимов с введением 1 раз в 3 нед при лучшей переносимости последних [27, 28]. При этом вне зависимости от режима введения кумулятивная доза цисплатина, полученная за время проведения химиолучевого лечения, должна составлять не менее 200 мг/м², так как при меньших дозах отмечается значимое снижение эффективности терапии [29, 30]. В силу малочисленности педиатрической популяции рандомизированные исследования у детей не проводились, однако химиолучевой подход был адаптирован из взрослой практики всеми педиатрическими протоколами по лечению НФК.

Роль дополнительного к локальному контролю системного лекарственного лечения при НФК обусловлена как ее высокой химиочувствительностью, так и биологическими особенностями, определяющими системный вариант прогрессирования. Большинство злокачественных эпителиальных опухолей головы и шеи имеют ограниченную способность к отдаленному метастазированию и в случае прогрессирования чаще всего приводят к смерти за счет локального процесса (аррозия крупных сосудов, обструкция дыхательных путей, инфекционные осложнения, кровотечения) без развития отдаленных метастазов, в связи с чем системная терапия носит при них лишь вспомогательный характер

(улучшение локального контроля и/или уменьшение объема лучевой терапии в целях снижения частоты тяжелых осложнений) и не имеет доказанного влияния на отдаленные результаты лечения. При НФК на фоне эффективной химиолучевой терапии удается свести к минимуму риск локорегионального прогрессирования – локальные неудачи лечения при этом заболевании становятся все более и более редким событием [31], из-за чего отдаленное метастазирование начинает представлять самостоятельную проблему. Несмотря на то, что в гораздо более многочисленной взрослой популяции до недавнего времени результаты исследований по роли индукционной (перед химиолучевым лечением) или адъювантной (после химиолучевого лечения) системной терапии были неоднозначны, в большинстве педиатрических протоколов эмпирически использовали индукционную терапию на основе цисплатина в комбинации с 5-фторурацилом в качестве обязательного компонента лечения детей с НФК уже достаточно давно. Однако относительно недавно были получены результаты 3 больших рандомизированных исследований III фазы, проведенных на взрослой популяции, подтверждающие правильность эмпирически выбранного педиатрами подхода. В этих исследованиях было однозначно доказано, что использование неоадъювантной (индукционной) химиотерапии перед химиолучевым лечением позволяет значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость больных [32–34]. При этом интересно отметить, что улучшение результатов лечения в этих исследованиях достигалось именно за счет снижения частоты дистантного метастазирования, а не за счет снижения риска локального рецидива (который был низким и в контрольных группах, получавших только химиолучевое лечение). В то же время в отличие от индукционного подхода адъювантная терапия, проводимая после завершения химиолучевого лечения, не показала улучшения результатов ни в индивидуальных исследованиях, ни в рамках обобщающих метаанализов [35]. Возможно, это обусловлено плохой переносимостью и часто досрочным прекращением химиотерапии, проводимой после завершения химиолучевого лечения, в то время как схожие режимы, назначенные до него (в качестве индукционной терапии), наоборот, позволяют улучшить состояние больных на этапе перед химиолучевой терапией (за счет купирования проявлений заболевания и уменьшения объема опухолевого поражения). Эти данные сделали индукционную химиотерапию стандартным компонентом лечения НФК и у взрослых [23].

До недавнего времени в качестве индукционной терапии у взрослых наиболее часто использовались различные варианты комбинации продленных инфузий 5-фторурацила (800–1000 мг/м²/сут в течение 4–5 дней каждые 21 день) и цисплатина

(80–100 мг/м² на цикл). Перед химиолучевой терапией проводится 2–3 таких цикла. Однако, основываясь на данных исследований по паллиативной терапии больных с метастатической НФК, показавших статистически и клинически значимое преимущество комбинации цисплатин/гемцитабин над комбинацией цисплатин/5-фторурацил [36], и не прямых сравнениях результатов исследований в области индукционной терапии, в настоящий момент режим с гемцитабином (гемцитабин 1000 мг/м², дни 1 и 8, цисплатин 80 мг/м², день 1, каждые 21 день) [33] фигурирует во взрослых рекомендациях как предпочтительный вариант индукционной химиотерапии (по сравнению с индукционной терапией с включением 5-фторурацила) [26]. В то же время в педиатрических рекомендациях и протоколах по-прежнему сохраняются режимы с включением 5-фторурацила.

В силу вышеупомянутой малочисленности больных рандомизированные исследования в педиатрической популяции маловыполнимы и детские протоколы в области лечения НФК в большинстве своем представлены последовательными «однорукавными» исследованиями, когда результаты предыдущего протокола являются контролем для последующего. Это во многом затрудняет сравнение результатов, полученных разными исследовательскими группами, использующими несколько различные (по дозам препаратов или лучевой терапии) протоколы.

В настоящее время большинство протоколов, используемых у детей, применяют индукционную химиотерапию комбинацией 5-фторурацила и цисплатина с последующей химиолучевой терапией, что позволяет добиться более чем 80% 5-летней общей выживаемости в популяции больных НФК без отдаленных метастазов [17, 18, 37].

В последующем успешные исследовательские протоколы адаптируются для рутинного клинического применения и в клиниках, непосредственно не принимающих в них участие. Протоколы лечения НФК различных исследовательских групп и результаты лечения с их использованием кратко представлены в *таблице*.

В качестве основы для рутинной терапии больных НФК в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был выбран протокол лечения немецкой группы GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie), демонстрирующий прекрасные непосредственные и отдаленные результаты. С момента создания в 1991 г. первого из протоколов этой группы (NPC-91-GPOH) подходы к лечению претерпели ряд изменений, основанных на результатах анализа эффективности и безопасности предыдущих версий.

В исследование исходной версии протокола (NPC-91-GPOH) вошли 59 пациентов с НФК (58 больных с III и IV стадиями и 1 – со II стадией). Все

Таблица
Ключевые исследования в области инициального лечения

Table
Key studies of initial treatment for nasopharyngeal carcinoma

Протокол Protocol	Ключевые особенности популяции Patient characteristics	Режим индукции Induction regimen	Лучевая терапия Radiation therapy	Химиотерапия в процессе облучения Chemotherapy during radiation therapy	Адьювантная терапия Adjuvant therapy	Результаты Outcomes
1	2	3	4	5	6	7
Педиатрические исследования Pediatric studies						
NPC-GPOH-91 (n = 59)	II – 1 III–IV – 58	Метотрексат 120 мг/м ² /сут × 1, цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут × 5 – 3 курса каждые 28 дней Methotrexate 120 mg/m ² /day × 1, cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 5-fluoruracil 1000 mg/m ² /day × 5: 3 courses administered every 28 days	Первичный очаг – 45 Гр + 14,4 Гр Регионарные лимфоузлы – 45 Гр Dose to primary site: 45 Gy + 14.4 Gy Dose to regional lymph nodes: 45 Gy	Нет No	Интерферон-β Interferon-β	Девятилетняя безрецидивная выживаемость – 91,37% Девятилетняя общая выживаемость – 95% The 9-year disease- free survival: 91.37% The 9-year overall survival: 95%
NPC-GPOH-2003 (n = 45)	II – 1 III–IV – 44	Цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут × 5 – 3 курса каждые 21 день Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 5-fluoruracil 1000 mg/m ² /day × 5: 3 courses administered every 21 days	Первичный очаг – 45 Гр + 14,4 Гр (45 Гр + 9,4 Гр при полном ответе после индукции) Регионарные лимфоузлы – 45 Гр Dose to primary site: 45 Gy + 14.4 Gy (45 Gy + 9.4 Gy in case of complete response after induction therapy) Regional lymph nodes: 45 Gy	Цисплатин 20 мг/м ² /сут × 1 в первые 3 дня и последние 3 дня лучевой терапии Cisplatin 20 mg/m ² /day × 1 during the first 3 days and the last 3 days of radiation therapy	Интерферон-β Interferon-β	Трехлетняя безрецидивная выживаемость – 91% Трехлетняя общая выживаемость – 93% The 3-year disease- free survival: 91% The 3-year overall survival: 93%
NPC-GPOH-2014	Включение продолжается Open to enrollment	Для локализованной формы – идентично с режимом NPC-GPOH-2003 Для первично- метастатической формы – цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут × 5 – 4 курса каждые 21 день Chemotherapy for localized tumors is the same as in NPC- GPOH-2003 protocol Chemotherapy for initially metastatic tumors: cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 5-fluoruracil 1000 mg/m ² /day × 5, 4 courses administered every 21 days	Первичный очаг – 45 Гр + 14,4 Гр (45 Гр + 9,4 Гр при полном ответе после индукции) Регионарные лимфоузлы – 45 Гр Dose to primary site: 45 Gy + 14.4 Gy (45 Gy + 9.4 Gy in case of complete response after induction) Regional lymph nodes: 45 Gy	Цисплатин 20 мг/м ² /сут × 1 в первые 3 дня и последние 3 дня лучевой терапии Cisplatin 20 mg/m ² /day × 1 during the first 3 days and the last 3 days of radiation therapy	Интерферон-β ВЗБ- направленная Т-клеточная терапия Interferon-β EBV-directed T-cell therapy	Включение продолжается Open to enrollment
ARAR0331 [39] (n = 111)	IIb – 11 II – 41 IVA – 34 IVB – 18 IVC – 7	Цисплатин 80 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 1000 мг/м ² /сут × 5 – 3 курса каждые 21 день Cisplatin 80 mg/m ² /day × 1, 5-fluoruracil 1000 mg/m ² /day × 5: 3 cycles administered every 21 days	Первичный очаг – 61,2 Гр (в случае полного или частичного ответа) Первичный очаг – 71,2 Гр (в случае стабилизации) Регионарные лимфоузлы – 45 Гр Dose to primary site: 61.2 Gy in case of complete or partial response; 71.2 Gy in case of stable disease Dose to regional lymph nodes: 45 Gy	Цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1 – 3 курса каждые 21 день (n = 44) Цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1 – 2 курса каждые 21 день (n = 61) Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 3 cycles every 21 days (n = 44) Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 2 cycles administered every 21 days (n = 61)	Нет No	Пятилетняя безрецидивная выживаемость – 84,3% Пятилетняя общая выживаемость – 89,2% The 5-year event- free survival: 84.3% The 5-year overall survival: 89.2%

1	2	3	4	5	6	7
Взрослые исследования Adult studies						
Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование III фазы – гемцитабин + цисплатин по сравнению с фторурацилом + цисплатин при рецидивирующей или метастатической карциноме носоглотки ($n = 362$) [36] A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial: gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma ($n = 362$) [36]	Группа 1 ($n = 181$): инициальные отдаленные метастазы – 45, локальный рецидив – 131, рецидив с отдаленными метастазами – 5 Группа 2 ($n = 181$): инициальные отдаленные метастазы – 59, локальный рецидив – 119, рецидив с отдаленными метастазами – 3 Group 1 ($n = 181$): primary distant metastases – 45, recurrence with distant metastases – 131, local recurrence – 5 Group 2 ($n = 181$): primary distant metastases – 59, recurrence with distant metastases – 119, local recurrence – 3	Группа 1: цисплатин 80 мг/м ² /сут × 1, гемцитабин 1000 мг/м ² /сут × 2 – 3–6 курсов каждые 21 день Группа 2: цисплатин 80 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 4000 мг/м ² за 96 ч – 3–6 курсов каждые 21 день Group 1: cisplatin 80 mg/m ² /day × 1, gemcitabine 1000 mg/m ² /day × 2: 3 to 6 cycles administered every 21 days Group 2: cisplatin 80 mg/m ² /day × 1, 5-fluorouracil 4000 mg/m ² over 96 h: 3 to 6 cycles administered every 21 days	Группа 1: нет Group 1: no Группа 2: нет Group 2: no	Группа 1: нет Group 1: no Группа 2: нет Group 2: no	Группа 1: нет Group 1: no Группа 2: нет Group 2: no	Группа 1: медиана общей выживаемости – 29,1 мес Группа 2: медиана общей выживаемости – 20,9 мес Group 1: the median overall survival: 29.1 months Group 2: the median overall survival: 20.9 months
Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование III фазы – индукционная химиотерапия с последующей химиолучевой терапией по сравнению с одновременной химиолучевой терапией при местно-регионарно распространенной карциноме носоглотки ($n = 476$; 1:1) [34] A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial: induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced NCP ($n = 476$; 1:1) [34]	Группа 1 ($n = 238$): II – 1 III – 117 IV – 120 Группа 2 ($n = 238$): II – 0 III – 133 IV – 105 Group 1 ($n = 238$): II – 1 III – 117 IV – 120 Group 2 ($n = 238$): II – 0 III – 133 IV – 105	Группа 1: цисплатин 80 мг/м ² /сут × 1, 5-фторурацил 800 мг/м ² /сут × 5 – 2 курса каждые 21 день Группа 2 нет Group 1: Cisplatin 80 mg/m ² /day × 1, 5-fluorouracil 800 mg/m ² /day × 5: 2 cycles administered every 21 days Group 2: no	Группа 1: первичный очаг – 2–2,33 Гр × 21 Группа 2: первичный очаг – 2–2,33 Гр × 21 Group 1, dose to primary site: 2.0–2.33 Gy × 21 Group 2, dose to primary site: 2.0–2.33 Gy × 21	Группа 1: цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1 – 3 курса каждые 21 день Группа 2: цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1 – 3 курса каждые 21 день Group 1: Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 3 cycles every 21 days Group 2: Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 3 cycles every 21 days		Группа 1: 5-летняя безрецидивная выживаемость – 73,4% 5-летняя общая выживаемость – 82,8% Группа 2: 5-летняя безрецидивная выживаемость – 63,1% 5-летняя общая выживаемость – 73,1% Group 1: the 5-year disease- free survival – 73.4%; the 5-year overall survival – 82.8% Group 2: the 5-year disease- free survival – 63.1%; the 5-year overall survival – 73.1%
Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование III фазы: гемцитабин и цисплатин в качестве индукционной химиотерапии и одновременная химиолучевая терапия в сравнении с только химиолучевой терапией отдельно ($n = 480$) [33] A multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial: gemcitabine and cisplatin as induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy alone ($n = 480$) [33]	Группа 1 ($n = 242$): III – 111 IVA – 104 IVB – 27 Группа 2 ($n = 238$): III – 120 IVA – 94 IVB – 24 Group 1 ($n = 242$): III – 111 IVA – 104 IVB – 27 Group 2 ($n = 238$): III – 120 IVA – 94 IVB – 24	Группа 1: цисплатин 80 мг/м ² /сут × 1, гемцитабин 1000 мг/м ² /сут × 2 – 3 курса каждые 21 день Группа 2: нет Group 1: Cisplatin 80 mg/m ² /day × 1, gemcitabine 1000 mg/m ² /day × 2, 3 cycles administered every 21 days Group 2: no	Группа 1: первичный очаг – 2 Гр × 30–33 Группа 2: первичный очаг – 2 Гр × 30–33 Group 1: dose to primary site: 2 Gy × 30–33 Group 2: dose to primary site: 2 Gy × 30–33	Группа 1: цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1 – 3 курса каждые 21 день Группа 2: цисплатин 100 мг/м ² /сут × 1 – 3 курса каждые 21 день Group 1: Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 3 cycles every 21 days Group 2: Cisplatin 100 mg/m ² /day × 1, 3 cycles every 21 days		Группа 1: 3-летняя безрецидивная выживаемость – 85,3% 3-летняя общая выживаемость – 94,6% Группа 2: 3-летняя безрецидивная выживаемость – 76,5% 3-летняя общая выживаемость – 90,3% Group 1: the 3-year recurrence-free survival – 85.3%; the 3-year overall survival – 94.6% Group 2: the 3-year recurrence-free survival – 76.5%; the 3-year overall survival – 90.3%

они получали индукционную химиотерапию, состоящую из метотрексата, 5-фторурацила и цисплатина, локальный контроль в виде «чистой» лучевой терапии на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы и адъювантную терапию интерфероном-бета. Протокол NPC-91-GPON показал очень хорошие результаты в отношении эффективности, однако авторы отмечали высокую токсичность лечения (таблица).

С учетом весьма многообещающих результатов NPC-91-GPON в следующем протоколе В исследование исходной версии протокола (NPC-91-GPON) вошли 59 пациентов с НФК (58 больных с III и IV стадиями и 1 – со II стадией). Все они получали индукционную химиотерапию, состоящую из метотрексата, 5-фторурацила и цисплатина, локальный контроль в виде «чистой» лучевой терапии на первичный очаг и регионарные лимфатические узлы и адъювантную терапию интерфероном-бета. Протокол NPC-91-GPON показал очень хорошие результаты в отношении эффективности, однако авторы отмечали высокую токсичность лечения (таблица).

С учетом весьма многообещающих результатов NPC-91-GPON в следующем протоколе (NPC-GPON-2003) были сохранены основные компоненты терапии из предыдущего исследования, но для снижения токсичности, в особенности поздней токсичности лучевой терапии, была выполнена дезэскалация некоторых из них. Изменения в NPC-GPON-2003 предусматривали удаление метотрексата из режима индукционной химиотерапии, а также модификацию доз лучевой терапии в соответствии с эффектом, достигнутым в результате индукционного этапа лечения (снижение дозы лучевой терапии на первичный очаг с 59,4 до 54 Гр у пациентов, достигших полной ремиссии после индукционной химиотерапии). В то же время на основании вышеприведенных данных о преимуществах химиолучевого лечения подобный подход стал использоваться и группой GPON, начиная с протокола NPC-GPON-2003, все пациенты с НФК получают в качестве локального контроля химиолучевую терапию на основе цисплатина. Также авторы протокола сохранили использование адъювантной терапии интерфероном-бета, предполагая, что именно этот компонент лечения позволяет добиться им столь высоких результатов, выгодно отличающихся от результатов других педиатрических групп, применяющих схожий алгоритм лечения, но без интерферона. Результаты NPC-GPON-2003 были практически сопоставимы с результатами раннего исследования в отношении эффективности лечения (безрецидивная и общая выживаемость составили 92% и 97% соответственно) и при этом токсичность терапии значительно уменьшилась по сравнению с предыдущей

версией. Результаты лечения по протоколам группы NPC-GPON действительно являлись одними из лучших в области терапии НФК, однако необходимо отметить, что обе версии протокола не включали пациентов с наличием отдаленных метастазов, что могло искусственно завысить результаты по сравнению с другими исследовательскими группами, которые подобных больных в исследования включали.

С 2014 г. и по настоящее время активным является протокол NPC-2014-GPON, его основное отличие от предыдущих версий – включение пациентов с первично-метастатической формой НФК. Режимы лечения, предусмотренные для терапии пациентов без отдаленных метастазов, в NPC-2014-GPON остались без изменений, а для больных с инициальными метастазами предусмотрено добавление дополнительного курса индукционной химиотерапии (4 цикла химиотерапии вместо 3 при меньшей распространенности болезни) и облучение отдаленных метастазов при олигометастатическом поражении.

Приводим результаты реальной клинической практики по использованию протоколов NPC-GPON в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли все пациенты с НФК ($n = 20$), получившие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с февраля 2012 г. по март 2021 г. (109 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Все больные имели морфологически верифицированный диагноз НФК, ранее не получали противоопухолевую терапию, обследование и лечение проводилось в режиме и в объемах, предусмотренных версией протокола NPC-GPON, которая была актуальна в период проведения терапии: NPC-91-GPON – 2 (10%), NPC-GPON-2003 – 10 (50%), NPC-2014-GPON-Register – 8 (40%). Краткая информация об особенностях различных версий протокола представлена выше и в таблице.

Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 14,2 года (разброс 12–17,6 года). Соотношение по полу – мужской: женский составило 14:6.

Среди 20 больных у 7 была III стадия заболевания, у 13 – IV (IVA – 7, IVB – 4, IVC – 2). Необходимо отметить, что стадирование осуществлялось в соответствии с критериями протокола и системой TNM, существовавшей в то время. На момент создания протоколов IVA и IVB стадии устанавливались с учетом местной распространенности опухолевого процесса (за счет наличия поражения, расцениваемого как T4 и/или N3), а не по факту первичного отдаленного метастазирования (в то время – стадия

IVC). Современная же система TNM предусматривает разделение больных с IV стадией на 2 категории – IVA (значимая местная распространенность – T4 и/или N3) и IVB (наличие отдаленных метастазов).

У всех пациентов НФК была ассоциирована с ВЭБ, что было доказано исследованием, проведенным методом полимеразной цепной реакции. Уровень виремии был определен у 20 больных, он составил в среднем 6870 копий/л (от 98 и до 34 500 копий/мл).

Все пациенты за исключением 3 (15%) получили индукционную терапию и химиолучевое лечение в полном объеме, предусмотренном протоколом. У 1 из 3 пациентов, досрочно прекративших лечение, была отмечена прогрессия на фоне индукционной химиотерапии. С учетом распространенности опухолевого процесса с вовлечением структур головного мозга, высоким риском инвалидизации и фатальных осложнений на фоне лучевой терапии и малой вероятности, что при такой распространенности и резистентности к индукционной химиотерапии она будет носить куративный характер, от локального контроля решено воздержаться. Ребенок получил вторую линию системного лечения (комбинация гемцитабина, цисплатина и ингибитора контрольных точек иммунитета – ниволумаба). Однако после кратковременной стабилизации отмечена бурная прогрессия заболевания, ребенок был переведен на симптоматическую терапию и погиб.

Второй пациентке этап химиолучевого лечения был прерван досрочно в связи с развитием жизнеугрожающих острых осложнений лучевой терапии, проявившихся в постлучевом ожоге дыхательных и пищеварительных путей (от отдаленных последствий которого она в дальнейшем погибла). Однако стоит отметить, что данная пациентка достигла полной ремиссии, в которой и находилась до момента смерти от осложнений (36 мес).

Третий пациент с исходно метастатической формой НФК (метастазы в кости) в связи с кардиотоксичностью, развившейся на фоне первого введения 5-фторурацила, получил индукционную химиотерапию по схеме гемцитабин/цисплатин (4 блока с учетом метастатической формы). У данного ребенка отмечена системная прогрессия заболевания через 2 нед после окончания полной протокольной терапии. Пациент начал получать вторую линию терапии (комбинация паклитаксела и карбоплатина с присоединением ингибиторов контрольных точек иммунитета – ниволумаба и ипилимумаба), после 2 циклов которой у него достигнута минимальная регрессия опухоли (стабилизация по критериям RECIST) с полным купированием болевого синдрома и других симптомов, обусловленных опухолью. На данный момент пациент продолжает терапию по ранее выбранной схеме. Период наблю-

дения от момента прогрессии на момент публикации составляет 2 мес.

Таким образом, у 18 (80%) из 20 пациентов лечение было эффективным в отношении факта достижения непосредственного противоопухолевого эффекта (частичная или полная ремиссия).

У 1 пациента, достигшего полного ответа, через 6 мес от окончания терапии отмечен системный рецидив основного заболевания. Однако благодаря проведению нескольких линий паллиативной химио- и лучевой терапии у него удалось добиться продолжительного контроля над заболеванием. Но эффект всех линий лечения носил временный характер, и пациент погиб от прогрессирования заболевания спустя 6 лет после рецидива.

Таким образом, на момент публикации живы 17 (85%) больных (2 погибли от прогрессирования, 1 – от токсичности терапии), у 16 (80%) детей сохраняется достигнутый в результате лечения противоопухолевый эффект, 1 пациент жив с болезнью на фоне проводимой терапии второй линии. При медиане наблюдения за живущими больными, составившей 31 мес (диапазон от 2 до 109 мес), рассчитанная по методу Каплана–Майера 5-летняя выживаемость без прогрессирования (отрицательные события – прогрессирование заболевания или смерть от любой причины) составила 70%, общая выживаемость – 80% (рисунки).

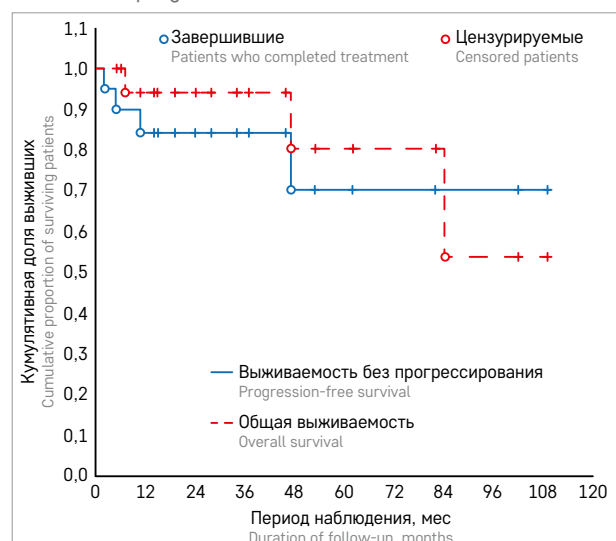
Несмотря на высокую эффективность, терапия в рамках протокола имела и достаточно высокую токсичность. На этапе химиотерапии основными побочными явлениями были: мукозит ротовой полости у 15 (75%) пациентов, из них у 6 (30%) – III–IV степени (здесь и далее по критериям шкалы токсичности NCI CTCAE V5.0); эзофагит I–II степени у 10 детей (50%);

Рисунок

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов с НФК по Каплану–Майеру

Figure

Plots of the progression-free and overall survival rates



тошнота и рвота у 11 (55%) больных, из них у 2 (10%) – III–IV степени. В то же время использование современной противорвотной терапии [38] с включением оланзапина позволило полностью избежать развития рвоты и мукозитов ротовой полости/эзофагитов у последних 3 пациентов, включенных в исследование, что подчеркивает важность использования адекватной сопроводительной терапии у подобных больных. Гематологическая токсичность отмечалась у всех пациентов (100%), однако лишь у 6 (30%) – III–IV степени. Описанные токсические явления ни у одного ребенка не послужили поводом для прекращения химиотерапии.

На этапе химиолучевой терапии доминировали побочные эффекты, обусловленные локальным лечением: постлучевой эпидермит в 13 (65%) случаях, стоматит развился у всех больных (100%), при этом у 8 (40%) пациентов III–IV степени; эзофагит I–II степени у 7 (35%) больных. Токсичность системного компонента лечения (цисплатин) была представлена тошнотой и рвотой у 12 (60%) больных, из них у 2 (10%) – III степени, гематологической токсичностью I–II степени, у 1 (5%) пациента отмечено повышение печеночных трансаминаз и билирубина. Кроме того, как было сказано выше, у 1 ребенка был отмечен выраженный ожог и последующий некроз верхних дыхательных путей и пищевода, что явилось поводом отказа от продолжения химиолучевой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из представленных литературных данных и анализа собственных результатов, современная терапия НФК обладает высокой непосредственной эффективностью и позволяет излечить большинство пациентов, не имеющих отдаленных метастазов на момент первичного диагноза. Несколько худшие в цифровом выражении результаты лечения наших больных (по сравнению с доложенными группой GPOH), наиболее вероятно, обусловлены включением в нашу группу пациентов с метастатическим заболеванием и значимым преобладанием в ней больных с IV стадией по местной распространенности процесса.

Однако токсичность лечения (как непосредственная, так и отсроченная) достаточно велика, а у части больных все же не удается добиться излечения, что в случае невозможности проведения повторного локального контроля (чаще всего «калечащая» хирургия при локальном рецидиве) влечет за собой крайне неблагоприятный прогноз, так как доступная системная терапия второй линии при НФК в большинстве случаев малоэффективна.

Очевидно, что многие исследовательские группы предпринимали попытки улучшить достигнутые результаты и/или переносимость лечения. Так, например, как было сказано выше, в рамках иссле-

дований группы GPOH дополнительно к стандартному лечению пациенты получали 6-месячную поддерживающую терапию интерфероном-бета, что обосновывалось возможностью достижения противоопухолевого эффекта за счет различных иммуномодулирующих и антиангиогенных свойств препарата. Однако подтверждением подобной гипотезы были лишь единичные сообщения о возможности достижения эффекта на фоне терапии интерфероном-бета у больных с резистентной к предшествующему лечению НФК [25, 39]. Исследователи из группы GPOH сообщили о достижении крайне высокой общей выживаемости, составившей 95% в исследовании NPC-91-GPOH [40] и 97% (3-летняя выживаемость) в исследовании NPC-2003-GPOH [41]. Но, несмотря на то, что цифры действительно выглядят впечатляюще, исследования не имели контрольной группы и нельзя исключить, что столь хорошие результаты хотя бы отчасти связаны с небольшим периодом наблюдения (доложена лишь 30-месячная выживаемость), а также с селекцией пациентов (в исследование не включались больные с отдаленными метастазами). Однако в силу малой токсичности интерферона-бета мы посчитали оправданным соотношение риск/польза и не стали отказываться от его использования при адаптации протокола для рутинного лечения пациентов в нашем Центре.

К сожалению, попытки «усиления» индукционной химиотерапии за счет внедрения дополнительных цитостатиков, показавших эффективность при паллиативном лечении распространенной НФК, оказались неудачными. Рандомизированное проспективное исследование, оценивающее роль добавления доцетаксела к индукционной химиотерапии (5-фторурацил/цисплатин) не показало увеличения частоты достижения объективных ответов (~80% в обеих группах), а различия в 3-летней общей выживаемости (85,7% в группе с доцетакселом против 78% в группе контроля) не достигли статистической значимости [19]. В то же время, мы считаем, что потенциально результаты лечения детской популяции больных НФК могут быть улучшены без увеличения токсичности за счет использования гемцитабин-содержащих режимов. Как было сказано выше, подобный подход был адаптирован в качестве предпочтительного варианта лечения взрослых пациентов с НФК на основании экстраполяции данных о явном преимуществе гемцитабин-содержащих режимов при проведении паллиативной терапии. К подобному заключению имеются и теоретические предпосылки, так как было показано, что гемцитабин оказывает дополнительный эффект на ВЭБ-индуцированные опухоли за счет активации цитолитической активности вируса [42].

При этом успешными оказались попытки дезэскалации некоторых компонентов лечения НФК в детской популяции. Как было сказано выше, у

взрослых, несмотря на высокую радиочувствительность опухоли, терапия НФК требует подведения достаточно высоких доз облучения, составляющих 65–70 Гр [19, 41]. Эти же дозы изначально использовались у детей, что приводило к значимой острой и отсроченной токсичности. Однако в дальнейшем было показано, что у детей при условии хорошего ответа на индукционную химиотерапию возможна редукция дозы облучения до 55–60 Гр без потери эффективности [33, 42], это является крайне важным в свете выраженности и частоты тяжелых отсроченных осложнений высокодозной лучевой терапии НФК в детской популяции [18, 26]. С другой стороны, как и у взрослых, попытка уменьшить кумулятивную дозу цисплатина, используемого в процессе химиолучевой терапии, привела к заметному, хотя и статистически незначимому снижению 5-летней бессобытийной выживаемости (90,7% vs 81,2%; $p = 0,14$) [43].

Особую проблему представляет лечение пациентов с отдаленными метастазами, а также с рецидивами НФК после ранее проведенной куративной терапии. В рамках ретроспективного анализа данных было показано, что часть пациентов с локорегиональными рецидивами или олигометастатической болезнью могут быть спасены за счет выполнения локального (с или без дополнительной лекарственной терапии) лечения, направленного на эрадикацию всех имеющихся проявлений болезни (повторное облучение и/или хирургическое удаление рецидивной опухоли/метастатических очагов) [17, 19]. При этом в рандомизированном исследовании было показано, что в случае ограниченного локального рецидива хирургическое удаление рецидивной опухоли позволяло добиться значимо лучших отдаленных результатов лечения, чем ее повторное облучение [19].

В случае проведения только системной химиотерапии прогноз пациентов крайне неблагоприятен, так как в большинстве случаев удается добиться лишь временного паллиативного эффекта. Вероятно, отчасти этим было обусловлено нежелание включать пациентов с отдаленными метастазами в ранние исследования группы GPOH. Однако, как показывают исследования во взрослой популяции, в отличие от большинства эпителиальных опухолей данной локализации возможность куративного системного лечения все же присутствует и у этих категорий больных НФК. Так, в ранее цитируемом «взрослом» исследовании III фазы, сравнивавшем эффективность и безопасность комбинации цисплатина с гемцитабином или 5-фторурацилом у больных с рецидивами или первично-метастатической НФК [44], около 10% больных, получавших гемцитабин-содержащий режим, оставались свободными от прогрессирования заболевания на протяжении 2 лет и более. Результаты лечения детей даже более

оптимистичны. В ретроспективной серии, включившей 14 детей с рецидивом НФК, получавших различные режимы химиотерапии с или без инфузии анти-ВЭБ Т-лимфоцитов, треть пациентов оставались в полной ремиссии на протяжении 3 лет и более. Среди больных с отдаленными метастазами, ранее не получавших противоопухолевую терапию ($n = 7$), применение стандартного куративного подхода в виде системной индукционной химиотерапии (5-фторурацил/цисплатин) и химиолучевой терапии с цисплатином позволило добиться хотя и значимо меньших, чем у больных без отдаленных метастазов, но все же весьма впечатляющих результатов – 57% 5-летней общей выживаемости [45]. При этом в настоящее время получены однозначные доказательства, что и при метастатической болезни в случае ее чувствительности к системной терапии проведение локального контроля первичной опухоли значимо улучшает результаты лечения. Согласно результатам рандомизированного исследования, проведенного с включением взрослых больных с ранее не леченной первично-метастатической НФК, достигших полной или частичной ремиссии после завершения 6 циклов химиотерапии (5-фторурацил/цисплатин) [46], облучение первичной опухоли и зон регионального метастазирования позволило увеличить 2-летнюю общую выживаемость до 76,4% по сравнению с 54,5% в группе, получавшей только химиотерапию. В группе, получившей облучение опухоли, около четверти пациентов не имели прогрессирования заболевания к 2 годам наблюдения, в то время как при только системном лечении к этому сроку прогрессия заболевания была отмечена у всех пациентов.

Наши собственные данные также подтверждают неблагоприятный прогноз пациентов с исходно метастатическим заболеванием или рецидивами после ранее проведенного куративного лечения. Среди 20 больных 2 (10%) имели исходно метастатическую форму болезни – у обоих метастазы в кости скелета. У одного ребенка, описанного выше, прогрессирование произошло практически сразу после окончания лечения, однако на данный момент на фоне второй линии комбинированной химиоиммунотерапии (карбоплатин, паклитаксел, ниволумаб, ипилимумаб) отмечается стабилизация опухолевого процесса. У второго ребенка на фоне протокольной терапии была достигнута ремиссия, которая сохраняется по настоящее время, однако период наблюдения без прогрессии после окончания терапии пока составляет лишь 4 мес.

Результаты лечения больных с прогрессированием/рецидивом после попытки куративного лечения пока также остаются малоудовлетворительными – 2 из 3 больных погибли в ближайшие сроки после неудачи инициальной терапии. Однако пример нашего пациента с длительным (около 6 лет) контролем

рецидивного заболевания на фоне паллиативного лечения свидетельствует об оправданности подобных попыток, особенно с учетом того, что определенные надежды в лечении больных с рецидивами и первично-метастатической НФК в настоящее время связываются с использованием ингибиторов контрольных точек иммунитета. Согласно результатам имеющихся исследований, применение различных ингибиторов контрольных точек иммунитета с или без дополнительной химиотерапии позволяет добиться непосредственного эффекта у 20–40% больных, при этом у значимой части пациентов ремиссии являются стойкими (сохраняются на протяжении 1 года и более) [18, 37, 38, 46]. Это отчасти подтверждается и нашим пациентом с ранней прогрессией метастазов в кости, который на настоящий момент сохраняет контроль над заболеванием на фоне химиоиммунотерапии.

Также дополнительную надежду на улучшение эффективности лечения больных с метастатической формой НФК дают совсем недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования III фазы, показавшие эффективность поддерживающей терапии капецитабином, проводимой у пациентов, достигших контроля над заболеванием после завершения 4–6 циклов индукционной химиотерапии комбинацией капецитабина и цисплатина. При медиане наблюдения за выжившими больными, составившей 33,1 мес, медиана выживаемости без прогрессирования составила 35,2 мес у получавших поддерживающую терапию по сравнению с 9,1 мес у не получавших поддерживающей терапии после завершения индукционного лечения [47]. Пример нашего пациента с длительным (около 6 лет) контролем над рецидивным заболеванием в неко-

торой степени подтверждает эффективность применения данного препарата – достижение 2-летней ремиссии на фоне применения капецитабина после очередного, по счету пятого, рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НФК является одной из немногих злокачественных эпителиальных опухолей, встречающихся в детской популяции. Современные протоколы, предусматривающие проведение цисплатин-содержащей индукционной терапии и химиолучевого лечения, позволяют излечить большинство пациентов с локализованными и местно-распространенными стадиями заболевания. Однако прогноз больных с первично-метастатической формой НФК и рецидивами заболевания после ранее проведенного куративного лечения неблагоприятен. Использование альтернативных цитостатиков (гемцитабин) в качестве компонента индукционного лечения, включение ингибиторов контрольных точек иммунитета и поддерживающей терапии капецитабином в программу лечения больных с неблагоприятным прогнозом потенциально способно улучшить ее результативность, однако это требует проведения дополнительных исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zhukov N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Rabaeva L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Литература

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Thompson L.D. Update on nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck Pathol* 2007; 1 (1): 81–6. DOI: 10.1007/s12105-007-0012-7
- Henle G., Henle W. Epstein-Barr virus-specific IgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 1976; 17: 1–7.
- Ayan I., Kaytan E., Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *Lancet Oncol* 2003; 4 (1): 13–21.
- Sultan I., Casanova M., Ferrari A., Rihani R., Rodriguez-Galindo C. Differential features of nasopharyngeal carcinoma in children and adults: a SEER study. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (2): 279–84.
- Richards M.K., Dahl J.P., Gow K., Goldin A.B., Doski J., Goldfarb M., et al. Factors Associated With Mortality in Pediatric vs Adult Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142 (3): 217–22.
- Dawson C.W., Port R.J., Young L.S. The role of the EBV-encoded latent membrane proteins LMP1 and LMP2 in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Semin Cancer Biol* 2012; 22 (2): 144–53.
- Lo Y.M., Chan L.Y., Lo K.W., Leung S.F., Zhang J., Chan A.T., et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59 (6): 1188–91.
- Afquir S., Ismaili N., Alaoui K., Ahid S., Lotz J.P., Horn E., et al. Nasopharyngeal carcinoma in adolescents: a retrospective review of 42 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1767–73.
- Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболе-
- ваемость и смертность). Под ред.: Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
- Greene M.H., Fraumeni J.F., Hoover R. Nasopharyngeal cancer among young people in the United States: Racial variations by cell type. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 1267–70.
- Richards M.K., Dahl J.P., Gow K., Goldin A.B., Doski J., Goldfarb M., et al. Factors Associated With Mortality in Pediatric vs Adult Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142 (3): 217–22.
- Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma [serial online]. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 23.
- Ayan I., Altun M. Nasopharyngeal carcinoma in children: retrospective review of 50 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 485–92.
- Lee A.W.M., Lydiatt W.M., Colevas A.D., et al.: Nasopharynx. In: Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al., eds.: *AJCC*

- Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. Pp. 103–111.
16. Khor T.H., Tan B.C., Chua E.J., Chia K.B. Distant metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Radiol* 1978; 29 (1): 27–30.
 17. Buehrlen M., Zwaan C.M., Granzen B., Lassay L., Deutz P., Vorwerk P., et al. Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer* 2012; 118 (19): 4892–900.
 18. Casanova M., Bisogno G., Gandola L., Cecchetto G., Di Cataldo A., Basso E., et al. A prospective protocol for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: the Italian Rare Tumors in Pediatric Age (TREP) project. *Cancer* 2012; 118 (10): 2718–25.
 19. Cheuk D.K., Billups C.A., Martin M.G., Roland C.R., Ribeiro R.C., Krasin M.J., Rodriguez-Galindo C. Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2011; 117 (1): 197–206.
 20. Lee A.W., Ng W.T., Pan J.J., Chiang C.L., Poh S.S., Choi H.C., et al. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105 (3): 567–80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.254
 21. Du T., Xiao J., Qiu Z., Wu K. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0219611.
 22. You R., Cao Y.S., Huang P.Y., Chen L., Yang Q., Liu Y.P., et al. The changing therapeutic role of chemo-radiotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma from two/threedimensional radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy: A network meta-analysis. *Theranostics* 2017; 7: 4825–35.
 23. Ribassin-Majed L., Marguet S., Lee A.W.M., Ng W.T., Ma J., Chan A.T.C., et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35 (5): 498–505.
 24. Yan M., Kumachev A., Siu L.L., Chan K.K.W. Chemoradiotherapy regimens for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51 (12): 1570–9.
 25. Langendijk J.A., Leemans C.R., Buter J., Berkhof J., Slotman B.J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2004; 22 (22): 4604–12.
 26. Chen Y.P., Ismaila N., Chua M.L.K., Colevas A.D., Haddad R., Huang S.H., et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39 (7): 840–59. DOI: 10.1200/JCO.20.03237
 27. Lee J.Y., Sun J.M., Oh D.R., Lim S.H., Goo J., Lee S.H., et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother Oncol* 2016; 118: 244–50.
 28. Liang H., Xia W.X., Lv X., Sun R. Concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3 multicentre randomised controlled trial (ChiCTR-TRC-12001979). *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 Suppl): 6006. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6006
 29. Lee A.W., Tung S.Y., Ngan R.K., Chappell R., Chua D.T.T., Lu T.X., et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 trials. *Eur J Cancer* 2011; 47: 656–66.
 30. Peng H., Chen L., Zhang Y., Li W.F., Mao Y.P., Zhang F., et al. Prognostic value of the cumulative cisplatin dose during concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A secondary analysis of a prospective phase III clinical trial. *Oncologist* 2016; 21: 1369–76.
 31. Lee A.W., Ma B.B., Ng W.T., Chan A.T. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. *J Clin Oncol* 2015; 33 (29): 3356–64. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.9347
 32. Yang Q., Cao S.M., Guo L., Hua Y.J., Huang P.Y., Zhang X.L., et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2019; 119: 87–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.007
 33. Zhang Y., Chen L., Hu G.Q., Zhang N., Zhu X.D., Yang K.Y., et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381 (12): 1124–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1905287
 34. Cao S.M., Yang Q., Guo L., Mai H.Q., Mo H.Y., Cao K.J., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2017; 75: 14–23.
 35. [Electronic resource]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (accessed December 28, 2021).
 36. Zhang L., Huang Y., Hong S., Yang Y., Yu G., Jia J., et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388 (10054): 1883–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31388-5
 37. Casanova M., Özyar E., Patte C., Orbach D., Ferrari A., Veyrat-Follet C., et al. International randomized phase 2 study on the addition of docetaxel to the combination of cisplatin and 5-fluorouracil in the induction treatment for nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77 (2): 289–98.
 38. Жуков Н.В., Казакова Л.Л., Новичкова Г.А. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (4): 205–23. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223
 39. Rodriguez-Galindo C., Krailo M.D., Krasin M.J., Huang L., McCarville M.B., Hicks J., et al. Treatment of Childhood Nasopharyngeal Carcinoma With Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy: Results of the Children's Oncology Group ARAR0331 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (35): 3369–76. DOI: 10.1200/JCO.19.01276
 40. Ma B.B., Hui E.P., Wong S.C., Tung S.Y., Yuen K.K., King A., et al. Multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma--correlation with excision repair cross-complementing-1 polymorphisms. *Ann Oncol* 2009; 20 (11): 1854–9.
 41. Dourthe M.E., Bolle S., Temam S., Jouin A., Claude L., Reguerre Y., et al. Childhood nasopharyngeal carcinoma: State-of-the-art, and questions for the future. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40: 85–92.
 42. Rodriguez-Galindo C., Wofford M., Castleberry R.P., Swanson G.P., London W.B., Fontanesi J., et al. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 850–7.
 43. Sahai P., Mohanti B.K., Sharma A., Thakar A., Bhasker S., Kakkar A., et al. Clinical outcome and morbidity in pediatric patients with nasopharyngeal cancer treated with chemoradiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (2): 259–66.
 44. Mertens R., Granzen B., Lassay L., Bucskey P., Hundgen M., Stetter G., et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents. Definitive results of a multicenter study (NPC-91-GPOH). *Cancer* 2005; 104: 1083–9.
 45. Rusthoven C.G., Lanning R.M., Jones B.L., Amini A., Koshy M., Sher D.J., et al. Metastatic nasopharyngeal carcinoma: Patterns of care and survival for patients receiving chemotherapy with and without local radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017; 124 (1): 139–46. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.03.019
 46. Hsu C., Lee S.H., Ejadi S., Even C., Cohen R.B., Le Tourneau C., et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive Nasopharyngeal Carcinoma: Results of the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (36): 4050–6. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.3675
 47. Fang W., Yang Y., Ma Y., Hong S., Lin L., He X., et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol* 2018; 19 (10): 1338–50. DOI: 10.1016/s1470-2045(18)30495-9