

Эффективность и переносимость индукционного режима химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина у детей и подростков с назофарингеальной карциномой. Предварительные результаты исследования НФК-ДГОИ-2022

Л.Л. Рабаева¹, Н.В. Жуков¹, А.Р. Волкова², Д.Ж. Нургалиев³, Н.С. Грачев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

³НАО «Медицинский университет Астана»; Республика Казахстан, 010000, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а

Контактные данные: Лилия Леонидовна Рабаева lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

Актуальность. Несмотря на высокую эффективность современных протоколов лечения локализованной (стадии I–IVa) назофарингеальной карциномы (НФК) у детей, у части пациентов (15–20 %) не удается добиться излечения, что влечет за собой крайне неблагоприятный прогноз, обусловленный малой эффективностью последующей терапии. Неблагоприятным остается и прогноз больных первично-метастатической НФК (стадия IVb), 5-летняя общая выживаемость которых не превышает 60 %. Представляет проблему и токсичность лечения (прежде всего тяжелые мукозиты), обусловленная используемыми у детей с НФК режимами индукции, содержащими 5-фторурацил (5-ФУ). В то же время показано, что использование альтернативных режимов индукционной терапии на основе гемцитабина и введение в программу терапии новых препаратов (ингибиторы контрольных точек иммунитета, капецитабин) приводят к повышению эффективности и безопасности лечения НФК у взрослых. В целях улучшения результатов лечения НФК у детей нами был разработан оригинальный протокол НФК-ДГОИ-2022, основным отличием которого от существующих режимов лечения НФК в педиатрической практике является использование гемцитабин-содержащего режима индукции с или без добавления пембролизумаба в зависимости от группы риска.

Цель исследования – оценить непосредственную эффективность и переносимость индукционного этапа лечения протокола НФК-ДГОИ-2022 (режим гемцитабин + цисплатин +/- пембролизумаб).

Материалы и методы. В пилотный анализ включены 14 ранее не леченных пациентов с морфологически подтвержденной НФК, получавших лечение по протоколу НФК-ДГОИ-2022 в детских лечебных учреждениях онкологического профиля России и Республики Казахстан в период с ноября 2022 г. по август 2024 г. (21 месяц). Средний возраст больных на момент постановки диагноза составил 14,4 года (разброс – 12–17 лет), соотношение мальчиков и девочек – 10:4. Среди 14 больных у 3 была II стадия заболевания, у 6 – III, у 3 – IVa, у 2 – IVb. В соответствии с протоколом пациенты группы стандартного и высокого риска (стадии II–IVa, n = 12) получали индукционную терапию гемцитабином и цисплатином, пациенты из группы очень высокого риска (IVb с метастатическими очагами, которые не могут быть полностью облучены, n = 2) дополнительно к ней получали пембролизумаб. Объективный ответ после завершения индукционного этапа лечения оценивался по RECIST 1.1, оценка токсичности проводилась по СТСАЕ 5.0.

Результаты. Все пациенты завершили этап индукционной терапии в запланированные сроки и без редукции дозы препаратов. После окончания индукционного этапа лечения полный ответ констатирован у 3/14 (21 %) пациентов, частичный – у 11/14 (79 %). Единственными нежелательными явлениями \geq III степени выраженности, наблюдавшимися на фоне индукционной терапии, были лейкопения и нейтропения.

Выводы. Режим индукционной химиотерапии, включающий гемцитабин и цисплатин с или без добавления пембролизумаба, предварительно продемонстрировал хорошую переносимость и высокую непосредственную эффективность, как минимум сопоставимую с 5-ФУ-содержащими режимами индукционной терапии, у детей с НФК. Однако необходимо продолжение многоцентрового исследования до достижения планового числа включенных пациентов для получения окончательного анализа.

Ключевые слова: назофарингеальная карцинома, индукционная терапия, дети и подростки

Для цитирования: Рабаева Л.Л., Жуков Н.В., Волкова А.Р., Нургалиев Д.Ж., Грачев Н.С. Эффективность и переносимость индукционного режима химиотерапии на основе гемцитабина и цисплатина у детей и подростков с назофарингеальной карциномой. Предварительные результаты исследования НФК-ДГОИ-2022. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):20–30.

Информация об авторах

Л.Л. Рабаева: к.м.н., заведующая отделением онкологии и гематологии старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Н.В. Жуков: д.м.н., заведующий отделом междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

А.Р. Волкова: заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ДРКБ МЗ РТ, e-mail: alinarsali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5323-3586>

Д.Ж. Нургалиев: д.м.н., профессор кафедры Медицинского университета Астана, e-mail: dairchik@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-4118-1333>

Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Вклад авторов

Л.Л. Рабаева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи
 Н.В. Жуков: руководитель проекта, разработка концепции исследования, разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи
 А.Р. Волкова, Д.Ж. Нурғалиев, Н.С. Грачев: научное редактирование статьи, одобрение финальной версии рукописи

Efficacy and tolerability of an induction chemotherapy regimen based on gemcitabine and cisplatin in children and adolescents with nasopharyngeal carcinoma. Preliminary results of the NPC-DGOI-2022 study

L.L. Rabaeva¹, N.V. Zhukov¹, A.R. Volkova², D.Zh. Nurgaliev³, N.S. Grachev¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburgsky tract St., Kazan, 420138, Republic of Tatarstan, Russia; ³Astana Medical University; 49a Beibitshilik St., Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

Background. Despite the high effectiveness of modern treatment protocols for localized (stage I–IVa) nasopharyngeal carcinoma (NPC) in children, some patients (15–20 %) fail to achieve a cure, which leads to an extremely unfavorable prognosis due to the low effectiveness of subsequent therapy. The prognosis of patients with primary metastatic NPC (stage IVb), whose 5-year overall survival does not exceed 60 %, remains unfavorable. The toxicity of treatment (primarily severe mucositis) is also a problem due to the 5-fluorouracil (5-FU)-containing induction regimens used in children with NPC. At the same time, it has been shown that the use of alternative gemcitabine-based induction therapy regimens and the introduction of new drugs (immune checkpoint inhibitors, capecitabine) into the therapy program leads to an increase in the effectiveness and safety of NPC treatment in adults. In order to improve the results of treatment of NPC in children, we have developed the original study NPC-DGOI-2022, the main difference between which and existing NPC treatment regimens in pediatric practice is the use of gemcitabine-containing induction regimen with or without the addition of pembrolizumab, depending on the risk group.

The aim of the study – to evaluate the efficacy and tolerability of induction therapy according to the NPC-DGOI-2022 protocol (gemcitabine + cisplatin +/- pembrolizumab regimen).

Materials and methods. The pilot analysis included 14 previously untreated patients with morphologically confirmed NPC who were treated according to the NPC-DGOI-2022 protocol in pediatric oncological institutions in Russia and the Republic of Kazakhstan from November 2022 to August 2024 (21 months). The average age of patients at the time of diagnosis was 14.4 years (range – 12–17 years); the ratio of boys and girls was 10:4. Among the 14 patients, 3 had stage II of the disease, 6 had stage III, 3 had IVa, and 2 had IVb. According to the protocol, patients in the standard and high-risk groups (stage II–IVa, n = 12) received induction therapy with gemcitabine and cisplatin, patients from the very high-risk group (IVb with metastatic foci that cannot be fully irradiated, n = 2) additionally received pembrolizumab. The objective response after completion of the induction stage of treatment was assessed according to RECIST 1.1, and the toxicity assessment was carried out according to CTCAE 5.0.

Results. All patients completed the induction therapy stage on schedule and without dose reduction. After completion of the induction stage of treatment, a complete response was found in 3/14 (21 %) patients, a partial response in 11/14 (79 %). The only adverse events of ≥ III degrees of severity observed during induction therapy were leukopenia and neutropenia.

Conclusion. The induction chemotherapy regimen containing gemcitabine and cisplatin with or without the addition of pembrolizumab has been shown to be well tolerated and to have high immediate efficacy, at least comparable to 5-FU-containing induction regimens, in children with NPC. However, a multicenter study is needed to reach the planned number of patients included for the final analysis.

Key words: nasopharyngeal carcinoma, induction therapy, children and adolescents

For citation: Rabaeva L.L., Zhukov N.V., Volkova A.R., Nurgaliev D.Zh., Grachev N.S. Efficacy and tolerability of an induction chemotherapy regimen based on gemcitabine and cisplatin in children and adolescents with nasopharyngeal carcinoma. Preliminary results of the NPC-DGOI-2022 study. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):20–30.

Information about the authors

L.L. Rabaeva: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Hematology of the Elderly at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

A.R. Volkova: Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation at Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, e-mail: alinarsali@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5323-3586>

D.Zh. Nurgaliev: Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department at Astana Medical University, e-mail: dairchik@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-4118-1333>

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Authors' contributions

L.L. Rabaeva: article design development, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

N.V. Zhukov: project manager, development of the research concept, article design development, scientific editing of the article

A.R. Volkova, D.Zh. Nurgaliev, N.S. Grachev: scientific editing of the article, approval of the final version of the manuscript

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Протокол № 7э/1-22 от 24.10.2022. / **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study was approved by the biomedical ethics committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia. Protocol № 7e-1-22 dated 24.10.2022.

Введение

Несмотря на редкость в общей популяции (0,7 % всех злокачественных новообразований во всех возрастных категориях) [1], назофарингеальная карцинома (НФК) является одной из немногих эпителиальных злокачественных опухолей, регулярно встречающихся в детском и подростковом возрасте.

В настоящее время все зарубежные исследовательские группы для лечения НФК у детей применяют индукционную химиотерапию (ХТ) в комбинации цисплатина и продленных инфузий 5-фторурацила (5-ФУ) с последующей химиолучевой терапией на фоне цисплатина. Несмотря на некоторые различия в протоколах лечения в отношении доз препаратов и лучевой терапии (ЛТ), а также контингента включаемых больных, использование подобного подхода позволяет добиться 5-летней общей выживаемости (ОВ), составляющей 80 % и более [2–4]. Результаты и основные особенности наиболее крупных исследований, применявших вышеописанный подход к лечению НФК у детей, представлены в табл. 1. В силу редкости НФК в детской популяции рандомизированные исследования в данной области трудновыполнимы и возможно лишь не прямое сравнение результатов, полученных разными исследовательскими группами, однако, как видно из табл. 1, наилучшие непосредственные и отдаленные результаты получены при использовании протокола NPC-2003-GPON немецкой группы GPON (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Общество детской онкологии и гематологии). Согласно опубликованным данным, при медиане наблюдения 30 мес бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ больных, получавших лечение по протоколу NPC-2003-GPON, составили 92,4 % и 97,1 % соответственно [3]. В отечественной литературе практически отсутствуют публикации, посвященные анализу эффективности и безопасности лечения НФК у детей российской популяции. Нам удалось найти лишь 2 статьи, посвященные опыту лечения детской НФК в Российской Федерации [5, 6]. Наиболее показательной из них является работа Т.В. Горбуновой и соавт. [6], в которой приведены результаты лечения пациентов с НФК детского возраста (5-летняя ОВ составила 86,2 %). Однако в современных источниках нам не удалось найти дополнительных публикаций, подтверждающих эффективность предлагаемого альтернативного режима лечения НФК у детей.

В связи с вышеприведенными данными протокол NPC-2003-GPON был взят за основу для лечения НФК в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. К сожалению, нам не удалось достичь заявленных немецкими коллегами результатов: 5-летние ОВ и БСВ наших пациентов, получавших лечение в полном соответствии с протоколом немецкой группы, составили лишь 84 % и 83 % соответственно [7]. Даже после исключения из анализа пациентов с метастатической НФК, имеющих наи-

более неблагоприятный прогноз и не включавшихся в оригинальное исследование NPC-2003-GPON, отдаленные результаты не достигли заявленных, но были сопоставимы с результатами американских [4] и итальянских [2] исследователей.

Таким образом, как видно из представленных данных, несмотря на высокую эффективность современной терапии НФК у детей, у части пациентов (15–20 %) не удается добиться излечения, что влечет за собой крайне неблагоприятный прогноз, поскольку доступная системная терапия второй линии при НФК в большинстве случаев оказывается малоэффективной [8–13].

Согласно имеющимся данным, полученным в ходе исследований у взрослых [14–16], результаты лечения детей с НФК потенциально могут быть улучшены без увеличения токсичности за счет замены в индукционном режиме 5-ФУ на гемцитабин.

До недавнего времени и у взрослых пациентов с НФК в качестве индукционной терапии наиболее часто использовали различные варианты комбинации продленных инфузий 5-ФУ (800–1000 мг/м²/сут в течение 4–5 дней, каждый 21-й день) и цисплатина (80–100 мг/м²/цикл). Однако в дальнейшем было показано однозначное преимущество режима гемцитабин + цисплатин по сравнению с режимом 5-ФУ + цисплатин при лечении больных с метастатической и рецидивной НФК. Режим с гемцитабином статистически и клинически значимо увеличивал как ВБП, так и ОВ этих пациентов [15]. Также, хоть и при не прямом сравнении, режим гемцитабин + цисплатин обеспечивал лучшие результаты при использовании в качестве индукционной терапии локализованных стадий заболевания. Следует отметить, что гемцитабин-содержащие режимы обладали как минимум сравнимой переносимостью с 5-ФУ-содержащими режимами [15, 16]. В связи с этим в настоящее время режим с гемцитабином (гемцитабин 1000 мг/м² в дни 1 и 8, цисплатин 80 мг/м² в день 1, каждый 21-й день) является предпочтительным вариантом индукционной терапии у взрослых пациентов с НФК [16]. Помимо вышеописанного нельзя не отметить и токсичность лечения, в первую очередь ассоциированную с 5-ФУ (прежде всего это тяжелые мукозиты и острая кардиотоксичность) [17–19], и отсроченную токсичность, обусловленную проведением ЛТ [20, 21].

Как у взрослых, так и у детей наибольшую проблему на сегодняшний день представляет лечение больных с первично-метастатической НФК. При этом в рамках текущих педиатрических протоколов больные с метастатическим процессом либо вообще не включаются в исследования, либо получают терапию, аналогичную пациентам с локализованным заболеванием. Однако в случае наличия отдаленных метастазов в дебюте заболевания результаты применения вышеописанных стандартных протоколов лечения значительно хуже – 5-летняя ОВ составляет 25–57 % [17, 19, 22, 23] против 80–95 % при локализованных и местно-распространенных стадиях [2–4].

Таблица 1. Результаты лечения НФК по основным детским протоколам (начало)

Table 1. Results of NPC treatment in children (beginning)

Параметр Parameter	TREP (итальянская группа) TREP (Italian group) [2]	NPC-2003-GPOH (немецкая группа) NPC-2003-GPOH (German group) [3]	ARAR0331 (американская группа) ARAR0331 (American group) [4]	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, лечение по протоколам NPC-GPOH Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, treatment according to NPC-GPOH protocols [5]
Число пациентов, n Number of patients, n	46	66 Основная фаза – 45 Дополнительная фаза – 21 The main phase – 45 Additional phase – 21	111	26
Время набора Dial time	2000–2010 гг.	Основная фаза – 2003–2011 гг. Дополнительная фаза – 2011–2017 гг. The main phase – 2003–2011 Additional phase – 2011–2017	2006–2012 гг.	2012–2022 гг.
Число пациентов с метастазами Number of patients with metastases	5 (11%), все метастазы костные (у 4 – солитарные, у 1 – множественные) 5 (11%), all bone metastases (solitary in 4 patients, multiple in 1 patient)	Не включали Did not include	7 (6 %): у 4 – костные метастазы, у 3 – метастазы в легкие 7 (6 %): 4 patients have bone metastases; 3 patients have lung metastases	3
Стадия < III Stage < III	IIb стадия – 6 (13 %) пациентов Patients with stage IIb – 6 (13 %)	I–IIa стадии – 2 (3 %) пациента Patients with stages I–IIa – 2 (3 %)	IIb стадия – 11 (10 %) пациентов Patients with stage IIb – 11 (10 %)	–
Исключение пациентов из анализа Exclusion of patients from the analysis	Нет No	Основная фаза (n = 8): 4 пациента – отклонение от протокола; 3 – отдаленные метастазы; 1 – НФК – вторая опухоль Дополнительная фаза (n = 9): 4 пациента – отклонение от протокола; 5 – отдаленные метастазы Main phase (n = 8): 4 patients – deviation from the protocol; 3 patients with distant metastases; 1 patient – NPC – the second tumor Additional phase (n = 9): 4 patients – deviation from the protocol; 5 patients have distant metastases	Нет No	Нет No
Методы обследования для определения стадии Examination methods for determining the stage	МРТ, КТ, + с 2006 г. ПЭТ-КТ с ¹⁸ F-ФДГ, мониторинг ЭБВ MRI, CT, + since 2006 PET-CT with ¹⁸ F-FDG, EBV monitoring	МРТ, КТ, ПЭТ-КТ с ¹⁸ F-ФДГ, мониторинг ЭБВ MRI, CT, PET-CT with ¹⁸ F-FDG, EBV monitoring	Нет данных No data available	МРТ, КТ, ПЭТ-КТ с ¹⁸ F-ФДГ, мониторинг ЭБВ MRI, CT, PET-CT with ¹⁸ F-FDG, EBV monitoring
Длительность наблюдения (медиана) Duration of observation (median)	62 мес 62 months	Основная фаза – 85 мес Дополнительная фаза – 40 мес The main phase is 85 months Additional phase is 40 months	63 мес 63 months	80 мес 80 months
Индукционная ХТ Induction chemotherapy	5-ФУ 5000 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ² (3 цикла, каждый 21-й день) 5-FU 5000 mg/m ² , cisplatin 100 mg/m ² (3 cycles, every 21 days)	5-ФУ 5000 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ² (3 цикла, каждый 21-й день) 5-FU 5000 mg/m ² , cisplatin 100 mg/m ² (3 cycles, every 21 days)	5-ФУ 4000 мг/м ² , цисплатин 80 мг/м ² (3 цикла, каждый 21-й день) 5-FU 4000 mg/m ² , cisplatin 80 mg/m ² (3 cycles, every 21 days)	5-ФУ 5000 мг/м ² , цисплатин 100 мг/м ² (3 цикла, каждый 21-й день) 5-FU 5000 mg/m ² , cisplatin 100 mg/m ² (3 cycles, every 21 days)
Эффект индукционной терапии The effect of induction therapy	ПО – 0 % ЧО – 87 % СБ – 8,7 % Ранняя смерть – 2 пациента CR – 0 % PR – 87 % SD – 8,7 % Early death – 2 patients	ПО – 20 % ЧО – 78,3 % СБ – 1,7 % CR – 20 % PR – 78,3 % SD – 1,7 %	Не указан, у 3 пациентов ПБ на индукционной ХТ, 8 больным она не проводилась по решению врача/родственников Not specified, 3 patients had PD on induction chemotherapy, 8 patients did not receive induction chemotherapy by decision of the doctor/relatives	ПО – 14 (54 %) ЧО – 10 (38 %) СБ – 1 (4 %) ПБ – 1 (4 %) CR – 14 (54 %) PR – 10 (38 %) SD – 1 (4 %) PD – 1 (4 %)

Таблица 1. Результаты лечения НФК по основным детским протоколам (окончание)

Table 1. Results of NPC treatment in children (end)

Параметр Parameter	TREP (итальянская группа) TREP (Italian group) [2]	NPC-2003-GPOH (немецкая группа) NPC-2003-GPOH (German group) [3]	ARAR0331 (американская группа) ARAR0331 (American group) [4]	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, лечение по протоколам NPC-GPOH Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, treatment according to NPC-GPOH protocols [5]
ЛТ Radiation therapy	65 Гр на первичную опухоль и вовлеченные ЛУ, 45 Гр на регионарные невовлеченные ЛУ 65 Gy for primary tumor and involved LN, 45 Gy for regional non-involved LN	ПО – 45 Гр на первичную опухоль + буст на остаточный компонент опухоли 9 Гр ЧО или СБ – 45 Гр на первичную опухоль + буст на остаточный компонент опухоли 14,4 Гр CR – 45 Gy for the primary tumor + boost for the residual component of the tumor of 9 Gy PR or SD – 45 Gy for the primary tumor + boost for the residual component of the tumor 14.4 Gy	ПО/ЧО – 61,2 Гр на носоглотку, остаточные очаги и ЛУ, ЛУ 1-го порядка, 45 Гр на непораженные регионарные узлы СБ – 70,2 Гр CR/PR – 61.2 Gy per nasopharynx, residual foci and LN, LN of the first order, 45 Gy per unaffected regional nodes SD – 70.2 Gy	ПО – 45 Гр на первичную опухоль + буст на остаточный компонент опухоли 9 Гр ЧО или СБ – 45 Гр на первичную опухоль + буст на остаточный компонент опухоли 14,4 Гр CR – 45 Gy for the primary tumor + boost for the residual component of the tumor of 9 Gy PR or SD – 45 Gy for the primary tumor + boost for the residual component of the tumor 14.4 Gy
Цисплатин в процессе химиолучевого лечения Cisplatin in the process of chemo-radiotherapy	30 мг/м ² еженедельно × 7 введений (суммарная доза – 210 мг/м ²) 30 mg/m ² weekly × 7 injections (total dose – 210 mg/m ²)	20 мг/м ² × 3 введения в начале и в конце ЛТ (суммарная доза – 120 мг/м ²) 20 mg/m ² × 3 injections at the beginning and end of radiation therapy (total dose – 120 mg/m ²)	100 мг/м ² каждые 3 нед × 3 введения (суммарная доза – 300 мг/м ²) – 44 пациента, 100 мг/м ² × 2 введения (суммарная доза – 200 мг/м ²) – 61 больной 100 mg/m ² every 3 weeks × 3 injections (total dose – 300 mg/m ²) – 44 patients, 100 mg/m ² × 2 injections (total dose – 200 mg/m ²) – 61 patients	20 мг/м ² × 3 введения в начале и в конце ЛТ (суммарная доза – 120 мг/м ²) 20 mg/m ² × 3 injections at the beginning and end of radiation therapy (total dose – 120 mg/m ²)
Эффективность химиолучевого этапа The effectiveness of the chemo-radiotherapy stage	ПО – 89 % ПБ – 6,5 % (3 пациента с метастатической болезнью исходно) Ранняя смерть – 2 пациента CR – 89 % PD – 6.5 % (3 patients with metastatic disease initially) Early death – 2 patients	ПО – 51 % ЧО – 49 % CR – 51 % PR – 49 %	Не указан, 3 пациента – ПБ на фоне лечения, 11 больным отменена терапия по решению врача/родственников Not specified, 3 patients with PD on the background of treatment, 11 patients had therapy cancelled by decision of the doctor/relatives	ПО – 20 (80 %) ЧО – 4 (16 %) СБ – нет ПБ – 1 (4 %) CR – 20 (80 %) PR – 4 (16 %) SD – no PD – 1 (4 %)
Адьювантная терапия Adjuvant therapy	Нет No	Интерферон-β Interferon-β	Нет No	Интерферон-β Interferon-β
События после окончания химиолучевой терапии Events after the end of chemo-radiotherapy	6 (13 %) пациентов – рецидив 6 (13 %) patients relapsed	4 (6,1 %) пациента – рецидив 4 (6.1 %) patients relapsed	16 (14%) пациентов – рецидив, 1 больной – вторая опухоль, 1 пациент умер от других причин 16 (14 %) patients relapsed, 1 patient had a second tumor, and 1 patient died of other causes	2 (8 %) – рецидив 1 (4 %) – смерть от осложненной химиолучевой терапии 2 (8 %) – relapse 1 (4 %) – death from complications of chemoradiotherapy
Суммарное число неудач лечения Total number of treatment failures	19,5 %	6,1 %	21,6 %	11,5 %
Пятилетняя БСВ 5-year event-free survival	79,3 % (ВБП) 79.3 % (progression-free survival)	92,4 %	84,3 %	76 % (ВБП) 76 % (progression-free survival)
Пятилетняя ОВ 5-year overall survival	80,9 %	97,1 % (живы 2 пациента с метастатическим рецидивом) 97.1 % (2 patients with metastatic recurrence are alive)	89,2 %	84 %
Факторы прогноза Forecast factors	Отдаленные метастазы Distant metastases	–	Отдаленные метастазы Distant metastases	Отдаленные метастазы Distant metastases
БСВ/ВБП пациентов с IV стадией Event-free/progression-free survival in patients with stage IV	57 %	–	1 (20 %) из 5	2 (67 %) из 3
БСВ пациентов с < IV стадией Event-free survival of patients with < IV stage	86,3 %	93,2 %	87 %	83 %

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография; ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ, с фтордезоксиглюкозой; ЭБВ – Эпштейн–Барр вирус; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СБ – стабилизация болезни; ПБ – прогрессия болезни; ЛУ – лимфатические узлы; ВБП – выживаемость без прогрессии.

Note. MRI – magnetic resonance imaging; CT – computed tomography; PET-CT with ¹⁸F-FDG – positron emission tomography with fluorodeoxyglucose; EBV – Epstein–Barr virus; CR – complete response; PR – partial response; SD – disease stabilization; PD – disease progression; LN – lymphatic nodes.

Учитывая, что больные НФК с инициальными отдаленными метастазами составляют небольшую группу (менее 10 % всех пациентов с НФК), их лечение не стандартизовано и варьирует от проведения паллиативной системной терапии до использования протоколов, предусмотренных для лечения больных с локализованной стадией заболевания (индукционная терапия, ЛТ на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования ± локальное воздействие на метастатические очаги в сочетании с ХТ). При непрямом сравнении исследования свидетельствуют о том, что добавление локального воздействия на первичную опухоль к системной ХТ позволяет добиться лучших результатов, чем проведение только системного лечения [20, 21]. Однако при любом варианте терапии прогноз пациентов с метастатической формой НФК остается крайне неблагоприятным. В большинстве исследований (часть из которых объединяет пациентов с первично-метастатическим заболеванием и больных с рецидивами после ранее проведенного лечения) сообщается о 5-летней ОВ менее 25 % [17, 19, 22, 23]. Хотя в исследовании ARAR0331 Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG), применявшей для лечения больных с наличием отдаленных метастазов тот же подход, что и для пациентов с локализованным заболеванием (с локальным воздействием на первичную опухоль), 5-летняя БСВ составила 57 % [4]. Этот показатель все равно значительно ниже

результатов, получаемых при лечении больных без отдаленных метастазов. Таким образом, в настоящее время существует острая необходимость в улучшении результатов лечения пациентов с отдаленными метастазами. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, потенциально улучшение результатов может быть достигнуто за счет использования поддерживающей метронормной ХТ и препаратов с альтернативным механизмом действия – ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ). Применение различных ИКТИ с или без дополнительной ХТ позволяет добиться непосредственного эффекта у 20–40 % пациентов с метастатической формой болезни, при этом у значительной части из них ремиссии являются стойкими (сохраняются на протяжении 1 года и более) [24, 25]. Так, результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы показали преимущество добавления PD1-ингибитора камрелизумаба к первой линии терапии взрослых пациентов с рецидивирующей/метастатической НФК. В рамках исследования пациенты согласно рандомизации получали ХТ по схеме гемцитабин + цисплатин в комбинации либо с камрелизумабом ($n = 134$), либо с плацебо ($n = 129$). При средней продолжительности наблюдения 10,2 мес медиана ВБП составила 9,7 мес у пациентов, получавших комбинацию камрелизумаб и гемцитабин + цисплатин, по сравнению с 6,9 мес у больных, получавших плацебо ($p = 0,0002$) [26].

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2. Characteristics of patients included in the study

Параметры оценки <i>Evaluation parameters</i>		Пациенты <i>Patients</i> ($n = 14$)
Пол <i>Gender</i>	Мальчики <i>Male</i>	10
	Девочки <i>Female</i>	4
Возраст на момент постановки диагноза <i>Age at diagnosis</i>	Медиана (разброс), годы <i>Median (spread), years</i>	14,4 (14–17)
Гистологический тип <i>Histological type</i>	Недифференцированная карцинома <i>Undifferentiated carcinoma</i>	14
Стадия по TNM <i>TNM stage</i>	T1N1M0	2
	T2N1M0	2
	T2N2M0	3
	T3N2M0	1
	T3N3M0	2
	T4N2M0	2
	T2N1M1	1
	T4N1M1	1
Стадия по AGCC 8 th <i>AGCC 8th stage</i>	I	0
	II	3
	III	6
	IVa	3
	IVb	2
Группа риска <i>Risk group</i>	Группа низкого риска <i>Low-risk group</i>	9
	Группа стандартного риска <i>Standard risk group</i>	0
	Группа высокого риска <i>High-risk group</i>	9
	Группа очень высокого риска <i>Very high risk group</i>	3

С учетом вышеизложенного для улучшения результатов лечения НФК у детей нами был разработан оригинальный риск-адаптированный протокол НФК-ДГОИ-2022, в качестве одного из ключевых отличий от существующих режимов лечения НФК в педиатрической практике предусматривающий использование гемцитабин-содержащих режимов индукции с или без добавления ИКТИ в зависимости от группы риска.

Материалы и методы

В международное многоцентровое проспективное исследование НФК-ДГОИ-2022, одобренное экспертным советом и независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ученым советом Национального научного центра материнства и детства Корпоративного фонда УМС Республики Казахстан с ноября 2022 г. по февраль 2024 г. включены 14 пациентов, соответствовавших критериям отбора, основными из которых являлись возраст от 0 до 18 лет, подтвержденный гистологический диагноз НФК, отсутствие предшествующей терапии по поводу НФК, удовлетворительное общее состояние (ECOG \leq 3), сохранная функция внутренних органов и системы кроветворения. Характеристика больных представлена в табл. 2.

Степень распространенности опухолевого процесса определялась согласно 8-му изданию классификации Международного противоракового союза и Американского объединенного комитета (Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer, UICC/AJCC).

Дизайн исследования предусматривал риск-адаптированную терапию в зависимости от группы риска, в основу определения которой легли критерии немецкой группы NPC-GRON [3] и анализ собственных результатов лечения больных НФК [7]:

1. Группа низкого риска (стадия I). Пациенты данной группы получали только ЛТ.
2. Группа стандартного риска (стадии II, III). Пациенты данной группы получали 3 курса индукционной терапии по схеме гемцитабин + цисплатин с последующей химиолучевой терапией и поддерживающей терапией интерфероном- β в течение 6 мес.
3. Группа высокого риска (стадии IVa и IVb, подлежащие облучению всех метастатических очагов). Пациенты данной группы получали 3 (стадия IVa) или 4 (стадия IVb) курса индукционной терапии в составе гемцитабин + цисплатин с последующей химиолучевой терапией и поддерживающей терапией капецитабином и интерфероном- β в течение 6 мес.

4. Группа очень высокого риска (стадия IVb, без возможности облучения всех метастатических очагов). Пациенты данной группы получали 4 курса комбинированной индукционной терапии в составе гемцитабин + цисплатин + пембролизумаб с последующей химиолучевой терапией и поддерживающей терапией капецитабином (до 12 мес терапии) и пембролизумабом до 2 лет или ПБ, в зависимости от того, какое событие наступит раньше.

Дозы и режим введения препаратов приведены в табл. 3.

Оценка токсичности терапии осуществлялась на основании общих терминологических критериев для нежелательных явлений СТСАЕ 5.0 [27].

Оценка эффективности лечения проводилась согласно критериям RECIST 1.1 [28]. Для оценки ответа на индукционную терапию до ее начала и по ее завершении проводился весь спектр обследований, предусмотренных протоколом клинического исследования: МРТ мягких тканей головы и шеи и КТ грудной клетки с внутривенным контрастным усилением, ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ, а также дополнительные КТ и МРТ зон инициально выявленного метастатического поражения. Кроме того, дополнительно проводилась оценка нагрузки ЭБВ методом полимеразной цепной реакции.

Статистический анализ

Данный этап исследования носит описательный характер, в связи с чем статистический анализ данных не предусмотрен.

Результаты

Характеристика пациентов

Медиана возраста пациентов, включенных в анализ, составила 14,4 года (разброс – 14–17 лет). Соотношение мальчиков и девочек – 10:4. Опухоли у всех пациентов имели гистологическое строение недифференцированной НФК. Среди 14 больных у 3 была II стадия заболевания, у 6 – III, у 3 – IVa, у 2 – IVb. У всех пациентов (100 %) были поражены регионарные шейные ЛУ. У обоих детей с IVb стадией заболевания отдаленные метастазы (у 1 пациента множественные метастазы в легкие, у 1 – в множественные метастазы в легкие и кости скелета) по решению мультидисциплинарного консилиума были признаны не подлежащими облучению. В соответствии с этим 9/14 (64 %) больных были стратифицированы в группу стандартного риска, 3/14 (22 %) – в группу высокого риска, 2/14 (14 %) – в группу очень высокого риска.

Таблица 3. Режимы индукционной ХТ

Table 3. Induction chemotherapy regimens

Режимы индукционной терапии Induction therapy regimens	Количество курсов Number of courses	Число пациентов, n Number of patients, n
Гемцитабин 1000 мг/м ² (дни 1, 8) + цисплатин 80 мг/м ² (день 1) Gemcitabine 1000 mg/m ² (days 1, 8) + cisplatin 80 mg/m ² (day 1)	3	12
Гемцитабин 1000 мг/м ² (дни 1, 8) + цисплатин 80 мг/м ² (день 1) + пембролизумаб 2 мг/кг (день 1) Gemcitabine 1000 mg/m ² (days 1, 8) + cisplatin 80 mg/m ² (day 1) + pembrolizumab 2 mg/kg (day 1)	4	2

Оценка безопасности

Всего проведено 45 курсов индукционной терапии. Все пациенты, включенные в пилотный анализ, завершили этап индукционного лечения в полном объеме. Побочных явлений, требующих отсрочки, прекращения или модификации лечения зарегистрировано не было, в связи с чем все курсы были проведены в полных дозах и в запланированное время (без нарушения тайминга).

Терапия отличалась хорошей переносимостью, единственным видом токсичности \geq III степени выраженности была гематологическая — лейкопения и нейтропения, которые отмечались после всех циклов лечения. В 3/45 (7 %) случаях отмечено присоединение лихорадки, проводились бактериологические исследования периферической крови и инструментальные обследования, однако инфекционный возбудитель и/или очаг инфекции не был выявлен (фебрильная нейтропения). Также отмечались тромбоцитопения и снижение уровня гемоглобина, однако выраженность не превышала II степень.

Из негематологической токсичности наблюдалась лишь тошнота/рвота не выше II степени выраженности, отмеченные лишь в 10/45 (24 %) циклах лечения, в 1/45 (2 %) цикле наблюдалось развитие диареи, ассоциированной с нарушением диеты (табл. 4).

Объективный ответ

Все включенные в исследование пациенты были обследованы до и после завершения этапа индукционной терапии (3 или 4 курса ХТ/химиоиммунотерапии). Ответ оценивался согласно критериям RECIST 1.1 (табл. 5).

Таким образом, после завершения индукционного этапа терапии у 3/14 (21 %) пациентов констатирован ПО, у 10/14 (79 %) — ЧО. Не было ни одного случая неудовлетворительного ответа (СБ или ПБ), что позволило всем больным согласно протоколу перейти на последующий этап химиолучевого лечения.

Обсуждение

В настоящее время индукционная терапия, проводимая перед этапом химиолучевого лечения, является неотъемлемой частью лечения НФК у детей. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, в которых в педиатрической популяции сравнивали бы результаты химиолучевого лечения НФК с и без индукционной терапии, подобные анализы, проведенные у взрослых, однозначно свидетельствуют о более высокой выживаемости пациентов, получавших индукционную ХТ [20, 21].

Все актуальные международные детские протоколы используют для индукционной терапии режим с включением 5-ФУ и цисплатина [2–4]. Различия состоят лишь в дозах препаратов и количестве циклов индукционной терапии (см. табл. 1). При этом непосредственная эффективность индукционной терапии у всех 3 исследовательских групп, а также при анализе собственных данных имеет потенциал для улучшения,

так как часть больных не отвечают на индукционное лечение достижением ремиссии, а у некоторых даже отмечается ПБ на фоне лечения [2–4].

С учетом того, что 5-ФУ и цисплатин в рамках индукционной терапии у детей используются в практически максимальных дозах, дальнейшая эскалация вряд ли приведет к увеличению противоопухолевой эффективности, но может быть сопряжена с непереносимой токсичностью.

Потенциально эффективность индукционной терапии могла бы быть повышена за счет включения в режим индукции дополнительных цитостатиков с альтернативным механизмом действия. Однако попытки усиления индукционной ХТ за счет включения в режимы индукции таксанов, показавших эффективность при паллиативном лечении распространенной НФК, оказались неудачными как у детей [29], так и у взрослых [12]. Этот подход не привел к увеличению выживаемости больных, но при этом сопровождался значительно более выраженной токсичностью лечения [12, 29]. Эти же данные подтверждаются и в относительно недавно опубликованной работе [30], в которой продемонстрирована сопоставимая эффективность комбинации доцетаксела, цисплатина и 5-ФУ в первой линии лечения у взрослых пациентов с локализованной формой НФК с режимом индукционной терапии 5-ФУ и цисплатином, рекомендуемым немецкой группой авторов для лечения пациентов детского возраста [3], — 5-летняя ОВ составила 94,4 % и 97,1 % соответственно.

К сожалению, токсичность «стандартного» индукционного этапа лечения (продленные инфузии 5-ФУ в комбинации с цисплатином) в подавляющем большинстве публикаций не описывается отдельно, однако наш опыт свидетельствует о высокой негематологической токсичности 5-ФУ-содержащих режимов: мукозиты III–IV степени выраженности сопровождали 81 % курсов индукционной 5-ФУ-содержащей индукционной терапии, проводимой в нашем Центре, при этом у 46 % больных они были длительными и привели к нарушению тайминга [7]. Также у 5-ФУ-содержащих режимов имеется хотя и относительно редкая, но клинически значимая острая кардиальная токсичность, которая, по нашим данным, отмечается у 5 % больных, что требует прекращения или замены режима индукционной терапии [7]. Вводя в наш протокол режим индукционной терапии с использованием гемцитабина, мы в большей степени опирались на исследования, показавшие его преимущества в отношении эффективности по сравнению с 5-ФУ-содержащими режимами [15, 16]. Однако, как показал анализ безопасности лечения, гемцитабин-содержащий режим индукционной терапии имеет однозначное преимущество в отношении переносимости лечения, отмеченный как объективно (отсутствие токсичности III–IV степени выраженности, кроме лейкопении/нейтропении), так и при субъективной оценке врачами, имеющи-

Таблица 4. Характеристика токсичности индукционного этапа лечения
Table 4. Induction treatment toxicity characteristics

Показатель <i>Indicator</i>	Степень токсичности согласно критериям СТСАЕ 5.0 <i>CTCAE 5.0 grade</i>							
	курс 1 <i>course 1</i>		курс 2 <i>course 2</i>		курс 3 <i>course 3</i>		курс 4 <i>course 4</i>	
	I–II	III–IV	I–II	III–IV	I–II	III–IV	I–II	III–IV
Гематологическая токсичность <i>Hematological toxicity</i>								
Анемия <i>Anemia</i>	14/14	0/14	14/14	0/14	14/14	0/14	2/2	0/2
Лейкопения <i>White blood cell decreased</i>	0/14	14/14	0/14	14/14	0/14	14/14	0/2	2/2
Нейтропения <i>Neutrophil count decreased</i>	0/14	14/14	0/14	14/14	0/14	14/14	0/2	2/2
Тромбоцитопения <i>Platelet count decreased</i>	14/14	0/14	14/14	0/14	14/14	0/14	2/2	0/2
Инфекции <i>Infections</i>								
Инфекция <i>Infections and infestations, specify</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Фебрильная нейтропения <i>Febrile neutropenia</i>	0/14	1/14	0/14	1/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Лихорадка <i>Fever</i>	1/14	0/14	1/14	0/14	0/14	0/14	1/2	0/2
Кардиотоксичность <i>Cardiotoxicity</i>								
Фракция выброса левого желудочка <i>Left ventricle emission fraction</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Печеночная токсичность <i>Liver toxicity</i>								
Щелочная фосфатаза <i>Alkaline phosphatase</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/13
Аланинаминотрансфераза <i>Alanine aminotransferase</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Аспаргатаминотрансфераза <i>Aspartate aminotransferase</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Билирубин <i>Blood bilirubin</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Гипоальбуминемия <i>Hypoalbuminemia</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Почечная токсичность <i>Renal toxicity</i>								
Креатинин <i>Creatinine</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Скорость клубочковой фильтрации <i>Glomerular filtration rate</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Гипокалиемия <i>Hypokalemia</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Гипонатриемия <i>Hyponatremia</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Гастроинтестинальная токсичность <i>Gastrointestinal toxicity</i>								
Оральный мукозит <i>Mucositis oral</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Перианальный мукозит <i>Perianal mucositis</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Тошнота <i>Nausea</i>	4/14	0/14	3/14	0/14	2/14	0/14	1/2	0/2
Рвота <i>Vomiting</i>	2/14	0/14	2/14	0/14	2/14	0/14	1/2	0/2
Диарея <i>Diarrhea</i>	1/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Запор <i>Constipation</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Неврологическая токсичность <i>Neurological toxicity</i>								
Периферическая моторная нейропатия <i>Peripheral motor neuropathy</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Периферическая сенсорная нейропатия <i>Peripheral sensory neuropathy</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Ототоксичность <i>Ototoxicity</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Аллергия и иммунологические проявления <i>Allergies and immunological manifestations</i>								
Бронхоспазм <i>Bronchospasm</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Крапивница <i>Urticaria</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2
Анафилаксия <i>Anaphylaxis</i>	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/2	0/2

Примечание. * – 4 блока индукционной терапии для пациентов с метастатической формой.

Note. * – 4 blocks of induction therapy for patients with a metastatic form.

Таблица 5. Ответ на индукционный этап терапии
Table 5. Response to the induction phase of therapy

№ пациента Patient's number	Стадия болезни по AGCC 8 th AGCC 8 th stage of the disease	Ответ согласно критери- ям RECIST 1.1 The answer according to the criteria of RECIST 1.1
1	II	ПО CR
2	II	ЧО PR
3	II	ЧО PR
4	III	ПО CR
5	III	ПО CR
6	III	ЧО PR
7	III	ЧО PR
8	III	ЧО PR
9	III	ЧО PR
10	IVa	ЧО PR
11	IVa	ЧО PR
12	IVa	ЧО PR
13	IVb	ЧО PR
14	IVb	ЧО PR

ми опыт использования обоих режимов. При этом, несмотря на высокую долю пациентов с большой опухолевой нагрузкой (5 из 14 пациентов имели IVa или IVb стадии заболевания), все больные в нашем исследовании достигли как минимум ЧО на фоне гемцитабин-содержащей индукционной терапии, в то время как, по данным зарубежных исследований и нашего собственного опыта, с 5-ФУ-содержащей индукцией у части больных отмечалась резистентность к проводимой терапии [2, 4, 7]. Таким образом, согласно пред-

варительному анализу, режим индукционной терапии с гемцитабином высокоэффективен, обладает лучшей переносимостью, чем 5-ФУ-содержащие режимы, и мы планируем продолжить набор в исследование.

Также в рамках исследования мы дополнительно модифицировали режим индукционной терапии для пациентов, имеющих отдаленные метастазы (стадия IVb). Больным с IVb стадией, которым возможно проведение облучения всех метастатических очагов, число курсов индукционной терапии увеличено до 4, пациентам, имеющим метастатические очаги, которые нельзя облучить в силу количества и/или распространенности, дополнительно в режим индукционной терапии был введен ИКТИ – пембролизумаб. В предварительный анализ вошли 2 пациента, относящихся ко второй, наиболее прогностически неблагоприятной группе (IVb, без возможности облучения метастатических очагов). У обоих детей на фоне индукционной терапии был достигнут частичный противоопухолевый эффект, а переносимость лечения существенно не отличалась от других пациентов, получавших терапию меньшим количеством курсов и без включения пембролизумаба.

Таким образом, полученные предварительные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой эффективности как режима гемцитабин + цисплатин, так и комбинации этого режима с пембролизумабом у детей с НФК.

Выводы

Режим индукционной ХТ, включающий гемцитабин + цисплатин с или без добавления пембролизумаба, предварительно продемонстрировал хорошую переносимость и высокую непосредственную эффективность, как минимум сопоставимую с 5-ФУ-содержащими режимами индукционной терапии у детей с НФК. Однако необходимо продолжение многоцентрового исследования до достижения планового числа включенных пациентов для получения окончательного анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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.
- Casanova M., Bisogno G., Gandola L., Cecchetto G., Di Cataldo A., Basso E. 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. doi: 10.1002/cncr.26528.
- Buehrlen M., Zwaan C.M., Granzen B., Lassay L., Deutz P., Vorwerk P. 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. doi: 10.1002/cncr.27395.
- Rodriguez-Galindo C., Krailo M.D., Krasin M.J., Huang L., McCarville M.B., Hicks J. 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.
- Таболиновская Т.Д., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Пустынский И.Н., Акетова Т.А. Отдаленные результаты лечения рака носоглотки (по материалам канцер-регистра РОНЦ имени Н.Н. Блохина за период 1980–2010 гг.). *Опухоли головы и шеи.* 2016;6(4):15–8. doi: 10.17650/2222-1468-2016-6-4-15-18. [Tabolinovskaya T.D., Mudunov A.M., Azizyan R.I., Pustynskiy I.N., Aketova T.A. Long-term results of nasopharyngeal carcinoma treatment (based on the analysis of cases from cancer registry of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center during 1980–2010). *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT).* 2016;6(4):15–8. (In Russ.).]
- Горбунова Т.В., Аль-Арики Галаль Абдулрахман Али, Глеков И.В., Сукулёва Н.А., Шишков Р.В., Иванова Н.В., Поляков В.Г. Анализ результатов лечения пациентов детского возраста с раком носоглотки: ретроспективное когортное исследование. *Онкопе-*

- диатрия. 2018;5(4):257–67. doi: 10.15690/onco.v5i4.1969. [Gorbunova T.V., Al-Ariki Galal Abdulrahman Ali, Glekov I.V., Susuleva N.A., Shishkov R.V., Ivanova N.V., Polyakov V.G. Analysis of Treatment of the Outcomes in Pediatric Patients With Nasopharyngeal Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Onkopediatriya = Onkopediatria*. 2018;5(4):257–67. (In Russ.)].
7. Жуков Н.В., Рабаева Л.Л. Назофарингеальная карцинома у детей и подростков. Обзор литературы и собственные данные. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(2):66–77. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77. [Zhukov N.V., Rabaeva L.L. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: a literature review and our own data. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022;21(2):66–77. (In Russ.)].
 8. Altundag K., Aksoy S., Gullu I., Altundag O., Ozyar E., Yalcin S. Salvage ifosfamide-doxorubicin chemotherapy in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma pretreated with Cisplatin-based chemotherapy. *Med Oncol*. 2004;21(3):211–5. doi: 10.1385/MO:21:3:211.
 9. Ma B.B., Tannock I.F., Pond G.R., Edmonds M.R., Siu L.L. Chemotherapy with gemcitabine-containing regimens for locally recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2002;95(12):2516–23. doi: 10.1002/cncr.10995.
 10. Ngan R.K., Yiu H.H., Lau W.H., Yau S., Cheung F.Y., Chan T.M. Combination gemcitabine and cisplatin chemotherapy for metastatic or recurrent nasopharyngeal carcinoma: report of a phase II study. *Ann Oncol*. 2002;13(8):1252–8. doi: 10.1093/annonc/mdf200.
 11. Chua D.T., Kwong D.L., Sham J.S., Au G.K., Choy D. A phase II study of ifosfamide, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma previously treated with platinum chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2000;36(6):736–41. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00008-3.
 12. McCarthy J.S., Tannock I.F., Degendorfer P., Panzarella T., Furlan M., Siu L.L. A phase II trial of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2002;38:686–90. doi: 10.1016/S1368-8375(01)00134-8.
 13. Chua D.T., Sham J.S., Au G.K. A phase II study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral Oncol*. 2003;39:361–6. doi: 10.1016/S1368-8375(02)00120-3.
 14. Zhang Y., Chen L., Hu G.Q., Zhang N., Zhu X.D., Yang K.Y. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1124–35. doi: 10.1056/NEJMoa1905287.
 15. Zhang L., Huang Y., Hong S., Yang Y., Yu G., Jia J. 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.
 16. Hong S., Zhang Y., Yu G., Peng P., Peng J., Jia J. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3273–82. doi: 10.1200/JCO.21.00396.
 17. Richards M.K., Dahl J.P., Gow K., Goldin A.B., Doski J., Goldfarb M. Factors Associated With Mortality in Pediatric vs Adult Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(3):217–22. doi: 10.1001/jamaoto.2015.3217.
 18. 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. doi: 10.1002/pbc.22521.
 19. Kontny U., Franzen S., Behrends U., Bührlen M., Christiansen H., Delecluse H. Diagnosis and Treatment of Nasopharyngeal Carcinoma in Children and Adolescents – Recommendations of the GPOH-NPC Study Group. *Klin Padiatr*. 2016;228(3):105–12. doi: 10.1055/s-0041-111180.
 20. Yang Q., Cao S.M., Guo L., Hua Y.J., Huang P.Y., Zhang X.L. 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.
 21. Chen Y.P., Ismaila N., Chua M.L.K., Colevas A.D., Haddad R., Huang S.H. 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.
 22. 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. doi: 10.1002/pbc.22521.
 23. Ma J., Wen Z.S., Lin P., Wang X., Xie F.Y. The results and prognosis of different treatment modalities for solitary metastatic lung tumor from nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 105 cases. *Chin J Cancer*. 2010;29(9):787–95. doi: 10.5732/cjc.010.10098.
 24. Gravara L.D., Battiloro C., Cantile R., Letizia A., Vitiello F., Montesarchio V. Chemotherapy and/or immune checkpoint inhibitors in NSCLC first-line setting: what is the best approach? *Lung Cancer Manag*. 2020;9(1):LMT22. doi: 10.2217/lmt-2019-0018.
 25. Fang W., Yang Y., Ma Y., Hong S., Lin L., He X. 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.
 26. Yang Y., Qu S., Li J., Hu C., Xu M., Li W. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1162–74. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8.
 27. Критерии общей терминологии для нежелательных явлений (СТСАЕ). Версия 5.0, 2017. [Электронный ресурс]: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
 28. Padhani A.R., Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol*. 2001;74(887):983–6. doi: 10.1259/bjr.74.887.740983.
 29. Casanova M., Özyar E., Patte C., Orbach D., Ferrari A., Veyrat-Follet C. 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. doi: 10.1007/s00280-015-2933-2.
 30. Jun M., Pinto H., Le Q.T., Quon A., Hara W., Coty J. In search for optimal induction chemotherapy for advanced nasopharyngeal cancer: Standard dosing of Docetaxel, Platinum, and 5-Fluorouracil (TPF) followed by chemoradiation. *PLoS One*. 2023;18(2):e0276651. doi: 10.1371/journal.pone.0276651.

Статья поступила в редакцию: 05.02.2025. Принята в печать: 28.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 05.02.2025. Accepted for publication: 28.06.2025.