

17 例成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者放射治疗的疗效分析

段明辉 韩潇 李剑 韩冰 张薇 朱铁楠 庄俊玲 周道斌

【摘要】 目的 分析成人朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)的放疗效果。方法 回顾性分析2000年1月至2012年9月病理确诊的17例成人LCH患者的临床特征和放疗效果。结果 17例患者中男11例,女6例,中位年龄31(18~56)岁,所有患者均为单系统受累起病。起病至放疗的中位时间为8.3(0~108)个月。17例患者中12例近期治疗有效。然而,16例患者放疗后疾病进展,中位疾病无进展生存时间为14(0~131)个月,仅1例保持疾病稳定。进展的16例患者中,1例为原位病变进展,15例出现新发病灶,最终多系统受累者13例。结论 成人LCH患者行放疗后多数短期可以缓解症状,减少器官功能受损,但远期复发和放疗野外进展率较高。

【关键词】 组织细胞增多症,朗格汉斯细胞; 成年人; 放射疗法

Efficacy of radiotherapy for adult patients with Langerhans cell histiocytosis DUAN Ming-hui, HAN Xiao, LI Jian, HAN Bing, ZHANG Wei, ZHU Tie-nan, ZHUANG Jun-lin, ZHOU Dao-bin. Department of Hematology, PUMC Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China
Corresponding author: ZHOU Dao-bin, Email: daobinzhou@yahoo.com

【Abstract】 Objective To analyze efficacy of radiotherapy for adult patients with langerhans cell histiocytosis (LCH). **Methods** Clinical features and efficacy of radiotherapy for biopsy-proven adult patient with LCH from January 2000 to October 2012 in our hospital were retrospectively analyzed. **Results** Seventeen (11 male and 6 female) adult LCH patients with a mean age of 31 (18–56) years old were treated by irradiation, all patients presented as single-system disease. The mean duration from diagnosis to irradiation was 8.3 (0–108) months. Although 12 of 17 patients (70.6%) had short-term response to radiotherapy, all patients but one (94.1%) progressed during long-term follow-up, the mean progression-free survival (PFS) was 14 (0–131) months. Of the progressed patients, one relapsed in situ, the remaining 15 patients progressed outside the irradiated region. Thirteen patients (76.5%) eventually progressed to multisystem disease. **Conclusions** Though radiotherapy for LCH in adults produced a high short-term response up to 70.6%, most of patients eventually progressed in situ or outside the irradiation region during long-term follow-up.

【Key words】 Histiocytosis, Langerhans cell; Adult; Radiotherapy

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一组少见且原因未明的组织细胞增生性疾病,任何年龄均可发病。目前文献报道的主要为儿童病例^[1-2]。近年来一些较大样本的成人病例资料显示,无论是临床表现还是治疗反应,成人LCH患者与儿童患者可能存在较大区别^[3]。放射治疗(放疗)是一种广泛用于LCH患者的局部治疗方法,在成人LCH患者中,其疗效和不良反应的研究同样很少。我们对我院17例成人LCH患者

的临床特征和放疗效果进行回顾性分析,以期为合理选择成人LCH患者的治疗方案提供客观依据。

病例和方法

1. 临床资料:回顾性分析我院2000年1月至2012年9月病理确诊并采用放疗的成人(≥ 18 岁)LCH患者的临床特征和放疗效果。病理确诊标准(同时满足以下条件):光镜下发现组织细胞浸润,形态学符合朗格汉斯细胞(Langerhans cell, LC);光学显微镜下免疫组织化学染色组织细胞S-100和CD1a阳性。

2. 评估方法:包括体格检查、血清和(或)尿液激素水平测定,颈或腹部超声、肺高分辨力CT、腹

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.06.003

作者单位:100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科

通信作者:周道斌,Email:daobinzhou@yahoo.com

CT、肺功能、骨 X 线片、骨扫描,必要时采用骨 CT 和(或)MRI 或头增强 MRI、骨髓穿刺和活检等检查明确受累部位及范围。近期疗效根据尿崩症、骨和软组织病变分别评估,尿崩症疗效评估采用以下标准:临床痊愈:临床症状消失,尿比重正常;显效:多饮、多尿症状明显改善,饮水量、尿量均减少 1/2 以上,但尚未恢复正常,尿比重升高接近正常;好转:临床症状有所改善,尿比重有所升高;无效:临床症状改善不明显。骨、软组织疗效评估则根据治疗后病变改善情况判断:病变完全消失者为完全缓解;病变缩小 >50% 为部分缓解;病变范围缩小 ≤50% 或者没有改变为稳定;病变范围扩大或者出现治疗范围外病灶则为进展;远期疗效以放疗后疾病无进展生存(PFS)及总生存(OS)评价。

3. 统计学处理:采用 SPSS16.0 统计学软件进行分析。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法。

结 果

1. 患者特征:17 例患者中男 11 例,女 6 例。诊断时中位年龄 31(18~56)岁。发热 1 例(5.9%)。所有患者均为单系统受累起病,中枢性尿崩症(central diabetes insipidus, CDI)起病者 10 例,骨破坏起病者 4 例,肺、肝、淋巴结起病者各 1 例。从首发 LCH 相关症状至确诊的中位间隔时间为 37(1~124)个月。获取病理组织部位:骨髓 6 例,肺脏 4 例,垂体和淋巴结各为 3 例,皮肤 1 例。

2. 放疗近期疗效:采用普通放疗 16 例,中位普通放疗剂量为 29.45(15~46)Gy,伽玛刀治疗 1 例。起病至放疗的中位时间为 8.3(0~108)个月。针对 CDI 鞍区放疗 9 例,骨 6 例,淋巴结和皮下肿物各 1 例。8 例为确诊前进行的经验性放疗,均为针对 CDI 鞍区放疗,未合用肾上腺皮质激素或其他细胞毒药物;另外 9 例为确诊后放疗,其中仅 1 例鞍区放疗为一线治疗,针对骨或软组织的 8 例为疾病进展后全身病灶的辅助放疗(其中 2 例联合化疗,1 例合用肾上腺皮质激素)。17 例患者中 12 例近期有效,其中针对 CDI 鞍区放疗的 9 例患者中,2 例临床痊愈(均为 CDI 症状出现后 1 个月内放疗),4 例好转,3 例无效;针对骨及软组织放疗的 8 例患者中,6 例病变部位略有缩小,2 例无效。

3. 放疗远期疗效:中位随访 73.7 个月,16 例放疗后疾病进展,中位 PFS 时间为 14(0~131)个月(图 1),1 例保持疾病稳定。进展的 16 例患者中,1 例为原位病变进展,余 15 例均出现新发病灶。最终

进展至多系统受累者 13 例,其中肝脏受累 3 例,中枢神经系统(CNS)受累 12 例,骨受累 11 例,肺脏受累 11 例;CNS 和肺脏同时受累 10 例,肺脏和骨同时受累 7 例,CNS 和骨同时受累 6 例,CNS、肺脏、骨均受累者 4 例。进展的 16 例患者均采用多种方案联合化疗,如 VP(长春新碱+泼尼松)方案、COEP(鬼臼毒素+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)方案以及 CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案等,2 例患者采用氟达拉滨为主的联合化疗。死亡 1 例,死因为肺部感染。

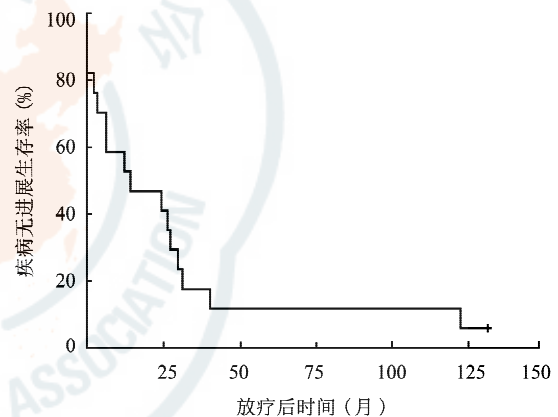


图 1 17 例朗格汉斯细胞组织细胞增生症患者放疗后疾病无进展生存曲线

讨 论

LCH 是罕见疾病,年发病率为 0.5~5.4/百万,男性稍多,本病常见于儿童,临床特征和治疗研究也多集中于儿童患者^[1-2]。LCH 常常被误诊、漏诊,本组病例从初发症状到最终确诊的中位间隔时间为 37(1~124)个月。儿童患者多系统受累多见,为 33%~71%,而以往报道成人多系统受累少见,但是最近一项大宗病例回顾性研究显示高达 68.6% 的成人患者为多系统受累^[3]。我院韩潇等^[4]研究发现成人患者多系统受累率为 62.5%,也支持成人多系统受累并不少见。不过,这些最终多系统受累的患者,绝大多数起病时仅为单一病灶受累。本组 17 例患者均为单一病灶起病,最终 76.5% 的患者进展至多系统受累。以 CDI 为首发症状的单一垂体病变尽管需要考虑到 LCH 可能,但是由于垂体活检存在极大的困难,而 LCH 的诊断必须获得病理证据,因此,单一垂体病变很难获得诊断。我院 2000 年以前一组中枢性尿崩症的病因调查中,无一例为成人 LCH 患者^[5]。近年来,由于颅底镜技术的发展,可以直接进行垂体活检,因此,单一垂体病变获得明确

诊断的可能性显著增加,本组患者中有 3 例系垂体活检获得诊断。

根据疾病累及的范围和临床表现的不同程度,成人 LCH 通常采用的治疗方法包括观察、手术、局部放疗、全身治疗(含皮质激素或者联合化疗)等,因为病情差异较大,目前难以形成治疗共识。对于局部病灶,放疗一方面可以缓解症状和减轻疼痛,一方面可以避免器官功能损伤,例如逆转尿崩症状、避免骨折等。因此,放疗被认为是难以手术的 LCH 患者局部病灶治疗的有效措施。Minehan 等^[6]的研究显示,36% 的患者对鞍区放疗有效(完全缓解率 22%,部分缓解率 14%),本组患者完全缓解率与之相当。CDI 放疗疗效与病程密切相关,完全缓解者绝大多数病程短于 2 周,如果病程较长,即使放疗可以控制垂体 LCH 病灶的活动性,但是局部内分泌腺体已经形成永久性损害,内分泌腺功能无法恢复,故 CDI 病情将不会有任何改善。放疗疗效与剂量之间的关系尚不清楚,文献报道 1.5~40.0 Gy 的剂量都可能有效,9.0~12.0 Gy 通常被认为能够获得 90% 的疗效^[7]。伽玛刀、射波刀(Cyberknife)等放射外科手术具有定位精确、周围组织损伤小等优点,近年来也越来越多地用于 LCH 患者的治疗^[8]。本组患者软组织病变放疗的近期效果则很不理想,多数患者仅有轻微疗效。有文献报道,7 例成人 LCH 患者接受放疗后均获得缓解,但最终全部复发^[9]。近期 Olschewski 等^[10]对接受放疗的 89 例 LCH 患者进行研究,发现 77.5% 的患者获得完全缓解,其中 9.0% 的患者最终原位复发,15.7% 则出现放疗野之外其他系统的受累。对于这样一个少见疾病,很难寻找循证医学的证据,因此,各研究结论均有一定的局限性。

虽然成人 LCH 患者以单一病灶起病,但大多数仍会逐渐出现多系统受累。一项基于 DAL-HX 83/90 方案治疗 1524 例 LCH 患者的回顾性分析发现,颅骨受累者后续出现下丘脑垂体病变所致 CDI 的危险明显升高^[11]。另外一个研究发现,在 LCH 诊断后 4 年中,无 CDI 者出现 CDI 的风险概率为 42%^[12]。本组 76.5% 的患者最终由单一病变向多系统受累演变,其多系统受累率与之相似。由此可以推论,在长期随访中,需要时刻警惕疾病累及其他系统的风险,而局部放疗似乎不足以阻止患者单一病灶向多病灶多系统进展。对这些患者而言,局部治疗虽然可以缓解症状、减轻痛苦,但是不足以控制病情进展,因此,全身治疗才是合理的选择。但是,

如何尽早识别这些患者是目前难以解决的问题。最新一项针对成人 LCH 患者骨病变的回顾性研究中,小剂量阿糖胞苷的治疗失败率和复发率显著低于二氯脱氧腺苷和长春花碱加泼尼松组(分别为 21%、59% 和 84%),该方案不良反应较低,可能是成人 LCH 患者有希望的治疗手段^[13]。

综上所述,对成人 LCH 患者进行放疗,短期可以缓解多数患者的症状,减少器官功能受损,但是远期复发率和放疗野外进展率较高。

参考文献

- [1] [No authors listed]. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. Arch Dis Child, 1996, 75: 17-24.
- [2] Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, et al. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48: 555-560.
- [3] Aricò M, Girschikofsky M, Genereau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer, 2003, 39: 2341-2348.
- [4] 韩潇,周道斌,焦力,等.成人朗格罕细胞组织细胞增生症 40 例临床表现分析.中华血液学杂志,2010,31: 699-701.
- [5] 顾锋,金自孟,张殿喜,等.中枢性尿崩症 408 例的病因及临床特点分析.中华医学杂志,2001,81: 1166-1171.
- [6] Minehan KJ, Chen MG, Zimmerman D, et al. Radiation therapy for diabetes insipidus caused by Langerhans cell histiocytosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23: 519-524.
- [7] Meyer A, Stark M, Karstens JH, et al. Langerhans cell histiocytosis of the cranial base: is low-dose radiotherapy effective?. Case Rep Oncol Med, 2012, 2012: 789640.
- [8] Hong WC, Murovic JA, Gibbs I, et al. Pituitary stalk Langerhans cell histiocytosis treated with CyberKnife radiosurgery. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 3, 115: 573-577.
- [9] Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, et al. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. Med Pediatr Oncol, 1997, 28: 9-14.
- [10] Olschewski T, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy for bony manifestations of Langerhans cell histiocytosis. Review and proposal for an international registry. Strahlenther Onkol, 2006, 182: 72-79.
- [11] Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group. Klin Padiatr, 2000, 212: 139-144.
- [12] Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. N Engl J Med, 1989, 321: 1157-1162.
- [13] Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. PLoS One, 2012, 7: e43257.

(收稿日期:2012-12-25)

(本文编辑:刘志红)