

Mycosis fungoides MF zaliczany jest do chłoniaków o niskim stopniu złośliwości. Większość przypadków MF wykazuje powolną progresję. Okres, w którym dominują niespecyficzne, powierzchowne zmiany skórne jest często długi, waha się średnio od 8 do 10 lat. Od momentu ustalenia rozpoznania potwierdzonego badaniem histologicznym średnie przeżycia zawierają się w granicach 5-10 lat. Współcześnie stosowane metody leczenia to: fotochemioterapia, powierzchowna terapia oraz radioterapia całej skóry. Wprowadzenie do leczenia elektronów otworzyło nowe możliwości zastosowania promieniowania jonizującego w terapii MF. W Klinice Radioterapii w Szczecinie do napromieniania całej skóry wykorzystano metodę sześciu pól opisaną pierwotnie przez Karzmarka, a następnie zmodyfikowaną przez Page'a. Napromienianie realizowano akceleratorem Mevatron MD wiązkami elektronów o energii nominalnej 5 MeV. Każde z sześciu pól było napromieniane dwiema wiązkami przy ustawieniu głowicy pod kątem $\pm 20^\circ$ od osi horyzontalnej. W ciągu dwóch kolejnych dni pacjent otrzymywał dawkę 2 Gy na całą skórę. Autorzy przedstawiają opis dwóch przypadków chorych napromienianych w ostatnich dwóch latach.

Słowa kluczowe: mycosis fungoides, napromienianie, skóra.

Mycosis fungoides belongs to low malignant Hodgkin's disease. In the majority of cases disease progresses slowly. Changes on the skin are superficial and non-specific. Medical survival after histological confirmation of disease last 5-10 years. Photochemotherapy, superficial chemotherapy with alkylating agents and radiotherapy of the whole skin are presently used. Introduction of electron created new possibility of radiotherapy in that disease. In Radiotherapy Clinic of Pomeranian Medical Academy six fields irradiation described by Karzmark and modified by Page was used. 5 MeV electrons generated by accelerator Mevatron MD was utilised. The authors described two cases of mycosis fungoides which were irradiated in last two years.

Key words: mycosis fungoides, irradiation, skin.

Napromienianie elektronami skóry całego ciała w przebiegu *Mycosis fungoides*

Total electron skin body irradiation in the course of Mycosis fungoides

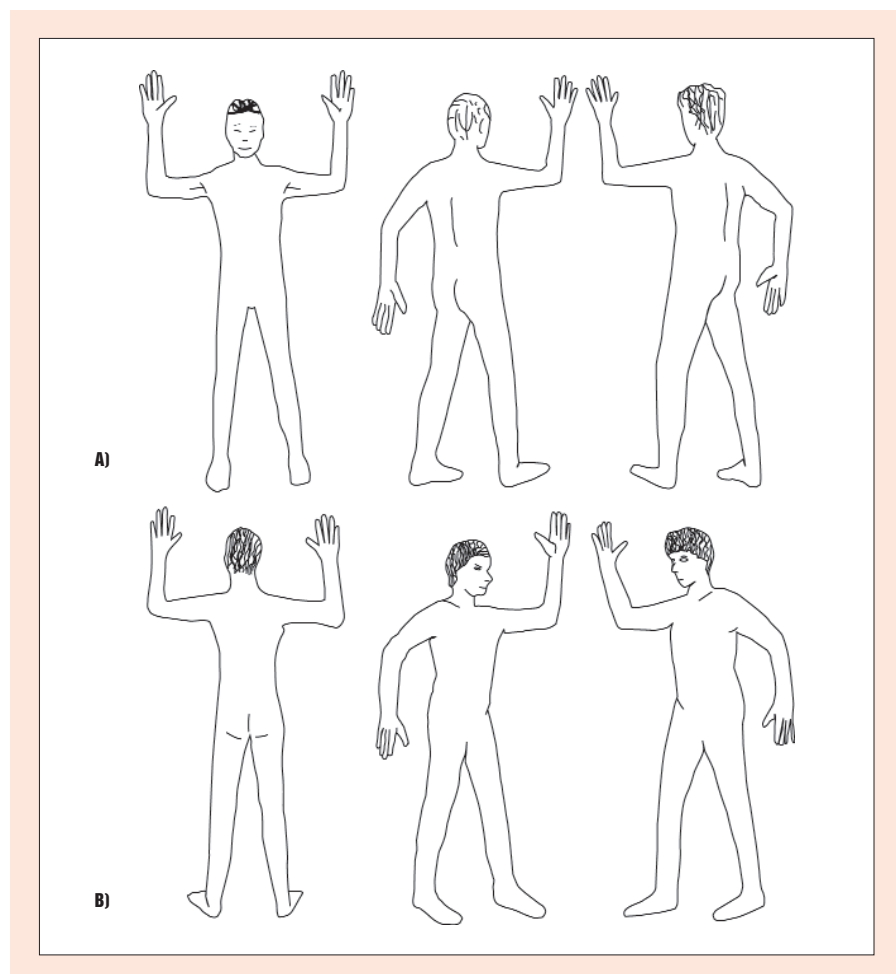
Alina Jarema, Mirosław Lewocki, Agnieszka Rubik, Marek Boehlke, Danuta Rogowska, Zbigniew Marzęcki, Jadwiga Kubrak

Klinika Radioterapii PAM i Oddział Radioterapii w Szczecinie

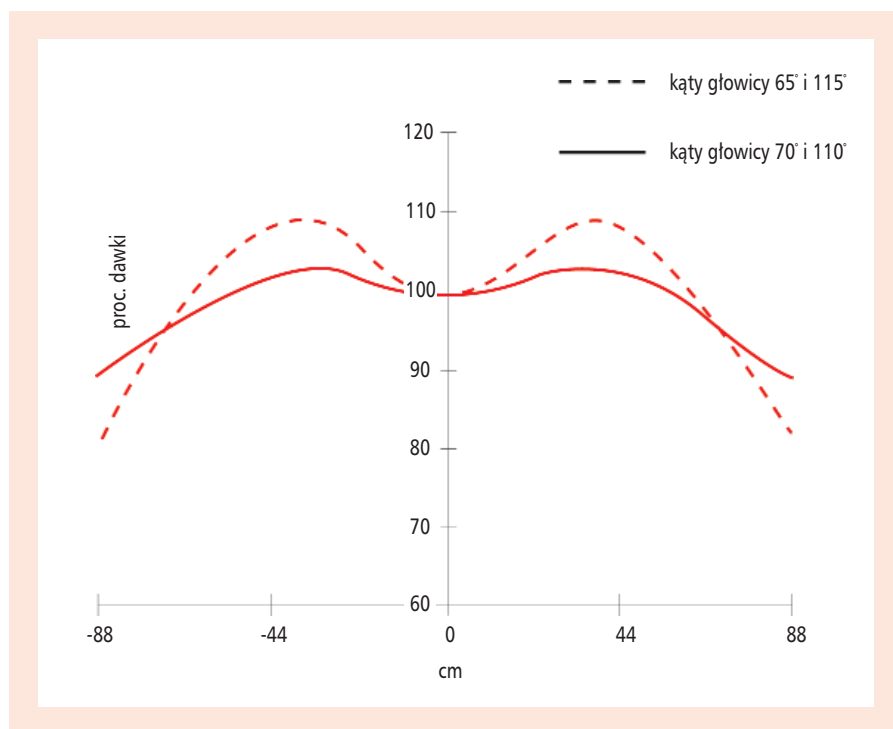
WSTĘP

Pojęcie *cutaneous T-cell lymphoma* CTCL odnosi się do szerokiego spektrum blisko ze sobą związanych, złośliwych zaburzeń limfoproliferacyjnych z komórek T, w których dominującą manifestacją kliniczną jest zajęcie

skóry. Znane są dwie główne podgrupy wśród CTCL: *mycosis fungoides* (ziarniniak grzybiasty) i Zespół Sezary'ego. *Mycosis fungoides* MF, według klasyfikacji kilońskiej z 1991 roku, zaliczany jest do chłoniaków o niskim stopniu złośliwości, wywodzących się



Ryc. 1. Pozycje pacjenta w trakcie realizowania napromieniania elektronami skóry całego ciała (wg Perez):
a) pole przednie i dwa skośnie tylne,
b) pole tylne i dwa skośnie przednie



Ryc. 2. Uzyskane jednorodności pól przy doświadczalnie dobowanych kątach ramienia

z komórek T. Pierwsze opisy ziarniniaka grzybiastego pochodzą z XIX w. kiedy to Alibert oraz Bazin przedstawili historię naturalną choroby wraz z jej podziałem na trzy fazy kliniczne, opierającym się na wyglądzie skóry. Większość przypadków MF wykazuje powolną progresję – od powierzchownych, rumieniowych, złuszcających, często swędzących zmian, poprzez etap rozległego nacieczenia skóry w postaci guzów i owrzodzeń do stadium, w którym obserwujemy również zajęcie narządów wewnętrznych. Okres, w którym dominują niespecyficzne, powierzchowne zmiany skórne jest często długi, waha się średnio od 8 do 10 lat. Biopsje podejmowane na tym etapie nie zawsze przynoszą szybkie ustalenie rozpoznania, często MF prowadzony jest pierwotnie jako grzybica, łuszczyca, egzema, trądzik różowaty czy reakcje polekowe. Od momentu uzyskania rozpoznania histologicznego średnie przeżycia zawierają się w granicach 5-10 lat. Rokowanie jest zdecydowanie gorsze przy pozaskórnej lokalizacji choroby. Najczęściej dochodzi do zajęcia węzłów chłonnych; jednakże każdy narząd może ulec nacieczeniu – jak np. śledziona, wątroba, płuca czy szpik. W tych przypadkach średnie przeżycia rzadko przekraczają 12 miesięcy [1].

PRZEGLĄD STOSOWANYCH METOD LECZENIA MF

Terapia podejmowana w przypadku potwierdzonego histologicznie MF uzależniona jest od przyporządkowania pacjenta do jednej z dwóch grup – do pierwszej włączamy przypadki z wyłącznie skórą manifestacją choroby, do drugiej – z również pozaskórną lokalizacją zmian. Intensywne leczenie ukierunkowane na skórę przynosi zadowalające rezultaty (długoterminowe okresy bez obja-

wów choroby) u pacjentów szczególnie we wczesnych stadiach choroby. Współcześnie stosowane metody to: fotochemioterapia, polegająca na doustnym przyjmowaniu psoralenów wraz z ekspozycją ciała na promieniowanie ultrafioletowe o długości fali 365 nm (PUVA), powierzchowna terapia cytostatykami alkilującymi, np. nitrogranulogenu lub też napromienianie całej skóry wiązką elektronów.

Z uwagi na wspomniane wcześniej obserwowane zajęcie narządów wewnętrznych, stosowane jest u tych chorych leczenie systemowe i lokoregionalne. W mono-, bądź też polichemioterapii stosowane najczęściej są: cyklofosfamid, chlorambucil czy metotreksat. Uważa się, że interferon alfa2 może wydłużyć czas remisji uzyskanej po chemioterapii. Interesujące wyniki przyniosło też stosowanie analogów puryn (fludarabina) jako wykazujących działanie cytotoksyczne w przypadku limfocytów nieaktywnych w cyklu komórkowym. Radioterapia od dawna odgrywa znaczącą rolę w terapii CTCL, zarówno jako metoda samodzielna czy kojarzona z CHTH. Stosowane w latach trzydziestych próby napromieniania całej skóry (*Sommerville*) [2, 3] były ograniczone wystąpieniem wielorakich powikłań. Wprowadzenie do leczenia elektronów otworzyło nowe możliwości zastosowania promieniowania jonizującego w terapii MF.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek I

Chory J. J. lat 64, zgłosił się w 1989 roku z powodu utrzymywania się zmian powierzchniowych, rumieniowych z towarzyszącym niewielkim świądem w skórze kończyn górnych i dolnych. Rozpoznano wówczas reakcje uczuleniowe i egzemę. Po pół roku rozpoznano *mycosis fungoides* i zastosowano leczenie

miejscowe z dobrym wynikiem uzyskując czteroletnią remisję. Z powodu pojawienia się ponownie zmian w skórze w 1994 roku chory przeszedł leczenie miejscowe farmakologiczne łącznie z terapią nitrogranulogenu i promieniowaniem ultrafioletowym uzyskując coraz krótsze remisje. W 1996 roku zastosowano na cztery najbardziej nasilone zmiany skórne napromienianie prom. X, 85 kV, filtr 1,25 Al. Podano 12 Gy w 4 frakcjach w odstępach tygodniowych. Pomimo stosowanego leczenia objawy chorobowe utrzymywały się nadal. Z powodu progresji choroby pacjent w marcu 1997 roku rozpoczął leczenie w Klinice Radioterapii PAM. Przy przyjęciu stwierdzono w całej skórze bardzo liczne płaskie rumieniowe nacieki, niektóre o wałowanych brzegach oraz kilka niewielkich owrzodzeń.

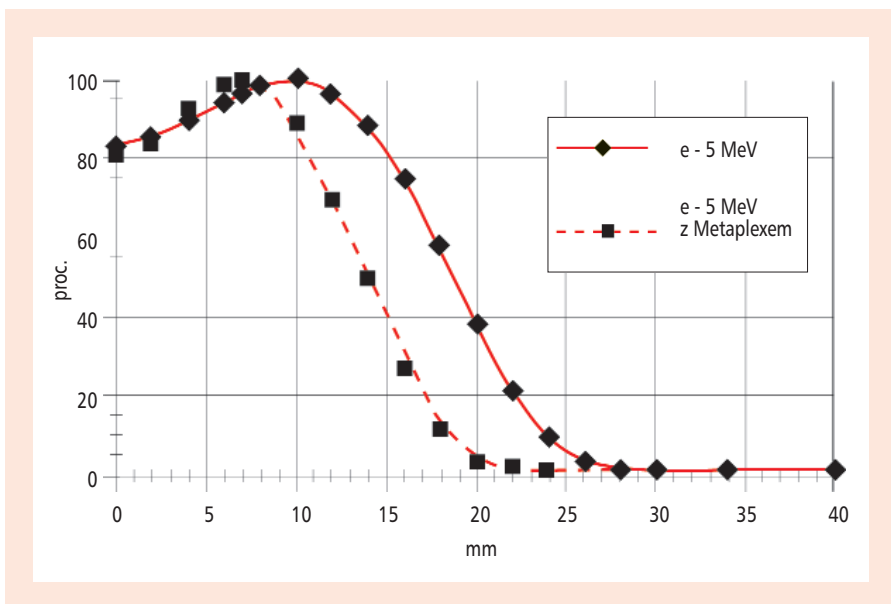
W leczeniu zastosowano napromienianie całego ciała elektronami 5 MeV. Po podaniu 20 Gy w skórze stwierdzono odczyn popromienny, suchy, rumieniowy, łuszczący oraz znaczne obrzęki dłoni i stóp, a szczególnie paliczek z przebarwieniem paznokci – wprowadzono wówczas osłony ołowiane na paznokcie. Jednocześnie obserwowano ustąpienie prawie wszystkich zmian chorobowych w skórze z pozostaniem tylko kilku, które przed leczeniem wykazywały najgłębsze naciekanie.

Po podaniu 24 Gy przerwano leczenie z powodu awarii aparatu. Ponieważ unieruchomienie aparatu przedłużało się, ogniska skórne, które utrzymywały się nadal w postaci drążących owrzodzeń napromieniano Stabilipanem promieniowaniem X, 140 kV z filtrem 0,5 mm Cu. Podano 10 Gy w 5 frakcjach w ciągu 5 dni. Po miesięcznej przerwie rozpoczęto dalsze napromienianie całego ciała. W sumie podano 30 Gy. Leczeniem uzyskano całkowite cofnięcie się prawie wszystkich nacieków skórnych. Po zakończeniu napromieniania pozostały ogniska z niewielkim naciekaniami w okolicy szpary pośladkowej, pachwinowej prawej i pachowej lewej.

Po trzech miesiącach doszło do progresji zmian, które utrzymywały się po zakończeniu napromieniania całej skóry. Podano na te okolice po 15 Gy stabilipanem uzyskując kolejną krótkotrwałą remisję. Chorego wielokrotnie napromieniano ograniczonymi polami na różne okolice. Obecnie pacjent z bardzo licznymi zmianami w całej skórze, naciekającymi powierzchownie i dość głębokimi owrzodzeniami ma stosowaną radioterapię na poszczególne ogniska. W przebiegu choroby nie stwierdzono zmian w węzłach chłonnych i narządach.

Przypadek II

U chorego P. S., lat 68, w 1991 roku pojawiły się zmiany skórne, które były traktowane jako egzema, grzybica. W sierpniu 1996 roku ostatecznie ustalono rozpoznanie jako *mycosis fungoides*. Przeprowadzono leczenie PUVA uzyskując częściową krótkotrwałą remisję. Ponieważ po 2 miesiącach nastąpiła szybko postępująca progresja, w grudniu 1996 roku przeprowadzono w Klinice Radioterapii PAM napromienianie całego ciała



Ryc. 3. Zmiana charakterystyki krzywych głębokościowych wiązek elektronów po wprowadzeniu płyty z metaplexu

wiązkami elektronów o energii nominalnej 5 MeV. Pacjenci podano 14 Gy z zaplanowanej dawki 20 Gy z powodu długotrwałej awarii akceleratora. Leczeniem uzyskano całkowite ustąpienie zmian skórnych. Chory jest obecnie w pełnej remisji choroby.

Technika napromieniania

W Klinice Radioterapii PAM w Szczecinie do napromieniania całej skóry wykorzystano metodę sześciu pól (Ryc. 1.) opisaną pierwotnie przez Karzmarka [4], a następnie zmodyfikowaną przez Page'a [5]. Napromienianie realizowano akceleratorem Mevatron MD wiązkami elektronów o energii nominalnej 5 MeV. Wprowadzenie płytki kodowej EA225 (bez założonej cony) umożliwiło uzyskanie pola o wymiarach 35 x 35 cm w izocentrum, co w odległości 2,6 m dawało hipotetyczne pole 91 x 91 cm. Każde z sześciu pól było napromieniane dwiema wiązkami przy ustawieniu głowicy pod kątem 70° i 110° ($\pm 20^\circ$ od osi horyzontalnej). Kąty ustawienia głowicy dobierano doświadczalnie tak, aby uzyskać najlepszą jednorodność dawki w stosunku do punktu referencyjnego zlokalizowanego w połowie wysokości pacjenta w osi horyzontalnej wiązki (Ryc. 1.) Dodatkowo wprowadzano „półkę” TRAY-S o grubości 8 mm w celu uzyskania: większego rozproszenia elektronów, zmniejszenia efektywnej energii na powierzchni skóry oraz zmniejszenia głębokości maksimum dawki (Ryc. 2.) (lepszy efekt można uzyskać ustawiając płytę metaplexu o odpowiednio dobranej grubości bezpośrednio przed pacjentem [6]). Uzyskano E_0 na powierzchni skóry 3,85 MeV, zasięg R_{100} wynosił 7 mm i zasięg R_{80} – 11,2 mm. Pacjent był napromieniany wiązkami elektronów o mocy dawki 900 MU/min cztery razy w tygodniu z przerwą w środy. Pierwszego dnia napromieniano pole przednie i dwa pola tylnoboczne, następnego dnia – pole tylne i dwa przednio-boczne. W ciągu dwóch kolejnych dni pacjent otrzymywał dawkę 2 Gy na całą skórę (liczoną w punkcie referencyjnym na głębo-

kości R_{100}). W trakcie napromieniania osłaniano oczy stosując specjalnie przygotowane „okulary” z wkładką ołowianą o grubości 4 mm. Po uzyskaniu dawki 20 Gy na całą skórę wprowadzono osłony na paznokcie.

WNIOSKI

- ▶ Napromienianie elektronami skóry całego ciała jest skuteczną metodą leczenia ziarniniaka grzybiastego pozwalającą na uzyskanie długotrwałych remisji, jednakże może być prowadzone jedynie w ośrodkach posiadających doświadczony zespół radioterapeutów.
- ▶ Rozpoczęcie napromieniania wymaga przeprowadzenia indywidualnych, zaawansowanych procedur dozymetrycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Perez C. A., Brady L. W.: *Principles and Practice of Radiation Oncology 1997*. Philadelphia, 507.
2. Sommerville J.: *Mycosis fungoides treated with general x-ray bath*. Br. J. Dermatol. 51, 325, 1939.
3. Sommerville J.: *General x-ray baths in generalized dermatoses*. Br. J. Dermatol. 54, 234, 1942.
4. Bjarngard B. E., Chen G. T. Y., Piontek R. W., i wsp.: *Analysis of dose distribution in whole body superficial electron therapy*. INT. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys 2, 319, 1977.
5. Page V., Gardner A., Karzmark C. J.: *Patient dosimetry in the electron treatment of large superficial lesions*. Radiology 94, 635, 1970.
6. Jarząbski A., Meder J., Kawecki A., Lampka E., Kania M., Kawczyńska M., Rostkowska J.: *Zastosowanie metody napromieniania całej skóry wiązką elektronów (total skin electron beam irradiation – TSEBI) w leczeniu ziarniniaka grzybiastego*. Nowotwory, 44, 244, 1994.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Alina Jarema
Klinika Radioterapii PAM
ul. Strzałowska 22
71-730 Szczecin