

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-92-98>

## Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обзор литературы

М.С. Корнеева, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Маргарита Сергеевна Корнеева [margokorneeva@mail.ru](mailto:margokorneeva@mail.ru)

*Несмотря на высокие результаты лечения больных с впервые установленным диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ), рецидивы отмечены у 29,9 % пациентов. Общепринятых стандартов терапии рецидивов и рефрактерных форм (р/р) ГКЛ в настоящий момент не существует. Прогноз пациентов, страдающих данной патологией, остается неблагоприятным. Современные подходы к терапии р/р ГКЛ включают использование BRAF- и MEK-ингибиторов, применение клеточных технологий лечения. В статье приведен литературный обзор актуальных подходов к лечению р/р ГКЛ на сегодняшний день и определены перспективы дальнейших исследований.*

**Ключевые слова:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рецидив, рефрактерное течение, лечение, дети

**Для цитирования:** Корнеева М.С., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):92–8.

### Информация об авторах

М.С. Корнеева: врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [margokorneeva@mail.ru](mailto:margokorneeva@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9805-9972>

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [batmanova\\_nataly@mail.ru](mailto:batmanova_nataly@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [k.kirgizov@rnc.ru](mailto:k.kirgizov@rnc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

### Вклад авторов

М.С. Корнеева: обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, анализ литературы, научное редактирование статьи

К.И. Киргизов: научное редактирование статьи

## Modern approaches to the treatment of relapses and refractory forms of Langerhans cell histiocytosis.

### Literature review

M.S. Korneeva, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

*Despite of good outcomes in treatment of patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis (LCH), recurrences have been reported in 29.9 % of patients. There are currently no generally accepted standards for the treatment of recurrences and refractory forms of LCH. The prognosis of patients, suffering from this pathology, remains unfavorable. Current treatment approaches of recurrences and refractory forms of LCH include using of BRAF- and MEK-inhibitors and cellular treatment technologies. The article provides a literature review of current approaches to the treatment of recurrences and refractory forms of LCH and identifies the prospects for further research.*

**Key words:** langerhans cell histiocytosis, relapse, refractory course, treatment, children

**For citation:** Korneeva M.S., Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Modern approaches to the treatment of relapses and refractory forms of Langerhans cell histiocytosis. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):92–8.

### Information about the authors

M.S. Korneeva: Hematologist Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [margokorneeva@mail.ru](mailto:margokorneeva@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9805-9972>

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [batmanova\\_nataly@mail.ru](mailto:batmanova_nataly@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

#### Authors' contributions

M.S. Korneeva: review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, writing the text of the article, preparation of the list of references, composing a resume

N.A. Batmanova, T.T. Valiev: article design development, literature analysis, scientific edition of the article

K.I. Kirgizov scientific edition of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

## Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – заболевание миелоидной природы, характеризующееся аномальной пролиферацией и накоплением в различных органах и тканях патологических клеток Лангерганса, фенотипически сходных с эпидермальными клетками Лангерганса. Этиология данного заболевания в настоящее время изучена не до конца. Частота встречаемости от 3 до 9 случаев на 1 млн детей в год. Соотношение мальчиков и девочек 2:1 [1]. ГКЛ регистрируется у пациентов любого возраста, но чаще всего у детей раннего возраста. Средний возраст на момент постановки диагноза – 3 года [2]. При ГКЛ может поражаться любой орган или система, но в большей степени в патологический процесс вовлекаются кости скелета (в 80 % случаев), кожные покровы (в 33 % случаев) и гипофиз (в 25 % случаев) [3]. Унифокальные дефекты костей являются наиболее встречаемым клиническим проявлением при ГКЛ. Поражение других органов, таких как печень, селезенка, костный мозг, легкие (15 %), лимфатические узлы (5–10 %) и центральная нервная система (2–4 %), за исключением гипофиза, встречается гораздо реже [3]. Клиническая картина заболевания весьма разнообразна и может варьировать от моносистемного поражения с доброкачественным течением, спонтанной ремиссией и благоприятным исходом, когда поражается только один орган или система в организме (костная система, кожа, лимфатические узлы, легкие, гипоталамо-гипофизарная система, центральная нервная система, щитовидная железа или тимус), до мультисистемного, быстро прогрессирующего заболевания, приводящего к летальному исходу, например, при поражении 2 органов или систем организма и более с/без вовлечения «органов риска» (ОР) [3]. К ОР относят костный мозг, селезенку, печень [4–6]. ГКЛ с поражением ОР чаще всего диагностируется у детей в возрасте до 2 лет [5, 6]. Локализация ГКЛ в ОР рассматривалась в качестве фактора неблагоприятного исхода [3], однако в последнее время неблагоприятное прогностическое значение поражения легочной ткани не подтверждается [7]. Негативное влияние на прогноз в большей степени обусловлено развивающимися осложнениями, такими как спонтанный пневмоторакс или хроническое эмфизематозное изменение легких [8]. Следует отметить, что изолированное

поражение легких у детей встречается крайне редко и составляет менее 1 % всех гистиоцитарных поражений. В структуре же мультисистемных гистиоцитозов поражение легких наблюдается приблизительно у 25 % пациентов [9].

## Диагностика и дифференциальная диагностика

В случаях ГКЛ может поражаться любой орган или система организма, это заболевание следует заподозрить при возникновении предполагаемых клинических проявлений в виде поражения кожи, костей, легких, печени, центральной нервной системы и т. д. ГКЛ необходимо дифференцировать с большим количеством нозологий, в связи с чем у врачей различных специальностей могут возникнуть сложности. В таблице приведен перечень дифференциальных диагнозов, которые следует учитывать в зависимости от предъявляемых пациентом жалоб, а также симптомов возникшего заболевания [3].

Диагностические критерии: окончательный диагноз ГКЛ верифицируется на основании клинических проявлений, а также гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала пораженного органа [10, 11]. Биопсия должна быть выполнена из анатомически наиболее доступного места, например, кожи, в случае ее поражения. Если же имеются множественные поражения скелета, то для проведения биопсии следует выбирать наиболее доступный остеолитический очаг [11]. Одним из основных диагностических критериев является морфологическая идентификация характерных патологических клеток Лангерганса, но для установления окончательного диагноза требуется проведение иммуногистохимического исследования, при котором выявляется положительная реакция с антителами к CD1a, S100 и CD207 (лангерин) [11, 12].

## Лабораторно-инструментальные исследования

Алгоритм обследования больного с подозрением на ГКЛ включает клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (определение С-реактивного белка, электролитов сыворотки, креатинина, функциональных печеночных проб (например, сывороточного альбумина, общего белка, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамил-

Дифференциальная диагностика ГКЛ [3]

Differential diagnosis of LCH [3]

Локализация поражения <i>Localization</i>	Клинические проявления <i>Manifestation</i>	Дифференциальный диагноз <i>Differential diagnosis</i>
Кожа <i>Skin</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Везикулярные и буллезные высыпания (наиболее часто встречаются в раннем младенчестве) <i>Vesicles and bullae (most common in early infancy)</i></li> <li>2. Распространенный дерматит (поражаются чаще всего волосистая часть кожи головы, паховые складки, подмышечные впадины), более характерен в позднем младенчестве <i>Dermatitis (most frequently scalp, inguinal folds, or axilla skin, may occur up to late infancy)</i></li> <li>3. Появление узелков <i>Nodules</i></li> <li>4. Зуд <i>Pruritus</i></li> <li>5. Петехии <i>Petechiae</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Токсическая эритема, простой герпес, ветряная оспа <i>Erythema toxicum, herpes simplex, varicella</i></li> <li>2. Себорейный дерматит (обычно без петехий и выраженного шелушения) <i>Seborrheic dermatitis (eczema; usually no petechiae and marked scaling)</i></li> <li>3. Мастоцитоз, ювенильная ксантогранулема, нейробластома, лейкоз <i>Mastocytosis, juvenile xanthogranuloma, neuroblastoma, leukemia</i></li> <li>4. Чесотка (может возникать и у других членов семьи) <i>Scabies (other family members may be affected)</i></li> </ol>
Кости <i>Bones</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Поражение позвонков <i>Vertebral involvement</i></li> <li>2. Поражение височной кости <i>Temporal bone affection</i></li> <li>3. Поражение орбиты <i>Orbital involvement</i></li> <li>4. Другие литические поражения костей <i>Other lytic bones lesions</i></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Саркома Юинга, септический остеомиелит, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, лейкоз, лимфома, аневризматическая костная киста, ювенильная ксантогранулема, множественная миелома (встречается только у взрослых), остеопороз <i>Ewing sarcoma, septic osteomyelitis, chronic relapsing multifocal osteomyelitis, leukemia, lymphoma, aneurysmal bone cyst, juvenile xanthogranuloma, myeloma (only described in adults), osteoporosis</i></li> <li>2. Хронический средний отит, мастоидит, холестеатома, саркома мягких тканей <i>Chronic otitis media, mastoiditis, cholesteatoma, soft tissue sarcoma</i></li> <li>3. Острая инфекция (пресепаальный целлюлит), дермоидная киста, рабдомиосаркома, нейробластома, болезнь Эрджейма—Честера, псевдовоспалительная опухоль <i>Acute infection (preseptal cellulitis), dermoid cyst, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, Erdheim—Chester disease, pseudoinflammatory tumor</i></li> <li>4. Септический остеомиелит, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, аневризматическая костная киста, костный ангиоматоз (болезнь Горхэма), фиброзная дисплазия, атипичная микобактериальная инфекция, остеогенная саркома, саркома Юинга <i>Septic osteomyelitis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, aneurysmal bone cyst, bone angiomas (Gorham disease), fibrous dysplasia, atypical mycobacterial infection, osteogenic sarcoma, Ewing sarcoma</i></li> </ol>
Легкие <i>Lung</i>	<p>Системные проявления и поражение лимфатических узлов средостения, кашель, одышка <i>In particular general symptoms and pulmonary lymph nodes involvement, cough, dyspnea</i></p>	<p>Пневмоцистная пневмония, микобактериальные или другие легочные инфекции, саркоидоз, септическая эмболия <i>Pneumocystis jirovecii cavitated infection, mycobacterial or other pulmonary infections, sarcoidosis, septic emboli</i></p>
Печень <i>Liver</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Желтуха (гипербилирубинемия) <i>Jaundice with hyperbilirubinemia</i></li> <li>2. Гипоальбуминемия <i>Hypoalbuminemia</i></li> </ol>	<p>Хронический деструктивный холангит, болезни обмена веществ, опухоль с обтурацией желчевыводящих путей, синдром Жильбера, синдром Рея, неонатальный гемохроматоз, цирроз печени, гепатиты <i>Chronic destructive cholangitis, metabolic disease, neoplasia obstructing biliary tract, inherited deficient conjugation of bilirubin, Reye syndrome, neonatal hemochromatosis, liver cirrhosis, hepatitis</i></p>
Эндокринная система <i>Endocrine</i>	<p>Несахарный диабет <i>Diabetes insipidus</i></p>	<p>Эмбриональные опухоли центральной нервной системы, гипофизит <i>Central nervous system germ cell tumor, hypophysitis</i></p>

трансферазы, щелочной фосфатазы)), коагулограмму [11, 12]. При подозрении на несахарный диабет следует назначить анализ на определение удельного веса и осмолярности мочи, тест на водную депривацию, пробу по Зимницкому, а также определить концентрацию антидиуретического гормона в крови [13].

Обязательным является морфо-иммунологическое исследование опухолевого субстрата при инициальной диагностике ГКЛ. Выполнение молекулярно-генетического исследования в целях определения мутаций гена *BRAF* у всех пациентов с подозрением на

ГКЛ в настоящее время является стандартом диагностики [14].

Минимальный инструментальный спектр исследований должен включать в себя рентгенографию органов грудной клетки и костей скелета, а также ультразвуковое исследование брюшной полости, особенно у детей раннего возраста. Магнитно-резонансную (МРТ) или компьютерную (КТ) томографию головного мозга следует проводить пациентам с дисфункцией гипофиза, неврологическими симптомами или поражениями черепа [11].

### Стандартный подход к терапии впервые выявленного гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Терапия впервые выявленного ГКЛ проводится преднизолоном и различными химиопрепаратами в соответствии с протоколом LCH-III и в настоящее время является стандартом лечения ГКЛ [15]. По данным различных авторов, 5-летняя общая выживаемость пациентов с ГКЛ с поражением ОР составляет 84 %, без поражения ОР – 99 % [15].

#### Терапия 2-й линии

Рецидивы ГКЛ после терапии 1-й линии регистрируются у 29,9 % пациентов [16]. Общепринятых стандартов терапии 2-й линии ГКЛ в настоящий момент не существует. Прогноз у пациентов, оказавшихся рефрактерными к стандартной химиотерапии (ХТ) 1-й линии, может быть улучшен только применением высокотоксичной комбинированной ХТ препаратами 2-й линии терапии [17] и/или трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [18]. В настоящее время комбинация высоких доз цитозин-арабинозида и 2-хлордезоксиденозина является основным режимом «терапии спасения» у детей с рефрактерным течением ГКЛ, что выражается увеличением показателя выживаемости среди пациентов с данным заболеванием [17].

Французское пилотное исследование F. Bernard et al. из Университетского госпиталя Монпелье в 2005 г. продемонстрировало эффективность применения комбинированной ХТ 2-хлордезоксиденозином и цитозин-арабинозидом у детей с рефрактерным течением ГКЛ. В исследование были включены 10 пациентов, 4 мальчика и 6 девочек, с медианой возраста на момент постановки диагноза 6 мес. Схема лечения включала не менее 2 курсов ХТ цитозин-арабинозидом 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут и 2-хлордезоксиденозином 9 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней каждые 4 нед. После 2 курсов терапии проводилась оценка эффекта. В случае плохого ответа пациенты получали 3-й курс, в случае неудовлетворительного ответа решался вопрос о проведении 4-го курса. При хорошем ответе на лечение следующим этапом была поддерживающая терапия. Семь пациентов получили не менее 2 курсов ХТ в заявленном режиме. Всего в 3 случаях было проведено 4 курса ХТ, в 1 – 3 курса и еще 3 пациента получили 2 курса. Зарегистрировано 2 летальных исхода из-за сепсиса вскоре после получения 1-го курса ХТ и в 1 случае пациент был исключен из исследования и получил в качестве лечения другой режим ХТ с последующей аллогенной трансплантацией костного мозга, но впоследствии умер в посттрансплантационном периоде [19]. Таким образом, авторы демонстрируют хорошие результаты в улучшении выживаемости пациентов с рефрактерным ГКЛ с применением вышеуказанного режима ХТ, однако летальный исход от септических осложнений отмечался у 2 из 10 больных.

В 2013 г. группой исследователей во главе с А. Abraham были опубликованы данные, в которых описано применение клофарабина у детей с рефрактерным течением ГКЛ в качестве «терапии спасения». Клофарабин показал хорошую переносимость и эффективность в ходе многочисленных клинических исследований при лейкозах, рефрактерных к другим аналогам дезоксиаденозина [20, 21]. В ретроспективном исследовании приведены 6 клинических случаев рецидива ГКЛ с поражением ОР. Лечение больных проводилось клофарабином. Предшествующая терапия рецидивов ГКЛ у этих больных включала цитозин-арабинозид и 2-хлордезоксиденозин. Клофарабин использовался в монорежиме и вводился в дозе 25–30 мг/м<sup>2</sup>/сут в течение 5 дней с интервалом 4 нед, всего 6 циклов ХТ. Четыре пациента достигли полной ремиссии, которая сохранялась более 1 года, 1 больной умер от прогрессии ГКЛ, и у 1 пациента после завершения лечения клофарабином был выявлен рецидив заболевания. Случаев летального исхода, связанных с применением клофарабина, в данном исследовании зафиксировано не было. Следовательно, клофарабин является одной из возможных опций в лечении рецидивов ГКЛ [21].

#### Таргетная терапия

Согласно литературным данным, мутация в гене *BRAF* связана с более высоким риском рефрактерного или рецидивирующего течения заболевания у пациентов как с моно-, так и с мультисистемным поражением при ГКЛ [22]. В 2010 г. G. Badalian-Very et al. были опубликованы результаты исследования, которое показало, что примерно у 60 % пациентов с диагнозом ГКЛ были обнаружены мутации *BRAF-V600E* [23]. Ген *BRAF* контролирует выработку белка BRAF, который является частью сигнального пути RAS/MAPK. Данный сигнальный путь регулирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток. При наличии мутаций в гене *BRAF* мутантный белок BRAF обеспечивает непрерывный сигнал к клеточному ядру и делает возможным неконтролируемый рост и дифференцировку патологических клеток Лангерганса. Обнаружение мутации в гене *BRAF* сделало возможным использование BRAF-ингибитора, противоопухолевого препарата вемурафениба у пациентов, нуждающихся в альтернативных методах лечения [24]. Пациенты с мутациями в гене *BRAF* плохо отвечают на терапию 1-й линии и нуждаются в использовании «терапии спасения» [25]. Таргетная терапия BRAF-ингибиторами продолжает активно изучаться. Для пациентов с первично-рефрактерным течением заболевания, а также с многократными рецидивами ГКЛ таргетные подходы в терапии являются альтернативными и эффективными вариантами лечения [23].

В 2019 г. группой исследователей во главе с J. Donadieu были опубликованы результаты по оценке эффективности терапии вемурафенибом при реф-



рактерном мультисистемном ГКЛ у детей. В исследовании были включены 54 ребенка, 28 мальчиков и 26 девочек из 12 стран с диагнозом ГКЛ и подтвержденной мутацией *BRAF-V600E*. У 44 (81 %) больных отмечалось поражение ОР (костный мозг, селезенка, печень). Медиана возраста на момент начала лечения вемурафенибом составила 1,8 года. Пациенты получали вемурафениб перорально в дозе 10 мг/кг 2 раза в день в течение не менее 8 нед. Через 8 нед после оценки эффекта от проведенной терапии согласно критериям, используемым Международным обществом по изучению гистиоцитозов, у 38 (70 %) детей был достигнут полный ответ, у 16 (30 %) – частичный. В дальнейшем эффективность терапии вемурафенибом оценивалась только у 30 пациентов, 24 ребенка прекратили лечение и перешли на другую линию терапии. После прекращения терапии вемурафенибом у 24 пациентов из 30 произошло прогрессирование ГКЛ. Таким образом, у большинства больных после прекращения приема вемурафениба наблюдалось прогрессирование ГКЛ. Исследователями был сделан вывод о возможном использовании вемурафениба в качестве промежуточного варианта лечения перед более эффективным с точки зрения консолидации терапевтическим подходом [26].

У больных ГКЛ с отсутствием мутации *V600E* в гене *BRAF* в 2014 г. группой исследователей из Великобритании в 27,5 % случаев было обнаружено наличие мутации в гене *MAP2K1* [27]. Мутации *V600E* в гене *BRAF*, а также мутации в гене *MAP2K1* выявляются при таких онкологических заболеваниях, как меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, различные формы глиом [28–31]. Для группы больных с мутациями в гене *MAP2K1* была разработана таргетная терапия МЕК-ингибиторами, среди которых наиболее активно используются препараты кобиметиниб и траметиниб [32]. Опыт использования МЕК-ингибиторов у больных с ГКЛ на сегодняшний день ограничен, также отсутствуют данные об эффективности данной терапии у детей.

В 2022 г. Е.А. Бурцев и Г.О. Бронин опубликовали результаты исследования по применению МЕК-ингибиторов в терапии ГКЛ у 8 детей с различными его формами, получавших ранее программную ХТ по протоколу LCN-IV, у которых на фоне лечения или после его окончания отмечалась прогрессия основного заболевания. Препарат кобиметиниб назначался перорально в дозе 1 мг/кг/сут детям старше 14 лет и/или весом более 40 кг – в дозе 60 мг/сут. При оценке ответа получены удовлетворительные результаты: частичный ответ на лечение достигнут у 5 больных из 8, при этом терапия была ассоциирована с высокой частотой возникновения побочных реакций. Только у 1 пациента при контрольном обследовании зафиксировано прогрессирование заболевания. Медиана наблюдения составила 16 мес [33].

### Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Другим многообещающим подходом в терапии пациентов с рефрактерным течением ГКЛ является аллогенная ТГСК из-за своего эффекта «трансплантат против опухоли». В ретроспективном анализе, проведенном Р.А. Veys et al., сообщается о 87 пациентах с рефрактерным течением ГКЛ, перенесших аллогенную ТГСК. Информация о них была представлена в базе данных Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) и European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). В качестве доноров использовались сиблинги, совместимые по HLA, гаплоидентичные доноры, а также HLA-совместимые неродственные доноры. Двадцати пациентам ТГСК была проведена до 2000 г. Из них 18 больных получили схемы с использованием миелоаблативного режима кондиционирования (МАК). Средний возраст на момент трансплантации для этой когорты составлял 2 года. Использовались схемы кондиционирования, включающие тотальное облучение тела (TOT), или схемы без использования лучевой терапии, содержащие бусульфан. В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) применялись режимы, содержащие циклоспорин. Впоследствии 13 из 18 пациентов умерли, 3 от рецидива основного заболевания и 10 от осложнений, связанных с ТГСК. Период наблюдения оставшихся 5 живых пациентов составил 14,5 года. У 4 из них наблюдался полный донорский химеризм. Также за указанный период только 2 пациента, в возрасте 2 и 3 лет на момент трансплантации, получили немиелоаблативный режим кондиционирования (НМАК): низкие дозы лучевой терапии при проведении TOT, циклофосфамид с антитимоцитарным иммуноглобулином и циклоспоринсодержащую профилактику РТПХ. Оба умерли в ранние сроки после ТГСК, 1 – от инфекционного осложнения, причина смерти другого неизвестна [18]. Среди пациентов, перенесших ТГСК в период с 2000 по 2013 г., 41 больной получил схемы с использованием МАК (бусульфан с циклофосфамидом или флударабином) и 26 – НМАК (мелфалан с флударабином). Средний возраст детей на момент ТГСК для обеих групп составлял 2 года. Летальный исход после ТГСК с использованием МАК отмечался у 11 (26 %) пациентов из 41. При этом 3 больных умерли от рецидива ГКЛ и 8 – от осложнений, связанных с трансплантацией. Девятнадцать из 26 пациентов живы после проведения ТГСК (получили НМАК). Из 7 больных, которые умерли, в 1 случае летальный исход был обусловлен рецидивом основного заболевания, а остальные 6 – осложнениями, связанными с ТГСК. В данном исследовании авторами не было обнаружено различий в выживаемости между пациентами, перенесшими ТГСК с использованием МАК и НМАК. Таким образом, ТГСК может быть использована в качестве терапии 2-й линии у пациентов

с рефрактерным течением ГКЛ, однако оптимальный вариант режима кондиционирования остается неясным [18].

### Обсуждение

В настоящее время не существует стандартного протокола лечения пациентов с ГКЛ, которые оказались рефрактерными к терапии 1-й линии или имеют рецидивирующее течение заболевания. В качестве «терапии спасения» одним из перспективных режимов является комбинация цитозин-арабинозида и 2-хлордезоксиденозина. Тем не менее значимыми побочными эффектами при использовании этой схемы остаются гематологическая токсичность, а также тяжелые инфекционные осложнения [17]. В литера-

туре описаны случаи, показывающие эффективность монотерапии клофарabiном у пациентов, у которых не удалось добиться стойкого ответа на схему, включающую цитозин-арабинозид и 2-хлордезоксиденозин [34]. Альтернативным методом лечения при обнаружении мутации *BRAF-V600E* является таргетная терапия с использованием ингибитора BRAF-киназы вемурафениба. В связи с малым количеством клинических данных оптимальные дозы и продолжительность таргетной терапии не определены [24]. Также одним из многообещающих подходов в лечении пациентов с рефрактерным течением ГКЛ является аллогенная ТГСК, но вопрос оптимального варианта режима кондиционирования перед проведением ТГСК в настоящее время остается нерешенным [18].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Karis J., Bernstrand C., Fadeel B., Henter J.-I. The incidence of langerhans cell histiocytosis in children in Stockholm Count, Sweden 1992–2001. In: Proceedings of the XIX meeting of the histiocyte society. Philadelphia, 2003. P. 21.
- Monsereenusorn C., Rodriguez-Galindo C. Clinical characteristics and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29:853–73. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.005.
- Haupt R., Minkov M., Astigarraga I., Schäfer E., Nanduri V., Jubran R., Egeler R.M., Janka G., Micic D., Rodriguez-Galindo C., Van Gool S., Visser J., Weitzman S., Donadieu J.; Euro Histiocytosis Network. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(2):175–84. doi: 10.1002/pbc.24367.
- Gadner H., Grois N., Arico M., Broadbent V., Ceci A., Jakobson A., Komp D., Michaelis J., Nicholson S., Pötschger U., Pritchard J., Ladisch S.; Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2001;138:728–34. doi: 10.1067/mpd.2001.111331.
- Gadner H., Grois N., Pötschger U., Minkov M., Arico M., Braier J., Broadbent V., Donadieu J., Henter J.-I., McCarter R., Ladisch S.; Histiocyte Society. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood.* 2007;111:2556–62. doi: 10.1182/blood-2007-08-106211.
- Minkov M., Grois N., Heitger A., Pötschger U., Westermeier T., Gadner H.; DAL-HX Study Group. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: An important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39:581–5. doi: 10.1002/mpo.10166.
- Ronceray L., Pötschger U., Janka G., Gadner H., Minkov M.; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem langerhans cell histiocytosis: Effect on course and outcome. *J Pediatr.* 2012;161:129–33. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.035.
- Braier J., Latella A., Balancini B., Castaños C., Rosso D., Chantada G., Ripoli M., Goldberg J. Outcome in children with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:765–9. doi: 10.1002/pbc.20112.
- Евсеев Д.А., Калинина И.И., Ускова Н.Г., Самарин А.Е., Райкина Е.В., Салимова Т.Ю., Байдильдина Д.Д., Горонкова О.В., Митрофанова А.М., Масчан М.А., Масчан А.А. Применение превентивного плевродеза у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса с поражением легких. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(3):74–80. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-74-80. [Evseev D.A., Kalinina I.I., Uskova N.G., Samarin A.E., Raykina E.V., Salimova T.Yu., Baydildina D.D., Goronkova O.V., Mitrofanova A.M., Maschan M.A., Maschan A.A. The use of preventive pleurodesis in patient with Langerhans-cell histiocytosis with lung involvement: the case report and the review. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(3):74–80. (In Russ.).]
- Weitzman S., Egeler R.M. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20:23–9. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f45ba4.
- Donadieu J., Chalard F., Jeziorski E. Medical management of Langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:1309–22. doi: 10.1517/14656566.2012.688028.
- Satter E.K., High W.A. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:291–5. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00669.x.
- Grifo A.H. Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2009;26:41–7. doi: 10.1177/1043454208323915.
- McClain K.L. Treatment of Langerhans cell histiocytosis. In: Post TW, editor. *Up To Date.* Waltham, MA. Accessed 22 June 2019.
- Gadner H., Minkov M., Grois N., Pötschger U., Thiem E., Arico M., Astigarraga I., Braier J., Donadieu J., Henter J.-I., Janka-Schaub G., McClain K.L., Weitzman S., Windebank K., Ladisch S.; Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013;121(25):5006–14. doi: 10.1182/blood-2012-09-455774.
- Cui L., Wang C.J., Lian H.Y., Zhang L., Ma H.H., Wang D., Chen F.F., Zhang Q., Yang Y., Wei A., Huang X.T., Zhu T., Wang T.Y., Li Z.G., Zhang R. Clinical outcomes and prognostic risk factors of Langerhans cell histiocytosis in children: Results from the BCH-LCH 2014 protocol study. *Am J Hematol.* 2023;98(4):598–607. doi: 10.1002/ajh.26829.
- Donadieu J., Bernard F., van Noesel M., Barkaoui M., Bardet O., Mura R., Arico M., Piguet C., Gandemer V., Armari Alla C., Clausen N., Jeziorski E., Lambilliotte A., Weitzman S., Henter J.I., Van Den Bos C.; Salvage Group of the Histiocyte Society. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: Results of an international phase 2 study. *Blood.* 2015;126:1415–23. doi: 10.1182/blood-2015-03-635151.
- Veys P.A., Nanduri V., Baker K.S., He W., Bandini G., Biondi A., Dalissier A., Davis J.H., Eames G.M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Fischer A., Jürgens H., Krance R., Lanino E., Leung W.H., Matthes S., Michel G., Orchard P.J., Pieczonka A., Ringden O., Schlegel P.G., Sirvent A., Vetterranta K., Eapen M. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: Outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol.* 2015;169:711–8. doi: 10.1111/bjh.13347.

19. Bernard F., Thomas C., Bernard Y., Munzer M., Parker J.L., Ouache M., Colin V.M., Perel Y., Chastagner P., Vermynen C., Donadieu J. Multicentre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with hematological dysfunction. *Eur J Cancer*. 2005;41:2682–9. doi: 10.1016/j.ejca.2005.02.007.
20. Steiner P.G., Meyers P.A., Steiner L.J., Jeha S. Clofarabine induced durable complete remission in heavily pretreated adolescents with relapsed and refractory leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:656–8. doi: 10.1097/MPH.0b013e318142b94b.
21. Abraham A., Alsultan A., Jeng M., Rodriguez-Galindo C., Campbell P.K. Clofarabine Salvage Therapy for Refractory High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:e19–22. doi: 10.1002/pbc.24436.
22. Berres M.L., Lim K.P., Peters T., Price J., Takizawa H., Salmon H., Idoyaga J., Ruzo A., Lupo P.J., Hicks M.J., Shih A., Simko S.J., Abhyankar H., Chakraborty R., Leboeuf M., Beltrão M., Lira S.A., Heym K.M., Bigley V., Collin M., Manz M.G., McClain K., Merad M., Allen C.E. *BRAF-V600E* expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211:669–83. doi: 10.1084/jem.20130977.
23. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A., MacConaill L.E., Brandner B., Calicchio M.L., Kuo F.C., Ligon A.H., Stevenson K.E., Kehoe S.M., Garraway L.A., Hahn W.C., Meyerson M., Fleming M.D., Rollins B.J. Recurrent *BRAF* Mutations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919–23. doi: 10.1182/blood-2010-04-279083.
24. Chakraborty R., Hampton O.A., Shen X., Simko S.J., Shih A., Abhyankar H., Lim K.P.H., Covington K.R., Trevino L., Dewal N., Muzny D.M., Doddapaneni H., Hu J., Wang L., Lupo P.J., Hicks M.J., Bonilla D.L., Dwyer K.C., Berres M.-L., Poulidakos P.I., Merad M., McClain K.L., Wheeler D.A., Allen C.E., Parsons D.W. Mutually Exclusive Recurrent Somatic Mutations in *MAP2K1* and *BRAF* Support a Central Role for ERK Activation in LCH Pathogenesis. *Blood* 2014;124(19):3007–15. doi: 10.1182/blood-2014-05-577825.
25. Heritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A., Thomas C., Fraïtag S., Boudjemaa S., Renaud F., Moreau A., Peuchmaur M., Chassagne-Clément C., Dijoud F., Rigau V., Moshous D., Lambilliotte A., Mazingue F., Kebaili K., Miron J., Jeziorski E., Plat G., Aladjidi N., Ferster A., Pacquement H., Galambrun C., Brugières L., Leverger G., Mansuy L., Paillard C., Deville A., Armari-Alla C., Lutun A., Gillibert-Yvert M., Stephan J.-L., Cohen-Aubart F., Haroche J., Pellier I., Millot F., Lescoeur B., Gandemer V., Bodemer C., Lacave R., Hélias-Rodzewicz Z., Taly V., Geissmann F., Donadieu J. *BRAF* mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:3023–30. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
26. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M., Visser J., Hutter C., Sieni E., Kabbara N., Barkaoui M., Miron J., Chalard F., Milne P., Haroche J., Cohen F., Hélias-Rodzewicz Z., Simon N., Jehanne M., Kolenova A., Pagnier A., Aladjidi N., Schneider P., Plat G., Lutun A., Sonntagbauer A., Lehrnbecher T., Ferster A., Efremova V., Ahlmann M., Blanc L., Nicholson J., Lambilliotte A., Boudiaf H., Lissat A., Svojcgr K., Bernard F., Elitzur S., Golan M., Evseev D., Maschan M., Idbah A., Slater O., Minkov M., Taly V., Collin M., Alvarez J.C., Emile J.F., Héritier S. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2857–65. doi: 10.1200/JCO.19.00456.
27. Brown N.A., Furtado L.V., Betz B.L., Kiel M.J., Weigelin H.C., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S.J. High prevalence of somatic *MAP2K1* mutations in *BRAF V600E*-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124(10):1655–8. doi: 10.1182/blood-2014-05-577361.
28. Greaves W.O., Verma S., Patel K.P., Davies M.A., Barkoh B.A., Galbincea J.M., Yao H., Lazar A.J., Aldape K.D., Medeiros L.J., Luthra R. Frequency and Spectrum of *BRAF* Mutations in a Retrospective, Single-Institution Study of 1112 Cases of Melanoma. *J Mol Diagn*. 2013;15(2):220–6. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.10.002.
29. Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V., Arold S.T., Imielski M., Theurillat J.P., Nickerson E., Auclair D., Li L., Place C., Dicara D., Ramos A.H., Lawrence M.S., Cibulskis K., Sivachenko A., Voet D., Saksena G., Stransky N., Onofrio R.C., Winckler W., Ardlie K., Wagle N., Wargo J., Chong K., Morton D.L., Stemke-Hale K., Chen G., Noble M., Meyerson M., Ladbury J.E., Davies M.A., Gershenwald J.E., Wagner S.N., Hoon D.S.B., Schadendorf D., Lander E.S., Gabriel S.B., Getz G., Garraway L.A., Chin L. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251–63. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
30. Yang S., Liu G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;13(3):1041–7. doi: 10.3892/ol.2017.5557.
31. Se W.L., Mukherjee J. Targeting the RAS-RAF-MEK-ERK Signaling Pathway in Gliomas. In: *Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, Molecular Therapeutics and Immunotherapy*, 2018. Pp. 323–332. doi: 10.1016/b978-0-12-812100-9.00022-x.
32. Yaeger R., Corcoran R.B. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329–41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1321.
33. Бурцев Е.А., Бронин Г.О. MEK-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(3):42–7. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-42-47. [Burtsev E.A., Bronin G.O. MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):42–7. (In Russ.)].
34. Simko S.J., Tran H.D., Jones J., Bilgi M., Beaupin L.K., Coulter D., Garrington T., McCavit T.L., Moore C., Rivera-Ortegón F., Shaffer L., Stork L., Turcotte L., Welsh E.C., Hicks M.J., McClain K.L., Allen C.E. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai–Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:479–87. doi: 10.1002/pbc.24772.

Статья поступила в редакцию: 07.02.2023. Принята в печать: 01.05.2023.

Article was received by the editorial staff: 07.02.2023. Accepted for publication: 01.05.2023.