

Radioterapie histiocytózy z Langerhansových buněk

P. Čoupek, P. Šlampa, I. Čoupková, J. Gombošová

Klinika radiační onkologie Lékařské fakulty MU a Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

Souhrn: Histiocytóza z Langerhansových buněk je vzácně se vyskytující onemocnění, jehož incidence se udává 1–3 případy na milion obyvatel. Vzhledem ke vzácnosti tohoto onemocnění nejsou u něj přesně stanoveny diagnosticko-léčebné postupy. V léčbě solitárních ložisek se využívá chirurgická léčba nebo radioterapie, u víceložiskového nebo systémového postižení může být indikována lokální radioterapie v kombinaci se systémovou léčbou. Pouze největší radioterapeutická pracoviště mají zkušenosti s radioterapií histiocytózy z Langerhansových buněk. Jde o onemocnění velmi radiosenzitivní, takže k eliminaci lokálního nádorového infiltrátu stačí pouze nízké dávky záření. Snášenlivost radioterapie je dobrá, akutní postradiační reakce po radioterapii bývají malé a přijatelné. Moderní technika ozáření umožní indikovat radioterapii u nádoru v kterékoliv lokalizaci. Nejčastěji bývá radioterapie indikována u solitárních nebo vícečetných osteolytických kostních ložisek, ale i u infiltrátů v měkkých tkáních a v oblasti vnitřních orgánů. Dle uložení ložiska volíme individuálně zdroj záření, energii a techniku ozáření tak, abychom aplikovali maximální dávku do nádoru, při minimálním postižení zdravých tkání. Cílem práce je seznámit lékaře s indikací a s možnostmi radioterapie u tohoto vzácného onemocnění a současně nabídnout lékařům jiných odborností další možnost léčby v komplexním přístupu k terapii histiocytózy z Langerhansových buněk.

Klíčová slova: radioterapie – histiocytóza z Langerhansových buněk – radiosenzitivita

Radiotherapy of Langerhans' cell histiocytosis

Summary: Langerhans' cell histiocytosis is a rare disease, the overall incidence is only 1–3 cases per 1,000,000. The diagnostic and treatment guidelines are not exactly determined. Surgery and radiotherapy are the preferred treatment of localized form. Multifocal form or systemic disease is usually treated by chemotherapy and radiotherapy. The experience in the radiotherapy of Langerhans' cell histiocytosis is limited to the largest radiation oncology centers due to the rarity of this disease. Radiosensitivity is high, therefore only low doses of radiation are sufficient. The tolerance of radiotherapy is good, acute postirradiation reactions are small and acceptable. Modern radiotherapy techniques enable us to use radiotherapy for any location. Radiotherapy is usually indicated for solitary or multiple osteolytic bone lesions, but also for soft tissue and internal organ lesions. According to the localization of the lesion we choose the radiation source, energy and technique to apply the maximum dose to the tumor, with minimal toxicity to healthy tissues. The goal of this paper is to review indications and possibilities of radiotherapy of this rare disease and to show the comprehensive approach to the treatment of Langerhans' cell histiocytosis.

Key words: radiotherapy – Langerhans' cell histiocytosis – radiosensitivity

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je vzácně se vyskytující onemocnění retikuloendoteliálního systému, jehož incidence se udává 1–3 případy na milion obyvatel. Výskyt u dětí je podstatně častější než u dospělých. Klinický obraz je velmi různorodý, v dospělosti se projevuje převážně jako jednoložiskové nebo víceložiskové osteolytické kostní postižení. Nejčastěji bývají diagnostikována ložiska v oblasti kalvy, mandibuly, maxilly, temporální kosti, dlouhých kostí končetin, méně často v oblasti páteře, v pánevních kostech a v žebrech [1,9,12]. Nádorové infiltráty se mohou vyskytnout i v měkkých tkáních, na sliznici, na kůži a v oblasti vnitřních orgánů – jater, sleziny, mozku, hypofýzy, plic,

lymfatických uzlin aj. [1,2]. U dětí bývá často současné postižení více orgánů.

Vzhledem ke vzácnému výskytu onemocnění je poměrně málo klinických zkušeností s diagnostikou a léčbou této nemoci, pouze asi 20% pracovišť má zkušenost s léčbou zářením histiocytózy z Langerhansových buněk. Radioterapie je aplikována v největších radioterapeutických centrech.

Pro vzácnost onemocnění nejsou standardní diagnosticko-terapeutické postupy přesně vymezeny [3]. V léčbě solitárních ložisek se využívá chirurgická léčba nebo radioterapie, u víceložiskového nebo systémového postižení je často aplikována systémová léčba kortikoidy a chemoterapie, která bývá často doplněna lokální radioterapií.

Radioterapie

Dnešní moderní radioterapie může být aplikována u histiocytózy v kterékoliv lokalizaci, především ovšem tam, kde není ložisko snadno přístupné pro chirurgickou léčbu.

Indikací pro radioterapii jsou solitární i vícečetná osteolytická kostní ložiska, ale i infiltráty v měkkých tkáních (na sliznici, na kůži) i v oblasti vnitřních orgánů (játra, plíce, mozek, hypofýza, hypothalamus, oblast zevního i vnitřního ucha apod.) [5,7]. Z kostního postižení bývá nejčastěji indikována radioterapie na oblast kalvy, orbity, mandibuly, maxilly a dlouhých kostí. Při systémovém postižení je indikována radioterapie v kombinaci s kortikoidy nebo chemoterapií jako doplněk lokální terapie na přetrvávající nebo re-

cidivující infiltráty. U infiltrátu, který je dobře zobrazitelný na CT nebo MR obraze a leží v blízkosti kritického orgánu v oblasti mozku, lze využít i stereotaktické radioterapie nebo radiochirurgie [10] (tab. 1 a 2).

Zdroje záření

Při radioterapii histiocytózy se nejčastěji využívá zdrojů záření pro zevní radioterapii lineárního urychlovače nebo RTG ozařovače (obr. 1 a 2). RTG záření indikujeme u infiltrátů ležících na povrchu či těsně pod povrchem (povrchová, kontaktní RTG terapie) – tedy při postižení kůže nebo sliznice v kterékoliv dobře dostupné lokalizaci (jazyk, bukalní sliznice, vulva, anální otvor). Volbou vhodné energie RTG záření docílíme velmi dobrého prozáření povrchového infiltrátu a současně prudkého poklesu dávky do hloubky, a tím i šetření zdravých tkání ležících pod nádorem.

Nejčastěji používaným zdrojem záření je lineární urychlovač, který je zdrojem elektronového svazku nebo

Tab. 1. Postavení radioterapie (RT) v komplexní léčbě histiocytózy z Langerhansových buněk.

- RT samostatná u izolovaného nádorového ložiska
- RT po chemoterapii na reziduální nádorové ložisko
- RT v kombinaci se systémovou léčbou (chemoterapie, kortikoidy)
- RT pooperační po neradikální operaci ložiska, např. v oblasti CNS
- RT zajišťovací (adjuvanční) po radikální operaci není indikována

Tab. 2. Nejčastější indikace radioterapie u histiocytózy z Langerhansových buněk.

- postižení kosti v jakékoliv lokalizaci – kalva, páteř, dlouhé kosti, pánev, baze lebni apod.
- infiltrace orbity
- infiltrace měkkých tkání a sliznic
- infiltrace kůže
- infiltrace CNS, zevního i vnitřního ucha, kosti temporální
- infiltrace vnitřních orgánů a jiné

brzdného záření X. Elektronové záření využíváme opět pro infiltráty povrchové, případně šířící se pod povrch do hloubky asi 2–3 cm. I zde můžeme zvolit optimální energii svazku záření, a tím ovlivnit prudký pokles dávky do hloubky. Radioterapie brzdým záře-

ním X je indikována u nádorů ležících v hloubce, tedy i u osteolytických lézí kostních, u infiltrátů v oblasti hlavy, krku, hrudníku i orgánů dutiny břišní a pánve.

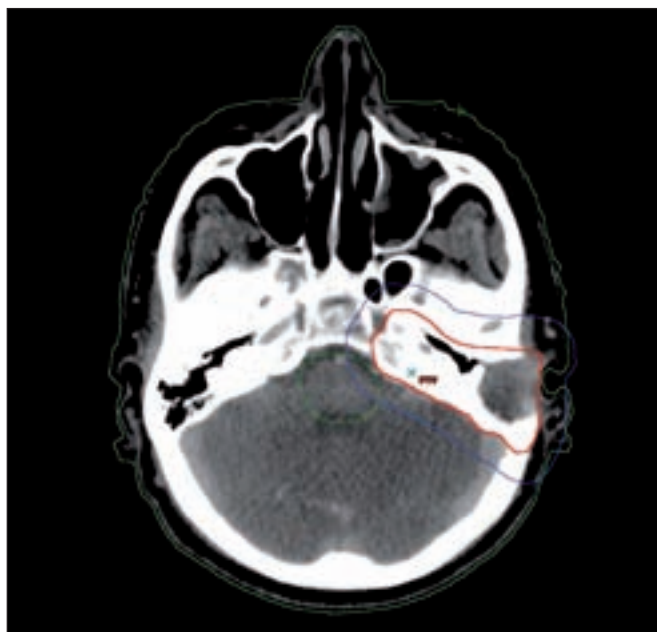
Zpravidla ozařujeme technikou více polí, při které lze aplikovat cíleně dávku



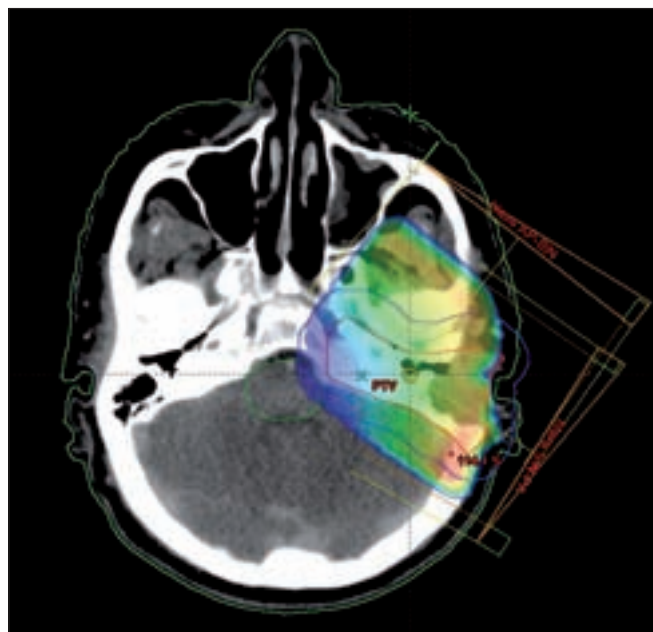
Obr. 1. Lineární urychlovač.



Obr. 2. RTG ozařovač.



Obr. 3. Klinický cílový objem CTV (červeně) a plánovaný cílový objem PTV (modře).



Obr. 4. Izodózní plán, rozložení dávky v nádoru v oblasti pyramidy.

do nádorového ložiska a současně maximálně šetřit zdravé tkáně a orgány v okolí.

Dávka záření

Histiocytóza z Langerhansových buněk je velmi radiosenzitivní onemocnění. Stačí pouze nízká dávka k eliminaci nádorového infiltrátu. Dle literatury je nejčastěji uváděna jednotlivá ložisková dávka (LD) v rozmezí 1–3 Gy, celková dávka 10–40 Gy. Doporučená je jednotlivá dávka 2,0 Gy do celkové ložiskové dávky 20–24 Gy. Jde tedy o 10–12 frakcí radioterapie, které jsou aplikovány každý den [6,8].

U dětí bývá aplikována dávka nižší, jednotlivá LD v rozmezí 0,5–3,0 Gy, celková ložisková dávka u malých dětí je doporučována 8–12 Gy. Jednotlivá i celková dávka závisí na věku dítěte a uložení nádorového infiltrátu v blízkosti kritických orgánů. U větších dětí aplikujeme celkovou dávku 14–22 Gy. Většina autorů doporučuje vzhledem ke snášenlivosti a vzhledem k minimalizování pozdních postradiačních změn u dětí aplikovat jednotlivou ložiskovou dávku 1,8 Gy nebo i nižší [4,11]. Při radioterapii v oblasti hypotalamo-hypofyzární osy u mladších dětí může vlivem radioterapie dojít k poruše sekrece jed-

Tab. 3. Nejčastěji doporučované dávky záření v Gy (jednotka dávky Gray).

	Jednotlivá dávka (Gy)	Počet frakcí	Celková dávka (Gy)
dospělí	2,0	10–12	20–24
děti (dle věku)	1,8, event. < 1,8	6–12	10–21

noho nebo více hormonů předního laloku hypofýzy. Vliv radioterapie závisí na celkové dávce, velikosti pole, počtu frakcí především na věku dítěte. Citlivější na záření jsou děti mladší, a proto u nich užíváme jednotlivou dávku nižší (1,8 Gy nebo nižší) a i celková dávka je nižší (tab. 3).

Ozařovací technika

U nádorů ležících na povrchu nebo šířících se pod povrch (kůže, sliznice, podkoží) zpravidla využíváme jednoduchou ozařovací techniku – ozáření jedním přímým polem (obr. 5 a 6). U nádorů infiltrujících dlouhé kosti bývá nejvhodnější technika 2 protilehlých polí, u nádorů ležících v hloubce volíme složitější techniku více polí, čímž dosáhneme maximální dávky v nádoru a současně i minimální zatížení okolní zdravé tkáně (obr. 3 a 4). Tím je minimalizována postradiační reakce a z toho vyplývající dobrá snášenlivost radioterapie.

Účinnost radioterapie

Lokální kontrola choroby po radioterapii se uvádí 91–96%. Kompletní remisi uvádí autoři v 78–90%, recidivu v ozařovaném poli v 8–10%. Vedlejší akutní postradiační reakce bývají malé, a to u 10–15% ozařovaných. Může jít o lehký či střední erytém na kůži, suchost sliznic, překrvení a edém sliznice. Akutní postradiační reakce se hojí do 2–3 týdnů po skončení ozařovací série.

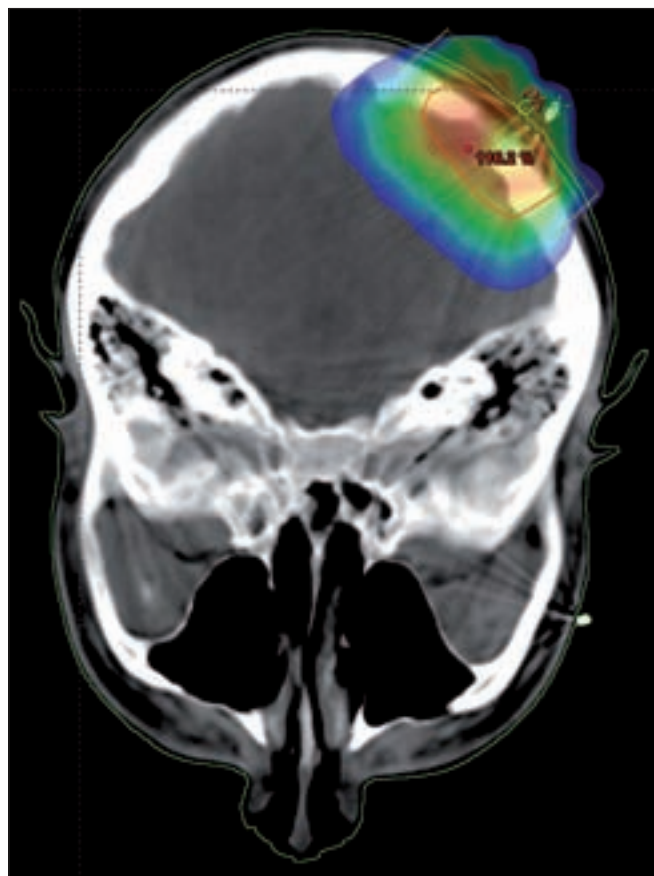
Pozdní postradiační reakce jsou uváděny ve 2–3% pacientů. Závažnější pozdní postradiační reakce se mohou vyskytnout u opakovaných sérií radioterapie na tutéž lokalizaci (např. při recidivě onemocnění v jedné lokalizaci) [9].

Soubor pacientů léčených na Klinice radiační onkologie LF MU a MOÚ Brno

V Masarykově onkologickém ústavu bylo v posledních 20 letech léčeno



Obr. 5. Infiltrace kalvy, zakreslení klinického cílového objemu.



Obr. 6. Infiltrace kalvy, izodózní plán, rozložení dávky v nádoru.

radioterapií celkem 13 nemocných, z toho 9 mužů a 4 ženy. Průměrný věk našich pacientů byl 25,4 roku (rozmezí 18–45 roku). Někteří pacienti měli ozářeno více nádorových infiltrátů, případně byli ozářováni v několika ozářovacích sériích. Celkem bylo ozářeno 35 lokalizací. Jako zdroje záření jsme použili 13krát RTG povrchovou nebo hloubkovou terapii, v dřívějších letech i cesiový ozářovač ^{137}Cs . Zbývajících 22 lokalizací bylo ozářeno brzdovým zářením X lineárního urychlovače. Na našem pracovišti byla aplikována průměrná dávka záření 22 Gy.

Snášenlivost radioterapie byla u našeho souboru pacientů velmi dobrá, akutní postradiační reakce lehkého stupně (G1) byla pozorována u 3 pacientů, u 10 pacientů nebyla pozorována žádná objektivní akutní postradiační reakce.

Pozdní postradiační reakci těžšího stupně jsme pozorovali u jedné pacientky při opakovaných sériích ra-

dioterapie na recidivující onemocnění ve stejné lokalizaci.

Dle našich zkušeností při doporučených dávkách 20–24 Gy nejsou výrazné postradiační reakce. Nebezpečí pozdních chronických postradiačních změn bývá při opakovaných sériích radioterapie (reiradiaci) na tutéž lokalizaci recidivujícího onemocnění. Tyto pozdní postradiační reakce po opakovaných sériích radioterapie se mohou objevit i po mnoha letech po skončení radioterapie.

Závěr

Histiocytóza z Langerhansových buněk je velmi vzácné onemocnění a díky malé incidenci této choroby je i málo zkušeností s radioterapií histiocytózy. Radioterapie je prováděna pouze v největších radioterapeutických centrech a má významné místo v lokální léčbě této choroby. Jde o onemocnění velmi radiosenzitivní, takže k eliminaci nádorového infiltrátu stačí pouze nízké dávky záření. Snášenlivost radiotera-

pie je u pacientů s LCH velmi dobrá, akutní postradiační reakce při aplikaci doporučených dávek (24 Gy) bývají minimální. Radioterapie má nenahraditelné místo v komplexní terapii histiocytózy vzhledem ke své účinnosti a nízké toxicitě při aplikaci uvedených nízkých dávek záření.

Podpořeno výzkumným záměrem FUNDIN MZ0MOU2005.

Literatura

1. Adam Z, Krejčí M, Pour L. Histiocytární choroby. Vnitř Lék 2009; 55 (Suppl 1): S109–S124.
2. Adam Z, Vaníček J, Šlampa P et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku – zkušenosti jednoho pracoviště a přehled léčebných možností. Vnitř Lék 2006; 52: 355–370.
3. Aricò M. Langerhans cell histiocytosis in adults: more questions than answers? Eur J Cancer 2004; 40: 1467–1473.
4. Jahraus CD, Russo S, Peñagaricano J et al. Radiotherapy dose fractionation in pediatric Langerhans cell histiocytosis. South Med J 2004; 97: 1268–1269.

5. 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.
6. Mihova L, Yaneva M, Sopadjieva M et al. Primary solitary eosinophilic granuloma of the brain and postoperative radiotherapy: a clinical case. *J BUON* 2007; 12: 125–128.
7. Minehan K, Chen M, Zimmerman D et al. Radiation therapy for diabetes insipidus caused by Langerhans cell histiocytosis. *Int J Radiat Oncol Phys* 1992; 23: 519–524.
8. Olschewski T, Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of Langerhans' Cell Histiocytosis: Results and Implications of a National Patterns-of-Care Study. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 629–634.
9. 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.
10. Nakasu S, Tsuji A, Fuse I et al. Intracranial solitary juvenile xanthogranuloma successfully treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol* 2007; 84: 99–102.
11. Schiebe M, Schroeder HG, Hoffman W. Irradiation of histiocytosis X confined to the oral mucosa. *Strahlenther Onkol* 2001; 177: 48–50.
12. Tothová E, Kulinich T, Horáková Z et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk v ORL oblasti. *Onkologie* 2010; 4: 209–210.

MUDr. Petr Čoupek
www.mou.cz
e-mail: coupek@mou.cz

Doručeno do redakce: 9. 9. 2010

www.klinickaonkologie.cz