

# Актуальные проблемы лечения местно-распространенного и метастатического плоскоклеточного рака кожи

А.В. Игнатова 

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;  
ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных опухолей кожи, при этом с каждым годом отмечается неуклонный рост заболеваемости данной патологией во всем мире. В большинстве случаев ПКРК имеет доброкачественное течение, однако нередко встречаются инвазивный характер роста опухоли с развитием регионарных и отдаленных метастазов, смертность при распространенных формах составляет около 2%. В настоящее время выделяются новые группы риска развития ПКРК среди пациентов, получающих противоопухолевое лечение определенным рядом препаратов, а также иммуносупрессию по поводу трансплантации органов. С открытием различных новых внутриклеточных сигнальных путей, которые задействованы в канцерогенезе, в последние годы улучшилось понимание биологических особенностей ПКРК, появились новые мишени для направленного лечения местно-распространенных и метастатических форм. По мере изучения роли иммунной системы в развитии опухолей и интенсивности мутационной нагрузки стала активно развиваться таргетная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек, эффективность которой изменила подход к лечению ПКРК. Согласно результатам последних исследований, применение анти-PD-1-моноклональных антител позволило достичь ответа на терапию в 50% случаев при местно-распространенном и в 47% случаев – при метастатическом ПКРК, впервые получилось достигнуть полного ответа на терапию у 16,1%. В статье представлены основные факторы, влияющие на развитие опухоли, а также современные и наиболее перспективные направления терапии местно-распространенного и метастатического ПКРК.

**Ключевые слова:** немеланомные опухоли кожи, плоскоклеточный рак кожи, таргетная терапия, рецептор эпидермального фактора роста, BRAF-ингибиторы, иммуносупрессия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, сепимлимаб

**Для цитирования:** Игнатова А.В. Актуальные проблемы лечения местно-распространенного и метастатического плоскоклеточного рака кожи. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 94–98. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200694

## REVIEW

# Actual treatment options for locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma

Anastasia V. Ignatova 

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;  
People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia


## Abstract


Squamous cell carcinoma of the skin, or cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC), is the second most frequent type of skin cancer, and its incidence continues to rise all over the world. Usually has a benign clinical behavior, but it can be presented as locally invasive and metastatic aggressive tumor with 2% mortality rate. Nowadays, new risk factors for have appeared, that form pharmacologically-induced CSCC after immunosuppressant drugs used for organ transplantation, or BRAF inhibitors used for melanoma. In recent years we have got a new information about the role of mutational burden, signaling pathways involved in CSCC development and new possibilities and molecules for targeted therapy. Better understanding of the immune system functioning and benefits of immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (PD-1) for CSCC that has changed the therapeutic approach. According to recent clinical trials data, new treatment options with PD-1 inhibitors achieved a response rate of 50% for locally advanced CSCC and 47% for metastatic CSCC, including 16.1% complete remissions. This review focuses on the molecular profile, targeted therapies and immunotherapy for locally advanced and metastatic CSCC.

**Keywords:** non-melanoma skin cancer, cutaneous squamous cell carcinoma, targeted therapy, epidermal growth factor receptor, BRAF inhibitors, immunosuppression, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, cemiplimab

**For citation:** Ignatova AV. Actual treatment options for locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 94–98. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200694

## Информация об авторе / Information about the author

 Игнатова Анастасия Валерьевна – канд. мед. наук, каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, ФГАУ ВО РУДН.  
E-mail: annasurge@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6796-0968

 Anastasia V. Ignatova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, People's Friendship University of Russia. E-mail: annasurge@gmail.com;  
ORCID: 0000-0002-6796-0968

## Введение

Заболееваемость немеланомными злокачественными опухолями кожи (НМЗОК) неуклонно растет. Согласно последним мировым данным, в 2020 г. зарегистрировано 1 198 000 новых случаев НМЗОК, которые в структуре онкологической заболеваемости заняли 4-е место среди всех злокачественных опухолей. Летальность при данной патологии за прошедший год составила 63 731 случай [1]. В Российской Федерации в 2019 г. зарегистрировано 83 538 новых случаев НМЗОК, среди которых местно-распространенные и метастатические формы – 2,1% [2]. Более 90% случаев всех злокачественных опухолей кожи составляют немеланомные опухоли, из которых на долю базальноклеточного рака приходится около 75% случаев, а плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) – около 20%. Заболеваемость ПКРК растет во всем мире, особенно среди населения европеоидной расы, например, в Новой Зеландии, Австралии и Северной Америке заболеваемость ПКРК увеличилась на 50–300% за последние 30 лет [3].

Большинство случаев ПКРК имеет благоприятное клиническое течение, однако существуют инвазивные и метастатические формы заболевания, отличающиеся плохим прогнозом и низкой выживаемостью пациентов. Общая десятилетняя выживаемость при ПКРК после хирургического лечения составляет около 90%, однако при развитии метастазов показатели резко ухудшаются. Частота метастазирования ПКРК в регионарные лимфатические узлы составляет около 4%, отдаленного метастазирования – 3%, включая метастазы в легкие, а уровень летальности – 2%, при этом ПКРК в структуре смертности среди злокачественных опухолей кожи занимает 2-е место после меланомы. В некоторых странах показатели летальности при ПКРК сопоставимы с таковыми при раке почки, ротоглотки и даже меланомы [4].

ПКРК развивается вследствие злокачественной трансформации эпидермальных кератиноцитов. Существует много факторов, увеличивающих риск возникновения ПКРК: старческий возраст, мужской пол, светлая кожа, иммуносупрессивные состояния и актинический кератоз. Однако наиболее значимым фактором является ультрафиолетовое (УФ) излучение, эффект которого кумулятивный и начинает реализовываться еще с детского возраста [5]. В последние годы появляется новая группа риска, которую составляют пациенты в медикаментозной иммуносупрессии после трансплантации органов. Данная категория пациентов, в особенности в сочетании с папилломавирусной инфекцией и хроническим лимфоцитарным лейкозом, имеет большую вероятность развития различных злокачественных опухолей, в особенности ПКРК, по сравнению с обычной популяцией [6–8].

ПКРК может возникнуть на любом участке кожи. Чаще всего опухоль развивается в зонах, наиболее подверженных инсоляции, а именно в области головы, шеи и верхних конечностей [9]. Также развитие ПКРК провоцируют постоянная травматизация и хроническое воспаление кожных покровов, вне зависимости от фототипа [10]. Актинический кератоз является облигатным предраком, который может трансформироваться в инвазивный ПКРК и является значимым фактором прогноза [11].

В настоящее время известно несколько внутриклеточных сигнальных путей, которые вовлечены в процесс развития ПКРК. Мутации P53, индуцируемые УФ-спектром световой волны, приводят к геномной нестабильности, помимо характерной для ПКРК высокой мутационной нагрузки [12, 13]. Также встречаются мутации как в генах-супрессорах *CDKN2A* и *NOTCH*, так и в системе *RAS* [14–16]. Накопление различных мутаций приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей MAPK, PI3K/AKT/mTOR, транскрипционного фактора  $\kappa$ B, которые, в свою очередь, способствуют гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) [17]. Несмотря на множественные изменения в биологических механизмах опухолевой клетки, высокая мутационная нагрузка и большое количество различных мутаций позволяют эффективно использовать возможности иммуноонкологической терапии при лечении данной патологии.

Основным методом лечения при ПКРК является хирургический, в некоторых случаях – в комбинации с лучевой терапией.

Однако данный алгоритм действий применим только для локализованных форм заболевания. Пациентам с местнораспространенными или метастатическими опухолями требуются мультидисциплинарный подход и системная терапия. В настоящее время с пониманием молекулярно-генетического профиля ПКРК и мутационной нагрузки появилась возможность успешно применять иммуноонкологическую терапию или терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (PD-1), что кардинально изменило подход к лечению данной категории больных [18].

В статье собраны основные современные данные о молекулярно-биологических особенностях, возможностях таргетной и иммунотерапии, а также новых перспективах в лечении ПКРК.

## Таргетная терапия местно-распространенного и метастатического ПКРК

Следует отметить, что эффективность стандартной химиотерапии с использованием цитостатических препаратов невысока. В настоящее время появляется все больше информации о различных молекулярно-генетических нарушениях, лежащих в основе образования ПКРК. Эти данные способствуют развитию и внедрению новых таргетных и иммуноонкологических препаратов с учетом индивидуальных особенностей опухолей.

Ингибиторы EGFR стали одними из первых таргетных препаратов, которые начали использовать при лечении ПКРК, однако достичь клинического эффекта получилось только у ограниченного числа пациентов [19]. Моноклональные антитела к EGFR ингибируют внутриклеточные сигнальные каскады PI3K/AKT/mTOR и RAS/RAF/ERK [20]. Ингибиторы EGFR можно разделить на 2 группы: моноклональные антитела, блокирующие внеклеточный домен рецептора (цетуксимаб, панитумумаб и пр.), и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), которые блокируют передачу сигнала по указанным внутриклеточным сигнальным путям внутри клетки (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, лапатиниб и пр.). Проводили множество клинических исследований эффективности моноклональных антител и ИТК, однако в настоящий момент данные препараты пока не входят в стандарты лечения пациентов с ПКРК. Во II фазе клинических исследований применения цетуксимаба общий ответ на лечение к 6-й неделе составил 28%, при этом в 6% зафиксирован полный ответ и в 22% – частичный ответ. В настоящее время с учетом полученных данных проводится несколько более крупных исследований. Также появляются исследования эффективности применения цетуксимаба как в комбинации с лучевой терапией и другими препаратами (ленватиниб, авелумаб, пембролизумаб), так и в адьювантном режиме. Однако применение цетуксимаба в 80% сопряжено с развитием кожной токсичности, которая также требует дополнительного лечения. Панитумумаб может рассматриваться как альтернативный препарат при непереносимости цетуксимаба. В клиническом исследовании с участием 16 пациентов с неоперабельными формами ПКРК ответ получен у 31% больных [21]. Некоторые низкомолекулярные ИТК (эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб) также продемонстрировали эффективность при ПКРК в рамках клинических исследований. Общий ответ на терапию гефитинибом в монорежиме при метастатическом и местно-распространенном раке кожи составил 16%, в качестве неоадьювантного лечения перед лучевой терапией или хирургическим лечением рецидивных опухолей частота ответов увеличилась до 45,5% [22]. Эрлотиниб в рамках клинического исследования II фазы в сопоставимой группе пациентов показал безрецидивную выживаемость 4,7 мес, ответ на терапию достигнут у 10% пациентов. Таким образом, эффективность ингибиторов EGFR оказалась значительно ниже, чем ожидалась, и часто сопровождалась побочными эффектами (ПЭ).

Эффективность применения различных ингибиторов RAS/RAF/MEK/ERK и PI3K/AKT/mTOR в монорежиме или в комбинациях с иммунотерапией в настоящее время только изучается в рамках клинических исследований [23, 24].

## Лекарственно-индуцированный ПКРК

В последнее время появились новые риски развития ПКРК: пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов и таргетную терапию ингибиторами сигнального пути Hedgehog (висмодегиб) и BRAF-ингибиторами (вемурафениб, дабрафениб). Для снижения риска развития плоскоклеточного рака таким пациентом возможна коррекция схемы лечения без потери эффективности.

Наиболее опасными иммуносупрессантами с точки зрения развития ПКРК в рамках ПЭ являются блокаторы кальцинейрина (циклоспорин А) и антипролиферативные агенты (азатиоприн) [25].

Циклоспорин А ингибирует ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов (NFAT), который, в свою очередь, ингибирует апоптоз в кератиноцитах и нарушает репарацию ДНК при ее повреждении УФ-излучением (UVB-спектр). Для снижения вероятности возникновения ПКРК предлагалось заменить циклоспорин А на другой препарат из той же фармакологической группы – такролимус, но согласно результатам исследований значительного снижения риска возникновения опухолей кожи не выявили [26]. Интересно, что ингибиторы mTOR (сиролимус – рапамицин и эверолимус) наиболее эффективно предотвращают циклоспорининдуцированный ПКРК. Согласно исследованиям, при замене иммуносупрессивной терапии циклоспирином А на сиролимус (рапамицин) или эверолимус значительно снижаются риск образования вторичного ПКРК и количество мутаций в клетках, вызванных УФ-облучением [27, 28].

Применение азатиоприна, по данным метаанализа 27 исследований, достоверно ассоциировано с развитием ПКРК. Данный препарат вызывает фотосенсибилизацию, вследствие которой происходит усиленное повреждение ДНК клеток кожи и увеличивается риск развития опухолей кожи [29]. Для устранения подобных ПЭ азатиоприна возможна смена терапии в пользу микофенолата мофетила.

Вориконазол – еще один препарат, применяемый после трансплантации органов для предотвращения развития системных микозов, повышает риск развития ПКРК. Данный противогрибковый препарат также вызывает фотосенсибилизацию и УФ-ассоциированное повреждение ДНК клеток кожи [30]. Таким образом, при невозможности смены терапии или отмены указанных фотосенсибилизирующих препаратов в рамках протокола иммуносупрессии можно рекомендовать минимизировать воздействие УФ-излучения или пользоваться кремами с наиболее высокой степенью защиты от УФ-лучей.

Некоторые препараты для лечения базальноклеточного рака кожи и меланомы также могут приводить к развитию ПКРК. Для лечения местно-распространенного неоперабельного или метастатического базальноклеточного рака кожи успешно применяется препарат из группы ингибиторов сигнального пути Hedgehog висмодегиб. Однако, согласно результатам нескольких исследований, описана связь между применением препарата и развитием вторичного лекарственно-индуцированного ПКРК, а также плоскоклеточной метаплазии [31, 32]. Предполагаемый механизм развития висмодегибассоциированного рака заключается в активации внутриклеточных сигнальных каскадов RAS/MAPK, которые задействованы в развитии ПКРК [33].

BRAF-ингибиторы, в особенности вемурафениб и дабрафениб, совершили прорыв в лечении метастатической меланомы за счет значительного увеличения общей выживаемости по сравнению с дакарбазином [34]. Данные препараты обладают способностью блокировать путь MAPK, который сопряжен с активацией BRAF. Однако в клетках, которые не содержат мутации BRAF, эти препараты способны, наоборот, активировать путь MAPK, в том числе за счет увеличения мутаций RAS [35]. Интересно, что использование ингибиторов MEK в дополнение к BRAF-ингибиторам позволяет избежать развития лекарственно-индуцированного ПКРК. Таким образом, применяются эффективные комбинации вемурафениба с кобиметинибом и дабрафениба с траметинибом, позволяющие предотвратить развитие ПКРК в рамках ПЭ [36, 37]. Имеются данные, что применение ингибиторов циклооксигеназы 2-го типа в комбинации с ингибиторами BRAF также помогает избежать развития лекарственно-индуцированного ПКРК [38].

## Иммунотерапия при ПКРК

Иммунная система играет огромную роль в регуляции и уничтожении опухолевых клеток. Однако у клеток опухоли имеются механизмы ускользания от иммунного ответа. На блокировку такой системы и направлены современные иммуноонкологические препараты – ингибиторы контрольных точек. PD-1 (белок-рецептор запрограммированной клеточной смерти-1) экспрессируется на поверхности иммунных клеток (Т- и В-лимфоциты, моноциты, НК-клетки, дендритные клетки) [39]. Данный трансмембранный белок может связываться с двумя лигандами: PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются на поверхности опухолевой клетки. В результате взаимодействия белка-рецептора и лиганда иммунная клетка инактивируется и подвергается апоптозу, что позволяет опухолевой клетке избежать распознавания и уничтожения иммунной системой. В настоящее время благодаря открытию и пониманию связи рецептора/лиганда PD-1/PD-L1 активно разрабатываются новые иммуноонкологические препараты на основе моноклональных антител к данным рецепторам и лигандам, направленные на активацию противоопухолевого иммунитета [40].

ПКРК обладает высокой мутационной нагрузкой, что позволяет ожидать эффективного ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек [13]. В связи с этим в настоящее время проводится множество исследований эффективности иммунотерапии при ПКРК.

Пембролизумаб и ниволумаб, анти-PD-1-моноклональные антитела, показали эффективность при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, немелкоклеточного рака легкого и других опухолей. Проводят исследования эффективности данных иммуноонкологических препаратов при ПКРК. Согласно промежуточным результатам исследования CARSKIN, опубликованным на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2018 г., у 42% пациентов с нерезектабельным ПКРК достигнут продолжительный (медиана 7 мес) клинический ответ на терапию пембролизумабом [41]. Ожидают публикации результаты исследования KEYNOTE-630, в котором оценивали эффективность применения пембролизумаба в сравнении с плацебо в адьювантном режиме у больных местно-распространенным ПКРК после хирургического и лучевого лечения. Также проводят исследования эффективности комбинации пембролизумаба с цетуксимабом, абескиноставом и сонидегибом на разных стадиях опухолевого процесса.

Еще один известный PD-1-ингибитор ниволумаб, успешно применяемый при меланоме кожи, также проходит различные варианты клинических исследований в группе пациентов с ПКРК. В настоящее время проводят исследования эффективности применения ниволумаба в монорежиме, отдельные клинические случаи демонстрируют клиническую эффективность и хорошую переносимость данного препарата [42].

Наиболее частыми ПЭ иммунотерапии являются диарея, слабость, выраженность которых соответствует 1–2-й степени и в большинстве случаев не требует отмены терапии. Однако вследствие активации иммунной системы данная терапия может спровоцировать усиление аутоиммунных воспалительных реакций у пациентов с хроническими/аутоиммунными колитами, пневмонитами, гепатитами, тиреоидитами и пр., что может привести к приостановке/отмене лечения [43].

Согласно показателям эффективности, наибольший клинический интерес представляет применение семиплимаба у пациентов с местно-распространенным/метастатическим ПКРК.

Семиплимаб – первый препарат, одобренный Европейским медицинским агентством и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для лечения местно-распространенного и метастатического ПКРК. Данный препарат является моноклональным антителом к PD-1, выраженность и частота объективных ответов (ОО) при использовании которого при местно-распространенных формах опухоли составила 50%, а при метастатических – 47% [44].

Имеются новые данные результатов исследования семиплимаба у 78 пациентов с местно-распространенным ПКРК. ОО достигнут у 35 пациентов из 78 (44,9%, 95% доверительный интервал – ДИ 33,6–56,6), из которых полный ответ на лечение наблюдался у 10 (13%) пациентов, а частичный – у 25 (32%).



Медиана продолжительности ответа к моменту завершения исследования не достигнута, наибольшая продолжительность составила 24 мес и сохраняется до сих пор. Число пациентов, которые пережили период 12 мес, составило 93% (95% ДИ 84–97).

Экспрессия PD-L1 определяется путем подсчета соотношения опухолевых клеток с позитивным окрашиванием мембраны к общему количеству опухолевых клеток – TPS (Tumor Proportion Score), результат выражается в % от 0 до 100. PD-L1 TPS-статус оценен у 48 (62%) пациентов из 78. Среди пациентов с PD-L1 TPS менее 1%, ОО достигнут у 6 (35%; 95% ДИ 14–62) из 17 пациентов, с PD-L1 TPS более 1% ОО наблюдался у 17 (55%; 36–73) из 31 пациентов. Также в исследовании у 50 (64%) пациентов из 78 проводилась оценка влияния мутационной нагрузки на выраженность клинического ответа. Медиана мутационной нагрузки у 21 пациента, ответившего на терапию, составила 74 мут/мб (диапазон от 46 до 100 мут/мб), а среди 29 пациентов, не ответивших на лечение, – всего 29 мут/мб (диапазон от 4 до 59 мут/мб). Согласно полученным данным, у большинства пациентов с большей мутационной нагрузкой достигнут лучший ответ на лечение, однако, согласно диапазону выявленных показателей, существовали пограничные значения, не позволяющие отнести пациентов к той или иной предиктивной группе. При анализе выживаемости пациентов с периодом прогрессирования до 1 года или летальным исходом не выявили четкой корреляции между событием и уровнем мутационной нагрузки [45].

По данным исследования EMPOWER – CCCC-1, представленного на ASCO в 2020 г., 193 пациента получили семиплимаб в различных режимах [46]. Согласно опубликованным результатам, ответ на лечение достигнут у 89 (46,1%) пациентов, медиана развития полного ответа на лечение составила 11,2 мес, у 31 (16,1%) пациента полный ответ сохранялся в течение 1 года наблюдения. Частичный ответ на лечение достигнут у 58 (31,1%) пациентов, стабилизация – у 46 (23,8%) пациентов. Время до ответа на терапию у 41 (46,1%) пациентов составило 2 мес, у 29 (32,6%) – от 2 до 4 мес, 8 (9%) – от 4 до 6 мес, у 11 (12,1%) пациентов – более 6 мес, медиана продолжительности ответа не достигнута на момент публикации результатов. Прогрессирование на фоне терапии отмечено всего у 34 (17,4%) пациентов.

При приеме семиплимаба впервые достигнуты наилучшие показатели выживаемости по сравнению с любой ранее известной терапией. Так, выживаемость без прогрессирования составила 18,4 мес. Медиана общей выживаемости не достигнута, прогнозируемая общая двухлетняя выживаемость – 73,3%. Показатель контроля заболевания составил 72,5% [47].

Большинство ПЭ соответствовали 1–2-й степени, ПЭ 3–4-й степени, связанные с применением семиплимаба, реализовались у 33 (17,1%) из 193 пациентов и представлены пневмонитом (n=5, 2,6%), аутоиммунным гепатитом (n=3, 1,6%), анемией, колитом, диареей (по 1% соответственно). Среди всех нежелательных явлений наиболее часто встречались сла-

бость, диарея и тошнота. Согласно опубликованным данным, профиль токсичности с учетом характера ПЭ схож с таковым для ингибиторов контрольных точек и в большинстве случаев не требует отмены терапии или коррекции дозы [46].

Семиплимаб в рамках клинических исследований показал лучшую эффективность и удовлетворительный профиль переносимости. В настоящее время проводятся исследования эффективности препарата у пациентов с рецидивным ПКРК в рамках неoadъювантной терапии, а также в качестве предоперационной интратуморальной инъекции. Также планируется плацебо-контролируемое исследование эффективности применения семиплимаба у пациентов с ПКРК высокого риска в адъювантном режиме после хирургического или лучевого лечения [48].

## Обсуждение

В последние годы благодаря новым открытиям в молекулярной генетике и биологии опухоли происходит революция в терапии плоскоклеточного рака, в том числе и ПКРК. Продолжает изучаться эффективность ингибиторов EGFR (одного из значимых факторов, участвующих в канцерогенезе), однако промежуточные результаты исследований пока показывают невысокие результаты ответа на терапию. Иммунотерапия открывает новые горизонты в лечении ПКРК. PD-1, показавшие хорошие результаты в лечении других злокачественных опухолей, обладают не меньшей эффективностью при ПКРК и характеризуются хорошим профилем переносимости. В настоящее время наиболее эффективным иммунопрепаратом для лечения ПКРК является семиплимаб. Согласно результатам опубликованных исследований, при применении семиплимаба достигнуты наивысшие показатели ответа на терапию и выживаемости по сравнению с любой ранее применявшейся терапией при ПКРК. Семиплимаб получил одобрение для лечения ПКРК в Европейском союзе, США, Бразилии, Великобритании, Израиле и других странах, однако в РФ препарат пока не зарегистрирован. Учитывая большое число клинических исследований, которые в настоящее время находятся в активной фазе, в том числе и в РФ, ожидается появление данных эффективности других современных препаратов в различных комбинациях и режимах. Особый интерес в будущем могут представить исследования в группе пациентов с лекарственно-индуцированным ПКРК.

Исходя из принципов персонализированной медицины, дальнейшее изучение молекулярно-генетических и иммунологических особенностей злокачественных опухолей, в том числе и ПКРК, позволит более эффективно и прецизионно лечить онкологических пациентов с учетом их индивидуальных особенностей и независимо от стадии опухолевого процесса.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares no conflict of interest.

## Литература/References

1. The online GLOBOCAN 2020 database. Available at: <http://gco.iarc.fr/as> part of IARC's Global Cancer Observatory.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; с. 25–9 [Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMRC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020; p. 25–9 (in Russian)].
3. Brougham ND, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma – Implications on the T-classification system. *J Surg Oncol* 2014; 110: 876–82. DOI: 10.1002/jso.23731
4. Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 890–8. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.02.015
5. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(3): 560–78. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.10.007
6. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol* 2016; 43(3): 390–4.
7. Dang C, Koehler A, Forschner T, et al. E6/E7 expression of human papillomavirus types in cutaneous squamous cell dysplasia and carcinoma in immunosuppressed organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 155: 129–36. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07378
8. Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, et al. High recurrence rates of squamous cell carcinoma after Mohs' surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Dermatol Surg* 2005; 31: 38–42. DOI: 10.1097/00042728-200501000-00008
9. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; 344(13): 975–83.
10. Agbai ON, Buster K, Sanchez M, et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: a review and recommendations for physicians and the public. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(4): 748–62.
11. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: A systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169: 502–18. DOI: 10.1111/bjd.12420
12. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10124–8. DOI: 10.1073/pnas.88.22.10124
13. Pickering CR, Zhou JH, Lee JJ, et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 6582–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1768
14. Pierceall WE, Goldberg LH, Tainsky MA, et al. Ras gene mutation and amplification in human nonmelanoma skin cancers. *Mol Carcinog* 1991; 4: 196–202. DOI: 10.1002/mc.2940040306
15. South AP, Purdie KJ, Watt SA, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2630–8. DOI: 10.1038/jid.2014.154
16. Brown VL, Harwood CA, Crook T, et al. p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1284–92. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.22501

17. Canueto J, Cardenoso E, Garcia JL, et al. Epidermal growth factor receptor expression is associated with poor outcome in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1279–7. DOI: 10.1111/bjd.14936
18. Bottomley MJ, Thomson J, Harwood C, Leigh I. The Role of the Immune System in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 2009. DOI: 10.3390/ijms20082009
19. Giaccherio D, Barriere J, Benezyer K, et al. Efficacy of cetuximab for unresectable or advanced cutaneous squamous cell carcinoma—A report of eight cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23: 716–8. DOI: 10.1016/j.clon.2011.07.007
20. Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors—impact on future treatment strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 493–507. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.97
21. Foote MC, McGrath M, Guminski A, et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014; 25: 2047–52. DOI: 10.1093/annonc/mdl368
22. Lewis CM, Glisson BS, Feng L, et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1435–46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1951
23. Adelmann CH, Truong KA, Liang RJ, et al. MEK Is a Therapeutic and Chemopreventative Target in Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1920–4. DOI: 10.1016/j.jid.2016.05.110
24. Ding LT, Zhao P, Yang ML, et al. GDC-0084 inhibits cutaneous squamous cell carcinoma cell growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 503: 1941–8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.139
25. Mittal A, Colegio OR. Skin Cancers in Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2017; 17: 2509–30. DOI: 10.1111/ajt.14382
26. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331: 810. DOI: 10.1136/bmj.38569.471007.AE
27. De Grujil FR, Koehl GE, Voskamp P, et al. Early and late effects of the immunosuppressants rapamycin and mycophenolate mofetil on UV carcinogenesis. *Int J Cancer* 2010; 127: 796–804. DOI: 10.1002/ijc.25097
28. Dantal J, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2612–20. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6691
29. Attard NR, Karan P. UVA photosensitization of thiopurines and skin cancer in organ transplant recipients. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11: 62–8. DOI: 10.1039/C1PP05194F
30. Singer JP, Boker A, Metchnikoff C, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 694–9. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.033
31. Bancalari B, Lombart B, Serra-Guillen C, et al. Histologic Changes During Treatment With Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: A Series of 19 Cases. *Am J Dermatopathol* 2019; 41: 711–7. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001384
32. Puig S, Sampogna F, Tejera-Vaquero A. Study on the Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma After Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma: Not a Case-Control Study. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 1172–3. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.2428
33. Zhao X, Ponomarev T, Ornell KJ, et al. RAS/MAPK Activation Drives Resistance to Smo Inhibition, Metastasis, and Tumor Evolution in Shh Pathway-Dependent Tumors. *Cancer Res* 2015; 75: 3623–35. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2999-T
34. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1103782
35. Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, et al. RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 316–21. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.7680
36. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1102–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.09.002
37. Peng L, Wang Y, Hong Y, et al. Incidence and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma with single-agent BRAF inhibitor and dual BRAF/MEK inhibitors in cancer patients: A meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 83280–91. DOI: 10.18632/oncotarget.21059
38. Escuin-Ordinas H, Atefi M, Fu Y, et al. COX-2 inhibition prevents the appearance of cutaneous squamous cell carcinomas accelerated by BRAF inhibitors. *Mol Oncol* 2014; 8: 250–60. DOI: 10.1016/j.molonc.2013.11.005
39. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann Rev Immunol* 2008; 26: 677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
40. Jia L, Zhang Q, Zhang R. PD-1/PD-L1 pathway blockade works as an effective and practical therapy for cancer immunotherapy. *Cancer Biol Med* 2018; 15: 116–23. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0086
41. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, et al. Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: Interim results of the phase 2 CARSKIN trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2677–84. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.9534
42. Blum V, Muller B, Hofer S, et al. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: Three cases. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 78–81. DOI: 10.1684/ejd.2017.3209
43. Petersen ET, Ahmed SR, Chen L, et al. Review of systemic agents in the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol* 2019; 15: 3171–84. DOI: 10.2217/fo-2019-0158
44. Migden MR, Rischin D, Schmuts CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 341–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1805131
45. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS, et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 294–305. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30728-4
46. Rischin D, Migden MR, Lim AM, et al. Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing. *J Immunother Cancer* 2020; 8 (1): e000775. DOI: 10.1136/jitc-2020-000775
47. Rischin D, Khushalani NI, Chrysaline D, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. *ASCO Meeting Library. ASCO Virtual Scientific Program, 2020. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/185846/abstract/>. Accessed:*
48. Carchado-Cobos R, Garcia-Sanchez N, González-Sarmiento R, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (8): 2956. DOI: 10.3390/ijms21082956

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU