

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-48-52

# ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

Б.Г. Пхешхова<sup>1,2</sup>, А.М. Мудунов<sup>1,3</sup>, М.Б. Пак<sup>1,3</sup>, П.А. Зейналова<sup>1,3</sup>, А.Ф. Бацев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Контакты:** Бэла Газраиловна Пхешхова [belapkheshkhova@mail.ru](mailto:belapkheshkhova@mail.ru)

В данной статье представлен опыт успешного применения иммунотерапии в лечении местно-распространенного неоперабельного плоскоклеточного рака кожи волосистой части головы.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак кожи, волосистая часть головы, иммунотерапия, таргетная терапия, ингибиторы иммунных контрольных точек

**Для цитирования:** Пхешхова Б.Г., Мудунов А.М., Пак М.Б. и др. Опыт успешного применения иммунотерапии в лечении местно-распространенного неоперабельного плоскоклеточного рака кожи волосистой части головы. MD-Оnco 2023;3(1):48–52. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-48-52

## EXPERIENCE OF SUCCESSFUL USE OF IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED INOPERABLE SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HAIRY PART OF THE HEAD

B.G. Pkheshkhova<sup>1,2</sup>, A.M. Mudunov<sup>1,3</sup>, M.B. Pak<sup>1,3</sup>, P.A. Zeynalova<sup>1,3</sup>, A.F. Batsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1<sup>st</sup> Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

<sup>2</sup>Peoples’ Friendship University of Russia (RUDN University); 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Bela Gazrailovna Pkheshkhova [belapkheshkhova@mail.ru](mailto:belapkheshkhova@mail.ru)

This article presents the experience of successful use of immunotherapy in treatment of locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the hairy part of the head.

**Keywords:** squamous cell carcinoma of the skin, hairy part of the head, immunotherapy, targeted therapy, immune checkpoint inhibitors

**For citation:** Pkheshkhova B.G., Mudunov A.M., Pak M.B. et al. Experience of successful use of immunotherapy in treatment of locally advanced inoperable squamous cell carcinoma of the hairy part of the head. MD-Onco 2023;3(1):48–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-1-48-52

### Введение

Плоскоклеточный рак кожи – злокачественная опухоль, развивающаяся из эпителиальных клеток (кератиноцитов) эпидермиса кожи. В общей структуре онкологической заболеваемости немеланомные злокачественные опухоли кожи занимают 2-е место и составляют 11,8 % всех злокачественных опухолей.

Средний возраст заболевших – 69 лет [1]. Плоскоклеточный рак является 2-м по распространенности раком кожи после базальноклеточного рака среди всех немеланомных опухолей кожи и составляет около 15–20 % [2]. До 85 % случаев рака кожи диагностируются в области головы и шеи, что положительно влияет на результаты ранней диагностики, являясь

визуально доступной локализацией. В большинстве случаев плоскоклеточный рак кожи имеет благоприятное течение и хороший прогноз, а 5-летняя общая выживаемость превышает 90 % [3]. Однако показатели выживаемости резко ухудшаются при местнораспространенных и метастатических формах заболевания, составляющих 2,1 % соответственно [1].

К факторам риска развития плоскоклеточного рака кожи относятся: пожилой возраст, I фототип кожи, иммуносупрессивные состояния, актинический кератоз, хроническое воспаление (хронические язвы, радиационный дерматит, кожная красная волчанка, псориаз), а также промышленное воздействие парафинового масла, мазута, нитрозомочевины и мышьяка [4]. Однако основной причиной является воздействие солнечного ультрафиолетового (УФ) излучения. УФ-излучение приводит к мутациям в гене *EGFR*, способствуя активации пути mTOR и в итоге – неконтролируемой репликации кератиноцитов [5]. Кроме того, помимо прямого повреждения ДНК кератиноцитов, УФ-излучение может приводить к мутациям в гене *TP53*, вызывая неконтролируемую активацию клеточного цикла [6, 7]. Таким образом, плоскоклеточный рак кожи характеризуется большим количеством мутаций и высокой мутационной нагрузкой [7].

Основным методом лечения локализованных форм плоскоклеточного рака кожи является хирургический. Он предполагает иссечение первичной опухоли и при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах может быть дополнен радикальной шейной лимфодиссекцией. Профилактическая лимфодиссекция не продемонстрировала высокой эффективности ввиду низкой частоты регионарного метастазирования [8]. Возможно проведение хирургического лечения с использованием микрографической техники Моса (Mohs), однако данная методика не является рутинной для большинства онкологических учреждений [9]. Также установлено, что сочетание хирургического лечения с адъювантной лучевой терапией (ЛТ) (при наличии факторов риска) улучшает loco-регионарный контроль и выживаемость [10]. На основании систематического обзора P.S. Karia и соавт. выделены основные факторы риска рецидива опухоли после проведенного хирургического лечения: низкая степень дифференцировки, размер опухоли  $\geq 2$  см, периневральная и лимфоваскулярная инвазия, а также инвазия в жировую клетчатку. Следует отметить, что риск рецидива возрастает прямо пропорционально количеству выявленных факторов риска [11].

Самостоятельная ЛТ также относится к радикальным методам лечения плоскоклеточного рака кожи и может использоваться как альтернатива при невозможности проведения радикального хирургического лечения (возраст пациента, сопутствующая патология, отказ от хирургического вмешательства). По резуль-

татам исследования A.V. Cognetta и соавт., 5-летний loco-регионарный контроль при использовании самостоятельной ЛТ составил 94 %, однако было выявлено, что при размере первичной опухоли  $> 2$  см значительно возрастает риск рецидива [12]. Применение ЛТ при плоскоклеточном раке кожи в области головы ограничено в связи с высоким риском поражения органа зрения и развитием перихондритов (ушная раковина, хрящи носа).

Единственной терапевтической опцией при местнораспространенном и метастатическом плоскоклеточном раке кожи является системная лекарственная терапия, которая может быть дополнена ЛТ [13]. Стандартная химиотерапия на основе препаратов платины характеризуется высоким профилем токсичности, особенно у пожилых, соматически отягощенных пациентов.

Еще одной опцией стала таргетная терапия ингибиторами EGFR. В ретроспективном исследовании F. Reugade и соавт. были представлены результаты лечения 60 пациентов с рецидивирующим нерезектабельным или метастатическим плоскоклеточным раком кожи цетуксимабом в дозе 250 мг/м<sup>2</sup> еженедельно (нагрузочная доза 400 мг/м<sup>2</sup>). При медиане наблюдения 11,7 мес выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 9,7 мес (95 % доверительный интервал 4,8–43,4) и 17,5 мес (95 % доверительный интервал 9,4–43,1) соответственно [14]. Однако применение цетуксимаба в большинстве случаев сопряжено с выраженной кожной токсичностью. Также представлены результаты небольшого исследования, в котором пациенты получали панитумумаб в дозе 6 мг/кг 1 раз в 2 нед. У 31 % пациентов удалось достичь частичного или полного ответа (согласно критериям RECIST 1.1), медианы безрецидивной и общей выживаемости составили 8 и 11 мес соответственно, явления кожной токсичности III и IV степени наблюдались практически у трети пациентов [15].

Понимание биологии плоскоклеточного рака кожи, а также феномена ускользания опухоли от иммунного ответа, обусловленного способностью опухолевой клетки продуцировать на своей поверхности лиганды программируемой клеточной смерти (programmed cell death ligand) PD-L1, PD-L2, позволило предположить эффективность иммунотерапии при данной патологии. В 2018 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрено первое анти-PD1-моноклональное антитело – семиплимаб – для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим плоскоклеточным раком кожи. Однако семиплимаб не зарегистрирован в Российской Федерации. В исследовании II фазы CARSKIN другое анти-PD1-моноклональное антитело пембролизумаб назначалось в качестве 1-й линии

терапии пациентам с неоперабельным плоскоклеточным раком кожи. Частота объективного ответа на 15-й неделе составила 38,5 %, частота контроля над заболеванием – 51 %, при этом экспрессия PD-L1 не обладала прогностической значимостью в отношении ответа на терапию [16]. Также опубликованы результаты нескольких небольших клинических наблюдений успешного применения еще одного анти-PD1-моноклонального антитела – ниволумаба [17, 18].

Описаны различные варианты системной терапии метастатического и местно-распространенного плоскоклеточного рака кожи (химиотерапия, таргетная и иммунотерапия, а также их комбинации), что еще раз подчеркивает отсутствие единого подхода к лечению данной патологии и делает необходимыми дальнейшие исследования в данной области.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Пациент С.,** 65 лет, в декабре 2021 г. обратился в Клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на массивную изъязвленную опухоль кожи правой височной области. Со слов пациента, образование кожи увеличивалось в размерах течение 2 лет. По месту жительства неоднократно выполнялись биопсии, однако в результате морфологического исследования был установлен диагноз кератоакантомы. В ноябре 2021 г. в связи с выраженным ростом образования вновь выполнена биопсия. По данным гистологического исследования: плоскоклеточный рак.

При осмотре: на коже правой височной области инфильтративно-язвенное образование до 5 см в диаметре, распространяющееся на кожу наружного уха (рис. 1). По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), от 01.12.2021: в мягких тканях правой

околоушной и височной областей определяются многофокусные метаболически активные образования с деструкцией прилежащих отделов височной и затылочной костей, с прорастанием фрагмента в заднюю черепную ямку, распространением на твердую мозговую оболочку, приблизительными общими размерами по протяженности 103 мм, толщиной до 19 мм,  $SUV_{max}$  8,69 (рис. 2).

Из анамнеза известно, что в феврале 2021 г. пациент перенес повторный инфаркт миокарда, в связи с чем проводилось стентирование коронарных артерий.

Случай обсужден на междисциплинарном онкологическом консилиуме. В связи с наличием сердечно-сосудистой патологии, проведение химиотерапии связано с высоким риском осложнений. Учитывая морфологический тип опухоли, распространенность опухолевого процесса, соотношение рисков и пользы от проведения химиотерапии, принято решение о назначении иммунотерапии в качестве 1-й линии.

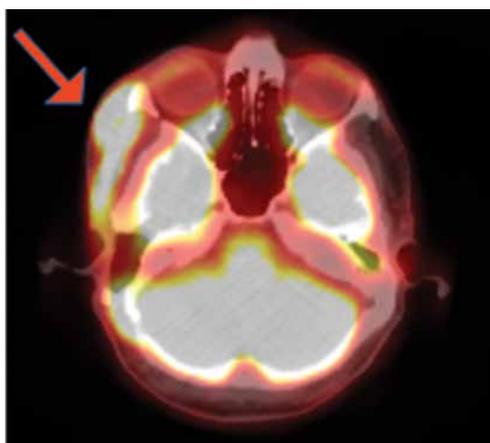
С декабря 2021 г. по март 2022 г. проведено 3 курса иммунотерапии в режиме: пембролизумаб 400 мг внутривенно (цикл – 42 дня). Клинически отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров первичной опухоли. Однако по данным ПЭТ/КТ от 30.03.2022 выявлена разнонаправленная динамика: уменьшение размеров образования правой околоушной области до 71 × 13 мм, увеличение метаболической активности до  $SUV_{max}$  21,4 (ранее 103 × 19 мм,  $SUV_{max}$  8,69). Случай пациента повторно обсужден на междисциплинарном онкологическом консилиуме, результаты контрольного обследования расценены как ложное прогрессирование, принято решение о продолжении иммунотерапии по прежней схеме.

Суммарно с декабря 2021 г. по январь 2023 г. пациент получает иммунотерапию в течение 13 мес.



**Рис. 1.** Опухоль кожи правой околоушной области до начала лечения

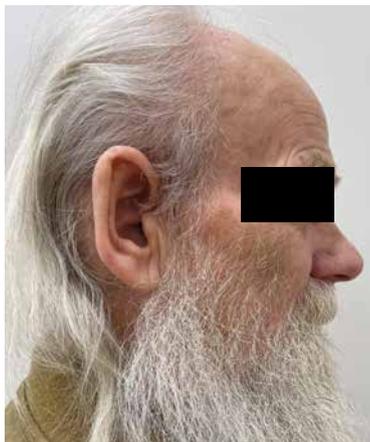
**Fig. 1.** Tumor of the skin near the right ear prior to treatment



**Рис. 2.** Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, до начала лечения. Массивная опухоль правой околоушной области с поражением прилежащих структур (см. описание в тексте)

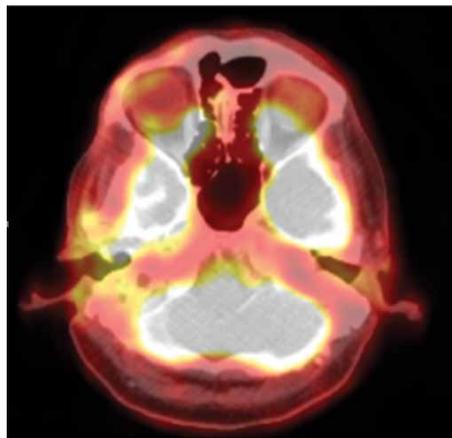
**Fig. 2.** Positron emission tomography combined with computed tomography prior to treatment. Massive tumor near the right ear affecting adjacent structures (see description in the text)





**Рис. 3.** Вид правой околоушной области через 13 мес иммунотерапии

*Fig. 3.* Area near the right ear after 13 months of immuno-therapy



**Рис. 4.** Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, через 13 мес иммунотерапии

*Fig. 4.* Positron emission tomography combined with computed tomography after 13 months of immunotherapy

Клинически отмечается полный эффект в виде полного заживления язвы в правой околоушной области (рис. 3). По данным контрольной ПЭТ/КТ от 30.01.2023: в зоне деструкции правой височной кости очаг гиперфиксации радиофармпрепарата размерами  $6 \times 10$  мм,  $SUV_{max}$  3,87 (ранее  $6 \times 10$  мм,  $SUV_{max}$  6,34); в височно-скуловой области справа образований и очагов патологической активности не выявлено (рис. 4).

За время проведения иммунотерапии у данного пациента не отмечено клинически значимых побочных эффектов и иммуноопосредованных реакций.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие мировое медицинское сообщество шагнуло далеко вперед в понимании биологии опухолей, преимущественно за счет современных достижений молекулярной биологии и онкогенетики. Открытие анти-PD1/PD-L1 чек-поинт ингибиторов позволило создать новую лекарственную опцию и значительно расширило горизонт возможностей лечения плоскокле-

точного рака, в том числе рака кожи. Низкая эффективность и высокая токсичность стандартной химиотерапии ограничивают возможности ее широкого применения у пациентов с плоскоклеточным раком кожи, особенно с отягощенным коморбидным фоном. В настоящее время терапия ингибиторами иммунных контрольных точек (PD1, PD-L1) является предпочтительной в лечении данной патологии в связи с высокой эффективностью и возможностью длительного применения.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай ярко демонстрирует необходимость персонализированного подхода в каждом отдельном случае. Однако назначение офф-лейбл терапии в России возможно только после проведения междисциплинарного онкологического консилиума и должно учитывать все возможные риски. В данном клиническом наблюдении такой подход позволил выбрать верный вектор лечения и достичь хороших результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NIMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166(5):1069–80. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
3. Brougham N.D., Dennett E.R., Cameron R., Tan S.T. The incidence of metastasis form cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012;106(7):811–5. DOI: 10.1002/jso.23155

4. Benjamin C.L., Ananthaswamy H.N. *p53* and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007;224(3):241–8. DOI: 10.1016/j.taap.2006.12.006
5. Liu Q., Yu S., Zhao W. et al. EGFR-TKIs resistance *via* EGFR-independent signaling pathways. *Mol Cancer* 2018;17(1):53. DOI: 10.1186/s12943-018-0793-1
6. Hung K.F., Sidorova J.M., Nghiem P., Kawasumi M. The 6–4 photo-product is the trigger of UV-induced replication blockage and ATR activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117(23):12806–16. DOI: 10.1073/pnas.1917196117
7. Pickering C.R., Zhou J.H., Lee J.J. et al. Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6582–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1768
8. Potenza C., Bernardini N., Balduzzi V. et al. A review of the literature of surgical and nonsurgical treatments of invasive squamous cells carcinoma. *Biomed Res Int* 2018;2018:9489163. DOI: 10.1155/2018/9489163
9. Sapijaszko M., Zloty D., Bourcier M. et al. Non-melanoma skin cancer in Canada. Chapter 5: Management of squamous cell carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2015;19(3):249–59. DOI: 10.1177/1203475415582318
10. Veness M.J., Morgan G.J., Palme C.E., Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115(5):870–5. DOI: 10.1097/01.MLG.0000158349.64337.ED
11. Karia P.S., Morgan F.C., Ruiz E.S., Schmults C.D. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and Pooled Analysis of Outcomes Data. *JAMA Dermatol* 2017;153(8):781–8. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.1680
12. Cagnetta A.B., Howard B.M., Heaton H.P. et al. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: A viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(6):1235–41. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.06.001
13. Schmults C.D., Blitzblau R., Aasi S.Z. et al. NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(12):1382–94. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0059
14. Peyrade F., Kogay M., Viotti J. et al. Cetuximab in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma is safe and effective: a real-life analysis. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii442–viii466. DOI: 10.1093/ANNONC/MDY289.049
15. Foote M.C., 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(10):2047–52. DOI: 10.1093/annonc/mdu368
16. Maubec E., Boubaya M., Petrow P. et al. Pembrolizumab as first-line therapy in patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Phase 2 results from CARSKIN. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):9547. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.9547
17. Blum V., Müller B., Hofer S. et al. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *Eur J Dermatol* 2018;28(1):78–81. DOI: 10.1684/ejd.2017.3209
18. Borradori L., Sutton B., Shayesteh P., Daniels G.A. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1382–6. DOI: 10.1111/bjd.14642

#### Вклад авторов

Б.Г. Пхешхова: анализ публикаций по теме статьи, непосредственное участие в лечении пациента, написание текста статьи;  
А.М. Мудунов: общее руководство, определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;  
М.Б. Пак: анализ данных, научное редактирование, написание текста статьи, непосредственное участие в лечении пациента;  
П.А. Зейналова: научное редактирование, научное консультирование;  
А.Ф. Бацев: непосредственное участие в лечении пациента.

#### Authors' contributions

B.G. Pkheshkhova: analysis of publications on the topic of the article, direct participation in the treatment of patients, article writing;  
A.M. Mudunov: general guidance, definition of the concept, scientific editing, scientific consulting;  
M.B. Pak: data analysis, scientific editing, article writing, direct participation in the treatment of patients  
P.A. Zeinalova: scientific editing, scientific consulting;  
A.F. Batsev: direct participation in the treatment of patients, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>  
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>  
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>  
П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>  
А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациентом было подписано информированное согласие на публикацию его данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 03.02.2023. **Принята к публикации:** 20.02.2023.

**Article submitted:** 03.02.2023. **Accepted for publication:** 20.02.2023.