

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-115-123>

Возможности персонализированной медицины в лечении местно-распространенного нерезектабельного рефрактерного плоскоклеточного рака полости носа с редкой драйверной мутацией

А.М. Мудунов^{1,2}, А.М. Хабазова³, М.Б. Пак³, С.В. Берелавичус³, Х. Чэнь⁴

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

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

³Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 116152 Москва, Севастопольский пр-кт, 66;

⁴Пекинская больница Чао-Ян, Столичный медицинский университет; КНР, 100006 Пекин, район Чаоян, South Gongren Gymnasium Road, 8

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Рак слизистой оболочки полости носа – злокачественное новообразование, развивающееся из слизистого эпителия полости носа или придаточных пазух. Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух составляют 1,4 % всех злокачественных опухолей и 3–5 % опухолей головы и шеи. Данная патология встречается у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, и в основном у пациентов старше 55 лет (около 80 % случаев). Пятилетняя общая выживаемость при заболевании I стадии составляет 82 %, при IV – 43 %. Несмотря на совершенствование диагностики рака слизистой оболочки полости носа по-прежнему более чем у 80 % больных его выявляют на III–IV стадии, что связано с неспецифическими симптомами заболевания на ранних (I и II) стадиях. Традиционные методы лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия) нередко позволяют добиться полного излечения пациентов с данной патологией. Однако в большинстве случаев при местно-распространенном опухолевом процессе подобный подход обладает ограниченными возможностями и часто сопряжен со значительными побочными эффектами. С учетом прогрессирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа при использовании стандартных схем противоопухолевой терапии необходим поиск новых мишеней для последующей высокоэффективной таргетной терапии. В этом может помочь расширенное молекулярно-генетическое исследование с применением мультигенных панелей на основе секвенирования нового поколения. При раке слизистой оболочки полости носа чаще всего встречаются мутации в 5 генах: *TP53* (до 80 % случаев), *EGFR* (до 77 % случаев), *IDH2* (около 55 % случаев), *PIK3CA* (14 % случаев) и *CDKN2A* (9 % случаев).

В статье представлен клинический случай успешного лечения местно-распространенного нерезектабельного, рефрактерного к терапии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа с редкой драйверной мутацией.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости носа, комплексное геномное профилирование, расширенное молекулярно-генетическое исследование, молекулярная диагностика рака слизистой оболочки полости носа, таргетная терапия, иммунотерапия, анти-PD-1-ингибиторы контрольных точек, мутация в гене *PTCH1*, сигнальный путь Hedgehog

Для цитирования: Мудунов А.М., Хабазова А.М., Пак М.Б. и др. Возможности персонализированной медицины в лечении местно-распространенного нерезектабельного рефрактерного плоскоклеточного рака полости носа с редкой драйверной мутацией. Опухоли головы и шеи 2025;15(3):115–23.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-115-123>

Successful targeted therapy in treatment of non-resectable refractory squamous cell cancer of nasal cavity with mutation in *PTCH1* gene

A.M. Mudunov^{1,2}, A.M. Khabazova³, M.B. Pak³, S.V. Berelavichus³, H. Chen⁴

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow Region 143081, Russia;

²Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Specialized Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolsky Prospekt, 116152 Moscow, Russia;

⁴Beijing Chao-Yang hospital, Capital Medical University; 8 South Gongren Gymnasium Road, Chaoyang District, Beijing 100006, China

Contacts: Maxim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Cancer of the nasal mucosa is a malignant tumor originating from the mucous epithelium of the nasal cavity or paranasal sinuses. Nasal and paranasal sinus cancer accounts for 1.4 % of all malignancies and 3–5 % of head and neck tumors. Males are twice as likely to be affected as females, particularly those aged 55 years and older (nearly 80 % of cases). The five-year survival rate is 82 % in patients with stage I disease and 43 % in patients with stage IV disease. Despite the advances in the diagnosis of nasal cancer, over 80 % of new patients are diagnosed with stage III–IV disease because of nonspecific symptoms in early (I and II) stages. Traditional treatment methods (including surgery, radiation therapy and chemotherapy) often allow us to achieve complete recovery in patients with this disorder. However, in most patients with locally advanced cancer, this approach has a limited effectiveness and is often associated with severe side effects. Considering frequent progression of nasal squamous cell carcinomas on standard regimens, it is necessary to search for new treatment targets to improve outcomes. Extensive molecular testing using multigenic panels based on next-generation sequencing can be helpful in this case. The most common mutations in nasal cancers occur in five genes: *TP53* (up to 80 % of cases), *EGFR* (up to 77 % of cases), *IDH2* (approximately 55 % of cases), *PIK3CA* (14 % of cases), and *CDKN2A* (9 % of cases).

We report a case of successful treatment of a patient with locally advanced, non-resectable, drug-resistant nasal squamous cell carcinoma with a rare driver mutation.

Keywords: nasal cancer, comprehensive genomic profiling, extensive molecular testing, molecular diagnostics of nasal cancer, targeted therapy, immunotherapy, anti-PD-1 checkpoint inhibitors, mutation in the *PTCH1* gene, Hedgehog signaling pathway

For citation: Mudunov A.M., Khabazova A.M., Pak M.B. et al. Successful targeted therapy in treatment of non-resectable refractory squamous cell cancer of nasal cavity with mutation in *PTCH1* gene. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025;15(3):115–23. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-115-123>

Введение

Рак слизистой оболочки полости носа — злокачественное новообразование, развивающееся из слизистого эпителия полости носа или придаточных пазух. Этот тип рака занимает особое место среди опухолей верхних дыхательных путей, являясь орфанной патологией с уникальными клиническими особенностями. Злокачественные новообразования полости носа и придаточных пазух составляют 1,4 % всех злокачественных новообразований и 3–5 % опухолей головы и шеи [1, 2]. Данная патология встречается у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин, и в основном у пациентов старше 55 лет (около 80 % случаев). Пятилетняя общая выживаемость при заболевании I стадии составляет 82 %, при IV — 43 % [3].

Несмотря на совершенствование диагностики рака слизистой оболочки полости носа, по-прежнему более чем у 80 % больных выявляют на III–IV стадиях, что связано с неспецифическими симптомами заболевания на ранних (I и II) стадиях [4]. При местно-распространенном опухолевом процессе, соответствующем символам T3–4, появляется выраженная специфическая клиническая картина в виде кровотечения, птоза, диплопии, боли и деформации контуров лица за счет распространения опухоли на соседние структуры [5].

К основным методам диагностики рака полости носа относят прямую и непрямую назофарингоскопию. Для точного понимания местной распространенности опухоли обязательным является проведение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). При подозрении на диссеминацию опухолевого процесса, а также при местно-распространенном процессе (III–IV стадия) рекомендуется выполнять позитронную эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтор-дезоксиглюкозой, а для нейроэндокринного рака — с ¹⁸F-фтор-дигидроксифенилаланином (¹⁸F-DOPA) или с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE.

Несмотря на то что злокачественные опухоли слизистой оболочки полости носа поражают небольшую анатомическую зону, они представлены множеством гистологических подтипов, среди которых:

- плоскоклеточный рак (50–55 % случаев);
- аденокарцинома (10–15 % случаев);
- меланома слизистой оболочки (7 % случаев);
- эстезионейробластома (6 % случаев);
- аденокистозный рак (6 % случаев);
- недифференцированная карцинома (3 % случаев);
- другие подтипы, в том числе нейроэндокринный рак (14 % случаев) [6].

В настоящее время основными методами первичного лечения рака слизистой оболочки полости носа являются хирургическое вмешательство, лучевая терапия и/или химиолучевая терапия в конкурентном режиме. В соответствии с клиническими рекомендациями Американского онкологического общества (American Cancer Society) при рецидивирующих нерезектабельных или метастатических процессах активно применяется таргетная терапия цетуксимабом и иммунотерапия ниволумабом или пембролизумабом в комбинации с химиотерапией [7]. Однако данное лекарственное противоопухолевое лечение является стандартом только при плоскоклеточном раке и меланоме слизистой оболочки. Остается открытым вопрос о терапии редких гистологических подтипов опухоли, таких как нейроэндокринный рак, аденокарцинома, а также классических вариантов опухолей (плоскоклеточный рак, меланома), резистентных к стандартной терапии. В связи с этим поиск дополнительных опций для иммунотаргетной терапии представляется невероятно актуальным.

Высокая мутационная нагрузка в опухоли (>20 мут/Мб) наблюдается в 1,9 % случаев злокачественных опухолей полости носа, микросателлитная нестабильность — в 21 % случаев [8, 9]. В таких случаях показано применение ингибиторов иммунных контрольных точек.

Иммунотерапия рассматривается как возможный подход при редких типах рака слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, но исследования ограничены ввиду орфанности этой нозологической группы. Обычно препараты применяют, опираясь на данные реальной клинической практики [10].

При раке слизистой оболочки полости носа чаще всего встречаются мутации в 5 генах: *TP53* (до 80 % случаев) [11], *EGFR* (до 77 % случаев) [12], *IDH2* (около 55 % случаев) [13], *PIK3CA* (14 % случаев) и *CDKN2A* (9 % случаев) [14].

Определенную роль в патогенезе рака слизистой оболочки полости носа играет вирус папилломы человека (ВПЧ), особенно его высокоонкогенные типы (например, ВПЧ 16-го типа), которые ассоциируются с развитием рака шейки матки, рака гортани и ротоглотки. Описано, что ВПЧ-инфекция может нарушать нормальную функцию гена *PTCH1*, что приводит к аномальной активации пути Hedgehog (Hh) и способствует развитию некоторых видов рака [15]. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения механистических связей между ВПЧ и *PTCH1*.

Ген *PTCH1* (patched 1) — транскрипционный ингибитор, или рецептор, расположенный на мембране клетки, — играет ключевую роль в регуляции пути Hh, который участвует в контроле клеточного роста и дифференцировки. *PTCH1* является отрицательным регулятором этого сигнального пути. Инактивация этого гена и мутации в нем приводят к постоянной активации пути Hh независимо от наличия Sonic Hedgehog (Shh),

что способствует развитию опухолей. В отсутствие сигнала Shh *PTCH1* подавляет активность другого белка — Smoothed (SMO), препятствуя активации сигнального пути Hh. Когда Shh связывается с *PTCH1*, активность ингибитора резко снижается, что позволяет SMO активироваться. Это запускает каскад внутриклеточных сигналов, приводящих к транскрипции целевых генов, стимулирующих рост и деление клеток (рис. 1).

Результаты зарубежных исследований демонстрируют, что мутация в гене *PTCH1* встречается в 3–4 % случаев плоскоклеточного рака головы и шеи [17–19].

К сожалению, в современной научной литературе не обнаружено данных о частоте мутаций *PTCH1* при злокачественных опухолях полости носа. В одном пилотном исследовании иммуногистохимическим методом оценивалась экспрессия компонентов Hedgehog-маршрута (*PTCH1*, *GLI1*, *GLI2* и др.) на образцах аденокарциномы полости носа (включая интестинальную аденокарциному). Обнаружено, что протеин PTCH1 присутствовал в 76,6 % образцов опухолей, фактор транскрипции GLI2 — в 67,7 %, а GLI1 — в 16,7 %, однако это анализ белков, а не мутаций [20].

На сегодняшний день существуют таргетные препараты — ингибиторы тирозинкиназы, связанные с активацией сигнального пути Hh, — висмодегиб и сонидегиб, которые зарегистрированы для лечения рецидивирующего нерезектабельного метастатического базальноклеточного рака кожи независимо от мутационного статуса *PTCH1*.

Висмодегиб (эриведж®) — пероральный низкомолекулярный ингибитор сигнального пути Hh, разработанный для лечения нерезектабельного или метастатического базальноклеточного рака кожи и других опухолей, связанных с гиперактивацией этого пути. Данный препарат селективно связывается с трансмембранным белком SMO, ингибируя передачу сигналов Hh. Это приводит к подавлению пролиферации и выживаемости опухолевых клеток, зависимых от данного пути [21]. Результаты клинического исследования II фазы ERIVANCE BCC продемонстрировали высокую частоту объективного ответа (68,5 % — при местно-распространенном и 36,9 % — при метастатическом базальноклеточном раке кожи) [22, 23]. В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы, результаты которого будут известны в 2026 г.

Препарат следующего поколения — сонидегиб (одомзо®), как и висмодегиб, является ингибитором сигнального пути Hh, но обладает рядом преимуществ, подтвержденных результатами доклинических и клинических исследований:

- он характеризуется более высокой селективностью и лучшим фармакокинетическим профилем (демонстрирует более сильное связывание с SMO и более длительный период полувыведения — ~28 дней по сравнению с ~4–12 днями у висмодегиба), что

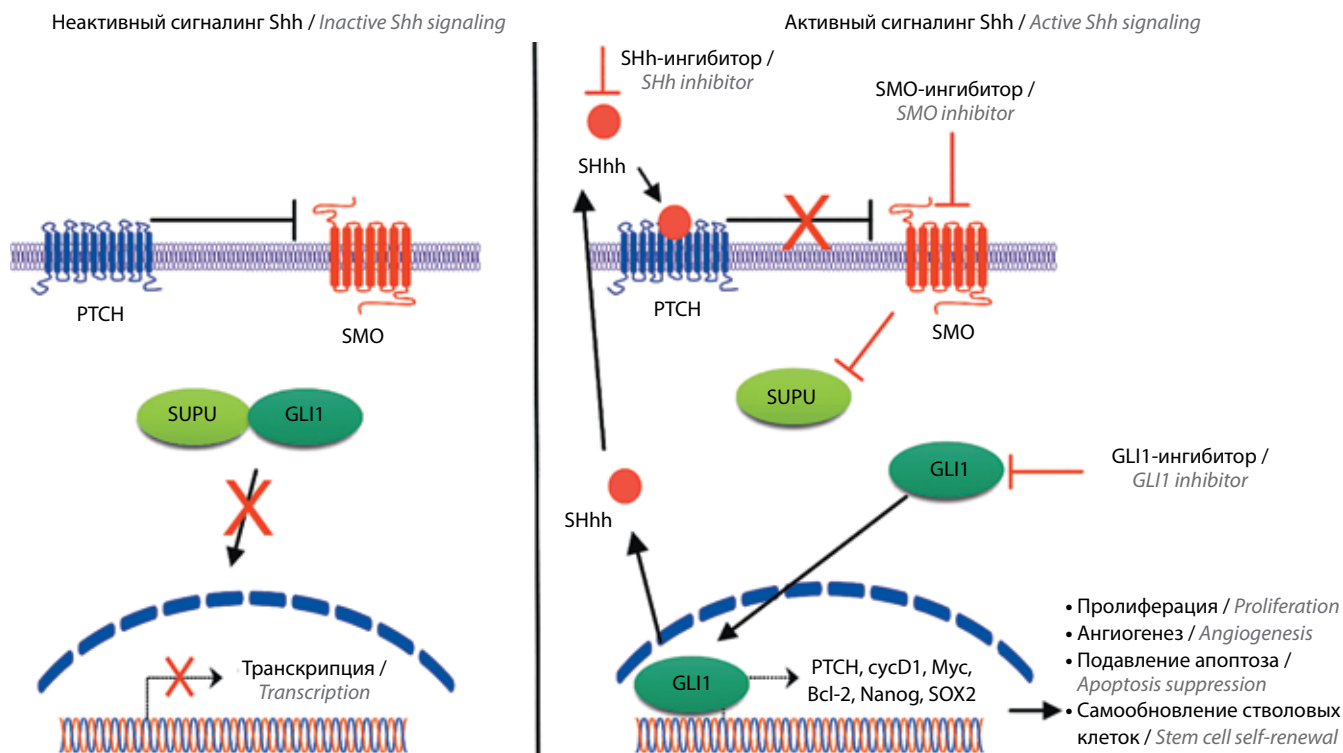


Рис. 1. Сигнальный путь Hedgehog. Инактивированный сигнальный путь (слева) возникает в отсутствие Shh-лигандов, при этом PTCH ингибирует Smoothed (SMO), что приводит к секвестрации GLI1 в цитоплазме с помощью супрессора SUFU. В присутствии Sonic Hedgehog (Shh) (справа) подавление SMO PTCH отменяется, что приводит к накоплению GLI1 в ядрах и активации генов-мишеней, которые способствуют развитию ряда онкогенных свойств в опухолевых клетках [16]

Fig. 1. Hedgehog signaling pathway. This pathway is inactivated (left) in the absence of Shh ligands, while PTCH inhibits Smoothed (SMO), leading to sequestration of GLI1 in the cytoplasm using the SUFU suppressor. In the presence of Sonic Hedgehog (Shh) (right), SMO PTCH is not suppressed, which results in the accumulation of GLI1 in the nuclei and activation of target genes that favor tumor growth [16]

позволяет применять его в меньших дозах (200 мг/сут по сравнению с 150 мг/сут у висмодегиба) при сохранении эффективности [24]. В ходе клинического исследования II фазы BOLT частота объективного ответа на лечение сонидегибом при местно-распространенном базальноклеточном раке составила 58 % (200 мг), на лечение висмодегибом — 47 % (150 мг) (по данным исследования ERIVANCE BCC) [25];

- отмечены более продолжительные ответы — медиана выживаемости без прогрессирования при использовании сонидегиба составила 22,1 мес, висмодегиба — 9,5 мес [26];
- отмечен меньший риск развития резистентности к терапии. Сонидегиб менее подвержен влиянию мутаций SMO (например, D473H), которые снижают эффективность висмодегиба [27, 28]. В доклинических моделях сонидегиб сохранял активность против некоторых висмодегиб-резистентных линий [29].

С учетом того, что в ряде случаев наблюдается прогрессирование плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа при использовании стандартных схем лечения, включая таргетную терапию (цетуксимаб) и при-

менение иммуноонкологических препаратов из группы анти-PD-1, необходим поиск новых мишеней для назначения высокоэффективной таргетной терапии. В таких случаях показано расширенное молекулярно-генетическое исследование с применением мультитенных панелей на основе секвенирования нового поколения.

Мы представляем клинический случай успешного лечения местно-распространенного нерезектабельного, рефрактерного к терапии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости носа с редкой драйверной мутацией.

Клинический случай

Пациент Д., 59 лет, в феврале 2021 г. обратился в клинический госпиталь «Липино» с жалобами на опухоль полости носа больших размеров, деформацию лица, боль, экзофтальм справа, слезотечение, заложенность носа, нарушение носового дыхания.

Из анамнеза известно, что в сентябре 2007 г. по поводу базальноклеточного рака кожи носа больному выполнена криодеструкция. В августе 2020 г. (через 13 лет) у пациента выявлена опухоль полости носа. По данным КТ лицевого скелета с контрастированием от января 2020 г. обнаружены объемное образование верхней и средней

зон лица, костно-деструктивные изменения костей лицевого отдела черепа, шейная лимфаденопатия.

В феврале 2020 г. по месту жительства выполнена эндоскопическая мультифокальная биопсия опухоли полости носа справа. По данным гистологического исследования от января 2020 г. диагностирована злокачественная эпителиальная полиморфноклеточная опухоль. С августа 2020 г. по октябрь 2020 г. по месту жительства проведены 3 курса фотодинамической терапии. После 3-го курса фотодинамической терапии отмечен резкий рост опухоли. С ноября 2020 г. по январь 2021 г. проведены 3 курса полихимиотерапии по схеме ТС (наклитаксел + карбоплатин) внутривенно капельно 1 раз в 21-й день. Однако на фоне проводимой терапии отмечена отрицательная динамика — прогрессирование по критериям ответа солидных опухолей (Response evaluation criteria in solid tumors v. 1.1, RECIST 1.1).

В Московской городской онкологической больнице №62 выполнен пересмотр гистологического материала. Гистологическое заключение от января 2021 г.: низкодифференцированный рак. По данным иммуногистохимического исследования диагностирован плоскоклеточный ВПЧ-положительный рак полости носа. По данным КТ лицевого скелета с контрастированием от февраля 2021 г. выявлены патологическое образование челюстно-лицевой области с признаками инвазивного роста, с вовлечением полости носа, всех околоносовых пазух, верхней челюсти, твердого неба, правой орбиты, с интракраниальным распространением на оболочки мозга лобной области и кортикальные отделы правой лобной доли, с множественными участками остеолитической деструкции костей челюстно-лицевой области, правосторонний экзофтальм, периорбитальная эмфизема. Отмечена отрицательная динамика по сравнению с данными КТ от февраля 2020 г. (увеличение размеров образования и объема распространения). По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки и ультразвукового исследования органов брюшной полости от февраля 2021 г. метастазы не выявлены.

В феврале 2021 г. с учетом клинического диагноза, стадии и распространенности заболевания, данных гистологического и иммуногистохимического исследований (плоскоклеточный рак) и ранее проведенного объема лечения в клиническом госпитале «Лапино» установлено прогрессирование заболевания (рис. 2). Рекомендовано проведение 2-й линии лекарственной терапии по схеме: пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно капельно 1 раз в 42 дня, а также контрольное обследование после каждого 3-го курса иммунотерапии.

С февраля 2021 г. по ноябрь 2021 г. проведены 8 курсов иммунотерапии. По данным контрольного КТ лицевого скелета от декабря 2021 г. в правых отделах полости носа определяется большое многоузловое образование негетерогенной структуры с множественными внутренними кальцинированными перегородками размером 51 × 78 ×



Рис. 2. Внешний вид пациента на момент начала иммунотерапии. Состояние после проведенной фотодинамической терапии и полихимиотерапии (по схеме ТС), февраль 2021 г.

Fig. 2. Patient's appearance at the moment of immunotherapy initiation (after photodynamic therapy and polychemotherapy, February 2021)

84 мм (ранее 55 × 77 × 81 мм, по данным стартового исследования до начала терапии (baseline) — 63 × 76 × 98 мм). Диагностирована стабилизация опухолевого процесса.

С учетом смешанной динамики по данным КТ принято решение о смене препарата пембролизумаб на ниволумаб. С января 2022 г. по апрель 2022 г. дополнительно проведены 5 курсов иммунотерапии по схеме: ниволумаб в дозе 480 мг внутривенно капельно 1 раз в 28 дней. Клинически и по данным ПЭТ/КТ от апреля 2022 г. определяется метаболически активное образование челюстно-лицевой области, преимущественно справа, с поражением полости носа, придаточных пазух носа, верхней челюсти и твердого неба, правой орбиты с деструкцией прилежащих костных структур, распространением в полость черепа, мозговые оболочки мозга и кортикальные отделы правой лобной доли общим размером 88 × 75 × 89 мм (максимальный стандартизированный уровень захвата (SUV_{max}) = 17,7). Выявлены метаболически активные верхний яремный лимфатический узел справа размером до 8 мм (SUV_{max} = 3,83) и поднижнечелюстной лимфатический узел слева размером до 5 мм (SUV_{max} = 3,28) (рис. 3, 4). Диагностировано прогрессирование заболевания.

В апреле 2022 г. данный клинический случай обсужден на онкологическом консилиуме. С учетом отрицательной динамики на фоне проводимого лечения и отсутствия лечебных опций рекомендовано проведение комплексного геномного профилирования (секвенирования нового поколения — next generation sequencing, NGS) с использованием панели Foundation One CDx. Принято решение



Рис. 3. Внешний вид пациента после иммунотерапии пембролизумабом и ниволумабом, апрель 2022 г.

Fig. 3. Patient's appearance after immunotherapy with pembrolizumab and nivolumab, April 2022

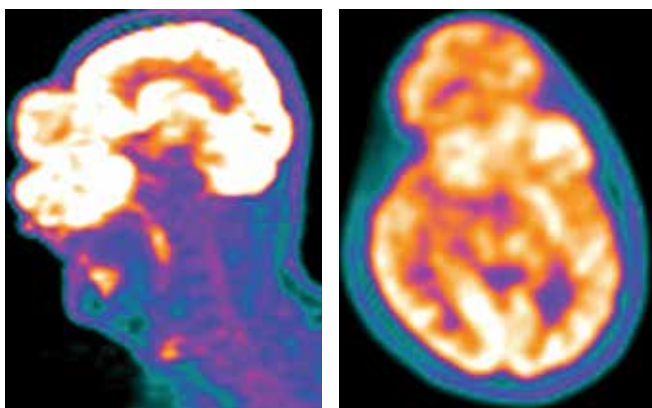


Рис. 4. Распространенность опухолевого процесса по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой всего тела от апреля 2022 г.

Fig. 4. Total-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) scan demonstrating tumor spread, April 2022

о взятии повторной биопсии для анализа свежего морфологического материала с целью исключения влияния феномена клональной эволюции среди опухолевых клеток и получения достоверных результатов после ранее проведенного длительного противоопухолевого лечения. В ходе повторных биопсий из первичного очага не удалось получить жизнеспособную опухолевую ткань для выполнения исследования. В морфологическом материале выявлено большое количество некрозов, в связи с чем принято решение о проведении жидкостной биопсии (кровь) и NGS с использованием панели Foundation Liquid CDx.

По данным NGS от июня 2022 г. мутационная нагрузка в опухоли составила 30 мут/Мб, микросателлитно опухоль оказалась стабильна. Выявлена мутация в гене *PTCH1* (V407fs8*30), доля мутантного аллеля (VAF)

составила 25,1 %. В базе данных Foundation Medicine для подобного варианта мутации в гене *PTCH1* не содержится достоверных сведений об эффективности ингибиторов пути Hh (non-druggable mutations). Также в литературе не описаны случаи высокой эффективности тирозинкиназных ингибиторов.

Результаты недавних исследований продемонстрировали, что при активации гена *PTCH1* при плоскоклеточном раке головы и шеи может наблюдаться чувствительность к ингибиторам пути Hh, например висмодегибу [30, 31].

С учетом высокой мутационной нагрузки (30 мут/Мб), а также данных недавно проведенных исследований рекомендована одновременная иммунотаргетная терапия по схеме: пембролизумаб в дозе 400 мг внутривенно капельно 1 раз в 42 дня и висмодегиб (эриведж®) в дозе 150 мг 1 раз в сутки внутрь.

С сентября 2022 г. начата комбинированная иммунотаргетная терапия. Через 3 мес, в декабре 2022 г., выполнена контрольная ПЭТ/КТ. Отмечено уменьшение размеров со снижением метаболической активности образования челюстно-лицевого отдела, преимущественно справа, с поражением полости носа, придаточных пазух носа, верхней челюсти и твердого нёба, правой орбиты (с деструкцией прилежащих костных структур), с распространением на полость черепа, мозговые оболочки и кортикальные отделы правой лобной доли общим размером $52 \times 29 \times 48$ мм, $\text{SUV}_{\text{max}} = 6,43$ (ранее общий размер $92 \times 93 \times 111$ мм, $\text{SUV}_{\text{max}} = 10,42$) (рис. 5, 6). Диагностирована частичная регрессия первичного очага.

С учетом выраженного клинического эффекта продолжена комбинированная иммунотаргетная терапия пембролизумабом и висмодегибом. С сентября 2022 г. по июнь 2025 г. проведены 32 курса таргетной терапии и 21 курс иммунотерапии. По результатам контрольной ПЭТ/КТ от июня 2025 г. в челюстно-лицевой области



Рис. 5. Внешний вид пациента через 3 мес после комбинированной иммунотаргетной терапии, декабрь 2022 г.

Fig. 5. Patient's appearance after 3 months of combination immunotherapy, December 2022

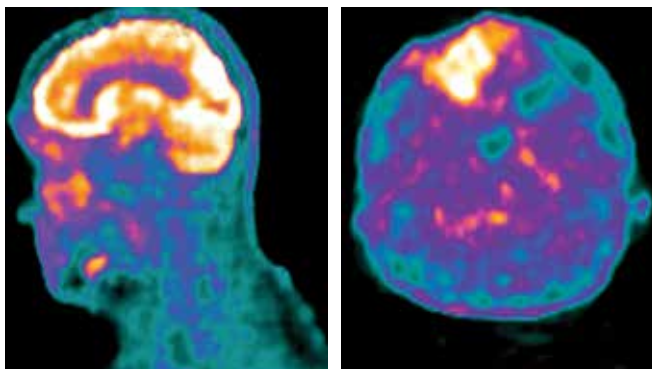


Рис. 6. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой всего тела через 3 мес после комбинированной иммунотаргетной терапии, декабрь 2022 г.

Fig. 6. Total-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) after 3 months of combination immunotherapy, December 2022

справа визуализируется гетерогенное образование с включением множественных мелких кальцификатов, которое деформирует челюстно-лицевую область, распространяется на полость носа, придаточные пазухи носа, верхнюю челюсть, твердое нёбо, правую орбиту, полость черепа и кортикальные отделы правой лобной доли, с образованием костных структур с наличием зон деструкции наибольшим размером в поперечнике до 51×26 мм. Отмечены появление новых зон кальцификации, умеренный уровень метаболической активности радиофармпрепарата ($\text{SUV}_{\text{max}} = 2,39$) (рис. 7, 8). Диагностирована полная клиническая регрессия опухоли.

Таким образом, спустя 3 года активного лечения, по данным ПЭТ/КТ, сохраняется полная ремиссия. Всего пациенту проведены 36 курсов таргетной и 24 курса иммунотерапии. С учетом сохраняющейся ремиссии по данным ПЭТ/КТ в течение последних 15 мес решено отменить таргетную терапию висмодегибом. Пациент продолжает поддерживающую терапию.

Таким образом, таргетная терапия ингибитором сигнального пути Hh выявленной по данным комплексного геномного профилирования мутация в гене *PTCH1* (V407fs8*30) с неизвестной клинической значимостью оказалась высокоэффективной — достигнут полный клинико-рентгенологический лечебный патоморфоз.

Заключение

В настоящее время активно развивается концепция персонализированной противоопухолевой терапии. Подобный подход позволяет добиться хороших результатов при обнаружении клинически значимых мишеней с высоким уровнем доказательности клинической эффективности таргетной терапии.

При раке головы и шеи традиционные методы лечения (хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия) нередко позволяют добиться полного излечения пациентов с заболеванием ранних стадий.



Рис. 7. Внешний вид пациента через 32 мес после комбинированной иммунотаргетной терапии, июнь 2025 г.

Fig. 7. Patient's appearance after 32 months of combination immunotherapy, June 2025

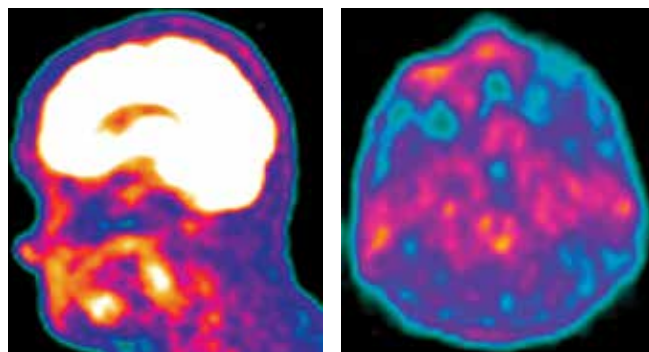


Рис. 8. Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой всего тела через 32 мес после комбинированной иммунотаргетной терапии, июнь 2025 г.

Fig. 8. Total-body ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) after 32 months of combination immunotherapy, June 2025

Однако в большинстве случаев при местно-распространенном опухолевом процессе подобный подход обладает ограниченными возможностями и часто сопряжен с развитием значительных побочных эффектов и неудач в лечении.

В данной статье рассматривается пример эволюции противоопухолевой терапии с акцентом на развитии персонализированных методов лечения рака головы и шеи, их преимуществах и перспективах дальнейшего внедрения в клиническую практику. В представленном клиническом случае у пациента с местно-распространенным рефрактерным ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости носа выявлена новая мутация в гене *PTCH1* (V407fs8*30) с неизвестной клинической значимостью. Альтерации в гене *PTCH1* при плоскоклеточной карциноме головы и шеи встречаются всего в 3–4 % случаев.

Особенностью представленного клинического случая является случайность обнаружения редкой драйверной мутации у пациента с рефрактерной прогрессирующей опухолью полости носа по данным NGS-тестирования с использованием мультигенной панели и методики жидкостной биопсии. Драйверная мутация в гене *PTCH1* у пациента с плоскоклеточным раком полости носа, у которого наблюдались полный клинический ответ и длительная ремиссия на фоне таргетной терапии, впервые описана в отечественной литературе.

На наш взгляд, это первый клинический случай излечения пациента с прогрессирующей нерезектабельной опухолью головы и шеи при проведении таргетной терапии, когда возможности стандартного лечения были исчерпаны. С учетом высокой эффективности терапии ингибитором сигнального пути Hh предыдущего поколения в представленном случае мы рассчитываем на получение более высоких результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи с мутациями в гене *PTCH1*.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2024. 275 с.
Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 275 p. (In Russ.).
2. Key statistics about nasal cavity and paranasal sinus cancers. American Cancer Society. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/about/key-statistics.html>
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
4. Pecorari G., Motatto G., Piazza F. et al. Real-life prognosis of sinonasal tumors. *J of Pers Med* 202;14(5):444. DOI: 10.3390/jpm14050444
5. Брайерли Дж.Д. TNM: классификация злокачественных опухолей. М: Логосфера, 2018. 344 с.
Brierly J.D. TNM: classification of malignant tumors. Moscow: Logosphere, 2018. 344 p. (In Russ.).
6. Malignant tumors of the sinuses. Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/847189-overview>
7. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancers, by type and stage. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/types/nasal-cavity-and-paranasal-sinus-cancer/treating/by-stage.html>
8. Chalmers Z., Connelly C., Fabrizio D. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9(1):34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2
9. Martínez J., Pérez-Escuredo J., López F. et al. Microsatellite instability analysis of sinonasal carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(1):55–60. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.10.038
10. Park J., Faquin W., Durbeck J. et al. Immune checkpoint inhibitors in sinonasal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;109:104776. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104776
11. Bracigliano A., Tatangelo F., Perri F. et al. Malignant sinonasal tumors: update on histological and clinical management. *Curr Oncol* 2021;28(4):2420–38. DOI: 10.3390/curroncol28040222
12. Taverna C., Agaimy A., Franchi A. Towards a molecular classification of sinonasal carcinomas: clinical implications and opportunities. *Cancers* 2022;14(6):1463. DOI: 10.3390/cancers14061463
13. Jo V., Chau N., Hornick J. et al. Recurrent IDH2 R172X mutations in sinonasal undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol* 2017;30(5):650–9. DOI: 10.1038/modpathol.2016.239
14. Bitar G., Alshaka S., Hsia B. Comprehensive genomic profiling of sinonasal carcinomas: identification of common mutations and potential targets for therapy. *J Neurol Surg B Skull Base* 2025. DOI: 10.1055/a-2639-5790
15. Speel E. HPV integration in head and neck squamous cell carcinomas: cause and consequence. *Recent Results Cancer Res* 2017;206:57–72. DOI: 10.1007/978-3-319-43580-0_4
16. Lee D.-H., Lee S., Oh S. Hedgehog signaling pathway as a potential target in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumor Biol* 2017;39(6):1010428317692266. DOI: 10.1177/1010428317692266
17. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576–82. DOI: 10.1038/nature14129
18. Stransky N., Egloff A., Tward A. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157–60. DOI: 10.1126/science.1208130
19. Agrawal N., Frederick M., Pickering C. et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011;333(6046):1154–7. DOI: 10.1126/science.1206923
20. Leović M., Jakovčević A., Mumlek I. et al. A pilot immunohistochemical study identifies hedgehog pathway expression in sinonasal adenocarcinoma. *Int J Mol Sci* 2024;25(9):4630. DOI: 10.3390/ijms25094630
21. Hoff D., LoRusso P., Rudin C. et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(12):1164–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0905360
22. ERIVANCE phase II pivotal trial design. ERIVANCE: The pivotal trial that demonstrated clinically meaningful benefit in advanced BCC. Available at: <https://www.erivedge.com/hcp/efficacy/clinical-results.html>
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):404–12. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30072-4
24. Beatty G., Gladney W. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2014;21(4):687–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1860
25. Migden M., Guminski A., Gutzmer R. et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised,

- double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716–28. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2
26. Basset-Seguín N., Maubec E. Recent advanced in the treatment of advanced SCC tumors. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):550. DOI: 10.3390/cancers14030550
27. Buonamici S., Williams J., Morrissey M. et al. Interfering with resistance to smoothened antagonists by inhibition of the PI3K pathway in medulloblastoma. *Scie Transl Med* 2010;2(51):51ra70. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001599
28. Kim J., Aftab B., Tang J. et al. Itraconazole and arsenic trioxide inhibit hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists. *Cancer Cell* 2013;23(1):23–34. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.11.017
29. Dorywalska M., Dushin R., Moine L. et al. Molecular basis of valine-citrulline-PABC Linker Instability in Site-Specific ADCs and its mitigation by linker design. *Mol Cancer Ther* 2016;15(5):958–70. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-1004
30. Bakshi A., Chaudhary S., Rana M. et al. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Mol Carcinog* 2017;56(12):2543–57. DOI: 10.1002/mc.22690
31. Pastorino L., Pollio A., Pellacani G. et al. Novel PTCH1 mutations in patients with keratocystic odontogenic tumors screened for nevoid basal cell carcinoma (NBCC) syndrome. *PLoS One* 2012;7(8):e43827. DOI: 10.1371/journal.pone.0043827

Вклад авторов

А.М. Мудунов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;
А.М. Хабазова: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;
М.Б. Пак: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;
С.В. Берелавичус: анализ полученных данных, редактирование;
Х. Чэнь: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.M. Mudunov: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, article writing, editing;
A.M. Khabazova: obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, article writing, editing;
M.B. Pak: analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, editing;
S.V. Berelavicius: analysis of the received data, editing;
H. Chen: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
А.М. Хабазова / A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>
М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>
С.В. Берелавичус / S.V. Berelavichus: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>
Х. Чэнь / H. Chen: <https://orcid.org/0000-0001-7690-731X>

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 и правил биоэтики

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The patient signed informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 27.08.2025. **Принята к публикации:** 04.10.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 27.08.2025. **Accepted for publication:** 04.10.2025. **Published online:** 31.10.2025.