

- 的变化[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(6): 443-446.
- [12] SUZUKI S, EGI M, SCHNEIDER A, et al. Hypophosphatemia in critically ill patients[J]. Crit Care, 2013, 28(4): 536.
- [13] 韩海燕, 张立欣. 重症感染患者血磷水平及其对预后的影响[J]. 医学综述, 2013, 19(3): 541-542.
- [14] KIM S Y, KIM Y N, SHIN H S, et al. The influence of hypophosphatemia on outcomes of low- and high-intensity continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury [J]. Kidney Res Clin Pract, 2017, 36(3): 240-249.
- [15] 孙汀, 任玉倩, 王斐, 等. 危重症患儿连续性血液净化与低磷血症的相关性分析[J]. 中华儿科杂志, 2018, 56(4): 284-288.
- [16] 张瑞, 石松菁. 低磷血症对危重症患者影响的研究进展[J/OL]. 创伤与急诊电子杂志, 2015, 3(1): 1-3.
- [17] 唐万欣, 付平, 杨宁, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过中低磷血症的防治初探[J]. 临床荟萃, 2006, 21(2): 85-88.
- [18] 肖瑶. 低磷血症的发生及其对机体的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2007(4): 161-163.
- [19] 魏青, 汤日宁, 刘必成. 慢性肾脏病患者高磷血症的危害性研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(11): 1041-1043.
- [20] PISTOLESI V, ZEPELLI L, POLISTENA F, et al. Preventing continuous renal replacement therapy-induced hypophosphatemia: an extended clinical experience with a phosphate-containing solution in the setting of regional citrate anticoagulation [J]. Blood Purif, 2017, 44(1): 8-15.
- [21] SONG Y H, SEO E H, YOO Y S, et al. Phosphate supplementation for hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy in adults [J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 72-79.
- [22] TROYANOV S, GEADAH D, GHANNOUM M, et al. Phosphate addition to hemodiafiltration solutions during continuous renal replacement therapy [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(8): 1662-1665.
- (编辑:曾敏莉)
- (收稿日期:2020-01-29 修回日期:2020-03-25)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.10.015

• 综述 •

儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗进展

唐文静 综述, 于洁 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国防科技合作基地, 儿科学重庆重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号]R725.5

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2022)10-0052-05

Progress of Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis in Children

Tang Wenjing, Yu Jie (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种以大量未成熟树突状细胞在组织中异常积累为特征的罕见病^[1]。LCH可见于任何年龄,以儿童多见,有文献报道儿童每年发病率为4/1 000 000~8/1 000 000,发病高峰年龄为1~4岁^[2]。LCH临床表现多样——从自限性的单系统损害到危及生命的全身多系统病变。由于其异质性,使得临床治疗多样化,同时也阻碍了治疗的进展^[3]。但对于LCH发病机制的不断探索又推动着临床治疗的发展。目前LCH发病机制尚不明确,主要有免疫学说及肿瘤学说。由于病理性朗格汉斯细胞的良性形态和大量细胞因子的表达,LCH被认为是一种免疫失调疾病^[4]。但随着在LCH病变内

*BRAF-V600E*等突变基因的发现,越来越多的研究为LCH是肿瘤性疾病提供了证据。在2016年修订的组织细胞学会分类中,LCH已定义为炎性骨髓瘤^[5]。

病理检查是诊断LCH的主要依据,其中以免疫组化CD1a和/或CD207阳性为诊断的金标准^[2]。

治疗上根据受累部位等不同采取分组、分级而分治的策略。根据器官受累数目,可将LCH分为单器官或系统受累(single system LCH, SS-LCH)和多器官受累(multi system LCH, MS-LCH)^[6]。为评估其疗效,国际细胞组织协会就疾病状态进行如下定义:无活动性疾病(nonactive disease, NAD)为病灶完全消退。活动性疾病(active disease, AD)分为好转、稳定、混合和进

展。好转指病灶消退;稳定为原病灶持续存在且无新发病灶;混合为部分病灶好转,部分加重或出现新发病灶;进展为病情进展。将 NAD、AD 好转归为有治疗反应,反之为无治疗反应^[7]。

目前总体治疗原则:SS-LCH 的治疗取决于病变部位,MS-LCH 多采用系统化疗,LCH 患者均需要长期随访。就系统治疗而言,一般先采取一线治疗,在治疗期间的第 6 周、12 周、维持治疗期间(每 3 个月一次)、停药后 3 个月、6 个月、1 年以及出现可疑疾病进展时进行随访评估,若出现疾病进展,则可视具体情况进行二线治疗、骨髓移植等治疗。但 LCH 个体化差异大,目前尚无完整的随访方案^[8]。

LCH 的局部治疗进展不大,多用于 SS-LCH 治疗,因其有一定的自限性,可根据病变大小和部位选择手术切除治疗。此外,对于单纯性骨病变,还可进行病灶内注射糖皮质激素,或采用吡唑美辛单药治疗^[9]。皮肤受累者,可外用糖皮质激素,但未得到证实^[10]。中枢神经系统(central nervous system,CNS)受累主要影响垂体并导致>20%的患者发生中枢性尿崩症等后遗症,故手术治疗和放疗的效果较差。目前有研究使用克拉屈滨(2-chlorodeoxyadenosine,2-CdA)治疗 12 例 CNS-LCH 患者,8 例完全缓解,4 例部分缓解^[11]。Allen C E 等^[12]回顾性分析 7 例予阿糖胞苷联合长春新碱或阿糖胞苷单药治疗的 CNS-LCH 患者,有 5 例好转。日本学者采用免疫球蛋白治疗 CNS-LCH($n=8$),6 例患者有较好的长期生存质量,表明早期反复静脉注射免疫球蛋白在一定程度上可减缓神经系统病变进程^[13]。目前尚没有涉及 CNS-LCH 的最佳治疗方法,仍有待更多前瞻性的研究及长期随访。

关于 LCH 的治疗,很多国家和地区的学者进行了长期研究,以下结合国际较大样本量的前瞻性临床研究综述 LCH 的治疗进展。

1 基础系统治疗的发展

1.1 DAL-HX 83/90 方案(1983-1991 年)

奥地利、德国、瑞士、美国的 62 个机构进行了 DAL-HX 83 和 DAL-HX 90 方案研究。DAL-HX 方案使用依托泊苷、长春新碱、泼尼松初始治疗,在维持治疗中加入巯嘌呤,疗程共 1 年。共纳入 63 例 MS-LCH 患者,结果 56 例患者有治疗反应,其中 50 例患者的治疗反应在开始治疗 6 周内出现,中位数时间为 6.5 周,表明第 6 周初始治疗反应是评估治疗反应的合理时间点。同时,有初始治疗反应的患者存活率为 92%,无初始治疗反应者存活率仅为 11%,表明第 6 周初始治疗反应是一个重要的预后指标^[14-15]。

1.2 LCH- I 方案(1991-1995 年)

LCH- I 是国际细胞组织协会针对 MS-LCH 的前瞻性随机临床试验,旨在比较长春花碱、依托泊苷的疗效。共纳入 143 例患者,随机分为 A(74 例)、B(69 例)两组,分别接受长春花碱和依托泊苷治疗,疗程均为 6 个月。两组患儿的初始治疗反应(57% vs 49%)、复发率(61% vs 55%)、不良反应(47% vs 58%)、3 年生存率(76% vs 83%)、尿崩症发生率(22% vs 23%)相当。

LCH- I 方案治疗的总生存率为 78%,共有 29 例患者死亡,其中 15 例患者第 6 周无治疗反应,结果同样提示第 6 周初始治疗反应是 MS-LCH 的重要预后指标;同时,研究发现所有死亡患者都有血液系统、肝脏、脾脏和肺脏中的至少一个受累,而没有上述器官受累且首诊年龄>2 岁的患者都存活,表明初诊时上述器官的累及和年龄与病死率显著相关,故把血液系统、肝脏、脾脏和肺脏定义为危险器官(risk organs,RO)^[7],并将其和首诊年龄<2 岁作为危险因素。之后,Ronceray L 等^[16]通过多变量分析发现肺部受累不是一个独立的预后因素,因此后续的 LCH-IV 方案中已不再把肺脏作为危险器官。

LCH- I 方案与 DAL-HX 方案相比,两者 5 年总生存率相当(78% vs 81%),但 DAL-HX 方案的复发率较低(50% vs 30%),这可能与后者的早期强化治疗、延长疗程以及持续使用巯嘌呤有关^[14-15]。

1.3 LCH- II (1996-2001 年)

LCH- II 方案旨在通过加强初始治疗强度来提高 MS-LCH 患者的生存率。基于 LCH- I 的研究结果,该方案根据有无危险因素分为高危组和低危组,结果显示没有 RO 参与的 2 岁以下患儿治疗反应率高(>80%)且存活率为 100%,表明年龄<2 岁不是 LCH 死亡的独立危险因素。

LCH- II 方案侧重高危组的研究。共有 193 例患儿纳入高危组,并随机分为 A、B 两组,A 组采用泼尼松联合长春花碱的基础治疗,B 组在此基础上加用依托泊苷强化,两组患儿维持治疗均加入巯嘌呤,总疗程仍为 6 个月,其中初始治疗 6 周。A、B 两组患儿初始治疗反应(63% vs 71%)、5 年生存率(74% vs 79%)、复发率(46% vs 46%)、后遗症(43% vs 37%)比较差异无统计学意义,显示依托泊苷的加入并未进一步改善预后。依托泊苷有继发白血病的风险,故在后续 LCH- III 方案中摒弃了依托泊苷,换用甲氨蝶呤^[17]。

LCH- II 方案研究结果与 LCH- I 比较,RO+患者的初始治疗反应(67% vs 43%)显著提高,病死率(44% vs 27%)明显下降,结果显示治疗强度与患者的初始反应率呈正相关。

LCH- II 方案 Kaplan-Meier 分析显示,几乎所有患者死亡都发生在 LCH 诊断后的 1 年多时间内,提示总

疗程延长至 1 年可能会进一步降低总体病死率^[17]。

1.4 日本 LCH 研究学组的 JLSG-96 方案(1996-2001 年)

JLSG-96 为日本 LCH 研究学组的非随机试验。该研究有 A、B 两个方案,使用泼尼松、长春新碱和阿糖胞苷初始治疗 6 周,维持治疗 6 个月,为 A 方案;治疗反应差者转为补救方案(方案 B),由泼尼松龙、长春新碱、多柔比星和环磷酰胺组成。共纳入 91 例 LCH 患者,结果与 LCH-I 方案比较,该方案的 5 年生存率更高(94%),初始治疗反应(76%)同样优于 LCH-I 方案(53%)。与 DAL-HX 方案比较,两者在初始治疗反应、生存率方面相当,但复发率高于 DAL-HX 方案(28% vs 18%),这可能与本次研究中的总疗程较短有关^[18]。

1.5 JLSG-02(2002-2009 年)

JLSG-02 方案在 JLSG-96 研究成果的基础上做出如下改进:(1)诱导期间泼尼松的剂量增加;(2)维持治疗时间延长至 48 周;(3)对于疾病进展者,在方案 B 中引入环孢素。共纳入 147 例 MS-LCH 患者,根据有无 RO 受累分为 RO+、RO-两组。与 JLSG-96 方案相比,JLSG-02 方案的无病生存率有显著改善(RO+组 46% vs 27%;RO-组 70% vs 39%),分析原因可能与初始治疗反应率(76% vs 68%)的提高有关^[19]。

1.6 LCH-Ⅲ方案(2001-2008 年)

LCH-Ⅲ方案根据有无 RO 受累分高危组(RO+)和低危组(RO-)。对于高危组($n=235$),旨在观察加入甲氨蝶呤增加治疗强度和延长治疗时间至 12 个月的疗效。通过随机加或不加甲氨蝶呤治疗而随机分为 A、B 两组,基础治疗仍为泼尼松联合长春花碱,初始治疗时间为 6 周,评估为 NAD 者进入维持治疗,否则接受第二个疗程的初始治疗;若第 6 周评估为无治疗反应,则进行挽救治疗,出组。研究结果显示,高危组的 5 年总体生存率为 84%(A 组 87% vs B 组 82%)、5 年复发率为 27%(A 组 25% vs B 组 29%)。A 和 B 两组患儿比较,发现甲氨蝶呤的加入并没有改善患者的生存及复发,且 B 组不良反应的发生率是 A 组的 1.6 倍,提示甲氨蝶呤与更高的细胞毒性反应有关。LCH-Ⅲ方案与 LCH-I 和 LCH-II 比较,生存率较前两方案提高,而复发率显著低于 LCH-I (55%)和 LCH-II (44%)。该研究方案进一步明确了泼尼松联合长春碱类、总治疗时间为 12 个月的方案为 RO+患者的标准治疗方案^[20]。低危组($n=187$)随机分为 C 和 D 两组,前者总疗程为 6 个月,后者为 12 个月,两组患儿的复发率分别为 54% 和 37%,结果显示延长疗程可显著降低复发率^[20]。

LCH-Ⅲ方案与 JLSG-02 方案比较,在初始反应(76% vs 71%)、病死率(15% vs 8%)和总体生存率(84% vs 92%)方面后者略胜一筹,表明包含阿糖胞苷

的强化初始治疗可能对长期生存率有一定的改善^[19]。

基于上述研究,国际细胞组织协会着手进行 LCH-IV 试验,将对 SS-LCH 的自然病程和 MS-LCH 的一线治疗、二线治疗、挽救治疗等进行分层研究,但其研究结果尚未发布^[21]。

2 二线治疗

2.1 LCH-S-98 方案(1994-1998 年)

LCH-S-98 为国际细胞组织协会的非随机研究,旨在评估 2-CdA 治疗难治性 LCH 患者的疗效。2-CdA 以每日 5 mg/m² 的剂量给药,每 21 d 治疗 5 d 为 1 个疗程,根据治疗反应重复 2~6 个疗程。最终评估 46 例 RO+ 和 37 例 RO- 患者,比较两组患儿的治疗反应率(22% vs 62%)、2 年生存率(48% vs 97%),结果表明 2-CdA 可作为治疗 LCH 的有效单药,尤对难治性 RO- 患者疗效显著,但在 RO+ 中疗效有限^[22]。

2.2 LCH-S-2005 方案(1999-2004 年)

LCH-S-2005 方案基于上述研究成果,采用 2-CdA 和阿糖胞苷联合治疗,共纳入 27 例经一线治疗失败的 RO+ 患者,结果提示治疗反应率(92%)和 5 年生存率(85%)都较 LCH-S-98 方案显著提高,表明 2-CdA 联合阿糖胞苷是治疗难治性 LCH 患者的有效疗法。但该方案中所有患者都出现严重的骨髓抑制^[23]。对此,另有研究表明减少 2-CdA 和阿糖胞苷的剂量对难治性 LCH 患者有同等疗效并且耐受良好^[24]。

2.3 其他药物

氯法拉滨作为第二代嘌呤核苷类似物,较 2-CdA 具有更广泛的抗细胞增殖和细胞凋亡作用。Abraham A 等^[25]回顾性分析 6 例使用氯法拉滨治疗的难治性 LCH 患者,其中有 4 例达到 NAD,表明氯法拉滨对难治性 LCH 具有一定疗效,但缺乏长期大样本的研究证实。

3 靶向治疗

目前,在 LCH 病变中发现了 *BRAF-V600E*、*MAP2K1* 等 MAPK 信号通路相关突变基因^[26]。在具有相同基因突变的黑色素瘤的治疗中,*BRAF* 抑制剂(如维罗菲尼、达拉菲尼)、*MAP2K1* 抑制剂(如曲美替尼)疗效显著。该两类药物在 MAPK 信号通路中的作用位点不同,应根据突变基因不同选择相应的抑制剂。维罗菲尼与达拉菲尼在 LCH 治疗上的区别尚缺乏对比研究,总体而言两者均有较好的疗效,在不良反应方面维罗菲尼以关节疼痛、皮疹等为主,达拉菲尼的不良反应发生率较维罗菲尼低,以皮肤角化、脱发为主要表现^[27]。Kolenová A 等^[28]发现 LCH 患者外周血中 *BRAF-V600E* 突变基因在使用维罗菲尼治疗期间显著下降,但未完全转阴,提示停药后 *BRAF* 突变基因水平可能会再次

上升,致使病情恶化,同时也表明 *BRAF-V600E* 突变是疾病复发的独立预测指标,评估外周血中该基因突变的百分比可用于疾病活动监测。基于此,*BRAF* 抑制剂与其他方法(如化疗等)联合治疗是未来治疗的一个方向。目前对于 *BRAF* 抑制剂单药治疗的研究对象大多为难治性 LCH 患者,该类患者前期已使用化疗药物,最终结局较好。综上所述,考虑 *BRAF* 抑制剂与化疗药物的联合治疗可能是一种良好的治疗方案,但现尚缺乏具体的联合化疗方案的研究^[29]。

一项国际研究纳入 54 例经病理活检证实为 *BRAF-V600E* 突变的难治性 LCH 患者使用维罗菲尼治疗(每天 20 mg,分 2 次口服),最短疗程为 8 周,视患者耐受情况及疾病状态调整疗程。8 周时,有 38 例患者达到 NAD,16 例部分缓解,最终未行维持治疗的 30 例患者停药后有 24 例患者复发,但在 20 例复发的 RO+患者中再次使用维罗菲尼治疗疗效显著;共 40 例患者发生不良反应,其中 37 例为皮疹^[30]。美国一项研究纳入 21 例难治性 LCH 患者使用 MAPK 抑制剂治疗,结果总体治疗反应率为 86%,其中 4 例(19%)完全缓解,14 例(67%)部分缓解,2 例(10%)疾病稳定,1 例(4%)疾病进展并发继发性巨噬细胞活化综合征在治疗期间死亡^[31]。两项研究结果均显示治疗反应率高,且无治疗相关死亡病例,与其他方案相比具有一定的优势。但目前靶向药物治疗都是小样本的研究,对于给药方案、单药疗效、远期预后及不良反应等问题尚存争议。

4 造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

对于难治性 LCH 患者的另一种有希望的治疗方案是 HSCT。日本一项回顾性研究,共纳入 30 例难治性 LCH 患者,其中 11 例采用清髓方案(myeloablative conditioning, MAC),19 例采用降低强度预处理方案(reduced intensity conditioning, RIC),所有患者在移植前接受了 JLSG-02 或 LCH-III 方案治疗,结果显示在移植前疾病状态评估为 NAD 或 AD-好转者均存活,而 AD-稳定、AD-进展者生存率为 50%,表明 HSCT 前疾病状态是一个重要的预后因素。对比 MAC、RIC 两方案,两者无病生存率(55% vs 57%)、总生存率(64% vs 57%)比较差异均无统计学意义^[32]。另有研究^[33]回顾性分析 87 例 HSCT 治疗的难治性 LCH 患者(数据来源于国际血液肿瘤移植中心和欧洲血液骨髓移植中心),采用 MAC 方案者 59 例, RIC 方案者 28 例,结果仍提示 MAC 和 RIC 两者总体生存率(77% vs 71%)、移植相关病死率(15% vs 21%)比较差异无统计学意义,然而与 MAC 方案比较, RIC 移植后的复发率略高(28% vs 8%),表明

HSCT 可能是治疗难治性 LCH 患者的有效方案,但是预处理强度的最佳选择仍不确定,同时 HSCT 针对 LCH 的适应证及其疗效尚未明确^[34]。

综上所述,由于 LCH 的异质性,目前采用分型治疗的策略。SS-LCH 具有一定自限性,据其病变部位可采用局部治疗;MS-LCH 一般采用系统化疗,目前仍以疗程为 12 个月的泼尼松联合长春碱类治疗为标准的一线化疗方案。对于一线治疗无反应的难治性 LCH,可进行二线治疗,现尚无标准方案,多以 2-CdA、阿糖胞苷等药物治疗为主,同时 HSCT 可作为一种有效的挽救治疗。随着 *BRAF-V600E* 等 MAPK 信号通路相关基因突变的发现,靶向治疗成为了一种新的治疗方式,但仍需大样本的研究及长期随访证实其疗效。

参考文献:

- [1] EMILE J F, ABLA O, FRAITAG S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages [J]. *Blood*, 2016, 127(22): 2672-2681.
- [2] ZINN D J, CHAKRABORTY R, ALLEN C E. Langerhans cell histiocytosis: emerging insights and clinical implications [J]. *Oncology*, 2016, 30(2): 122-132.
- [3] HAROCHE J, COHEN-AUBART F, ROLLINS B J, et al. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2): e113-e125.
- [4] MITCHELL J M, BERZINS S P, KANNOURAKIS G. A potentially important role for T cells and regulatory T cells in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Clin Immunol*, 2018, 194: 19-25. doi: 10.1016/j.clim.2018.06.004.
- [5] KOBAYASHI M, TOJO A. Langerhans cell histiocytosis in adults: advances in pathophysiology and treatment [J]. *Cancer science*, 2018, 109(12): 3707-3713.
- [6] MINKOV M. An update on the treatment of pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis through pharmacotherapy [J]. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2018, 19(3): 233-242.
- [7] 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.
- [8] KROOKS J, MINKOV M, WEATHERALL A G. Langerhans cell histiocytosis in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 728-734.
- [9] 玄立田, 王天有. 吡喹酮治疗郎格罕细胞组织细胞增生症骨损害的研究进展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2015, 20(3): 155-158.
- [10] HAUPT R, MINKOV M, ASTIGARRAGA I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(2): 175-184.
- [11] DHALL G, FINLAY J L, DUNKEL I J, et al. Analysis of

- outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 50(1): 72-79.
- [12] ALLEN C E, FLORES R, RAUCH R, et al. Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 54(3): 416-423.
- [13] SHINSAKU I. Commentary: intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy for patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH)-related neurodegenerative diseases of the CNS [J]. *CNS & neurological disorders drug targets*, 2015, 14(6): 688-690.
- [14] MINKOV M, GROIS N, HEITGER A, et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator [J]. *Medical and pediatric oncology*, 2002, 39(6): 581-585.
- [15] 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 [J]. *Klin Pediatr*, 2000, 212(4): 139-144.
- [16] RONCERAY L, PÖTSCHGER U, JANKA G, et al. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome [J]. *J Pediatr*, 2012, 161(1): 129-133.
- [17] GADNER H, GROIS N, PÖTSCHGER U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification [J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2556-2562.
- [18] MORIMOTO A, IKUSHIMA S, KINUGAWA N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group--96 protocol study [J]. *Cancer*, 2006, 107(3): 613-619.
- [19] MORIMOTO A, SHIODA Y, IMAMURA T, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group--02 protocol study [J]. *International journal of hematology*, 2016, 104(1): 99-109.
- [20] GADNER H, MINKOV M, GROIS N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2013, 121(25): 5006-5014.
- [21] ABLA O, WEITZMAN S. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: role of BRAF/MAPK inhibition. [J]. *Hematology*, 2015, 2015(1): 565-570.
- [22] WEITZMAN S, BRAIER J, DONADIEU J, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH) results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(7): 1271-1276.
- [23] DONADIEU J, BERNARD F, NOESEL V, 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.
- [24] ROSSO D A, AMARAL D, LATELLA A, et al. Reduced doses of cladribine and cytarabine regimen was effective and well tolerated in patients with refractory-risk multisystem Langerhans cell histiocytosis [J]. *British journal of haematology*, 2016, 172(2): 287-290.
- [25] 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.
- [26] AZORSA D O, LEE D W, WAI D H, et al. Clinical resistance associated with a novel *MAP2K1* mutation in a patient with Langerhans cell histiocytosis [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(9): e27237.
- [27] AMANN V C, HOFFMANN D, MANGANA J, et al. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic *BRAFV600*-mutated melanoma [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(10): 1638-1640.
- [28] KOLENOVÁ A, SCHWENTNER R, JUG G, et al. Targeted inhibition of the MAPK pathway: emerging salvage option for progressive life-threatening multisystem LCH [J]. *Blood advances*, 2017, 1(6): 352-356.
- [29] OZER E, SEVINC A, INCE D, et al. *BRAF V600E* mutation: a significant biomarker for prediction of disease relapse in pediatric Langerhans cell histiocytosis [J]. *Pediatric and developmental pathology*, 2019, 22(5): 449-455.
- [30] JEAN D, AMINE L I, MATHILDE T, et al. Vemurafenib for refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: an international observational study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2857-2865.
- [31] ECKSTEIN O S, VISSER J, RODRIGUEZ-GALINDO C, et al. Clinical responses and persistent BRAF V600E+ blood cells in children with LCH treated with MAPK pathway inhibition [J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1691-1694.
- [32] KAZUKO K, MIHO M, NOBUHIRO S, et al. Nationwide retrospective review of hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory Langerhans cell histiocytosis [J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(1): 137-148.
- [33] VEYS P A, NANDURI V, BAKER K S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(5): 711-718.
- [34] 蒋家敏, 于洁. 儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(11): 60-63.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-02-16 修回日期:2020-04-17)