

- [21] YAMAUCHI K, SHIBATA Y, KIMURA T, et al. Azithromycin suppresses interleukin-12p40 expression in lipopolysaccharide and interferon-gamma stimulated macrophages [J]. *Int J Biol Sci*, 2009, 5(7): 667-678.
- [22] RUTTENS D, VERLEDEN S E, VANDERMEULEN E, et al. Prophylactic azithromycin therapy after lung transplantation: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(1): 254-261.
- [23] KINGAH P L, MUMA G, SOUBANI A. Azithromycin improves lung function in patients with post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome: a meta-analysis [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(8): 906-910.
- [24] JO K W, YOON S, SONG J W, et al. The efficacy of prophylactic azithromycin on bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2015, 102(3): 357-363.
- [25] LI Y N, LIU L, QIAO H M, et al. Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases [J]. *Bmc Pediatr*, 2014, 14(1): 1-6.
- [26] GRIMWOOD K, BELL S C, CHANG A B. Antimicrobial treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis [J]. *Exp Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(10): 1277-1296.
- [27] 林江涛, 张永明, 王长征, 等. 大环内酯类药物的抗菌外作用与临床应用专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(7): 546-557.
- [28] SOUTHERN K W. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis [J]. *Paediatr Res Rev*, 2012, 13(4): 228-229.
- [29] SHMARINA G, PUKHALSKY A, AVAKIAN L, et al. Steady-state therapy with azithromycin or low-dose prednisolone in paediatric cystic fibrosis patients: inflammatory markers and disease progression [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017, 172(1): 45.
- [30] SAMSON C, TAMALET A, THIEN H V, et al. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis [J]. *Respir Med*, 2016, 117: 1-6.
- [31] 汤小娇, 谢晓虹, 刘恩梅. 大环内酯类抗生素治疗慢性气道炎症性疾病的疗效与不良反应[J]. *儿科药学杂志*, 2016, 22(8): 58-62.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-11-01 修回日期:2017-12-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.020

· 综述 ·

儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗进展

蒋家敏 综述, 于洁 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0060-04

Therapy of Langerhans Cell Histiocytosis in Children

Jiang Jiamin, Yu Jie (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China*)

朗格罕斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) 是少见的以单核-吞噬细胞系统特定树突细胞增生为特点的疾病, 可发生在任何年龄阶段, 但该病发病高峰年龄为 1~4 岁^[1]。其临床表现非常多变, 轻者仅可累及皮肤、骨骼, 重者可累及肝脾肺等重要器官系统。自 1953 年以来, 该疾病一直被认为是一个独特的实体, 具有共同的疾病谱, 被定义为组织细胞增生 X (histiocytosis X)^[2]。1987 年将其更名为朗格罕斯细胞组织细胞增生症 (LCH) 并沿用至今。1997 年归类于组织细胞/网状细胞增殖性疾病。1973 年, Christian Nezelof 等在电子显微镜发现 LCH 患者病变组织存在特异的 Birbeck 颗粒, 提出这种疾病的发病与 Langerhans 发现的树突状细胞有关。随着二代测序技术的发展, Badalian-Very G 等^[3]研究显示, 57% 的 LCH 组织标本携带有 BRAF-V600E 突变, 为 LCH 开辟了一条新的研究途径。目前诊断依据 2009 年国际组织细胞协会分布的 LCH 评估与治疗的新版指南^[4]。诊断为光镜检查所见典型的

LCH 细胞, 加以下 4 项中 2 项及以上指标阳性: (1) ATP 酶; (2) CD31/S-100 蛋白; (3) α -D-甘露聚糖; (4) 花生凝聚素受体。确诊是在光镜检查的初诊基础上, 以下 3 项中 1 项及以上指标阳性: (1) 朗格素阳性; (2) CD1a 抗原阳性; (3) 电镜检查发现细胞内含 Birbeck 颗粒。临床上出于治疗的目的, 根据受累系统及数量的不同, 可分为单系统型 LCH (single system-LCH, SS-LCH) 和多系统型 LCH (multiple system-LCH, MS-LCH)。SS-LCH 又包括单系统单部位型 (single system-single site, SS-S) 和单系统多部位型 (single system-multisite, SS-M), 前者病变累及单部位淋巴结、皮肤、肺部、垂体或骨质而后者累及多部位骨质或淋巴结。MS-LCH: 病变累及 2 个以上器官, 伴或不伴器官功能损害, 其中高危组 (MS-RO+) 是指累及 1 个或以上高危器官 (risk organs, RO), 包括肝、肺、脾和造血系统。RO+ 定义为造血系统 [血红蛋白 < 100 g/L、白细胞计数 < $4.0 \times 10^9/L$ 和 (或) 血小板计数 < $10 \times 10^9/L$]、脾脏高于肋缘 2 cm、肝脏高于肋缘 >

作者简介: 蒋家敏 (1992. 01-), 硕士, 主要从事儿童血液系统疾病研究, E-mail: 498673030@qq.com。

3 cm[低蛋白血症、低白蛋白血症、高胆红素血症和(或)转氨酶升高]。低危组(MS-RO-)是指累及高危器官以外组织^[5]。

1 LCH 的治疗目的

鉴于在 LCH 基础上发生的单个肉芽肿有自发愈合的倾向,治疗应旨在限制其病程或限制由肉芽肿活动期引起的损伤。造成这种损害的原因可能是解剖结构的破坏,例如承重骨的破坏,也可能是具有重要功能的组织,如肝、肺或脑组织,而播散性肉芽肿引起的功能损害较少见。结合这些概念可以建立个体需要的 LCH 指导治疗。

2 局部 LCH 治疗

SS-LCH 的治疗取决于发病部位。而儿童 LCH 最常受累部位是皮肤和骨骼^[5]。这就解释了为什么在大多数情况下,儿童 LCH 是一种侵犯性小、生命风险最小或没有生命危险的疾病^[6]。对于皮肤受累可予氮芥、糖皮质激素治疗^[7]。对于淋巴结受累者,可行单纯切除术和短期全身糖皮质激素治疗。对于单病灶骨损害可行刮除术。虽然必须承认,病灶切除术本身也能起到一定的治疗作用并加速愈合过程,但是在少数情况下,负重节段的单个骨病变可能会导致将来发生骨畸形甚至有发病风险^[8]。单个椎骨的浸润可能是这种情况,特别是当病变周围有明显的新生组织时。在这种情况下,切除单一病灶通常不仅是不必要的,还可能是发病的一个诱因,甚至还需要提供矫形外科辅助设备,以减少浸润椎骨塌陷的风险,因为这可能会引起脊椎损伤和移位。然而,已经坍塌的椎体(脊椎平面)通常不需要任何进一步的外部支持,因为移位的椎体并不是真正的风险。长期使用不必要的辅助手段将导致区域肌功能削弱,从而使愈合过程复杂化。总体上 SS-LCH 患儿多预后良好,长期生存率 90.0% 以上,而 MS-LCH 患儿,尤其是伴有危险器官受累患儿病死率大大增加。

3 多系统 LCH 治疗

3.1 化学治疗

MS-LCH 的化学治疗方案研究较多。在 20 世纪 90 年代初国际儿科血液肿瘤专家协作组成立,其对 MS-LCH 患儿进行了连续 4 个随机对照试验^[9-11],还有日本 LCH 学组的 JLSG-96/02 方案和欧洲的 DAL-HX83/DAL-HX90 方案等。在 1991-1995 年进行了第一项研究,名为 LCH-I,比较了在 MS-LCH 患儿中使用泼尼松治疗的基础上分别联合使用长春花碱和依托泊苷的治疗效果,治疗周期为 6 个月。结果显示两者在治疗反应、复发率、生存率和后遗症方面差异无统计学意义^[9]。1996-2001 年进行了第二项研究,名为 LCH-II,基于 LCH-I 的这一发现为达到强化治疗,旨在评估 VP 方案(长春新碱+泼尼松)和三药联用(长春新碱+泼尼松+依托泊苷)对于高危患者儿(MS-RO+)的治疗效果,治疗时间仍为 6 个月。与 LCH-I 结果相比,LCH-II 将高危组 MS-LCH 诱导反应率提高为 63.0%~71.0%,复发率降低为 46.0%,5 年存活率无明显改善(79.0%)^[12]。然而,仍有 44% 的患者有无法接受的高复发率,加上有报告称接受依

托泊苷治疗的患者有发展为白血病的不良反应,使得依托泊苷成为 MS-LCH 治疗研究的非主流药物^[10,13]。然而,以奥地利、德国为代表的欧洲协作组进行的 DAL-HX83/90 方案(诱导治疗:6 周的长春花碱、泼尼松、依托泊苷;维持治疗:12 个月的长春花碱、泼尼松、6-巯嘌呤联合的基础上加用依托泊苷/甲氨蝶呤),与 LCH-I、II 试验相比,该方案诱导治疗的反应率提高,复发率较低,5 年存活率较高(81.0%),表明强化早期诱导治疗和维持治疗,能提高 LCH 患儿的疗效,改善预后^[14-16]。日本 LCH 学组的 JLSG-96(1996-2001 年)/02(2002-2009)方案:JLSG-96 方案所有患儿先接受 A 方案诱导治疗 6 周(长春新碱、泼尼松、阿糖胞苷),治疗反应可再予维持治疗 24 周(长春新碱、泼尼松、阿糖胞苷、甲氨蝶呤),诱导治疗难受不佳者予 B 方案诱导治疗 6 周(长春新碱、泼尼松、环磷酰胺、柔红霉素),之后直接进入维持治疗 6 个月(长春新碱、泼尼松、甲氨蝶呤及阿霉素四药联合与长春新碱、泼尼松、环磷酰胺联合交替)。结果表明,SS-M-LCH 和 MS-LCH 复发率分别为 28.1%、45.3%,5 年存活率分别为 100.0%、94.4%,提示多药联合强化化疗方案对 SS-M-LCH 更有效。JLSG-02 方案在 JLSG-96 方案的基础上作了修改:A 方案诱导治疗期间增加了泼尼松的用量,维持治疗时间延长至 48 周;B 方案诱导治疗期间加用环孢素。Morimoto 等总结 147 例使用 JLSG-02 方案治疗的 MS-LCH 患儿,6 周诱导治疗有效率分别为 76.2%、93.7%,5 年生存率分别为 46.2%、69.7%^[17]。明显提高了 MS-LCH 远期无事件生存率,说明加强诱导治疗和延长维持治疗时间能提高患儿的生存率,改善预后。2001-2008 年进行的 LCH-III 研究中,治疗周期为 12 个月,主要比较泼尼松、长春新碱的治疗基础上加用甲氨蝶呤能否降低患儿的复发率,同时也评估了延长治疗时间能否提高低危组患儿的有效率。结果显示,与 LCH-I、LCH-II 相比,LCH-III 将高危组 5 年生存率提高为 84.0%;延长初始治疗时间能够将高危组复发率降低为 27.0%;长疗程治疗低危组复发率降低为 37.0%^[11]。近年来,国际组织细胞协会开始进行的 LCH-IV 试验,主要研究对 MS-LCH 危险组的解救方案。目前对于 LCH 的大样本研究报告尚未发布。

3.2 二线治疗

上述前瞻性试验结果表明,在大多数患者发病时应用长春碱和小剂量类固醇激素联合治疗,甚至在疾病复发时,是非常有效的。大量的证据支持每周服用长春碱的儿童并不表现出不良反应的观点;此外小剂量激素治疗,不会引起激素不良反应。因此这种结合仍然被推荐为儿童 LCH-MS 的一线治疗,目的是限制疾病的进程,从而达到控制疾病的效果。法国小组试验了一种非常密集的化疗的创新治疗经验,类似于用于急性髓细胞白血病的方法,这种方法在这一类患者中被证明是有用的^[17]。基于这个初步的数据,国际研究的二线治疗应用克拉屈滨和阿糖胞苷联合治疗难治性的 LCH-RO+ 患者。该方案包括至少 2 个 5 d 疗程的阿糖胞苷加上克拉屈滨,然后进行维持治疗,共 27 例患者接受了治疗。这 27 例患者均有肝脏和脾脏受累,25 例患者血细胞减少,至少 1 个疗程的长春碱加糖皮质激素治疗后,均为难

治性,经过 2 个疗程阿糖胞苷及克拉屈滨结合治疗,总有效率为 92%,中位疾病活动评分从 12 分下降到 3 分 ($P < 0.01$)。在维持治疗期间,4 名患者的 RO+患者复发;4 例死亡,2 例与治疗毒性有关,2 例与复发有关。所有患者都经历了严重的毒副作用,达世界卫生组织 4 级血液系统不良反应,6 例有严重感染的记录。总体 5 年生存率为 85% (95% CI, 65.2%~94.2%)。因此,根据这些结果,克拉屈滨与阿糖胞苷的联合治疗难治性 MS-LCH 是有效的,但因为它的高毒副作用使用时极为慎重^[18]。最近有人建议使用第二代嘌呤类似物氯法拉滨作为难治性病例二线治疗的替代药物^[19-20]。异基因造血干细胞移植 (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 已用于一些难治性 LCH 患者^[21]。最近,有回顾性研究探讨了 1990-2013 年移植的 87 例 RO+-MS-LCH 患者运用的预处理方案强度的影响。在 2000 年之前,大多数患者在行清髓性 (myeloablative conditioning, MAC) 异基因造血干细胞移植,20 例中只有 5 例患者存活,有非常高的移植相关病死率 (transplant-related mortality, TRM) (55%)。2000 年之后,越来越多的患者接受了 HSCT 并降低清髓强度 (reduced intensity conditioning, RIC); 有 49/67 例 (73%) 患者存活,然而 RIC 方案并没有显著提高患者的生存率,MAC (77%) 和 RIC 移植 (71%) 后 3 年生存率相似。RIC 方案治疗后 TRM 无明显变化,尽管 RIC 移植后复发的大多数患者可以通过进一步化疗挽救,但 RIC 方案治疗后复发率高于 MAC 方案 (28% vs 8%, $P < 0.05$), 因此, HSCT 可能是治疗难治性 RO+-MS-LCH 患者的一种有效的治疗方法,但最佳的预处理方案还没有定义^[22]。

3.3 LCH 靶向治疗

导致 LCH 肉芽肿形成的明确病因多年来一直难以确定^[2, 23]。然而,这一领域的进展可能带来新的治疗方法。Badalian-Very G 等^[3]观察显示,57% 的 LCH 组织标本携带有 BRAF-V600E 突变,为 LCH 开辟了一条新的研究途径。Haroche J 等^[24]证实了这一发现,但未能证明 BRAF-V600E 存在于 LCH 患者的外周血细胞中,从而证实它是病变细胞中的一种体细胞突变。随后, Nelson D S 等^[25]通过全外体测序显示, ARAF 也可能参与其中,该突变体 ARAF 分子的相对激酶活性与 BRAF V600E 类似,从而导致了 ARAF 激酶发生活化。然而目前 LCH 病例中 BRAF 基因 (除外 ARAF) 突变只占少数。因此,为了研究其他体细胞突变,不同的研究小组分析了现有的 LCH 病例,以筛选野生型的其他突变。在 2014 年 9 月的两份同步的独立报告称 MAP2K1 突变的作用被确立。Brown N A 等^[26]报告说,在 40 例 LCH 中,18 例 (45%) 有 BRAF 突变,11 例 (27%) 有 MAP2K1 突变。在他们发表的论文同一时间, Chakraborty R 等^[27]从 41 例患者的病变组织和正常组织中获取的样本进行了完整的体外测序。在这个测序中,20 例有体细胞 BRAF 突变,而 7 例 MAP2K1 有突变。这些突变是不同的,这个体外测试证明能诱导细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的磷酸化。此外,在 2 例病例中还检测到分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路基因 ARAF 和 ERBB3 的体细胞突变,这与 LCH 和

Erdheim-Chester 病 (ECD) 的联合作用有关。几个月后, Nelson D S 等^[28]报告了类似的结果。基于上述研究, BRAF 或 MAP2K1 中的突变是相互排斥的, MAP2K1 涉及少数 LCH 病例,占总数的 1/3 到 1/4^[29]。

总之,目前的支持这样的概念,即 ERK 通路的激活可能是编码 LCH 上游蛋白的基因突变所致,在 LCH 中具有致病价值。这可能有生物学和临床的影响。一方面,大约 2/3 病例中可识别的致病途径的证据,进一步推动了对其余 1/3 病例的综合基因组分析^[30]。的确,对没有 RAF 或 MAP2K1 突变的患者进行完整的体外测序,似乎是揭开 LCH 发病机制合乎逻辑的步骤。但更重要的是这可能是一种创新的、有针对性的治疗 LCH 的方法。对 3 例患有 ECD 或 LCH 伴有 BRAF-V600E 基因突变的成人使用维罗非尼药物产生了急剧的反应,为靶向治疗开辟了道路^[31]。Heritier J 等^[32]报告了对一线和二线治疗有耐受性的 8 个月大的伴有 BRAF-V600E 突变的播散性 LCH (影响皮肤、骨、肠、淋巴结和脾脏以及血液系统功能障碍) 患者使用维罗非尼药物非标记治疗,结果治疗非常有效,完全消除疾病。治疗结束后,疾病复发后再次予维罗非尼治疗,效果仍敏感。在第二次停药后 5 个月,该患者仍然完全缓解,没有任何后遗症^[33]。该法国小组最近报告了伴有 BRAF-V600E 突变的 LCH、ECD 及 1 例神经组织细胞增生患者,给予维罗非尼作为一线药物治疗,均获得良好效果^[34-36]。

综上所述,对 LCH 发病机制的最新认识可能使其治疗策略发生改变^[37]。目前,长春碱联合泼尼松仍是 MS-LCH 患儿的标准治疗方案,而且也是一线治疗,并且在大多数非重要器官的复发病例中也是如此。阿糖胞苷联合克拉屈滨是目前重要脏器功能障碍的难治性病例的二线治疗药物。同时,一个前瞻性的 II 期试验发现存在 RAF/MEK/ERK 信号通路中基因靶点突变的证据,为 LCH 的治疗提供了一个新方向,即针对 MAPK 通路进行基因靶向治疗。经试验检测维罗非尼作为主要的候选药物,但最近批准的替代物是 MEK 抑制剂曲美替尼^[37]。维罗非尼的长期疗效是很好的。然而由于这些药物对儿童的长期风险和益处尚不清楚,而且许多 LCH 患者存在其他有效的治疗方法。因此,对儿童使用酪氨酸激酶抑制剂的适应证尚需进一步探讨。

参考文献:

- [1] ARICO M, GIRSCHIKOFKY M, GENEREAU T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the international registry of the histiocyte society [J]. Eur J Cancer, 2003, 39(16): 2341-2348.
- [2] LICHTENSTEIN L. Histiocytosis X, integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity [J]. AMA Arch Pathol, 1953, 56(1): 84-102.
- [3] BADALIAN-VERY G, VERGILIO J A, DEGAR B A, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis [J]. Blood, 2010, 116(11): 1919-1923.
- [4] 吴升华. 郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南介绍 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 155-158.
- [5] FAVARA B E, FELLER A C, PAULI M, et al. Contemporary

- classification of histiocytic disorders. The WHO committee on histiocytic/reticulum cell proliferations. Reclassification working group of the histiocyte society [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1997, 29 (3): 157-166.
- [6] ARICO M, EGELER R M. Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, 12(2): 247-258.
- [7] LINDAHL L M, FENGER-GRON M, IVERSEN L. Topical nitrogen mustard therapy in patients with Langerhans cell histiocytosis [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 16(3): 642-645.
- [8] KIM B E, KOH K, SUH J K, et al. Clinical features and treatment outcomes of langerhans cell histiocytosis: a nationwide survey from korea histiocytosis working party [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014, 36(2): 125-133.
- [9] GADNER H, GROIS N, ARICO M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis [J]. *J Pediatr*, 2001, 138(5): 728-734.
- [10] GADNER H, GROIS N, POTSCHGER U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification [J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2556-2562.
- [11] GADNER H, MINKOV M, GROIS N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2013, 121(25): 5006-5014.
- [12] MINKOV M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children [J]. *Paediatr Drugs*, 2011, 13(2): 75-86.
- [13] GADNER H, LADISCH S, ARICÓM, et al. VP-16 and the treatment of histiocytosis [J]. *Eur J Pediatr*, 1994, 153(5): 389.
- [14] GADNER H, HEITGER A, GROIS N, et al. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DALHX-83 Study Group [J]. *Med Pediatr Oncol*, 1994, 23(2): 72-80.
- [15] HOEGER P H, NANDURI V R, HARPER J I, et al. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous langerhans cell histiocytosis [J]. *Arch Dis Child*, 2000, 82(6): 483-487.
- [16] 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 [J]. *Klin Padiatr*, 2000, 212(4): 139-144.
- [17] BERNARD F, THOMAS C, BERTRAND Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(17): 2682-2689.
- [18] DONADIEU J, BERNARD F, VAN NOESEL M, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study [J]. *Blood*, 2015, 126(12): 1415-1423.
- [19] ABRAHAM A, ALSULTAN A, JENG M, et al. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis [J]. *Pediatr blood cancer*, 2013, 60(6): E19-E22.
- [20] SIMKO S J, TRAN H D, JONES J, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61 (3): 479-487.
- [21] CASELLI D, ARICÒ M. The role of BMT in childhood histiocytoses [J]. *Bone marrow transplant*, 2008, 41 (Suppl 2): S8-S13.
- [22] VEYS P A, NANDURI V, BAKER K S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5): 711-718.
- [23] DELPRAT C, ARICÒ M. Blood spotlight on Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 867-872.
- [24] HAROCHE J, CHARLOTTE F, ARNAUD L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses [J]. *Blood*, 2012, 120(13): 2700-2703.
- [25] NELSON D S, QUISPEL W, BADALIAN-VERY G, et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2014, 123(20): 3152-3155.
- [26] BROWN N A, FURTADO L V, BETZ B L, et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2014, 124 (10): 1655-1658.
- [27] CHAKRABORTY R, HAMPTON O A, SHEN X, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis [J]. *Blood*, 2014, 124(19): 3007-3015.
- [28] NELSON D S, VAN HALTEREN A, QUISPEL W T, et al. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Genes chromosomes cancer*, 2015, 54(6): 361-368.
- [29] SHANNON K, HERMISTON M. A (nother) RAF mutation in LCH [J]. *Blood*, 2014, 123(20): 3063-3065.
- [30] HAROCHE J, COHEN-AUBART F, EMILE J F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation [J]. *Blood*, 2013, 121(9): 1495-500.
- [32] HÉRITIER S, JEHANNE M, LEVERGER G, et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk langerhans cell histiocytosis [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(6): 836-838.
- [33] EUSKIRCHEN P, HAROCHE J, EMILE J F, et al. Complete remission of critical neurohistiocytosis by vemurafenib [J]. *Neurol neuroimmunol neuroinflamm*, 2015, 2(2): e78.
- [34] HAROCHE J, COHEN-AUBART F, EMILE J F, et al. Vemurafenib as first line therapy in BRAF-mutated Langerhans cell histiocytosis [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73 (1): e29-e30.
- [35] HAROCHE J, COHEN-AUBART F, EMILE J F, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF (V600E)-mutated Erdheim-Chester disease [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(5): 411-418.
- [36] ALLEN C E, LADISCH S, MCCLAIN K L. How I treat Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(1): 26-35.
- [37] FLAHERTY K T, ROBERT C, HERSEY P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2): 107-114.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-11-03 修回日期:2017-11-17)