

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГИСТИОЦИТОЗОМ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА



58

И.А. Крячок, Т.В. Скрипец,
О.И. Новосад, О.П. Новдах

Адрес:
Крячок Ирина Анатольевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 257-10-90

Ключевые слова: гистиоцитоз
из клеток Лангерганса,
орфанный, взрослые пациенты.

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса — орфанное заболевание, в основе которого лежит клональная пролиферация патологических гистиоцитов, фенотипически схожих с клетками Лангерганса, которые формируют специфические инфильтраты в различных органах и тканях. В данной статье представлены рекомендации, принятые международной группой по изучению проблемы диагностики и лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Градация рекомендаций, приведенная в статье, основана на данных доказательной медицины и соглашениях между экспертами.

ОБЩИЕ АСПЕКТЫ

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — редкое заболевание, в основе которого лежит клональная пролиферация патологических гистиоцитов, фенотипически схожих с клетками Лангерганса, которые формируют специфические инфильтраты в различных органах и тканях.

Согласно современным подходам, ГКЛ — заболевание иммунной системы с патологическим иммунным ответом, приводящим к пролиферации клеток Лангерганса, эозинофильной инфильтрации, образованию гранулем, фиброза, остеолитических очагов и т.д. [1].

Заболеваемость у детей составляет 3–5 случаев на 1 млн населения в год, у взрослых — 1–2 случая на 1 млн жителей. Мужчины болеют чаще, чем женщины.

Этиология и патогенез ГКЛ остаются неизвестными. Канцерассоциированная мутация (BRAF V600E) определяется в более чем половине исследованных образцов, течение заболевания имеет хронический характер с чередованиями рецидивов и ремиссий.

ГКЛ может поражать любой орган или систему органов. Наиболее часто поражению подлежат кости, кожа и гипотиз, реже — лимфатические узлы, печень, селезенка, кишечник, центральная нервная система (ЦНС), кроветворная система. Легкие могут вовлекаться в патологический процесс одновременно с другими органами или последовательно, но изолированный легочный ГКЛ часто возникает у взрослых и может затем трансформироваться в мультисистемное поражение.

Диагноз

Диагноз ГКЛ основан на гистологическом и иммунофенотипическом исследовании пораженных тканей.

Клетки Лангерганса имеют плотную эозинофильную цитоплазму, хотя в отдельных клетках цитоплазма может быть пенистой, вакуолизированной, содержать фагоцитированные включения и гемосидерин. Ядра клеток крупные, бледные, с нежным хроматином и мелкими ядрышками, контуры их изрезанные, форма овальная, расщепленная или бобовидная. Ультраструктурно в этих клетках выявляют гранулы Бирбека, которые напоминают застежку-молнию, что является специфическим признаком ГКЛ (так называемый золотой стандарт). Выявляемые клетки Лангерганса экспрессируют антигены CD45+, S100+, CD1a+, CD14– на поверхности мембран [2] (рис. 1, 2).

Клиническая картина

Наиболее распространенными симптомами ГКЛ являются одышка, кашель, боль в костях, образование мягкотканых компонентов, сыпь, зуд, жажда и лимфаденопатия [3]. Пациенты отмечают усталость, общую слабость, уменьшение массы тела, ночное повышенное потоотделение, тошноту и лихорадку.

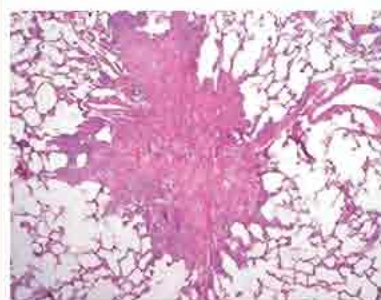


Рис. 1. Типичный гранулематозный узел под малым увеличением (×40)

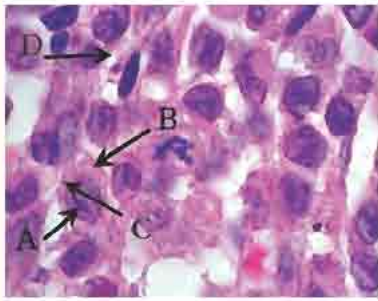


Рис. 2. При большом увеличении ($\times 100$) видно, что типичный гранулематозный узел состоит из гистиоцитов, лимфоцитов и эозинофилов. Гистиоциты имеют закрученное ядро (А) и бледно-розовую обильную цитоплазму (В), застежку-молнию (С), гранулы Бирбека (D)

Классическая триада ГКЛ включает дефекты черепных костей, экзофтальм, сахарный диабет. Сахарный диабет развивается у 30% пациентов с ГКЛ [1], но может достигать и 40% у пациентов с мультисистемной формой ГКЛ или 94% — в случае гипопитарной недостаточности [4, 5].

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика ГКЛ должна быть проведена всем без исключения пациентам, вне зависимости от количества пораженных органов или систем органов (табл. 1). Рекомендуемое обследование для установления диагноза и оценки распространенности заболевания включает: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина Т4.

Первоочередными рентгенологическими методами исследования должны быть рентгенография органов грудной полости (прямая и боковая проекции), а также компьютерная томография (КТ) костей скелета и черепа [6].

Характерным симптомокомплексом при ГКЛ является триада Крисчена: дефекты развития черепа, экзофтальм и сахарный диабет [7].

Стратификация

1. Мультисистемная форма ГКЛ (Multisystem Langerhans cell histiocytosis — MS-LCH): с/без вовлечения «органов риска».

2. Локализованная форма ГКЛ (Single system Langerhans cell histiocytosis — SS-LCH): очаговое или мультифокальные поражения.

3. Локализованная форма ГКЛ (SS-LCH): вовлечение «особых зон».

Определение вовлеченных органов

После установления диагноза ГКЛ должны быть оценены и определены вовлеченные органы в соответствии

с клиническими, биологическими и радиологическими критериями.

Существуют так называемые органы риска — это печень, селезенка, костный мозг, ЦНС. Вовлечение «органов риска» свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения заболевания.

Кроме «органов риска», выделяют «особые зоны», которые могут привести к быстрому развитию поражения ЦНС из-за критичного анатомического строения. Вовлечение костей черепа на протяжении длительного времени обуславливает развитие сахарного диабета. В исследованиях DALHX 83 и DALHX 90 у пациентов с мультисистемной формой ГКЛ и вовлечением лицевого черепа, в частности с поражением зрительного и слухового аппарата, ротовой полости, на момент установления диагноза повышается риск развития сахарного диабета [8]. При сравнении MS-LCH и SS-LCH авторы выявили, что поражения слухового, зрительного аппарата, ротовой полости и комбинированные черепно-лицевые повреждения являются статистически значимыми, и риск поражения ЦНС повышается, если заболевание остается активным в течение длительного периода или прогрессирует.

Следует отметить, что поражение определенного очага, например позвонков с вовлечением окружающих мягких тканей, выделяется как «особая зона», поскольку такие очаги могут привести к незамедлительной прогрессии заболевания.

Все «особые зоны» представлены ниже [9]:

- поражение костей лицевого черепа (орбитальная, височная, клиновидная, скуловая или решетчатая кость; верхняя челюсть, околоносовые пазухи) или черепной ямки с внутричерепным мягкотканым компонентом;
- вовлечение зрительного аппарата (экзофтальм или поражение орби-

тальной, скуловой или клиновидной кости);

- вовлечение слухового аппарата (проявляется наружным отитом, средним отитом, отореей или повреждением в височной кости, сосцевидном отростке височной кости или каменистой части височной кости);
- вовлечение ротовой полости (поражение слизистой оболочки полости рта, десен, небных костей, верхней и нижней челюсти).

Следует помнить, что поражения позвонков без вовлечения окружающих мягких тканей не выделяется как «особая зона». А если при очаговой форме заболевания поражена одна из «особых зон», это свидетельствует о необходимости назначения системной терапии.

Оценка факторов риска

При вовлечении в процесс кровеносной системы развивается анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения, увеличение селезенки > 2 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии. При поражении печени ее размеры увеличиваются > 3 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии и/или наблюдается гипопротенемия < 55 г/л, гипоальбуминемия < 25 г/л. При вовлечении в процесс легких возникают изменения на КТ. Рекомендуется проводить диагностику бронхоальвеолярного лаважа (диагностическая бронхоскопия): в лаважной жидкости при этом выявляют $> 5\%$ CD1a+ клеток. Если результаты бронхоальвеолярного лаважа не информативны и CD1a не определяется, проводится биопсия легкого [10].

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ПРИ ГКЛ

При некоторых локализациях, вне зависимости от того, есть ли у больного очаговое поражение или локализованная

Таблица 1. Лабораторные исследования, клинические данные для специфического клинического исследования, а также определения «органов риска»

Показания	Исследование
Бицитопения, панцитопения или персистирующая необъяснимая цитопения	Аспирация костного мозга или трепанобиопсия для исключения иных заболеваний
Печеночная дисфункция	Биопсия печени рекомендуется только в случаях клинических признаков вовлечения органа. От результата биопсии будет зависеть дальнейшая тактика лечения (дифференциальная диагностика между ГКЛ и склерозирующим холангитом)
Поражение легких (изменения на рентгенограмме или симптомы/признаки вовлечения легких)	КТ органов грудной полости высокого разрешения, спирометрия
Подозрения на поражение костей черепа, включая верхнюю и нижнюю челюстные кости	Магнитно-резонансная томография (МРТ) черепа
Поражение позвоночника	МРТ позвоночника (для исключения компрессии спинного мозга)
Визуальные или неврологические изменения	МРТ головы Неврологическое обследование Нейропсихологическое исследование
Нарушение слуха, поражение височной и решетчатой кости	МРТ головы Консультация оториноларинголога КТ височной/решетчатой кости
Необъяснимая диарея, мальабсорбция	Эндоскопическое исследование Биопсия

форма, следует рассмотреть назначение системной терапии:

- локализованная форма ГКЛ с риском поражения ЦНС;
- локализованная форма ГКЛ с мультифокальным поражением костей;
- локализованная форма ГКЛ с поражением «особых зон».

Наблюдение, местная или «не интенси-
визация системная» терапия

Выбор тактики терапии зависит от локализации, размеров очага поражения, симптомов заболевания. В случае локализованной формы ГКЛ с однофокальным поражением костей без риска развития поражения ЦНС рекомендуется местная терапия и постоянное наблюдение (рис. 3). Хирургическое удаление очагов поражения в костях не рекомендуется, так как это может привести к увеличению размеров дефектов и времени заживления. Для скорейшего заживления можно применить введение метилпреднизолона в дозе 40–160 мг прямо в очаг поражения в кости. При множественном поражении костей при ГКЛ следует применять системную терапию. При ограниченных поражениях кожи серьезные хирургические вмешательства не применяют. Нанесения 20% азотистого иприта на пораженный участок кожи является эффективным методом лечения у детей, но данные о применении его у взрослых ограничены [11]. Псорален сочетанно с ультрафиолетовым излучением (ПУВА-терапия) является эффективной опцией для лечения кожных проявлений

при ГКЛ [12]. Однако если поражения находятся в области кожных складок, подмышечных впадинах, паховых, меж- и инфрамамарных регионах, на голове, доступ к ним осуществить этим методом достаточно трудно. Противопоказанием к ПУВА-терапии является зона мужских половых органов [13].

Применение талидомида (в дозе 100 мг/сут) при кожных поражениях ГКЛ достаточно эффективно для пациентов, у которых нет вовлечения в процесс печени, селезенки и костного мозга [14]. Однако при изолированной терапии талидомидом высока вероятность развития нейротоксичности [15].

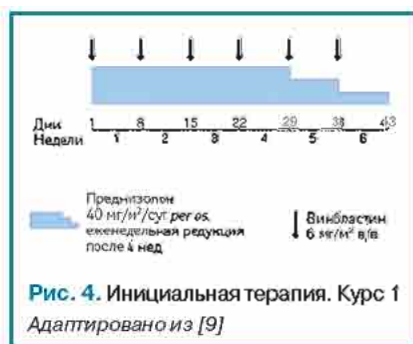
У пациентов с кожными проявлениями при ГКЛ возможно назначение азатиоприна (метаболит 6-меркаптопурина (6-МП)), но отсутствие достаточной доказательной базы является препятствием для внесения данного препарата в стандарты лечения при этой патологии. При назначении азатиоприна пациенту следует сделать анализ на тиопурин S-метилтрансферазу (ТПМТ). ТПМТ — ключевой фермент катаболизма меркаптопурина (6-МП). Мутации в гене ТПМТ приводят к снижению активности фермента и развитию тяжелой гематологической токсичности при приеме 6-МП в стандартных дозах (50–75 мг/м²/сут). Если активность фермента снижена, то при введении стандартных доз 6-МП образуется большое количество тиогуаниновых нуклеотидов, что в большинстве случаев приводит

к возникновению тяжелых побочных эффектов, например миелосупрессии. Видимые изменения наблюдаются через 6 нед приема азатиоприна.

Существуют опубликованные данные об успешном применении низких доз метотрексата (20 мг 1 раз в неделю) в монотерапии или в сочетании с азатиоприном или преднизолоном [16].

Системная терапия

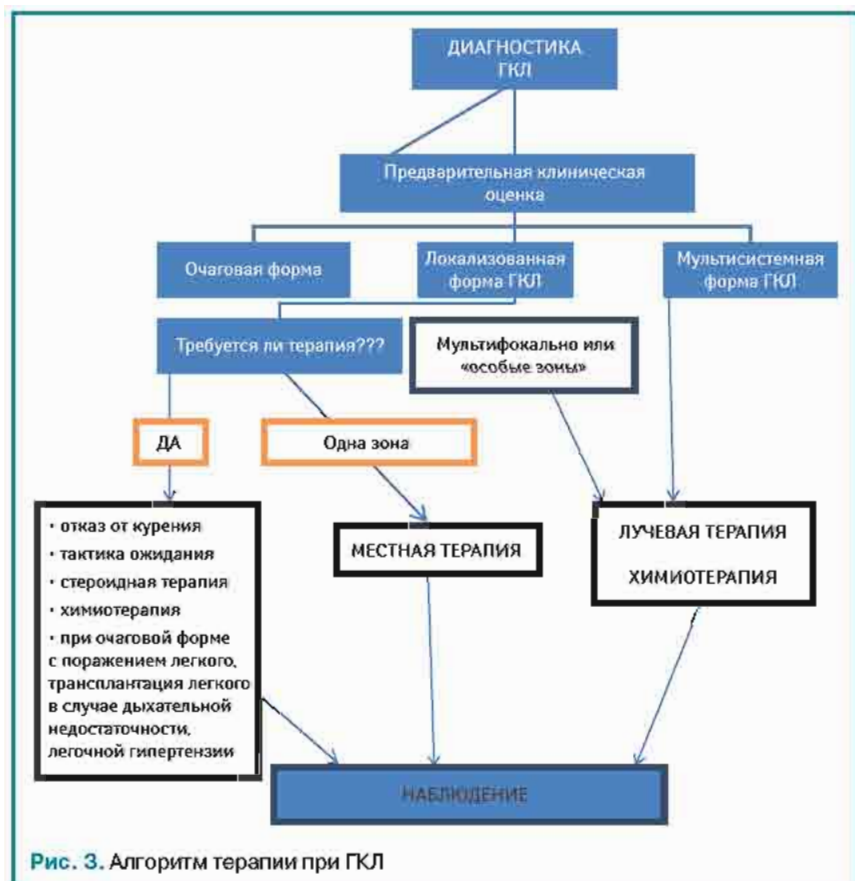
В качестве терапии первой линии для всех больных с мультисистемным гистиоцитозом рекомендуется 6-недельный курс с применением винбластина и преднизолона (рис. 4). Выбор лечения не зависит от вовлечения «органов риска». Дальнейшая терапия обуславливается ответом пациента на первичную терапию. Для того чтобы определить ответ на терапию, необходима оценка лечения в конце первого 6-недельного курса [9].

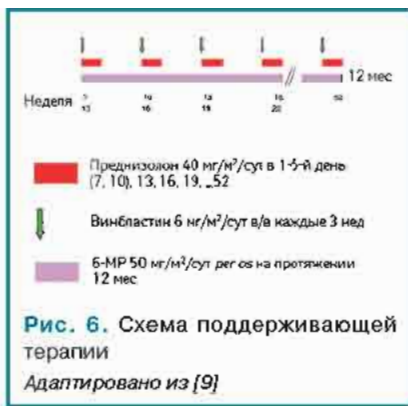


Для пациентов без вовлечения «органов риска», которые не показали положительной динамики, и для пациентов с вовлечением «органов риска», которые ответили на первый курс лечения, рекомендуется проведение второго курса терапии с применением винбластина и преднизолона (рис. 5).



Кроме того, Европейская Ассоциация по разработке стандартов терапии гистиоцитоза (Histocyte Society — HS) рекомендует всем пациентам, которые достигли полного ответа через 6–12 нед инициальной терапии, продолжить поддерживающее лечение. Поддерживающая терапия состоит из введения винбластина и преднизолона каждые 3 нед и ежедневного непрерывного приема 6-МП, при этом общий период лечения составляет до 12 мес (рис. 6).





В связи с высоким уровнем нейротоксичности и часто развивающимися побочными эффектами, индуцированными стероидами, некоторые эксперты предпочитают монотерапию кладрибином, цитарабином или этопозидом [17].

В ретроспективном исследовании, проведенном М.А. Santu и соавторами, оценивали результаты лечения 58 пациентов с поражениями костей. Авторы отметили явное преимущество использования цитарабина по сравнению со схемами винбластин/преднизолон с точки зрения ответа на терапию и токсичности [18]. Интенсивные схемы химиотерапии (например МАСОР-В) эффективны, однако их применение оправданно только при агрессивном течении ГЛЛ.

В последнее время, в случае вовлечения «органов риска» или при опухолевом поражении головного мозга, многообещающей является комбинация 2-хлордезоксинаденина (2-CdA) и цитарабина. Однако необходимо принять во внимание, что в исследование F. Bernard и соавторов [19] были включены дети, а не взрослые.

Оценка ответа

Оценку ответа проводят после 2–3 курсов химиотерапии при рестадировании. Должна быть применена полная лабораторная и рентгенологическая диагностика, выполняемая перед началом терапии.

Сальваж-терапия

Пациенты с вовлечением «органов риска» на момент установления диагноза и те, кто не продемонстрировал положительной динамики после терапии первой линии, являются кандидатами для проведения сальваж-терапии (терапии спасения). Терапия спасения также рекомендуется для пациентов, у которых после проводимого лечения первой линии развилось поражение «органов риска».

Терапию рефрактерных форм заболевания следует проводить с использованием препаратов, которые не применялись в первой линии терапии. В случае прогрессии заболевания, особенно при вовлечении ЦНС, к 2-CdA может быть добавлен цитарабин (оба препарата проникают через гематоэнцефалический барьер) [20]. Существуют опубликованные данные о применении ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб) [21, 22]. В редких случаях

агрессивного течения заболевания успешно применяется трансплантация стволовых клеток периферической крови [23, 24].

В настоящее время отсутствует достаточная доказательная база относительно выбора оптимального курса терапии для пациентов с прогрессией заболевания.

Результаты, актуальные на данный момент, основаны на ограниченном количестве наблюдений и должны быть подтверждены проспективными клиническими исследованиями. Тем не менее комбинированная схема с использованием 2-CdA (кладрибин) и цитарабина (Ара-С), а также трансплантация стволовых клеток после режима кондиционирования сниженной интенсивности (РИК-SCT) демонстрируют удовлетворительные результаты. Европейская Ассоциация по разработке стандартов терапии гистиоцитоза в настоящее время проводит исследования по двум вышеупомянутым протоколам.

Лучевая терапия

Лучевая терапия проводится в случае неврологических нарушений и высокой возможности хирургического вмешательства, например при поражении альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти или основания черепа [25]. Рекомендации касательно доз облучения до сих пор обсуждаются (табл. 2). Для взрослых возможно назначение лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 10–20 Гр, однако в некоторых случаях можно применять и в дозе до 45 Гр. Лучевая терапия является эффективной опцией лечения

Таблица 2. Возможные показания для применения лучевой терапии у взрослых

Рекомендации
Изолированное «неоперабельное» поражение:
• в случае, если резекция подвергает риску анатомическую функцию, поражение ЦНС (C2)
Рефрактерное течение или прогрессия заболевания:
• при мультифокальной или мультисистемной форме заболевания, в случае недостаточного ответа на терапию
Адьювантная терапия в случае краевой или неполной резекции:
• особенно при локализованной форме с поражением костей и вовлечением мягких тканей

Таблица 3. Наблюдение пациентов

Клиническое обследование	1-й год	2–5-й годы
	Каждые 6 нед	Каждые 6 мес
Лабораторные тесты для исследования функций пораженного органа: общий анализ крови, скорость оседания эритроцитов, печеночные и почечные тесты, осмолярность мочи	Каждые 3 мес	Ежегодно
Рентгенография пораженных костей	Только если есть новые поражения или возможен рецидив в течение 1 года	Только если есть новые поражения или возможен рецидив в течение 5 лет
Аудиограмма для пациентов с вовлечением слухового аппарата/сосцевидного отростка	Каждые 6 мес	Только при подозрении на прогрессию
КТ органов грудной полости у пациентов с поражением легких	Каждые 6 мес	Ежегодно
УЗИ у пациентов с поражением печени	Каждые 6 мес	Каждые 2 года
МРТ черепа у пациентов с сахарным диабетом или другими эндокринопатиями или пациентов с риском развития поражения ЦНС	1 раз в год	Каждые 2 года
Нейропсихометрическая оценка пациентов с поражением ЦНС	1 раз в год	Каждые 2 года

в определенных ситуациях [26, 27]. Ремиссии регистрируют у 79–100% пациентов.

ЦНС

Лечение пациентов с поражением ЦНС требует индивидуального подхода и зависит от формы и стадии заболевания, а также от предварительно полученного лечения и, таким образом, должно быть определено индивидуально.

Ответ на первоначальную терапию является важным прогностическим фактором. Для пациентов с мультисистемным гистиоцитозом без вовлечения «органов риска» вероятность выживаемости составляет около 95% при лечении стандартными режимами с винбластином и стероидами. Результаты международных исследований последних 20 лет доказывают, что комбинация винбластина с преднизолоном обеспечивает успех в лечении у пациентов при поражении ЦНС, сходный с таковым у больных с мультисистемным гистиоцитозом. Данные последнего проспективного исследования LCH III подтверждают, что этот режим терапии наиболее приемлем при мультисистемной форме гистиоцитоза с и без вовлечения «органов риска».

В настоящее время нет убедительной доказательной базы относительно оптимального курса лечения у группы пациентов с MS-LCH [9].

Наблюдение

ГЛЛ может рецидивировать в любой момент, а также привести к дисфункции органов и систем. Поэтому необходимо проводить наблюдение пациентов, а также мониторинг функциональных нарушений (табл. 3).

Выводы

На сегодня унифицированных стандартов диагностики и лечения взрослых пациентов с ГЛЛ не существует, так как все рекомендации базируются на исследованиях в педиатрии. Взрослые больные могут получать терапию по протоколам, разработанным для пациентов детского возраста. Однако данная терапия не всегда эффективна и более токсична. Ныне необходимо проведение дальнейших

исследований для усовершенствования и написания стандартов по тактике ведения взрослых пациентов с ГКЛ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Chikawa K., Jaffe R. (2004) Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues, reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr. Dev. Pathol.*, 7(6): 607–614.
- Jaffe R., Weiss L.M., Facchetti F. (2008) Tumors derived from Langerhans cells. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., eds. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press: 358–360.
- Lee J.S., Ko G.H., Kim H.C. et al. (2006) Langerhans cell sarcoma arising from Langerhans cell histiocytosis: a case report. *J. Korean. Med. Sci.*, 21(3): 577–580.
- Kaltsas G.A., Powles T.B., Evanson J. et al. (2000) Hypothalamic-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85(4): 1370–1376.
- Makras P., Alexandraki K.I., Chrousos G.P. et al. (2007) Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 18(6): 252–257.
- Tazi A. (2006) Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.*, 27(6): 1272–1285.
- Alexandraki K.I., Makras P., Protogerou A.O. et al. (2008) Cardiovascular risk factors in adult patients with multisystem Langerhans-cell histiocytosis: evidence of glucose metabolism abnormalities. *QJM*, 101(1): 31–40.
- Grois N., Putschger U., Prosch H. et al. (2006) Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*, 46(2): 228–233.
- Minkov M., Grois N., McClain K., Nanduri V., Rodriguez-Galindo C., Simonitsch-Kuppl J., Visser J., Weitzman Sh., Whitlock J., Windebank K. (2009) Histiocyte Society. Evaluation and Treatment Guidelines, April 2009, 21 p.
- Girschikofsky M., Arico M., Castillo D. et al. (2013) Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histo-Net. *Orphanet J. Rare Dis.*, 8(Article 72): 5 (<http://www.orfod.com/content/8/1/72>).
- Hoeger PH., Nanduri V.R., Harper J.I. et al. (2000) Long-term follow-up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch. Dis. Child*, 82(6): 483–487.
- Sakai H., Ibe M., Takahashi H. et al. (1998) Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in Langerhans cell histiocytosis in an elderly patient. *J. Dermatol.*, 23(1): 42–46.
- Imafuku S., Shibata S., Tashiro A., Furue M. (2007) Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an elderly man successfully treated with narrowband ultraviolet B. *Br. J. Dermatol.*, 157(6): 1277–1279.
- Sander C.S., Kaatz M., Elsner P. (2004) Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with thalidomide. *Dermatology*, 208(2): 149–152.
- McClain K.L., Kozinetz C.A. (2007) A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*, 48(1): 44–49.
- Steen A.E., Steen K.H., Bauer R., Bieber T. (2001) Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br. J. Dermatol.*, 145(1): 137–140.
- Chu A. (2011) Dermatological Aspects and Presentation of an Adult Clinic. Oral Presentation at the Annual Meeting of the Histiocyte Society, Vienna, 2011.
- Caniu M.A. (2012) Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PloSOne*, 7(8): e43257.
- Bernard F., Thomas C., Bertrand Y. et al. (2005) Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur. J. Cancer*, 41(17): 2682–2689.
- McClain K.L. (2005) Drug therapy for the treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 6(14): 2435–2441.
- Montella L., Insabato L., Palmieri G. (2004) Imatinib mesylate for cerebral Langerhans' cell histiocytosis. *N. Engl. J. Med.*, 351(10): 1034–1035.
- Janku F., Amin H.M., Yang D. et al. (2010) Response of histiocytosis to imatinib mesylate: fire to ashes. *J. Clin. Oncol.*, 28(31): e633–e636.
- Ingram W., Desai S.R., Gibbs J.S., Mufti G. (2006) Reduced-intensity conditioned allogeneic hematopoietic transplantation in an adult with Langerhans' cell histiocytosis and thrombocytopenia with absent radi. *Bone Marrow Transplant.*, 37(7): 713–715.
- Xicoy B., Ribera J.M., Batlle M., Feliu E. (2006) Sustained remission in an adult patient with Langerhans cell histiocytosis following T-cell depleted allogeneic cell transplantation. *Med. Clin. (Barc)*, 127(18): 716 (in Spanish).
- Cassady J.R. (1987) Current role of radiation therapy in the management of histiocytosis-X. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 1(1): 123–129.
- Heyd R., Strassmann G., Donnerstag F. et al. (2000) Radiotherapy in Langerhans-cell histiocytosis. 2 case reports and review of the literature. *Röntgenpraxis*, 53(2): 51–61 (in German).
- Micke O., Seegenschmiedt M.H. (2002) Consensus guidelines for radiation therapy of benign diseases: a multicenter approach in Germany. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 52(2): 496–513.

Терапевтичні підходи до лікування дорослих пацієнтів з гістіоцитозом із клітин Лангерганса

І.А. Крячок, Т.В. Скрипеч, О.І. Новосад, О.П. Новдах
Національний інститут раку, Київ

Резюме. Гістіоцитоз із клітин Лангерганса — це орфанне захворювання, в основі якого лежить клональна проліферація патологічних гістіоцитів, які фенотипічно схожі з клітинами Лангерганса, що формують специфічні інфільтрати в різних органах і тканинах. У статті запропоновано рекомендації, прийняті міжнародною групою з вивчення проблем діагностики та лікування гістіоцитозу з клітин Лангерганса. Градація рекомендацій, наведена в цій статті, заснована на даних доказової медицини та угодах між експертами.

Ключові слова: гістіоцитоз із клітин Лангерганса, орфанний, дорослі пацієнти.

Therapeutic approaches to the treatment of adult patients with Langerhans cell histiocytosis

I.A. Kriachok, T.V. Skrypets, O.I. Novosad, O.P. Novдах
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Langerhans cell histiocytosis — an orphan disease, based on the clonal proliferation of pathological histiocytes, phenotypically similar to the Langerhans cells, which form the specific infiltrates and can affect any organs and tissues. Recommendations in this article are based on studies of the Histiocyte Society and are intended to provide an overview of currently recommended treatment strategies for Langerhans cell histiocytosis. The quality of evidence of the recommendations is predominantly attributed to the level of expert opinion.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, orphan, adult patients.