

*Н.В. Ильин, Л.И. Корытова, Е.Е. Леенман, Ю.Н. Виноградова, Е.Н. Николаева,
А.В. Грачева, А.М. Червяков*

ОПЫТ ЛОКАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТИ КОЖИ ЭЛЕКТРОННЫМ ПУЧКОМ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ В- И Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ КОЖИ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Проблема лечения первичных злокачественных лимфом кожи в настоящее время приобретает все большее значение, что связано с ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста и инвалидизацией этой категории больных [1, 7]. В большинстве случаев лимфомы кожи имеют Т-клеточное происхождение, самой частой лимфомой кожи является грибовидный микоз [6]. Классификация первичных кожных лимфом WHO-EORTC (2005) содержит полную клиническую, гистологическую и иммунофенотипическую информацию о заболевании [9].

Основными видами лечения первичных лимфом кожи является химиотерапия, местное применение цитостатиков, PUVA-терапия, локальное и системное применение кортикостероидов, лучевая терапия [4, 5, 8]. При локальном и тотальном поражении кожи, в зависимости от глубины поражения, может применяться близкофокусная рентгенотерапия, электронное излучение, гамма-терапия. Однако представляется недостаточно изученным роль электронной лучевой терапии при локальных и системных кожных поражениях лимфомой, а также методические вопросы ее применения, поэтому исследования в этой области являются актуальными.

Цель исследования. Повышение эффективности терапии больных неходжкинскими лимфомами с поражением кожи путем применения локальной лучевой терапии и тотального облучения поверхности кожи электронным пучком.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственную противоопухолевую эффективность локальной лучевой терапии электронным пучком у больных первичными лимфомами кожи, ранее как получавших, так и не получавших химиотерапию с различной степенью эффекта.

2. Установить эффективность и переносимость тотального облучения поверхности кожи электронным пучком у больных первичными лимфомами кожи с генерализованным поражением кожных покровов резистентных к химиотерапии.

3. Определить частоту и степень выраженности лучевых реакций и осложнений при электронном облучении кожи больных лимфомой.

Материал и методика

В исследование включено 45 больных первичными лимфомами кожи, получавших лечение в ЦНИРРИ (РНЦРХТ) с 2005 по 2011г., в возрасте от 19 до 81 года, средний возраст пациентов составил 42,6 лет. Мужчин было 30 (66,6%), женщин 15 (33,4%). Всем пациентам проводили полное клиническое обследование, осуществляли обязательное повторное исследование гистологических препаратов в лаборатории иммуногистохимии РНЦРХТ. В зависимости от объемов проводимого лучевого лечения пациенты были распределены на группы локальной лучевой терапии—24 пациента (53,3%) и тотального облучения кожи—21 пациент (46,7%).

По гистологическому типу пациенты группы локальной лучевой терапии распределялись следующим образом: грибовидный микоз—4 больных, Т-клеточная анапластическая лимфома—4 пациента, Т-клеточная периферическая лимфома—3 больных, фолликулярная лимфома—4 больных, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома—4 больных. В-клеточная лимфома маргинальной зоны—2 больных, экстранодальная НК-клеточная лимфома, незальный тип—2 больных, лимфоплазмодитарная—1 больной. Таким образом, в группе локальной лучевой терапии было 11 больных с В-клеточной лимфомой кожи и 13 больных с Т-клеточной лимфомой кожи.

Все пациенты имели локальные очаги поражения кожи (от единичных очагов до множественных), при этом у 3 больных были крупные опухолевые очаги (более 10 см) на фоне генерализованного поражения кожи грибовидным микозом (стадия бляшек), не отвечавшие на химиотерапевтическое лечение. Пациентам данной группы проводили лучевую терапию на линейном ускорителе электронов ELEKTA Precise электронным пучком энергий 4-12 МэВ, с применением тубусов от 6×6 см до 25×25 см. Энергия излучения выбиралась в зависимости от глубины расположения опухолевого поражения. Разовая очаговая доза составляла 3 Гр при размере полей облучения не более 10 см, при полях больших размеров применяли облучение в дозе 2 Гр. Суммарные эквивалентные дозы составляли от 30 до 48 Гр в зависимости от ответа на лечение и размеров первичной опухоли (при крупных очагах не менее 44 Гр), в среднем суммарная доза составляла 38,4 Гр.

Химиотерапевтическое лечение до поступления в РНЦРХТ получали 4 больных с диагнозом грибовидный микоз, 20 больных были первичными. У ранее леченых пациентов был длительный, от 3 до 5 лет, анамнез заболева-

ния, причиной госпитализации служила активизация опухолевого заболевания с переходом из бляшечной в опухолевую стадию грибовидного микоза. Кроме поражения кожи, у 3 больных наблюдали вовлечение периферических лимфатических узлов.

У 21 больного, получавших тотальное облучение кожи электронами, был длительный анамнез заболевания — от 2 до 20 лет, в среднем 7,6 лет. При этом диагноз первичной лимфомы кожи устанавливался не ранее, чем через год (чаще через 2-3 года) после появления первых симптомов. У 17 больных был грибовидный микоз, у 1 пациента — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей, у 3 больных — периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная. У 10 пациентов в была поражена только кожа, у 11 больных, кроме кожи — периферические лимфатические узлы, а у 2 из них — и костный мозг. Все пациенты ранее получали химиотерапию нескольких линий и на фоне проводимого химиотерапевтического лечения у них отмечали химиорезистентность и выраженную прогрессию заболевания с преимущественным поражением кожи. Клиническая картина характеризовалась развитием эритемы у 5 больных, генерализованным поражением кожи с формированием бляшек у 9, множественным опухолевым поражением кожи у 7 пациентов. Выраженный кожный зуд и мокнутие с шелушением кожи было у всех больных, образование множественных эрозивных повреждений кожи отмечали у 10 пациентов, у 5 больных присоединялось бактериальное поражение кожи в области наиболее крупных опухолевых очагов. Исходно отмечали анемию I степени у 6 больных (28,6%), тромбоцитопению I степени у 4 больных (19,0%). У 5 пациентов с инфицированием и опухолевым поражением кожи выявлен лейкоцитоз $12-14 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофиллезом.

Всем больным проводили коррекцию электролитных нарушений, симптоматическую терапию кожного зуда, обработку инфицированных поверхностей кожи, по показаниям — антибактериальную терапию. Тотальное облучение кожи электронным пучком основано на применении коллиматора радиотерапевтической медицинской системы или основных диафрагм линейного ускорителя для формирования электронного пучка [2]. Значительное увеличение рассеивания электронов за счет использования указанных диафрагм и воздушного зазора между ускорителем и пациентом позволяет достичь размера поля «на полу» (каталка на уровне пола) до 100 см с размытыми границами. Облучение осуществляли на линейном ускорителе электронов ELEKTA Precise. Выбор энергии электронного пучка осуществляли в зависимости от глубины поражения кожи, она составляла 4-6 МэВ. Больного накрывали плотной тканью с водозэквивалентной толщиной 0,5 см, глаза и гонады экранировали свинцовыми блоками. Тотальное облучение кожи проводили в разовой дозе 2 Гр, суммарная доза составляла 16-40 Гр, средняя суммарная доза — 28 Гр. При возникновении первых симптомов лучевого эпидермита проводили обработку кожи препаратом пантенол, «Колетекс-гель-ДНК» назначали внутривенные инъекции актовегина, детоксикационную терапию.

Оценка лучевых реакций и осложнений, непосредственных результатов была проведена согласно рекомендациям RTOG/EORTC (1995) и ВОЗ (1979). Статистический анализ проведен с применением методов описательной статистики.

Результаты

У всех 24 пациентов с локальным поражением облучение кожи. в процессе облучения при суммарной дозе 10-15 Гр начинался регресс опу-



Рис. 1. Пациентка К. до лечения



Рис. 2. Пациентка К. после лучевой электронной терапии.

холевых очагов. Он продолжался в процессе лучевой терапии, и у 10 из 24 больных к окончанию лечения был достигнут полный регресс. У остальных регресс продолжался после окончания облучения, и в сроки от 2 до 4 недель наступал полный регресс.

Различий в динамике полного регресса В- и Т-лимфом кожи не отмечали. Лучевые реакции наблюдали у всех больных в виде лучевого эпидермита I степени, проявляющегося эритемой. Перерывов в лечении не было. При среднем периоде наблюдения 16 мес. (от 8 до 24 мес.) рецидивов в поле облучения не наблюдали. Приводим клинические примеры эффективности локальной лучевой терапии.

Пациентка К., 64 лет. Считает себя больной около года, когда появились новообразования на коже голени. Обратилась в ВМА им. С.М. Кирова, где после биопсии был установлен диагноз: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома кожи, тип нижних конечностей (01.2009). При поступлении в РНЦРХТ 03.02.2009 — поражение кожи обеих голени в

размерах около 7х16 см. Других очагов поражения не выявлено. В связи с тем, что данная лимфома является высокоагрессивной, лечение начато с 4 циклов химиотерапии R-CHOP, эффект со стороны опухолевых образований кожи был неполный (рис.1.), проведена локальная лучевая терапия электронным пучком энергией 6 МэВ на обе голени полями 10х20 см, разовая доза 3 Гр, суммарная—36 Гр. Через 4 недели после окончания лучевой терапии отмечен полный регресс очагов (рис. 2). В настоящее время у пациентки полная ремиссия заболевания.

В заключение следует отметить, что 24 больных с локальными лимфомами кожи, леченных электронным пучком с мая 2005 г. по октябрь 2011 г., живы и находятся в полной ремиссии по состоянию на 01.01.2012 г.

Тотальное облучение кожи. У всех больных с генерализованным поражением (21 пациент) наблюдали противоопухолевый эффект, который проявлялся в следующем: при подведении суммарной очаговой дозы от 7 до 12 Гр у 18 больных отмечено исчезновение кожного зуда, из них у 17 больных был грибовидный микоз и у 1 больного диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей. У 3 больных с периферической Т-клеточной неутонченной лимфомой кожный зуд уменьшился. Эпителизация эрозированных поверхностей начиналась при суммарной дозе 12-18 Гр у всех больных. Одновременно наступал регресс опухоли, из них полный—у 7 больных (у 1 пациента с периферической Т-клеточной неутонченной лимфомой, у 1 больного с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, тип нижних конечностей, у 5—с грибовидным микозом). По окончании лечения у 14 больных отмечена частичная ремиссия заболевания. В процессе лучевой терапии по достижении суммарной дозы 10 Гр у 6 из 21 больного отмечали повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Тошноты и рвоты не было ни у одного пациента. Анемия I степени и тромбоцитопения I степени у 4 пациентов с исходно низкими показателями сохранялись и после лечения при достижении суммарной очаговой дозы более 30 Гр. Развития гематологических осложнений у остальных пациентов отмечено не было. У всех пациентов после подведения дозы 18-22 Гр отмечали явления тотального лучевого эпидермита I степени, проявлявшиеся покраснением кожи, ощущением жара в коже, у 6 пациентов эпидермит сопровождался ознобом и повышением температуры тела до субфебрильных цифр, в связи с чем был сделан перерыв в лечении 1,5-2 недели и после купирования лучевых реакций тотальное облучение кожи было продолжено до планируемой суммарной очаговой дозы. Кроме того, у



Рис. 3. Пациент Н. до лечения



Рис. 4. Пациент Н. через месяц после лучевой электронной терапии.

всех пациентов развивался хейлит I степени, у 5 больных был отмечен ринит, обусловленный лучевой реакцией слизистой носа. Ранние лучевые реакции купировали у всех пациентов в течение 2-3 недель после окончания лучевого лечения. Возникновение поздних лучевых повреждений мы не наблюдали. Из 21 больного с тотальным поражением кожи, получавших электронную лучевую терапию с 2005 г. по 2011 г. по состоянию на 01.01.2012 г. живы 11 (52,4%) пациентов, умерло 5 (23,8%) больных от прогрессирования заболевания, 5 (23,8%) больных исчезли из под наблюдения на 1 году. Следует отметить, что лучевая терапия в этой группе проводилась у предлеченных в течение многих лет больных и носила характер терапии спасения.

Приводим клинический пример:

Пациент Н., 58 лет. Считает себя больным около 7 лет, когда впервые появились новообразования (бляшки) на коже грудной клетки. Заболевание постепенно прогрессировало. В декабре 2007 г. выполнена биопсия кожи, установлен диагноз грибовидный микоз T4N0M0, III стадия. С января 2008 г. — резкое прогрессирование заболевания, получал лечение метотрексатом, 2 цикла химиотерапии СНОР, эффекта от лечения не было (рис. 3), в связи с чем, рекомендовано тотальное облучение кожных покровов. С 06.06.2008г. начато тотальное облучение кожи электронами энергией 4 МэВ, применялись 3 поля спереди и 3 сзади, разовая доза — 2 Гр, суммарная — 24 Гр. Через месяц после облучения отмечена ярко выраженная положительная динамика (рис. 4). При осмотре в сентябре 2008г. отмечена эпителизация язвенных дефектов кожи, новых очагов нет. Пациенту было рекомендовано провести химиотерапию препаратом проспидин. В течение 6 мес. признаков прогрессии заболевания не было, в последующем пациент исчез из-под наблюдения.

Обсуждение

Лучевая терапия является эффективным методом местного воздействия. При локальных поражениях кожи может применяться близкофокусная рентгенотерапия, гамма-терапия, электронное излучение. Однако низкоэнергетическое рентгеновское облучение утрачивает свое значение в лечении лимфом, гамма-терапия показана лишь при глубоком поражении кожи и требует использования дополнительных приспособлений (болюсы). Мегавольтное же электронное излучение по характеру дозного распределения идеально подходит для облучения кожи.

Исходя из радиобиологических особенностей лимфом мы применяли разовые очаговые дозы 3 Гр при размере полей облучения не более 10

см, при полях больших размеров — облучение в дозе 2 Гр до суммарных очаговых доз 30-48 Гр. При этом мы смогли достичь полного регресса у всех больных, избежать рецидивов в поле облучения при лучевых реакциях в виде лучевого эпидермита только I степени.

Используемые в различных странах способы тотального облучения поверхности тела пациента основаны на использовании неподвижных источников излучения и больших расстояний от источника излучения до пациента (400-500 см), что делает возможным получение полей облучения, соизмеримых с ростом пациента, или же основаны на применении движущейся с заданной скоростью под пучком излучения тележки с пациентом [3]. Однако у существующих методик тотального облучения кожи есть определенные недостатки, а именно: невозможность использования стандартных процедурных помещений, установка дополнительного сложного оборудования, значительное время облучения, достигающая 25% неравномерность распределения поглощенной дозы. Разработанная нами методика позволяет проводить лучевую терапию в стандартном помещении, не требует дополнительных приспособлений, проста в воспроизведении и, не смотря на большой объем облучения, позволяет избежать высокой токсичности во время лечения. У всех больных с тотальным поражением кожи после неэффективной химиотерапии при электронном ее облучении уменьшился или исчез ранее постоянный кожный зуд при незначительных лучевых реакциях I степени и отсутствием гематологических осложнений. При этом у всех больных была достигнута частичная ремиссия, а у 33,3% — полный ответ. Указанная новая медицинская технология утверждена Росздравнадзором 15.09.2011г. ФС № 2011/287 для клинического применения.

Выводы

1. Локальное облучение больных лимфомами кожи с применением электронного пучка является радикальным высокоэффективным методом местного противоопухолевого воздействия, благодаря которому у всех пациентов наступает полный регресс образований, как в процессе, так и по окончании лечения в сроки от 2 до 4 недель.
2. Тотальное облучение кожи электронами — эффективный метод лечения генерализованных лимфом кожи и обеспечивает достижение у всех больных частичной ремиссии, а у 33,3 % — полного ответа.
3. У пациентов, получавших локальную лучевую терапию при лимфомах кожи лучевых реакций, кроме лучевого эпидермита I степени,

не наблюдали, что позволяло не делать перерывов в терапии. При тотальном облучении кожи отмечали лучевой эпидермит I степени у 100% больных, из них у 28,5 % больных он сопровождался повышением температуры тела до субфебрильных цифр, в связи с чем был сделан перерыв в лечении 1,5-2 недель. Ранние лучевые реакции купировали через 2-3 недели после завершения лечения. Таким образом, при локальной и тотальной лучевой терапии больных лимфомами кожи наблюдается хорошая переносимость лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потекаев Н.С. Лимфомы кожи. Часть 1. Т-клеточные лимфомы кожи // Клини. дерматол.—2006.— № 1.— С. 103-107.
2. Червяков А.М., Волкова Н.В., Штуковский О. А. и др. Способ тотального облучения кожи пациента // Патент на изобретение № 2185215.—20 июля 2002.
3. Barrett A., Dolls S., Morris S., Rogues T. Practical Radiotherapy Planning // 4th Edition. London.—2009.
4. Chinn D.M. Chow S, Kim Y.H et al. Total skin electron beam therapy with or without adjuvant topical nitrogen mustard or nitrogen mustard alone as initial treatment of T2 and T3 mycosis fungoides // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.—1999.—Vol. 43.—P. 951-958.
5. Goodlad J.R., Krajewski A.S., Batstone P.J et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance of clinicopathological subtypes // Amer. J. Surg. Pathol.—2003.—Vol. 27.—P. 1538-1545.
6. Hoppe R.T. Mycosis fungoides: radiation therapy // Dermatol. Ther.—2003.—Vol. 16.—P. 347-354.
7. Hoppe R.T., Kim Y.Y., Advani R. Primary cutaneous lymphomas // Second ed. Canellos G.P., Lister T.A., Young B. The lymphomas. Saunders Elsevier.—2006.—P. 424-436
8. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD, et al. Total skin electron radiation in the management of mycosis fungoides: Consensus of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Cutaneous Lymphoma Project Group // J. Amer. Acad. Dermatol.—2002.—Vol. 47.—P. 364-70.
9. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas // Blood.—2005.—Vol. 105.—P. 3768-3785.

*N.V. Ilyin, L.I. Korytova, E.E. Leenman,
Yu.N. Vinogradova, E.N. Nikolaeva, A.V. Gracheva,
A.M. Chervyakov*

EXPERIENCE OF LOCAL RADIATION THERAPY AND TOTAL IRRADIATION OF THE SKIN BY ELECTRON BEAM IN PATIENTS WITH PRIMARY B AND T-CELL LYMPHOMAS OF THE SKIN

Russian Research Center of Radiology and Surgical
Technologies, St. Petersburg

The problem of the treatment of primary malignant lymphomas of the skin is now becoming increasingly important due to the increase of cases among people of working age and disability of these patients. In most cases lymphomas of the skin have a T-cell origin, the most common of skin lymphoma is mycosis fungoides. It is poorly studied the role of electronic radiation therapy in local and systemic skin lymphomas as well as methodological questions of its application, so research in this field is actual. Therefore the aim of the study is improving of the efficiency of therapy in patients affected by non-Hodgkin's lymphoma with skin lesions by the use of local radiation therapy and total skin irradiation by electron beam.

Поступила в редакцию 10.10.2012 г.