

Топічна імунотерапія 5% іміквімодом у складних клінічних сценаріях базальноклітинного раку шкіри

¹«Lytvynenko Clinic», Полтава, Україна

²«Клініка персоналізованої медицини «ЄвроДерм», Київ, Україна

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.35733

Метою роботи була оцінка ефективності та переносимості топічної імунотерапії 5% іміквімодом у пацієнтів із базальноклітинною карциномою (БКК), включно з пухлинами Н-зони та множинними ураженнями при синдромі Горліна — Гольца, з урахуванням класифікації Європейської асоціації дерматоонкологів (European Association of Dermato-Oncology — EADO), 2021 р. Представлено 3 клінічні випадки з морфологічною верифікацією діагнозу, стадіюванням за EADO та мультидисциплінарним визначенням тактики лікування; іміквімод застосовували за стандартними схемами з динамічним клініко-дерматоскопічним контролем. У всіх випадках досягнуто клінічної ремісії з позитивним косметичним результатом; місцеві запальні реакції корелювали з терапевтичною відповіддю та були контрольованими. Отже, іміквімод може розглядатися як ефективна неінвазивна альтернатива хірургії у ретельно відібраних пацієнтів за умови регулярного моніторингу.

Ключові слова: базальноклітинна карцинома; топічна імунотерапія; іміквімод 5%; множинні вогнища; супутня патологія; золотий стандарт.

ВСТУП

БКК є найпоширенішим злоякісним новоутворенням шкіри у людей, на частку якого припадає близько 80% усіх випадків пухлин з кератиноцитів [1]. Останніми десятиліттями відмічається стійке зростання захворюваності на БКК (на 3–10% щорічно), що пов'язано зі старінням населення та підвищеним рівнем впливу ультрафіолетового (УФ) опромінення. Більшість випадків діагностують у пацієнтів віком старше 60 років та осіб зі світлою шкірою, а основним фактором ризику вважається інтенсивне сонячне опромінення, особливо сонячні опіки, отримані в дитячому та підлітковому віці.

Хоча хірургічне видалення залишається золотим стандартом лікування із показниками виживання близько 90%, воно не завжди є оптимальним варіантом у кожному окремому клінічному випадку [2, 3]. Нехірургічні методи залишаються важливою альтернативою для пацієнтів із множинними вогнищами, осіб літнього віку із серйозними супутніми патологічними станами або обмеженою очікуваною тривалістю життя, а також у випадках, коли хірургічне втручання може призвести до значних косметичних чи функціональних дефектів, особливо на обличчі [4]. До таких методів належать криохірургія, фотодинамічна, променева терапія та місцеве медикаментозне лікування.

Особливе місце серед нехірургічних методів лікування посідає іміквімод — топічний модифікатор імунної відповіді, що діє як агоніст toll-подібних рецепторів 7-го типу (Toll like receptor 7 — TLR7) [5–8]. Він схвалений для лікування поверхневих форм БКК низького ризику та проявляє високу ефективність завдяки активації вродженого та адаптивного імунітету, а також здатності стимулювати прямий апоптоз пухлинних клітин. Завдяки можливості самостійного застосування пацієнтом у домашніх умовах та відмінним косметичним результатам іміквімод є пріоритетним вибором в якості консервативної терапії в обраних клінічних випадках.

НОВА СИСТЕМА СТАДІЮВАННЯ БКК

Нова система стадіювання БКК, запропонована EADO у 2021 р., виникла через те, що традиційна система TNM (T — tumor, «пухлина»; N — nodus, «вузол»; M — metastasis, «метастази») не є функціональною для цього типу раку, оскільки більшість пухлин легко піддаються лікуванню, а метастази трапляються вкрай рідко [9, 10]. Основний

сенс нової класифікаційної системи полягає в переході від переліку патоморфологічних критеріїв до розпізнавання патернів (pattern recognition) реальних клінічних ситуацій, що дозволяє лікарям ухвалювати оперативні рішення щодо тактики лікування.

Система стадіювання розподіляє БКК на 4 основні стадії, що безпосередньо корелюють зі ступенем складності лікування (difficult-to-treat або DTT-score).

Стадія I охоплює солітарні пухлини низького ризику (табл. 1). Стадія II включає складніші випадки: ПА — солітарні пухлини, менеджмент яких ускладнений локалізацією або станом пацієнта, та ПВ — множинні вогнища, характерні, зокрема, для синдрому Горліна — Гольца. Стадія III описує місцево-поширені форми, розподіляючи їх на пухлини в некритичних зонах (PIA); у функціонально важливих зонах, де хірургія може призвести до функціональних проблем (PIB); та екстремально поширені випадки з інвазією в кістки чи м'язи (PIC). Окрему IV стадію виділено для рідкісних випадків із віддаленими метастазами. Така структура дозволяє стандартизувати підходи до лікування для гомогенних груп пацієнтів з БКК.

СИНДРОМ БКК (СИНДРОМ ГОРЛІНА — ГОЛЬЦА, СИНДРОМ БАЗАЛЬНОКЛІТИННИХ НЕВУСІВ)

Синдром Горліна — Гольца — це спадкове захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, яке уражує кілька систем організму і проявляється розвитком численних БКК уже в молодому віці. Окрім ураження шкіри, відмічаються вроджені аномалії кісткової тканини, центральної нервової системи, сечостатевого органів і серця.

Типовими клінічними ознаками є одонтогенні кератокісти, деформації ребер, а також звапнення серпа великого мозку. Часто відзначаються збільшені розміри голови, випинання нижньої щелепи, широке перенісся та виражені лобні горби. У 5–10% хворих у дитячому віці може розвинуватися медулобластома.

Діагноз встановлюють за наявності 1 основного критерію з підтвердженою генетичною мутацією або 2 основних критеріїв, або поєднання 1 основного з 2 додатковими (табл. 2). Частота захворюваності становить ~1:56 000 осіб, патологія супроводжується зменшенням як тривалості, так і якості життя.

Причиною синдрому є мутація гена *PTCH1* (локус 9q22.3), що кодує рецептор Patched [11]. Досить часто му-

Таблиця 1. Система стадіювання EADO для БКК

Ризик	Стадія	Характеристика	Група СДЛ БКК		
Легко піддається лікуванню та має низький ризик рецидиву	I	Низькоризикова звичайна БКК	Відсутні ознаки інших стадій. Рецидиви зазвичай виникають лише через «сліпе» лікування або недостатні хірургічні відступи.	Не включено	
Усе складніше піддається лікуванню та зростає ризик рецидиву	Звичайна БКК	IIA	Звичайна БКК, однак ведення випадку є складнішим, ніж зазвичай, з будь-яких причин, пов'язаних із пухлиною (розташування, що потребує високої технічної майстерності, нечітко визначені межі пухлини, попередній рецидив) та/або з пацієнтом – через загальний стан, супутні захворювання або небажання співпрацювати. Попри технічну складність, за умови співпраці пацієнта хірургічне лікування зазвичай дає добрі результати та низьку частоту рецидивів.	1	
		IIB	СДЛ БКК переважно через множинність звичайних БКК	Дуже велика кількість звичайних БКК (>10) або множинні складні БКК (>5) у контексті спорадичних випадків або при синдромі Горліна – Гольца. Якщо принаймні 1 із множинних БКК може бути класифікований як III або IV стадія, пацієнта класифікують відповідно до цієї стадії, а не як IIB.	2
	Поширена БКК	IIIA	Локально-поширена СДЛ БКК поза критичними зонами	Великі та/або деструктивні пухлини в некритичних або функціонально менш значущих ділянках. Вважається виліковною без очікуваних функціональних дефектів (суттєвих порушень функції).	3
		IIIB	Локально-поширена СДЛ БКК у критичних зонах	Великі та/або деструктивні пухлини у критичних або функціонально важливих ділянках (періорифіціальні зони, ніс тощо). Вважається виліковною хірургічним шляхом, однак функціональні порушення та/або деформації є неминучими.	4
		IIIC	Вкрай поширена СДЛ БКК	Гігантські та/або глибоко інвазивні пухлини з ураженням позашкірних тканин (кісток, м'язів, життєво важливих або сенсорних структур), що зумовлюють вкрай тяжку клінічну ситуацію. Вилікування хірургічним шляхом не очікується незалежно від обсягу операції.	5
Мета-статична БКК	IV	Метастатична БКК	Віддалені метастази. Незалежно від початкової стадії ВСС, за наявності метастазів пацієнта слід класифікувати як стадію IV.	Не включено	

Примітка: СДЛ – складна для лікування (DTT – difficult-to-treat).

Таблиця 2. Діагностичні критерії синдрому Горліна – Гольца, або невоїдної БКК (згідно з оновленим 5-м виданням Класифікації пухлин голови та шиї Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ))

Великі критерії	Малі критерії
<ol style="list-style-type: none"> 1. БКК у віці до 20 років або надмірна кількість БКК, що не відповідає попередній інсоляції та типу шкіри. 2. Одонтогенна кератокіста у віці до 20 років. 3. ≥ 3 поглиблень на долонях чи підшвах. 4. Пластинчаста кальцифікація серпа великого мозку (falx cerebri). 5. Медулобластома, зазвичай десмопластичного типу. 6. Родич першого ступеня спорідненості із синдромом невоїдної БКК. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Роздвоєні, зрощені або значно розведені ребра. 2. Інші специфічні скелетні вади та рентгенологічні зміни (наприклад напівхребці, зрощення або подовження тіл хребців, кіфосколиоз, деформація Шпренгеля, виражена деформація грудної клітки, укорочені 4-ті п'ясткові кістки, постахіальна полідактилія). 3. Макроцефалія. 4. Розцілина губи або піднебіння (чи інші вроджені краніофасціальні вади; наприклад лоб, що випинається, грубі риси обличчя). 5. Фіброма яєчника або серця. 6. Лімфомезентеріальні кісти. 7. Очні аномалії (наприклад страбізм, помірний або тяжкий гіпертелоризм, вроджена катаракта, глаукома, колобома).

Діагноз встановлюють за наявності одного з таких варіантів: 2 великі та 1 малий критерій або 1 великий та 3 малі критерії, або виявлення гетерозиготного патогенного гермінального варіанта гена *PTCH1* або *SUFU* під час молекулярно-генетичного тестування.

тація виникає спонтанно, тому майже у половини пацієнтів немає обтяженого сімейного анамнезу. Перспективним напрямком лікування є застосування інгібіторів сигнального шляху Hedgehog.

За підозри на це захворювання або за наявності родичів із підтвердженим діагнозом необхідно з раннього віку проводити регулярні огляди шкіри та забезпечувати ефективний захист від УФ-випромінювання [2, 3]. Також слід максимально уникати іонізуючого опромінення, у випадках вибору методу візуалізації доцільніше надавати перевагу магнітно-резонансній томографії (МРТ).

МЕХАНІЗМ ДІЇ ІМКВІМОДУ

Механізм дії іміквімоду при БКК є мультифакторним і включає як імуноопосередковані, так і прямі пухлиноцитотоксичні ефекти [5, 6]. Іміквімод є синтетичним агоністом TLR7, що призводить до активації вроджених і набутих імунних відповідей, зокрема до індукції прозапальних цитокінів і хемокінів, а також формування клітинної імунної відповіді Th1-типу, спрямованої проти пухлинних клітин.

ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

У цій статті ми презентуємо 3 клінічні випадки БКК у пацієнтів, які звернулися у відділення дерматоонкології та дерматохірургії Клініки спеціалізованої медицини «Євро-Дерм» (Київ) та були проліковані за допомогою 5% іміквімоду. Усім пацієнтам діагноз був верифікований за допомогою діагностичної панч-біопсії з наступним патоморфологічним обстеженням, виконано стадіювання згідно з новою класифікацією EADO та проведено мультидисциплінарний онкологічний консиліум.



Рис. 1. Вузлова форма БКК носа з виразкуванням



Рис. 2. Шкірна запальна реакція під час лікування іміквімодом (Алдара) (8 тиж) з наступним розрешенням запалення та регенерацією шкіри

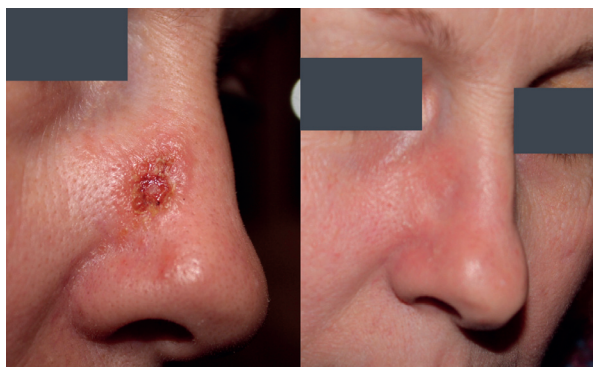


Рис. 3. Клінічна картина до та після лікування. Зверніть увагу на наявність атрофічного рубця в проекції ділянки виразкування пухлини

ВИПАДОК № 1. ВУЗЛОВА БКК З ВИРАЗКУВАННЯМ КРИЛА НОСА

Пацієнтка, 46 років, звернулася зі скаргами на наявність новоутворення в ділянці правого крила носа, яке вона помітила понад 2 роки тому. При клінічному огляді виявлено характерний для нодулярної форми «перламутровий» вузол із центральним виразкуванням, оточений валиком і поодинокими телеангіектазіями (рис. 1). Локалізація пухлини відносить її до високого ризику згідно зі стратифікацією за анатомічними зонами. Відповідно до нової системи стадіювання, цей випадок відповідає стадії ІІА. Хоча пацієнтці було наполегливо рекомендовано Mohs-хірургію, яка є золотим стандартом для лікування пухлин Н-зони, вона категорично відмовилася від втручання з косметичних міркувань.

Після детального обговорення ризиків ухвалено рішення про застосування іміквімоду 5% (крем Алдара). Призначено стандартний для вузлових форм режим застосування: нанесення 5% крему з іміквімодом Алдара 5 р/тиж на ніч протягом 8 тиж. Пацієнтку проконсультували щодо місцевих запальних реакцій (еритеми, набряку, утворення кірочок), які є очікуваною реакцією та клінічним маркером активації вродженого імунітету, а також вивільнення прозапальних цитокінів (рис. 2).

Під час та після завершення лікування проводився динамічний клінічний та дерматоскопічний контроль (1 раз на 4 тиж), після завершення процесу регенерації епідермі-



Рис. 4. Вузлова форма БКК нижньої правої повіки з виразкуванням

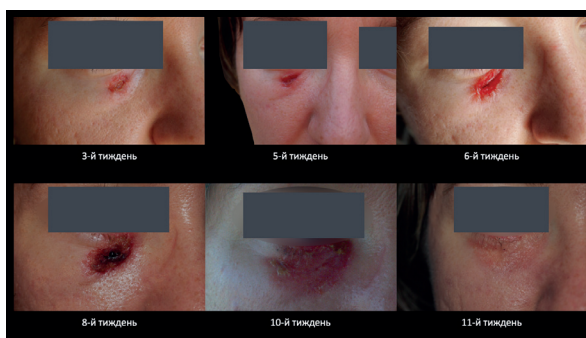


Рис. 5. Шкірна запальна реакція під час лікування іміквімодом (Алдара) (8 тиж) з наступним розрешенням запалення та регенерацією шкіри



Рис. 6. Клінічна картина до та після лікування. Зверніть увагу на наявність стерильної пустули в зоні проведеного лікування (нейтрофільна реакція — характерна ознака активації вродженої ланки імунітету)

су (рис. 3) виконано контрольну діагностичну панч-біопсію — ознак пухлинного процесу не виявлено. Хвора знаходиться під динамічним спостереженням — ознак рецидиву захворювання не виявлено.

ВИПАДОК № 2. ВУЗЛОВА БКК ПРАВОЇ НИЖНЬОЇ ПОВІКИ З ВИРАЗКУВАННЯМ

Пацієнтка, 33 років, звернулася з приводу новоутворення на шкірі нижньої повіки правого ока (рис. 4). Цей випадок є показовим, оскільки зазвичай БКК діагностують у осіб віком старше 60 років. На шкірі обличчя, спини — множинні ознаки солярного ураження. Локалізація пухлини на повіці класифікує її теж як пухлину високого ризику рецидиву. Відповідно до класифікації EADO, випадок було віднесено до стадії ІІА. Ця категорія включає пухлини, менеджмент яких є складним (difficult-to-treat) через анатомічну близькість до ока. Хоча Mohs-хірургія є методом вибору для періорбітальної зони з найвищим показником вилікування, пацієнтка обрала консервативну імунотерапію.

Призначено іміквімод 5% (крем Алдара) за схемою 5 р/тиж протягом 8 тиж. При лікуванні періорбітальних пухлин рекомендовано наносити препарат за допомогою аплікатора (ватної палички), щоб уникнути потрапляння на кон'юнктиву чи рогівку. Проте активація вродженого імунітету та вивільнення прозапальних цитокінів (інтерферону- α (Interferon- α — IFN- α), фактора некрозу пухлини-альфа (Tumor necrosis factor- α — TNF- α)) часто призводять до виражених місцевих реакцій, у тому числі кон'юнктивити ока.

На 5-му тижні терапії у пацієнтки розвинувся реактивний кон'юнктивіт (рис. 5), що є відомим побічним ефектом іміквімоду при застосуванні у відповідній локалізації. Через дискомфорт хвора була змушена припинити носіння контактних

лінз. Після консультації офтальмолога до схеми лікування були додані місцеві протизапальні очні краплі.

Завдяки вчасному менеджменту побічних ефектів запалення вдалося контролювати, і на 7-му тижні пацієнтка повернулася до використання лінз, успішно завершивши курс лікування (рис. 6).

ВИПАДОК № 3. МЕНЕДЖМЕНТ МНОЖИННИХ БКК ПРИ СИНДРОМІ ГОРЛІНА — ГОЛЬЦА

Пацієнтка, 37 років, звернулася для планового огляду з приводу синдрому Горліна — Гольца. На момент первинного візиту у жінки виявлено понад 40 поверхневих БКК на різних ділянках тіла (рис. 7). В анамнезі — численні хірургічні втручання, які призвели до формування множинних постопераційних рубців та зниження якості життя, що ускладнювало подальше радикальне лікування.

Згідно з класифікацією EADO, випадок віднесено до стадії ІІВ. Ця стадія виділена спеціально для множинних БКК та синдрому Горліна — Гольца. Оскільки хірургічне видалення всіх вогнищ призвело б до значної кумулятивної травматизації та подальшого зниження якості життя, ухвалено рішення на користь консервативної терапії. Для лікування поверхневих форм БКК обрано 5% іміквімод. Зважаючи на велику сумарну площу ураження та ризик системної абсорбції чи вираженої цитокінової реакції, лікування було розподілено на етапи: спочатку терапію отримувала 1 група вогнищ, а після завершення курсу розпочиналося лікування наступної групи. Препарат наносили 5 р/тиж протягом 8 тиж.

Терапія супроводжувалася помірною еритемою в зонах нанесення. Пацієнтка добре переносила лікування, жодних ускладнень чи виражених системних побічних ефектів не відмічалось. Цей випадок підтверджує, що іміквімод є критично важливим інструментом для довгострокового менеджменту пацієнтів із генетичною схильністю до множинних БКК, дозволяючи уникнути надмірної хірургічної агресії, зберігати функціональність та досягти відмінного косметичного результату (рис. 8).

ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів лікування в представлених випадках підтверджує, що місцеві запальні реакції, такі як еритема, набряк, лущення та утворення кірочок, є не просто побічними ефектами, а клінічними маркерами успішної активації імунної відповіді. Це зумовлено дією іміквімоду як агоніста TLR7, що запускає вивільнення потужних прозапальних цитокінів, включно з IFN- α , TNF- α та інтерлейкінами, які стимулюють вроджений і адаптивний протипухлинний імунітет. Численні дослідження свідчать про наявність прямої кореляції між вираженістю цих місцевих реакцій та ймовірністю повної відповіді на терапію.

Однією з ключових переваг застосування іміквімоду порівняно з хірургічним лікуванням є забезпечення відмінних косметичних результатів та збереження функціональної цілісності критичних ділянок шкіри. Хоча хірургічне видалення залишається високоефективним методом, воно пов'язане з ризиком формування рубців або функціональних дефіцитів, що особливо критично при локалізації пухлин на обличчі.

Ризики рецидиву залишаються високими, особливо для пухлин у Н-зонах високого ризику та агресивних гістологічних підтипів. Зважаючи на ці фактори, пацієнти з такими пухлинами потребують стандартизованого динамічного моніторингу з частотою оглядів кожні 3 міс протягом перших 2 років. Такий контроль має включати клінічний огляд та оцінку дерматоскопічної картини для виключення резидуальних частин пухлинного процесу.

ВИСНОВКИ

Хоча хірургічне висічення все ще залишається золотим стандартом у більшості випадків пухлин з кератиноцитів, місцева імунотерапія є ефективною стратегією для лікування БКК шкіри. Представлені нами випадки підтверджують, що іміквімод є ефективною неінвазивною альтернативою хірургії для окремих груп пацієнтів.



Рис. 7. Множинні осередки поверхневої форми БКК у пацієнтки з синдромом Горліна — Гольца

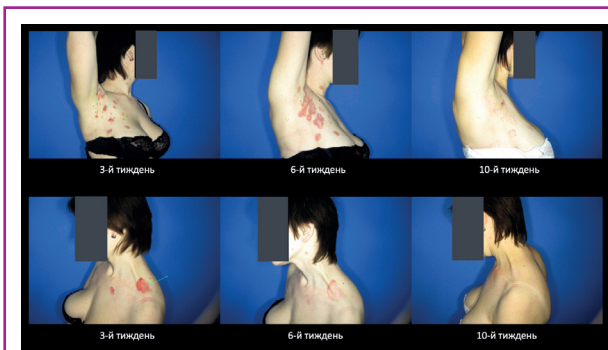


Рис. 8. Динаміка лікування іміквімодом (Алдара): розвиток помірної еритеми на 3-й тиждень з наступним її регресом та розрішенням онкологічного процесу на 10-й тиждень

Індивідуальний підхід є надзвичайно важливим у менеджменті пацієнтів із локалізацією пухлини у Н-зоні та при синдромі Горліна — Гольца.

Оскільки ризик виникнення нових вогнищ БКК після першого встановленого діагнозу варіює в діапазоні 30–50% протягом наступних 5–10 років, обов'язковим є регулярне самообстеження хворим та тривалий клінічний моніторинг (кожні 3 міс для груп високого ризику) для вчасного виявлення можливих рецидивів та нових пухлин.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

UKR-ALD-2026-00002

Topic immunotherapy with 5% imiquimod in complex clinical scenarios of basal cell cancer

B. V. Lytvynenko^{1, 2}, M. O. Litus²

¹*«Lytvynenko Clinic», Poltava, Ukraine*

²*Clinic of Personalized Medicine «EvroDerm», Kyiv, Ukraine*

Abstract. The *aim* of the study was to evaluate the efficacy and tolerability of topical immunotherapy with 5% imiquimod in patients

with basal cell carcinoma (BCC), including H-zone tumors and multiple lesions in Gorlin syndrome, taking into account the European Association of Dermato-Oncology (EADO) classification (2021). Three clinical cases are presented with morphological verification of the diagnosis, EADO staging and multidisciplinary definition of treatment tactics; imiquimod was used according to standard regimens with dynamic clinical and dermatoscopic control. In all cases, clinical remission with good cosmetic results was achieved; local inflammatory reactions correlated with therapeutic response and were controlled. Therefore, imiquimod can be considered as an effective non-invasive alternative to surgery in carefully selected patients, subject to regular monitoring.

Key words: basal cell carcinoma; topical immunotherapy; imiquimod 5%; multiple lesions; comorbidities; gold standard. □

Більше інформації —
за посиланням:



Адреса для листування:

Литвиненко Богдан Вікторович

36000, Полтава, Полтавська обл., вул. Миколи Дмитрієва, 6Д

«Lytvynenko Clinic»

E-mail: libovi@gmail.com

Correspondence:

Bohdan Lytvynenko

6D Mykoly Dmytrieva str., Poltava, Poltava Region, 36000

«Lytvynenko Clinic»

E-mail: libovi@gmail.com