

DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-1-51-72



Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи

А.П. Поляков¹, А.Р. Геворков¹, А.А. Степанова²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Андрей Павлович Поляков appolyakov@mail.ru

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) – второй по распространенности рак кожи после базальноклеточного. Противоопухолевое лечение, как правило, достаточно эффективно: частота излечения достигает 90 %. Особенностью первичного ПКРК является вариабельность темпов роста, а также склонность к поражению регионарных лимфатических узлов (от 1 % при высокодифференцированных опухолях до 10 % при низкой степени дифференцировки, размере >3 см и/или глубине инвазии >4 мм). В случае развития ПКРК в области послеожогового рубца частота регионарного метастазирования достигает 10–30 %. Существует также относительно небольшая вероятность отдаленного метастазирования с общей летальностью 2–3 %. При ПКРК головы и шеи возможно как гематогенное, так и периневральное распространение в ЦНС. Общая частота локальных рецидивов составляет 25 %. К основным факторам риска локорегионарного рецидива относятся локализация (в области головы и шеи), размер (>2 см), глубина инвазии (>4 мм), дифференцировка опухоли, периневральное поражение, иммунный статус пациента и предыдущее лечение. Опухоли, возникшие на участках, которые не подвергались воздействию солнечной радиации, и опухоли, возникшие в зоне предшествующего облучения, термического повреждения, рубцевания или хронического язвенного поражения, более склонны к рецидивированию и метастазированию. Низкодифференцированный и анапластический ПКРК метастазирует чаще, чем высокодифференцированный. Срединно расположенные опухоли в области маски лица и губы наиболее склонны к невральнй инвазии. При определении тактики лечения требуется мультидисциплинарный подход, определяемый с обязательным участием всех специалистов по противоопухолевому лечению.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, хирургическое лечение, лучевая терапия

Для цитирования: Поляков А.П., Геворков А.Р., Степанова А.А. Современная стратегия диагностики и лечения плоскоклеточного рака кожи. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):51–72.

Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment

A.P. Polyakov¹, A.R. Gevorgov¹, A.A. Stepanova²

¹P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Dr., Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Hwy, Moscow 125080, Russia

Contacts: Andrey Pavlovich Polyakov appolyakov@mail.ru

Squamous cell carcinoma (SCC) is the second most common skin cancer after basal cell carcinoma. Usually, antitumor treatment is sufficiently effective: recovery rate is about 90 %. Primary SCC is characterized by variable growth rate, as well as by involvement of regional lymph nodes (from 1 % for well differentiated tumors to 10 % for poorly differentiated tumors, size >3 cm and/or invasion depth >4 mm). In case of SCC development near post-burn scar, the rate of regional metastasis is 10–30 %. A relatively small possibility of distant metastasis also exists, with overall mortality of 2–3 %. In SCC of the head and neck, both hematogenic and perineural advancement into the CNS are possible. Total rate of local recurrences is 25 %. The main factors of local and regional recurrences are location (head and neck), size (tumor diameter >2 cm), invasion depth (>4 mm), tumor differentiation, perineural involvement,

patient's immune status and previous treatment. Tumors in areas that weren't subjected to solar radiation and tumors in the areas of previous irradiation, thermal damage, scarring or chronic ulcers are more prone to recurrences and metastasis. Poorly differentiated and anaplastic SCC is more likely to metastasize compared to well differentiated tumors. Medially located SCC in the area of the face mask and lip is more prone to neural invasion. Multidisciplinary approach with involvement of all specialists in antitumor treatment is necessary for development of treatment tactics.

Key words: squamous cell carcinoma, surgical treatment, radiation therapy

For citation: Polyakov A.P., Gevorkov A.R., Stepanova A.A. Current strategy of squamous cell carcinoma diagnosis and treatment. *Opuholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2021;11(1):51–72. (In Russ.).

Введение

Первичный плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) — медленно растущие опухоли, редко метастазирующие при своевременно проведенном лечении. Большинство пациентов с ПКРК имеют очень хороший прогноз: 5-летняя выживаемость превышает 90 % [1]. В большом одноцентровом исследовании с участием более 900 пациентов с ПКРК, наблюдавшихся в течение примерно 10 лет, частота рецидивов составила 4,6 %; поражение лимфатических узлов (ЛУ) наблюдалось в 3,7 % случаев, количество болезнь-специфических смертельных исходов составило 2,1 % [2]. В проспективном исследовании с участием 615 пациентов после хирургического лечения ПКРК частота местных рецидивов составила 3 %, метастазирования — 4 % (наблюдение продолжалось в среднем 43 мес) [3]. В большом когортном исследовании, проведенном в Великобритании, частота рецидивов составила 2,7 %, а частота метастазирования — 1,2 %, причем в 85 % случаев выявлены метастазы ПКРК кожи головы и шеи [4]. Самые последние европейские данные о риске метастазирования опубликованы Национальной службой регистрации и анализа данных о раке (National Cancer Registration and Analysis Service): совокупная частота локорегионарных или отдаленных метастазов через 15,2 мес составила 2,1 % (1,1 % у женщин, 2,4 % у мужчин). Большинство метастазов ПКРК (85,2 %) было выявлено в течение 2 лет после постановки первичного диагноза. У большинства пациентов с метастатическим ПКРК метастазы локализовались в ЛУ головы, шеи или околоушных слюнных желез (73,6 %). Риск метастазирования повышается с возрастом, у мужчин, у пациентов с иммуносупрессией, с высоким уровнем депривации, при локализации в области ушных раковин и губ [5]. Иммуносупрессия у пациентов с ПКРК может быть связана с инфицированием вирусом иммунодефицита человека, трансплантацией солидных органов, трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или хроническим лимфолейкозом [6]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что результаты лечения были хуже у пациентов с ослабленным иммунитетом, чем у пациентов с отсутствием иммунных нарушений [7, 8]. У пациентов с иммуносупрессией локорегионарные рецидивы встречались чаще [7], а риск

метастатического ПКРК удваивался [9]. Смертность на уровне 494 случая на 100 тыс. человек зарегистрирована среди пациентов, перенесших трансплантацию [10]; более высокий риск рецидива, метастазы в ЛУ и высокая смертность также описаны при хроническом лимфолейкозе [11–13]. Смертность от ПКРК недостаточно тщательно документирована [14]. По данным онкологического реестра Норвегии, в 2000–2011 гг. 5-летняя общая выживаемость при локализованном ПКРК составила 88 % у женщин и 82 % у мужчин, при распространенном ПКРК — 64 и 51 % соответственно [15]. В проспективном исследовании 2149 случаев ПКРК (1434 пациента) зарегистрировано 2,8 % случаев болезнь-специфической смерти через 36,5 мес [16].

Молекулярный патогенез

Патогенез ПКРК ассоциирован с комплексом генетических мутаций высокой степени [17–19]. В большинстве плоскоклеточных карцином выявлены УФ-мутации с заменой С>Т или СС>ТТ (динуклеотидные мутации), хотя частично они могут быть пассажирскими и также обнаруживаются в окружающей опухоль коже, получившей фотоповреждения [20]. Индуцированные ультрафиолетовым излучением мутации затрагивают гены *TP53*, *CDKN2A* (участвуют в контроле клеточного цикла), *NOTCH1* и *NOTCH2*, эпигенетические регуляторы *KMT2C*, *KMT2D*, *TET2* и *TGFb*, приводят к их инактивации [18, 19, 21]. Генетические альтерации, являющиеся мишенью таргетной терапии, могут обнаруживаться в следующих генах: *PIK3CA*, *FGFR3*, *BRAF* и *EGFR* [22]. Мутации в клетках плоскоклеточного рака также ассоциированы с действием азатиоприна у пациентов с иммуносупрессией [18] и гиперактивностью эндогенной цитидиндеаминазы (мутация *APOBEC*) у пациентов с рецессивным буллезным эпидермолизом и с ожоговыми рубцами или хроническими язвами. При изучении ассоциаций всего генома выявлен однонуклеотидный полиморфизм, связанный с риском ПКРК (*MC1R*, *ASIP*, *TYR*, *SLC45A2*, *OCA2*, *IRF4*, *BNC2*), ген-супрессор для метастатического процесса *CADMI*, регулирующий клеточную пролиферацию фактор транскрипции *AHR*, а также регулятор секреции и клеточной пролиферации *SEC16A* [23, 24]. Микроокружение вовлечено в процесс развития ПКРК:

участвуют антиген лейкоцитов человека [25] и белок запрограммированной гибели клеток 1 и его лиганд-1 (PD-1 и PD-L1). Экспрессия PD-L1 была обнаружена примерно в 26 % случаев первичного ПКРК [26–28] и в 50 % метастатических поражений [27, 28]. Наследственные синдромы (пигментная ксеродерма, буллезный эпидермолиз, кожный альбинизм, анемия Фанкони и синдром Линча/синдром Muir–Torres также увеличивают риск ПКРК [29].

Диагностический алгоритм

Дифференциальный диагноз. Ранний ПКРК следует отличать от воспаленного себорейного кератоза, высокодифференцированного актинического кератоза и кератотической базальноклеточной карциномы, а низкодифференцированные случаи ПКРК — от амеланотической меланомы или более редких новообразований, таких как атипичная фиброксантома, карцинома Меркеля. Необходимо правильное ведение медицинской документации с измерением максимального клинического диаметра, фотодокументацией, перечислением симптомов до проведения биопсии и хирургического лечения. Измерение клинического диаметра важно, так как это основной критический параметр для определения степени риска и стадии ПКРК (размеры опухоли, указанные в гистологическом отчете, не могут выполнять эту функцию, так как они, как правило, изменяются при обработке образцов перед исследованием).

Дерматоскопия и другие неинвазивные методы диагностики. Метод дерматоскопии чаще применяется для диагностики пигментных поражений, но может оказаться полезным при дифференциальной диагностике сомнительных случаев, например минимально инвазивного ПКРК или пигментированных форм (для идентификации клубочковидных, патологически извитых, шпилькообразных сосудов и сосудов-точек). При ороговевающем ПКРК дерматоскопия позволяет выявить аномальную кератинизацию волосяных фолликулов и придатков кожи с белыми кругами, чаще встречающимися в очагах на лице, что ассоциировано с высокодифференцированными опухолями [30]. Низкодифференцированный ПКРК характеризуется очагами красного цвета, атипичными сосудами, отсутствием белого цвета и чешуек/гиперкератоза [31, 32]. Другие неинвазивные методы, такие как конфокальная микроскопия *in vivo* и оптическая когерентная томография, использовались ранее в редких случаях, но в настоящий момент нет достаточных данных для введения этих методов в рутинную диагностику. Несмотря на то что при конфокальной микроскопии выявляют характеристики, достоверно ассоциированные с теми или иными гистологическими типами (например, паракератоз, атипичные кератиноциты и сосудистые изменения), ограниченность проникающей способности лазера часто затрудняет оценку всей толщи опухоли. Таким образом,

на данный момент недостаточно доказательств в пользу необходимости использования данных методов в рутинной диагностике. Возможно, в дальнейшем роль конфокальной микроскопии в клинической практике будет заключаться в дифференцировании плоскоклеточного и базальноклеточного рака [33–35]. Оптическая когерентная томография различных модальностей обеспечивает визуализацию вертикального разреза ткани на глубину до 1–2 мм и может помочь отличить ПКРК *in situ* от ранних инвазивных форм ПКРК.

Гистопатологический диагноз. «Золотым стандартом» диагностики ПКРК считается гистологическое исследование. Во всех случаях подозрения на ПКРК необходимо выполнять биопсию или иссечение образования для гистологического исследования полученных образцов (рис. 1). В зависимости от размера опухоли и подхода к лечению может выполняться инцизионная биопсия, панч-биопсия или эксцизионная биопсия всего очага поражения. До биопсии следует измерить опухоль и зафиксировать наибольший клинический диаметр поражения (включая границы периферической эритемы), так как он имеет прогностическую ценность [36].

ПКРК состоит из скоплений атипичных эпителиальных опухолевых клеток, выходящих за пределы эпидермиса в подлежащую дерму. Подобно клеткам шиповатого слоя эпидермиса, атипичные клетки имеют тенденцию к ороговению, формируют роговые жемчужины [37, 38]. В отношении ПКРК можно использовать классификацию опухолей кожи Всемирной организации здравоохранения (4-й выпуск, 2018) [39]. В нее еще не включен десмопластический ПКРК, представленный преимущественно стромальными и веретенновидными клетками, с тенденцией к периневральной (ПНИ) или периваскулярной инвазии [40]. Десмопластический ПКРК относится к гистологическим подтипам высокого риска в руководстве Национальной объединенной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) США и должен быть выделен из группы первичных ПКРК [41].

Для определения стадии необходимо собрать клинические данные, включающие демографические характеристики пациента, указать локализацию и клинический диаметр поражения. Гистологическое заключение (после удаления) должно содержать данные о гистологических факторах риска, необходимых для определения стадии и прогноза ПКРК: толщине, глубине инвазии, наличии ПНИ, степени дифференцировки, степени агрессивности и десмопластическом типе. Могут быть полезны дополнительные гистологические характеристики: гистологический подтип, наличие лимфоваскулярной инвазии, калибр пораженных нервов. Как и в случае меланомы, максимальная толщина опухоли измеряется в миллиметрах от зернистого слоя прилежащего интактного эпидермиса до основания опухоли. Глубина инвазии отражает степень

проникновения в подкожную жировую клетчатку (V уровень инвазии по Кларку и глубже для более агрессивных опухолей). В случае ПНИ необходима стандартизация отчетности.

К гистологическим подтипам, ассоциированным с высоким риском местного рецидива или метастазирования, относят десмопластический, метапластический (из веретенообразных клеток), акантолитический (железистый) или аденосквамозные (продуцирующие муцин) подтипы [41], их обнаружение является фактором высокого риска по рекомендациям NCCN.

По степени дифференцировки выделяют высокодифференцированный ПКРК с низким метастатическим потенциалом и низкодифференцированный ПКРК, характеризующийся агрессивным течением [37]. В гистопатологическом заключении также указывается наличие или отсутствие клеток опухоли в периферическом и близком крае резекции.

Прогностические факторы высокого риска

Все распространенные формы ПКРК (местно-распространенные или метастатические) по определению относятся к опухолям высокого риска, хотя первично они могут возникать как опухоли низкого риска. По данным ретроспективного исследования Немецкой дерматологической онкологической группы (German Dermatologic Cooperative Oncology Group), из 190 пациентов с распространенным ПКРК у 58 % первичная опухоль соответствовала критериям ранней стадии Т (Tis, T1, T2) [42]. Таким образом, оценка риска особенно актуальна при первичном ПКРК для выявления случаев с высоким риском местного рецидива или метастазирования.

Различают внутренние (связанные с опухолью) и внешние (связанные с пациентом и врачом) факторы риска. В исследованиях выделены различные прогностические факторы высокого риска: максимальный клинический диаметр опухоли [2, 3, 43], гистологическая толщина опухоли [3, 16], уровень инвазии [2, 43], наличие десмоплазии [3, 16, 43], низкая степень дифференцировки, ПНИ, локализация [2, 3], иммуносупрессия [3, 16]. Предлагается выделение дополнительных факторов, таких как быстрый рост, плохо очерченные границы, очаги предшествующей лучевой терапии (ЛТ), рецидивирующее течение и положительные края резекции [41, 44]. Вариабельность перечня предложенных факторов высокого риска обусловлена разнородностью исследований. В ретроспективных исследованиях обычно оценивают небольшую выборку и/или разнородные группы пациентов и исследуют различные показатели, включая частоту местных рецидивов, метастазов в ЛУ, отдаленных метастазов, болезнь-специфическую выживаемость и общую выживаемость. Систематический обзор и метаанализ (36 исследований), проведенный в 2016 г., показал, что статистически зна-

чимыми факторами риска рецидива являются толщина опухоли по Бреслоу >2 и >6 мм, распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки, ПНИ, диаметр опухоли >20 мм, локализация в области виска и низкая степень дифференцировки [45]. Статистически значимыми факторами риска возникновения метастазов в ЛУ признаны распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки, толщина по Бреслоу >2 и >6 мм, диаметр >20 мм, низкая степень дифференцировки, ПНИ, расположение в области виска, уха, губы, иммуносупрессия. Факторы, повышающие смертность: диаметр >20 мм, низкая степень дифференцировки, локализация в области уха или губы, распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки и ПНИ. Глубина поражения ассоциирована с максимальным риском местного рецидива и метастазирования, в то время как диаметр опухоли >20 мм — с максимальным риском болезнь-специфической смертности.

Выявление прогностических факторов высокого риска может повлиять на дальнейшую тактику ведения — потребовать применения более агрессивных хирургических методов и последующего строгого динамического наблюдения. Факторы высокого риска включают клинические признаки (диаметр опухоли, локализация, симптоматическая ПНИ), гистологические особенности (толщина или наличие глубокой инвазии, низкая степень дифференцировки, наличие десмоплазии, ПНИ), рентгенологические признаки (рентгенологически выявленная ПНИ, эрозия кости) и иммуносупрессию. Кроме того, комбинация 2 или более факторов высокого риска (низкая степень дифференцировки, клинический диаметр, наличие ПНИ и распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки) по системе стадирования Brigham and Women's Hospital (BWH) значительно повышает риск неблагоприятного исхода.

Роль внешних факторов риска оценить сложнее, но клинический опыт показывает, что компромиссные решения при лечении раннего ПКРК, обусловленные просьбами пациентов уменьшить объем операции или желанием врача упростить лечение, приводят к ряду осложнений. Положительный край резекции коррелирует с риском обнаружения резидуальной опухоли, склонной к рецидивированию. Когда первоначальное иссечение выполнено частично, ПКРК часто рецидивирует, в основном местно, реже — в регионарные ЛУ [3, 4]. По результатам ретроспективного анализа, у пациентов с ПКРК группы высокого риска оценка этих факторов риска с целью стадирования может быть недостоверной из-за неадекватного объема резекции. У пациентов после хирургического лечения в технике Мооса только низкая степень дифференцировки и наличие распространения опухоли за пределы подкожно-жировой клетчатки ассоциированы с худшими прогностическими исходами [46]. Рецидивы не включены

в данное руководство как фактор высокого риска последующих рецидивов ввиду того, что первичный рецидив был результатом действия другого основного фактора высокого риска.

Стадирование

Для стадирования ПКРК в настоящее время используют 8-е издание (2017) руководства Союза по международному контролю над раком (Union for International Cancer Control, UICC) и 8-е издание (2017) руководства Американского объединенного комитета по исследованию рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [47], а также 2 системы для стадирования по критерию T, а именно систему BWH [48] и систему H. Breuninger и соавт. [49].

В системах стадирования AJCC и UICC максимальный клинический диаметр первичной опухоли является основным признаком высокого риска для определения стадии T. Гистологически подтвержденное распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки и наличие ПНИ перемещают опухоль на уровень T3, а местное распространение на кость или отверстие — на уровень T4 [50]. Система стадирования UICC различает ПКРК без поражения головы и шеи и ПКРК головы и шеи, в то время как система AJCC разработана только для стадирования рака головы и шеи. Система AJCC требует доработки, так как стадия T4 используется редко в силу низкой распространенности опухолей, отвечающих критериям включения, кроме того, некоторые опухоли стадии T2 ассоциированы с плохим прогнозом (в случае низкодифференцированного ПКРК) [51]. Еще одно важное ограничение систем стадирования AJCC и UICC — неоднородность III стадии, которая объединяет пациентов с метастазами в ЛУ и пациентов исключительно с первичным ПКРК. AJCC принимает классификацию ЛУ, используемую для плоскоклеточного рака слизистых оболочек органов головы и шеи, имеются сообщения о плохом прогнозе с точки зрения метастазирования в ЛУ [52, 53].

Система BWH предложена A. Jambusaria-Pahlajani и соавт. в 2013 г. с целью улучшения стратификации прогноза при опухолях стадии T2 по системе AJCC [48]. Система BWH базируется на результатах ретроспективного когортного исследования, проведенного в 1 учебном заведении, с многовариантным анализом и позволяет количественно определить уровень риска по количеству факторов риска. Четыре фактора риска оказались сильными независимыми прогностическими предикторами при многовариантном анализе не менее 2 конечных точек:

- 1) низкая степень дифференцировки;
- 2) ПНИ (изначально в нервы любого калибра [48], в модифицированной системе — в нервы диаметром $\geq 0,1$ мм [54]);
- 3) диаметр 2 см (в отличие от AJCC, где диаметр >2 см);
- 4) распространение за пределы подкожной клетчатки.

Опухоли стадии T2 стратифицированы на опухоли в стадии T2a, которые относятся к группе низкого риска (с одним из перечисленных выше факторов риска) и при которых наблюдается 16 % всех событий, связанных с плоскоклеточным раком (рецидивов, метастазов в ЛУ и/или смерти), и на опухоли в стадии T2b, которые относятся к группе высокого риска (с комбинацией 2–3 факторов риска) и при которых наблюдается 64 % всех связанных с плоскоклеточным раком событий. К стадии T3 относят опухоли, сочетающие все 4 фактора риска, а также факторы риска костной инвазии [48, 54]. В исследовании P.S. Karia и соавт. при опухолях T2b/T3 по системе BWH насчитывалось до 70 % случаев метастазирования в ЛУ и 85 % случаев болезнь-специфической смерти [54]. Системы стадирования (7-я и 8-я версии AJCC, BWH и Breuninger) сравнивали в популяционном когортном исследовании, и оказалось, что системы BWH и Breuninger лучше всего подходят для выявления пациентов с высоким риском метастазов ПКРК [55]. Однако было отмечено, что системы стадирования все еще не были оптимальными [56]. Из 103 пациентов с метастазами у 37,9 % опухоли относились к категории T2a по системе BWH, у 39,8 % — к категории T2b по системе BWH, в то время как по системе стадирования AJCC более 60 % из них попали в категорию T3 [55]. Система AJCC сравнивалась с системой BWH в ретроспективном исследовании E.S. Ruiz и соавт. на материале 680 первичных плоскоклеточных карцином головы и шеи. Обе системы характеризовались одинаковой монотонностью и однородностью, а система стадирования BWH была более эффективной в прогнозировании метастазирования в ЛУ и болезнь-специфической смерти [57]. Ретроспективное исследование показало, что система BWH имела тенденцию к завышению риска по сравнению с AJCC и UICC у 454 пациентов с ПКРК [58]. AJCC в основном используется для стадирования ПКРК, но неудовлетворительно определяет стадию распространенного ПКРК. Система стадирования BWH обеспечивает количественную оценку риска рецидива/метастазирования в ЛУ для пациентов из группы высокого риска. Очевидно, необходимы более удобные системы стадирования и соответствующие классификации, прошедшие тщательную проверку в популяционных или когортных исследованиях.

Методы визуализации лимфатических узлов

При первичном ПКРК без пальпируемых ЛУ визуализация для стадирования рекомендуется только пациентам с факторами высокого риска по системе Европейской ассоциации дерматоонкологов (European Association of Dermatooncology, EADO). ПКРК с повышенным риском метастазирования в ЛУ соответствует (но не ограничивается) стадии T3–4 по AJCC и стадии T2b–3 по BWH [57] (см. рис. 1). Методы визуализации,

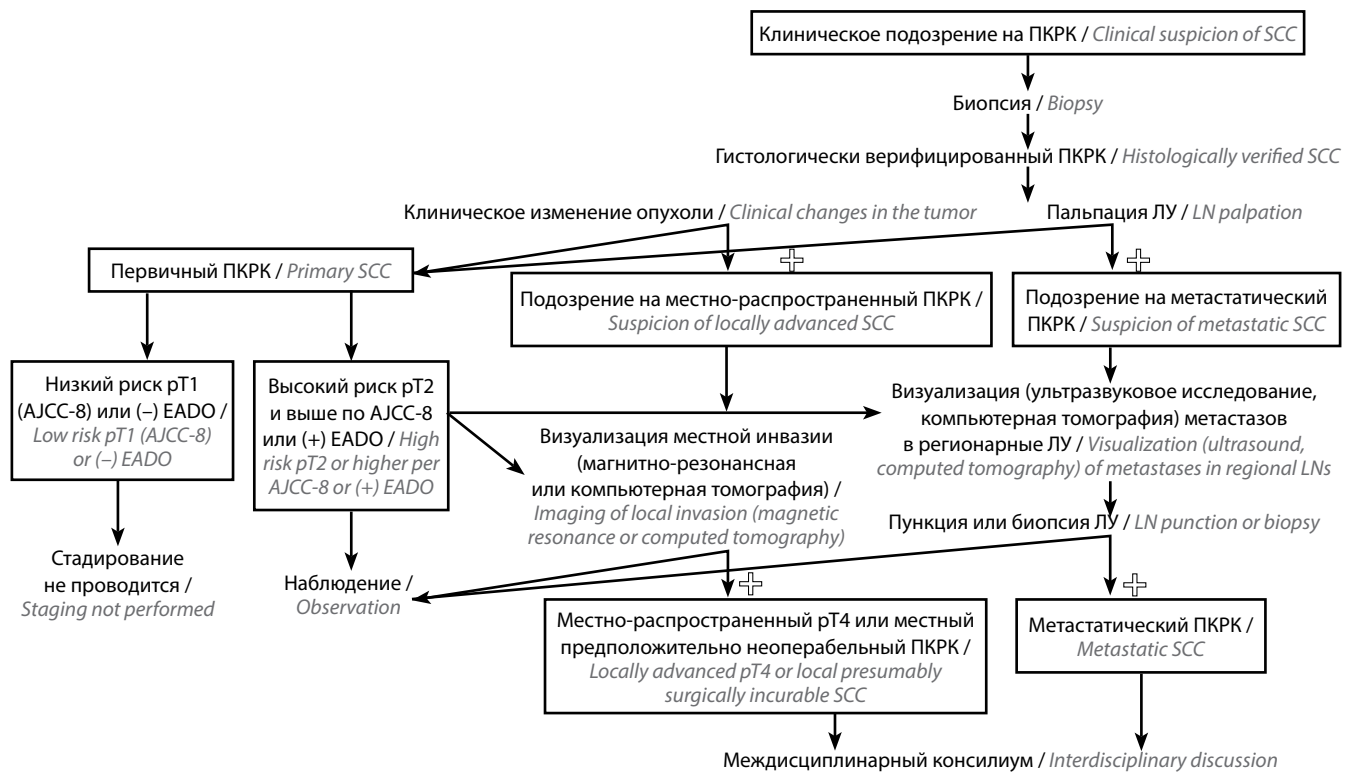


Рис. 1. Алгоритм обследования пациента с плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). ЛУ — лимфатические узлы; AJCC-8 — 8-е издание (2017) руководства Американского объединенного комитета по исследованию рака; EADO — система Европейской ассоциации дерматоонкологов

Fig. 1. Algorithm of examination of a patient with squamous cell carcinoma (SCC). LN — lymph nodes; AJCC-8 — American Joint Committee on Cancer 8th edition staging system; EADO — European Association of Dermatooncology system

такие как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) или позитронная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), более чувствительны, чем клиническое обследование [59–62]. Исследование с участием 44 пациентов с плоскоклеточным раком вульвы и подозрением на метастазы в паховых ЛУ показало, что УЗИ — более чувствительный метод визуализации, чем КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ), но менее специфичный [63]. Поскольку метастазы ПКРК в ЛУ могут быть более поверхностными и легко обнаруживаются при помощи УЗИ, оно может быть многообещающим и рентабельным минимально инвазивным методом диагностики для стадирования по критерию N [60].

Методы визуализации местно-распространенных опухолей и отдаленных метастазов

Для стадирования распространенного ПКРК необходимо проведение междисциплинарного онкологического консилиума с участием врача-радиолога для оптимизации использования методов визуализации. При распространенных опухолях или при подозрении на вовлечение подлежащих анатомических структур (орбитальная инвазия, ПНИ) могут потребоваться дополнительные методы визуализации, такие как КТ или МРТ, для точной оценки размера опухоли и предпо-

лагаемого метастатического распространения [64–67]. МРТ предназначена для визуализации внутричерепных поражений, ПНИ [60], а также для визуализации инвазии опухоли в окружающие мягкие ткани [65, 67]. КТ и ПЭТ-КТ — превосходные методы обнаружения отдаленного метастатического поражения [67] (см. рис. 1). Важный вопрос заключается в том, влияет ли выбор радиологического метода на подход к лечению. Ретроспективное исследование эффективности лучевой диагностики стадий T2b и T3 по системе BWH у 45 пациентов с ПКРК показало, что КТ (79 %) точнее, чем ПЭТ-КТ или МРТ. В это исследование не включены пациенты, прошедшие УЗИ. Визуализация повлияла на тактику ведения у 16 (33 %) пациентов [62].

Биопсия сторожевого лимфатического узла

Биопсия сторожевого лимфатического узла (БСЛУ) у пациентов с ПКРК направлена на выявление метастазов, раннее удаление которых может значительно улучшить прогноз. Систематический обзор 16 исследований, выполненный С. Navarrete-Dechent и соавт., сообщает о 13,9 % истинных результатов БСЛУ (32231 пациент) и 4,6 % ложноотрицательных заключений [68]. Однако опубликованные исследования включают небольшое количество пациентов [69–73]. В обзоре

литературы J.E. Allen, L.B. Stolle сообщили о чувствительности 79 %, специфичности 100 % и прогностической ценности отрицательного результата 96 % [74]. Согласно выводам систематического обзора Tejera-Vaquerizo и соавт. (23 исследования), положительные результаты БСЛУ получены у 8 % пациентов с ПКРК. В метаанализе A.R. Schmitt и соавт. (19 исследований, 130 пациентов с неаногенитальным ПКРК) оценена возможность определения стадии в качестве предиктора результатов БСЛУ. Выявлено микроскопическое вовлечение сторожевого ЛУ у 12,3 % пациентов, во всех случаях размер опухоли превышал 2 см [75]. Частота выявления пораженного сигнального ЛУ возрастала с увеличением стадии опухоли от 0 % при опухолях T1 по AJCC до 60 % при опухолях T4 по AJCC и достигала 7,1 % при опухолях T2a по BWH, 29,4 % при опухолях T2b по BWH и 50 % при опухолях T3 по BWH [75]. В систематическом обзоре A.S. Ross, C.D. Schmults упомина-

ется, что побочные эффекты БСЛУ редко выявлялись в исследованиях [76]. Таким образом, БСЛУ в настоящее время не может быть строго рекомендована при инвазивном ПКРК, кроме случаев, требующих судебной экспертизы, в силу отсутствия доказательств реальной прогностической ценности [68, 74, 76, 77].

Хирургическое лечение

Оптимальным методом лечения ПКРК высокого риска является хирургический, предпочтительна микрографическая техника Моса [78], но ее применение не всегда возможно. К альтернативным вариантам относятся широкое иссечение, хирургическое лечение в сочетании с адъювантной ЛТ и радикальная ЛТ (рис. 2).

Лучшей тактикой при ПКРК с метастазами в ЛУ считается хирургическое лечение в сочетании с адъювантной ЛТ [79]. За очень редким исключением комбинированное лечение оказывает положительный

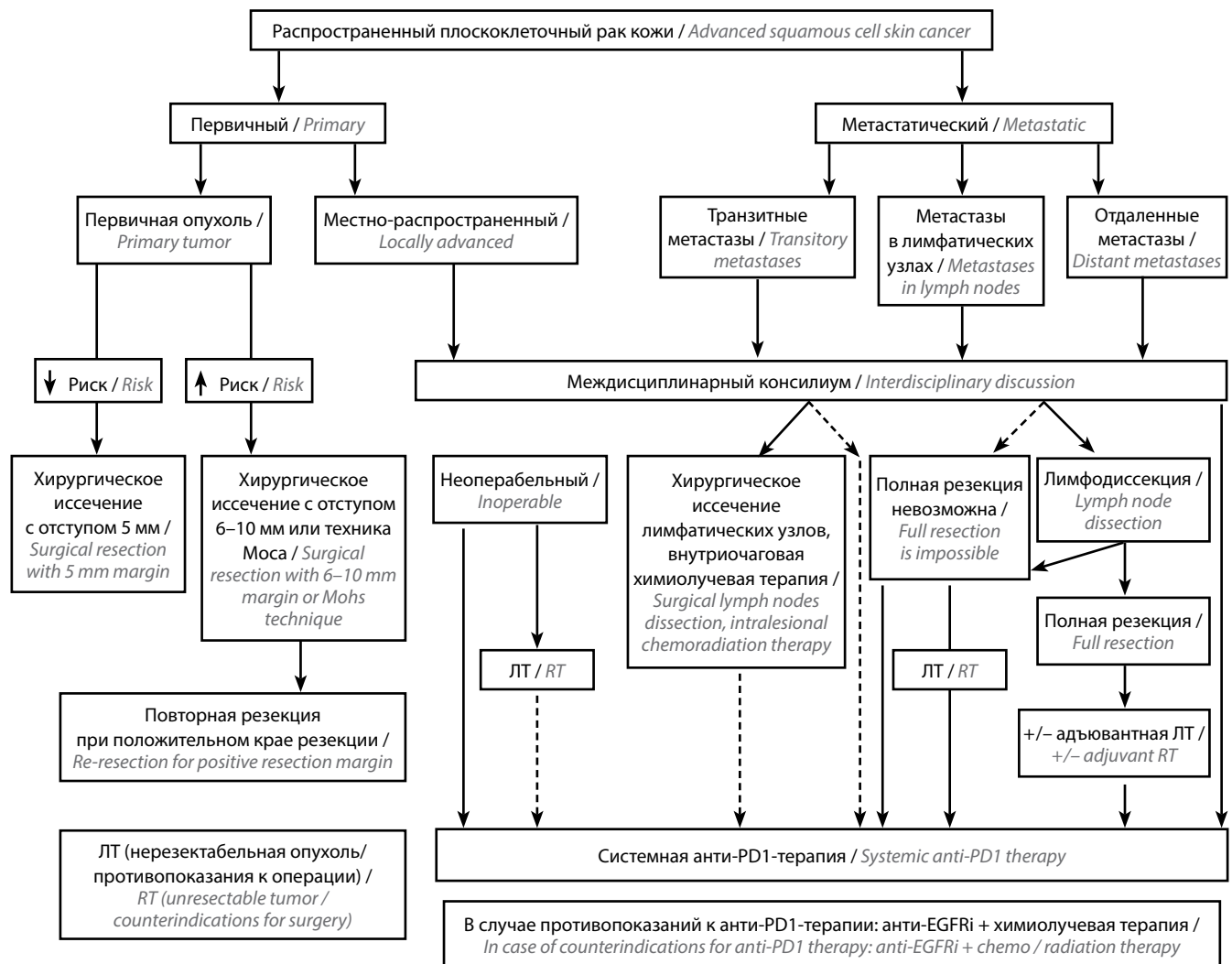


Рис. 2. Алгоритм выбора стратегии лечения пациента с плоскоклеточным раком кожи. ЛТ – лучевая терапия

Fig. 2. Algorithm of selection of treatment strategy for a patient with squamous cell carcinoma. RT – radiation therapy

эффект и не показано только пациентам с поражением 1 ЛУ без экстракапсулярного распространения [80]. Установлено, что сочетание хирургического лечения с адъювантной ЛТ улучшает локорегионарный контроль и выживаемость.

При невозможности хирургического лечения (например, при местно-распространенных формах, тяжелой соматической патологии или отказе пациента от хирургии) или в случаях, когда при операции могут образоваться обширные обезображивающие дефекты, методом выбора считается ЛТ. Как вспомогательный метод после первичного хирургического лечения с целью снижения риска рецидива назначается адъювантная терапия (системная или лучевая). Варианты системной терапии распространенного ПКРК включают иммунотерапию, применение ингибиторов EGFR, химио- и электрохимиотерапию. Препарат на основе антител, запрограммированных на блокировку рецептора PD-1 — семиплимаб — был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) США в 2018 г., а также Европейским агентством по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2019 г. для лечения пациентов с метастатическим и местно-распространенным ПКРК, которым не показано радикальное хирургическое лечение и ЛТ по радикальной программе [81, 82]. Это единственный одобренный препарат для системной терапии ПКРК. Ранее использовались препараты платины. Есть сообщения о лечении распространенного ПКРК ингибиторами EGFR, в большинстве исследований использовался цетуксимаб, но результаты неоднозначны ввиду неоднородности и небольшой величины выборки пациентов. Возможно сочетанное применение цетуксимаба и ЛТ или химиотерапии [83]. Для всех пациентов с запущенными формами необходим мультидисциплинарный подход. Следует поощрять участие пациентов в клинических исследованиях, принимая во внимание ограниченность возможности использования имеющихся схем у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями из-за токсичности. Ретроспективное исследование Немецкой дерматологической онкологической группы с участием 190 пациентов с распространенным ПКРК продемонстрировало, что 59 % пациентов с местно-распространенным ПКРК не получали терапию после постановки диагноза, и только 32 пациента (29 случаев метастатического рака, 3 — местно-распространенного) прошли системную противоопухолевую терапию [84]. Для рецидивов ПКРК применима та же тактика ведения, что и для первичного ПКРК.

Хирургическое лечение первичного ПКРК. Возможно проведение традиционного хирургического вмешательства с безопасными краями резекции и операции под микрографическим контролем. Последняя обес-

печивает наивысшую частоту резекции R0 (>90 %), низкую частоту рецидивов (0–4 %) по сравнению с традиционной хирургией (3,1–8,0 %) [85–91]. Описаны следующие варианты техники Моса с исследованием интраоперационно замороженных срезов или с исследованием парафиновых срезов («медленная» техника Моса, 3D-гистология, полная оценка близких и отдаленных краев резекции). Эти время- и трудозатратные техники используются у пациентов с опухолями высокого риска, обеспечивают максимально радикальную резекцию при оптимальной анатомо-функциональной сохранности. Возможность ложноотрицательных краев резекции при исследовании интраоперационных замороженных срезов требует последующего подтверждения путем исследования парафиновых срезов [92, 93]. Дефекты, получаемые в результате резекции опухоли, часто требуют проведения реконструктивных операций (закрытия перемещенным или свободным лоскутом). Реконструкцию рекомендовано выполнять только после получения гистологического подтверждения отрицательных краев резекции. Хирургическое лечение опухолей, требующих широкого иссечения, должно выполняться специалистами с соответствующими навыками выполнения реконструктивных операций (в области дерматохирургии, пластической хирургии, хирургии головы и шеи).

Стандартное иссечение с послеоперационной оценкой краев резекции. Хирургическое иссечение опухоли в пределах клинически здоровых тканей с послеоперационной оценкой краев резекции — стандарт лечения инвазивного ПКРК [91]. Иссечение в пределах здоровых тканей с гистологически подтвержденными отрицательными краями резекции необходимо для минимизации риска локальных рецидивов и метастазирования [89, 94, 95]. В большинстве случаев выполняется исследование поперечных срезов парафиновых блоков, а в случаях ПКРК высокого риска предпочтительна интраоперационная оценка замороженных срезов. Несмотря на то что интраоперационная оценка замороженных срезов всего удаленного материала считается точным экспресс-методом, обеспечивающим низкую частоту осложнений при радикальном удалении опухоли лица, стоит учитывать вероятность ложноотрицательных результатов, что диктует необходимость подтверждения путем исследования парафиновых срезов [96]. Безопасные границы резекции определяются с учетом возможности субклинического распространения и риска рецидива [97], которые обусловлены факторами высокого риска, в том числе клиническими (диаметр опухоли >2 см, локализации высокого риска), гистологическими (толщина >6 мм или распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки, ПНИ, низкая степень дифференцировки, десмоплазия), и факторами, связанными с пациентом (иммуносупрессия, пожилой возраст) (по EADO). Проспективные

исследования показали, что при хирургическом иссечении плоскоклеточных карцином диаметром <2 см низкого риска (четко определяемых клинически) отступ 4 мм обеспечивает излечение в 95–97 % случаев [98, 99]. Тем не менее небольшой размер опухоли не точно отражает истинную степень ее злокачественности, и дополнительные гистологические характеристики могут повышать риск вовлечения краев резекции даже при небольших опухолях [100]. Таким образом, в руководствах предлагается использовать следующие поля: от 4 до 6 мм для опухолей без признаков высокого риска [95, 101–103]. Европейский консенсус предлагает отступ в 5 мм для очагов низкого риска (см. рис. 2). Несмотря на то что при хирургическом лечении ПКРК высокого риска рекомендован более широкий отступ (чем при ПКРК низкого риска), в настоящее время не существует единых стандартов безопасных границ. В руководстве Американской академии дерматологии (American Academy of Dermatology, AAD) и руководстве NCCN рекомендуется более широкий край резекции при ПКРК высокого риска, но без дальнейшей детализации, в первую очередь из-за высокой вариативности характеристик, определяющих высокий риск, опухоль- или пациентспецифических факторов [104, 105]. В других руководствах отступ варьирует от 6 до 13 мм или предпочтение отдается микрографическому методу [101, 103, 106–109].

При опухолях, максимальный клинический диаметр которых превышает 2 см, и/или при наличии других факторов высокого риска требуется отступ ≥ 5 мм [98]. Европейский консенсус устанавливает безопасный отступ 6–10 мм для ПКРК высокого риска. В силу отсутствия сообщений о прогностической эффективности оценки факторов риска не могут быть даны специфические рекомендации относительно клинически безопасных границ, но величина отступа должна варьировать в пределах 6–10 мм и основываться на индивидуальной оценке рисков, опухоль- и пациентспецифических факторов. Пациентам с множественными инвазивными ПКРК (например, на коже тыльной стороны кистей или коже скальпа) как эффективный метод лечения может быть предложено иссечение пораженного участка единым блоком с последующей трансплантацией кожи. Иссекают также подкожно-жировую клетчатку (вместе с *galea aponeurotica* в зоне скальпа) с сохранением перихондрия или надкостницы при условии, что эти структуры не поражены опухолью [102]. При положительных краях резекции в операбельных случаях проводится повторное иссечение. Если края резекции оказались меньше, чем рекомендуемые на основании гистологического заключения безопасные границы, необходимость более широкого иссечения должна быть рассмотрена после оценки сокращения тканей (см. рис. 2).

Хирургия с микрографическим контролем. Микрографическая хирургия — собирательный термин, ис-

пользуемый для обозначения хирургических техник удаления карцином кожи. Все эти техники включают чередование этапов иссечения и выполнения горизонтальных срезов ткани после с исследованием их под микроскопом до тех пор, пока все края резекции не станут свободными от опухолевых клеток. В Европе используются 2 метода: микрографическая хирургия и 3D-гистология [92], в первом случае готовят замороженные срезы, во втором — парафиновые блоки с разнообразными модификациями срезов [93]. Не проводились рандомизированные исследования, в которых сравнивались результаты операций с микрографическим контролем или других 3D-технологий с результатами традиционного хирургического иссечения ПКРК [91]. Однако проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали важность микрографической техники в лечении опухолей головы и шеи [85–88, 91]. Совсем недавно 2 ретроспективных исследования подтвердили ее значение для предотвращения местных рецидивов. В исследовании 647 случаев ПКРК высокого риска было выявлено 19 (2,9 %) местных рецидивов, 31 (4,8 %) случай метастазов в ЛУ, 7 (1,1 %) случаев отдаленных метастазов и 7 (1,1 %) болезнь-специфических случаев смерти [89]. Низкая степень дифференцировки и распространение за пределы подкожно-жировой клетчатки были ассоциированы с местными рецидивами, метастазами в ЛУ, болезнь-специфической смертью. Другое ретроспективное исследование с участием 579 пациентов (672 плоскоклеточных карциномы головы и шеи: в 380 случаях проведена операция с микрографическим контролем, в 292 — стандартная резекция) показало, что после операций с микрографическим контролем частота рецидивов ниже (3 %), чем после традиционной резекции ПКРК головы и шеи (8 %) с поправкой на размер опухоли и глубокую инвазию [90]. Преимущество микрографической техники заключается в том, что удаление опухоли и необходимая реконструкция могут быть выполнены одномоментно.

Хирургическое лечение метастазов в регионарных ЛУ.

Данные о тактике ведения пациентов при метастазах ПКРК в регионарных ЛУ ограничены и получены в основном в исследованиях с включением случаев плоскоклеточного рака слизистой оболочки органов головы и шеи [110]. Вероятно, пациентам с метастазами ПКРК в ЛУ показано хирургическое лечение, аналогичное таковому в случаях другого рака кожи (меланомы или карциномы Меркеля). При всех опухолях, не поддающихся хирургическому лечению (при наличии пациентспецифических факторов или невозможности резекции R0), решение о выборе хирургической тактики должно приниматься на междисциплинарном онкологическом консилиуме. Лечебная диссекция регионарных метастазов в ЛУ, выявленных клинически или при последующей визуализации, является предпочтительной хирургической тактикой [95, 105, 108, 111–119].

Должна быть выполнена радикальная диссекция пораженных участков. Объем операции определяется на онкологическом консилиуме. При метастазах в подмышечных ЛУ должны быть удалены 3 группы подмышечных ЛУ. В случаях пахового метастазирования удаляют поверхностные и глубокие паховые ЛУ. Метастазы в шейных ЛУ требуют диссекции 5 групп ЛУ. При вовлечении околоушной слюнной железы, помимо поверхностной паротидэктомии, дополнительно выполняют шейную лимфодиссекцию, так как проведение самостоятельной ЛТ обеспечивает более низкие показатели болезнь-специфической выживаемости [120]. Неизвестно, влияет ли селективность метода на бессобытийную выживаемость и общую выживаемость. Профилактическая лимфодиссекция не рекомендуется при лечении пациентов с ПКРК без подтверждения метастазирования в ЛУ из-за низкой частоты метастазирования в ЛУ, тяжелых для пациента последствий лимфодиссекции и ограниченности доказательств ее необходимости пациентам с плоскоклеточным раком слизистой оболочки органов головы и шеи [121, 122]. Метаанализ 17 исследований с участием пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в околоушных слюнных железах без каких-либо клинически обнаруживаемых заболеваний шеи показал, что общая распространенность составила 22,5 %. Авторы предположили, что плановая шейная лимфодиссекция рекомендована пациентам с метастатическим плоскоклеточным раком околоушной железы из-за распространенности скрытых заболеваний шеи. Уровень диссекции определяется на междисциплинарном консилиуме [123].

Лучевая терапия

Лучевая терапия относится к радикальным вариантам лечения ПКРК, однако в качестве самостоятельного метода чаще назначается пациентам старше 45 лет либо пациентам с наличием противопоказаний к операции, что связано как с высокой эффективностью хирургического лечения у молодых пациентов, так и с теоретическим риском развития радиоиндуцированных новообразований у больных при значительной ожидаемой продолжительности жизни. Приоритетным считается облучение первичных опухолей центральной зоны лица, вокруг носа и глаз в случае ожидаемого неудовлетворительного косметического результата оперативного вмешательства. Лучевое лечение не рекомендовано при инвазии в хрящ или при поражении кожи над хрящом, например кожи ушной раковины. Относительным противопоказанием считается предшествующая трансплантация сердца или почки в связи с повышенным риском появления новых опухолей кожи.

Лучевое лечение ПКРК обеспечивает 5-летнюю выживаемость на уровне 90 %, а также хороший косметический результат (более чем у 80 % больных). От-

мечается хорошая переносимость терапии, а постлучевые осложнения встречаются редко. К возможным отсроченным побочным эффектам относятся телеангиэктазии, атрофия кожи, гипопигментация, алопеция, некроз кожи (3 %), остеорадионекроз (1 %), хондрит/некроз хряща (крайне редко при фракциях <3 Гр). Особое внимание нужно уделять возможному развитию синдрома сухого глаза при облучении опухоли в непосредственной близости от слезной железы и ее протока.

Показания к самостоятельной ЛТ или химиолучевой терапии:

- неоперабельность пациента (ввиду соматического состояния, возраста, риска, связанного с анестезией);
- нерезектабельность опухоли;
- высокий риск нерадикальной операции (ввиду глубокой инвазии опухоли, особенно при локализации во внутреннем углу глазной щели, носогубной складке, постурикулярной области);
- потенциально неудовлетворительный косметический результат операции, в том числе из-за массивного поверхностного опухолевого поражения (требующего удаления носа, энуклеации глаза, ампутации уха, значительной по объему операции на губе);
- множественные очаги поражения кожи;
- отказ пациента от операции.

Высокая эффективность ЛТ была доказана в нескольких крупных исследованиях. Так, в публикации В. Hernandez-Machin и соавт. проанализирован опыт лечения 106 пациентов с ПКРК и продемонстрированы показатели 5- и 15-летнего локального контроля 93 и 79 % соответственно. При этом 97 % опухолей локализовались в области головы и шеи.

В исследовании А.В. Cognetta и соавт. проанализированы результаты самостоятельного лучевого лечения 994 больных ПКРК; частота достижения 5-летнего локального контроля составила 94 %. При поражении размером >2 см значительно возрастал риск рецидива.

При местно-распространенном опухолевом поражении и отказе от операции возможно проведение одновременной химиолучевой терапии с использованием препаратов платины либо цетуксимаба. Так, в проспективном одноцентровом исследовании II фазы 14 пациентов получали цисплатин в дозе 40 мг/м² или карбоплатин (AUC 2) в сочетании с ЛТ с общей дозой 70 Гр в 35 фракциях. Внушает надежду, что все пациенты, кроме одного, смогли завершить ЛТ, а 42 % из них также прошли плановую химиотерапию. Токсичность была приемлемой, а частота полного ответа составила 57 % (8 из 14 пациентов), еще у 2 (14 %) пациентов полный ответ был достигнут после паллиативной хирургической операции. Общая выживаемость в течение 3 лет составила 54 %.

Лучевая терапия часто проводится в адъювантном режиме при лечении ПКРК высокого риска рецидивирования, например образований размером >2 см

с ПНИ, локализующихся в области высокого риска. В исследовании M.J. Veness и соавт. 74 австралийских пациента с метастазами ПКРК в шейных ЛУ, прошедшие хирургическое лечение в комбинации с адъювантной ЛТ отличала более низкая частота рецидивов (15 % против 77 %) и более высокая 3-летняя бессобытийная выживаемость (70 % против 45 %) по сравнению с пациентами, перенесшими только хирургическое лечение [79]. Позднее J.T. Wang при анализе 122 случаев в Австралии показал 5-летнюю общую выживаемость 66 % на фоне адъювантной ЛТ по сравнению с 27 % при самостоятельном хирургическом [118].

Особое внимание следует уделять такому показанию к послеоперационной ЛТ, как ПНИ, являющаяся маркером неблагоприятного исхода даже при агрессивном хирургическом и лучевом лечении. Наиболее часто поражаются тройничный (V) и лицевой (VII) нервы, которым следует уделять особое внимание при выборе объема операции и послеоперационной ЛТ.

Систематический обзор P.S. Karia и соавт. (1818 случаев ПКРК) позволил выявить 4 основных фактора риска рецидива опухоли: размер опухоли ≥ 2 см, низкая степень дифференцировки, ПНИ ($\geq 0,1$ мм) и инвазия в жировую клетчатку. Так, 10-летний риск локального рецидива при отсутствии факторов составил 0,6 %, при 1 факторе — 5 %, при 2–3 факторах — 21 %, при 4 факторах — 67 % [64].

Показания к послеоперационной ЛТ:

- положительный край резекции;
- ПНИ;
- лимфоваскулярная инвазия;
- T3 с размером первичной опухоли >3 см;
- T4;
- регионарное метастазирование;
- исходное поражение кожи над околоушной слюнной железой.

Противопоказания к ЛТ:

- системные заболевания кожи (склеродермия и др.);
- локализация опухоли в ранее облученной области;
- локализация опухоли в области послеожогового рубца;
- локализация в плохо кровоснабжаемой и/или регулярно травмируемой области.

Относительные противопоказания к ЛТ:

- инвазия опухоли в хрящ, сустав, кость;
- возраст <45 лет ввиду риска развития отсроченного постлучевого косметического дефекта (через 5–10 лет) и/или радиоиндуцированной опухоли;
- локализация опухоли в волосистой части (скальп, бровь) ввиду возможной необратимой эпиляции;
- локализация во внутреннем углу глаза ввиду риска развития синдрома сухого глаза или стеноза носослезного канала;
- локализация на верхнем веке ввиду риска кератинизации конъюнктивы;
- локализация в области, подверженной инсоляции.

Также ЛТ может проводиться при рецидивах и в качестве паллиативного средства, например при местно-распространенном характере роста, в том числе при метастатическом поражении регионарных ЛУ.

Схемы и методики ЛТ. При облучении опухолей головы и шеи требуется иммобилизация с помощью фиксирующих устройств (маски, подголовника, рамки и т. п.). Применяются также различные индивидуальные приспособления для оптимизации распределения доз в мишени и защиты здоровых тканей (маски со свинцовыми/алюминиевыми и другими вкладками, болюс 0,5–1,0 см и др.) (рис. 3).

При выборе мишени исходно определяется макрообъем опухоли (gross tumor volume) как область первичного опухолевого поражения или ложе удаленной опухоли/регионарных метастазов. Далее в зависимости от локализации мишени и наличия факторов риска (например, ПНИ) для определения клинического объема мишени (clinical target volume) требуется дополнительный отступ от границ макрообъема опухоли 3–20 мм. При формировании конечного объема облучения (planning tumor volume) с учетом точности подведения дозы также необходим отступ от клинического объема мишени 3–5 мм (рис. 4).

В зависимости от объема и формы мишени облучения, а также от ее расположения могут проводиться электронно-лучевая терапия, близкофокусная рентгенотерапия, а также фотонная терапия (рекомендована ЛТ с модуляцией интенсивности). С учетом глубины расположения облучаемого объема применяют ионизирующее излучение различных энергий. Мишень должна получить 90–95 % дозы в зависимости от типа излучения.

Стандартной схемой ЛТ при ПКРК является подведение суммарной дозы 60–66 Гр к области опухолевого поражения в 30–33 фракциях (фракция 2 Гр). При профилактическом облучении регионарных лимфоколлекторов (при ПКРК высокого риска) подводят суммарную дозу 50 Гр (фракция 2 Гр) ипсилатерально (при латерализованной опухоли), либо билатерально (при поражении центральных отделов головы и шеи). Альтернативные схемы облучения представлены в таблице.

Альтернативное лечение отдельных случаев первичного плоскоклеточного рака

Кюретаж и электродиссекция. Не проводились проспективные исследования, в которых сравнивался бы кюретаж и электродиссекция с другими методами лечения. В системном обзоре сообщается о низкой частоте рецидивов после лечения опухолей небольших размеров (<2 см) [91]. Консенсус экспертов AAD сообщает, что кюретаж и электродиссекция могут рассматриваться как вариант лечения небольших опухолей низкого риска (по системе NCCN) [95, 105]. Кюретаж

Схемы фракционирования при проведении лучевой терапии плоскоклеточного рака кожи

Fractionation schemes for radiation therapy of squamous cell carcinoma

Схема Scheme	Показания Indications
8 Гр (1 фракция) 8 Gy (1 fraction)	Паллиативная ЛТ Palliative RT
12–20 Гр (1 фракция) 12–20 Gy (1 fraction)	Мишень размером <3 см (если неважен косметический результат) либо паллиативная ЛТ Target below 3 cm (when cosmetic result is unimportant) or palliative RT
20 Гр (5 фракций) за 1 нед 20 Gy (5 fractions) in 1 week	Паллиативная ЛТ Palliative RT
24 Гр (2 фракции с разницей в 5 нед) 24 Gy (2 fractions within 5 weeks)	Мишень размером <5 см (у пожилых ослабленных пациентов или если неважен косметический результат) Target below 5 cm (in older weaker patients/when cosmetic result is unimportant)
30–35 Гр (5 фракций) за 1 нед 30–35 Gy (5 fractions) in 1 week	Мишень размером <2 см (за исключением случаев близости хряща) Target below 2 cm (except for closeness to cartilage)
36 Гр (6 фракций) за 6 нед 36 Gy (6 fractions) in 6 weeks	Паллиативная ЛТ Palliative RT
Брахитерапия 40–45 Гр (8–10 фракций) по 2 фракции в нед. Возможны альтернативные индивидуальные режимы фракционирования доз излучения (до 90–120 Гр за 3–5 фракций) Brachytherapy 40–45 Gy (8–10 fractions), 2 fractions per week. Alternative individualized fractionation regimens of radiation doses are possible (up to 90–120 Gy in 3–5 fractions)	Поверхностно расположенные опухоли Superficial tumor
45 Гр (10 фракций) за 2 нед. У пожилых истощенных пациентов допустимо проведение курса за 3 нед 45 Gy (10 fractions) in 2 weeks. In older emaciated patients a 3-week course is acceptable	Мишень размером <5–6 см Target below 5–6 cm
50 Гр (15 фракций) за 3 нед 50 Gy (15 fractions) in 3 weeks	Мишень размером <2 см Target below 2 cm
50 Гр (20 фракций) за 4 нед 50 Gy (20 fractions) in 4 weeks	Послеоперационная ЛТ Postsurgical RT
55 Гр (20 фракций) за 4 нед 55 Gy (20 fractions) in 4 weeks	Мишень размером до 5–6 см Target below 5–6 cm
60–66 Гр (30–33 фракции за 6,0–6,5 нед) 60–66 Gy (30–33 fractions in 6.0–6.5 weeks)	Схема имеет преимущество в случае близости радиочувствительных здоровых тканей, особенно при размерах мишени >6 см. Самостоятельная или послеоперационная ЛТ (60 Гр при R (–) и ECE (–), 66 Гр при R (+), ECE (+) The scheme is beneficial in case of closeness to radiosensitive healthy tissues, especially if the target is > 6 cm. Self-contained or postsurgical RT (60 Gy for R (–) and ECE (–), 66 Gy for R (+), ECE (+)
60–64 Гр (30–32 фракции) 60–64 Gy (30–32 fractions)	Опухоль размером <2 см Tumor below 2 cm

Примечание. ЛТ – лучевая терапия.

Note. RT – radiation therapy.

и электродиссекция (2 цикла) могут применяться и в отдельных случаях множественных ПКРК, но хирургическое иссечение, безусловно, надежнее этого «слепого» метода. Локализация поражения на коже с терминальными волосами (коже головы, лобка, подмышечных

впадин, в области бороды и усов у мужчин) исключает возможность использования кюретажа и электродиссекции [95, 105].

Криохирургия, лазерное воздействие, фотодинамическая терапия. При выборе тактики ведения пациентов

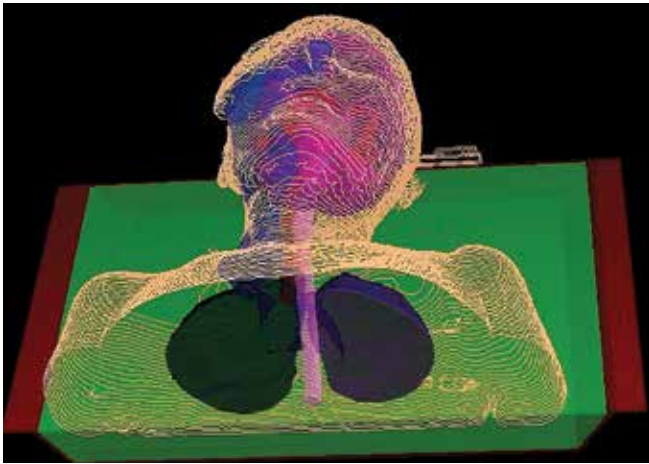


Рис. 3. Внешний контур при планировании послеоперационной лучевой терапии местно-распространенного рака кожи T2N1M0 (данные отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена)

Fig. 3. External perimeter during planning of postsurgical radiation therapy of locally advanced T2N1M0 skin cancer (data from the Radiation Therapy Department of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute)

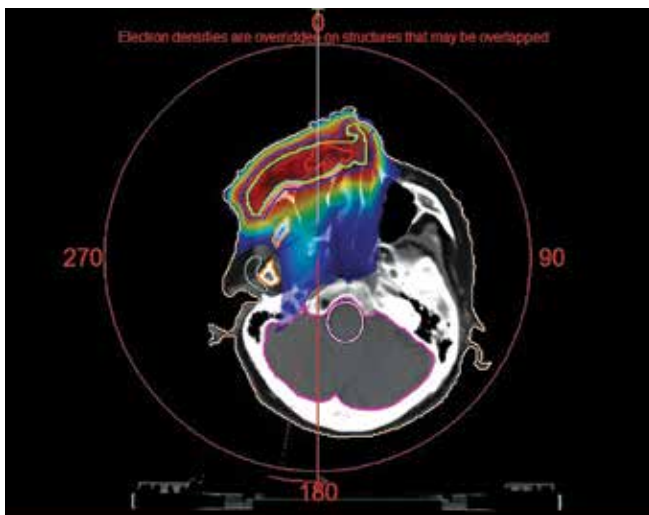


Рис. 4. Распределение доз ионизирующего излучения в области ложа удаленной опухоли с болусом у больной раком кожи T2N1M0 (данные отдела лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена)

Fig. 4. Distribution of ionizing radiation doses in the area of distant tumor bed with a bolus in a female patient with T2N1M0 skin cancer (data from the Radiation Therapy Department of the P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute)

с ПКРК предпочтение отдается хирургии, так как рецидивы после попыток применения других деструктивных методов могут потребовать хирургического вмешательства в других масштабах. Доказательства эффективности фотодинамической терапии в лечении инвазивного ПКРК недостаточны для выбора этого метода [124]. При систематическом обзоре и объединенном анализе обзорных исследований сделано

заключение о низкой частоте рецидивов после криотерапии, но большинство включенных в анализ опухолей были небольшими и относились к группе низкого риска, а качество доказательств было низким [91]. Руководство AAD заявляет, что криохирургия может быть рассмотрена в случаях ПКРК низкого риска, когда применение более эффективных методов лечения противопоказано или трудноосуществимо, но это редкое явление [105]. Тем не менее в отдельных случаях ПКРК низкого риска пациентам с распространенным процессом может быть предложена криотерапия [125, 126].

Внутриочаговое введение цитостатических препаратов. При кератоакантомах с типичными клиническими признаками введение внутрь очага поражения цитостатических препаратов (метотрексата, 5-фторурацила или блеомицина, или интерферона) может рассматриваться как метод уменьшения рубцевания при самостоятельном заживлении поражения [127–129]. Если полный регресс не достигнут, опухоль следует удалить хирургически с целью исключения развития риска агрессивного ПКРК.

Адьювантная системная терапия

Нет достоверных доказательств эффективности адьювантной системной терапии локализованного ПКРК после резекции R0 [130–135]. Адьювантная терапия 13-цисретиновой кислотой и интерфероном не отдавала возникновение рецидива или новой первичной опухоли [133]. Адьювантная химиотерапия (пероральный прием капецитабина и применение других системных цитотоксических препаратов) или таргетная терапия (ингибиторами EGFR) не входит в общепринятые рекомендации, поскольку отсутствуют доказательства эффективности, основанные на данных о выживаемости [134]. В ретроспективном исследовании с участием пациентов с резецированной карциномой высокого риска сравнивали результаты ЛТ в сочетании с применением цетуксимаба ($n = 29$) и ЛТ как самостоятельного метода ($n = 39$). Комбинированная терапия повышает безрецидивную выживаемость по сравнению с самостоятельной ЛТ (2-летняя 72 и 53 %, 5-летняя 66 и 29 % соответственно) [135]. В настоящее время нет достоверных доказательств эффективности адьювантной системной терапии ПКРК, но продолжаются клинические испытания препаратов семиплимаб и пембролизумаб.

Неоадьювантная терапия

Неоадьювантная терапия направлена на уменьшение размера опухоли до операции с целью сокращения размеров хирургического дефекта и облегчения реконструкции. Количество исследований неоадьювантной терапии ингибиторами рецептора EGFR мало, и они проведены на небольших выборках [133–136]. Неоадьювантная терапия в данный момент не может быть

рекомендована в силу отсутствия адекватных доказательств. Ожидается публикация результатов неoadъювантной терапии семиплимабом.

Лечение транзитных метастазов

Сателлитные, или транзитные метастазы подлежат хирургическому удалению, если их количество, размер и локализация позволяют провести радикальное лечение. По данным анализа серии клинических наблюдений, адъювантная ЛТ может быть полезной в таких случаях [137]. При множественных неоперабельных метастазах на конечностях ранее единственным вариантом была ампутация всей конечности; в настоящее время нет достоверных доказательств влияния ампутации на прогноз и доступны местные и системные альтернативные методы лечения, позволяющие предотвратить увечья [138]. Методы местного лечения – ЛТ, внутриочаговая химиотерапия (5-фторурацилом, блеомицином или метотрексатом), внутриочаговое введение рекомбинантного интерферона α , электрохимиотерапия или изолированная перфузия конечностей [139, 140]. Системное лечение проводят пероральными ретиноидами, препаратами платины, ингибиторами EGFR и анти-PD-1-иммунными препаратами [141]. Семиплимаб (анти-PD-1-агент) – единственный препарат, одобренный для этих целей [81, 82]. В случаях ятрогенной иммуносупрессии должна быть рассмотрена возможность уменьшения дозы или отмены иммунодепрессантов [7].

Системная терапия распространенного плоскоклеточного рака кожи

Ингибиторы контрольных точек. До недавнего времени системная терапия не была официально одобрена для лечения метастатического ПКРК. Подобно другим УФ-индуцированным типам рака кожи, ПКРК входит в число онкологических заболеваний с высокой частотой соматических мутаций [142], и мутировавшие белки могут выступать в качестве новых антигенов, которые может распознавать иммунная система [143]. Результаты иммуногистохимических исследований показали, что уровень экспрессии PD-L1 в клетках ПКРК повышается по сравнению с уровнем в нормальных клетках кожи, но не коррелирует с клиническим ответом [144]. Иммунные ингибирующие молекулы были обнаружены в микроокружении ПКРК [145, 146]. В клиническом испытании I–II фазы, недавно опубликованном A. Lee и соавт., 193 пациента с местно-распространенным или метастатическим ПКРК получали ингибитор PD-1 семиплимаб в дозе 3 мг/кг или 350 мг каждые 2 нед внутривенно. Ответ на терапию оценивали каждые 8 нед. Были исключены пациенты, перенесшие трансплантацию органов, пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями или любыми иммуносупрессивными состояниями. На-

лучший общий ответ составил 50 % в фазе II (при этом в 7,7 % случаев был достигнут полный ответ). Показатели ответа были примерно одинаковыми у пациентов с регионарными и отдаленными метастазами. При медиане длительности наблюдения 18,5 мес в I–II фазе медиана безрецидивной выживаемости составила 18,4 мес, общая выживаемость не была достигнута на момент среза данных [141].

В целом отмечалась хорошая переносимость терапии: только 7 % пациентов прекратили лечение по причине побочных эффектов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея (27 %), утомляемость (24 %), тошнота (17 %), запоры (15 %) и сыпь (15 %). У 42 % пациентов были зарегистрированы нежелательные явления III степени или выше по СТСАЕ версии 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, унифицированные терминологические критерии для оценки тяжести нежелательных явлений), они включали диарею, утомляемость, запор, анемию и пневмонит. У 3 из 11 умерших пациентов, участвовавших во II фазе исследования, смерть наступила по причинам, не связанным с лечением [141]. На основании этого исследования семиплимаб был одобрен в сентябре 2018 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [81], а в июле 2019 г. – ЕМА в качестве средства лечения пациентов с метастатическим или местно-распространенным ПКРК, которые не являются кандидатами на хирургическое вмешательство или ЛТ [82]. Утвержденная доза – 350 мг каждые 3 нед в виде внутривенной инфузии длительностью >30 мин [141]. Недавно проведено подобное исследование пембролизумаба [147]. В то время как ингибиторы PD-1 обеспечивают значительно большую частоту ответа по сравнению с любым другими методами терапии метастатического ПКРК, в настоящее время их применение ограничено у пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты после трансплантации органов, при аутоиммунных заболеваниях; нет исчерпывающей информации о пациентах с основным гематологическим онкологическим заболеванием, например хроническим лимфолейкозом [148]. Поскольку такие ограничения встречаются достаточно редко [84], ингибиторы PD-1 в будущем могут стать «золотым стандартом» терапии подавляющего большинства пациентов с местно-распространенным или метастатическим ПКРК. У пациентов после трансплантации почки, с плохим прогнозом и при неприменимости других методов возможно назначение ингибиторов PD-1 при меланоме. По данным систематического обзора, из 57 пациентов с метастатическим раком, перенесших трансплантацию и получавших иммунопрепараты (ниволумаб, пембролизумаб и ипилиумаб), у 37 % началось отторжение органа и 14 % умерли в результате реакции отторжения трансплантата. В обзоре нет данных о применении семиплимаба [148].

Ингибиторы EGFR

В случаях распространенного ПКРК отмечается повышение экспрессии EGFR с частотой 43–100 %, прямо пропорциональной метастатическому риску [149]. Генетическая активация EGFR путем мутации была зарегистрирована в небольшой подгруппе ПКРК (2,5 %) [150]. Доступные таргетные ингибиторы EGFR представлены ингибиторами внеклеточного домена EGFR на основе антител (цетуксимаб, панитумумаб) и низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы (эрлотиниб, gefitinib и lapatinib).

Цетуксимаб — химерный моноклональный препарат человеческих и мышиных антител, ингибирующий EGFR, нацеленных на экстраклеточный домен EGFR и блокирующих внутриклеточную передачу сигналов через RAS/MAP-киназный путь. Цетуксимаб исследован в основном при распространенном ПКРК, панитумумаб оценивался в небольшой группе пациентов [151, 152]. Данные для эрлотиниба, gefitinib и lapatinib крайне ограничены [153, 154].

Цетуксимаб в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией

Цетуксимаб одобрен ЕМА для лечения распространенного и метастатического ПКРК головы и шеи в сочетании с ЛТ и химиотерапией на основе препаратов платины. Цетуксимаб использовался не по инструкции (off-label) самостоятельно [152, 155–157] или в комбинации с ЛТ или терапией цисплатином по поводу распространенного ПКРК в небольших группах пациентов [83, 158–161]. Цетуксимаб считается радиосенсибилизатором, так как оказывает синергический эффект при сочетании с ЛТ [132, 161]. В проспективном исследовании с участием 20 пациентов с местно-распространенным ПКРК сравнивалась эффективность применения цетуксимаба в монорежиме и в комбинации с цисплатином или ЛТ (60–70 Гр). Комбинированная терапия обеспечила более высокую частоту ответа по сравнению с монотерапией цетуксимабом (контроль над заболеванием 92 % против 50 % соответственно и частота ответа 53 % против 33 % соответственно). Однако продолжительность ответа была короткой (общая выживаемость 11,1 мес; бессимптомная выживаемость 5,7 мес) [158]. Еще одно проспективное исследование применения цетуксимаба в сочетании с ЛТ включало 8 пациентов (средний возраст 81 год) с неоперабельным ПКРК. В нем продемонстрирована хорошая переносимость препарата и продолжительный контроль над заболеванием [83]. Ингибиторы анти-EGFR обычно имеют хорошую переносимость по сравнению со стандартной химиотерапией. Самые неблагоприятные побочные эффекты — кожные проявления, которые зависят от дозы и поражают эстетически значимые области, что значительно влияет на качество жизни пациента. Они включают папулопустулезную и угревую

сыпь, обычно появляющуюся в первые 1–2 нед от начала лечения, ксероз, зуд и токсикодермию рук и ногтей [152]. Цетуксимаб может применяться в качестве терапии 2-й линии, после семиплимаба (1-я линия), в сочетании с химиотерапией или ЛТ. Также он может быть рассмотрен в качестве препарата, применяемого перед химиотерапией у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, с плохой переносимостью химиотерапии.

В настоящее время не существует системной химиотерапии, одобренной для пациентов с запущенным ПКРК. В терапии распространенного ПКРК в монорежиме или в сочетании друг с другом применяют препараты платины (например, цисплатин или карбоплатин), 5-фторурацил, блеомицин, метотрексат, адриамицин, таксаны, капецитабин, доксорубицин, гемцитабин и ифосфамид. Данные об эффективности их применения неоднозначны, а выводы ограничены вследствие малого числа пролеченных пациентов, неоднородности схем лечения и критериев оценки результатов [162–168]. Терапия препаратами платины использовалась в качестве стандартной химиотерапии распространенного ПКРК [158, 166]. В недавнем системном обзоре сообщается только о 60 случаях монотерапии цисплатином метастатического ПКРК за 1989–2014 гг. [158]. Полный ответ был получен в 22 % случаев, частичный ответ — в 23 %, клинический ответ в целом получен у 45 % пациентов. Медиана безрецидивной выживаемости пациентов, у которых получен полный ответ, составила 14,6 мес (от 3 до 112 мес) [158]. Полихимиотерапия представляется более эффективной, чем монохимиотерапия, но характеризуется высокой частотой и выраженностью побочных эффектов и плохой переносимостью. Как правило, полный ответ был кратковременным и сопровождался ранним рецидивом.

Электрохимиотерапия

Электрохимиотерапия ПКРК представляет собой методику внутривенного инъектирования цитотоксического агента (обычно блеомицина или цисплатина) с последующим введением игольчатого электрода в опухолевые массы и подачей импульса [169]. Эффективность электрохимиотерапии в отношении контроля заболевания и частоты местного ответа составила от 20 до 70 % [160–173]. Электрохимиотерапия может применяться для снижения скорости прогрессирования опухоли преимущественно за счет предотвращения кровотечения и устранения симптомов, обусловленных массой опухоли. В европейском мультиинституциональном проспективном исследовании EURECA изучена эффективность электрохимиотерапии с блеомицином в 50 случаях ПКРК головы и шеи, не подлежавших хирургическому лечению и химиотерапии/ЛТ (по решению мультидисциплинарного консилиума). В течение 2 мес полный ответ был достигнут в 55 % случаев, частичный ответ — в 24 %, стабилизация заболевания —

в 15 %, прогрессирование — в 4 %. Основные нежелательные явления включали изъязвление кожи, гиперпигментацию и нагноение [174].

Клинические испытания

Пембролизумаб проходит клинические испытания в качестве средства лечения местно-распространенного или метастатического ПКРК, самостоятельно (NCT02964559, NCT03284424) или в сочетании с абесиноставом, фенилгидроксамовой кислотой, ингибитором широкого спектра гистоновой деацетилазы (NCT03590054), цетуксимабом (NCT03082534), онколитическим MG1, экспрессирующим MAGE-A3 (MG1-MAGEA3) и аденовирусной вакциной, экспрессирующей MAGE-A3 (NCT03773744). Оценивается также семиплимаб при рецидиве ПКРК шеи II–IV стадий (NCT03565783) и внутриочаговая терапия рецидивирующего ПКРК (NCT03889912) [175]. Продолжается II фаза исследования, в котором тестируется режим фиксированных доз и альтернативных интервалов дозирования семиплимаба (NCT02760498). Испытываются ингибиторы PD-1 в качестве адъюванта у пациентов с ПКРК высокого риска или местно-распространенным ПКРК для семиплимаба (NCT03969004) [176] и пембролизумаба (NCT03057613, NCT03833167) [177].

Кроме того, неоадъювантная системная терапия семиплимабом тестируется в ранних клинических испытаниях ПКРК головы и шеи (NCT03916627) [178].

Паллиативная терапия

Когда дальнейшее лечение невозможно, паллиативная помощь (хирургия, ЛТ, электрохимиотерапия) направлена на контроль распространения опухоли и уменьшение выраженности симптомов [172, 173]. ЛТ рассматривается в качестве паллиативного метода, применяемого с целью облегчения боли, остановки кровотечения и ограничения распространения опухоли на прилегающие критические области, такие как орбита или полость рта [179]. В этих случаях возможна комбинация ЛТ с химиотерапией в сочетании с цетуксимабом и другими ингибиторами EGFR. Однако нет достаточно убедительных доказательств, позволяющих включить эти методы в рекомендации.

Для улучшения общего качества жизни в режиме паллиативной терапии следует уделить особое внимание питанию, психологическим, социальным и экзистенциальным потребностям. Более того, психологическая поддержка имеет решающее значение. Предварительное планирование ухода, обсуждение желаний, потребностей и ценностей пациентов — необходимые инструменты паллиативного подхода. Поддерживающая терапия пациентов с опухолью кожи включает профилактику инфекций с ежедневным орошением опухоли теплой водой из-под крана, или 0,9 % раствором натрия хлорида, или 2 % либо 10 % раствором повидон-йода

[180]. При распаде опухоли рекомендованы повязки, содержащие сульфадiazин серебра или метронидазол в форме крема или геля, и пероральный прием метронидазола [180, 181]. Аппликации пасты оксида цинка или силиконового геля на окружающую опухоль кожу могут предотвратить мацерацию, вызванную опухолевым экссудатом. Применение кальций-альгинатных повязок, повязок с ксилометазолином или адреналином (1 : 1000) или нитратом серебра может временно остановить кровотечение [181]. Болевой синдром существенно влияет на качество жизни пациентов с инкурабельными формами ПКРК [182]. В случае неэффективности парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов иногда назначают малые дозы опиоидов. В случаях локализованной боли выполняют блокаду нерва. При небольших раневых дефектах допустимы аппликации геля с морфином [182, 183].

Наблюдение

Наблюдение за всеми пациентами должно включать регулярный медицинский осмотр, в том числе осмотр всей кожи и осмотр и пальпацию послеоперационного рубца и регионарных ЛУ. Гистопатологически диагностированный ПКРК низкого риска у пожилых пациентов на участках, подверженных солнечному воздействию, не требует длительного наблюдения, а если оно все-таки необходимо, частота и продолжительность такого наблюдения устанавливаются после тщательной оценки факторов риска. Контрольные обследования пациентов с ПКРК высокого риска (согласно определению EADO) должны проводиться каждые 3–6 мес в течение первых 2 лет и каждые 6–12 мес в течение 3–5 лет, а затем ежегодно. УЗИ ЛУ следует выполнять каждые 3–6 мес в первые 2 года в зависимости от уровня риска [85]. При местно-распространенном или метастатическом ПКРК и после удаления местно-распространенных метастазов необходимо повторять клиническое обследование каждые 3 мес в течение первых 5 лет и затем каждые 6–12 мес. УЗИ ЛУ рекомендуется каждые 3–6 мес в течение 5 лет, а затем каждые 6–12 мес. Визуализацию (КТ/МРТ) следует проводить каждые 3–6 мес в первые 3 года, а затем на основании оценки отдельных симптомов. Пациентам с высоким риском других первичных заболеваний (иммуносупрессия, сопутствующие гематологические заболевания, генетическая предрасположенность, предшествующий множественный ПКРК) необходимо строгое наблюдение с контрольными обследованиями каждые 3–6 мес в течение всей жизни в зависимости от общего количества опухолей и частоты развития новых опухолей.

Заключение

Массивный характер поражения при распространенных формах ПКРК, как правило, требует хирургического вмешательства, которое приводит к возникновению

дефектов, снижающих качество жизни до неприемлемого, и с высокой вероятностью влечет жизнеугрожающие осложнения. Невозможность проведения ЛТ в силу анатомически сложной локализации опухоли, а также отсутствие убедительных данных о полном ответе на лекарственную терапию создает трудности при лечении пациентов с запущенными случаями ПКРК во всем мире.

В настоящее время возможности терапии распространенных неоперабельных форм ПКРК крайне

ограниченны, а четкие клинические рекомендации и стандарты ведения пациентов с такими случаями отсутствуют.

Высокая мутационная нагрузка в клетках ПКРК создает предпосылки для лечения ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1-моноклональными антителами). Это направление имеет большие перспективы в успешном лечении распространенных форм ПКРК при невозможности хирургического лечения и проведения ЛТ.

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

1. Brougham N.D., Dennett E.R., Cameron R., Tan S.T. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol* 2012;106:811e5.
2. Schmuls C.D., Karia P.S., Carter J.B. et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol* 2013;149:541e7.
3. Brantsch K.D., Meisner C., Schonfisch B. et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713e20.
4. Nelson T.G., Ashton R.E. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol* 2017;116:783e8.
5. Venables Z.C., Autier P., Nijsten T. et al. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England. *JAMA Dermatol* 2019;155:298e306.
6. Xu M.J., Lazar A.A., Garsa A.A. et al. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. *Head Neck* 2018;40:1406e14.
7. Manyam B.V., Garsa A.A., Chin R.I. et al. A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2017;123:2054e60.
8. Rabinovics N., Mizrahi A., Hadar T. et al. Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head Neck* 2014;36:181e6.
9. Lam J.K.S., Sundaresan P., Gebbski V., Veness M.J. Immunocompromised patients with metastatic cutaneous nodal squamous cell carcinoma of the head and neck: Poor outcome unrelated to the index lesion. *Head Neck* 2018;40:985e92.
10. Garrett G.L., Lowenstein S.E., Singer J.P. et al. Trends of skin cancer mortality after transplantation in the United States: 1987 to 2013. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:106e12.
11. Mehrany K., Weenig R.H., Lee K.K. et al. Increased metastasis and mortality from cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1067e71.
12. Velez N.F., Karia P.S., Vartanov A.R. et al. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol* 2014;150:280e7.
13. Brewer J.D., Shanafelt T.D., Khezri F. et al. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:302e9.
14. Green A.C., Olsen C.M. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017;177:373e81.
15. Robsahm T.E., Helsing P., Veierød M.B. Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011: increasing incidence and stable mortality. *Cancer Med* 2015;4:472e80.
16. Eigentler T.K., Leiter U., Hafner H.M. et al. Survival of patients with cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2017;137:2309e15.
17. South A.P., Purdie K.J., Watt S.A. et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2014;134:2630e8.
18. Inman G.J., Wang J., Nagano A. et al. The genomic landscape of cutaneous SCC reveals drivers and a novel azathioprine associated mutational signature. *Nat Commun* 2018;9:3667.
19. Chitsazadeh V., Coarfa C., Drummond J.A. et al. Cross-species identification of genomic drivers of squamous cell carcinoma development across preneoplastic intermediates. *Nat Commun* 2016;7:12601.
20. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500:415e21.
21. Cammareri P., Rose A.M., Vincent D.F. et al. Inactivation of TGFβ receptors in stem cells drives cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2016;7:12493.
22. Al-Rohil R.N., Tarasen A.J., Carlson J.A. et al. Evaluation of 122 advanced-stage cutaneous squamous cell carcinomas by comprehensive genomic profiling opens the door for new routes to targeted therapies. *Cancer* 2016;122:249e57.
23. Chahal H.S., Lin Y., Ransohoff K.J. et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2016;7:12048.
24. Sordillo J.E., Kraft P., Wu A.C., Asgari M.M. Quantifying the polygenic contribution to cutaneous squamous cell carcinoma risk. *J Invest Dermatol* 2018;138:1507e10.
25. Yesantharao P., Wang W., Ioannidis N.M. et al. Cutaneous squamous cell cancer (cSCC) risk and the human leukocyte antigen (HLA) system. *Human Immunol* 2017;78:327e35.
26. Varki V., Ioffe O.B., Bentzen S.M. et al. PD-L1, B7-H3, and PD-1 expression in immunocompetent vs. immunosuppressed patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Canc Immunol Immunother* 2018;67:805e14.
27. Schaper K., Kother B., Hesse K. et al. The pattern and clinicopathological correlates of programmed death ligand 1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2017;176:1354e6.

28. Garcia-Diez I., Hernandez-Ruiz E., Andrades E. et al. PD-L1 expression is increased in metastasizing squamous cell carcinomas and their metastases. *Am J Dermatopathol* 2018;40:647e54.
29. Nagarajan P., Asgari M.M., Green A.C. et al. Keratinocyte carcinomas: current concepts and future research priorities. *Clin Canc Res* 2019;25:2379e91.
30. Rosendahl C., Cameron A., Argenziano G. et al. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Arch Dermatol* 2012;148:1386e92.
31. Lallas A., Pyne J., Kyrgidis A. et al. The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation. *Br J Dermatol* 2015;172:1308e15.
32. Zalaudek I., Giacomel J., Schmid K. et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:589e97.
33. Rishpon A., Kim N., Scope A. et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2009;145:766e72.
34. Manfredini M., Longo C., Ferrari B. et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1828e33.
35. Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N. et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD013191.
36. Kallini J.R., Hamed N., Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol* 2015;54:130e40.
37. Que S.K.T., Zwald F.O., Schmultz C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:237e47.
38. Beer T.W., Shepherd P., Theaker J.M. Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. *Histopathology* 2000;37:218e23.
39. Murphy G.F., Beer T.W., Cerio R. et al. Squamous cell carcinoma. In: WHO classification of skin tumors. Ed. by D.E. Elder, D. Massi, R.A. Scolyer, R. Willemze. 4th edn. France: IARC, 2018. Pp. 35–44.
40. Breuninger H., Schaumburg-Lever G., Holzschuh J., Horny H.P. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a high malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79:915e9.
41. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology. Squamous cell skin cancer. Version 2.2019. Available at NCCN.org.
42. Hillen U., Leiter U., Haase S. et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns. Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018;96:34e43.
43. Quaedvlieg P.J., Creyten D.H., Epping G.G. et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology* 2006;49:256e64.
44. Work G., Invited R., Kim J.Y.S. et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:560e78.
45. Thompson A.K., Kelley B.F., Prokop L.J. et al. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2016;152:419e28.
46. Marrazzo G., Zitelli J.A., Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:633e8.
47. AJCC cancer staging manual. 8th edn. Switzerland: Springer, 2017.
48. Jambusaria-Pahlajani A., Kanetsky P.A., Karia P.S. et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol* 2013;149:402e10.
49. Breuninger H., Brantsch K., Eigentler T., Hafner H.M. Comparison and evaluation of the current staging of cutaneous carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:579e86.
50. Union for International Cancer Control. TNM Classification of malignant tumours. 8th edn. Oxford: WILEY Blackwell, 2017.
51. Karia P.S., Morgan F.C., Califano J.A., Schmultz C.D. Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th vs 8th edition of the AJCC cancer staging manual. *JAMA Dermatol* 2018;154:175e81.
52. Sood A., Wykes J., Roshan D. et al. A critical analysis of the prognostic performance of the 8th edition American Joint Committee on cancer staging for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2019;41:1591e6.
53. Moeckelmann N., Ebrahimi A., Dirven R. et al. Analysis and comparison of the 8th edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) nodal staging system in cutaneous and oral squamous cell cancer of the head and neck. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1730e6.
54. Karia P.S., Jambusaria-Pahlajani A., Harrington D.P. et al. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, international union against cancer, and brigham and women's hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:327e34.
55. Roscher I., Falk R.S., Vos L. et al. Validating 4 staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma using population-based data: a nested case-control study. *JAMA Dermatol* 2018;154:428e34.
56. Abraham I., Curiel-Lewandrowski C. Staging systems to predict metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: unsatisfactory for clinical use, but some less so? *JAMA Dermatol* 2018;154:1391e2.
57. Ruiz E.S., Karia P.S., Besaw R., Schmultz C.D. Performance of the American Joint Committee on cancer staging manual, 8th edition vs the brigham and women's hospital tumor classification system for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2019;155:819e25.
58. Inda J.J., Kabat B.F., Larson M.C. et al. Comparison of tumor staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:639e45.
59. Ruiz E.S., Karia P.S., Morgan F.C., Schmultz C.D. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:217e25.
60. Fox M., Brown M., Golda N. et al. Nodal staging of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:548e57.
61. Gurney B., Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral-Maxillofac Surg* 2014;52:294e300.
62. De Bondt R.B., Nelemans P.J., Hofman P.A. et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007;64:266e72.
63. Land R., Herod J., Moskovic E. et al. Routine computerized tomography scanning, groin ultrasound with or without fine needle aspiration cytology in the surgical management of primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Canc* 2006;16:312e7.
64. Karia P.S., Morgan F.C., Ruiz E.S., Schmultz C.D. Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and Pooled Analysis of Outcomes Data. *JAMA Dermatol* 2017;153(8):781–8.
65. Humphreys T.R., Shah K., Wysong A. et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: When is imaging necessary? *J Am Acad Dermatol* 2017;76:591e607.
66. Williams L.S., Mancuso A.A., Mendenhall W.M. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1061e9.

67. MacFarlane D., Shah K., Wysong A. et al. The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:579e88.
68. Navarrete-Dechent C., Veness M.J., Droppelmann N., Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:127e37.
69. Sahn R.E., Lang P.G. Sentinel lymph node biopsy for high-risk nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg* 2007;33:786e92.
70. Krediet J.T., Beyer M., Lenz K. et al. Sentinel lymph node biopsy and risk factors for predicting metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2015;172:1029e36.
71. Gore S.M., Shaw D., Martin R.C. et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E884e9.
72. Fukushima S., Masuguchi S., Igata T. et al. Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2014;41:539e41.
73. Reschly M.J., Messina J.L., Zaulyanov L.L. et al. Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29:135e40.
74. Allen J.E., Stolle L.B. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:197e200.
75. Schmitt A.R., Brewer J.D., Bordeaux J.S., Baum C.L. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol* 2014;150:19e24.
76. Ross A.S., Schmuls C.D. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006;32:1309e21.
77. Renzi C., Caggiati A., Mannooranparampil T.J. et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:364e9.
78. Sapijaszko M., Zloty D., Bourcier M. et al. Non-melanoma skin cancer in Canada. Chapter 5. Management of squamous cell carcinoma. *J Cutan Med Surg* 2015;19:249e59.
79. Veness M.J., Morgan G.J., Palme CE, Gebbski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope* 2005;115:870e5.
80. Gurney B., Newlands C. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 1. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:294e300.
81. Food and Drug Administration. Libtayo. Summary of product characteristics. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761097s007lbl.pdf.
82. European Medicines Agency. Libtayo. Summary of product characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf.
83. Joseph K., Alkaabi K., Warkentin H. et al. Cetuximab-radiotherapy combination in the management of locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63:257e63.
84. Hillen U., Leiter U., Haase S. et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018;96:34e43.
85. Brantsch K.D., Meisner C., Schonfisch B. et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713e20.
86. Chren M.M., Linos E., Torres J.S. et al. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2013;133:1188e96.
87. Leibovitch I., Huilgol S.C., Selva D. et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):253–60.
88. Pugliano-Mauro M., Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2010;36:1544e53.
89. Marrazzo G., Zitelli J.A., Brodland D. Clinical outcomes in high-risk squamous cell carcinoma patients treated with Mohs micrographic surgery alone. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:633e8.
90. Van Lee C.B., Roorda B.M., Wakkee M. et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol* 2019;181:338e43.
91. Lansbury L., Bath-Hextall F., Perkins W. et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347:f6153.
92. Moehrl M., Breuninger H., Rocken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:591e5.
93. Loser C.R., Rompel R., Mohrle M. et al. S1 guideline: microscopically controlled surgery (MCS). *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:942e51.
94. Jambusaria-Pahlajani A., Miller C.J., Quon H. et al. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg* 2009;35:574e85.
95. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous cell Skin Cancer. Version 2.2019-October 23. Available at NCCN.org.
96. Moncrieff M.D., Shah A.K., Igali L., Garioch J.J. False-negative rate of intraoperative frozen section margin analysis for complex head and neck nonmelanoma skin cancer excisions. *Clin Exp Dermatol* 2015;40:834e8.
97. Motaparthi K., Kapil J.P., Velazquez E.F. Cutaneous squamous cell carcinoma: review of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol* 2017;24:171e94.
98. Brodland D.G., Zitelli J.A. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241e8.
99. Thomas D.J., King A.R., Peat B.G. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:57e63.
100. Ribero S., Osella Abate S., Di Capua C. et al. Squamocellular carcinoma of the skin: clinicopathological features predicting the involvement of the surgical margins and review of the literature. *Dermatology* 2016;232: 279e84.
101. Motley R., Kersey P., Lawrence C. British Association of D, British Association of Plastic S. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 2003;56:85e91.
102. Bonerandi J.J., Beauvillain C., Caquand L. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011;25(Suppl 5):1e51.
103. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015;51: 1989e2007.
104. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma. 2019. Version 1. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf.
105. Breuninger H., Eigentler T., Bootz F. et al. Brief S2k guidelines e cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013;11(Suppl3):37e45.

106. Work G., Invited R., Kim J.Y.S. et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:560e78.
107. Newlands C., Currie R., Memon A. et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:S125e32.
108. Rowe D.E., Carroll R.J., Day C.L. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976e90.
109. D'Souza J., Clark J. Management of the neck in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:99e105.
110. O'Brien C.J., McNeil E.B., McMahon J.D. et al. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002;24:417e22.
111. Vauterin T.J., Veness M.J., Morgan G.J. et al. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2006;28:785e91.
112. Givi B., Andersen P.E., Diggs B.S. et al. Outcome of patients treated surgically for lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2011;33:999e1004.
113. Ebrahimi A., Moncrieff M.D., Clark J.R. et al. Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head Neck* 2010;32:1288e94.
114. Jol J.A., van Velthuysen M.L., Hilgers F.J. et al. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:81e6.
115. Wang J.T., Palme C.E., Wang A.Y. et al. In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome. *J Laryngol Otol* 2013;127(Suppl 1):S2e7.
116. Schmidt C., Martin J.M., Khoo E. et al. Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center. *Head Neck* 2015;37:1808e15.
117. Audet N., Palme C.E., Gullane P.J. et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. *Head Neck* 2004;26:727e32.
118. Xiao Y., Yuan S., Liu F. et al. Comparison between wait-and-see policy and elective neck dissection in clinically N0 cutaneous squamous cell carcinoma of head and neck. *Medicine* 2018;97:e10782.
119. Cannon R.B., Dundar Y., Thomas A. et al. Elective neck dissection for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with skull base invasion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156:671e6.
120. Rotman A., Kerr S.J., Giddings C.E.B. Elective neck dissection in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to the parotid gland: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2019;41:1131e9.
121. Morton C., Szeimies R.M., Sidoroff A. et al. European Dermatology Forum Guidelines on topical photodynamic therapy. *Eur J Dermatol* 2015;25:296e311.
122. Potenza C., Bernardini N., Balduzzi V. et al. A review of the literature of surgical and nonsurgical treatments of invasive squamous cells carcinoma. *BioMed Res Int* 2018;2018:9489163.
123. Yakish K., Graham J., Hossler E.W. Efficacy of curettage alone for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:582e4.
124. Goette D.K., Odom R.B. Successful treatment of keratoacanthoma with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1980;2:212e6.
125. Annett N.M., VanBeek M.J., Arpey C.J., Whitaker D.C. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:989e93.
126. Tran D.C., Li S., Henry S. et al. An 18-year retrospective study on the outcomes of keratoacanthomas with different treatment modalities at a single academic centre. *Br J Dermatol* 2017;177:1749e51.
127. Porceddu S.V., Bressel M., Poulsen M.G. et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1275e83.
128. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567e78.
129. Heath C.H., Deep N.L., Nabell L. et al. Phase 1 study of erlotinib plus radiation therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1275e81.
130. Brewster A.M., Lee J.J., Clayman G.L. et al. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1974e8.
131. Goyal U., Prabhakar N.K., Davuluri R. et al. Role of concurrent systemic therapy with adjuvant radiation therapy for locally advanced cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Cureus* 2017;9:e1784.
132. Palmer J.D., Schneider C.J., Hockstein N. et al. Combination of post-operative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: a propensity score analysis. *Oral Oncol* 2018;78:102e7.
133. Salido-Vallejo R., Cuevas-Asencio I., Garnacho-Sucedo G. et al. Neoadjuvant intralesional methotrexate in cutaneous squamous cell carcinoma: a comparative cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1120e4.
134. Reigneau M., Robert C., Routier E. et al. Efficacy of neoadjuvant cetuximab alone or with platinum salt for the treatment of unresectable advanced nonmetastatic cutaneous squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2015;173:527e34.
135. Jenni D., Karpova M.B., Muhleisen B. et al. A prospective clinical trial to assess lapatinib effects on cutaneous squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *ESMO Open* 2016;1:e000003.
136. Lewis C.M., Glisson B.S., Feng L. et al. A phase II study of gefitinib for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012;18:1435e46.
137. Ma J.H., Wu A., Veness M. et al. Intransit metastasis from squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2016;42:1285e92.
138. Carucci J.A., Martinez J.C., Zeitouni N.C. et al. In-transit metastasis from primary cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients and nonimmunosuppressed patients: clinical characteristics, management, and outcome in a series of 21 patients. *Dermatol Surg* 2004;30:651e5.
139. Solari N., Spagnolo F., Ponte E. et al. Electrochemotherapy for the management of cutaneous and subcutaneous metastasis: a series of 39 patients treated with palliative intent. *J Surg Oncol* 2014;109:270e4.
140. Huis In't Veld E.A., Grunhagen D.J., Deroose J.P. et al. Isolated limb perfusion for unresectable extremity cutaneous squamous cell carcinoma: an effective limb saving strategy. *Br J Cancer* 2018;119:429e34.
141. Lee A., Duggan S., Deeks E. Cemiplimab: a review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs* 2020;80(8):813–9.
142. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017;9:34.
143. McGranahan N., Furness A.J., Rosenthal R. et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016;351:1463e9.
144. Stevenson M.L., Wang C.Q., Abikhair M. et al. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2017;153:299e303.
145. Pettersen J.S., Fuentes-Duculan J., Suarez-Farinas M. et al. Tumor-associated macrophages in the cutaneous SCC microenvironment are heterogeneously activated. *J Invest Dermatol* 2011;131:1322e30.

146. Belkin D.A., Mitsui H., Wang C.Q. et al. CD200 upregulation in vascular endothelium surrounding cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2013;149:178e86.
147. Grob J.J., Gonzalez Mendoza R., Basset-Seguín N. et al. LBA72 Pembrolizumab for recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): efficacy and safety results from the phase II KEYNOTE-629 study. *Ann Oncol* 2019;30:mdz394.069:v908. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.069.
148. Fisher J., Zeitouni N., Fan W., Samie F.H. Immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients: a patient-centered systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1490–500.
149. Picard A., Pedeutour F., Peyrade F. et al. Association of oncogenic mutations in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinomas treated with cetuximab. *JAMA Dermatol* 2017;153:291e8.
150. Maubec E., Duvillard P., Velasco V. et al. Immunohistochemical analysis of EGFR and HER-2 in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Anticancer Res* 2005;25:1205e10.
151. Foote M.C., McGrath M., Guminski A. et al. Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2014;25:2047e52.
152. Maubec E., Petrow P., Scheer-Senarich I. et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* 2011;29:3419e26.
153. William W.N. Jr, Feng L., Ferrarotto R. et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:1110e3.
154. Gold K.A., Kies M.S., William W.N. Jr et al. Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 clinical trial. *Cancer* 2018;124:2169e73.
155. Dereure O., Missan H., Girard C. Efficacy and tolerance of cetuximab alone or combined with chemotherapy in locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: an open study of 14 patients. *Dermatology* 2016;232:721e30.
156. Giaccherio D., Barriere J., Benezery K. et al. Efficacy of cetuximab for unresectable or advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a report of eight cases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:716e8.
157. Samstein R.M., Ho A.L., Lee N.Y., Barker C.A. Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy. *J Skin Cancer* 2014;2014:284582.
158. Trodello C., Higgins S., Ahadiat O. et al. Cetuximab as a component of multimodality treatment of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis from a single tertiary academic medical center. *Dermatol Surg* 2019;45:254e67.
159. Berliner J.G., Schulman J.M., Lazarova Z. et al. Response of cutaneous squamous cell carcinoma to treatment with cetuximab. *Dermatol Surg* 2019;45:313e6.
160. Huang S.M., Bock J.M., Harari P.M. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999;59:1935e40.
161. Preneau S., Rio E., Brocard A. et al. Efficacy of cetuximab in the treatment of squamous cell carcinoma. *J Dermatolog Treat* 2014;25:424e7.
162. Ribero S., Stucci L.S., Daniels G.A., Borradori L. Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence? *Curr Opin Oncol* 2017;29:129e35.
163. Guthrie T.H. Jr, Porubsky E.S., Luxenberg M.N. et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990;8:342–6.
164. Wollina U., Hansel G., Koch A., Kostler E. Oral capecitabine plus subcutaneous interferon alpha in advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131:300e4.
165. Carte G., Carte F., Interlandi G. et al. Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. *Am J Clin Oncol* 2000;23:181e4.
166. Shin D.M., Glisson B.S., Khuri F.R. et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:364e70.
167. Mecca C., Ponzetti A., Caliendo V. et al. Complete response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma to cetuximab plus paclitaxel. *Eur J Dermatol* 2012;22:758e61.
168. Jarkowski A. 3rd, Hare R., Loud P. et al. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): the Roswell Park experience and a review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2016;39:545e8.
169. Gehl J., Sersa G., Matthiessen L.W. et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncol* 2018;57:874e82.
170. Testori A., Tosti G., Martinoli C. et al. Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: a novel therapeutic approach. *Dermatol Ther* 2010;23:651e61.
171. Di Monta G., Caraco C., Simeone E. et al. Electrochemotherapy efficacy evaluation for treatment of locally advanced stage III cutaneous squamous cell carcinoma: a 22-cases retrospective analysis. *J Transl Med* 2017;15:82.
172. Rotunno R., Campana L.G., Quaglino P. et al. Electrochemotherapy of unresectable cutaneous tumours with reduced dosages of intravenous bleomycin: analysis of 57 patients from the International Network for Sharing Practices of Electrochemotherapy registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1147e54.
173. Seyed Jafari S.M., Jabbary Lak F., Gazdhar A. et al. Application of electrochemotherapy in the management of primary and metastatic cutaneous malignant tumours: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol* 2018;28:287e313.
174. Bertino G., Sersa G., De Terlizzi F. et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer* 2016;63:41e52.
175. ClinicalTrials.gov. Pre-Operative Cemiplimab Administered Intralesionally for Patients With Recurrent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03889912> дата доступа 11.05.2021.
176. ClinicalTrials.gov. Study of adjuvant cemiplimab versus placebo after surgery and radiation therapy in patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03969004>.
177. Geiger J.L., Daniels G., Cohen E. et al. KEYNOTE-630. Phase 3 study of adjuvant pembrolizumab or placebo in patients with high-risk, locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37(15). DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS9597.
178. Gross N., Ferrarotto R., Nagarajan P. et al. Phase II study of neoadjuvant cemiplimab prior to surgery in patients with stage III/IV (M0) cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck (CSCC-HN). *Annals of oncology* 2019;30(Suppl 5):v851–v934.
179. Vuong W., Lin J., Wei R.L. Palliative radiotherapy for skin malignancies. *Ann Palliat Med* 2017;6:165e72.
180. Van Leeuwen B.L., Houwerzijl M., Hoekstra H.J. Educational tips in the treatment of malignant ulcerating tumours of the skin. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:506e8.
181. Woo K.Y., Sibbald R.G. Local wound care for malignant and palliative wounds. *Adv Skin Wound Care* 2010;23:417e28. quiz 29e30.
182. Cialkowska-Rysz A., Dzierzanowski T. Topical morphine for treatment of cancer-related painful mucosal and cutaneous lesions: a double-blind, placebo-controlled cross-over clinical trial. *Arch Med Sci* 2019;15:146e51.
183. Mateus D., Marto J., Trindade P. et al. Improved morphine-loaded hydrogels for wound-related pain relief. *Pharmaceutics* 2019;11:76.

Вклад авторов

А.П. Поляков, А.Р. Геворков: предоставление данных для анализа, научное редактирование, научное консультирование;
А.А. Степанова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.P. Polyakov, A.R. Gevorgov: providing data for analysis, scientific editing, scientific consulting;
A.A. Stepanova: reviewing of publications on the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Поляков / A.P. Polyakov: <http://orcid.org/0000-0003-2095-5931>

А.Р. Геворков / A.R. Gevorgov: <http://orcid.org/0000-0002-9181-7811>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 24.01.2021. **Принята к публикации:** 19.03.2021.

Article submitted: 24.01.2021. **Accepted for publication:** 19.03.2021.