

МЕК-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Е.А. Бурцев, Г.О. Бронин

ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Контактные данные: Евгений Андреевич Бурцев burcev.evgeniy@yandex.ru

Введение. В последние годы накоплен большой опыт применения таргетной терапии различных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) с использованием ингибиторов серин-треонин киназы, кодируемой геном BRAF (BRAF-ингибиторов), у пациентов с мутацией V600E в гене BRAF. При этом отсутствуют опубликованные результаты использования ингибиторов пути митоген-активируемой протеинкиназы MAPK/внеклеточной сигнал-регулируемой киназы ERK (MEK-ингибиторов) у детей с ГКЛ с BRAF-негативными формами ГКЛ.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения MEK-ингибитора кобиметиниба у детей с рефрактерным к программной терапии ГКЛ, у которых отсутствует мутация BRAF V600E.

Материалы и методы. В исследование были включены 8 детей с различными формами ГКЛ, получавшие ранее программную химиотерапию по протоколу LCH-IV, у которых на фоне лечения или после его окончания отмечалась прогрессия основного заболевания. Оценка ответа на терапию проводилась в соответствии с международной шкалой Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1). Токсичность оценивали по критериям международной шкалы нежелательных побочных реакций Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.5.0).

Результаты. Полного ответа на проводимую терапию не было получено ни у одного пациента. Частичный ответ отмечался у 5 из 8 больных. Спустя 3 мес после окончания терапии у 1 пациента была отмечена прогрессия заболевания. Терапия была ассоциирована с высокой частотой возникновения побочных реакций.

Заключение. Кобиметиниб эффективен у BRAF V600E-негативных больных с рефрактерным течением ГКЛ. Ответ на проводимое лечение может быть отсрочен. Токсичность терапии носила дозозависимый характер, отмечалось ее исчезновение после коррекции дозы. Необходимо проведение дальнейших исследований в целях определения оптимальных дозировок, а также длительности проведения терапии.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, MEK-ингибиторы, кобиметиниб, таргетная терапия

Для цитирования: 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.

Информация об авторах

Е.А. Бурцев: врач-гематолог отделения ТКМ и ГСК ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>, SPIN-код: 7823-8533

Г.О. Бронин: к.м.н., доцент, врач-гематолог, заведующий отделением ТТКМ и ГСК ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ;

<https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>, SPIN-код: 6485-2648

Вклад авторов

Е.А. Бурцев: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Г.О. Бронин: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis

E.A. Burtsev, G.O. Bronin

Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia

Background. There are increasing data of targeted therapy efficacy of different types of Langerhans cell histiocytosis (LCH) with inhibitors of BRAF-specific serin-threonine kinase (BRAF-inhibitors) in cases with BRAF V600E mutation published last years. At the same time there are no published data of use of inhibitors of MAPK/ERK pathway (MEK-inhibitors) in pediatric patients with BRAF-negative forms of LCH. Purpose of the study is to evaluate efficacy and safety of MEK-inhibitor (cobimetinib) in eight pediatric BRAF V600E-negative refractory LCH patients.

Materials and methods. The study included 8 children with various forms of LCH. All patients received therapy according to the LCH-IV protocol and were diagnosed with progression of LCH during or after termination of the treatment. The response to the therapy was assessed in accordance with the international scale Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v.1.1). The assessment of the toxicity was performed in accordance with the international scale of Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.5.0).

Results. Complete response was not achieved in any patient. Partial response was established in 5 cases. One patient was diagnosed with disease progression in three months after termination of the therapy. The incidence of adverse events was high.

Conclusion. Cobimetinib therapy is effective in BRAF V600E-negative refractory pediatric LCH patients. The response to the treatment can be delayed. All cases of the toxicity were dose depended and successfully resolved after dose correction. Further research is needed to define duration of treatment and optimal dosage.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, MEK-inhibitors, cobimetinib, targeted therapy

For citation: Burtsev E.A., Bronin G.O. MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):42–7.

Information about the authors

E.A. Burtsev: Hematologist HSCT and BMT Department at Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>, SPIN-code: 7823-8533

G.O. Bronin: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Hematologist, Head of the HSCT and BMT Department at Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>, SPIN-code: 6485-2648

Authors' contributions

E.A. Burtsev: development of the concept and design of the article, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the data obtained, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

G.O. Bronin: development of the concept and design of the article, composing a resume, scientific editing 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, в основе которого лежат аномальная пролиферация и аккумуляция в органах и тканях патологических клеток Лангерганса, что приводит к повреждению и нарушению функции пораженных органов и систем органов [1]. Диагноз ГКЛ ставится на основе выявления дендритных клеток, позитивных к CD1a, CD-207 и S-100, при иммуногистохимическом исследовании [1].

Частота встречаемости ГКЛ в педиатрической популяции, по разным данным, составляет от 3 до 9 случаев на 1 млн [2]. Патогенез заболевания объединяет в себе черты аутоиммунного и неопластического процессов и был предметом научных дискуссий на протяжении длительного времени. Клиническая картина ГКЛ весьма разнообразна и включает как монофокальные формы заболевания, не требующие лечения, так и мультисистемные формы с высоким риском летального исхода [3–6].

Учитывая разнообразие клинических проявлений заболевания, подходы к его терапии длительное время не были стандартизованы. Первые попытки систематизировать подходы в терапии ГКЛ были предприняты в 1980-х годах в виде консолидации опыта отдельных стран, а также в рамках глобальных протоколов общества по изучению гистиоцитозов — Histiocyte society [7–10]. Итогом стало достижение 90 % 5-летней выживаемости среди группы больных с поражением органов риска (ОР) (печень, селезенка, гемопоэз) по результатам исследования LCH-III [11]. Однако ряд проблем оставался неразрешенным. Была выделена особая группа пациентов среди больных с мультисистемными формами заболевания, рефрактерная к проводимой терапии и обозначенная как группа «сверхвысокого риска», вопрос о терапии для данных пациентов оставался открытым [11, 12]. Кроме того, у ряда пациентов сохранялась вероятность реактивации основного заболевания, возникновения перманентных осложнений (несахарный диабет, неврологические дефициты), что свидетельствовало о неполном контроле за болезнью после прекращения программной терапии [13]. В 2010 г. было открыто исследование LCH-IV, включающее 7 различных клинических групп. В данном протоколе впервые в анализ

были включены группы с моносистемными формами заболевания, в отдельную форму выносились больные с поражением центральной нервной системы. В настоящее время данные LCH-IV не опубликованы, исследование активно, продолжается набор больных.

В 2010 г. были опубликованы результаты исследования G. Badalian-Very et al., которое показало наличие мутации V600E (замены валина на глутамин в 600-кодоне) гена *BRAF* в 57 % образцов больных с ГКЛ [14]. Чуть позже, в 2014 г., группой исследователей из Великобритании было показано наличие мутации в гене *MAP2K1* в 27,5 % случаев у пациентов с ГКЛ, у которых отсутствовала мутация V600E в гене *BRAF* (*BRAF*-негативный статус) [15]. Описанные выше мутации происходят в генах, кодирующих белки Ras/Raf/MEK/ERK-сигнального пути, вовлеченного в регуляцию процессов пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза [16]. Данные мутации выявляются при целом ряде онкологических заболеваний, таких как меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, различные формы глиом [17–20]. Для данной группы больных была разработана специальная таргетная терапия: ингибиторы серин-треонин киназы, кодируемой геном *BRAF* (*BRAF*-ингибиторы) и ингибиторы пути митоген-активируемой протеинкиназы *MAPK*/внеклеточной сигнал-регулируемой киназы *ERK* (MEK-ингибиторы). Введение данных препаратов в клиническую практику позволило качественно увеличить выживаемость у онкологических больных с рефрактерными формами заболеваний [21, 22].

В настоящее время среди MEK-ингибиторов наиболее активно используются препараты кобиметиниб и траметиниб, являющиеся селективными ингибиторами MEK1/2-киназ. Эффективность данных препаратов была показана на группах больных меланомой, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого [23–25]. Опыт использования MEK-ингибиторов у больных ГКЛ в настоящее время ограничен. Публикация E. Diamond et al. описывает 18 взрослых больных с различными формами гистиоцитарных заболеваний, получавших терапию кобиметинибом [26]. Ответ на лечение в данном исследовании составил 89 %. Однако данные об эффективности терапии MEK-ингибиторами у детей в настоящее время отсутствуют.

Материалы и методы

Всего в исследование были включены 8 детей (табл. 1). Медиана возраста на момент начала терапии составила 8,7 года. У всех пациентов, вошедших в исследование, отсутствовала *BRAF*-мутация и была проведена как минимум 1 линия терапии в рамках протокола LCH-IV. Три ребенка имели мультифосфорную форму заболевания без поражения ОР. Среди больных с монофосфорной формой ($n = 5$) у 4 детей отмечалось мультифокальное поражение костей, у 1 пациента — монофокальное поражение височной кости.

Таблица 1. Данные о пациентах, включенных в исследование

Table 1. Data on patients included in the study

№ пациента Patient's number	Возраст, годы Age, years	Объем поражения Site of involvement	Предшествующая терапия Previous treatment
1	13	Мультифокальное поражение костей Multifocal bone involvement	LCH-IV, прекращение химиотерапии в связи с развитием нейротоксичности на этапе поддерживающей терапии LCH-IV, therapy termination due to neurotoxicity
2	8	Мультифокальное поражение костей Multifocal bone involvement	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
3	16	Мультифокальное поражение костей Multifocal bone involvement	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
4	15	Монофокальное поражение височной кости Unifocal temporal bone involvement	LCH-IV, отсутствие эффекта после 2 инициальных курсов терапии Lack of response after 2 initial course according LCH-IV
5	5	Мультифокальное поражение костей, кожи Multifocal bone involvement, rash	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
6	5	Мультифокальное поражение костей, легких Multifocal bone involvement, lung	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
7	6	Мультифокальное поражение костей Multifocal bone involvement	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy
8	5	Мультифокальное поражение костей, легких Multifocal bone involvement, lung	LCH-IV, реактивация после окончания протокола LCH-IV, disease reactivation after completion of therapy

Препарат кобиметиниб назначался во всех случаях по решению врачебной комиссии по жизненным показаниям, учитывая прогрессию основного заболевания на фоне стандартной программной химиотерапии. Перед началом приема препарата родители пациентов подписывали информированное согласие на его применение.

Кобиметиниб назначался перорально в дозировке 1 мг/кг/сут. Дети старше 14 лет и/или весом более 40 кг получали полную дозировку кобиметиниба — 60 мг/сут. Во всех случаях препарат был назначен в виде монотерапии, курсами длительностью 3 нед с перерывами между курсами на 1 нед. Суммарная длительность терапии составила 6 мес.

Для оценки ответа на проводимую терапию у больных ГКЛ с поражением ОР в клинической практике обычно используется шкала DAS (disease activity score) [27]. Алгоритмы оценки пациентов с ГКЛ без поражения ОР в настоящее время не стандартизированы. Учитывая тот факт, что среди больных, включенных в исследование, подавляющее большинство наблюдалось с монофосфорным поражением костей скелета, использование шкалы DAS нецелесообразно, так как количество баллов в шкале DAS напрямую зависит

от числа пораженных систем органов. Используемые Histocyte society подходы определения статуса активности заболевания в контексте костных очагов также не оговаривают точные критерии ответа на терапию [7]. В нашем исследовании в целях оценки ответа на проводимую терапию использовалась рентгенологическая шкала Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v. 1.1) (табл. 2). Контрольные обследования, включавшие компьютерную томографию с последующей оценкой динамики, проводились на 1, 3 и 6-й месяцы от начала терапии, а также через 3 и 6 мес после окончания терапии (табл. 3).

Таблица 2. Критерии оценки ответа на терапию по шкале RECIST V1.1

Table 2. RECIST V1.1 criteria

Вид ответа Response type	Критерии Criteria
Полный ответ (ПО) Complete response (CR)	Исчезновение всех очагов Disappearance of all lesions
Частичный ответ (ЧО) Partial response (PR)	Уменьшение размеров очагов не менее чем на 30 % от предыдущего исследования Decrease of lesion's size $\geq 30\%$ from the previous evaluation
Прогрессия заболевания (ПЗ) Progressive disease (PD)	Увеличение размера очагов не менее чем на 20 % от наименьшего зарегистрированного показателя. Появление новых очагов Increase of lesion's size $\geq 20\%$ from the lowest detected size. Appearance of new lesions
Стабилизация заболевания (СЗ) Stable disease (SD)	Отсутствие критериев ЧО и ПЗ Lack of PR or PD criteria

Оценка токсичности терапии выполнялась в соответствии с международной стандартизированной шкалой Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.5.0) (табл. 4).

Таблица 3. Оценка ответа на терапию в соответствии со шкалой RECIST V1.1

Table 3. Response evaluation according RECIST v1.1

№ пациента Patient's number	Спустя 1 мес после начала терапии 1 month after initiation of therapy	Спустя 3 мес после начала терапии 3 months after initiation of therapy	Спустя 6 мес после начала терапии 6 months after initiation of therapy	Спустя 3 мес после отмены терапии 3 months after termination of therapy	Спустя 6 мес после отмены терапии 6 months after termination of therapy
1	ЧО PR	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
2	ЧО PR	C3 SD	C3 SD	ПЗ PD	C3 SD
3	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
4	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
5	C3 SD	ЧО PR	ЧО PR	C3 SD	C3 SD
6	C3 SD	ЧО PR	ЧО PR	C3 SD	C3 SD
7	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
8	C3 SD	ЧО PR	ЧО PR	C3 SD	C3 SD

Таблица 4. Оценка токсичности проводимой терапии в соответствии со шкалой CTCAE V5.0

Table 4. Toxicity evaluation according CTCAE V5.0

Нежелательное явление Adverse event	I, II степень (число пациентов) Grade 1, 2 (number of patient's)	III, IV степень (число пациентов) Grade 3, 4 (number of patient's)	Общая частота (число пациентов) Overall frequency (number of patient's)
Диарея Diarrhea	5	1	6
Электролитные нарушения Electrolyte disturbances	3	0	3
Тошнота/рвота Vomiting	1	0	1
Сыпь Rash	3	1	4
Анемия Anemia	0	0	0
Лейкопения Leukopenia	0	0	0
Гипоальбуминемия Hypoalbuminemia	0	0	0
Повышение щелочной фосфатазы Alkaline phosphatase elevation	1	0	0
Повышение трансаминаз Transaminitis	1	0	1
Повышение креатинкиназы Creatine kinase elevation	0	0	0
Абдоминальные боли Abdominal pain	1	0	1

Результаты

ПО на проводимую терапию в соответствии со шкалой RECIST v1.1 не было получено ни у одного ребенка. ЧО был получен в 5 из 8 случаев (см. табл. 3). При этом ЧО на проводимое лечение в первой контрольной точке (через 1 мес после начала терапии) был достигнут в 2 случаях. Во второй контрольной точке (через 3 мес после начала терапии) — в 3 случаях. Больных, сохранивших ЧО в двух контрольных точках и более, было 3 человека. ПЗ на фоне проводимой терапии не отмечалась ни у одного ребенка. При контрольном обследовании через 3 мес после окончания терапии у 1 пациентки были выявлены признаки ПЗ.

Больной была назначена пероральная терапия другим МЕК-ингибитором — траметинибом в дозировке 0,03 мг/кг/сут. При контрольном обследовании через 1 мес после начала терапии в состоянии ребенка отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров и регресса части литических очагов. В настоящее время терапия продолжена без серьезных побочных эффектов.

Частота возникновения побочных реакций в исследовании составила 6 случаев из 8. При этом наиболее часто встречалась диарея. Возникновение сыпи зафиксировано у 4 детей, а электролитные нарушения — в 3 случаях. Признаков гематологической

токсичности не отмечалось ни у одного больного. Большинство побочных реакций купировалось при коррекции дозировки препарата. При этом тяжелые побочные реакции (III, IV степени по шкале CTCAE v5.0) в виде сыпи и диареи, не проходящие на фоне коррекции дозировки на 25 % и 50 %, отмечались у 1 ребенка. После прекращения проводимой терапии наблюдалось купирование клинической симптоматики. В дальнейшем таргетная терапия была продолжена с использованием траметиниба в стандартной дозировке. Течение заболевания оставалось стабильным, признаков ПЗ не отмечалось, критерии ЧО не выполнялись.

Обсуждение

Полученные результаты исследования выглядят многообещающими. Отсутствие ПЗ на фоне проведения таргетной терапии МЕК-ингибиторами не оставляет сомнений в ее эффективности. Отсутствие ПО по данным оценки размеров литических очагов в костях по шкале RECIST v1.1 не связано с сохранением активности основного заболевания. Реконструкция дефектов костей после перенесенного ГКЛ может занять длительное время, а дефекты крупных костей могут сохраняться пожизненно, формируя так называемые перманентные осложнения, характерные для ГКЛ. В нашем исследовании при медиане

наблюдения в 16 мес после отмены таргетной терапии признаков перманентных осложнений не выявлено. Достижение ЧО к 3-му месяцу проводимой терапии подтверждает тот факт, что в некоторых случаях ответ может носить отсроченный характер. Клинический случай реактивации ГКЛ через 3 мес после прекращения терапии говорит о потенциальной недостаточности 6-месячной терапии кобиметинибом. Описанный случай тяжелой токсичности на фоне приема кобиметиниба, приведший к смене препарата, может быть связан с индивидуальной непереносимостью.

Заключение

Введение в клиническую практику таргетной терапии открывает новые горизонты в лечении ГКЛ. Использование МЕК-ингибиторов может быть вариантом 2-й линии терапии у больных с рефрактерным течением ГКЛ без поражения ОР. Оценка ответа на проводимую терапию у детей с ГКЛ без поражения ОР возможна в рамках шкалы RECIST V1.1.

В настоящее время в связи с малым количеством клинических данных не определена оптимальная длительность таргетной терапии. Необходимо проведение дальнейших исследований в целях оценки эффективности МЕК-ингибиторов с точки зрения профилактики развития перманентных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rodriguez-Galindo C., Allen C.E. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1319–31. doi: 10.1182/blood.201900093.
- Stålemark H., Laurencikas E., Karis J., Gavhed D., Fadeel B., Henter J.-I. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: A population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):76–81. doi: 10.1002/pbc.21504.
- Lahey M.E. Histiocytosis x—an analysis of prognostic factors. *J Pediatr*. 1975;87(2):184–9. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80576-2.
- Gadner H., Heitger A., Grois N., Gatterer-Menz I., Ladisch S. Treatment strategy for disseminated langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1994;23(2):72–80. doi: 10.1002/mpo.2950230203.
- Валиев Т.Т., Махонина Л.А., Ковригина А.М., Шолохова Е.Н., Тупицын Н.Н., Серебрякова И.Н., Менткевич Г.Л. Случай врожденного лангергансоподобного гистиоцитоза у ребенка раннего возраста. *Онкогематология*. 2011;6(2):19–22. doi: 10.17650/1818-8346-2011-6-2-19-22. [Valiev T.T., Makhonova L.A., Kovrigina A.M., Sholokhova E.N., Tupitsyn N.N., Serebryakova I.N., Mentkevich G.L. Case of congenital Langerhans cells histiocytosis in an infant. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2011;6(2):19–22. (In Russ.)].
- Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А., Финогонова Н.А., Тиганова О.А., Непокучицкая Н.В., Ковалева О.Л., Тимаков А.М., Фетисова Л.Я., Мотина А.Г., Луговой Л.И., Фукс О.Ю., Мальцева М.А., Томили И.Я., Чернов В.М., Минков М., Кондратчик К.Л., Румянцев А.Г. Результаты ретроспективного моноклонового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2009;88(4):33–40. [Volkova E.N., Bronin G.O., Vyisotskaya T.A., Finogenova N.A., Tiganova O.A., Nepokulchitskaya N.V., Kovaleva O.L., Timakov A.M., Fetisova L.Y., Motina A.G., Lugovoy L.I., Fuks O.Y., Malceva M.A., Tomilin I.Y., Chernov V.M., Minkov M., Kondratichik K.L., Rumyantsev A.G. Results of retrospective monoclonal study of Langerhans cell histiocytosis in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2009;88(4):33–40. (In Russ.)].
- Gadner H., Grois N., Arico M., Broadbent V., Ceci A., Jakobson A., Komp D., Michaelis J., Nicholson S., Potschger U., Pritchard J., Ladisch S. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2001;138(5):728–34. doi: 10.1067/mpd.2001.111331.
- Gadner H., Grois N., Potschger U., Minkov M., Arico M., Braier J., Broadbent V., Donadieu J., Henter J.-I., McCarter R., Ladisch S. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*. 2007;111(5):2556–62. doi: 10.1182/blood-2007-08-106211.
- Gadner H., Minkov M., Grois N., Potschger 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. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006–14. doi: 10.1182/blood-2012-09-455774.
- Minkov M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *Pediatric Drugs*. 2011;13(2):75–86. doi: 10.2165/11538540-000000000-00000.
- Minkov M. An update on the treatment of pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis through pharmacotherapy. *Exp Opin Pharmacother*. 2018;19(3):233–42. doi: 10.1080/14656566.2018.1429405.
- Минков М. Эволюция лечения детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):107–20. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-107-120. [Minkov M. Evolution of treatment of children with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2021;100(3):107–20. (In Russ.)].
- Minkov M. Langerhans cell histiocytosis: pragmatic empirism on the road to rational cure. *Exp Opin Pharmacother*. 2012;13(12):1671–3. doi: 10.1517/14656566.2012.698612.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V., Arold S.T., Imielinski M., Theurillat J.-P., Nickerson E., Auclair D., Liren 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., Stemle-Hale K., Chen G., Noble M., Meyerson M., Ladbury J.E., Davies M.A., Gershenwald J.E., Wagner S.N., Hoon D.S.B., Shadendorf 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.
19. 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.
20. 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/.
21. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., Hogg D., Lorigan P., Lebbe C., Jouary T., Schadendorf D., Ribas A., O'Day S.J., Sosman J.A., Kirkwood J.M., Eggermont A.M.M., Dreno B., Nolop K., Li J., Nelson B., Hou J., Lee R.J., Flaherty K.T., McArthur G.A. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Eng J Med*. 2011;364(26):2507–16. doi: 10.1056/nejmoa1103782.
22. Ribas A., Daud A., Pavlick A.C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O., Gajewski T.F., Puzanov I., Wongchenko M., Rooney I., Hsu J.J., Yan Y., Park E., McArthur G.A. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):46–53. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-18-4180.
23. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Maio M., Mondala M., Demidov L., Stroyakovskiy D., Thomas L., Gruz-Merino L., Dutriaux C., Garbe C., Sovak M.A., Chang I., Choong N., Hack S.P., McArthur G.A., Ribas A. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Eng J Med*. 2014;371(20):1867–76. doi: 10.1056/nejmoa1408868.
24. Gong S., Xu D., Zhu J., Zou F., Peng R. Efficacy of the MEK Inhibitor Cobimetinib and its Potential Application to Colorectal Cancer Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(2):680–93. doi: 10.1159/000490022.
25. Han J., Liu Y., Yang S., Wu X., Li H., Wang Q. MEK inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):1. doi: 10.1186/s13045-020-01025-7.
26. Diamond E.L., Durham B.H., Ulaner G.A., Drill E., Buthorn J., Ki M., Bitner L., Cho H., Young R.J., Francis J.H., Rampal R., Lacouture M., Brody L.A., Ozkaya N., Dogan A., Rosen N., Lasonos A., Abdel-Wahab O., Hyman D.M. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature*. 2019;567(7749):521–4. doi: 10.1038/s41586-019-1012-y.
27. Donadieu J., Piguat C., Bernard F., Barkaoui M., Ouache M., Bertrand Y., Thomas C. A New clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(7):770–6. doi: 10.1002/pbc.20160.

Статья поступила в редакцию: 20.03.2022. Принята в печать: 15.04.2022.

Article was received by the editorial staff: 20.03.2022. Accepted for publication: 15.04.2022.