

ВОЗМОЖНОСТИ ТОТАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ КОЖИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ КОЖНЫМИ ЛИМФОМАМИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Виноградова Ю.Н., Гильванова Э.В.✉, Ильин Н.В.

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

✉ Элина Вадимовна Гильванова, gilvanovaelina7991@gmail.com, +79956064966

РЕФЕРАТ

Актуальность: Первичные лимфомы кожи представляют собой гетерогенную группу заболеваний, лечение распространенных стадий которых требует комплексного подхода, включая системную терапию и кожно-направленные методы. Тотальное электронное облучение кожи (ТЭОК) демонстрирует высокую эффективность благодаря радиочувствительности лимфоидных клеток. Несмотря на высокий процент общего ответа, рекомендованные диапазоны доз и схем фракционирования ТЭОК варьируют, требуя детального изучения. Стратификация пациентов по клинической стадии, виду высыпаний и площади поражения кожи важна для оптимизации ТЭОК, улучшения результатов и снижения побочных эффектов.

Тотальное электронное облучение кожи: тенденция в сторону низких доз. ТЭОК до суммарных доз 30–36 Гр зарекомендовала себя как эффективный метод лечения, однако, возрастает интерес к более низким дозам (10–29 Гр) в связи с высокой радиочувствительностью лимфом и необходимостью уменьшения побочных эффектов облучения. Проведенные исследования подтверждают высокий общий ответ на низкие дозы, особенно на ранних стадиях, с меньшей выраженностью лучевых реакций, сопоставимую медиану продолжительности ответа. Для оптимизации подхода необходимы дополнительные исследования, включая разработку критериев отбора пациентов и индивидуализацию доз с возможным бустом на крупные очаги.

Заключение: Вопрос оптимальной суммарной дозы при ТЭОК у пациентов с первичными кожными лимфомами остается недостаточно изученным. Клинические случаи подтверждают эффективность как стандартных (30–36 Гр), так и низких доз (10–20 Гр), демонстрируя хорошие клинические ответы, снижение выраженности симптомов и меньшую токсичность. Низкие дозы ТЭОК обеспечивают сопоставимый со стандартными дозами общий ответ, сокращают число визитов и позволяют проводить повторное лечение при рецидиве заболевания. Основными задачами остаются изучение факторов, влияющих на выбор дозы (стадия заболевания, характер поражений, индивидуальные особенности пациента), и разработка тактики ведения больных. ТЭОК эффективно контролирует проявления болезни даже в сложных случаях. Анализ данных подчеркивает необходимость унифицированных критериев отбора пациентов и оптимизации методик облучения для улучшения результатов и снижения токсичности терапии.

Ключевые слова: первичные лимфомы кожи, грибовидный микоз, лучевая терапия, тотальное электронное облучение кожи

Для цитирования: Виноградова Ю.Н., Гильванова Э.В., Ильин Н.В. Возможности тотального электронного облучения кожи в лечении пациентов с первичными кожными лимфомами: обзор литературы и клинические примеры. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(1):9-18.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-9-18>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ | CLINICAL CASES

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-9-18>

TOTAL SKIN IRRADIATION IN THE TREATMENT OF PRIMARY CUTANEOUS LYMPHOMAS: A LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASES

Yulia N. Vinogradova, Elina V. Gilvanova✉, Nikolay V. Ilyin

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaia str., p. Pesochny, Saint Petersburg, Russia, 197758

✉ Elina V. Gilvanova, gilvanovaelina7991@gmail.com, +79956064966

ABSTRACT

Introduction: Primary cutaneous lymphomas represent a heterogeneous group of diseases, the treatment of advanced stages of which requires a comprehensive approach, including systemic therapy and skin-directed methods. Total skin electron irradiation (TSEB) demonstrates high efficacy due to the radiosensitivity of lymphoid cells. Despite the high overall response rate, the recommended dose ranges and fractionation schemes for TSEB vary, necessitating detailed investigation. Stratification of patients by clinical stage, type of lesions, and the extent of skin involvement is crucial for optimizing TSEB, improving outcomes, and reducing side effects.

Total skin electron beam radiotherapy: A Trend Toward Low Doses. TSEB with cumulative doses of 30–36 Gy has established itself as an effective treatment method; however, there is growing interest in lower doses (10–29 Gy) due to the high radiosensitivity of lymphomas and the need to reduce radiation-related side effects. Studies have confirmed a high overall response to low doses, especially in early stages, with less pronounced radiation reactions and a comparable median duration of response. To optimize the approach, further research is needed, including the development of patient selection criteria and dose individualization with a potential boost to large lesions.

Conclusions: The question of the optimal cumulative dose for TSEB in patients with primary cutaneous lymphomas remains insufficiently studied. Clinical cases confirm the efficacy of both standard doses (30–36 Gy) and low doses (10–20 Gy), demonstrating good clinical responses, symptom reduction, and lower toxicity. Low dose TSEB provides a comparable overall response to standard doses, reduces the number of treatment visits, and enables retreatment in case of disease relapse. The main tasks remain to study

the factors influencing dose selection (disease stage, type of lesions, individual patient characteristics) and to develop patient management strategies. TSEB effectively controls disease manifestations even in complex cases. Data analysis highlights the need for unified patient selection criteria and optimization of irradiation techniques to improve outcomes and reduce treatment toxicity.

Key words: primary cutaneous lymphomas, mycosis fungoides, radiotherapy, total skin electron beam radiotherapy

For citation: Vinogradova Yu.N., Gilvanova E.V., Ilyin N.V. Total Skin Irradiation in the Treatment of Primary Cutaneous Lymphomas: a Literature Review and Clinical Cases. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(1):9-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-1-9-18>

Введение

Первичные лимфомы кожи (ПЛК) представляют собой гетерогенную группу заболеваний и занимают второе место среди первичных экстра-нодальных лимфом [1]. Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее часто распространённый вид ПЛК, лечение которого представляет собой сложную задачу, требующую комплексного подхода. Пациентам с генерализованным поражением кожных покровов, наряду с системной лекарственной терапией [2, 3], применяется кожно-направленное лечение (топические глюкокортикостероидные препараты, узкополосное ультрафиолетовое облучение, лучевая терапия, ПУВА-терапия).

Лучевая терапия (ЛТ) зарекомендовала себя как эффективный метод лечения ПЛК, одним из вариантов которого является тотальное электронное облучение кожи (ТЭОК). В действующих отечественных и зарубежных рекомендациях по диагностике и лечению ГМ обсуждаемые суммарные дозы имеют широкий диапазон (от 8 до 36 Гр) и не зависят от клинической стадии, вида поражения кожи, процентного поражения площади поверхности тела [2–4]. В современной литературе широко обсуждается возможность выбора оптимальной суммарной дозы ТЭОК для той или иной категории больных ГМ, при этом данные о методиках и схемах фракционирования различаются даже для пациентов в схожих клинических ситуациях. Эффективность применения ТЭОК подтверждена многочисленными исследованиями с высокими показателями общего ответа 94,7–100 % [5–8] при использовании суммарных доз на всю поверхность кожи более 30–36 Гр [9–11], возможности же применения более низких суммарных доз ТЭОК недостаточно изучены, а результаты исследований по указанным вопросам в мировой литературе противоречивы.

Тотальное электронное облучение кожи: тенденция в сторону низких доз

Несмотря на доказанную эффективность стандартных доз 30–36 Гр, в последнее время возрос интерес к вопросу о ТЭОК в более низких дозах — до 30 Гр. Следует отметить, что в связи с относительно свежим взглядом научного сообщества на нестандартные дозы, понятия о низких, средних и стандартных дозах разнятся в опубликованной ли-

тературе, и каждый исследователь трактует этот вопрос по-своему.

В 2008 г. были впервые опубликованы результаты исследования по облучению пациентов ГМ IB–II стадий с применением 4 Гр в 4 фракциях методикой шести двойных полей [12]. Но достаточно низкая продолжительность полного (3,5 мес.) и частичного (2 мес.) ответов не позволило авторам рекомендовать метод в качестве стандартного лечения для ранних стадий ПЛК [13].

В 2011 г. в Стэнфордском университете группе из 102 пациентов с IB–IVA стадиями ГМ и синдрома Сезари было применено ТЭОК низкими (5–9 Гр) и средними дозами (10–29 Гр). Авторы сравнили результаты ТЭОК в зависимости от стадии по категории T и при различных суммарных дозах на весь объем кожи для тех, кто получал 5–9 Гр ($n = 19$), 10–19 ($n = 51$) и 20–30 Гр ($n = 22$). Показатели общего, полного и частичного ответов при T₂, T₃ и T₄ составили 90, 16 и 74 %; 98, 35 и 63 %; 97, 34 и 63 % соответственно. Общая и беспрогрессивная выживаемость анализировались в рамках каждой стадии T (табл. 1 и 2) [14].

Для стадий T₂–T₃ различий в показателях в общей и беспрогрессивной выживаемости между группами выявлено не было. Для пациентов с T₄ показатели беспрогрессивной выживаемости, на первый взгляд, оказались выше у пациентов, получивших суммарную дозу 10–19 Гр, однако при проведении углубленного статистического анализа (поправка на множественную проверку гипотез, метод Шидака) достоверной разницы обнаружено не было. Из 102 пациентов в группе первичного лечения 36 пациентов (18 больных со стадией T₂, 11 — с T₃ и 7 — с T₄) получили дополнительный курс ТЭОК в сроки 2–97 мес (в среднем, через 9 мес). Средняя доза для повторных курсов облучения составляла 12 Гр (диапазон от 8 до 34 Гр). Все 36 пациентов, которым был проведен дополнительный курс ТЭОК, ответили на лечение (частота общего ответа среди стадий T₂–T₄ суммарно составила 100 % при подведении доз 5–9 Гр, 10–19 Гр, 20–29 Гр). Однако показатели полного ответа у пациентов, получавших повторные курсы ТЭОК, были ниже, чем у пациентов, получавших единственный курс ТЭОК в дозе 10–19 Гр — 10 % против 35 %. Авторы отмечают, что ТЭОК в пределах среднего диапазона доз 10–19 Гр заслуживает дальнейшего исследования, особенно в контексте мультимодального лечения [14].

Таблица 1. Медиана общей выживаемости по группам в зависимости от категории Т [14]

Table 1. Median Overall Survival by Groups Depending on the T Category [14]

Общая выживаемость (годы) в каждой группе (95 % ДИ) / Overall Survival (Years) in Each Group (95 % CI)					
Т	5–9 Гр / Gy	10–19 Гр / Gy	20–29 Гр / Gy	≥ 30 Гр / Gy	p
T ₂	19,0 (1,5–34,0)	9,0 (6,7–18,0)	6,8 (2,5–12,8)	13,2 (9,4–15,6)	0,121
T ₃	2,0 (0,1–6,1)	2,7 (0,5–8,0)	2,7 (0,5–5,2)	4,8 (3,1–6,1)	0,167
T ₄	0,8 (0,1–10,2)	9,8 (2,1–19,6)	6,3 (0,9–14,4)	4,6 (2,2–10,5)	0,046

Таблица 2. Медиана беспрогрессивной выживаемости по группам в зависимости от категории Т [14]

Table 2. Median Progression-Free Survival by Groups Depending on the T Category [14]

Беспрогрессивная выживаемость (годы) в каждой группе (95 % ДИ) / Progression-Free Survival (Years) in Each Group (95 % CI)					
Т	5–9 Гр / Gy	10–19 Гр / Gy	20–29 Гр / Gy	≥ 30 Гр / Gy	p
T ₂	14,1 (1,2–23,6)	8,0 (2,8–14,6)	5,2 (2,2–7,3)	8,5 (6,3–11,6)	0,243
T ₃	2,0 (0,1–5,3)	2,7 (0,5–7,6)	2,7 (0,5–5,2)	2,9 (1,8–5,3)	0,3
T ₄	0,8 (0,1–2,5)	9,8 (2,1–17,1)	6,3 (0,9–14,4)	4,6 (2,2–10,5)	<0,001

Результаты объединенного анализа трех клинических исследований Стэнфордского университета и Онкологического центра MD Anderson продемонстрировали достаточную эффективность и приемлемую токсичность низкодозового ТЭОК на основании данных 33 пациентов с IB–IIIA стадиями ГМ. Пациенты получали электронное облучение энергией 6–9 МэВ до суммарной дозы 12 Гр за 3 нед (еженедельно 2 фракции по 2 Гр) по Стэнфордской методике шести двойных полей. Показатели общего, полного и частичного ответов составили 88 %, 27 % и 61 % соответственно. Медиана продолжительности клинического эффекта составила 70,7 нед (41,8–133,8). Лучевые реакции у 94 % пациентов были временными и обратимыми, реакции 3–4 степеней не отмечались [15].

Крупнейшее проспективное исследование Группы по изучению кожных лимфом из Великобритании (The UK Cutaneous Lymphoma Group) также продемонстрировало высокие показатели частоты общего ответа (87 %) у 103 больных ГМ IB–IV стадиями, получивших ТЭОК до суммарной дозы 12 Гр (8 сеансов по 1,5 Гр). Облучение проводилось по Стэнфордской методике шести двойных полей. При этом у 18 % больных был достигнут полный ответ, у 69 % — частичный, у 8 % пациентов наблюдалась стабилизация заболевания. Медиана беспрогрессивной выживаемости всей группы составила 13,2 мес, при этом более высокие показатели наблюдались у больных с IB стадией (26,5 мес) по сравнению с IIB (11,3 мес, $p = 0,003$) и с III (10,2 мес, $p = 0,002$) стадиями. Двухлетняя общая выживаемость составила: IB — 94 %, IIB — 51 %, III — 74 %, IV — 0 %. Средняя продолжительность клинического ответа у всех пациентов была 12,2 мес, при этом у больных IB стадии она была значительно выше (16,8 мес по сравнению с 8,7 мес при IIB стадии, $p = 0,0003$), но достоверно не отличалась от III

стадии (10,6 мес, $p = 0,06$). Лучевые реакции были отмечены у 97 % пациентов, реакции 3–4 степеней не были зарегистрированы. Авторы, проанализировав свое и некоторые другие исследования, пришли к тому, что суммарную дозу 12 Гр можно рекомендовать пациентам с ГМ; эта доза является безопасным и эффективным вариантом лечения больных ГМ [16].

Опубликованный Taverniers et al (2019) сравнительный анализ применения ТЭОК по Стэнфордской методике шести двойных полей энергией 6 МэВ до средних (25 Гр, 14 пациентов) и низких (10–12 Гр, 12 пациентов) суммарных доз у пациентов с ГМ не продемонстрировал преимуществ использования того или иного подхода. Общий ответ всей группы составил 96,2 % и не различался от уровня суммарной дозы (92,9 % при средней и 100 % при низкой дозах, $p = 1,0$). Показатели полного (57,7 %) или частичного (38,5 %) ответа также не различались в группах (полный ответ — 42,9 % при средней и 75 % при низкой дозах, $p = 0,248$; частичный — 50 % при средней и 25 % при низкой дозах, $p = 0,411$). У всех ответивших на ТЭОК пациентов, в среднем, через 5 мес были зафиксированы рецидивы. Важно, что время до возникновения рецидива не различалось в группах средних и низких доз (7 мес и 4 мес соответственно, $p = 0,164$), как и частота лучевых реакций 1–2 степеней — 100 % и 66,7 % соответственно, $p = 1,0$ [17].

Пациенты с Т-клеточными лимфомами кожи имеют не столь очевидные преимущества в результатах лучевого лечения по сравнению с больными другими видами лимфом, и зачастую паллиативная цель их лечения является приоритетной. При анализе данных литературы видно, что частота общих ответов при использовании различных методик ТЭОК, в целом, сопоставима, как и необходимость в повторных курсах ЛТ при возникновении рецидива

или прогрессирования заболевания. Все вышесказанное свидетельствует о том, что существует подгруппа пациентов с ГМ, которым может быть проведено ТЭОК в более низких, чем в зарекомендовавших себя стандартных суммарных дозах без ущерба эффективности и безопасности. Этому посвящены исследования последних лет. Так, анализ ретроспективного исследования из Франции (университетская клиника Бордо), которое включало 25 пациентов ГМ, получавших ТЭОК в дозе 12 Гр и 36–40 Гр в период 2011–2020 гг., не выявил различий того или иного подхода [18]. Общая частота ответов при оценке через 3 мес был одинаковым для обеих групп (84,6 % для 36–40 Гр и 91,7 % для 12 Гр, $p = 1,0$). Несмотря на то, что в группе 36–40 Гр отмечалась тенденция к более полному ответу, статистически значимых различий не было получено (30,8 % против 8,3 %, $p = 0,35$). Также были сопоставимы выживаемость без прогрессирования (15,7 мес в группе 36–40 Гр против 5,3 мес в группе 12 Гр; $p = 0,28$), число лучевых реакций в виде лучевого дерматита (16,7 % в группе 36–40 Гр против 38,4 % в группе 12 Гр, $p = 0,42$) и частота повторного лечения в случаях возникновения рецидивов (41,7 % при 36–40 Гр против 21,1 %, при 12 Гр, $p = 0,56$) [18].

Эффективность низкодозового ТЭОК также была продемонстрирована в проспективном анализе Georgakopoulos et al [19], где общая частота ответа у 14 пациентов Т-клеточными ПЛК после ТЭОК при применении Стэнфордской методики шести двойных полей энергией 6 МэВ до суммарной дозы 12 Гр стандартным фракционированием в течение 3 нед составила 92,3 %. У трех пациентов (21,4 %) был получен полный ответ, у 10 (71,4 %) пациентов — частичный ответ, а 1 пациент (7,2 %) не ответил на лечение. Медиана общей выживаемости для всей когорты составила 10,5 мес. У трех пациентов с полным ответом его продолжительность составила 30 мес, в то время как продолжительность ответа у пациентов с частичным ответом была короче — от 3 до 12 мес (медиана — 6,3 мес). Продолжительность клинического эффекта, определенного как время до следующего курса системного лечения, что имеет большое клиническое значение, составила 11,1 мес. У всех пациентов выраженность кожных реакций не превышала 2 степени [19].

При двадцатилетнем наблюдении 40 пациентов с ГМ стадий IB–III в клинике Мейо (США) была отмечена высокая (100 %) общая частота ответов при использовании низких доз ТЭОК (8 и 12 Гр): 57,4 % пациентов достигла полного ответа, а 42,6 % — частичного [20]. Из 40 больных, прошедших первый курс ТЭОК, 14 пациентов получили второй и 3 — третий курсы ЛТ. Совокупная частота прогрессирования в течение 3 мес составила 37,2 %, через 6 мес — 56,9 %, а через 1 год — 81,5 %. Частота не-

обходимости проведения последующего лечения составила 28 % в течение 3 мес, 46,8 % в 6 мес и 70,0 % в течение 1 года. Пациенты, прошедшие курсы ТЭОК, имели приемлемые лучевые реакции (1–2 степени).

Сходные результаты были получены в рамках трехлетнего наблюдения за 20 пациентами Т-клеточными лимфомами кожи после ТЭОК 12 Гр за 12 фракций. ЛТ проводили по ротационной двухполевой методике энергией 6 МэВ. Медиана времени до объективного ответа составила 6,5 нед, а медиана времени до субъективного ответа, о котором сообщили пациенты — 3,5 недели. Общая частота ответов составила 90 % (18 из 20 пациентов); полный ответ — 4 (20 %) пациента, частичный ответ — 14 пациентов (60 %), стабилизация заболевания — 2 (10 %) [21].

Ввиду недостаточности и неоднородности баз данных больных ПЛК, результаты различных клинических исследований трудно сопоставимы, но продемонстрированные благоприятные ответы при применении ТЭОК в низких дозах позволяют предположить, что дальнейшее изучение этого вопроса оправдано. Таким образом, существует необходимость в разработке критериев отбора пациентов для проведения ТЭОК в оптимальных для конкретной категории больных режимах фракционирования и суммарных доз.

Так, в ретроспективном анализе лечения 51 пациента с Т-клеточными лимфомами кожи с использованием Стэнфордской методики шести двойных полей энергией 4 МэВ [22] суммарная доза предписывалась исходя из степени поражения кожи. Пациенты с множественными опухолевидными образованиями кожи значительной толщины получали более высокую дозу ТЭОК (35 Гр, 31 пациент). Низкодозное лечение назначалось пациентам с более ранними стадиями заболевания и поверхностным поражением кожи, но не реагирующим на другие виды лечения, такие как ПУВА-терапия (12 Гр, 20 больных). В целом, частота полного ответа зафиксирована у 13 (25,5 %), частичного — у 28 (54,9 %) больных. Стадия заболевания по категории Т достоверно влияла как на общее среднее время до значимого прогрессирования (7,8 мес при Т₂ против 4,6 мес при Т₃, $p = 0,030$), так и на медиану общей выживаемости (58,6 мес при Т₂ против 15,6 мес при Т₃, $p = 0,017$). Медиана общей выживаемости по всей группе составила 27,4 мес, при этом различия в сроках выживаемости для группы 35 Гр (14,0 мес) по сравнению с группой 12 Гр (35,2 мес) оказались статистически не значимы ($p = 0,335$), так же, как и медиана времени до значимого прогрессирования (для пациентов, получающих дозу 35 Гр — 4,1 мес, 12 Гр — 5,3 мес, $p = 0,77$). Авторы считают, что в случае множественных и/или больших по толщине очагов, предпочтительно назначать ТЭОК в более

высоких дозах, аргументируя это тем, что по мере регрессии поражений кожи в процессе ЛТ электроны проникают в более глубокие части опухоли [22]. Однако, остается неясным, все ли области поражения у одного и того же пациента нуждаются в более высокой дозе или достаточно ограничиться низкими дозами (например, 12 Гр) тотального облучения и последующим бустом на наиболее крупные очаги.

Grandi et al опубликовали систематический обзор и мета-анализ по эффективности и безопасности ТЭОК до 30–36 Гр (стандартные дозы) и до 10–12 Гр (низкие дозы) при ГМ, в который были включены 12 крупных исследований (616 пациентов) [23]. В 7 из них была проанализирована когорта пациентов, получавших низкодозовое ТЭОК, 4 исследования были сосредоточены на ТЭОК в стандартной дозе и 1 исследование включало и то, и другое. Медиана наблюдения составила 20 мес (1–79) в группе низких и 40 мес (1–434) в группе стандартных доз. Основными оцениваемыми критериями были частота полного и частичного ответов, частота легких и тяжелых лучевых реакций. Низкодозовое ТЭОК имело общую частоту ответов 85 %, а полного ответа — 28 %. При лечении низкими дозами ранних стадий ГМ общая частота ответов составила 93 %, а полный ответ был достигнут у 28 % пациентов. При поздних стадиях общая частота ответов составила 75 %, а полный ответ наблюдался у 18 % больных. Частота легких (1–2 степени) лучевых реакций составила 93 %, тяжелых (3–4 степени) — 5 %. ТЭОК с применением стандартных доз имело общую частоту ответа 99 %, а полного — 57 %. При лечении стандартными дозами ранних стадий ГМ общая частота ответов составила 100 %, а полный ответ был достигнут у 61 % пациентов. При поздних стадиях общая частота ответов составила 95 %, а полный ответ наблюдался у 45 % больных. При анализе лучевых реакций среди всех пациентов было отмечено, что частота легких лучевых осложнений составила 100 %, частота тяжелых — 7 %. Наиболее частыми побочными эффектами были частичная или полная обратимая алопеция, дерматит, ксероз, изменения ногтей, отеки конечностей. У пациентов, получивших ТЭОК в дозе 30–36 Гр, фиксировались, в среднем, 3 из 6 вышеперечисленных лучевых реакций 1–2 степеней. При низкодозовом ТЭОК на ранних и распространенных стадиях пациенты с запущенными стадиями имели более низкие шансы на получение полного ответа, с отношением рисков = 0,77 [0,64; 0,92] PI 0,55 — 1,06 ($p = 0,0158$) (5 исследований, 351 пациент), без существенных различий в частоте общего объективного ответа (отношение рисков = 0,97 [0,88; 1,06], PI 0,76–1,23, $p = 0,366$, 5 исследований, 351 пациент). Это исследование предоставляет точный анализ эффективности как низких, так и стандартных доз в лечении пациентов

с ГМ всех стадий. Низкие дозы ТЭОК ассоциируются с меньшим полным ответом, но высоким общим объективным ответом, в то время как стандартные дозы — с высоким полным ответом (особенно на ранней стадии) и очень высоким общим ответом. Стадия заболевания, по данным мета-анализа, не оказывала существенного влияния на шансы получить полный ответ или иметь значимый клинический ответ на низких дозах ТЭОК, но при проведении ЛТ в стандартных дозах у пациентов с распространенными стадиями шансы на получение полного ответа по сравнению с ранними стадиями могут быть ниже [23].

Опираясь на эти успешные результаты, в мире продолжается изучение новых режимов ЛТ у пациентов ПЛК. Так, опубликованные данные проспективного исследования 18 больных ГМ и синдромом Сезари после ультрагипофракционного ТЭОК (8 Гр в 2 фракциях) продемонстрировали хороший контроль над заболеванием с приемлемой токсичностью. Общая частота ответа составила 88,9 %, из которых в 16,9 % случаев — полный, а в 83,1 % — частичный. При среднем периоде наблюдения в 13 мес медиана времени до следующего лечения составляла 12 мес, а медиана средней выживаемости без прогрессирования — 8 мес. Только у одного пациента возникли лучевые реакции 3 степени [24]. В ряде опубликованных работ обсуждался также вопрос последовательности локального и тотального этапов облучения [12, 25].

Большинство авторов отмечают хорошую переносимость ТЭОК [15, 16, 20, 21]. Однако, согласно данным сравнительного анализа лучевых реакций у 60 больных ГМ после ТЭОК у получавших низкие дозы (12 Гр) пациентов, было значительно меньше лучевых реакций 2 степени, чем у пациентов с традиционными суммарными дозами (30 Гр): 33 % против 79 %, $p < 0,001$; а частота реакций 3 степени не различалась (6 % против 15 %, $p = 0,78$). При медиане наблюдения 15 мес общая частота лучевых реакций составила 100 %, включая 38 пациентов (57 %) со 2 степенью и 7 (10 %) с 3 степенью [26].

В РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России ТЭОК проводится с 1999 г., за это время такой вид лечения был проведен более 100 больным. Наш опыт является уникальным для России. Ниже представлены клинические случаи из нашей практики.

Клинический случай № 1

Пациентка, 50 лет, с 2020 г. находилась под наблюдением дерматолога по месту жительства с диагнозом обыкновенный псориаз, распространенный на гладкую кожу туловища и конечностей, прогрессирующая форма. В связи с прогрессированием кожных высыпаний пациентке была проведена



Рис. 1. Клинический случай № 1. Вид спереди до лечения
Fig. 1. Clinical case № 1. Front view before treatment



Рис. 2. Клинический случай № 1. Вид сзади до лечения
Fig. 2. Clinical case № 1. Rear view before treatment



Рис. 3. Клинический случай № 1.
Вид сзади до лечения, разметка
Fig. 3. Clinical case № 1. Rear view before treatment, markup



Рис. 4. Клинический случай № 1.
Вид спереди после лечения
Fig. 4. Clinical case № 1.
Front view after treatment



Рис. 5. Клинический случай № 1.
Вид сзади после лечения
Fig. 5. Clinical case № 1.
Rear view after treatment



Рис. 6. Клинический случай № 1.
Вид сбоку после лечения
Fig. 6. Clinical case № 1.
Side view after treatment

ПУВА-терапия, которая не дала эффекта. В августе 2022 г. выполнена биопсия образования кожи правой верхней конечности. По результатам иммуногистохимического (ИГХ) и инструментальных методов исследования от сентября 2022 г. установлен диагноз Т-клеточной лимфомы $T_4N_1M_0B_0$ (IVA ст.) с поражением кожи и лимфатических узлов выше и ниже диафрагмы. В связи со степенью распространенности, первым этапом лечения с октября 2022 г. пациентке проведено 6 циклов полихимиотерапии по схеме СНОЕР с частичным метаболическим ответом. В феврале 2023 г. больная отмечает появление новых очагов на коже левого бедра. После повторной биопсии был подтвержден диагноз Т-клеточной лимфомы, с большим количеством данных в пользу грибовидного микоза. С марта 2023 г. начата иммунотерапия интерфероном- α -2b, однако спустя один месяц больная отметила появление генерализованного поражения кожных покровов и выраженный генерализованный кожный зуд. В связи с этим была направлена в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова для решения вопроса о проведении курса лучевой терапии. При поступлении кожный процесс носил распространенный характер с локализацией в области туловища, верхних и нижних конечностей. Определялись множественные пятна диаметром до 5 см светлокрасного цвета с нечеткими границами, с тенденцией к слиянию в очаги до 20 см. Также определялись очаги гиперпигментации до 5 см в диаметре, преимущественно на коже голени и туловища (рис. 1–3). В мае 2023 г. пациентка прошла курс ТЭОК до суммарной дозы 30 Гр. Отмечены острые лучевые реакции 1–2 степени в виде эпидермита, которые были успешно скорректированы с помощью топической терапии, включающей эмоленты и регенеранты. Спустя 2 мес в июле 2023 г. достигнут полный ответ на проведенное лечение: кожные покровы чистые, без признаков специфических высыпаний (рис. 4–6).

Клинический случай № 2

Мужчина 41, год, в 2019 г. обратился к дерматологу по месту жительства с жалобами на пятнистые высыпания на коже. В течение последующих 4 лет пациент лечился по поводу параспориоза и стрептодермии без эффекта. После выполнения биопсии кожи и иммуногистохимического исследования был установлен диагноз грибовидный микоз $T_4N_0M_0B_0$, IIIB ст. (2023г.) с поражением кожи. С февраля 2022 г. пациент получал терапию метотрексатом, на фоне которого клинический эффект в виде уменьшения кожных высыпаний был непродолжительным. С апреля 2022 г. — генерализованное поражения кожных покровов и генерализованный кожный зуд; пациент был направлен в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова, где в мае 2023 г. проведен курс



Рис. 7. Клинический случай № 2. Вид спереди до лечения, ноги

Fig. 7. Clinical case № 2. Front view before treatment, legs



Рис. 8. Клинический случай № 2. Вид спереди до лечения, туловище

Fig. 8. Clinical case № 2. Front view before treatment, torso



Рис. 9. Клинический случай № 2. Вид сбоку до лечения, туловище

Fig. 9. Clinical case № 2. Side view before treatment, torso



Рис. 10. Клинический случай № 2. Вид сбоку до лечения, ноги

Fig. 10. Clinical case № 2. Side view before treatment, legs



Рис. 11. Клинический случай № 2.
Вид спереди после лечения
Fig. 11. Clinical case № 2.
Front view after treatment



Рис. 12. Клинический случай № 2.
Вид сзади после лечения
Fig. 12. Clinical case № 2.
Rear view after treatment



Рис. 13. Клинический случай № 2.
Вид спереди после лечения, ноги
Fig. 13. Clinical case № 2.
Front view after treatment, legs

ТЭОК. На начало ЛТ поражение кожи представляло собой множественные сливные эритематозно-сквамозные очаги красного цвета, с выраженным шелушением, и занимало более 80 % площади кожных покровов. В пределах очагов поражения определялись изъязвления, на коже голеней — геморагии (рис. 7–10).

В связи с выраженными острыми лучевыми реакциями после достижения суммарной дозы 10 Гр лечение было прервано. Следует отметить, что в период ТЭОК больной не получал системную и местную ГКС-терапию. Спустя 1 нед после проведенного курса ТЭОК пациент отметил отсутствие кожного зуда, а уже спустя 1 мес был достигнут полный клинический ответ, который сохраняется и по настоящее время (2024 г.): кожные покровы чистые, специфических высыпаний нет (рис. 11–13).

Представленные клинические примеры свидетельствуют об эффективности ТЭОК и в стандартных (30 Гр), и в более низких дозах (10 Гр) у пациентов со сходными клиническими проявлениями. Лечение Т-клеточных лимфом кожи у пациентов требует многокомпонентного подхода, включающего лекарственное лечение и ЛТ. Однако именно ТЭОК позволяет эффективно контролировать распространенные кожные проявления.

Заключение

Таким образом, вопросы выбора суммарной дозы при ТЭОК у пациентов ПЛК остаются недостаточно изученными в мире, отсутствует единый подход не только к тактике лечения таких больных

в целом, но к объективным показаниям применения той или иной суммарной дозы. Исследований, где изучалась бы данная проблема, в России вообще нет. Судя по литературным данным из зарубежных источников, ТЭОК в низких дозах имеет несколько преимуществ (сокращение числа посещений пациентов, возможности повторного лечения и более низкий профиль токсичности) по сравнению с ТЭОК в стандартных дозах. Результаты большинства исследований не показали статистической разницы между этими двумя режимами — почти 50 % пациентов имеют рецидивы заболевания в течение первых 5 лет даже при ТЭОК в стандартной дозе [27]. При этом ряд исследований [20, 21, 24] демонстрируют удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты даже при низкодозовом облучении. В ранее упомянутых опубликованных работах авторы пришли к выводу, что эффективными и безопасными суммарными дозами ТЭОК являются 10–20 Гр, причем наиболее часто используемая доза — 12 Гр. Частота общего ответа варьирует от 85 % до 100 %, а полного — от 8 % до 57 %. В ряде публикаций сообщается о более продолжительной безрецидивной выживаемости и большем показателе полных ответов при использовании высоких суммарных доз ТЭОК. Однако данный подход всегда сопряжен с более высокими частотой и степенью лучевых реакций и уменьшает возможность проведения повторного лучевого лечения. Ввиду малочисленности и неоднородности баз данных больных ПЛК, нет возможности сравнить результаты лечения данной категории пациентов.

Результаты всех опубликованных современных исследований имеют, на наш взгляд, ряд ограничений. Во-первых, число больных первичными кожными лимфомами невелико, стратификация пациентов производится, в основном, по стадии заболевания (ранние/поздние), но и этот критерий зачастую субъективен. Во-вторых, несмотря на некоторую степень стандартизации терапевтических алгоритмов лечения этих больных, существует неодинаковость методик ЛТ, что также ограничивает объективизацию представленных в исследованиях результатов. В-третьих, анализы баз данных не учитывают различий в соблюдении пациентами режима терапии/модификации протокола, а также исходных различий в характеристиках больных, включая возраст, пол, сопутствующие заболевания, продолжительность заболевания до постановки диагноза и количество линий лекарственной терапии.

Поэтому изучение возможностей применения ТЭОК у пациентов с ПЛК, сравнение результатов лучевого лечения при использовании разных режимов фракционирования и суммарных доз на поверхность кожи, а также выработка тактики ведения этих больных представляется актуальной задачей, способной принести значимые преимущества — повышению частоты полного и частичного ответов, выживаемости пациентов, а также качества их жизни.

Список литературы / References

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4): iv30-iv40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy226>. PMID: 30059933.
2. Российские клинические рекомендации «Грибовидный микоз» под ред. А.А. Кубанова, И.В. Поддубной, И.Э. Белоусовой и соавт., 2023. Kubanov AA, Poddubnaya IV, Belousova IE, et al. Clinical guidelines "Mycosis fungoides". Edited by Kubanov AA, Poddubnaya IV, Belousova IE and co-authors, 2023.
3. Horwitz SM, Ancell S, Ai WZ. Primary Cutaneous Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2025. November 11, 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf.
4. Specht L, Dabaja BS, Illidge T. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):32-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.034>. PMID: 25863701.
5. Виноградова ЮН. Значение лучевой терапии при химиолучевом лечении больных неходжкинскими лимфомами. Диссертация доктора медицинских наук. СПб, 2015. 168 с. Vinogradova YN. The role of radiation therapy in chemoradiation treatment of patients with non-Hodgkin lymphomas. Dissertation of Doctor of Medical Sciences. Saint Petersburg, 2015. 168 p. (In Russ.).
6. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD. Prognosis with newly diagnosed mycosis fungoides after total skin electron radiation of 30 or 35 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(4):839-45. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90225-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90225-9). PMID: 8037192.
7. Navi D, Riaz N, Hoppe RT. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T₂) and tumor (T₃) mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 2011;147(5):561-7. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.117>. PMID: 21482867.
8. Heumann TR, Lingos TI, Hoppe RT. Total skin electron therapy for cutaneous T-cell lymphoma using a modern dual-field rotational technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):183-91. PMID: 25529389. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.11.006>.
9. Jones GW, Kacinski BM, Wilson LD. 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(3):364-70. PMID: 12271315. <https://doi.org/10.1067/mjd.2002.124606>.
10. Ильин НВ, Корытова ЛИ, Леенман ЕЕ и др. Опыт локальной лучевой терапии и тотального облучения поверхности кожи электронным пучком больных первичными В- и Т-клеточными лимфомами кожи. *Вопросы онкологии*. 2013;59(1):109-13. Ilyin NV, Korytova LI, Leenman EE, et al. Experience of local radiation therapy and total skin electron beam irradiation in patients with primary cutaneous B- and T-cell lymphomas. *Voprosy onkologii*. 2013;59(1):109-13. (In Russ.)
11. Nien HH, Pugachev A, Deutschmann H. Total skin treatment with Helical arc radiotherapy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4492. <https://doi.org/10.3390/ijms24054492>. PMID: 36901048.
12. Karzmark CJ, Tanabe E, Ryu JK. A technique for large-field, superficial electron therapy. *Radiology*. 1960;74(4):633-44. <https://doi.org/10.1148/74.4.633>. PMID: 13821554.
13. Kamstrup MR, Gniadecki R, Skov L. A prospective, open-label study of low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):1204-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.060>. PMID: 18280064.
14. Harrison C, Prince HM, Cowen EW. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e651-e657. PMID: 21345628. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.057>.
15. Hoppe RT, Woo S, Harrison C. 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(2):286-92. PMID: 25497973. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.028>.
16. Morris S, Scarisbrick JJ, Frew J. The results of low-dose total skin electron beam radiation therapy (TSEB) in patients with mycosis fungoides from the UK Cutaneous Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99(3):627-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.003>. PMID: 28802488.
17. Taverniers A, Giraldo-Betancur AL, Wolter P. Low-vs. middle-dose total skin electron beam therapy for mycosis fungoides: an efficiency-based retrospective survey of skin response. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(6):544-50. <https://doi.org/10.2340/00015555-3145>. PMID: 30981123.
18. Canu D, Escande A, Mirabel X. Changes in total skin electron beam therapy modalities for mycosis fungoides: A single-centre study. *Ann Dermatol Venereol*. 2022;149(3):180-4. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2021.09.015>. PMID: 34880300.

19. Georgakopoulos I, Katsenos C, Livanou E. Low dose total skin electron beam therapy for the management of T cell cutaneous lymphomas. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13478. <https://doi.org/10.1111/dth.13478>. PMID: 32396954.
20. Jeans EB, De la Fuente F, Gibbons G. Low-dose hypofractionated total skin electron beam therapy for adult cutaneous T-cell lymphoma. *Pract Radiat Oncol.* 2020;10(6):e529-e537. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.04.004>. PMID: 32439337.
21. Newman NB, Li W, Fox M. Prospective observational trial of low-dose skin electron beam therapy in mycosis fungoides using a rotational technique. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):121-7. PMID: 33316497. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.003>.
22. Smits K, Van Tienhoven G, Zelen CM. Total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphomas in the Netherlands: A retrospective analysis of treatment outcomes and selection for high or low dose schedule. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2022;33:77-82. PMID: 35702721. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.05.001>.
23. Grandi V, Muto M, Gaviani C. Short-term efficacy and safety of total skin electron beam therapy in mycosis fungoides: Systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15840. <https://doi.org/10.1111/dth.15840>. PMID: 36031510.
24. Elsayad K, Kriz J, Reinartz G. Ultrahypofractionated Low-Dose Total Skin Electron Beam in Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023. PMID: 36709537. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.01.042>.
25. Kamstrup MR, Skov L, Gniadecki R. Low-dose (10-Gy) total skin electron beam therapy for cutaneous T-cell lymphoma: an open clinical study and pooled data analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):138-43. PMID: 25601797. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.12.012>.
26. Kroeger K, Greinert R, Heinrich V. Low-dose total skin electron beam therapy for cutaneous lymphoma. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(12):1024-30. PMID: 28861688. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1166-7>.
27. Piccinno R, Brancaccio G, Stinco G. Radiotherapy of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: our experience in 30 cases. *Int J Dermatol.* 2020;59(4):469-73. <https://doi.org/10.1111/ijd.14864>. PMID: 31686121.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Yulia N. Vinogradova, <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>.

Elina V. Gilvanova, <https://orcid.org/0000-0003-2476-6169>.

Nikolay V. Ilyin, <https://orcid.org/0000-0002-8422-0689>.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 25.12.2024.

Принята к публикации: 18.02.2025.

Опубликована online: 26.03.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Literature review.

Received: 25.12.2024.

Accepted for publication: 18.02.2025.

Published online: 26.03.2025.