© С.К. Никулушкина, 2026
УДК 616.5-006.6-08
ББК 55.694.583-5
DOI: 10.31917/2702211

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНЫЙ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ: ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

С.К. Никулушкина

BASAL CELL AND SQUAMOUS CELL SKIN CANCER: MANAGEMENT TACTICS

С.К. Никулушкина
Врач-онколог.
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

S.K. Nikulushkina
Medical oncologist.
197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya st., 68A.

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) и плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) относятся к наиболее частым злокачественным кожным новообразованиям и составляют основную долю немеланомных опухолей кожи (НМОК). Их объединяет то, что ведущим фактором канцерогенеза у них является роль ультрафиолетового излучения, но в остальном эти заболевания существенно различаются по биологии, клиническому течению и лечебным подходам. БКРК чаще характеризуется локально-деструирующим типом роста и связан с активацией сигнального пути Hedgehog, тогда как ПКРК склонен к инвазивному росту, регионарному и отдаленному метастазированию и формируется на фоне нарушений дифференцировки, геномной нестабильности и ускользания опухолевой клетки от иммунного контроля. Это определяет различия в лечебной тактике: при локализованных формах ведущую роль сохраняют локальные методы (хирургическое удаление, лучевая терапия, топические лекарственные препараты), а при распространенных вариантах БКРК применяются ингибиторы Hedgehog-пути, в то время как при ПКРК стандартом является применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

Практическая значимость темы определяется высокой частотой встречаемости данных видов опухолей, необходимостью раннего распознавания факторов риска и переходом к лечению, ориентированному на биомаркеры. Наиболее перспективными направлениями здесь остаются персонализация терапии, преодоление резистентности и расширение роли комбинированных системных подходов.

Ключевые слова: *базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак кожи, эпидемиология, молекулярные механизмы, Hedgehog-путь, биомаркеры, PD-L1, иммунотерапия, ингибиторы Hedgehog, химиотерапия, выживаемость.*

Basal cell skin cancer (BCC) and squamous cell skin cancer (SCC) are among the most common malignancies and account for the majority of non-melanoma skin tumors (NMSTs). Despite the shared role of ultraviolet radiation in carcinogenesis, these diseases differ significantly in terms of biology, clinical course, and treatment approaches. Basal cell skin cancer is more often characterized by a locally destructive growth pattern and is associated with activation of the Hedgehog signaling pathway, while squamous cell cancer is prone to invasive growth, regional and distant metastasis, and is formed due to impaired differentiation, genomic instability, and tumor cell escape from immune control. This determines the differences in treatment tactics: in localized forms, local methods (surgical removal, radiation therapy, and topical

medications) remain the main approach, while in advanced variants of BCC, Hedgehog pathway inhibitors are used, while in PCC, immune checkpoint inhibitors are the standard treatment.

The practical value of the topic is determined by the high incidence of these types of tumors, the need for early recognition of risk factors, and the transition to biomarker-based treatment. The most promising areas remain personalized therapy, overcoming resistance, and expanding the role of combined systemic approaches.

Key words: *basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma of the skin, epidemiology, molecular mechanisms, Hedgehog pathway, biomarkers, PD-L1, immunotherapy, Hedgehog inhibitors, chemotherapy, survival.*

Введение

Базальноклеточный и плоскоклеточный рак – наиболее распространенные злокачественные опухоли кожи. Они остаются важной проблемой современной онкологии и дерматологии.

Их значимость обусловлена не только высокой заболеваемостью, но и клиническим течением, которое может варьировать от медленно прогрессирующих локальных форм до агрессивных опухолей с деструкцией окружающих тканей, рецидивами и отдаленным метастазированием.

Основным внешним канцерогенным фактором для обоих видов опухолей является хроническое ультрафиолетовое облучение, вызывающее накопление повреждений ДНК и поддерживающее длительное мутагенное воздействие на клетки эпидермиса. Однако биологическое поведение данных типов опухолей существенно различается: для БКРК ключевую роль играет активация Hedgehog-пути, в то время как для ПКРК характерна более выраженная геномная нестабильность и иммунологическая агрессивность.

Такая гетерогенность объясняет, почему одинаковое внешнее канцерогенное воздействие приводит к опухолям с разным клиническим течением, прогнозом, отличными друг от друга молекулярными мишенями и различной чувствительностью к терапии.

Цель настоящей статьи – обобщить современные данные об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и лечении базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи с акцентом на клинически значимые различия между этими опухолями и на подходы, основанные на стратификации риска.

Эпидемиология и факторы риска

Базальноклеточный рак кожи составляет около 70–80% от общего числа НМОК и остается наиболее частой злокачественной опухолью в данной нозологии, тогда как ПКРК встречается в 2,5 раза реже, но характеризуется более высоким риском инвазии и метастазирования [1, 2]. По данным международных наблюдений, в США ежегодно регистрируется около 2 миллионов новых случаев БКРК и около 1 миллиона случаев ПКРК; согласно данным GLOBOCAN, в 2022 г. зафиксировано 1 234 533 новых случаев заболеваний и 69 416 смертей от них [1].

Региональное распределение заболеваемости неравномерно: на Северную Америку приходится 49,2% всех случаев НМОК, а наибольшие показатели заболеваемости отмечаются в Океании и Австралии [1, 3].

В Российской Федерации заболеваемость также отличается выраженной региональной неоднородностью, что объясняется расположением страны в четырех климатических поясах. Ежегодно регистрируется более 83 000 новых случаев заболевания, при этом заболеваемость в 2009–2019 гг. возросла на 15–30%, а смертность, несмотря на рост заболеваемости, за последнее десятилетие снизилась почти на 30% и сегодня составляет около 1 500 случаев в год. Это объясняется повышением онкологической настороженности у врачей первичного звена, усовершенствованием методов диагностики и применением новых опций лечения [1].

К ключевым факторам риска обеих нозологий относятся хроническое УФ-воздействие, пожилой возраст, светлая кожа, мужской пол и иммуносупрессия [1, 3]. С возрастом заболеваемость резко увеличивается с, достигая максимума после 60 лет, а то, что она выше у мужчин, чем у женщин, отражает суммарное действие кумулятивной солнечной экспозиции и возрастного снижения репаративных механизмов [1–4].

Сводные данные по основным эпидемиологическим данным и факторам риска представлены в таблице 1.

Частота встречаемости данных нозологий в зависимости от распространенности опухолевого процесса отображена в таблице 2.

Патогенез

Ведущим канцерогенным фактором для обеих рассматриваемых нозологий является ультрафиолетовое излучение, вызывающее прямые ДНК-повреждения (циклобутановые пиримидиновые димеры, 6,4-пиримидин-пиримидоновые фотопродукты), формирующее характерную UV-сигнатуру мутаций (C→T и CC→TT переходы) и вызывающее местную иммуносупрессию через нарушение функции клеток Лангерганса [5].

В базальноклеточном раке конститутивная активация сигнального пути Hedgehog вследствие мутаций *PTCH1* (85–90%), *SMO* (5–10%) и реже *SUFU* приводит к активации GLI-транскрипционных факторов и неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток; эта модель патогенеза объясняет, почему БКРК часто остается локально-деструирующей опухолью с относительно медленным ростом и почему он биологически уязвим к ингибиторам *SMO*, тогда как в агрессивных вариантах заболевания

Таблица 1.

Эпидемиология, факторы риска [1, 3, 5]

Показатель	БКРК	ПКРК
Доля в структуре НМОК, %	70–80	20–30
Годовая заболеваемость в США, млн	2	1
Заболеваемость в Европе (на 100 тыс.)	Муж.: 9–96 Жен.: 5–68	Муж.: 9–96 Жен.: 5–68
Преобладающий возраст, лет	>60, пик 70–80	>60, пик 75–85
Ключевые факторы риска распространенного течения	Иммуносупрессия, размеры опухоли >2 см, степени инвазии, поздняя диагностика, агрессивные подтипы*	Периневральная инвазия, низкая дифференцировка, толщина ≥6 мм, десмоплазия**

Примечания: * Метастатические случаи БКРК ассоциированы с размером >2 см, иммуносупрессией и гистологически агрессивными подтипам [4, 5]; ** Периневральная инвазия в сочетании с десмоплазией обуславливают 29% случаев метастазов в лимфатических узлах, 64% рецидивов, 54% опухоль-специфической смерти [3].

Таблица 2.

Частота встречаемости НМОК [3, 4, 6]

Тип рака кожи	Локализованные формы, %	Местнораспространенные и неоперабельные формы, %	Метастатическая форма, %
БКРК	95–98	2–5	0,0028–0,03
ПКРК	85–90	10–15	1,5–5*

Примечание: * В группах с факторами риска частота метастазирования ПКРК достигает 9,9% [3, 6].

описываются *TP53*-ассоциированная геномная нестабильность и высокая UV-сигнатура мутаций [4, 8]. Микроокружение опухоли при БКРК характеризуется Т-клеточным исключением (низкая $CD8^+$ инфильтрация), ограниченной экспрессией PD-L1 (20–40%) и экспрессией ингибиторных рецепторов *LAG-3*, PD-1, TIM-3 на TILs, при этом CAF-субтипы (mCAFs на границе опухоль – строма) создают физический барьер для иммунных клеток, а iCAFs в агрессивных формах секретируют иммуносупрессивные цитокины и хемокины [5, 7].

В плоскоклеточном раке канцерогенез формируется на фоне мутаций *TP53* (90% случаев), *NOTCH* (6–7%), нарушения кератиноцитарной дифференцировки и активного ускользания от иммунного контроля, которое реализуется через *TP63*-опосредованное подавление IFNγ/STAT1 сигнального пути и индукцию иммуносупрессивных цитокинов (TGF-β1, PGE2, аденозин); микроокружение ПКРК характеризуется высокой экспрессией PD-L1 (50–90%), инфильтрацией Tregs и M2-макрофагов,что является предикторами ответа на анти-PD-1-терапию [3, 8].

Понимание молекулярных различий между БКРК и ПКРК определяет персонализированный выбор системной терапии [5].

Диагностика и морфологическая верификация

Поскольку немеланоцитарные заболевания относятся к опухолям наружной локализации, основным методом их выявления является полный осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек со сбором анамнеза. При выявлении новообразования кожи, подозрительного в отношении злокачественной опухоли, рекомендована дерматоскопия для уточнения природы образования [2, 3].

Дерматоскопия полезна на этапе отбора очагов для биопсии, так как она позволяет визуализировать сосудистые паттерны, структурную неоднородность и границы поражения. Однако дерматоскопия не заменяет собою гистологическое исследование, поскольку решающее значение имеют тип роста, глубина инвазии, статус краев резекции и наличие факторов высокого риска [2, 3]. Перед окончательным определением тактики лечения обязательна и морфологическая верификация, но ее оптимальный метод (эксцизионная, инцизионная или панч-биопсия) зависит от конкретной клинической ситуации [2, 9].

Для БКРК принципиально важно морфологически отличать неагрессивные и агрессивные подтипы,

поскольку именно они определяют риск рецидива и выбор тактики лечения. Морфологические подпипы БКРК и их характеристка отображены в таблице 3 [2, 9].

В свою очередь, ПКРК классифицируется по наличию ороговения и степени дифференцировки опухолевых клеток, что отображает прогноз течения, риск рецидива и определяет дальнейшую тактику лечения. Морфологическая классификация и прогноз ПКРК отображены в таблице 4 [3, 10].

Дифференциальный диагноз проводится, в частности, между ПКРК и БКРК, а также с меланомой, аденокарциномой, актиническим кератозом. Иммуногистохимический профиль БКРК включает в себя CK5/6, p63 и Ber-EP4, тогда как для ПКРК типичны CK5/6 и p63 при отсутствии Ber-EP4; дополнительно p16 может использоваться в отдельных случаях для исключения *HPV*-ассоциированных опухолей [2, 3].

Лечение локальных форм

Лечение локальных форм НМОК остается преимущественно хирургическим, поскольку именно радикальное удаление обеспечивает наилучший контроль заболевания и минимальный риск прогрессирования. Выбор метода зависит от размера опухоли, локализации, гистологического варианта и наличия факторов высокого риска. Качество первичного лечения во многом определяет дальнейшую необходимость назначения системной терапии [2, 9].

На локальные формы приходится 95–98% всех случаев БКРК. Хирургическое лечение тут является золотым стандартом, обеспечивающим наилучшие показатели (пятилетнюю мВБП 99–100%) [2, 9, 11]. Лучевая терапия применяется как альтернатива у пациентов с противопоказаниями к хирургии или при локализации опухоли в труднодоступных зонах (пятилетняя мВБП – 85–90%) [9, 11, 12].

Еще одной альтернативой хирургическому лечению при ограниченных поверхностных формах БКРК без агрессивных подтипов, когда органосохраняющий подход клинически оправдан, является использование топических лекарственных препаратов. Убедительной доказательной базой обладают 2 таких препарата: имиквимод 5% (иммунный модификатор) и 5-фторурацил 5% (цитостатик). Их эффективность отражена в таблице 5 [9, 13, 14].

Таблица 3.

Морфологическая классификация подтипов БКРК

Группа риска	Подтипы	Характеристика
Низкий риск	Узловой, поверхностный, пигментированный	Минимальная инвазия, четкие границы
Высокий риск	Инфильтративный, микроузелковый, морфеаподобный, базально-плоскоклеточный, склерозирующий	Агрессивный рост, размытые границы, глубокая инвазия

Таблица 4.

Классификация ПКРК по факторам риска

Параметр	Значение для прогноза
Степень дифференцировки	Высокая Умеренная Низкая (очень высокий риск)
Глубина/толщина опухоли	<2 мм (низкий риск) 2–6 мм (высокий риск) >6 мм или за пределы ПЖК (очень высокий риск)
Периневральная инвазия	Отсутствие/наличие (≥0,1 мм или ниже дермы – высокий риск)
Лимфоваскулярная инвазия	Отсутствие/наличие (наличие – очень высокий риск)
Десмоплазия	Очень высокий риск

Таблица 5.

Эффективность топических форм

Показатель, в мес	Имиквимод 5%	5-Фторурацил 5%
Трехлетняя мВБП	83–84	70–90
Пятилетняя мВБП	82,5	Нет данных

Показания к лечению локализованных (операбельных) форм базальноклеточного рака кожи и методы их лечения представлены в таблице 6 [9, 11, 13, 14].

На долю локально распространенного плоскоклеточного рака приходится 85–90% всех случаев его выявления. Основным методом лечения остается хирургический с показателями излечения >90%. Если же есть противопоказания к хирургическому вмешательству, в качестве первичного лечения выступает лучевая терапия (при этом пятилетняя мВБП достигает 80–90%). Она же применяется в адъювантном режиме при факторах высокого риска (перинервальная инвазия, положительные края резекции), что снижает риск рецидива на 50% [3, 10, 12].

У других локальных методов (таких как топическая лекарственная форма 5-фторурацил 5% и криодеструкция) имеется единственное показание к лечению – ПКРК *in situ*, и то только при технической невозможности хиругического лечения или коморбидности пациента. При применении криодеструкции в сравнении с хирургическим лечением ПКРК *in situ* показатели эффективности не отличаются. А вот в группе лечения 5-фторурацилом 5% частота рецидивов в 2 раза выше по сравнению с хирургическим методом [3, 10, 13].

Лечение локализованных (операбельных) форм плоскоклеточного рака кожи и показания к лечению обобщены в таблице 7 [3, 10, 12, 13, 15].

Лечение распространенных форм БКРК

Системная химиотерапия рассматривалась как единственная опция лечения распространенного БКРК вплоть до 2012 года, однако ее применение сопровождалось значительной токсичностью и имело крайне скромную клиническую эффективность. К тому же эта проблема была недостаточно изучена: в литературе описаны лишь отдельные серии наблюдений (и те небольшие) и единичные клинические случаи, а рандомизированные исследования с убедительными результатами отсутствовали. Это не позволило сформировать стандартизированные режимы системной цитостатической терапии. Практическая ценность данного подхода оказалась низкой, поскольку ответы были неполными и недолговременными, а переносимость у пациентов пожилого возраста и с коморбидностью оставляла желать лучшего. Именно эти ограничения стали стимулом к разработке иных вариантов лечения, более обоснованных патогенетически [5].

Прорывом в лечении распространенного БКРК стало внедрение ингибиторов сигнального пути

Таблица 6.

Варианты лечения локализованного БКРК

Метод лечения	Показания
Местное иссечение с краем 4–5 мм	Первичный БКРК, низкий риск (<2 см, не в области лица)
Мос-хирургия* (Mohs micrographic surgery)	Высокий риск (>2 см, область лица, рецидивы, агрессивные подтипы)
Лучевая терапия (до СОД 50–60 Гр)	Противопоказания к хирургическому лечению, пожилой возраст, локализация в области лица
Топический имиквимод 5%	Поверхностный БКРК на туловище/конечностях, низкий риск (<2 см)
Топический 5-фторурацил 5%	Поверхностный БКРК на туловище/конечностях, низкий риск

Примечание: * Мос-хирургия (Mohs micrographic surgery) – микрографическая хирургия по Мосу.

Таблица 7.

Варианты лечения локализованного ПКРК

Метод лечения	Показания
Местное иссечение с краем 4–6 мм	Первичный ПКРК, низкий риск (<2 см, без факторов высокого риска)
Мос-хирургия (Mohs)	Высокий риск (>2 см, область лица/губ/ушных раковин, рецидивы, перинервальная инвазия, низкая дифференцировка)
Лучевая терапия (50–66 Гр)	Противопоказания к хирургии; адъювантное лечение при перинервальной инвазии, положительных краях резекции
Топический 5-фторурацил 5%	ПКРК in situ (болезнь Боуэна), актинический кератоз
Криотерапия (–196°С)	ПКРК in situ, актинический кератоз низкого риска

Hedgehog [5, 16]. Наиболее изученными препаратами этого класса являются висмодегиб и сонидегиб – малые молекулы, селективно ингибирующие SMO-рецептор и блокирующие лиганд-зависимую и лиганд-независимую гиперактивность сигнального пути Hedgehog. Оба препарата продемонстрировали клинически значимую эффективность как при местнораспространенном, так и при метастатическом БКРК (мрБКРК и мБКРК соответственно) [5, 17].

Висмодегиб доказал свою значимость в рамках ключевых клинических исследований ERIVANCE и STEVIE [5, 16]. Первое из них – несравнительное многоцентровое исследование ERIVANCE, – включало пациентов с местнораспространенным и метастатическим БКРК [5, 17]. В его финальном анализе медиана общей выживаемости составила 33,4 мес в когорте мБКРК и не была достигнута в когорте мрБКРК. Медиана длительности ответа составила 26,2 мес для мрБКРК и 14,8 мес для мБКРК [5, 16].

Исследование STEVIE оценивало висмодегиб в реальной клинической практике и включало 996 пациентов с мрБКРК (n=962) и мБКРК (n=34). По данным первичного анализа, частота объективных ответов составила 68,5% для мрБКРК (95% ДИ: 65,7–71,3) и 36,9% для мБКРК (95% ДИ: 26,6–48,1). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 23,2 и 13,1 мес соответственно [5, 16].

Сонидегиб – еще один ингибитор Hedgehog-пути. Его эффективность и безопасность которого оценены в клиническом исследовании II фазы BOLT. В это исследование было включено 230 пациентов с мрБКРК (n=194) и мБКРК (n=36), получавших сонидегиб внутрь ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности в одной из следующих дозировок: 200 мг (n=79) и 800 мг (n=151) соответственно, после чего пациентов наблюдали в течение 42 мес [5, 17]. Частота объективных ответов в группе пациентов, получавших сонидегиб в дозе 200 мг, составила 56% при мрБКРК (95% ДИ: 43–68) и 8% при мБКРК (95% ДИ: 0,2–36). В последней группе было18 больных. В группе пациентов, получавших сонидегиб в дозе 800 мг, частота объективных ответов составила 46,1% при мрБКРК (95% ДИ: 37,2–55,1) и 17% при мБКРК (95% ДИ: 5–39) [5, 17].

Увеличение дозы сонидегиба не привело к повышению эффективности. Прием препарата в дозе 200 мг был выбран как эффективный. При нем медиана продолжительности ответа составила 26,1 мес (95% ДИ: не оценена), мВБП – 22,1 мес (95% ДИ: не оценена), а медиана времени до развития ответа опухоли на терапию – 4 мес (95% ДИ: 3,8–5,6) [5, 17].

В исследовании STEVIE частота отмены лечения из-за нежелательных явлений составила 31%. По данным исследования неинтервенционного международного пострегистрационного исследования безопасности NISSO, только у 18,4% пациентов нежелательные явления приводили к прекращению терапии, в то время как снижение дозы или перерыв в лечении потребовались у 46,4% пациентов [5, 16].

Наиболее частые нежелательные явления при терапии висмодегибом и сонидегибом обобщены в таблице 8 [5, 17].

Профили фармакокинетики и фармакодинамики сонидегиба отличаются от висмодегиба. Сонидегиб обладает более длительным периодом полувыведения (28 дней против 12 дней у висмодегиба), постоянная концентрация препарата достигается примерно через 4 мес после начала приема против 7 дней у висмодегиба. Но концентрация сонидегиба в коже была в 6 раз выше, чем в плазме крови, что может способствовать лучшей эффективности терапии [5, 17].

Следующим значимым событием в лечении распространенного БКРК стало внедрение в алгоритм его лечения иммунотерапии, а конкретно – препарата цемиплимаб [18, 19]. До того, как он был одобрен, не существовало утвержденной эффективной системной терапии второй линии для пациентов, у которых наступило прогрессирование на ингибиторах Hedgehog (HHI) или их непереносимость [18, 19].

Экспрессия PD-L1 в опухолях БКРК была зафиксирована на 22% опухолевых клеток и на 82% инфильтрирующих лимфоцитов и макрофагов в опухоли. Это

Таблица 8.

Нежелательные явления при приеме Hedgehog-ингибиторов

Нежелательное явление, %	Висмодегиб	Сонидегиб 200 мг
Мышечные спазмы	до 60	54
Алопеция	до 50	53
Дисгевзия (нарушение вкуса)	до 40	46
Усталость	30–43	41
Тошнота	нет данных	39
Снижение массы тела	30–35	30

указывает на наличие иммунного микроокружения, потенциально чувствительного к ингибиторам checkpoint PD-1 [7, 19].

Клинические наблюдения показали, что у пациентов с метастатической меланомой, получавших анти-PD-1 терапию, частота БКРК была значительно ниже по сравнению с контрольной группой, получавшей другие препараты [7]. Итог предсказуемый, так как цемиплимаб – ингибитор иммунной checkpoint PD-1, который блокирует связывание PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2, восстанавливая противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. В отличие от HHI, механизм действия цемиплимаба не пересекается с механизмами резистентности к ингибиторам Hedgehog-пути, что делает его идеальной опцией для пациентов с HHI резистентностью [18–20].

В открытом одногрупповом исследовании II фазы NCT03132636 54 пациента с мБКРК после предшествующей терапии HHI получали цемиплимаб 350 мг внутривенно каждые 3 недели. Медиана ВБП у них составила 10 мес (95% ДИ: 4–16), а медиана общей выживаемости – 50 мес (95% ДИ: 28 мес – не оцениваема). Медиана времени до ответа составила 3 мес. Медиана длительности ответа не была достигнута (95% ДИ: 10 мес – не оцениваема). В этом исследовании была впервые продемонстрирована активность системной терапии при мБКРК после использования HHI.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии цемиплимабом были слабость (43%) и диарея (37%). Иммуноопосредованные нежелательные явления встречались реже. Летальных исходов, связанных с лечением, зафиксировано не было [7, 19].

Обобщенные данные по эффективности лечения мрБКРК и мБКРК представлены в таблицах 9 и 10.

Лечение распространенных форм ПКРК

До 2018 г. стандартом лечения распространенного ПКРК была терапия цитостатиками (цисплатин + 5-ФУ, карбоплатин + паклитаксел, доцетаксел), однако такая схема демонстрировала ограниченную клиническую пользу: ответы наблюдались у небольшого количества пациентов и преимущественно носили кратковременный характер, тогда как медиана времени до прогрессирования и общей выживаемости оставались низкими [8, 21]. Биологические факторы опухоли – высокая подклональная гетерогенность, усиленные механизмы детоксикации и репарации ДНК, гипоксические участки и активация сигнальных путей (EGFR/PI3K/AKT/MAPK), – снижали чувствительность к цитостатикам и способствовали быстрой вторичной резистентности [22]. Выраженная токсичность (нейтропения, нефропатия, нейротоксичность, мукозит) дополнительно уменьшали возможность назначения эффективных доз у пожилых и коморбидных больных, типичных для этой популяции. Поэтому совокупность имеющихся данных не подтверждает превосходства классической химиотерапии по показателям выживаемости и указывает на необходимость предпочтения более селективных и биологически обоснованных подходов к лечению [8, 21]. Ретроспективные данные, демонстрирующие эффективность некоторых химиопрепаратов и схем, представлены в таблице 11.

В условиях низкой эффективности и высокой токсичности цитостатической терапии особое значение приобретают таргетные и иммунные подходы. Переход к этим стратегиям основан на молекулярных особенностях опухоли, прежде

Таблица 9.

Лечение местнораспространенного БКРК [7, 18–20]

Параметр	мОВ (мес)	мВБП (мес)	ЧОО (%)	мДО (мес)
Висмодегиб (ERIVANCE / STEVIE)	не достигнута / 33,4	12,9/23,2	43/68,5	нет данных
Сонидегиб (BOLT)	нет данных	нет данных	36	15,7–18,1
Цемиплимаб (фаза II)	нет данных	нет данных	31	не достигнута

Таблица 10.

Лечение метастатического БКРК [7, 18–20]

Параметр	мОВ (мес)	мВБП (мес)	ЧОО (%)	мДО (мес)
Висмодегиб (ERIVANCE / STEVIE)	33,4 / не достигнута	9,3/13,1	30/36,9	нет данных
Сонидегиб (BOLT)	нет данных	нет данных	34	15,7–18,1
Цемиплимаб (фаза II)	50	10	21	не достигнута

Таблица 11.

Сравнительная таблица эффективности режимов химиотерапии при мПКРК [8, 21]

Препарат/схема	мОВ (мес)	мВБП (мес)	ЧОО (%)
Цисплатин + 5-ФУ	10–12	3–5	53
Карбоплатин + паклитаксел	11–13	4–6	30–50
Доцетаксел	9–11	3–4	25–35

всего на частой активации *EGFR*-пути и высокой иммуногенности cutaneous squamous cell carcinoma, обусловленной значительной мутационной нагрузкой, связанной с ультрафиолет-индуцированными повреждениями ДНК. Таргетные препараты и ингибиторы контрольных точек иммунного ответа позволяют воздействовать на биологические мишени и обеспечивают лучший профиль эффективности и переносимости у пожилых и коморбидных пациентов [3, 22].

Среди таргетных препаратов наибольший клинический опыт накоплен для цетуксимаба – моноклонального антитела к *EGFR* (существуют также данные о применении эрлотиниба, однако эффективность его значительно ниже). В ретроспективном многоцентровом исследовании мОВ составила 17,5 мес, мВБП – 9,7 мес, а ЧОО достигала 53% на шестой неделе и 42% на двенадцатой неделе наблюдения. Полученные данные свидетельствуют, о том, что ингибирование *EGFR* может обеспечивать клинически значимый эффект даже у пациентов с ограниченными возможностями для проведения химиотерапии. Вместе с тем доказательная база по таргетной терапии остается сравнительно небольшой и в основном она представлена нерандомизированными исследованиями, что не позволяет в настоящее время рассматривать этот подход как универсальный стандарт лечения [8, 21].

Наиболее убедительные результаты на сегодняшний день получены при использовании иммунотерапии ингибиторами PD-1. В исследовании EMPOWER-CSCC-1 длительное наблюдение пациентов с распространенным ПКРК, получавших цемиплимаб, показало: частота объективного ответа у них составила 47,2%, медиана ВБП достигла 26,0 мес, а двенадцатимесячная продолжительность ответа составила 88,3%. Эти результаты подтверждают высокую и, что особенно важно, длительную противоопухолевую активность анти-PD-1-терапии в данной нозологии [7, 19].

Дополнительное подтверждение эффективности иммунной терапии было получено в исследовании KEYNOTE-629, где пембролизумаб продемонстрировал объективный ответ у 50,0% пациентов с местнораспространенным заболеванием и у 35,2% больных с рецидивирующим/метастатическим процессом; медиана продолжительности ответа не была достигнута, а частота нежелательных явлений III–V степени составила 11,9%. Таким образом, ингибиторы PD-1 сочетают приемлемую токсичность с потенциально длительным контролем заболевания, что делает их предпочтительным вариантом системного лечения у пациентов, не подлежащих радикальному хирургическому или лучевому лечению [20, 21].

Данные об эффективности лечения ПКРК при помощи таргетных и иммунопрепаратов представлены в таблице 12.

Таблица 12.

Сравнительная таблица результатов лечения ПКРК ингибиторами контрольных точек и анти-EGFR [7, 8, 19, 21]

Препарат/клиническое исследование	мОВ (мес)	мВБП (мес)	ЧОО (%)
Эрлотиниб	25	10–12	3
Цетуксимаб / cSCC (n=58)	17,5	9,7	53 на шестой неделе; 42 на двенадцатой неделе
Цемиплимаб / EMPOWER-CSCC-1 (n=193)	Не достигнута	26,0	47,2
Цемиплимаб / EMPOWER-CSCC-1, группа 6 (n=165)	Не достигнута	Не достигнута	44,8
Пембролизумаб / KEYNOTE-629 (n=159)	Нет данных	Нет данных	50,0 мрПКРК; 35,2 мПКРК
Авелумаб + цетуксимаб Alliance A091802 (n=130)	Не достигнута (25,2+)	11,1	27,6

Преодоление резистентности

Несмотря на высокую эффективность ингибиторов Hedgehog-пути при лечении распространенного БКРК, значительная часть пациентов сталкивается с развитием первичной (врожденной) или вторичной (приобретенной) резистентности к терапии. В исследовании ERIVANCE частота прогрессирования заболевания при лечении висмодегибом составила 13% для мрБКРК и 3% для мБКРК в первичном анализе [5, 16].

Стратегии преодоления резистентности включают в себя:

1. Переход на иммунотерапию (анти-PD-1 МКА) – цемиплимаб, пембролизумаб и ниволумаб. В исследовании ERIVANCE мОВ составила 50 мес [7, 20]. Далее приводятся данные по результатам того же исследования.

2. Смену ингибитора Hedgehog-пути:

2.1. Сонидегиб после висмодегиба: ЧОО 35–40% при отсутствии SMO-мутаций;

2.2. Висмодегиб после сонидегиба: ЧОО 30–35% при непереносимости последнего [5, 17].

3. Комбинированную терапию при:

3.1. Частичном ответе на монотерапию ННІ (стабилизация с уменьшением опухоли на 20–30%);

3.2. Высоком риске развития резистентности (большой объем опухоли, несколько предшествующих линий лечения);

3.3. Наличии нескольких механизмов резистентности [5, 8, 15].

4. Прерывистая терапия и возобновление ННІ. Вре́менная отмена ННІ при развитии нежелательных явлений с последующим возобновлением может восстановить чувствительность опухоли [5, 15, 23].

5. Локальная терапия резистентных очагов. При олигопрогрессировании (1–2 очага) можно комбинировать системную терапию с локальными методами (хирургическое лечение, лучевая терапия, кибер-нож, гамма нож) [5, 15].

6. Молекулярная диагностика резистентности. Для персонализации подхода к преодолению резистентности рекомендуется молекулярное тестирование опухоли у тех пациентов, у которых наступило прогрессирование после приема ННІ [5, 22].

Режимы, при которых рассматривается переход на комбинированную терапию, обобщены в таблице 13.

Преодоление резистентности в лечении ПКРК не должно сводиться к повторному назначению класса препаратов, ранее уже показавшего свою неэффективность. Более обоснованным подходом считается индивидуализированный выбор следующей линии терапии с учетом динамики заболевания, локализации прогрессирования, функционального статуса пациента и предшествующих линий лечения. В подобных ситуациях приоритет следует отдавать включению в клинические исследования, поскольку именно комбинированные режимы сегодня рассматриваются как наиболее перспективная стратегия, потенциально способная усилить противоопухолевый ответ и преодолеть механизмы иммунного ускользания. Таковы сочетание PD-1-ингибиторов с модификаторами опухолевого микроокружения, анти-CTLA-4-препаратами, антиангиогенными агентами, лучевой терапией или другими иммуномодулирующими воздействиями. Отдельного внимания заслуживает возможность локального контроля очагов у пациентов с олигопрогрессированием, что может позволить сохранить системную терапию и отсрочить смену лечения [21, 22].

При прогрессировании на фоне *EGFR*-терапии логичным следующим шагом остается иммунотерапия, если она ранее не применялась; при прогрессировании уже на фоне лечения анти-PD-1 и анти-*EGFR*-препаратами выбор ограничивается экспериментальными комбинациями, повторной биологической стратификацией опухоли и паллиативными локальными вмешательствами. Таким образом, резистентность при распространенном ПКРК следует рассматривать как результат взаимодействия механизмов самой опухоли и ее микроокружения, а стратегия ее преодоления должна основываться на переключении механизма действия, а не на эскалации внутри одного терапевтического класса [21, 22].

Перспективы лечения

Перспективы лечения базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи в ближайшие годы связаны с переходом к персонализированным стратегиям, ориентированным на биомаркеры и основанным на учете морфологического подтипа, молекулярных драйверов (активация Hedgehog-пути при БКРК, мутации *TP53/NOTCH* и высокая TMB при ПКРК), особенностей опухолевого микроокружения и клинических факторов

Таблица 13.

Режимы комбинированной терапии для лечения БКРК [5, 13, 20]

Комбинация	Механизм	Статус
Висмодегиб + ингибиторы PI3K	Блокада альтернативных путей активации GLI	Фаза I/II (в разработке)
Висмодегиб + ингибиторы PD-1	Активация иммунитета + блокада SMO	Фаза II (результаты ожидаются)
Сонидегиб + ретиноиды	Индукция дифференцировки + блокада SMO	Доклинические исследования

риска прогрессирования [8, 22]. Развитие таргетной терапии для БКРК (усовершенствование ингибиторов *SMO,* стратегии прерывистого и последовательного назначения, потенциальные комбинации с иммунными и др. препаратами) открывает возможность более длительного контроля заболевания при лучшем профиле переносимости [15, 22]. Перспективным направлением в лечении БКРК является и внедрение неоадъювантной лекарственной терапии у пациентов с изначально неоперабельными или функционально нерезектабельными опухолями [16, 24].

Неоадъювантная терапия БКРК ингибиторами Hedgehog

Неоадъювантная терапия БКРК ингибиторами Hedgehog рассматривается как перспективный подход у пациентов с местнораспространенными опухолями в тех случаях, когда оперативное вмешательство на первом этапе технически невыполнимо, сопряжено с выраженным функциональным дефицитом, либо приводит к инвалидизации пациента. Основными целями такого лечения являются уменьшение размеров и глубины инвазии опухоли, перевод ее в резектабельное состояние, снижение объема предстоящего вмешательства и повышение вероятности органосохраняющей операции. Данный подход особенно актуален при локализации опухоли в периорбитальной области, в области носа, ушной раковины и центральной зоне лица [16, 24].

Наибольший клинический опыт накоплен здесь по отношению к висмодегибу, который применяется в стандартной дозе 150 мг 1 раз в сутки в течение нескольких месяцев до достижения максимального клинического ответа или до момента, когда хирургическое вмешательство становится технически более щадящим. По данным проспективных и ретроспективных наблюдений, такой подход может приводить к значительному уменьшению опухолевой массы, сокращению площади резекции и снижению потребности в сложной реконструкции, а в периорбитальных формах – к сохранению глаза и зрительной функции у отдельных пациентов. При этом ограничивающим фактором остается токсичность терапии, которая требует тщательного мониторинга, индивидуализации длительности лечения и иногда диктует необходимость вре́менных перерывов [16, 24].

Прерывистое и последовательное назначение Hedgehog-ингибиторов при БКРК

Стратегии прерывистого и последовательного назначения Hedgehog-ингибиторов при БКРК изучаются как попытка увеличить длительность лечения за счет контроля токсичности без потери клинически значимого противоопухолевого эффекта. Основная цель прерывистых режимов – изначально планировать «drug holidays» (дни или недели без препарата) вместо того, чтобы доводить пациента до вынужденной отмены из-за развития кумулятивной токсичности [15, 23].

В исследовании MIKIE, включавшем пациентов с множественными БКРК, обе прерывистые схемы висмодегиба продемонстрировали хорошую активность при длительном применении: к 73-й неделе среднее число опухолевых очагов уменьшилось на 62,7% в группе А и на 54,0% в группе В. Эти данные подтверждают возможность длительного контроля заболевания при прерывистом режиме лечения, хотя прямое сопоставление с непрерывным ежедневным приемом требует осторожности из-за различий в дизайне исследований и составе популяций. Современные обзоры подчеркивают, что для Hedgehog-ингибиторов вре́менные перерывы и модификация графика приемов не приводят к утрате эффективности и являются практичным инструментом управления нежелательными явлениями, позволяя дольше удерживать пациента на первой линии таргетной терапии. [12, 23].

Перспективы комбинированной терапии: HHI + PD-1-ингибиторы

Потенциально перспективным направлением системной терапии БКРК является комбинированное или последовательное применение ингибиторов сигнального пути Hedgehog и PD-1-ингибиторов. Биологическое обоснование этого подхода связано с тем, что Hedgehog-сигналинг участвует не только в пролиферации опухолевых клеток, но и в формировании иммуносупрессивного микроокружения, включая снижение цитотоксической Т-клеточной инфильтрации и поддержание феномена иммунного исключения. В этой связи HHI могут рассматриваться как «праймирующий» этап терапии, уменьшающий опухолевую массу и модифицирующий микроокружение, тогда как последующее подключение анти-PD-1-терапии может способствовать углублению и пролонгации противоопухолевого ответа. Наибольший интерес такие подходы представляют у пациентов с местнораспространенным БКРК при неполном ответе на HHI, развитии резистентности или необходимости органосохраняющей тактики. Однако клиническая роль комбинации HHI и PD-1-ингибиторов в настоящее время окончательно не определена, а имеющиеся данные пока недостаточны для рассмотрения этой стратегии в качестве стандарта лечения [8, 13].

Перспективы системной терапии плоскоклеточного рака кожи

Перспективы системной терапии плоскоклеточного рака кожи связаны прежде всего с дальнейшей интеграцией ингибиторов PD-1 в различные этапы лечения и уходом от химиотерапии как базового системного подхода. Уже сейчас цемиплимаб и пембролизумаб рассматриваются в качестве предпочтительной первой линии у пациентов с не-

резектабельными местнораспространенными или метастатическими формами ПКРК, обеспечивая частоту объективных ответов примерно в половине случаев и высокую долю длительных ремиссий [4, 6]. Ожидается смещение PD-1-ингибиторов в более ранние стадии заболевания: в неоадъювантный режим у больных с локорегионарно распространенными опухолями головы и шеи для уменьшения объема хирургического вмешательства и улучшения частоты патологического ответа, а также в адъювантное лечение у пациентов с высоким риском рецидива после радикальной операции и/или лучевой терапии [25]. В качестве следующего шага рассматриваются комбинированные схемы (PD-1 + лучевая терапия, PD-1 + анти-*CTLA-4*, PD-1 + анти-*EGFR*), призванные усилить глубину и длительность ответа и преодолеть первичную или приобретенную резистентность, хотя пока эти подходы остаются преимущественно в плоскости клинических исследований [26]. Существенную роль в ближайшей перспективе будет играть биомаркер-ориентированная стратификация пациентов с учетом мутационной нагрузки, экспрессии PD-L1, плотности и фенотипа $CD8^+$ Т-клеточной инфильтрации и характеристик опухолевого микроокружения, что должно повысить точность отбора кандидатов для иммунотерапии и оптимизировать последовательность системных линий [14]. Дополнительно важным направлением остается интеграция системного лечения с органосохраняющими локальными методами (Мос-хирургия, лучевая терапия, локальные деструктивные техники) и использованием цифровой дерматоскопии и телемониторинга для раннего выявления олигопрогрессирования и своевременной эскалации терапии [27].

Выводы

Таким образом, базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи представляют собой две клинически и биологически различные нозологии, объединенные общей ролью ультрафиолетового излучения в канцерогенезе, но отличающиеся по молекулярным драйверам, темпам прогрессирования, риску метастазирования и чувствительности к терапии. Как правило, БКРК характеризуется локально-деструирующим ростом, высокой частотой локализованных форм и зависимостью от активации Hedgehog-сигнального пути, тогда как ПКРК отличается большей геномной нестабильностью, более выраженной иммунной агрессивностью и существенно более высоким метастатическим потенциалом.

Современная диагностика этих опухолей должна основываться на клиническом осмотре, дерматоскопии и обязательной морфологической верификации с оценкой гистологического варианта, глубины инвазии и факторов высокого риска. Именно стратификация по морфологическим и прогностическим признакам позволяет определить оптимальную лечебную тактику, минимизировать риск рецидива и избежать как недостаточного, так и избыточного вмешательства.

Лечение локализованных форм по-прежнему остается преимущественно хирургическим, однако для отдельных категорий пациентов сохраняется значение органосохраняющих и топических подходов. При распространенных формах БКРК ключевую роль сегодня играют ингибиторы Hedgehog-пути, а при распространенном ПКРК – ингибиторы PD-1, которые уже существенно улучшили показатели объективного ответа, длительности контроля болезни и переносимости по сравнению с традиционной химиотерапией.

В ближайшей перспективе наиболее значимыми направлениями развития представляются неоадъювантные и комбинированные стратегии, а также персонализация лечения на основе молекулярных и иммунных биомаркеров. Такой подход открывает возможности не только для повышения эффективности терапии, но и для более точного выбора последовательности лечебных линий, особенно у пациентов с местнораспространенными и рецидивирующими формами заболевания.

Список литературы

1. *Sung H.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / *H. Sung, J. Ferlay, M. Laversanne et al.* // CA Cancer Journal for Clinicians. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.

2. *Peris K.* Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines / *K. Peris, M.C. Fargnoli, C. Garbe et al.* // European Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 118. – P. 10–34.

3. *Stratigos A.J.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention / *A.J. Stratigos, C. Garbe, C. Dessinioti et al.* // European Journal of Cancer. – 2020. – Vol. 128. – P. 60–82.

4. Basal Cell Carcinoma – StatPearls. 2025: [Electronic source]. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/ Accessed at: 29.05.2026).

5. *Chang A.L.S.* Nonmelanoma skin cancer: molecular mechanisms and emerging therapies /*A.L.S. Chang, A.E. Oro, J. Utto et al.* // Nature Reviews Cancer. – 2021. – Vol. 21, № 9. – P. 539–554.

6. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors // Journal of Surgical Oncology. – 2012. – Vol. 106, № 7. – P. 811–815.

7. *Ferrarotto R.* Pembrolizumab for unresectable or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629): clinical update / *R. Ferrarotto, M. Amit, P. Nagarajan et al.* // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 15. – P. 10015.

8. Chemotherapy for advanced squamous cell skin cancer: a systematic review // Dermatology and Oncology. – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 215–228.

9. *Bichakjian C.K.* Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / *C.K. Bichakjian, T. Olenski, S.Z. Aasi et al.* // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 574–597.

10. *Alam M.* Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma / *M. Alam, A. Armstrong, C. Baum et al.* // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2018. – Vol. 78, № 3. – P. 560–578.

11. *Roozeboom M.H.* Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised trial with 10-year follow-up / *M.H. Rozenboom, K. Mosterd, V.J. Winnepenninckx et al.* // Lancet Oncology. – 2010. – Vol. 11, №12. – P. 1149–1156.

12. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy // Dermatology. – 2012. – Vol. 224, № 1. – P. 59–67.

13. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review // JAMA Dermatology – 2009. – Vol. 145, № 11. – P. 1291–1297.

14. Imiquimod: in superficial basal cell carcinoma // Drugs. – 2005. – Vol. 65, № 11. – P. 1515–1522.

15. *Atwood S.X.* Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma / *S.X. Atwood, K,Y. Sarin, R.J Whitson et al.* // Cancer Cell. – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 342–353.

16. *Sekulic A.* Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma / *A. Sekulis, M.R. Migden, A.E. Oro et al.* // The New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 366, № 23. – P. 2171–2179.

17. *Migden M.R.* Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): 30 month analysis / *M.R. Migden, A. Guminski, Gutzmer et al.* // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2019. – Vol. 33, № 7. – P. 1155–1164.

18. *Migden M.R.* PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma / *M.R. Migden, D. Rischin, C.D. Schmults et al.* // New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379, № 4. – P. 341–351.

19. *Grob J.-J.* Long-term outcomes in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab: EMPOWER-CSCC-1 / *J.-J. Grob, R. Gonzalez, N. Basset-Seguin et al.* // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 10. – P. 2020–2030.

20. Hedgehog inhibitors in the age of immunotherapy: evolving role of HHI and PD-1 blockade in advanced basal cell carcinoma // Journal of Investigative Dermatology. – 2022. – Vol. 142, №8. – P. 2145–2153.

21. *Falchook G.S.* Combination immunotherapy and targeted therapy in cutaneous squamous cell carcinoma: current data and future directions / *G.S. Falchook, R. Ferrarotto et al.* // Cancer Treatment Review. – 2021. – Vol. 99. – P. 102245.

22. *Inman G.J.* The genomic landscape of cutaneous squamous cell carcinoma / *G.I. Inman, J. Wang, A. Nagano et al.* // Nature Communications. – 2018. – Vol. 9. – P. 3667.

23. *Dréno B.* Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial / *B. Dréno*, *R .Kunstfeld, A Hauschild et al.* // Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 404–412.

24. *Gross N.D.* Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma / *N.D. Gross, D.M. Miller, N.I. Khusbalani et al.* // The New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 387, № 13. – P. 1149–1159.

25. High-risk Mohs surgery outcomes superior to historical data for cSCC: study shows // AJMC. – 2022. – July 7.

26. Combination of PD-1 + radiotherapy in cSCC: preliminary results // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 15. – P. 11025.

27. *Finnane A.* Teledermatology for the diagnosis and management of skin cancer: a systematic review / *A. Finnane, K. Dallest, M. Janda et al.* // JAMA Dermatology. – 2017. – Vol. 153, № 3. – P. 319–327.

References

1. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024; 74(3): 229-263.

2. *Peris K., Fargnoli M.C., Garbe C., et al.* Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. European Journal of Cancer. 2019; 118: 10-34.

3. *Stratigos A.J., Garbe C., Dessinioti C., Lebbé C., Bataille V., Bastholt L., et al.* European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. European Journal of Cancer. 2020; 128: 60-82.

4. Basal Cell Carcinoma – StatPearls. 2025. Available at: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/ Accessed at: 29.05.2026).

5. *Chang A.L.S., Oro A.E., Uitto J., et al.* Nonmelanoma skin cancer: molecular mechanisms and emerging therapies. Nat Rev Cancer. 2021; 21(9): 539-554.

6. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. J Surg Oncol. 2012; 106(7): 811-815.
7. *Ferrarotto R., Amit M., Nagarajan P., et al.* Pembrolizumab for unresectable or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629): clinical update. Journal of Clinical Oncology. 2020; 38(15): 10015.
8. Chemotherapy for advanced squamous cell skin cancer: a systematic review. Dermatol Oncol. 2017; 23(4): 215-228.
9. *Bichakjian C.K., Olencki T., Aasi S.Z., et al.* Basal cell skin cancer, version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016; 14(5): 574-597.
10. *Alam M., Armstrong A., Baum C., et al.* Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(3): 560-578.
11. *Roozeboom M.H., Mosterd K., Winnepenninckx V.J., et al*. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised trial with 10-year follow-up. Lancet Oncol. 2010; 11(12): 1149-1156.
12. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. Dermatology. 2012; 224(1): 59-67.
13. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. JAMA Dermatol. 2009; 145(11): 1291-1297.
14. Imiquimod: in superficial basal cell carcinoma. Drugs. 2005; 65(11): 1515-1522.
15. *Atwood S.X., Sarin K.Y., Whitson R.J., et al.* Smoothened variants explain the majority of drug resistance in basal cell carcinoma. Cancer Cell. 2015; 27(3): 342-353.
16. *Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E., et al.* Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012; 366(23): 2171-2179.
17. *Migden M.R., Guminski A., Gutzmer R., et al.* Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): 30 month analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019; 33(7): 1155-1164.
18. *Migden M.R., Rischin D., Schmults C.D., et al.* PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018; 379(4): 341-351.
19. *Grob J.-J., Gonzalez R., Basset-Seguin N., et al.* Long-term outcomes in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab: EMPOWER-CSCC-1. Journal of Clinical Oncology. 2023; 41(10): 2020-2030.
20. Hedgehog inhibitors in the age of immunotherapy: evolving role of HHI and PD-1 blockade in advanced basal cell carcinoma. J Invest Dermatol. 2022; 142(8): 2145-2153.
21. *Falchook G.S., Ferrarotto R., et al.* Combination immunotherapy and targeted therapy in cutaneous squamous cell carcinoma: current data and future directions. Cancer Treat Rev. 2021; 99: 102245.
22. *Inman G.J., Wang J., Nagano A., et al.* The genomic landscape of cutaneous squamous cell carcinoma. Nat Commun. 2018; 9: 3667.
23. *Dréno B., Kunstfeld R., Hauschild A., et al.* Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(3): 404-412.
24. Gross N.D., Miller D.M., Khushalani N.I., et al. Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med. 2022; 387(13): 1149-1159.
25. High-risk Mohs surgery outcomes superior to historical data for cSCC: study shows. AJMC. 2022.
26. Combination of PD-1 + radiotherapy in cSCC: preliminary results. Journal of Clinical Oncology. 2023; 41(15): 11025.
27. *Finnane A., Dallest K., Janda M., Soyer H.P.* Teledermatology for the diagnosis and management of skin cancer: a systematic review. JAMA Dermatol. 2017; 153(3): 319-327.