

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Β΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΜΟΝΑΔΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. Ν. ΚΕΛΕΚΗΣ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΜΟΝΑΔΑΣ: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. Β. ΚΟΥΛΟΥΛΙΑΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Μελέτη της επίδρασης της ολοσωματικής ακτινοβολήσης με ηλεκτρόνια TSEB (Total Skin Electron Beam)
στην αντιμετώπιση των δερματικών λεμφωμάτων**

ΙΩΑΝΝΗΣ Ξ. ΓΕΩΡΓΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ιστορική αναδρομή

Aus der Kgl. dermatologischen Universitätsklinik zu Breslau.

Ueber den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Haut in gesundem und krankem Zustande.

Von

Dr. W. Scholtz,

Privatdocent an der Universität Königsberg, früherem Assistenzarzt an der dermatolog.
Universitätsklinik zu Breslau.

(Hiezu Taf. XVII—XIX.)

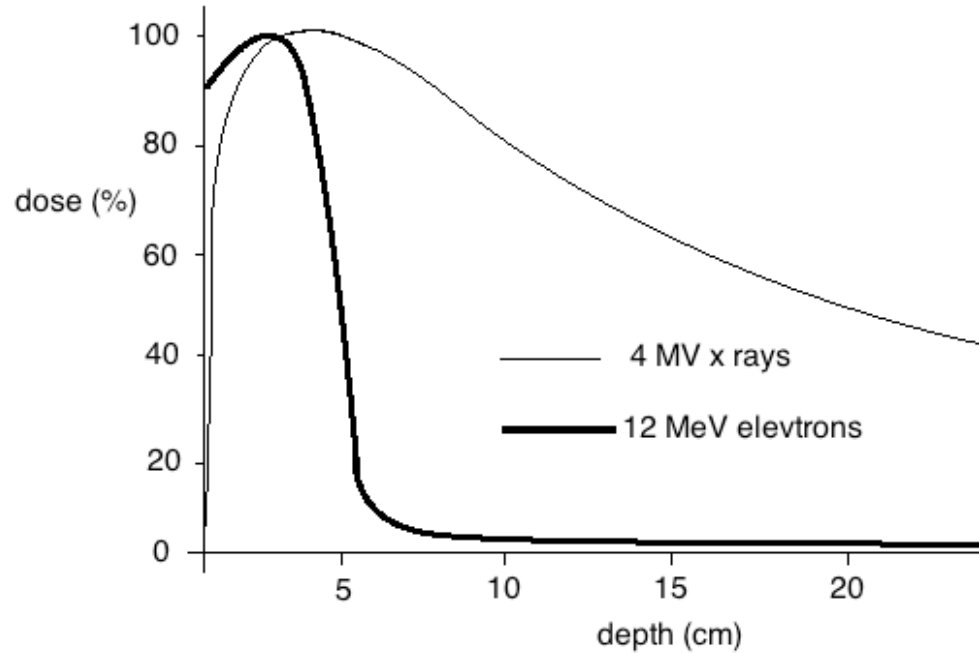
ιστορική αναδρομή

- πρώτες βιβλιογραφικές αναφορές, ήδη από το 1902, λιγότερο από μια δεκαετία από ανακάλυψη ακτίνων Χ
- είχε αναγνωρισθεί ότι τα T λεμφοκύτταρα αποτελούν μια από τις πλέον ακτινοευαίσθητες κατηγορίες κυττάρων
- προμιτωτικός θάνατος εντός λίγων ωρών από την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία ακόμη και σε χαμηλές δόσεις της τάξης των 2 cGy
- αδυναμία λόγω περιορισμένων τεχνικών μέσων, θεραπείας μεγάλης επιφάνειας του σώματος ή όλου του σώματος
- 1950 εισαγωγή σε κλινική χρήση των πρώτων γραμμικών επιταχυντών με δυνατότητα παραγωγής δέσμης ηλεκτρονίων
- 1953 πρώτη αναφορά εφαρμογής ολοσωματικής θεραπείας με ηλεκτρόνια

χαρακτηριστικά δέσμης ηλεκτρονίων

- πρώτη εφαρμογή το 1953 αρχικά από γεννήτριες Van de Graaff
- σύγχρονοι γραμμικοί επιταχυντές έχουν τη δυνατότητα παραγωγής ηλεκτρονίων διαφόρων ενεργειών
- η δέσμη ηλεκτρονίων κατάλληλη για θεραπεία επιφανειακών όγκων – βλαβών, η δόση ελαττώνεται απότομα από την επιφάνεια μετά από μια μέγιστη τιμή
- η απόσταση (βάθος) D_{max} και η κλιμάκωση μείωσης της δόσης, ποικίλουν ανάλογα με την αρχική ενέργεια των ηλεκτρονίων
- το βάθος διείσδυσης μπορεί να ελεγχθεί καθορίζοντας την κατάλληλη ενέργεια

χαρακτηριστικά δέσμης ηλεκτρονίων

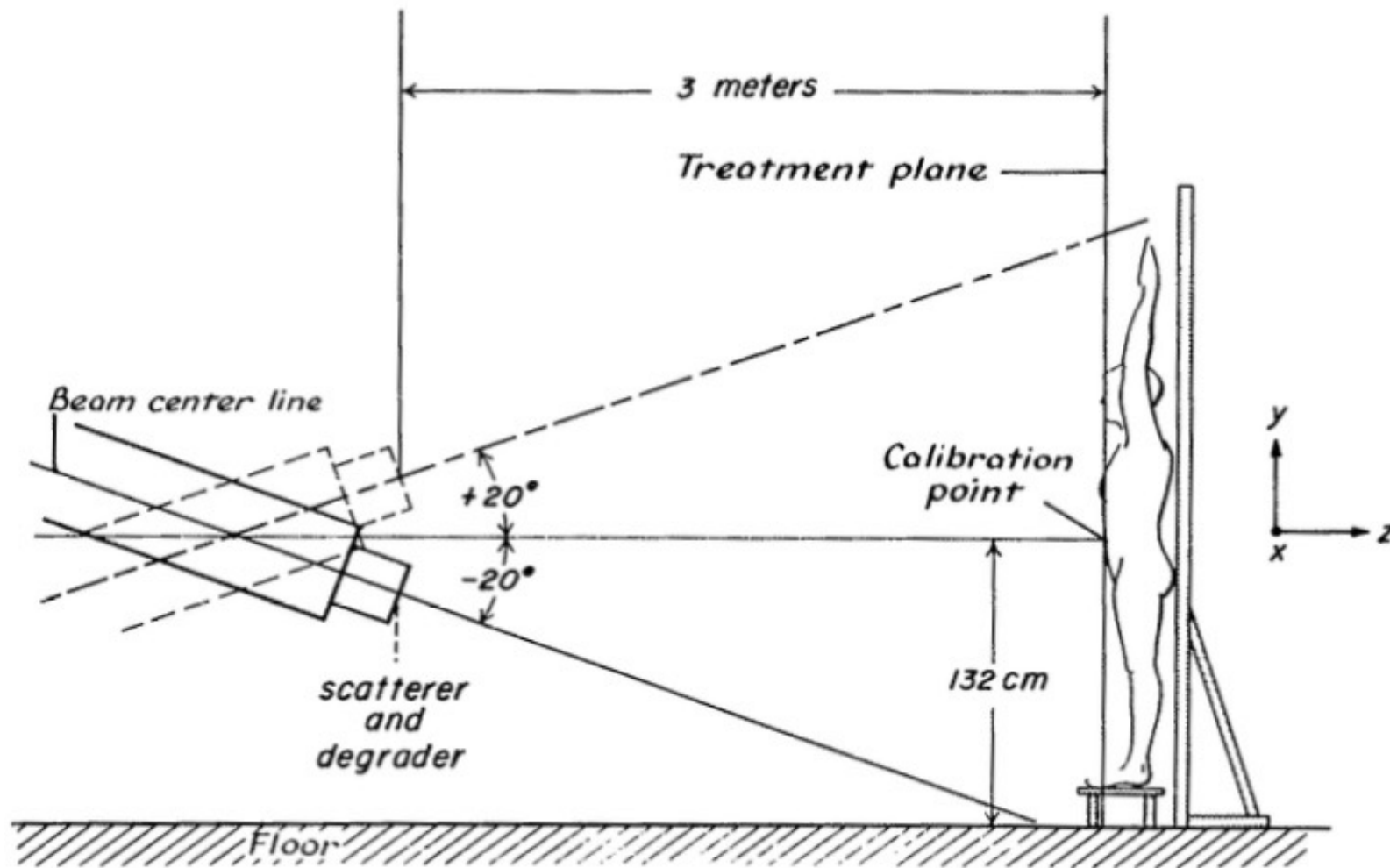


treatment	Depth dose (%)					
	surface	0.5 cm	1 cm	2 cm	3 cm	5 cm
x rays						
30 KV	100	34.2	18	—	—	—
50 KV	100	58.2	38	—	—	—
100 KV	100	93.4	86.3	71.9	58.8	37.6
electrons						
6 MeV	74.2	87.8	97.1	76.6	4	—
9 MeV	80.1	90.2	93.6	100	79.8	1

ΤΕΧΝΙΚΕΣ TSEB

- τρεις μεγάλες κατηγορίες, με βάση κυρίως τη στάση του σώματος του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- **τεχνικές μεγάλων πεδίων:** ο ασθενής σε όρθια θέση απέναντι από ένα μεγάλο πεδίο, λαμβάνοντας συγκεκριμένες διαδοχικές θέσεις θεραπείας, με σκοπό την κάλυψη ολοκλήρου της επιφάνειας του δέρματος
- **περιστροφικές τεχνικές:** ο ασθενής στέκεται επίσης σε όρθια θέση απέναντι από ένα μεγάλο πεδίο ηλεκτρονίων και περιστρέφεται με τη χρήση μηχανοκίνητης πλατφόρμας, καλύπτοντας με αυτόν τον τρόπο όλη την επιφάνεια του δέρματος
- **μεταφορικές τεχνικές:** ο ασθενής βρίσκεται σε ύπτια θέση πάνω σε ένα μηχανοκίνητο φορείο και μεταφέρεται διαμέσου ενός σταθερού πεδίου κάτω από το πεδίο του γραμμικού επιταχυντή

“six-dual-field” τεχνική Stanford



“six-dual-field” τεχνική Stanford





ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://intl.elsevierhealth.com/journals/ejmp>



TECHNICAL NOTES

First application of total skin electron beam irradiation in Greece: Setup, measurements and dosimetry



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://intl.elsevierhealth.com/journals/ejmp>



REVIEW PAPER

Clinical implementation of total skin electron beam (TSEB) therapy: A review of the relevant literature

“six-dual-field” τεχνική ΑΤΤΙΚΟΝ

- βασίστηκε στην τεχνική “Stanford” σύμφωνα και με την έκθεση American Association of Physicists in Medicine Report No. 23
- πεδίο ηλεκτρονίων διαστάσεων 200 x 80 cm, ενέργειας 6 MeV, η απόσταση πηγής δέρματος ορίστηκε στα 3.8 m
- δόση 36 Gy με δόση ανά κύκλο θεραπείας 2 Gy (1 Gy για τρεις θέσεις θεραπείας, πρόσθια, οπίσθια λοξή αριστερά, οπίσθια λοξή δεξιά και 1 Gy την επόμενη ημέρα για τις υπόλοιπες τρεις θέσεις, οπίσθια, πρόσθια λοξή αριστερά και πρόσθια λοξή δεξιά)
- σε περίπτωση ύπαρξης όγκων, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ενισχυτική δόση (boost) με εφαρμογή εντοπισμένου πεδίου ηλεκτρονίων

“six-dual-field” τεχνική ΑΤΤΙΚΟΝ

- Varian Clinac 2100C linear accelerator
- uniform and sufficiently large field ($\approx 200 \text{ cm} \times 80 \text{ cm}$)
- SSD=3.80 m
- two symmetrical 6 MeV electron beams
- single field dimensions at isocenter: 36x36 cm
- dose rate: 800 MU/min
- gantry angle: 252.5-287.5 degrees
- plexi skin distance: 30 cm

“six-dual-field” τεχνική ΑΤΤΙΚΟΝ γραμμικός επιταχυντής



“six-dual-field” τεχνική ΑΤΤΙΚΟΝ σύστημα ακινητοποίησης

dimensions :

250 x 111 x 82 cm³

- plexiglas sheet (0.5 cm)
203x111cm²

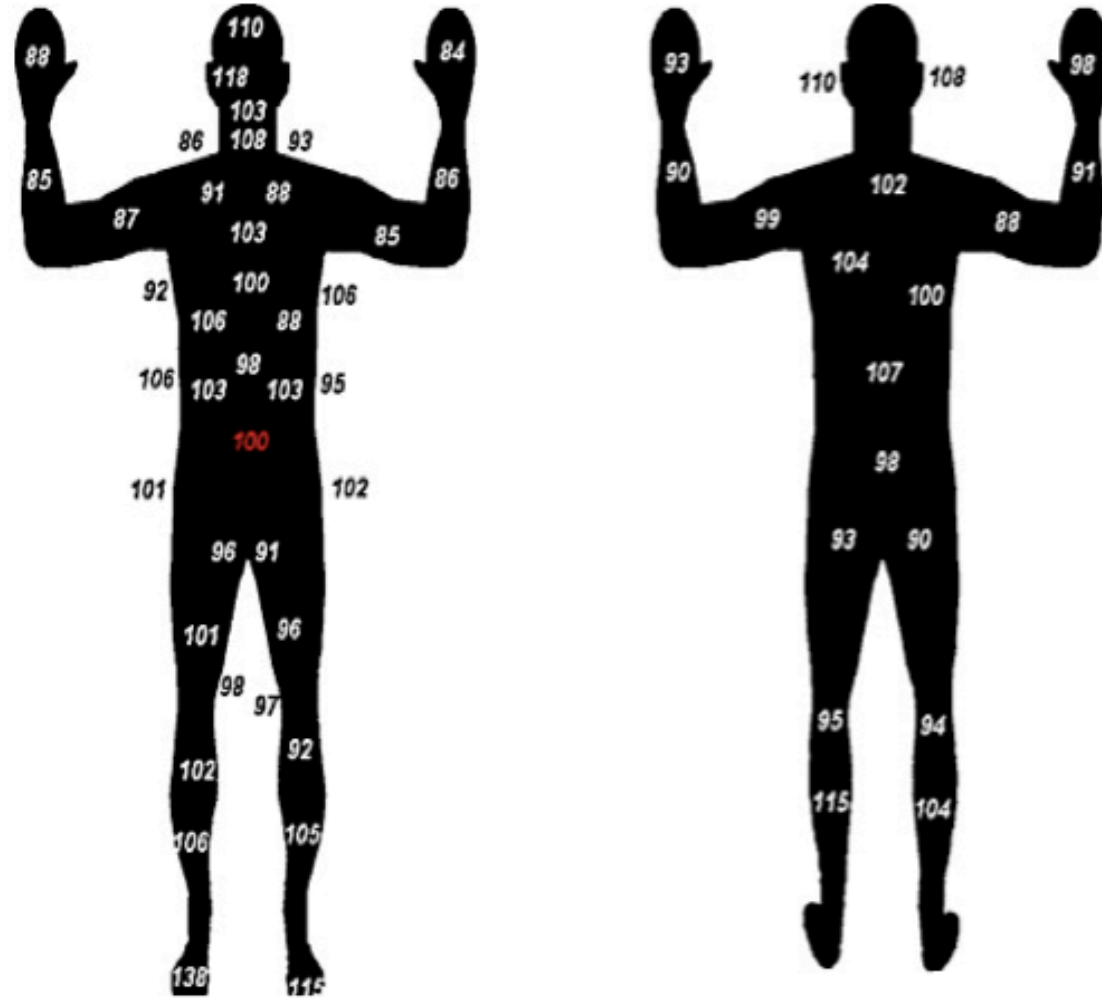


- lead sheet (0.4cm)
50 x 40 cm²

- patient support straps



δοσιμετρία



TSEB 36 Gy τεχνική Stanford

- The rationale of curative radiotherapy in mycosis fungoides.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1977, Hoppe RT et al
- Electron beam treatment for cutaneous T-cell lymphoma.
Hematol Oncol Clin North Am, 1995, Jones GW et al
- Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression.
Arch Dermatol, 2003, Hoppe RT et al

Total skin electron radiation in the management

VOLUME 28 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal

Nita Sally Agar, Emma Wedgeworth, Siobhan Crichton, Tracey J. Mitchell, Michael Cox, Silvia Ferreira, Alistair Robson, Eduardo Calonje, Catherine M. Stefanato, Elizabeth Mary Wain, Bridget Wilkins, Paul A. Fields, Alan Dean, Katherine Webb, Julia Scarisbrick, Stephen Morris, and Sean J. Whittaker

Θεραπείες MF

Skin-Directed Therapy

Topical therapy

Topical glucocorticoids

Nitrogen mustard (mechlorethamine)

Carmustine (BCNU, nitrosourea)

Retinoids (bexarotene, tretinoin)

Topical tacrolimus

Imiquimod

Light therapy

UVB and PUVA

Photodynamic therapy

Radiation therapy

Localized

Total-skin electron beam

Systemic Therapy

Immunomodulators

Interferon- α

Extracorporeal photophoresis (ECP)

Antibodies/fusion proteins

Denileukin diftitox

Alemtuzumab

Retinoids

Oral bexarotene

Acitretin

Isotretinoin

Histone deacetylase inhibitors

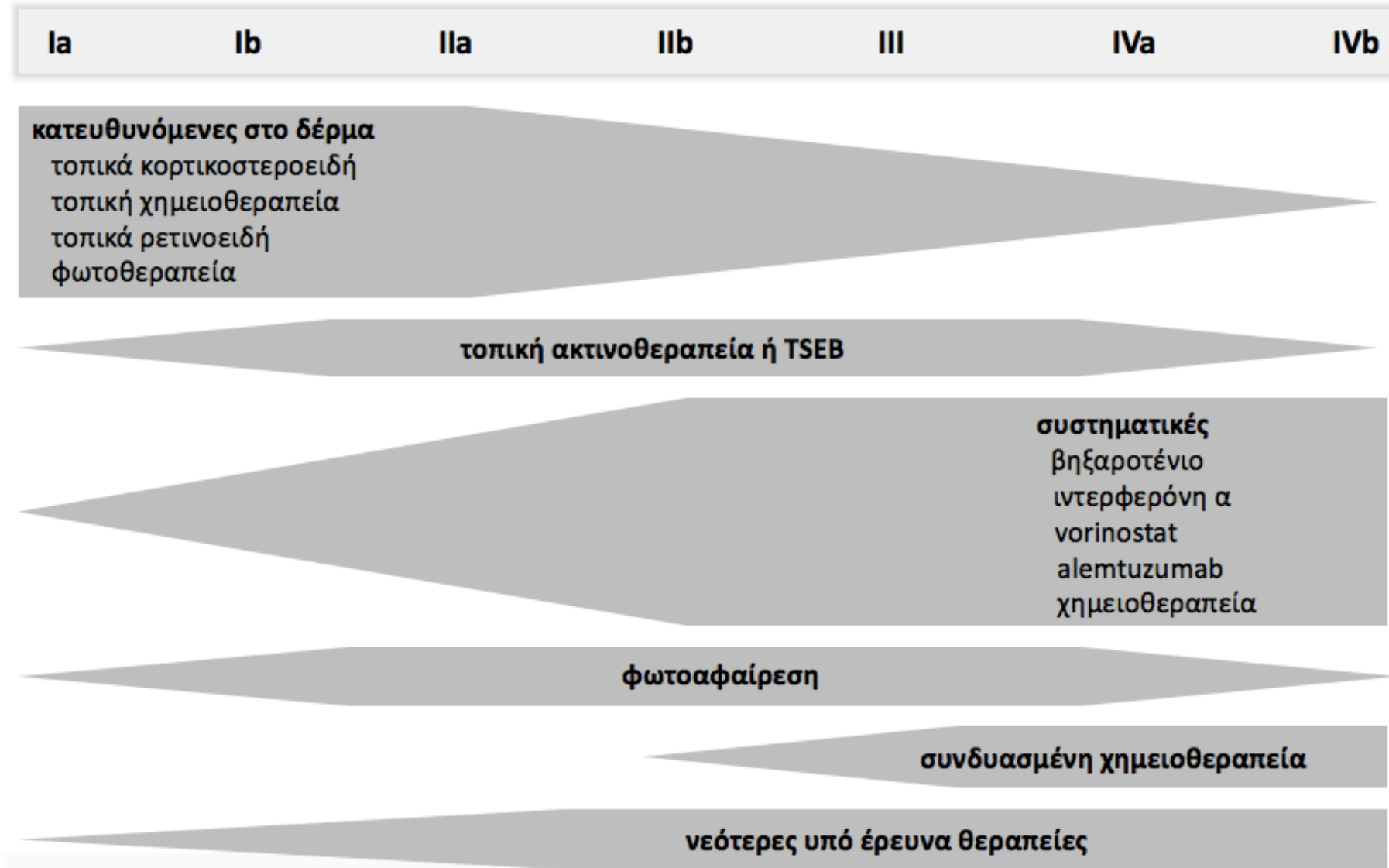
Vorinostat

Romidepsin

Chemotherapy (alone or in combinations)

Oral prednisone, methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, chlorambucil; pentostatin, cladribine, fludarabine, pralatrexate, several others

Θεραπείες MF



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

Richard T. Hoppe, MD,^a Cameron Harrison, MD,^b Mahkam Tavallaei, MD, MPH,^b
Sameer Bashey, MD,^b Uma Sundram, MD, PhD,^{b,c} Shufeng Li, MS,^b Lynn Million, MD,^a
Bouthaina Dabaja, MD,^d Pamela Gangar, MD,^c Madeleine Duvic, MD,^c and Youn H. Kim, MD^b
Stanford, California, and Houston, Texas

Low-Dose (10-Gy) Total Skin Electron Beam Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma: An Open Clinical Study and Pooled Data Analysis

Maria R. Kamstrup, PhD, MD, Robert Gniadecki, DMSc, PhD, MD, Lars Iversen, DMSc, MD, Lone Skov, DMSc, PhD, MD, Peter Meidahl Petersen, DMSc, PhD, MD, Annika Loft, DMSc, MD, and Lena Specht, DMSc, MD

The Results of Low-Dose Total Skin Electron Beam Radiation Therapy (TSEB) in Patients With Mycosis Fungoides From the UK Cutaneous Lymphoma Group

[Stephen Morris](#)

μελέτες TSEB Νοσοκομείου ΑΤΤΙΚΟΝ

- μελέτη σύγκρισης ολοσωματικής ακτινοβολίας με ηλεκτρόνια (TSEB) υψηλής δόσης 36 Gy με χαμηλή δόση 12 Gy
- μελέτη εφαρμογής του χαμηλής δόσης σχήματος των 12 Gy TSEB

χαρακτηριστικά ασθενών

- 20 ασθενείς MF/σύνδρομο Sezary
- 6 ασθενείς δόση 36 Gy (κλασικής δόσης σχήμα)
- 14 ασθενείς δόση 12 Gy (χαμηλής δόσης σχήμα)
- 1^η μελέτη: 6 ασθενείς 36 Gy vs. 8 ασθενείς 12 Gy
- 2^η μελέτη: 14 ασθενείς 12 Gy
- 2009 - 2017

καταληκτικά σημεία μελετών

- συνολική ανταπόκριση
- πλήρης ανταπόκριση
- μερική ανταπόκριση
- μη ανταπόκριση
- διάρκεια ανταπόκρισης
- χρονικό διάστημα κλινικού οφέλους
- συνολική επιβίωση
- οξεία & απώτερη τοξικότητα

Μελέτη σύγκρισης ολοσωματικής ακτινοβολίας με ηλεκτρόνια (TSEB) υψηλής δόσης 36 Gy με χαμηλή δόση 12 Gy

χαρακτηριστικά ασθενών

αριθμός ασθενών	14
 άνδρες	9
 γυναίκες	5
 μέση ηλικία	64 (52 - 76)
διάγνωση MF	11 ασθενείς
 T2 (IB)	2
 T2N1 (IIA)	1
 T3 (IIB)	5
 T4 (IIIA)	3
διάγνωση σύνδρομο Sezary	3 ασθενείς

συγκριτικά θεραπευτικά αποτελέσματα

	36 Gy	12 Gy
ανταπόκριση	100% (6/6)	87,5% (7/8)
πλήρης ανταπόκριση	67% (4/6)	25% (2/8)
	2 ασθενείς σταδίου IIB	2 ασθενείς σταδίου IB
	1 ασθενής σταδίου IIIA	
	1 ασθενής με σ. Sezary	
μερική ανταπόκριση	33% (2/6)	62,5% (5/8)
	1 ασθενής σταδίου IIIA	1 ασθενής σταδίου IIA
	1 ασθενής με σ. Sezary	2 ασθενείς σταδίου IIB
		1 ασθενής σταδίου IIIA
		1 ασθενής με σ. Sezary
χωρίς ανταπόκριση	---	12,5% (1/8)
		1 ασθενής σταδίου IIIA
μέση διάρκεια ανταπόκρισης	10.5 μήνες	9.25 μήνες
μέσο διάστημα κλινικού οφέλους	11.5 μήνες	10.1 μήνες

τοξικότητα θεραπείας

	36 Gy (6 patients)				12 Gy (8 patients)			
toxicity	all Grades	Gr1	Gr2	Gr3	all Grades	Gr1	Gr2	Gr3
dermatitis	4 (66%)	1 (17%)	2 (33%)	1 (17%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	-	-
alopecia	6 (100%)	6 (100%)	-	-	4 (50%)	4 (50%)	-	-
skin infection	-	-	-	-	-	-	-	-
skin pain	2 (33%)	2 (33%)	-	-	-	-	-	-
nail disorders	2 (33%)	1 (17%)	1 (17%)	-	1 (12,5%)	1 (12,5%)	-	-
limb edema	2 (33%)	2 (33%)	-	-	-	-	-	-
blisters	3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)	-	-	-	-	-
xerosis	1 (17%)	1 (17%)	-	-	1 (12,5%)	1 (12,5%)	-	-

Μελέτη εφαρμογής του χαμηλής δόσης σχήματος των 12 Gy
TSEB στη θεραπεία των δερματικών λεμφωμάτων

χαρακτηριστικά ασθενών

αριθμός ασθενών	14
άνδρες	7
γυναίκες	7
μέση ηλικία (έτη)	60 (42-74)
σπογγοειδής μυκητίαση	
T1 (IA)	1
T2 (IB)	2
T2N1 (IIA)	3
T3 (IIB)	5
T4 (IIIA)	2
σύνδρομο Syndrome (IV)	1
μέσος αριθμός προηγ. θεραπειών	2

Θεραπευτικά αποτελέσματα

	% (n. pts)
overall response	92,35% (13/14)
complete response	21.4% (3/14)
partial response	71,4% (10/14)
no response	7,2 % (1/14)
median duration of response	10.5 months

τοξικότητα Θεραπείας

toxicity	all grades	Gr1	Gr2	Gr3
dermatitis	1 (7,2%)	1 (7,2%)	-	-
alopecia	9 (64.3%)	9 (64.3%)	-	-
skin infection	-	-	-	-
skin pain	-	-	-	-
nail disorders	1 (7,2%)	1 (7,2%)	-	-
limb edema	1 (7,2%)	1 (7,2%)	-	-
blisters low extremities	-	-	-	-

συμπεράσματα

- τεκμηριώνεται η **υψηλή αποτελεσματικότητα του TSEB υψηλής δόσης 36 Gy**: ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης 67% με συνολική ανταπόκριση στο 100% των ασθενών
- τεκμηριώνεται η **αποτελεσματικότητα του σχήματος χαμηλής δόσης 12 Gy**: μικρότερο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (21.4%) αλλά πολύ υψηλό ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 92.35%
- τα δύο σχήματα των 36 και 12 Gy: **ισοδύναμα** έχοντας μικρή διαφορά στα ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης: 100% για το σχήμα μεγάλης δόσης και 92.35% για το σχήμα μικρής δόσης και έχοντας συγκρίσιμο μέσο διάστημα ανταπόκρισης
- η **τοξικότητα του σχήματος των 12 Gy είναι σαφέστατα μικρότερη**, συγκριτικά με το σχήμα των 36 Gy
- θεραπευτικά αποτελέσματα σε **πλήρη συμφωνία με αντίστοιχες μελέτες κέντρων αναφοράς του εξωτερικού** και συγκεκριμένα με τα πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα του Πανεπιστημίου του Stanford και της Ομάδας Λεμφωμάτων του Ηνωμένου Βασιλείου

συμπεράσματα

- τέλος, η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της TSEB θεραπείας στο Νοσοκομείο “ΑΤΤΙΚΟΝ” είναι ιδιαίτερης σημασίας, αφού δίνεται πλέον η **δυνατότητα σε ασθενείς να αντιμετωπίζονται επιτυχώς στον Ελλαδικό χώρο**. Παρά τη σπανιότητα του νοσήματος, ασθενείς από όλη την Ελληνική επικράτεια έχουν πλέον την δυνατότητα να υποβληθούν σε ολόσωμη θεραπεία με ηλεκτρόνια στη Μονάδα Ακτινοθεραπείας του Β΄ Εργαστηρίου της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical and Translational Radiation Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ctro



Original Research Article

Clinical application of Total Skin Electron Beam (TSEB) therapy for the management of T cell cutaneous lymphomas. The evolving role of low dose (12 Gy) treatment schedule



Ioannis Georgakopoulos^{a,*}, Evaggelia Papadavid^b, Kalliopi Platoni^c, Maria Dilvoi^c, George Patatoukas^c, Efrosyni Kypraiou^a, Vasiliki Nikolaou^d, Efstathios Efstathopoulos^c, Nikolaos Kelekis^a, Vasilios Kouloulas^a



Low dose Total Skin Electron Beam (TSEB) therapy for the management of T cell cutaneous lymphomas.

Ioannis Georgakopoulos¹, Evaggelia Papadavid², Kalliopi Platoni³, Maria Dilvoi³, George Patatoukas³, Aikaterini Patsatchi⁴, Andromachi Kougiountzopoulou¹, Efstathios Efstathopoulos³, Nikolaos Kelekis¹, Vasilios Kouloulis¹.

Αν. Καθηγητή κο Κουλουλία Β.
Αν. Καθηγήτρια κα Παπαδαυίδ Ε.
Καθηγητή κο Κελέκη Ν.

Καθηγητή κο Ευσταθόπουλο Ε.
κα Πλατώνη Κ.
κα Διλβόη Μ.
κο Πατατούκα Γ.
κο Διαμαντόπουλο Σ.

κα Αϊβαλιώτη Α.
κα Δεμπεγιώτη Ν.
κο Νάζο Ι.
κο Τσιούμα Ι.
κο Δαράκη Γ.

σας ευχαριστώ!