



¹ Институт непрерывного образования и профессионального развития РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

Возможности лекарственной терапии местно-распространенного или метастатического базальноклеточного рака кожи за пределами Hh-ингибиторов

И.Г. Шабанов¹, Н.Н. Петенко, к.м.н.², В.В. Назарова, к.м.н.¹, К.В. Орлова, д.м.н.², И.В. Самойленко, к.м.н.²

Адрес для переписки: Илья Геннадьевич Шабанов, shhabanov@mail.ru

Для цитирования: Шабанов И.Г., Петенко Н.Н., Назарова В.В. и др. Возможности лекарственной терапии местно-распространенного или метастатического базальноклеточного рака кожи за пределами Hh-ингибиторов. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 72–78.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-72-78

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости. Приблизительно у 10% пациентов с БКРК развиваются местно-распространенные или метастатические формы заболевания, требующие системной терапии. Ингибиторы сигнального пути Hedgehog (висмодегиб и сонидегиб) являются стандартом первой линии терапии, однако их применение осложняется развитием разного вида резистентности и нежелательных явлений.

Цель. Оценить существующие возможности лекарственной терапии местно-распространенного и метастатического БКРК при развитии резистентности или непереносимости ингибиторов сигнального пути Hedgehog для определения оптимальной тактики ведения пациентов.

Материал и методы. Обзор научной литературы и клинических исследований, посвященных терапевтическим подходам при развитии резистентности к ингибиторам сигнального пути Hedgehog.

Результаты. Описаны и систематизированы различные опции для второй линии терапии, включая ингибиторы контрольных точек иммунного ответа и локальные методы лечения.

Заключение. Выбор терапевтических опций индивидуален для каждого пациента, зависит от локализации и стадии опухолевого процесса, выбора первой линии терапии и общего состояния пациента. По-прежнему остается открытым вопрос поиска новых эффективных терапевтических стратегий для пациентов с местно-распространенным и метастатическим БКРК при развитии резистентности или непереносимости Hedgehog-ингибиторов.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, ингибиторы сигнального пути Hedgehog, резистентность, цемиплимаб, ингибиторы контрольных точек, иммунотерапия

Введение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием кожи, составляя до 75–80% всех случаев немеланомных опухолей кожи [1, 2]. Заболеваемость БКРК неуклонно растет во всем мире. Частота встречаемости БКРК в европейских странах варьирует от 76 до 165 новых случаев на 100 тысяч населения [3]. Основными факторами риска развития заболевания являются воздействие

ультрафиолетового излучения, пожилой возраст, мужской пол, фенотипические особенности (светлая кожа, рыжие волосы) и иммуносупрессия. В подавляющем большинстве случаев (более 90%) БКРК диагностируется на ранних стадиях и успешно излечивается с помощью хирургического иссечения, в том числе с использованием хирургического лечения по методу Mohs, или лучевой терапии [4]. Однако у части пациентов (менее 10% всех случаев) развиваются местно-распространенные формы

заболевания (мрБКРК) – опухоли, которые не могут быть радикально удалены хирургически из-за больших размеров, инвазии в глубокие структуры (кость, хрящ, окологрудинную железу), локализации в функционально или косметически значимых областях (периорбитальной зоне, носу, ушах), множественного или рецидивного характера поражения, а также при наличии противопоказаний к хирургическому лечению [5]. Еще более редкой, но прогностически крайне неблагоприятной формой является метастатический БКРК (мБКРК) – отдаленные метастазы (чаще всего в регионарные лимфатические узлы, легкие, кости) развиваются менее чем у 1% пациентов.

Долгое время спектр системной терапии для пациентов с нерезектабельными формами БКРК был крайне ограничен и включал в основном цитотоксическую химиотерапию (препараты платины, таксаны), эффективность которой оставалась невысокой, и лучевую терапию. Революционным прорывом стало выявление ключевой роли сигнального пути Hedgehog (Hh) в патогенезе БКРК.

Hh-ингибиторы: стандарт первой линии и его ограничения

Аберрантная активация сигнального пути Hedgehog – основной драйвер развития и прогрессирования БКРК. Мутации гена-супрессора PTCH1 выявляются примерно в 90% случаев спорадических опухолей, реже встречаются активирующие мутации гена SMO или компонентов каскада GLI [6, 7]. Эти мутации приводят к конститутивной активации транскрипции генов, контролирующей пролиферацию и выживаемость клеток, что лежит в основе неопластической трансформации.

Разработка малых молекул, ингибирующих белок SMO (центральный регуляторный элемент пути Hh), открыла эру таргетной терапии БКРК. Первым ингибитором Hh, одобренным FDA в 2012 г., а EMA – в 2013 г., стал висмодегиб [8, 9]. В ключевом исследовании ERIVANCE (позднее подтверждено в широкомасштабном исследовании STEVIE) висмодегиб продемонстрировал впечатляющую эффективность: частота объективного ответа (ЧОО) у пациентов с мрБКРК составила 60,3% при оценке исследователем, при этом полный ответ (ПО) был зафиксирован у 31,7% больных [10, 11]. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) достигла 12,9 месяца.

Чуть позже был одобрен второй ингибитор Hh – сонидегиб. В исследовании BOLT сонидегиб показал сопоставимую эффективность: ЧОО у пациентов с мрБКРК составила 56%, при этом 28% пациентов достигли ПО [12]. Результаты реальной клинической практики (RWE) подтверждают высокую эффективность обеих молекул. Однако даже несмотря на то, что два этих низкомолекулярных ингибитора SMO произвели парадигматический сдвиг в лечении местно-распространенных или редких метастатических форм БКРК, широкое применение Hh-ингибиторов сталкивается с двумя ключевыми проблемами.

1. Развитие нежелательных явлений (НЯ) и непереносимость. Весь спектр Hh-ингибиторов (класс-спе-

цифичные эффекты) характеризуется характерным профилем НЯ, которые могут существенно снижать качество жизни пациентов. Наиболее частыми являются мышечные спазмы (до 60–80% пациентов), дисгевзия (до 55%), алопеция (до 62%), утомляемость и снижение аппетита (до 40%) [13]. В исследовании STEVIE у 98% пациентов были зарегистрированы НЯ любой степени, причем именно токсичность стала наиболее частой причиной прекращения терапии [11]. Интермиттирующие режимы дозирования могут улучшить переносимость, однако проблема непереносимости сохраняется, особенно у пожилых и ослабленных пациентов.

2. Приобретенная резистентность. Несмотря на высокую начальную эффективность, у значительной части пациентов со временем развивается резистентность к Hh-ингибиторам. Механизмы резистентности чаще всего связаны с возникновением вторичных мутаций в гене SMO (например, D473H), которые препятствуют связыванию препарата с белком-мишенью, но сохраняют конститутивную активацию пути [14]. Медиана времени до прогрессирования на фоне непрерывной терапии составляет примерно 8–12 месяцев.

Таким образом, существует клиническая потребность в эффективных опциях второй линии и новых подходах для пациентов с мрБКРК или мБКРК, у которых развилась резистентность к Hh-ингибиторам (первичная или вторичная), терапия Hh-ингибиторами привела к развитию непереносимой токсичности или имеются противопоказания к назначению Hh-ингибиторов.

В таких ситуациях перед онкологом встает сложная клиническая задача, поскольку единый стандарт второй линии терапии на сегодняшний день окончательно не определен. Накопленный опыт клинических исследований, основанный на анализе молекулярных механизмов резистентности, позволяет выделить несколько перспективных стратегий. Данный обзор несет в себе цель критически оценить существующие возможности лекарственной терапии мрБКРК/мБКРК в условиях развития резистентности или непереносимости Hh-ингибиторов для определения оптимальной тактики ведения пациентов за пределами первой линии.

В первую очередь стоит разобраться, почему и как часто возникает резистентность к Hh-ингибиторам. Мутации в гене Patched homologue 1 (PTCH1), которые устраняют его ингибирующую регуляцию Smoothed homologue (SMO), или мутации в SMO, которые делают его конститутивно активным, приводят к нарушению регуляции сигнального пути Hedgehog и последующей активации транскрипционных факторов GLI1/2, способствуя дифференцировке и пролиферации клеток. Ингибиторы Hedgehog блокируют сверхактивную передачу сигналов этого пути путем ингибирования SMO и в настоящее время являются единственными одобренными методами лечения распространенного БКРК. По разным источникам, суммарная резистентность варьируется от 6 до 20%. Механизмы резистентности включают непосредственно мутации в самом гене SMO, активацию альтернативных сигнальных каскадов и клональную эволюцию опухоли [14].

1. Мутации в гене SMO

Поскольку висмодегиб и другие ингибиторы первого поколения разработаны для блокировки белка SMO, мутации в гене, кодирующем этот белок, являются наиболее прямым механизмом ухода от терапии [15, 16]. Резистентность подразделяется на приобретенную и первичную. Наиболее частый сценарий приобретенной резистентности – появление мутации в кодоне 473 (D473) рецептора SMO. Замена аспарагиновой кислоты (D) на гистидин (H), тирозин (Y) или глицин (G) критически изменяет форму сайта связывания препарата – по аналогии с изменением формы замка, в который больше не подходит оригинальный ключ (висмодегиб) [14, 17]. Первичная резистентность встречается реже, но свидетельствует о нечувствительности опухоли к лечению с самого начала. Мутация G497W, например, не находится непосредственно в сайте связывания, но вызывает изменения в структуре белка, препятствующие блокировке рецептора препаратом.

2. Активация альтернативных сигнальных путей (неканоническая сигнализация)

Многочисленные исследования показали участие различных неканонических механизмов в гиперактивации белков GLL, что объясняет неэффективность ингибиторов SMO при некоторых видах рака с гиперэкспрессией GLL. Эти механизмы включают активное взаимодействие между каскадом Hh и множеством сигнальных путей: KRAS/MAPK/ERK, TGF- β /SMAD, Wnt/ β -катенин, PI3K/AKT/mTOR и NF- κ B. Кроме того, различные белки (киназы и факторы транскрипции) могут регулировать GLL независимо от SMO [16, 18].

3. Клональная эволюция и селективное преимущество БКРК, как и многие другие злокачественные опухоли, неоднороден по своему клеточному составу. В нем могут присутствовать редкие клетки, уже несущие мутации резистентности (например, в SMO). Лечение висмодегибом создает для них селективное преимущество, и со временем они вытесняют чувствительные к терапии клетки, формируя прогрессирующую опухоль [14, 15]. За пределами первой линии наибольшую доказательную базу на данный момент среди ингибиторов контрольных точек иммунного ответа имеет цемиплимаб. Так, например, исследование II фазы с участием 54 пациентов, проведенное K.D. Lewis и соавт., продемонстрировало убедительные данные об эффективности цемиплимаба при мБКРК. ЧОО составила 22% (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 12–36), из них было зарегистрировано два полных и десять частичных ответов, частота контроля над заболеванием составила 63% (95% ДИ 49–76). Медиана ВВП – 10 мес. (95% ДИ 4–16), общая выживаемость – 50 мес. (95% ДИ 28 – не подлежит оценке). Следует отметить, что медиана продолжительности ответа не была достигнута (95% ДИ 10 мес. – не подлежит оценке). Это свидетельствует о наличии стойкого ответа на терапию. Время до развития ответа составило в среднем три месяца [19].

Клиническое исследование II фазы (A.J. Stratigos и соавт.) продемонстрировало значимую эффективность цемиплимаба при мБКРК после неудач в использовании ингибиторов сигнального пути Hedgehog. В исследование было

включено 84 пациента, которые получали цемиплимаб в период с ноября 2017 г. по январь 2019 г. Первичной конечной точкой была ЧОО. При среднем периоде наблюдения 15 мес. объективные ответы были отмечены у 26 пациентов (31%; 95% ДИ 21–42%) из 84. Среднее время до развития ответа составило 4,3 мес. (интерквартильный диапазон 4,3–7,2 мес.) с 80%-ным уровнем контроля над заболеванием (95% ДИ 70–88%). Медиана ВВП составила 19 мес. (95% ДИ 9 мес. – не подлежит оценке). Профиль безопасности соответствовал известным побочным эффектам, связанным с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (анти-PD1-терапия) [20].

В целом иммуноопосредованная токсичность подавлялась контролем, при этом было отмечено девять (11%) серьезных иммуноопосредованных НЯ, среди них – колит и надпочечниковая недостаточность [20]. В настоящий момент цемиплимаб внесен в европейские и американские клинические рекомендации как препарат выбора для второй линии терапии [21, 22].

Другие представители анти-PD1-терапии – ниволумаб и пембролизумаб – также изучались во второй линии. Однако количество пациентов, включенных в клинические исследования, было невелико. Одно из таких исследований второй фазы по типу «корзинного исследования» было выполнено под эгидой UNICANCER AcSé – французской национальной программы молекулярно-ориентированных клинических исследований в онкологии, направленной на обеспечение безопасного доступа (Accès Sécurisé) к инновационным методам лечения рака для пациентов, которые исчерпали стандартные варианты терапии. В когорте из 32 пациентов (29 – мБКРК (91%) и три – мБКРК (9%)) проводилась оценка эффективности и безопасности ниволумаба. Были зарегистрированы в 12,5% случаев – ПО (четыре пациента), 18,8% – частичный ответ (ЧО) (три пациента) и 43,8% – стабилизация заболевания (СЗ) (14 пациентов). Медиана времени до развития ответа составила 5,3 мес. Медиана ВВП достигла 10,8 мес. Однако стоит отметить существенный процент предпочтительности этих пациентов. Помимо того что все больные ранее получали ингибиторы Hedgehog-пути, 53% пациентов уже прошли как минимум одну линию системной химиотерапии, а 75% пациентов – лучевую терапию [23].

Серия клинических случаев, описанная P.R. Cohen и соавт., предоставила дополнительные сведения об эффективности ингибиторов контрольных точек. Среди четырех пациентов с мБКРК у одного была достигнута полная ремиссия на фоне лечения ниволумабом после девяти месяцев терапии. У пациента с метастазом в печень выявлена высокая ТМВ (Tumor Mutational Burden – мутационная нагрузка опухоли) (103 мутации на мегабазу) и была достигнута ремиссия на фоне терапии ниволумабом. Результаты NGS (Next Generation Sequencing – секвенирования нового поколения опухолевых очагов) показали выявление множественных геномных изменений и высокую ТМВ. Однако вновь возникшие поверхностные очаги БКРК с более низким уровнем мутационной нагрузки (45 мутаций на мегабазу) не отреагировали на ту же терапию. Это предполагает, что базальноклеточный рак на поздних



стадиях с включением сложной геномной структуры биологически отличается от БКРК на ранних стадиях и различно реагирует на иммунотерапию [24].

По данным нерандомизированного открытого клинического исследования Ib фазы (A.L.S. Chang и соавт.), из 16 пациентов с мрБКРК и мБКРК, нечувствительных к ингибиторам Hedgehog-пути, девять пациентов (из них шесть с мБКРК) получали монотерапию пембролизумабом 200 мг каждые три недели; семь пациентов (из них трое с мБКРК) – пембролизумаб с висмодегибом (150 мг перорально). В группе монотерапии пембролизумабом ПО наблюдался у 11% пациентов, ЧО – 33%, СЗ – 44%, прогрессирование заболевания (ПЗ) – 11%. В группе комбинированной терапии пембролизумабом и висмодегибом: ПО – 29%, ЧО – 14%, СЗ – 57%. Однолетняя выживаемость без прогрессирования составила 70%. Авторы пришли к выводу, что частота ответов в группе комбинированной терапии не была субъективно выше по сравнению с группой монотерапии. Отмечено одно тяжелое НЯ – гипонатриемия, обусловленная терапией пембролизумабом [25].

Отсутствие корреляции между экспрессией PD-L1 и ответом на лечение указывает на то, что один лишь PD-L1 недостаточен в качестве прогностического биомаркера, тогда как ТМВ оказалась более информативной в определении пациентов, которые могут ответить на иммунотерапию [25].

Попытка смены ингибиторов сигнального пути Hedgehog

Сонидегиб, альтернативный ингибитор Smoothened, показал минимальную эффективность при резистентности к висмодегибу. В исследовании С. Dajani и соавт., включившем девять пациентов с распространенным БКРК, резистентным к висмодегибу, у пяти пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания при применении сонидегиба. У трех пациентов отмечена стабилизация заболевания, но они прекратили прием сонидегиба либо из-за побочных эффектов (n = 1), либо в связи с решением о хирургическом лечении (n = 2). Средняя продолжительность терапии составила 6 недель (3–58 недель) [26].

Роль системной цитотоксической химиотерапии

На сегодняшний день можно без каких-либо сомнений говорить, что химиотерапия (ХТ) уже более 10 лет смещена с пьедестала первой линии в лечении поздних стадий БКРК. Так, например, нами был проведен поиск в базе данных PubMed, в котором последнее ретроспективное клиническое исследование по изучению эффективности ХТ датируется не позднее 2019 г. Но спад публикаций научных исследований совпадает с одобрением FDA висмодегиба в 2012 г. В настоящее время ХТ не включена в рекомендации NCCN и ESMO. **Первый этап (начало 1980-х гг. – 1996 г.).** Установлено, что системная ХТ может вызывать ответ при распространенном БКРК, однако ранние схемы без препаратов платины показали минимальную активность: только один ответ из 28 пациентов [27].

Второй этап (начало 1980-х гг. – 1996 г.). Эпоха платиновых препаратов ознаменовала кардинальные изме-

нения. Схемы на основе цисплатина достигли показателей ответа 77–83%. Механизм улучшения, вероятно, связан с уникальными свойствами препаратов платины, вызывающих сшивание ДНК. Особенно эффективны эти препараты против специфических молекулярных изменений в БКРК. Проводились клинические исследования с комбинированными схемами (цисплатин и доксорубин, тройные комбинации с фторурацилом и блеомицином [28].

Третий этап (1990–1996 гг.). Уточнены показания к лечению и определены клинические контексты, в которых системная ХТ представляла ценность: метастатическое заболевание, неэффективность местного лечения, очень крупные первичные опухоли или локально-распространенные формы заболевания с недостаточным местным контролем. У пациентов с полным ответом средняя продолжительность ремиссии превышала 22 месяца, медиана времени до прогрессирования составила 24 месяца. **Критические ограничения.** Критическим недостатком было отсутствие систематизированных данных о токсичности. Учитывая, что ХТ на основе препаратов платины обычно вызывает значительную нефротоксичность, ототоксичность, нейропатию и миелосупрессию, это упущение предполагает либо выборочное представление данных, ориентированное на эффективность, либо отсутствие систематического сбора данных о токсичности. Отсутствие данных о безопасности представляет серьезный пробел в понимании соотношения риска и пользы [29].

Роль местного нехирургического лечения в случае исключительно мрБКРК не так хорошо изучена, нежели при ранних стадиях. Здесь фотодинамическая терапия (ФДТ), имихимод и 5-фторурацил в виде топических мазей давно зарекомендовали себя как безопасная, но менее эффективная альтернатива при невозможности хирургического вмешательства [30, 31].

Однако в большинстве мировых клинических рекомендаций четко прописано, что данные методы должны использоваться лишь при отсутствии инвазии в дерму и неагрессивных гистологических подтипах.

Российские коллеги из Обнинска в 2012 г. представили данные по эффективности ФДТ у пациентов с распространенным БКРК стадий T3–T4N0M0. В период с 2005 по 2011 г. пролечено 33 пациента (20 мужчин, 13 женщин) в возрасте 44–86 лет. Распределение по стадиям: T3N0M0 – 26 пациентов (из них 16 рецидивов), T4N0M0 – семь пациентов (из них четыре рецидива). Для некоторых пациентов (n = 5) ФДТ комбинировалась с внутритканевой ФДТ для увеличения глубины некроза до 0,8–1,3 см; у двух пациентов применялся электрохимический лизис; у шести пациентов – дистанционная лучевая терапия (суммарная очаговая доза снижена до 40 Гр). При T3N0M0 достигнут ПО у 84,6% (22 из 26 пациентов), ЧО – у 15,4% (четыре пациента). Рецидивы развились у шести пациентов (27,3%) в сроки 1–2,5 года; всем успешно проведены повторные курсы ФДТ. При T4N0M0 частичная регрессия достигнута в 100% случаев с замедлением прогрессирования и улучшением качества жизни. Авторы рекомендуют комбинировать ФДТ с внутритканевой ФДТ или электрохимическим лизисом для лечения глубокоинвазивных

и крупноузловых форм опухолей. ФДТ в комбинации с лучевой терапией показана при выраженной инфильтрации подлежащих тканей и позволяет существенно снизить лучевую нагрузку [32].

В 2020 г. Т. Cosío и соавт. сообщили о пилотном исследовании пятерых мужчин с мБКР, прогрессирующим на фоне терапии ингибиторами SMO. Пациенты получали циклы по 28 дней: внутривенно триоксид мышьяка (дни 1–5-й) и перорально итраконазол (дни 6–28-й). Несмотря на то что комбинация препаратов снизила экспрессию мРНК гена GLI1 на 75% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), ни у одного пациента не наблюдалось уменьшения опухоли. Лучшим ответом у трех пациентов была стабилизация заболевания в течение трех месяцев. Отмечались серьезные НЯ, включая выраженную лейкопению (4-й степени) с инфекцией и повышение трансаминаз. Авторы предположили, что прерывистый режим дозирования обеспечивает лишь временное подавление GLI1, тогда как непрерывная схема терапии может быть более действенной [33]. В 2008 г., еще до появления ингибиторов сигнального пути Hedgehog, в Германии исследователи доложили о применении с паллиативной целью цетуксимаба – ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Пациент – 87-летний мужчина с распространенной опухолью на коже лица, которая прогрессировала более 15 лет и привела к слепоте на левый глаз. Цетуксимаб обеспечил стабилизацию заболевания на протяжении четырех месяцев, без отдаленных метастазов, однако значительного клинического ответа достигнуто не было, и пациент умер через четыре месяца от спонтанного кровотечения в связи с развитием эрозивного кровотечения [34].

Иранские коллеги описали серию из трех клинических случаев лечения локально-распространенного БКР цетуксимабом. У всех пациентов были противопоказания к стандартной ХТ на основе цисплатина или резистентность к многократным операциям и лучевой терапии. Во всех трех случаях терапия цетуксимабом привела к значительному уменьшению размеров и симптомов опухолевых язв. Два пациента были направлены на пластическую операцию через пять и шесть месяцев соответственно, серьезных осложнений не отмечено [35].

Исследуемые подходы

Ингибиторы контрольных точек в качестве терапии первой линии

Немецкие исследователи провели ретроспективный анализ реальной клинической практики среди пациентов с распространенной формой БКРК. Объективные ответы на лечение наблюдались у пяти из восьми пациентов (62,5%), включая двух пациентов с ПО (25%) и трех пациентов с ЧО (37,5%). У двух пациентов отмечалась СЗ (50%), а у одного пациента – ПЗ (12,5%) в качестве наилучшего ответа. Медиана продолжительности лечения в этой группе составила 13,5 мес. (4,0–24,3), а медиана ВВП – 19,8 мес. (10,8–33,6). У одного пациента с прогрессированием заболевания после терапии цемиплимабом в качестве терапии второй линии применялся сонидегиб, в результате наблюдался ПО более 12 мес. [36].

Продолжается исследование SEMI-first (NCT06981325), в котором изучается эффективность цемиплимаба в первой линии у пациентов с мРБКРК, ранее не получавших ингибиторы Hedgehog. Ожидается, что набор участников исследования завершится в 2028 г. [37].

Клиническое исследование II фазы в Johns Hopkins Hospital (NCT03521830) поставило несколько задач. Среди 28 оцениваемых пациентов, ранее не получавших ингибиторы сигнального пути Hedgehog, ЧОО составила 50% (14/28, 95% ДИ 31–69%), медиана наблюдения – 25,6 мес., медиана ВВП – 13,9 мес., медиана длительности ответа – 17,3 мес. При профилировании экспрессии генов у пациентов, ответивших на лечение, наблюдался значительный сдвиг от иммуносупрессивного к иммунореактивному микроокружению опухоли после терапии ниволумабом. Большой интерес представляют две дополнительные когорты исследования, изучающие комбинации ниволумаб + релатлимаб (анти-LAG-3) и ниволумаб + ипилимумаб (анти-CTLA-4) у пациентов с рефрактерным к анти-PD-1-терапии БКР. При прогрессировании пациент может быть переведен из монотерапии в когорту комбинированной терапии с релатлимабом, а при очередном прогрессировании – в когорту ниволумаб + ипилимумаб [38, 39]. Испанские исследователи проверяют гипотезу о том, что комбинация цемиплимаба (анти-PD-1) и локального лечения агонистом Toll-подобного рецептора 7 (TLR7) имиквимодом может усилить иммунный ответ против опухоли. Все пациенты исследования Ib фазы получают цемиплимаб 350 мг внутривенно каждые три недели + локальный имиквимод 5% крем, наносимый ежедневно пять дней в неделю, и абляционную фракционную CO₂-лазерную терапию 10 600 нм с интервалами в одну – три недели (четыре неоадьювантных цикла, 12 недель). Исследование (NCT07251413) стартовало в октябре 2025 г. [40].

Заключение

Несмотря на то что ингибиторы сигнального пути Hedgehog остаются стандартом первой линии терапии, арсенал методов лечения мРБКРК и мБКРК в последние годы значительно расширился. Выбор оптимальной стратегии всегда индивидуален и зависит от множества факторов: стадии и локализации опухоли, предыдущего лечения, общего состояния пациента и доступности того или иного метода.

- 1. Вторая линия терапии.** Опция выбора с наиболее доказательной базой на сегодняшний день – анти-PD-1-ингибиторы, на фоне терапии цемиплимабом ЧОО составляет 22–31%.
- 2. Молекулярное профилирование.** Выполнение NGS опухоли для сильно предлеченных пациентов с целью поиска таргетируемых мутаций.
- 3. Развитие новых препаратов.** Требуется поиск новых лекарственных препаратов для преодоления резистентности к ингибиторам сигнального пути Hedgehog.
- 4. Комбинированные подходы.** Сочетание иммунотерапии с локальными методами лечения (проти-



воопухолевые мази, лазерная терапия) показывает потенциал в клинических исследованиях.

5. **Исторический контекст.** Классическая цитотоксическая ХТ окончательно утратила свою роль не только как вариант первой, но и второй линии терапии, уступив позиции другим противоопухолевым лекарственным средствам.

Успех лечения мрБКРК и мБКРК, вероятно, лежит в персонализированном подходе с использованием

молекулярного профилирования для определения оптимальной индивидуальной стратегии терапии для каждого пациента. ☺

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не получало специального финансирования.

Литература

1. Peris K., Fargnoli M.C., Kaufmann R., et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2019; 33 (8): 1467–1483.
2. Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., et al. Basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (2): 321–339.
3. Flohil S.C., Seubring I., van Rossum M.M., et al. Trends in basal cell carcinoma incidence rates. *Br. J. Dermatol.* 2011; 165 (2): 306–312.
4. Burshtein J., Schlesinger T. Managing advanced basal cell carcinoma: A guide for the dermatology clinician. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2025; 18 (3): 21–27.
5. Stratigos A.J., Garbe C., Dessinioti C., et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur. J. Cancer.* 2020; 128: 60–82.
6. Pellegrini C., Maturo M.G., Di Nardo L., et al. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (11): 2485.
7. Bonilla X., Parmentier L., King B., et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat. Genet.* 2016; 48 (4): 398–406.
8. 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.
9. Dessinioti C., Plaka M., Stratigos A.J., et al. Vismodegib for the treatment of basal cell carcinoma: results and implications of the ERIVANCE BCC trial. *Future Oncol.* 2014; 10 (6): 927–936.
10. Sekulic A., Migden M.R., Basset-Seguín N., et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (15_suppl): 9525.
11. Basset-Seguín N., Hauschild A., Grob J.J., et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE). *Br. J. Dermatol.* 2017; 176 (5): 1179–1188.
12. Dummer R., Guminski A., Gutzmer R., et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2020; 140: 72–81.
13. Lacouture M.E., Dreno B., Ascierto P.A., et al. Characterization and management of Hedgehog pathway inhibitor-related adverse events. *Support Care Cancer.* 2015; 23 (12): 3649–3659.
14. Sharpe H.J., Pau G., Dijkgraaf G.J., et al. Genomic analysis of smoothed inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell.* 2015; 27 (3): 327–341.
15. Nguyen N.M., Cho J. Hedgehog pathway inhibitors as targeted cancer therapy and strategies to overcome drug resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1733.
16. Chai J.Y., Sugumar V., Alshawsh M.A., et al. The role of smoothed-dependent and -independent Hedgehog signaling pathway in tumorigenesis. *Biomedicines.* 2021; 9 (9): 1188.
17. Titulaer W.H.C., Klindert S., Taylor C., et al. Docking for smoothed antagonist chemotypes not susceptible to a vismodegib-resistance mutation. *Eur. J. Med. Chem.* 2025; 296: 117753.
18. Doan H.Q., Chen L., Nawas Z., et al. Switching Hedgehog inhibitors and other strategies to address resistance when treating advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2021; 12 (20): 2089–2100.
19. Lewis K.D., Peris K., Sekulic A., et al. Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after Hedgehog pathway inhibitors. *Ann. Oncol.* 2024; 35 (2): 221–228.
20. Stratigos A.J., Sekulic A., Peris K., et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after Hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (6): 848–857.
21. Queirolo P., Cinquini M., Argenziano G., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO Open.* 2023; 8 (6): 102037.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2026: Basal Cell Skin Cancer. 2026.
23. Véron M., Chevret S., Grob J.-J., et al. Safety and efficacy of nivolumab, an anti-PD1 immunotherapy, in patients with advanced basal cell carcinoma, after failure or intolerance to sonic Hedgehog inhibitors: UNICANCER AcSé NIVOLUMAB trial. *Eur. J. Cancer.* 2022; 177: 103–111.
24. Cohen P.R., Kurzrock R. Basal cell carcinoma: Management of advanced or metastatic cancer with checkpoint inhibitors and concurrent paradoxical development of new superficial tumors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 82 (6): e253–e254.
25. Chang A.L.S., Tran D.C., Cannon J.G.D., et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80 (2): 564–566.

26. Danial C., Sarin K.Y., Oro A.E., et al. An investigator-initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22 (6): 1325–1329.
27. Pfeiffer P., Hansen O., Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. A review of the literature. *Eur. J. Cancer.* 1990; 26 (1): 73–77.
28. Khansur T., Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer.* 1991; 67 (8): 2030–2032.
29. Moeholt K., Aagaard H., Pfeiffer P., et al. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma – a review of the literature. *Acta Oncol.* 1996; 35 (6): 677–682.
30. Roozeboom M.H., Arits A.H., Nelemans P.J., et al. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167 (4): 733–756.
31. Geisse J., Caro I., Lindholm J., et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 50 (5): 722–733.
32. Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Kaplan M.A., Kapinus V.N., et al. Photodynamic therapy alone and in combined modality treatment for locally advanced basal cell skin cancer. *Biomed. Photonics.* 2012; 1 (1): 6–11.
33. Cosio T., Di Prete M., Campione E. Arsenic trioxide, itraconazole, all-trans retinoic acid and nicotinamide: a proof of concept for combined treatments with Hedgehog inhibitors in advanced basal cell carcinoma. *Biomedicines.* 2020; 8: 156.
34. Müller H., Eisendle K., Gastl G., et al. Palliative therapy of giant basal cell carcinoma with the monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158 (6): 1386–1388.
35. Amirabadi A., Alami A., Ahanchian H., et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor in advanced basal cell carcinoma. *Clin. Case Rep.* 2021; 9: e04021.
36. DeTemple V.K., Kaatz M., Stockfleth E., et al. Real-world experience with first- versus second-line cemiplimab for advanced basal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2025; 225: 115590.
37. Evaluation of efficacy and safety of cemiplimab as first line treatment for advanced basal cell carcinoma (BCC) patients (CEMI-first). *ClinicalTrials.gov.* 2025.
38. Nivolumab alone or plus relatlimab or ipilimumab for patients with locally-advanced unresectable or metastatic basal cell carcinoma. *ClinicalTrials.gov.* 2018.
39. Warrier G., Deutsch J.S., Schenk K.M., et al. 1667P Nivolumab (NIVO) +/- relatlimab (RELA) or ipilimumab (IPI) for patients (pts) with treatment-naïve or refractory advanced basal cell carcinoma (aBCC). *Ann. Oncol.* 2025; 36: S987–S988.
40. Cemiplimab plus imiquimod and laser therapy as neoadjuvant treatment in cutaneous basal cell carcinoma. *ClinicalTrials.gov.* 2026.

The Possibilities of Drug Therapy for Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma of the Skin beyond Hh-Inhibitors

I.G. Shabanov¹, N.N. Petenko, PhD², V.V. Nazarova, PhD¹, K.V. Orlova, PhD², I.V. Samoylenko, PhD²

¹ Institute of Continuing Education and Professional Development of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² N.N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology, Moscow

Contact person: Ilya G. Shabanov, shhabanov@mail.ru

Basal cell cancer (BCC) is among the most common malignancies worldwide. Approximately 10% of patients develop locally advanced or metastatic disease requiring systemic therapy. Hedgehog pathway inhibitors (vismodegib and sonidegib) represent the standard first-line therapeutic option; however, their use may be limited by acquired resistance and treatment-related adverse events.

Objective. To evaluate current pharmacological treatment options for locally advanced and metastatic BCC in patients who develop resistance or intolerance to Hedgehog pathway inhibitors, with the aim of identifying optimal patient management strategies.

Materials and methods. A systematic review of scientific literature and clinical trials addressing therapeutic approaches in patients with resistance to Hedgehog pathway inhibitors was conducted.

Results. Several second-line therapeutic options were identified, including immune checkpoint inhibitors and locoregional treatment modalities.

Conclusion. The selection of therapeutic options should be individualized based on tumor location, disease stage, prior first-line therapy, and overall patient performance status. Effective treatment strategies for patients with locally advanced or metastatic BCC who develop resistance or intolerance of Hedgehog pathway inhibitors remain an unmet clinical need.

Keywords: basal cell cancer, Hedgehog pathway inhibitors, resistance, cemiplimab, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy