in primary cutaneous lymphoid lesions. High expression of HOXC5 in anaplastic large-cell lymphomas. Am J Pathol 1997; 151: 1067–74.
45. Willemze R. Cutaneous T-cell lymphoma: epidemiology, etiology, and classification. Leuk Lymphoma 2003; 44 (Suppl. 3): S49–54.
46. Burg G, Kempf W, Cozzio A et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. J Cutan Pathol 2005; 32: 647–74.
47. Willemze R. Primary cutaneous lymphomas. Curr Opin Oncol 2000; 12: 419–25.
48. Willemze R, Meijer CJ. Rationale of a new classification for the group of primary cutaneous lymphomas. Semin Cutan Med Surg 2000; 19: 71–7.
49. Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by Borrelia burgdorferi and cutaneous B-cell lymphoma. J Cutan Pathol 1997; 24: 457–61.
50. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the Highlands of Scotland. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1279–85.
51. Suzuki T, Matsuo K, Ito H et al. A past history of gastric ulcers and Helicobacter pylori infection increase the risk of gastric malignant lymphoma. Carcinogenesis 2006; 27: 1391–7.
52. Kazakov DV, Belousova IE, Muller B et al. Primary cutaneous plasmacytoma: a clinicopathological study of two cases with a long-term follow-up and review of the literature. J Cutan Pathol 2002; 29: 244–8.
53. Cerroni L, Volkenandt M, Rieger E et al. bcl-2 protein expression and correlation with the interchromosomal 14;18 translocation in cutaneous lymphomas and pseudolymphomas. J Invest Dermatol 1994; 102: 231–5.
54. Willemze R, Meijer CJ, Scheffer E et al. Diffuse large cell lymphomas of follicular center cell origin presenting in the skin. A clinicopathologic and immunologic study of 16 patients. Am J Pathol 1987; 126: 325–33.
55. Vermeer MH, Geelen FA, van Haselen CW et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas of the legs. A distinct type of cutaneous B-cell lymphoma with an intermediate prognosis. Dutch Cutaneous Lymphoma Working Group. Arch Dermatol 1996; 132: 1304–8.
56. Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ et al. bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. J Clin Oncol 1998; 16: 2080–5.
57. Norton AJ. Classification of cutaneous lymphoma: a critical appraisal of recent proposals. Am J Dermatopathol 1999; 21: 279–87.
58. Russell-Jones R. World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 93–102.
59. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance of clinicopathological subtypes. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1538–45.
60. Hallermann C, Kaune KM, Siebert R et al. Chromosomal aberration patterns differ in subtypes of primary cutaneous B cell lymphomas. J Invest Dermatol 2004; 122: 1495–502.
61. Hallermann C, Kaune KM, Gesk S et al. Molecular cytogenetic analysis of chromosomal breakpoints in the IGH, MYC, BCL6, and MALT1 gene loci in primary cutaneous B-cell lymphomas. J Invest Dermatol 2004; 123: 213–9.
62. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. J Clin Oncol 2001; 19: 3602–10.
63. Heinzerling LM, Urbanek M, Funk JO et al. Reduction of tumor burden and stabilization of disease by systemic therapy with anti-CD20 antibody (rituximab) in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma. Cancer 2000; 89: 1835–44.

Роль лучевой терапии в лечении больных экстранодальными злокачественными лимфомами

Н.В.Ильин, Ю.Н.Виноградова, Е.Н.Николаева, Е.И.Иванова
ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт Росздрава, Санкт-Петербург

Злокачественные лимфомы с поражением органа зрения

Встречаемость лимфом органа зрения за последние годы резко увеличилась. Неходжкинские лимфомы глаза составляют 4,1% от числа экстранодальных лимфом и могут быть первым и (или) единственным признаком заболевания (White и соавт., 1993; Eong, Choo, 1997). Независимо от этапа развития болезни преимущественно встречается поражение мягких тканей орбиты – 63,5%. (Е.Е.Гришина, И.В.Поддубная, 2000). По данным разных авторов, лимфомы среди злокачественных опухолей орбиты составляют от 33,3 до 55% случаев (А.Ф.Бровкина, 1993; Margo, Mulla, 1998).

Гистологическое происхождение образования конъюнктивы век или орбиты было определено у 16 (61,5%) первичных больных из 26 офтальмологических больных с верифицированными злокачественными лимфомами. Среди этих 16 больных у 8 патологический процесс локализовался в орбите, что послужило поводом к оперативному вмешательству и биопсии новообразования орбиты с последующим его морфологическим исследованием. У 8 из 16 первичных больных с лимфомами патологические изменения определялись в области конъюнктивы век, глазного яблока и конъюнктивальных сводов. Им были произведены биопсии имеющихся образований с последующей гистологической верификацией. Из 26 больных с лимфомами у 10 пациентов (38,5%) поражение глаза и орбиты было вторичным, т. е. стало результатом прогрессирования заболевания или возникло при его рецидиве. У этих пациентов диагноз злокачественной лимфомы ставился при первичном клиническом стадировании. Повторная биопсия не проводилась, так как диагноз не вызывал сомнений и ставился по клиническим данным и с использованием методов лучевой диагностики.

Средний возраст больных злокачественными лимфомами составил 61,1 года (28–79 лет).

По стадиям заболевания больные неходжкинскими лимфомами распределились следующим образом: IA – 6, IIA – 5, IIIA – 7, IVA (кости орбиты) – 5, IVLB – 3. Среди пациентов с IVB стадией у двоих помимо орбиты были поражены шейные, подмышечные, паховые лимфатические узлы, отмечалась диссеминация по легким, у одного пациента – поражение S_{III} правого легкого.

Всем больным согласно протоколам, принятым в клинике, была проведена локальная лучевая терапия как этап комбинированного лечения. По последовательности этапов лечения офтальмологические больные злокачественными лимфомами распределились следующим образом: 1-я группа (13,3% больных) – оперативное вмешательство на органе зрения + полихимиотерапия + локальная лучевая терапия на орган зрения; 2-я группа (33,3%) – оперативное вмешательство на органе зрения + локальная лучевая терапия на орган зрения + полихимиотерапия; 3-я (6,7%) – оперативное вмешательство на органе зрения + локальная лучевая терапия на орган зрения; 4-я (46,7%) группа – полихимиотерапия + локальная лучевая терапия на орган зрения.

Лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях электронов SL-20 и SL-75-5 («Philips»). При поражении ретробульбарных структур использовалось тормозное излучение энергией 6 МэВ. Планы лучевой терапии составлялись таким образом, чтобы суммарная очаговая доза, попадающая на задние отделы глазного яблока, не превышала толерантную. Это успешно достигалось благодаря применению различных режимов облучения: статического и подвижного, а также их комбинации. Облучение поверхностно расположенных структур глаза (конъюнктива, веки) проводилось с помощью электронного пучка энергией 4 МэВ. Главное преимущество электронного пучка перед тормозным и гамма-излучением состоит в резком снижении дозы в конце пробега, что позволяет избежать облучения здоровых нижерасположенных тканей. В ряде случаев применялась сочетанная электронно-фотонная терапия.

При облучении пациентов использовались как стандартный, так и нестандартный режимы фракционирования. У 22 (84,6%) пациентов из 26 облучение производилось с дневным дроблением дозы – 2 раза в день с интервалом 4 ч. Разовая очаговая доза составила 1,2 Гр у 15 больных, 1,35 Гр у одной больной, 1,5 Гр у 6 больных. В режиме обычного фракционирования получили облучение 4 (15,4%) пациента из 26. Разовая очаговая доза при этом составляла 2 Гр, суммарные

эквивалентные дозы на пораженные зоны глаза и орбиты – 36–40 Гр.

Непосредственные результаты лечения оценивали по его окончании, а также по реализации лучевой терапии через 4 нед согласно требованиям ВОЗ. Ни в одном из 26 наблюдений не отмечено отсутствия эффекта от лучевой терапии, прогрессирования в ее процессе или частичного регресса. Во всех 26 случаях был достигнут полный местный контроль.

Одним их ведущих симптомов при локализации процесса в орбите был экзофтальм. Среди 16 больных злокачественными лимфомами с поражением орбиты у 7 (43,8%) пациентов экзофтальм был первым признаком заболевания и стал поводом для обращения к врачу. Другими манифестирующими симптомами у больных с поражением орбиты были: ощущение инородного тела – у 4 (25,0%) пациентов, субконъюнктивальные кровоизлияния – у 4 (25,0%), снижение остроты зрения – у 1 (6,2%). У больных с поражением орбиты средняя острота зрения до лечения составляла 0,6±0,1 (0,02–1,0), после лечения – 0,54 (0,02–1,0 p>0,1). Средний уровень экзофтальма был до лечения 4,3 мм (2–8 мм), после лечения – 0,8 мм (0–2 мм; p<0,05).

У 10 пациентов с локализацией специфического процесса в конъюнктиве век манифестирующими симптомами стали чувство инородного тела в глазах (5 больных), опухоль в области век (5 больных). Снижение остроты зрения присоединялось позже. Средняя острота зрения в этой подгруппе составляла до лечения 0,7±0,1 (0,3–1,0), после лечения – 0,95 (0,9–1,0, p>0,1).

Лучевые реакции оценивались по мере их возникновения. Степень их выраженности оценивали по шкале токсичности (критерии CTC-NCIC).

Лучевые реакции, возникшие при проведении лучевой терапии, наблюдались только у 12 (46,2%) пациентов из 26, в большинстве случаев (8 больных; 66,7%) это был конъюнктивит. Суммарные эквивалентные дозы, при которых возникал лучевой конъюнктивит, при облучении век составляли 20–30 Гр, при облучении орбиты – 35–39 Гр.

Из 12 больных с острыми лучевыми реакциями у 1 пациента при облучении век по окончании лечения на дозе 30 Гр возник кератит, сопровождавшийся эрозией роговицы (III степень по шкале токсичности), а также сухой эпидермит кожи век (II степень по шкале токсичности). У 3 больных после облучения орбиты по окончании лечения (38–40 Гр) появилась периодически возникающая сухость глаз, не сопровождающаяся какими-либо объективными изменениями (I степень по шкале токсичности).

Таким образом, использование современных подходов к пространственному планированию лучевой терапии высокими энергиями позволяет достичь полного локального контроля при лечении злокачественных лимфом различных структур органа зрения в 100% случаев. В настоящее время в связи с получением нового оборудования появилась возможность применения конформного 3D-планирования и облучения; материалы будут представлены в докладе.

Лучевая электронная терапия распространенных злокачественных лимфом кожи

Проблема лечения злокачественных лимфом кожи в настоящее время приобретает все большее значение, что связано с ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста и инвалидизации этой категории больных. Так, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за последние 25 лет частота лимфом кожи выросла в 6,5 раза. При этом следует иметь в виду трудности правильной диагностики и позднее обращение больных к специалистам. Лимфомы кожи могут быть разной степени злокачественности и по-разному реагировать на цитостатики; часто полихимиотерапия недостаточно эффективна как при большой, так и при малой площади поражения кожи. Лучевая терапия быстрыми электронами с помощью линейных ускорителей электронов является наиболее эффективным, а иногда и единственным методом лечения. Однако существующие крупнопольные методы электронного облучения не дают удовлетворительных клинических результатов при тотальном кожном поражении.

Использование специального устройства позволяет получить распределение поглощенной дозы по телу пациента с неравномерностью +/-5%, однако требует процедурных помещений значительных размеров и затрудняет использование стандартных методов лучевой терапии. Методика облучения путем сложения нескольких полей облучения требует использования трех или четырех полей облучения в положении на спине и такого же количества полей облучения в положении на животе. Основной проблемой в этом случае является возможность образования зон переоблучения или недооблучения в области стыковки полей из-за большого градиента спада дозы на краях полей облучения. Используемый нами способ облучения свободен от указанных недостатков и может быть реализован с помощью несложных дополнительных приспособлений. Сущность его заключается в том, что в пучке электронов устанавливают рассеиватель из элементов с малым атомным весом, толщину которого выбирают расчетным путем из соображений требуемой величины поля облучения и деградации энергии электронов. Пациента дополнительно накрывают эластичным тканеэквивалентным материалом, устанавливаемым для достижения максимума дозы на поверхности кожи пациента в зависимости от энергии падающих на кожу электронов и глубины проникновения злокачественного процесса.

Способ разработан в ЦНИРРИ (патент на изобретение №2185215 от 20.07.02) и прошел успешные клинические испытания в отделении лучевой терапии системных заболеваний и лучевой патологии ЦНИРРИ у 6 больных с распространенными лимфомами кожи III и IV стадий после неэффективной полихимиотерапии. Во всех наблюдениях достигнут положительный результат в виде полной или частичной ремиссии после фракционированного электронного облучения по 2 Гр до суммарной дозы 35–44 Гр на кожу и опухолевые узлы, распространяющиеся в подкожную клетчатку.

В докладе будут приведены клинические случаи успешной лучевой терапии больных распространенными злокачественными лимфомами кожи.

В отделении лучевой терапии системных заболеваний ЦНИРРИ имеется также опыт лучевой терапии 10 первичных больных и 5 больных с рецидивами лимфом с поражением головного мозга. Лучевую терапию в данном случае мы проводим на весь объем головного мозга в режиме ОФ (разовая очаговая доза 2 Гр) до суммарной дозы 36–40 Гр с последующими стандартными циклами полихимиотерапии. Во всех наблюдениях нами зарегистрирован полный местный ответ.

Кроме того, мы наблюдали 6 больных с первичными MALT-лимфомами желудка. Лучевой компонент комбинированного лечения этих больных включал облучение объема желудка и парагастральных лимфатических узлов до суммарных доз 30–36 Гр. Во всех наблюдениях отмечен полный местный ответ.

Таким образом, современная лучевая терапия является эффективным компонентом комбинированного лечения экстранодальных лимфом.

*