

Применение лучевой терапии электронным пучком в лечении первичных лимфом кожи

Н. В. Ильин [1], Е. Н. Николаева [2], Ю. Н. Виноградова [1],
А. М. Червяков [1], Т. Н. Бочкарева [1], А. В. Крицкая [1]

Treatment of patients with primary skin lymphomas by electron beam

N. V. Ilyin [1], E. N. Nikolaeva [2], J. N. Vinogradova [1],
A. M. Chervyakov [1], T. N. Bochkareva [1], A. V. Kritskaya [1]

SUMMARY

Usage of local radiation fields in patients with skin lymphomas is reasonable in case of small lesions. Twenty patients were administered to local irradiation with 4–12 MeV electrons; field size was from 6 × 6 to 25 × 25 cm. Total dose of 38–40 Gy was reached by single doses of 2–5 Gy. All patients have shown regress of lesions in irradiation fields.

Method of total skin irradiation with electrons allows irradiating whole body of the patient in case of generalized skin involvement, leading to prolonged remission or reduction of the disease symptoms. Total skin irradiation with electrons was held in 11 patients with generalized skin lymphoma progression against the backdrop of chemotherapy. The regress of skin lesions and itch was observed. There were no severe complications of the treatment. Skin erythema was observed in all patients, it disappeared in 2–3 weeks. Late skin complications were not observed.

Keywords:

skin lymphoma, electron beam, radiation therapy.

[1] Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, St.-Petersburg

[2] Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

Контакты: crirr@peterlink.ru

Принято в печать: 4 февраля 2009 г.

РЕФЕРАТ

Применение локальных полей облучения электронным пучком при лечении лимфом кожи оправдано при небольших очагах поражения. Локальная лучевая терапия электронами с применением энергии 4–12 МэВ полями от 6 × 6 до 25 × 25 см проводилась 20 больным. Применялись РОД 2–5 Гр, суммарные дозы были эквивалентны 38–40 Гр. У всех пациентов достигнут регресс опухолевых очагов в поле облучения.

Предлагаемый нами метод тотального облучения кожи электронами позволяет проводить облучение всего тела больного при генерализованном поражении кожи, не отвечающем на химиотерапию, и способствовать достижению длительной ремиссии или оказывать симптоматическое воздействие. Лечение с применением тотального облучения кожи электронами получили 11 больных с прогрессированием лимфом кожи на фоне химиотерапии. Достигнуты регресс очагов поражения кожи, исчезновение кожного зуда. Серьезных осложнений лечения не было, постлучевая эритема кожи наблюдалась у всех пациентов, купировалась в течение 2–3 нед., поздних поражений кожи не выявлялось.

Ключевые слова

лимфомы кожи, электронный пучок, лучевая терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения первичных злокачественных лимфом кожи в настоящее время приобретает все большее значение, что связано с ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста и инвалидизации этой категории больных. Следует учесть, что у части больных заболевание своевременно не диагностируется, поскольку практические врачи недостаточно ознакомлены с данной патологией. Лимфомы кожи в 1,5–2 раза чаще регистрируются у мужчин. Обычно заболевание возникает в возрасте старше 40 лет, в последнее время наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости лиц более молодого возраста. Заболеваемость первичными лимфомами кожи составляет 0,5–1 случай

на 100 000 населения в год. Первичные В-клеточные лимфомы составляют 5–10 % всех лимфом кожи, более часто встречаются Т-клеточные лимфомы кожи.¹ Дифференциальный диагноз между первичной лимфомой кожи и поражением кожи при генерализованном поражении лимфомой нередко бывает сложным и требует тщательного анализа анамнестических, клинических, патологических, иммунологических и генетических данных. Для исключения внекожных очагов поражения необходимо полное стадирование, включающее общеклинические исследования, КТ, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, трепанобиопсию костного мозга, биопсию лимфатических узлов (при их увеличении).

Первичные лимфомы кожи отличаются от их нодальных аналогов не

[1] ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

[2] ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава

только характером течения и прогнозом, но и подходами к лечению. Созданная в 2005 г. WHO-EORTC-классификация кожных лимфом (табл. 1) содержит наиболее полную клиническую, гистологическую, иммунофенотипическую, молекулярно-биологическую и генетическую информацию, касающуюся первичных лимфом кожи.² В табл. 2 и 3 представлены принципы классификации лимфом кожи по TNM и клиническим стадиям.

Таблица 1. Гистологическая классификация первичных лимфом кожи

Т- и НК-клеточные лимфомы кожи	
Грибовидный микоз	
Подтипы грибовидного микоза	
Фолликулотропный грибовидный микоз	
Педжетоидный ретикулез	
Синдром гранулематозной вялой кожи	
Синдром Сезари	
Т-клеточная лейкопения/лимфома взрослых	
Первичные кожные CD30+ лимфопролиферативные заболевания	
Первичная анапластическая крупноклеточная лимфома кожи	
Лимфоматоидный папулез	
Подкожная паникулитоподобная Т-клеточная лимфома	
Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип	
Первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неуточненная	
Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома	
Кожная γ/δ Т-клеточная лимфома	
Первичная кожная CD4+ плеоморфная Т-клеточная лимфома из клеток малых и средних размеров	
В-клеточные лимфомы кожи	
Первичная кожная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	
Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра	
Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, тип нижних конечностей	
Первичная кожная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, другая	
Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома	
Гемодермии из клеток-предшественников	
CD4+/CD56+ гематодермальная опухоль (бластная НК-клеточная лимфома)	

Таблица 2. Классификация лимфом кожи по TNM (Национальный раковый институт, США)

Кожа	
T1	Ограниченное пятно или бляшка, занимающая менее 10 % поверхности всей кожи
T2	Обширное пятно или бляшка, занимающая более 10 % поверхности всей кожи
T3	Один опухолевый узел кожи или более
T4	Генерализованная эритродермия
Лимфоузлы	
N0	Клинически не вовлечены
N1	Увеличены, но гистологически не поражены
N2	Клинически не вовлечены, гистологически поражены
N3	Увеличены и гистологически поражены
Внутренние органы	
M0	Нет поражения
M1	Есть поражение
Кровь	
B0	Нет атипичных циркулирующих клеток (< 5 % всех лимфоцитов)
B1	Есть циркулирующие атипичные клетки (> 5 % всех лимфоцитов)

Таблица 3. Сочетание клинических стадий и TNM классификации лимфом кожи (Национальный раковый институт, США)

Клиническая стадия	TNM
IA	T1N0M0
IB	T2N0M0
IIA	T1–2N1M0
IIB	T3N0–1M0
IIIA	T4N0M0
IIIB	T4N1M0
IVA	T1–4N2–3M0
IVB	T1–4N0–3M1

Первичные лимфомы кожи в большинстве случаев имеют Т-клеточное происхождение, наиболее часто встречается грибовидный микоз.² Термин «грибовидный микоз» в настоящее время принято использовать только

для классического варианта течения, характеризующегося поэтапной эволюцией пятен, бляшек и узлов, или для вариантов со сходным клиническим течением. Заболевание обычно протекает благоприятно, медленно прогрессируя в течение нескольких лет или даже десятилетий. На поздних стадиях могут вовлекаться лимфатические узлы и внутренние органы. В поздних стадиях возможна трансформация в крупноклеточную Т-клеточную лимфому.

Синдром Сезари является лейкозной формой Т-клеточной лимфомы кожи и сопровождается эритродермией, лимфаденопатией и наличием опухолевых Т-клеток (клеток Сезари) в коже и периферической крови.⁴ Клинически характеризуется развитием эритродермии с генерализованным кожным зудом, увеличением периферических лимфатических узлов, наличием ладонно-подошвенного гиперкератоза и ониходистрофии. Предложены следующие критерии для диагностики синдрома Сезари (для подтверждения диагноза необходимо наличие одного или более критериев): абсолютное количество клеток Сезари в периферической крови не менее 1000/мкл, расширенная CD4+ Т-клеточная популяция, приводящая к увеличению соотношения CD4/CD8 более чем в 10 раз и потеря Т-клеточных антигенов CD2, CD3, CD4, CD5; определение Т-клеточного моноклонального пролиферата в периферической крови молекулярными или цитогенетическими исследованиями.⁵

В лечении грибовидного микоза хорошо зарекомендовал себя препарат проспидин, эффективный при пятнистой и бляшечной стадиях. Менее эффективен аналог проспидина спирибромин. Препарат применяют внутривенно по 200–400 мг ежедневно, 4–6 г на курс. При медленном развитии злокачественной лимфопролиферации в коже в течение длительного времени можно проводить химиотерапию дробными дозами циклофосфана (200 мг ежедневно или 400 мг через день) или хлорбутина (10 мг 5 раз в неделю). Доза хлорбутина в 1-ю неделю может быть увеличена до 20 мг/сут, во 2-ю — составляет 15 мг/сут. Добавление преднизолона в дозе 30–40 мг/сут усиливает противоопухолевое действие препаратов. Курсы лечения повторяют регулярно каждые 5–6 мес. Следует отметить увеличение противоопухолевого эффекта при использовании преднизолона в дозе 50–60 мг/сут в течение 5–7 дней ежемесячно в качестве монотерапии или в сочетании с винкристином в дозе 2 мг. Возможно применение метотрексата в ежедневной дозе от 25 до 90 мг.

В современных условиях получает более широкое распространение применение интерферона- α и других цитокинов (интерлейкин-12), ретиноидов. При генерализованных стадиях грибовидного микоза и синдроме Сезари предпочтение отдается полихимиотерапии с применением циклофосфана, винкристина, флударабина, пентостатина, кэмпаса.³ При ограниченных очагах поражения кожи грибовидным микозом в стадии пятен или бляшек предпочтительно использовать местную гормональную, фотохимио- (PUVA-терапию) и лучевую терапию (включая облучение всей кожи быстрыми электронами). При развитии узловых опухолевых поражений кожи наиболее эффективным методом локального воздействия является лучевая терапия с применением электронного пучка энергией 6–18 МэВ.

Первичные CD30+ лимфопролиферативные заболевания кожи занимают 2-е место по частоте среди всех Т-клеточных лимфом кожи. Наиболее часто встречаются лимфоматоидный папулез, анапластическая крупноклеточная лимфома кожи и так называемые пограничные состояния.⁶ Первичная анапластическая лимфома кожи чаще развивается у лиц мужского пола в возрасте 60–70 лет.

Клиническая картина обычно представлена одним или несколькими узлами (в т. ч. подкожными), имеющими тенденцию к изъязвлению. Наиболее частая локализация высыпаний — верхние и нижние конечности. 5-летняя выживаемость больных с первичной CD30+ анапластической лимфомой кожи составляет около 90 %. Варианты данного заболевания, характеризующиеся ограниченными высыпаниями на коже, имеют, как правило, индолентное течение.³

Первичные В-клеточные лимфомы кожи представляют собой отдельные клинические и гистологические подтипы экстранодальных лимфом. Наиболее часто встречается В-клеточная лимфома маргинальной зоны, лимфома из клеток фолликулярного центра, диффузная В-крупноклеточная лимфома, первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома (тип нижних конечностей). Первичные В-клеточные лимфомы кожи в отличие от их нодальных аналогов характеризуются, как правило, благоприятным прогнозом.⁷

Основным методом лечения первичных лимфом кожи является химиотерапия, местное применение цитостатиков, PUVA-терапия, локальное и системное применение кортикостероидов. Лучевая терапия является эффективным методом местного воздействия. При локальных поражениях кожи в зависимости от глубины поражения может применяться близкофокусная рентгенотерапия, электронное излучение, гамма-терапия. РОД колеблется от 2 до 5 Гр, СОД обычно эквивалентны 36–40 Гр. Основной проблемой локальной лучевой терапии лимфом кожи является частое появление новых очагов в ранее необлученных зонах, в результате чего лучевая терапия становится «погоней» за новыми очагами. Вследствие этого актуально системное лучевое воздействие на всю кожу пациента электронами малых энергий,⁹ что наиболее применимо при распространенных кожных лимфомах.

тров до 3–4 см. При более глубоком поражении кожи в стадии образования опухолевых узлов показана гамма-терапия с применением специальных болюсов. Довольно часто используются нетрадиционные режимы фракционирования с укрупнением дозы за фракцию от 3–4 Гр при фракционированном облучении до 8–10 Гр однократно при небольших полях облучения. Оценка возможности поздних осложнений со стороны кожи проводится с применением линейно-квадратичной модели.

Разработанная в РНЦРХТ методика тотального облучения всей поверхности кожи электронами, проникающими на глубину 0,5–1,5 см (в зависимости от энергии электронов), отличается возможностью использования стандартного помещения для лучевой терапии, простотой исполнения, применением 4–6 полей облучения. Предлагаемая методика тотального и субтотального облучения кожи электронами основана на применении мультилистового коллиматора радиотерапевтической медицинской системы ELEKTA (или основных диафрагм линейного ускорителя электронов) для формирования электронного пучка. Значительное увеличение рассеивания электронов за счет воздушного зазора между ускорителем и пациентом позволяет достичь размера поля «на полу» до 100 см с размытыми границами. Уменьшение градиента дозы на краю поля снижает риск образования горячих и холодных зон при многопольном облучении. Методика обладает рядом преимуществ: возможность использования стандартного помещения для проведения лучевой терапии, простота исполнения, использование 4–6 полей облучения. Применение метода позволяет проводить облучение всего тела больного при генерализованном поражении кожи (как при эритродермии, бляшках, так и при развитии опухолевых узлов) и способствовать достижению длительной ремиссии или оказывать симптоматическое воздействие.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшение результатов лучевой терапии больных первичными лимфомами кожи путем применения тотального, субтотального и локального облучения поверхности кожи быстрыми электронами.

МЕТОДИКА

Применение локальных полей облучения электронами с применением специальных тубусов при лечении лимфом кожи оправдано при очагах поражения не более 20 см в диаметре и глубине поражения кожи от нескольких миллиме-

РЕЗУЛЬТАТЫ

Локальная лучевая терапия электронами с применением энергий 4–12 МэВ полями от 6 × 6 до 25 × 25 см проводилась 20 больным с первичным поражением кожи с диагнозами грибовидный микоз, первичная анапластическая Т-клеточная лимфома кожи, лимфома маргинальной зоны, лимфома из клеток фолликулярного центра. Применялись РОД 2–5 Гр, СОД были эквивалентны 38–40 Гр (расчет проводился по линейно-квадратичной модели). У всех пациентов достигнут регресс опухолевых очагов в поле облучения. Рецидивов в поле облучения не наблюдалось.

Приводим клинические примеры локального облучения электронами.



Рис. 1. Неходжкинская лимфома с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная: А — до лучевой терапии; Б — через месяц после лучевой терапии



Рис. 2. Пациент Щ.: А — до лучевой терапии; Б — через 2 года после лучевой терапии

Клиническое наблюдение 1

Пациент К., 66 лет. Диагноз: неходжкинская лимфома с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов, неуточненная, первичное поражение кожи. По поводу поражения кожи боковой поверхности туловища (рис. 1, А), кожи мошонки и полового члена в 2004 г. получил 6 циклов полихимиотерапии СНОР, эффект химиотерапии был незначительный, очаги продолжали увеличиваться. В январе 2005 г. проведена лучевая терапия на зоны поражения кожи поясничной области и полового члена: РОД 3 Гр, СОД 36 Гр (эквивалентная доза 42 Гр). Достигнут полный регресс очагов поражения (рис. 1, Б), в настоящее время пациент продолжает лечение в связи с появлением новых очагов вне поля облучения.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Щ., 50 лет. Диагноз: грибовидный микоз. Болен с 2003 г., получал терапию проспидином, преднизолоном в больнице Петра Великого с положительным эффектом. Последний цикл терапии проспидином был проведен в апреле 2006 г., с того момента — прогрессирование, появление крупных очагов на коже лица. На фоне химиотерапии проспидином и назначения глюкокортикоидов улучшения со стороны очагов на коже лица не было (рис. 2, А). В октябре 2006 г. пациенту проведена лучевая терапия на область поражения кожи левой щеки: электроны 8 МэВ, РОД 3 Гр, поле диаметром 4 см, СОД 39 Гр; на область поражения кожи лба: электроны

8 МэВ, РОД 3 Гр, поле диаметром 5 см, СОД 39 Гр (эквивалентная доза 46 Гр); на область поражения кожи правой щеки: РОД 2 Гр, электроны 8 МэВ, поле 10 × 8 см 20 Гр, затем поле 7 × 7 см до СОД 44 Гр. Зарегистрирован полный регресс новообразований. Пациент находится под наблюдением в течение 2 лет, получает монотерапию проспидином, отмечается стабилизация состояния кожи, на месте опухолевых очагов — рубцовые изменения кожи (рис. 2, Б).

Клиническое наблюдение 3

Пациент Н., 64 года. Диагноз: В-клеточная лимфома из клеток фолликулярного центра; поражение кожи спины (04.2008 г.) (рис. 3, А). Проведено облучение кожи спины электронами 4 МэВ, поле 25 × 25 см, РОД 3 Гр до СОД 33 Гр (эквивалентная доза 40 Гр). Химиотерапия не проводилась. Пациент наблюдается 1 год. Признаков рецидива нет (рис. 3, Б).

Клиническое наблюдение 4

Пациентка И., 33 года. Диагноз: анапластическая Т-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением кожи левой голени (11.2007 г.) (рис. 4, А). Проведена лучевая терапия электронами энергией 8 МэВ на зоны поражения кожи голени (опухоль 8 × 8 см): поле 14 × 14 см, РОД 3 Гр до СОД 36 Гр. Достигнут полный регресс опухоли (рис. 4, Б). В настоящее время пациентка получает химиотерапию.

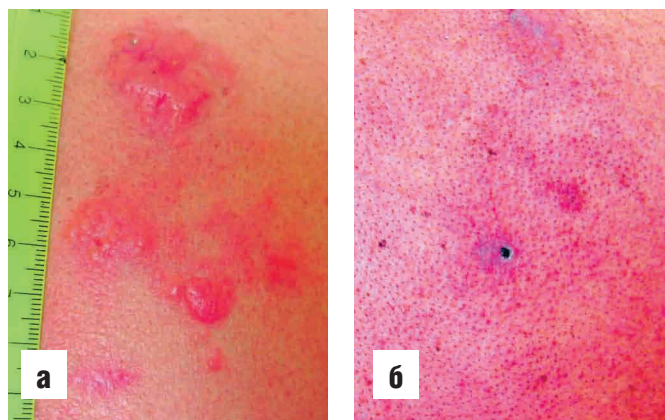


Рис. 3. В-клеточная лимфома из клеток фолликулярного центра: А — до лучевой терапии; Б — после лучевой терапии

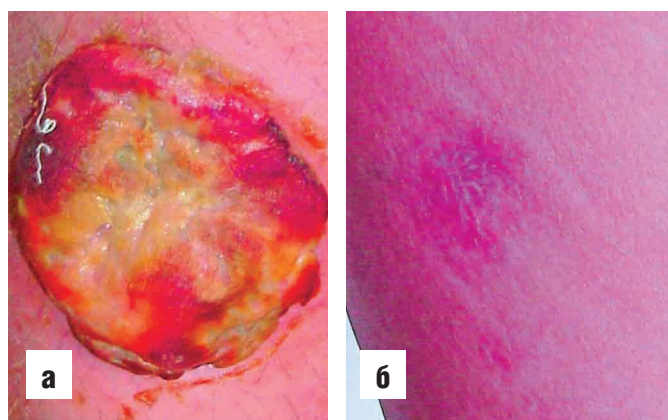


Рис. 4. Анапластическая Т-клеточная крупноклеточная лимфома: А — до лечения; Б — после лучевого лечения



Рис. 5. Больной Ж. Тотальное поражение кожи неходжкинской лимфомой: А — до лечения; Б — после 20 Гр электронного облучения, частичная ремиссия; В — после 40 Гр электронного облучения



Рис. 6. Пациент В.: А — до лечения; Б — через месяц после лучевой терапии

Лечение с применением тотального облучения кожи электронами получили 11 больных с прогрессирующим ЛК на фоне химиотерапии. Выбор энергии электронного пучка осуществлялся в зависимости от глубины поражения кожи и составлял 4–6 МэВ. Для оптимизации изодозного распределения пациентов накрывали плотной тканью плотностью 1 г/см³ (тканьэквивалентная толщина 0,5 см), глаза и гонады экранировали свинцовыми блоками; РОД составляла 2 Гр, СОД — 30–38 Гр.

Во всех наблюдениях достигнут регресс очагов поражения кожи, исчез кожный зуд. Серьезных осложнений лечения не было, постлучевая эритема кожи наблюдалась у всех пациентов, купировалась в течение 2–3 нед., поздних поражений кожи не выявлялось. У одного пациента с синдромом Сезари облучение проводилось повторно через год в СОД 12 Гр (до СОД на всю кожу 50 Гр) с выраженным положительным эффектом.

www.medprint.ru

Приводим клинические примеры применения тотального облучения кожи.

Клиническое наблюдение 1

Больной Ж., 56 лет. Диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома, IVB стадия с поражением периферических лимфоузлов и 100 % поверхности кожи. Начал лечение в СПбГМУ им. И. П. Павлова с 4 циклов полихимиотерапии PCVP (проспидин, циклофосфан, винкристин, преднизолон) и Dexamethasone. На фоне химиотерапии происходило прогрессирование заболевания, кожные очаги поражения увеличивались (рис. 5, А). В РНЦРХТ больной получил тотальное облучение всей поверхности кожи электронным пучком: РОД 2 Гр 5 дней в неделю до СОД 40 Гр. Условия облучения: размер поля 100 × 100 см², положение больного на полу, расстояние до пола 225 см, среднее расстояние до поверхности тела 193 см. Больного накрывали плотной тканью с тканьэквивалентной толщиной 0,5 см. Глаза экранировали свинцовыми очками 1 мм толщиной. Использовались 4 поля облучения (2 — спереди и 2 — сзади), расстояние между центрами облучения было 100 см. Параметры работы ускорителя: энергия электронов 6 МэВ. После завершения электронного тотального облучения кожи достигнут регресс очагов пора-

жения кожи (рис. 5, Б, В). Выраженных системных и кожных лучевых реакций не отмечалось. В последующем у пациента возникла генерализация заболевания с поражением лимфатических узлов и внутренних органов. В СПбГМУ проводилась полихимиотерапия, однако эффект химиотерапии был кратковременным, пациент скончался через 2,5 года после манифестации заболевания.

Клиническое наблюдение 2

Пациент В., 65 лет. Диагноз: синдром Сезари. Болен с 2000 г., получал множество циклов химиотерапии с циклофосфаном, хлорбутином, винкристином, интерферон. Резкое прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии циклофосфаном и винкристином возникло в ноябре 2006 г. Развилась генерализованная эритродермия (рис. 6, А), выявлено поражение периферических и забрюшинных лимфатических узлов. Проведено тотальное облучение кожи электронами энергией 6 МэВ в СОД 10 Гр; после перерыва лечение продолжено с применением энергии электронов 4 МэВ до СОД 38 Гр. Лечение перенес удовлетворительно, достигнута частичная ремиссия (рис. 6, Б). В настоящий момент пациент получает химиотерапевтическое лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лучевая терапия электронным пучком — эффективный метод локального воздействия при первичных лимфомах кожи. В случае развития химиорезистентности лучевая терапия в объеме тотального облучения кожных покровов электронами является оптимальным методом воздействия, позволяющим получить регресс опухолевых поражений кожи и способствовать улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zackheim H. S., Vonderheid E. C., Ramsay D. L. et al. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000; 43: 793–6.
2. Willemze R., Jaffe E. S., Burg G. et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–85.
3. Белоусова И. Э., Кривошапов Ю. А. Первичные лимфомы кожи: диагностика и лечение. *Современная онкология* 2006; 8(4).
4. Le Boit P., Burg G., Weedon D., Sarasin A. (eds.) *Tumors of the skin.* — Lion: WHO IARC, 2005.
5. Vonderheid E. C., Bernengo M. G., Burg G. et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46: 95–106.
6. Willemze R., Beljaards R. C. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 28: 973–80.
7. Willemze R. Primary cutaneous lymphomas. *Curr. Opin. Oncol.* 2000; 12: 419–25.
8. Jones G. W., Barry M. 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. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 47: 364–70.