

Подходы к терапии мультисистемной формы ювенильной ксантогранулемы с поражением центральной нервной системы

М.В. Натрусова¹, Е.А. Бурцев², Н.В. Бронина², Д.С. Осипова³, Д.А. Евсеев³, Е.В. Селивёрстова², Г.О. Бронин², М.А. Масчан^{2,3}, Э.В. Кумирова²

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Глеб Олегович Бронин gleb-bronin@ya.ru

Актуальность. Ювенильная ксантогранулема (ЮКГ) является наиболее распространенной формой нелангергансоклеточных гистиоцитозов. Кожные формы заболевания спонтанно регрессируют в течение нескольких лет, в то время как системные формы ЮКГ требуют проведения специфической терапии и могут представлять угрозу для жизни пациентов. Ввиду отсутствия единого подхода к лечению мультисистемных форм ЮКГ вопрос эффективной тактики терапии остается нерешенным. Наиболее часто используют схемы полихимиотерапии (ПХТ) для лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ). В связи с развитием представления о молекулярно-генетической характеристике ЮКГ, а именно ведущем значении мутаций MEK-ERK сигнального пути в патогенезе ЮКГ, все чаще для ее лечения рассматриваются таргетные препараты, а именно BRAF- и MEK-ингибиторы.

Клинические случаи. Нами представлены 2 случая мультисистемной формы ЮКГ с поражением центральной нервной системы (ЦНС). У первой пациентки с поражением ЦНС и кожи проводилась ПХТ, разработанная для лечения мультисистемного ГКЛ, с достижением ответа AD better (active disease better, активное заболевание с признаками улучшения). У второй пациентки с поражением головного мозга, легких, костей и надпочечника выполнялась комбинированная таргетная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами (вемурафениб и кобиметиниб), что позволило достичь статуса NAD (non active disease, отсутствие признаков активности заболевания).

Заключение. Мультисистемная форма ЮКГ с поражением ЦНС — редкое онкологическое заболевание, терапия которого не разработана. В настоящее время в связи с развитием представлений о патогенезе заболевания и внедрением технологии молекулярно-генетического профилирования стало возможным получать ответ NAD при использовании таргетной терапии ЮКГ.

Ключевые слова: ювенильная ксантогранулема, нелангергансоклеточный гистиоцитоз, таргетная терапия, BRAF-ингибитор, MEK-ингибитор, вемурафениб, кобиметиниб

Для цитирования: Натрусова М.В., Бурцев Е.А., Бронина Н.В., Осипова Д.С., Евсеев Д.А., Селивёрстова Е.В., Бронин Г.О., Масчан М.А., Кумирова Э.В. Подходы к терапии мультисистемной формы ювенильной ксантогранулемы с поражением центральной нервной системы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):41–8.

Информация об авторах

М.В. Натрусова: врач-ординатор по специальности «детская онкология» РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: maryvit14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>

Е.А. Бурцев: врач-гематолог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

Н.В. Бронина: врач-невролог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: Nata-dim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

Д.С. Осипова: врач клинко-лабораторной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d_ossipova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9968-9332>

Д.А. Евсеев: врач-аллерголог-иммунолог отделения детской гематологии/онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmitryevseev1991@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Е.В. Селивёрстова: к.м.н., врач-рентгенолог Морозовской ДГКБ, e-mail: eselivers@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9528-3431>

Г.О. Бронин: к.м.н., доцент, заведующий отделением ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: gleb-bronin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

М.А. Масчан: д.м.н., профессор, врач-гематолог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, заместитель генерального директора — директор Института молекулярной и экспериментальной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mmaschan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Вклад авторов

М.В. Натрусова: концепция и дизайн статьи, формирование статьи и ее написание, стратегия лечения

Е.А. Бурцев, Д.А. Евсеев: формирование статьи и ее написание, стратегия лечения

Н.В. Бронина: подготовка визуализации пациентов, формирование статьи и ее написание

Д.С. Осипова: проведение молекулярно-генетических исследований и интерпретация результатов

Е.В. Селивёрстова: проведение, интерпретация описания МРТ, МСКТ, подготовка коллекции иллюстративного материала с комментариями

Г.О. Бронин: концепция и дизайн статьи, научное и литературное редактирование статьи, стратегия лечения

М.А. Масчан, Э.В. Кумирова: научное и литературное редактирование статьи, стратегия лечения

Approaches to the treatment of a multisystem form of juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesion

M.V. Natrusova¹, E.A. Burtsev², N.V. Bronina², D.S. Osipova¹, D.A. Evseev³, E.V. Seliverstova², G.O. Bronin², M.A. Maschan^{2,3}, E.V. Kumirova²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

²Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Relevance. Juvenile xanthogranuloma (JXG) is the most common form of non-Langerhans cell histiocytic disorder. Cutaneous forms of the disease spontaneously regress within a few years, while systemic forms of JXG require treatment and may pose a threat to the lives of patients. Due to the lack of unified approach to the treatment of multisystem forms of JXG, the question of effective therapy tactics remains unresolved. The most common approach is to use Langerhans cell histiocytosis (LCH) treatment regimens for JXG. With the understanding of the leading role of mutations in the MEK-ERK signaling pathway in the pathogenesis of JXG, targeted therapy, BRAF- and MEK-inhibitors, are increasingly being considered in the treatment of JXG.

Clinical cases. We present two cases of multisystem JXG with central nervous system (CNS) lesions. The first patient with CNS and skin lesions was treated with chemotherapy, developed for the treatment of multisystem LCH, which allowed us to obtain an effect "active disease better" (AD better). The second JXG patient with brain, lungs, bones, and adrenal gland lesions, combined targeted therapy with BRAF- and MEK-inhibitors, vemurafenib and cobimetinib, resulted in a "non active disease" (NAD) effect.

Conclusion. Multisystem form of JXG with CNS involvement is a rare oncological disease, the therapy of which has not been developed. With the introduction of molecular genetic profiling technology, it became possible to obtain NAD effect using targeted therapy.

Key words: juvenile xanthogranuloma, non-Langerhans cell histiocytosis, targeted therapy, BRAF-inhibitor, MEK-inhibitor, vemurafenib, cobimetinib

For citation: Natrusova M.V., Burtsev E.A., Bronina N.V., Osipova D.S., Evseev D.A., Seliverstova E.V., Bronin G.O., Maschan M.A., Kumirova E.V. Approaches to the treatment of a multisystem form of juvenile xanthogranuloma with central nervous system lesion. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):41–8.

Information about the authors

M.V. Natrusova: Resident Doctor specializing in "Pediatric Oncology" at the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: maryvit14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>

E.A. Burtsev: Hematologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: burcev.evgeniy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

N.V. Bronina: Neurologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: Nata-dim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>

D.S. Osipova: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d_ossipova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9968-9332>

D.A. Evseev: Allergist-Immunologist Department of Pediatric Hematology/Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmitryevseev1991@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

E.V. Seliverstova: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Department of Radiation Diagnostics at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, eselivers@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-9528-3431>

G.O. Bronin: Cand. of Sci. (Med.), Docent, Head of Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: gleb-bronin@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

M.A. Maschan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Hematologist Department of HSCT at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Deputy General Director — Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mmaschan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Authors' contributions

M.V. Natrusova: the concept and design of the article, writing the text of the article, the treatment strategy

E.A. Burtsev, D.A. Evseev: writing the text of the article, treatment strategy

N.V. Bronina: preparation of visualization of patients, writing the text of the article

D.S. Osipova: conducting molecular genetics research and its interpretation

E.V. Seliverstova: conducting, interpreting the description of MRI, MSCT, preparing a collection of illustrative material with comments

G.O. Bronin: concept and design of the article, scientific and literary editing of the article, treatment strategy

M.A. Maschan, E.V. Kumirova: scientific and literary editing of the article, treatment strategy

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

Финансирование. Исследование было частично поддержано Российским научным фондом (РНФ) грант № 22-15-00450 (М.А. Масчан, Д.А. Евсеев, Е.В. Райкина, Д.С. Осипова). / **Funding.** The study was partially supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant No. 22-15-00450 (M.A. Maschan, D.A. Evseev, E.V. Raykina, D.S. Osipova).

Ювенильная ксантогранулема (ЮКГ) является наиболее распространенной формой нелангерганско-клеточного гистиоцитоза (НЛКГ) [1]. В 75% случаев ЮКГ проявляется на первом году жизни, чаще у мальчиков, причем 15–20 % пациентов имеют врожденные формы [2, 3].

ЮКГ в большинстве случаев характеризуется кожными проявлениями, которые регрессируют в возрасте 3–6 лет [4]. Кожную форму ЮКГ, согласно современной классификации, относят к НЛКГ с поражением кожи и слизистых оболочек [5]. Однако в редких случаях ЮКГ может проявляться вовлечени-

ем глаз, печени, костей, а также центральной нервной системы (ЦНС) [5, 6]. Поражение ЦНС представляет опасность для жизни и требует быстрой диагностики и начала лечения.

Превалирующую роль в терапии внекожных проявлений занимает хирургическое лечение с дальнейшей химиотерапией. В некоторых случаях хирургическое лечение невозможно, в связи с чем встает вопрос об эффективной и безопасной терапии для пациентов с внекожными проявлениями при системной форме ЮКГ. Однако общепринятой схемы для ее лечения не существует. Наиболее часто, по данным литературы, для лечения ЮКГ используются схемы полихимиотерапии (ПХТ) гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ) [7, 8].

По современным представлениям, ЮКГ является неопластическим заболеванием, связанным с развитием мутаций MEK-ERK-сигнального пути [5]. В настоящее время активно обсуждается предположение о различном патогенезе кожной формы и мультисистемной формы ЮКГ [9]. В отличие от кожной формы ЮКГ, при которой отмечаются единичные случаи мутации *BRAF V600*, для системной формы ЮКГ с поражением ЦНС более чем в 50 % случаев отмечается ее наличие [9]. Кроме того, в литературе описаны данные о наличии мутаций *ARAF* ($\approx 18\%$), *NRAS* и *KRAS* ($\approx 18\%$), а также единичные случаи *PIK3CA*, *PI3KD* и *NF1* при ЮКГ (рис. 1) [10, 11]. Активация MAP-киназного MEK-ERK-сигнального пути приводит к активизации нижестоящих факторов транскрипции, регулирующих дифференцировку, пролиферацию и апоптоз [12].

С учетом имеющихся данных о ведущем значении в патогенезе заболевания мутаций MEK-ERK-сигнального пути можно рассмотреть вопрос о применении для терапии системной формы ЮКГ препаратов BRAF- и MEK-ингибиторов. Первые данные об эффективности BRAF-ингибитора вемурафениба при гистиоцитарных заболеваниях были получены при его применении у пациентов с ГКЛ с мутацией *BRAF V600E* [12–14].

Кроме того известно, что у пациентов с *BRAF*-негативным статусом могут иметь место мутации в других генах, кодирующих белки MEK-ERK-сигнального пути [15]. В связи с этим некоторые исследователи рекомендуют пациентам с ГКЛ с отсутствием мутации *BRAF V600* терапию MEK-ингибиторами (рис. 2), что также может быть актуально и в лечении ЮКГ [15].

Клинический случай № 1

У девочки А. безотягощенной наследственности, раннее развитие по возрасту, с 3 лет отмечаются жалобы на синкопальные состояния, с 7 лет жалобы на полиморфную папулезную сыпь желтого цвета на коже головы, вокруг глаз, которая в дальнейшем распространилась на все тело (рис. 3).

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» впервые для обследования родители девочки обратились через год

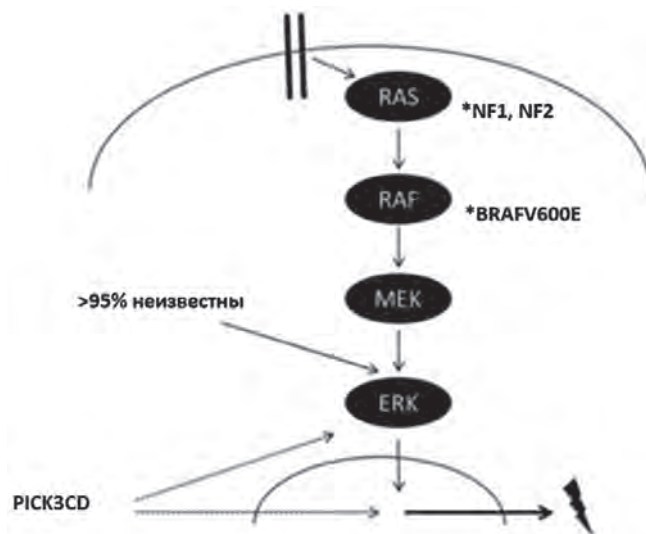


Рис. 1. Мутации, характерные для ЮКГ, и их потенциальное взаимодействие с активацией ERK (адаптировано с изменениями из [10]). Примечание: RAS – семейство киназ RAS (rat sarcoma); RAF – киназы семейства RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma); MEK – киназы семейства MEK (MAPK-kinase/ERK-kinase); ERK – киназы семейства ERK (extracellular signal-regulated MAP-kinase); NF1, NF2 – мутации в генах, кодирующие RAS-специфический активирующий белок; BRAF V600E – мутация в гене BRAF; PICK3CD – мутация в гене PICK3CD (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit delta)

Fig. 1. Mutations characteristic of JXG and their potential interaction with ERK activation (adapted with changes from [10]). Note: RAS – RAS (rat sarcoma) family kinases; RAF – RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma) family kinases; MEK – MEK (MAPK-kinase/ERK-kinase) family kinases; ERK – ERK (extracellular signal-regulated MAP-kinase) family kinases; NF1, NF2 – mutations in genes encoding a RAS-specific activating protein; BRAF V600E – mutation of the BRAF gene; PICK3CD – mutation of the PICK3 gene (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit delta)

от момента появления первых элементов кожной сыпи в связи с развитием жажды и полиурии. По результатам обследования верифицирован центральный несахарный диабет. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга была выявлена картина многоочагового поражения ЦНС (рис. 4). Патологии других органов и систем отсутствовали.

Проводилась дифференциальная диагностика с туберозным склерозом, нейрофиброматозом, папилломатозом. Выполнена операция – открытая микрохирургическая биопсия правой лобной доли головного мозга с нейронавигацией. При гистологическом исследовании выявлены скопления пенистых гистиоцитов с примесью гигантских многоядерных клеток по типу клеток Тугона, небольшое количество лимфоцитов и эозинофилов. При иммуногистохимическом исследовании (ИГХ) в клетках образования отмечалась экспрессия CD68, отсутствие экспрессии S100, Langerin, CD1a, экспрессия CD117 в рассеянных немногочисленных тучных клетках. По результатам биопсии установлен диагноз: ЮКГ, мультисистемная форма с поражением кожи и ЦНС. По результатам проведенного молекулярно-генетического исследования этого биоптата (секвенирование по Сэнгеру) мутации *BRAF V600* не обнаружено.

С учетом имеющихся литературных данных в качестве терапии мультисистемной формы ЮКГ для пациентки была выбрана ПХТ по схеме инициального курса 1

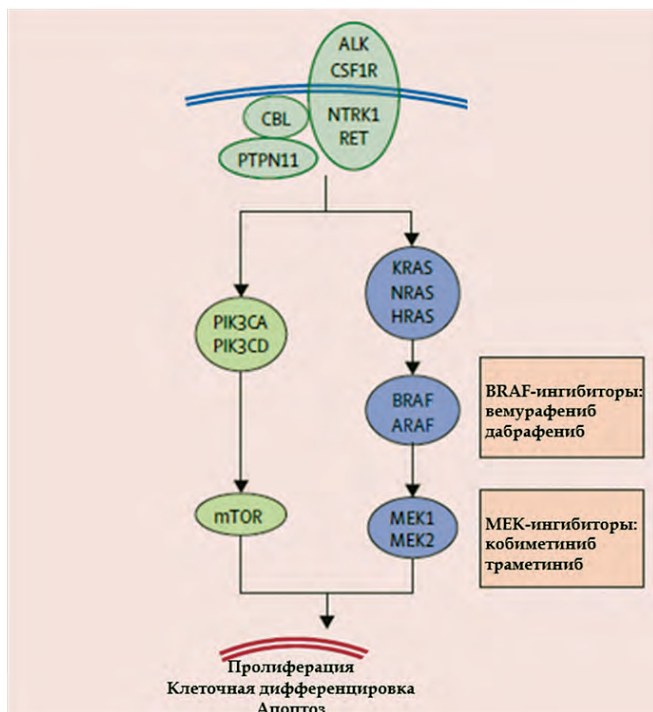


Рис. 2. MEK-ERK-киназный сигнальный путь и его ингибиторы (адаптировано с изменениями из [15]). Примечание: ALK (anaplastic lymphoma kinase) — киназа анапластической лимфомы; CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor) — рецептор колониестимулирующего фактора 1; NTRK1 (neurotrophic tyrosine kinase receptor) — нейротрофная рецепторная тирозинкиназа 1; RET (REarranged during Transfection) — протоонкоген RET; CBL (Casitas B-lineage Lymphoma) — ген, кодирующий белок CBL; PTPN11 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11) — ген протеинтирозинфосфатазы нерецепторного типа 11; KRAS, NRAS, HRAS — киназы семейства RAS (rat sarcoma); BRAF, ARAF — киназы семейства RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma); MEK1, MEK2 — киназы семейства MEK (MAPK-kinase/ERK-kinase); PIK3CA, PIK2CD (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit subunit alpha and delta) — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа, каталитическая субъединица альфа и дельта; mTOR (mammalian target of rapamycin) — протеинкиназа mTOR

Fig. 2. MEK-ERK kinase signaling pathway and its inhibitors (adapted with changes from [15]). Note: ALK — anaplastic lymphoma kinase; CSF1R — colony stimulating factor 1 receptor; NTRK1 — neurotrophic tyrosine kinase receptor; RET (REarranged during Transfection) — RET proto-oncogene; CBL (Casitas B-lineage Lymphoma) — gene encoding the CBL protein; PTPN11 — tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11; KRAS, NRAS, HRAS — kinases of the RAS family (rat sarcoma); BRAF, ARAF — RAF family kinases (rapidly accelerated fibrosarcoma); MEK1, MEK2 — kinases of the MEK family (MAPK-kinase/ERK-kinase); PIK3CA, PIK2CD — phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit subunit alpha and delta; mTOR (mammalian target of rapamycin) — mTOR protein kinase

(винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно 1 раз/нед + преднизолон 40 мг/м²/сут внутрь ежедневно с постепенным снижением дозы с 4-й недели, всего 6 нед) [7, 8]. Курс ПХТ пациентка перенесла удовлетворительно. Отмечалась редукция старых и отсутствие появления новых папулонодулярных образований. По данным МРТ головного мозга после 1-го инициального курса отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров множественных очагов в белом веществе большого мозга, коре и подкорковых ядрах на 1–4 мм — до 1–2 мм. Статус активности заболевания оценивался в соответствии с критериями Histocyte Society как сохранение активности заболевания с признаками улучшения (active disease better, AD better) [18].

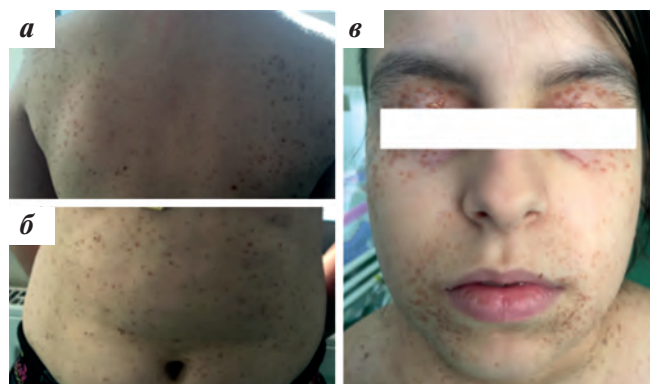


Рис. 3. ЮКГ: поражение кожи спины (а), живота (б) и лица (в). Фото использованы с разрешения законных представителей пациента

Fig. 3. JXG: skin lesions on the back (a), abdomen (b) and face (v). All photos are used with the permission of the legal representatives of patient

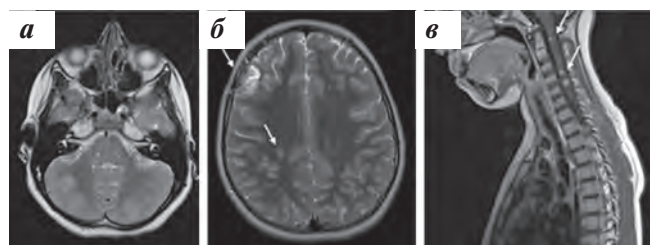


Рис. 4. МРТ головного и спинного мозга до начала лечения. На аксиальных проекциях в режиме Т2-взвешенных изображений (ВИ) (а, б) наблюдаются множественные очаги гиперинтенсивного МР-сигнала в веществе больших полушарий головного мозга и мозжечке. В сагиттальной проекции в режиме Т1-ВИ (в) с контрастным усилением — очаговые изменения МР-сигнала на уровне С1, С4–С5, характерные для ЮКГ

Fig. 4. MRI of the brain and spinal cord before treatment. On axial projections in T2 weighted imaging (WI) mode (a, б), multiple foci of hyperintense MR signal are observed in the substance of the cerebral hemispheres and cerebellum. In the sagittal projection in the T1WI mode (в) with contrast enhancement — focal changes in the MR signal at the level of C1, C4–C5, characteristic of JXG

Инициальный курс 2 (винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно 1 раз/нед + преднизолон 40 мг/м²/сут внутрь в течение 3 дней после каждого введения винбластина, всего 6 нед) пациентка перенесла удовлетворительно. Отмечалась дальнейшая положительная динамика (статус активности AD better) [18]. Произошло нивелирование кожных очагов, отмечена стабилизация размеров очагов в головном мозге.

Поддерживающая терапия проводилась по схеме: винбластин 6 мг/м² внутривенно струйно 1 раз в 3 нед + преднизолон 40 мг/м²/сут внутрь в течение 5 дней после каждого введения винбластина и 6-меркаптопурин 50 мг/м²/сут внутрь, закончена через 26 мес от начала инициального курса 1. За все время наблюдения токсичности ПХТ не отмечалось.

К моменту окончания поддерживающей терапии была зафиксирована стабилизация размеров очагов на МРТ головного мозга, статус активности определялся как активное заболевание с признаками стабилизации (active disease stable, AD stable) [18]. На контрольной МРТ головного мозга через 32 мес от начала проведения ПХТ (рис. 5) была отмечена положительная динамика в виде снижения интенсивности накопления ранее описанных патологических очагов: в правой лобной доле максималь-

ные размеры в аксиальной плоскости $5,5 \times 4$ мм (ранее 7×5 мм); в структуре хвостатого ядра слева признаки патологического накопления контрастного вещества (КВ) убедительно не определяются; образование на дне переднего рога правого бокового желудочка не накапливает КВ в отличие от предыдущего исследования, отмечено полное исчезновение очагов в спинном мозге.

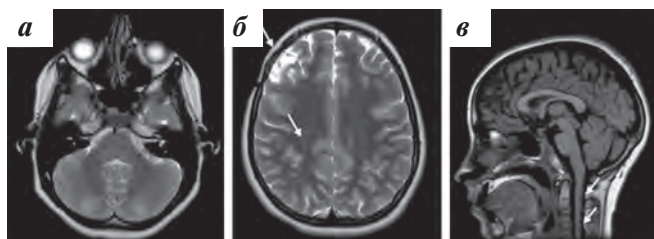


Рис. 5. МРТ головного мозга через 32 мес от начала лечения. В аксиальной проекции, в режиме Т2-ВИ (а, б) отмечается уменьшение количества очагов в веществе головного мозга. В сагиттальной проекции, в режиме Т1-ВИ с контрастным усилением — регресс ранее выявленных очагов в спинном мозге (в)

Fig. 5. MRI of the brain 32 months after the start of treatment. In the axial projection, in the T2WI mode (a, b), a decrease in the number of foci in the brain substance is noted. In the sagittal projection, in T1WI mode with contrast enhancement — regression of previously identified lesions in the spinal cord (c)

Клинический случай № 2

Девочка Б., от первой беременности, первых самопроизвольных родов на сроке 41 неделя в головном предлежании, околоплодные воды зеленые, 7/8 баллов по шкале Апгар, вес 2980 г, рост 50 см. Из анамнеза известно, что беременность протекала на фоне табакокурения. На сроке 27–28 недель выявлено инфицирование *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma parvum*, *Trichomonas vaginalis*. На сроке 35 недель отмечались отеки беременных. При рождении у девочки по данным МРТ головного мозга было диагностировано объемное образование головного мозга размерами $53 \times 42 \times 40$ мм с признаками распада в области пирамиды правой височной кости с распространением в заднюю черепную ямку, подвисочную ямку, мягкие ткани шеи, выраженная компрессия правой гемисферы мозжечка, дислокация ствола влево (рис. 6). В неврологическом статусе отмечался правосторонний прозопаз IV–V степени по House–Brackmann, левосторонняя пирамидная недостаточность.

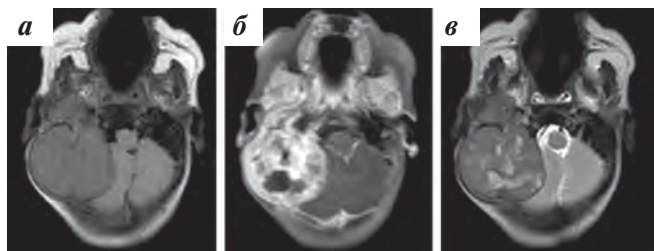


Рис. 6. МРТ головного мозга на 21-й день жизни. Многоузловое образование в области пирамиды правой височной кости размерами $53 \times 42 \times 40$ мм: а — Т2 FLAIR; б — Т1-ВИ; в — Т2-ВИ

Fig. 6. MRI of brain on the 21st day of life. Multinodular tumorous lesion in the pyramid of temporal bone right, sized $53 \times 42 \times 40$ mm: а — T2 FLAIR; б — T1WI; в — T2WI

При дообследовании у девочки по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки отмечались участки гиповентиляции сегментов верхних долей, участки перибронхиальной консолидации на уровне сегментов нижних долей (рис. 7).

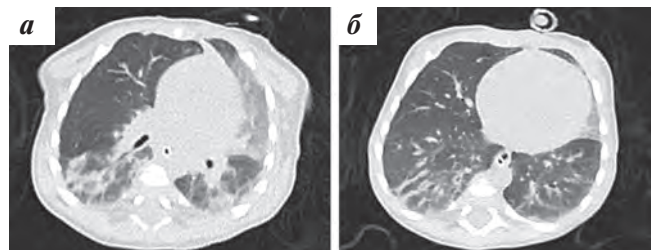


Рис. 7. КТ органов грудной клетки на первом месяце жизни: а — гиповентиляция верхних долей, больше слева; б — участки перибронхиальной консолидации на уровне сегментов нижних долей

Fig. 7. Chest CT in the age of 1 month: а — hypoventilation of upper lobes, more on the left; б — sites of peribronchial consolidation in the lower lobes

По данным КТ костей таза были выявлены множественные очаги деструкции размерами от $1,5$ до 12×5 мм с четкими неровными контурами, а также проксимальных отделов бедренных костей размерами от $1,5$ до 12×5 мм (рис. 8).

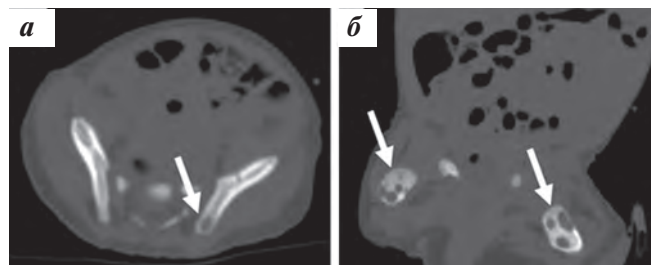


Рис. 8. КТ костей таза на первом месяце жизни: а — очаг деструкции размерами 4×6 мм на уровне задней верхней ости левой подвздошной кости; б — множественные очаги и фокусы деструкции проксимальных отделов бедренных костей размерами от $1,5$ до 12×5 мм

Fig. 8. CT pelvis in the age of 1 month: а — lytic lesion sized 4×6 mm on the level of the left spina iliaca posterior superior; б — multiple lytic lesions in the proximal parts of femurs sized from 1.5 to 12×5 mm

По данным ИГХ участка опухоли из наружного слухового прохода клетки опухолевого инфильтрата имели гистиоцитарный иммунофенотип, выявлена экспрессия CD68, CD4, CD14, Lysozyme, CD 163, Vimentin, LMO2, INI1. Отсутствовала экспрессия CD30, ALK, CD31, CD117, TRK, Desmin, SMA, Calponin, CD33, MPO, CD 23, CD 21, TdT, CD 33, ERG, CD7. На основании данных проведенных обследований девочке поставлен диагноз: ЮКГ, мультисистемная форма с поражением головного мозга, легких, костей (черепа, костей таза, бедренных костей и правой плечевой кости), надпочечника.

Учитывая гигантские размеры опухоли, смещение срединных структур головного мозга по данным МРТ, неврологическую симптоматику, прогноз для жизни расценивался как крайне неблагоприятный. В целях «терапии спасения» был проведен курс ПХТ CdA/ARA-C (2-хлордезоксиденозин (кладрибин) $0,2$ мг/кг/сут внутривенно в дни 1–5 + цитозин-арабинозид (цитарабин) 100 мг/м²/сут внутривенно), расчет

дозы кладрибина проводился с учетом веса пациентки менее 10 кг. ПХТ девочка перенесла удовлетворительно, токсичности не отмечено. По результатам контрольного обследования после проведенного курса ПХТ по данным МРТ отмечена прогрессия заболевания, статус «активное заболевание с признаками ухудшения» (active disease (AD) worse, AD worse) в виде увеличения объемного образования на 30 % (рис. 9) [18]. В связи с имеющимися литературными данными о спектре встречающихся мутаций MEK-ERK-сигнального пути при ЮКГ было принято решение о начале эмпирической специфической таргетной терапии препаратом вемурафениб в дозе 20 мг/кг/сут внутрь [10, 11]. Получено согласие законного представителя на применение препарата “off-label”, решение о назначении препарата одобрено врачебной комиссией.

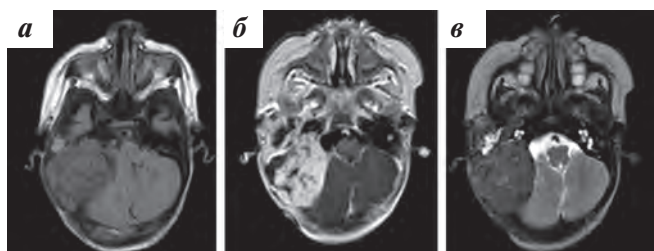


Рис. 9. МРТ головного мозга после курса ПХТ CdA/ARA-C. Сохраняется массивное многоузловое образование в области пирамиды правой височной кости размерами 58 × 44 × 47 мм: а – T2 FLAIR; б – T1-BI; в – T2-BI

Fig. 9. MRI of brain after CdA/Ara-C course. The multinode lesion in the pyramid of right temporal bone persists sized 58 × 44 × 47 mm: а – T2 FLAIR; б – T1WI; в – T2WI

Через 14 дней от начала терапии ввиду отсутствия положительной динамики по очагу в головном мозге по данным МРТ (рис. 10) принято решение о переходе к комбинированной терапии вемурафениб + кобиметиниб (вемурафениб 20 мг/кг/сут внутрь длительно, кобиметиниб 1 мг/кг/сут внутрь по схеме: 3 нед прием, 1 нед – пауза) для блокирования MEK-ERK-сигнального пути на более высоком уровне. Получено согласие законного представителя на применение препарата кобиметиниб в комбинации с вемурафенибом “off-label”, решение о назначении препаратов одобрено врачебной комиссией.

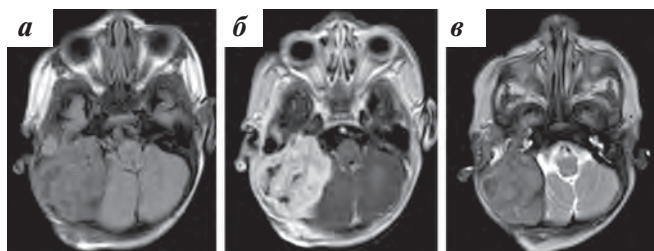


Рис. 10. МРТ головного мозга через 14 дней от начала терапии вемурафенибом. Сохраняется массивное многоузловое образование в области пирамиды правой височной кости размерами 58 × 44 × 47 мм: а – T2 FLAIR; б – T1-BI; в – T2-BI

Fig. 10. MRI of brain 14 days after start of vemurafenib treatment. The massive multilobe lesion in the pyramid of right temporal bone persists sized 58 × 44 × 47 mm: а – T2 FLAIR; б – T1WI; в – T2WI

Через 2 мес после начала комбинированной терапии у ребенка по результатам контрольного обследования наблюдалась положительная динамика в виде полного ответа очага в головном мозге, уменьшения компрессионно-дислокационного синдрома (рис. 11). Достигнут статус активности NAD (non active disease, отсутствие признаков активности заболевания) [18]. На этом этапе был получен результат высокопроизводительного секвенирования биоптата. У девочки во 2-м экземе гена HRAS обнаружена замена нуклеотида с.37G>A, приводящая к замене аминокислоты р.(Gly13Ser).

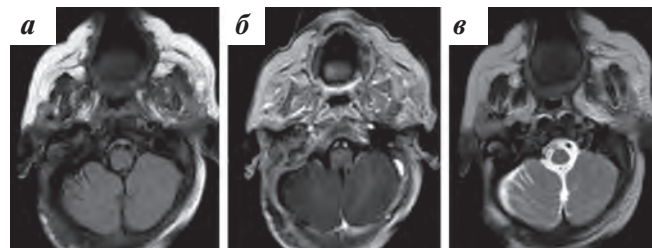


Рис. 11. МРТ головного мозга через 2 мес после начала комбинированной терапии вемурафениб + кобиметиниб. Многоузловое образование в области пирамиды правой височной кости не определяется: а – T2 FLAIR; б – T1-BI; в – T2-BI

Fig. 11. MRI of brain 2 months after start of vemurafenib + cobimetinib combination treatment. The massive multilobe lesion in the pyramid of right temporal bone disappeared: а – T2 FLAIR; б – T1WI; в – T2WI

Через 8 мес от начала комбинированной терапии вемурафениб + кобиметиниб ввиду сохранения полного ответа на проводимую терапию и высокую частоту рецидивов после отмены молекулярно-направленной терапии у пациентов с ГКЛ [19] девочке в целях консолидации проведен повторный курс ПХТ CdA/ARA-C, который пациентка перенесла удовлетворительно.

После окончания курса ПХТ была продолжена комбинированная таргетная терапия (вемурафениб + кобиметиниб) длительно 1 год с последующей отменой. Токсичности проводимого лечения на всех этапах отмечено не было.

В настоящий момент, через 14 мес от начала комбинированной терапии, по данным контрольного обследования – очаг в головном мозге на МРТ не визуализируется, отсутствует специфическое поражение легких на КТ (рис. 12). У девочки сохраняется правосторонний прозопаз I–II степени по House–Brackmann. Общая продолжительность комбинированной таргетной терапии составила 1 год, в настоящий момент лечение завершено, сохраняется полный ответ от лечения, проводится динамическое наблюдение.

Обсуждение

В то время как кожная форма ЮКГ не требует лечения ввиду спонтанной регрессии новообразований в течение нескольких лет [4], терапия мультисистемной формы ЮКГ с внекожными поражениями представляет большую трудность. Выбор тактики лечения при мультисистемной форме ЮКГ должен исходить из оценки распространенности патологического процесса и анализа хирургических факторов

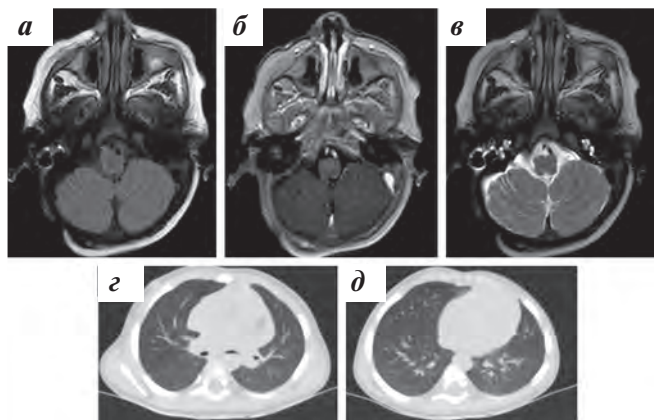


Рис. 12. МРТ головного мозга и КТ органов грудной клетки после окончания комбинированной таргетной терапии вемурафениб + кобиметиниб: а – T2 FLAIR; б – T1-ВИ; в – T2-ВИ; г, д – разрешение очагов консолидации, гиповентиляции в сравнении с инициальным обследованием

Fig. 12. MRI of brain and chest CT after discontinuation of vemurafenib + cobimetinib combination treatment: а – T2 FLAIR; б – T1WI; в – T2WI; г, д – disappearance of consolidation and hypoventilation lesions in comparison to the initial CT

риска. Можно провести резекцию новообразования в случае возможности ее выполнения [20], а также использовать схемы ПХТ ГКЛ [7, 8]. В литературе описаны единичные случаи использования таргетной терапии ЮКГ, в основном BRAF-ингибиторами [9].

В описанных нами случаях представлены 2 подхода к терапии мультисистемной формы ЮКГ с поражением ЦНС, в каждом из которых выполнение хирургического лечения было невозможно. У пациентки А. с мультисистемной формой ЮКГ с поражением ЦНС применение схемы винбластин + преднизолон

показало эффективность в отношении кожных очагов в виде их полного нивелирования, однако был достигнут только частичный ответ очагов в головном мозге в виде уменьшения их размеров и интенсивности накопления КВ, а также полный ответ на терапию очагов в спинном мозге. Токсичности проводимого лечения не отмечалось. У пациентки Б. с врожденной мультисистемной формой ЮКГ с гигантским поражением ЦНС с дислокацией центральных структур головного мозга применение схемы 2CdA/Ara-C оказалось неэффективным в качестве 1-й линии терапии. Отмечено прогрессирование очага в головном мозге (+30 %). Использование в качестве 2-й линии таргетной комбинированной терапии (вемурафениб + кобиметиниб) позволило достигнуть полного ответа, уменьшения компрессионно-дислокационного синдрома. Токсичности лечения на 1-й и 2-й линии терапии не отмечалось.

Заключение

Мультисистемная форма ЮКГ с массивным поражением ЦНС – редкое онкологическое заболевание, терапия которого не разработана. Традиционные подходы радикального хирургического лечения в ряде случаев невозможны. Применение таргетной терапии ингибиторами MEK-ERK-сигнального пути позволило достичь полного ответа (статус NAD) в описанном нами случае [18]. Использование ПХТ, разработанной для лечения мультисистемного ГКЛ, также эффективно, но у нашей пациентки привело лишь к ответу AD better [18]. Переносимость терапии в обоих случаях была удовлетворительной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pantolon A., Ștefăneache T., Danciu M., Zurac S., Chiseliță D. Iris juvenile xanthogranuloma in an infant – spontaneous hyphema and secondary glaucoma. *Rom J Ophthalmol.* 2017;61(3):229–36. doi: 10.22336/rjo.2017.41.
- Oliveira T.E., Tarlé R.G., Mesquita L. Dermoscopy in the diagnosis of juvenile xanthogranuloma. *An Bras Dermatol.* 2018;93(1):138–40. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186849.
- Szczerkowska-Dobosz A., Kozicka D., Purzycka-Bohdan D., Biernat W., Stawczyk M., Nowicki R. Juvenile xanthogranuloma: a rare benign histiocytic disorder. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31(3):197–200. doi: 10.5114/pdia.2014.40918.
- Haroche J., Abila O. Uncommon histiocytic disorders: Rosai–Dorfman, juvenile xanthogranuloma, and Erdheim–Chester disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:571–8. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.571.
- Emile J.F., Abila O., Fraïtag S., Horne A., Haroche J., Donadieu J., Requena-Caballero L., Jordan M.B., Abdel-Wahab O., Allen C.E., Charlotte F., Diamond E.L., Egeler R.M., Fischer A., Herrera J.G., Henter J., Janku F., Merad M., Picarsic J., Rodriguez-Galindo C., Rollins B.J., Tazi A., Vassallo R., Weiss L.M.; Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672–81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- Janssen D., Harms D. Juvenile xanthogranuloma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 129 patients from the Kiel pediatric tumor registry. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(1):21–8. doi: 10.1097/01.pas.0000147395.01229.06.
- Haupt R., Minkov M., Astigarraga I., Schäfer E., Nanduri V., Jubran R., Egeler R.M., Janka G., Micic D., Rodriguez-Galindo C., Gool S., Visser J., Weitzman S., Donadieu J.; Euro Histio 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.
- Dölken R., Weigel S., Schröder H., Hartwig M., Harms D., Beck J. Treatment of severe disseminated juvenile systemic xanthogranuloma with multiple lesions in the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(2):95–7. doi: 10.1097/01.mph.0000199588.83679.76.
- Picarsic J., Pysher T., Zhou H., Fluchel M., Pettit T., Whitehead M., Surrey L.F., Harding B., Goldstein G., Fellig Y., Weintraub M., Mobley B.C., Sharples P.M., Sulis M.L., Diamond E.L., Jaffe R., Shekdar K., Santi M. *BRAF V600E* mutation in Juvenile Xanthogranuloma family neoplasms of the central nervous system (CNS-JXG): a revised diagnostic algorithm to include pediatric Erdheim–Chester disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):168. doi: 10.1186/s40478-019-0811-6.
- Allen C.E., Parsons D.W. Biological and clinical significance of somatic mutations in Langerhans cell histiocytosis and related histiocytic neoplastic disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:559–64. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.559.
- Ozkaya N., Dogan A., Abdel-Wahab O. Identification and Targeting of Kinase Alterations in Histiocytic Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(4):705–19. doi: 10.1016/j.hoc.2017.04.008.
- Héritier S., Emile J.F., Hélias-Rodzewicz Z., Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pediatr.* 2019;26(5):301–7. doi: 10.1016/j.arcped.2019.05.015.
- Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A., Thomas C., Fraïtag S., Boudjema 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., Galambun 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(25):3023–30. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
- Evseev D., Kalinina I., Raykina E., Osipova D., Abashidze Z., Ignatova A., Mitrofanova A., Maschan A., Novichkova G., Maschan M. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the *BRAF V600E* mutation but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol.* 2021;114(6):725–34. doi: 10.1007/s12185-021-03205-8.
- Emile J.F., Cohen-Aubart F., Collin M., Fraïtag S., Idbaih A., Abdel-Wahab O., Rollins B.J., Donadieu J., Haroche J. *Lancet.* 2021;398(10295):157–70. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00311-1.
- Engel S., Luessi F., Henning B., Bittner S., Loquai C., Zipp F. Vemurafenib and cobimetinib combination therapy for *BRAFV600E*-mutated melanoma favors posterior reversible encephalopathy syndrome. *Ann Oncol.* 2019;30(6):1014–6. doi: 10.1093/annonc/mdz114.
- Mazor R.D., Weissman R., Luckman J., Domachevsky L., Diamond E.L., Abdel-Wahab O., Shapira S., Hershkovitz-Rokah O., Groshar D., Shpilberg O. Dual *BRAF/MEK* blockade restores CNS responses in *BRAF*-mutant Erdheim–Chester disease patients following *BRAF* inhibitor monotherapy. *Neurooncol Adv.* 2020;2(1):vdaa024. doi: 10.1093/noonc/vdaa024.
- Titgemeyer C., Grois N., Minkov M., Flucher-Wolfram B., Gatterer-Menz I., Gadneret H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37(2):108–14. doi: 10.1002/mpo.1178.
- Jouenne F., Benattia A., Tazi A. Mitogen-activating protein kinase pathway alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Curr Opin Oncol.* 2021;33(2):101–9. doi: 10.1097/CCO.0000000000000707.
- Murphy J.T., Soeken T., Megison S., Perez E. Juvenile xanthogranuloma: diverse presentations of noncutaneous disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(8):641–5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000027.

Статья поступила в редакцию: 17.11.2022. Принята в печать: 14.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 17.11.2022. Accepted for publication: 14.02.2023.