



Sprawozdanie/Reports

Aktualny stan wiedzy w zakresie leczenia interdyscyplinarnego chłoniaków na podstawie najnowszych doniesień z ASTRO 56-th Annual Meeting

Anna Rucińska¹

¹Oddział Radioterapii Onkologicznej I, Zakład Radioterapii I, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Radioterapia wąską wiązką elektronów skóry całego ciała jest skuteczną metodą leczenia chorych na ziarniniaka grzybiastego. Leczenie dawką konwencjonalną 36 Gy wiąże się z wielotygodniową hospitalizacją i stosunkowo dużą toksycznością leczenia. Na ASTRO 56 przedstawiono wyniki trzech badań prospektywnych drugiej fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia niską dawką całkowitą.

Abstract

Total Skin Electron Beam Therapy is an effective treatment of Mycosis Fungoides. Conventional treatment using a dose of 36 Gy comes with long hospitalization and high toxicity treatment. Three second-phase clinical trials, shown during the Astro-56 convention, assess the effectiveness and safety of the low total dose treatment.

Słowa kluczowe: ziarniniak grzybiasty; radioterapia skóry całego ciała

Keywords: mycosis fungoides; total skin irradiation

Adres do korespondencji

Anna Rucińska

Oddział Radioterapii Onkologicznej I, Zakład Radioterapii I,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 88 50 533

e-mail: rucinskaanna@gmail.com

Wstęp

Pierwotne chłoniaki skóry są drugą, po pierwotnych chłoniakach przewodu pokarmowego, najczęściej występującą grupą chłoniaków pozawęzłowych.

Ziarniniak grzybiasty (łac. mycosis fungoides – MF) jest pierwotnym chłoniakiem skóry wywodzącym się z limfocytów T (ang. cutaneous T-cell lymphoma - CTCL) i stanowi około 50% przypadków pierwotnych chłoniaków skóry.

Etiologia i patogenezę choroby jest nieznana. Znaczący wydaje się być wpływ alergenów i czynników toksycznych na układ immunologiczny oraz obecność przewlekłego stanu zapalnego [1]. Nie udowodniono natomiast związku ryzyka zachorowania z ekspozycją na promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, paleniem papierosów, spożyciem alkoholu, stosowaniem leków ani etiologią wirusową [2].

Choroba charakteryzuje się łagodnym przebiegiem i stopniową, trójfazową ewolucją zmian skórnych [3]. W pierwszej fazie choroby, trwającej często wiele lat, wykwity skórne nie mają charakterystycznej morfologii. Mogą przybierać postać zmian rumieniowych, rumieniowo-żółtawych, łuszcycowych lub wypryskowych. Zmianom skórnych towarzyszy świąd. W fazie drugiej, zwanej okresem naciekowym, dominują płaskie nacieki o kształcie obrączkowatym, owalnym, okrągłym, łukowatym lub różnokształtnym. Ostatnia faza guzowata charakteryzuje się obecnością wyniosłych guzów z tendencją do rozpadu [4]. 5-letnie przeżycia w fazie guzowatej chorych na MF wynoszą 42% [3]. Z czasem dochodzi do uogólnienia choroby z zajęciem węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych.

Metoda leczenia zależy od stopnia zaawansowania klinicznego. W stadium zaawansowania IA stosuje się miejscowo steroidy, nitrogranulogen lub karmustynę, naświetlanie promieniami UVB lub beksaroten w żelu. W wyższych stadiach zaawansowania skuteczne jest PUVA (Psoralen i naświetlanie UVA) samodzielnie lub w połączeniu z INF- α , doustnie metotreksat lub beksaroten [5].

W przypadku obecności rozległej erythrodermii, braku odpowiedzi lub progresji po zastosowaniu wyżej wymienionych terapii metodą leczenia z wyboru jest radioterapia skóry całego ciała. Leczenie to jest realizowane za pomocą wąskiej wiązki elektronów wytwarzanej w przyspieszaczach liniowych, stąd nazwa skrócona terapii TSEI (ang. Total Skin Electron Irradiation).

Metaanalizy opublikowanych danych klinicznych wykazują ścisły związek między odsetkiem całkowitych odpowiedzi na leczenie i długością przeżyć całkowitych, a wielkością podanej dawki promieniowania. W przypadku podania dawki całkowitej 30 Gy uzyskano 65%, a przy dawce całkowitej 36 Gy 85% całkowitych remisji choroby [6].

Rekomendowana przez EORTC (ang. European Organization for the Research and Treatment of Cancer) dawka całkowita zadana na powierzchnię skóry to 32-36 Gy, przy czym dawka na głębokości 4 mm powinna wynosić 26 Gy. Całkowity czas leczenia TSEI wynosi 9 tygodni i wiąże się z znaczną toksycznością miejscową, będącą konsekwencją odczynu popromiennego skóry, obejmującą suchość, rumień, żółknięcie na mokro, epilację oraz obrzęk skóry i tkanki podskórnej. Chorzy wymagają intensywnej pielęgnacji skóry w warunkach szpitalnych oraz izolacji z uwagi na ryzyko zakażenia bakteryjnego skóry.

Czas wolny od progresji choroby uzyskany po leczeniu TSEI zależy od stopnia zaawansowania choroby i zastosowanej terapii uzupełniającej (np. PUVA) [7,8]. Po samodzielnej terapii TSEI w stadium zaawansowania T2 w obserwacji 10-letniej tylko 10% chorych jest wolna od progresji choroby [7], w stadium zaawansowania T3 w obserwacji 5-letniej odsetek ten wynosi 30% [9]. Dlatego mimo bardzo dobrej klinicznej odpowiedzi na zastosowaną terapię TSEI jest leczeniem paliatywnym. Z czasem dochodzi do progresji choroby pod postacią uogólnionej erythrodermii, zajęcia węzłów chłonnych i narządów miękkich.

Przeprowadzenie powyżej opisanej procedury TSEI wiąże się z wieloma niedogodnościami. Długi całkowity czas leczenia (ponad 2 miesiące) jest często nie akceptowany przez pacjentów. Wczesne odczyny popromienne pogarszają jakość życia chorych i wymagają fachowej pielęgnacji w warunkach szpitalnych, co wiąże się z wysokimi kosztami leczenia.

Podczas konferencji ASTRO 2014 przedstawiono wyniki trzech badań prospektywnych drugiej fazy przeprowadzone w ośrodkach Stanford i MD Anderson Cancer Center, oceniających bezpieczeństwo i skuteczność dawki całkowitej 12 Gy podanej w okresie 3 tygodni [10,11]. Założono skrócenie całkowitego czasu leczenia, co miało wiązać się z mniejszą toksycznością, niższymi kosztami i możliwością zastosowania powtórnej radioterapii w razie progresji choroby.

Chorych leczono w latach 2009-2011. Kryteria włączenia obejmowały potwierdzony histopatologicznie ziarniniak grzybiasty, stopień zaawansowania choroby IB do IIIA. Ponadto warunkiem zakwalifikowania chorego do badania była co najmniej 4-miesięczna przerwa po zastosowaniu innego leczenia.

Stosowano technikę radioterapii 6 podwójnych pól (metoda Stanford). Chorzy otrzymywali 4 Gy tygodniowo przez trzy kolejne tygodnie do dawki całkowitej 12 Gy. Przez osiem tygodni od zakończenia leczenia nie stosowano innych terapii.

Ogółem leczonych było 33 chorych, większość z nich (67%) miała zaawansowanie IB, IIA 6%, IIB 21%, IIIA 6%.

Po przeanalizowaniu wyników leczenia okazało się, że czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej wynosił 7,6 tygodnia. Nie zaobserwowano u żadnego z pacjentów progresji choroby, remisję całkowitą uzyskało tylko 27% chorych, remisję częściową 61%, stabilizację 12% chorych. Do oceny zysku terapeutycznego wprowadzono pojęcie „Duration of clinical benefit” definiowane jako czas, który upłynął od zakończenia radioterapii do zastosowania powtórnej terapii lub terapii systemowej. Wynosił on od 42 do 144 tygodni, średnio 70,7 tygodni. W obserwacji 4-letniej 15 z 29 osób potrzebowało wdrożenia kolejnej terapii.

Leczenie było dobrze tolerowane. Zaobserwowano odczyny stopnia 1, w postaci łysienia, bólu kończyn, ogólnego zmęczenia i rumienia skóry. Odnotowano tylko dwa przypadki odczynu stopnia 3, w postaci reakcji skórnej i obrzęku kończyny.

Odsetek uzyskanych remisji całkowitych przy podanej dawce całkowitej 12 Gy był niższy niż przy dawce konwencjonalnej, 36 Gy. Jednak zdecydowana większość (88%) chorych uzyskała odpowiedź kliniczną. Krótki czas leczenia i mniejsze odczyny popromienne sprawiają, że ten sposób terapii jest bardziej przyjazny dla chorych i mniej kosztowny. Istnieje też możliwość zastosowania powtórnej radioterapii w razie progresji choroby.

Radioterapia niższą dawką całkowitą jest też opcją terapeutyczną dla chorych w wysokim stadium zaawansowania lub w złym stanie ogólnym [12,13]. Choć rekomendowanym standardem leczenia pozostaje wciąż dawka całkowita 36 Gy, zaproponowana w przedstawionych badaniach fazy II opcja terapeutyczna wydaje się być atrakcyjna zwłaszcza ze względów socjalno-ekonomicznych, wymaga przeprowadzenia badań III fazy celem oceny wpływu na przeżycia całkowite chorych.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje / None

Finansowanie/ Financial suport

Praca była finansowana z grantu Wielkopolskiego Centrum Onkologii zgodnie z warunkami.

Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo / References

- [1] Zic J.A., Salhany K.E., Greer J.P. i wsp. Cutaneous T-cell lymphoma: mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Clinical Hematology*. Wyd. 10. Vol. 2, Lippincott & Wilkins, 1999; 2572-2611
- [2] Morales M.M, Suarez-Varela A., Gonzales L. i wsp.: Mycosis Fungoides: Review of Epidemiological Observation. *Dermatology* 2000; 201:21-28.
- [3] Willemze R., Jaffe E. S., Burg G. i wsp.: WHO-EORTC classification of cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10):3768-3785;
- [4] McKee P.H, Colonie E., Grauter S.R.: *Pathology of the skin*. Vol. 2, Elsevier Mosby 2005; 1357-1458;
- [5] Sokołowska-Wojdyło M.: Pierwotne chłoniaki skóry; 65-66
- [6] Elsayad K, Kriz J, Moustakis et al.; Total Skin Electron Beam for Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Dec 1;93(5):1077-86.
- [7] Moraes FY, Carvalho Hde A, Hanna SA, Silva JL, Marta GN. Literature review of clinical results of total skin electron irradiation (TSEBT) of mycosis fungoides in adults. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013 Sep 27;19(2):92-8
- [8] Chinn DM, Chow S, Kim YH, Hoppe RT. 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;43:951-958
- [9] Ysebaert L, Truc G, Dalac S et al. Ultimate results of radiation therapy for T1-T2 mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1128-1134.
- [10] Harrison C, Young J, Navi D, et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e651-657
- [11] Hoppe RT, Harrison C, Tavallae M, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:286-292.
- [12] Chowdhary M, Kabbani AA, Rimtepathip P, Cole DA Jr, Cohen DJ. Rapidly progressive stage IVB mycosis fungoides treated with low dose total skin electron beam therapy; *Onco Targets Ther*. 2015 Jul 1;8:1597-601
- [13] Kazmierska J. Clinical results of the total skin electron irradiation of the mycosis fungoides in adults. Conventional fractionation and low dose schemes. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013 Sep 26;19(2):99-103