

## Опыт применения *BRAF*-ингибиторов в режиме монотерапии и в комбинации с цитозина арабинозидом и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином у детей с различными формами гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Е.А. Бурцев<sup>1</sup>, Д.А. Евсеев<sup>2</sup>, И.Р. Газиев<sup>1</sup>, Л.Л. Лебедева<sup>1</sup>, Д.А. Скобеев<sup>1</sup>, Д.С. Осипова<sup>2</sup>, Г.О. Бронин<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Евгений Андреевич Бурцев [burcev.evgeniy@yandex.ru](mailto:burcev.evgeniy@yandex.ru)

**Введение.** Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — это редкое заболевание, которое возникает в результате аномальной пролиферации и экспансии миелоидных предшественников. В настоящее время показано, что в основе патогенеза заболевания лежит возникновение мутаций в генах ключевых киназ *MAPK*-сигнального пути, приводящих к его патологической активации. Наиболее часто у пациентов с ГКЛ выявляются мутации в генах *BRAF* и *MAP2K1*. Многочисленные исследования показали эффективность применения *BRAF*-ингибиторов у больных ГКЛ.

**Цель исследования** — анализ опыта применения *BRAF*-ингибитора вемурафениба у пациентов с различными формами ГКЛ в режиме монотерапии и в комбинации с химиотерапией цитозина арабинозидом (*ARA-C*) и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином (*2-CdA*) в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

**Материалы и методы.** Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 15 человек. У 14 больных были выявлены мутации в гене *BRAF*, у 1 пациентки — мутация в гене *MAP2K1*. Пациенты с поражением органов риска (ОР), вошедшие в группу 1 ( $n = 9$ ), получали комбинированную терапию вемурафенибом и *ARA-C/2-CdA*. Пациенты без поражения ОР, вошедшие в группу 2 ( $n = 6$ ), получали терапию вемурафенибом в монорежиме. Оценка ответа на проводимую терапию в 1-й группе проводилась в соответствии со шкалой *DAS*, во 2-й группе — в соответствии со шкалой *RECIST v1.1*. Оценка токсичности в обеих группах проводилась в соответствии со шкалой *CTCAE v5.0*.

**Результаты.** Все больные в 1-й группе достигли статуса неактивного заболевания с медианой в 35 (28–61) дней. В группе 2 частичный ответ на проводимую терапию вемурафенибом был зафиксирован у 5 из 6 больных. У 2 пациентов в данной группе через 3 мес после окончания приема таргетной терапии был диагностирован рецидив заболевания. Использование вемурафениба было ассоциировано с развитием характерного для *BRAF*-ингибиторов фотодерматита, однако случаев токсичности III–IV степени по шкале *CTCAE* зафиксировано не было.

**Заключение.** Применение вемурафениба позволило добиться ответа на проводимую терапию у пациентов в обеих группах. Использование препарата не было ассоциировано с высоким уровнем токсичности. Комбинация вемурафениба и *ARA-C/2-CdA* показала высокую эффективность и хорошую переносимость у наиболее тяжелой группы больных с ГКЛ — пациентов с поражением ОР. Два случая рецидива заболевания после отмены таргетной терапии у детей из группы 2 показывают, что использование ингибиторов в монорежиме не всегда позволяет добиться долгосрочного ответа на проводимое лечение.

**Ключевые слова:** гистиоцитоз из клеток Лангерганса, *BRAF*-ингибиторы, вемурафениб, таргетная терапия

**Для цитирования:** Бурцев Е.А., Евсеев Д.А., Газиев И.Р., Лебедева Л.Л., Скобеев Д.А., Осипова Д.С., Бронин Г.О., Масчан М.А. Опыт применения *BRAF*-ингибиторов в режиме монотерапии и в комбинации с цитозина арабинозидом и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином у детей с различными формами гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(4):13–24.

### Информация об авторах

Е.А. Бурцев: врач-гематолог отделения ТКМ и ГСК Морозовской ДГКБ, e-mail: [burcev.evgeniy@yandex.ru](mailto:burcev.evgeniy@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>, SPIN-код: 7823-8533

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

И.Р. Газиев: врач клинко-лабораторной диагностики Морозовской ДГКБ, e-mail: [gazi3003@yandex.ru](mailto:gazi3003@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>

Л.Л. Лебедева: к.б.н., заведующая молекулярно-генетической лабораторией Морозовской ДГКБ, e-mail: [lebedeval@list.ru](mailto:lebedeval@list.ru)

Д.А. Скобеев: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: [dmitry.skobeev@gmail.com](mailto:dmitry.skobeev@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

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

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

М.А. Масчан: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института молекулярной и экспериментальной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [mmaschan@yandex.ru](mailto:mmaschan@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

#### Вклад авторов

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

Д.А. Евсеев: разработка концепции комбинированной терапии пациентов группы 1, научное редактирование статьи

И.Р. Газиев, Л.Л. Лебедева, Д.С. Осипова: проведение молекулярно-генетических исследований, интерпретация результатов, научное редактирование статьи

Д.А. Скобеев: подготовка образцов для молекулярно-генетического исследования

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

М.А. Масчан: разработка концепции комбинированной терапии пациентов группы 1, научное редактирование статьи

## The use of *BRAF*-inhibitors as monotherapy and in combination with cytosine arabinoside and 2-chloro-2'-deoxyadenosine in pediatric patients with different forms of Langerhans cell histiocytosis

E.A. Burtsev<sup>1</sup>, D.A. Evseev<sup>2</sup>, I.R. Gaziev<sup>1</sup>, L.L. Lebedeva<sup>1</sup>, D.A. Skobeev<sup>1</sup>, D.S. Osipova<sup>2</sup>, G.O. Bronin<sup>1</sup>, M.A. Maschan<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;

1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia

**Background.** Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease that occurs due to abnormal proliferation and expansion of myeloid precursors. The occurrence of mutations in genes that encode key kinases of MAPK-signaling pathway leads to its pathological activation and has been shown the cause of disease. Mutations in *BRAF* and *MAP2K1* genes are the most frequent among LCH patients. The effectiveness of *BRAF*-inhibitors in LCH patients has been shown in numerous studies.

**The purpose of the study** — analyze the experience of *BRAF*-inhibitor vemurafenib administration as monotherapy and in combination with cytosine arabinoside (ARA-C) and 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA) in pediatric patients with different forms of LCH.

**Materials and methods.** Fifteen patients with various forms of LCH were enrolled in the study. *BRAF* mutations were detected in 14 patients, mutation in the *MAP2K1* gene was detected in one case. Patients with "risk organ" (RO) involvement were included in the first group ( $n = 9$ ). These patients received combined therapy with vemurafenib and ARA-C/2-CdA. Patients without RO involvement, included in group 2 ( $n = 6$ ), received vemurafenib as monotherapy. The assessment of the response to the therapy in group 1 was carried out in accordance with the DAS scale, in group 2 in accordance with the RECIST v1.1. The toxicity assessment in both groups was carried out in accordance with the CTCAE v5.0.

**Results.** All patients in group 1 achieved non-active disease status with a median of 35 (28–61) days. In group 2 partial response to vemurafenib was achieved in 5 cases. Relapse after targeted therapy termination was diagnosed in two patients. Photodermatitis was the most common side effect of targeted therapy.

**Conclusions.** The use of vemurafenib was effective in both groups. There were no cases of grade III–IV toxicity according to CTCAE v5.0 associated with vemurafenib administration in this study. The combination of vemurafenib and ARA-C/2-CdA showed high efficacy and good tolerability in group 1. Two cases of disease relapse after targeted therapy cessation in group 2 show that the monotherapy approach does not always allow to achieve long-term remission in LCH patients.

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, *BRAF*-inhibitors, vemurafenib, targeted therapy

**For citation:** Burtsev E.A., Evseev D.A., Gaziev I.R., Lebedeva L.L., Skobeev D.A., Osipova D.S., Bronin G.O., Maschan M.A. The use of *BRAF*-inhibitors as monotherapy and in combination with cytosine arabinoside and 2-chloro-2'-deoxyadenosine in pediatric patients with different forms of Langerhans cell histiocytosis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(4):13–24.

#### Information about the authors

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>, SPIN-code: 7823-8533

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>

I.R. Gaziev: Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department,

e-mail: gazi3003@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-8751-0434>

L.L. Lebedeva: Cand. of Sci. (Biol.), Head of Molecular Genetics Department at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: lebedeva@list.ru

D.A. Skobeev: Pathologist Pathology Department at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department,

e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

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>

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, 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>

#### Authors' contributions

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

D.A. Evseev: development of treatment strategy for group 1 patients, scientific edition of the article

I.R. Gaziev, L.L. Lebedeva, D.S. Osipova: conducting molecular genetic research, interpretation of results, scientific edition of the article

D.A. Skobeev: preparation of samples for molecular genetics research

G.O. Bronin: development of the concept and design of the article, scientific edition of the article, composing a resume

M.A. Maschan: development of treatment strategy for group 1 patients, scientific edition of the article

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

**Финансирование.** Исследование 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).

## Введение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — редкое заболевание, в основе которого лежит патологическая активация сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase), приводящая к пролиферации и накоплению в различных органах и тканях клеток, фенотипически схожих с клетками Лангерганса [1]. Клинические проявления заболевания разнообразны и варьируют от моносистемных (моноС-ГКЛ) монофокальных форм, не требующих лечения, до тяжелых мультисистемных (мультиС-ГКЛ) форм с поражением органов риска (ОР) — печени, селезенки и гемопоэза (табл. 1) [2].

Открытие мутаций в MAPK-сигнальном пути при ГКЛ подтвердило неопластический характер заболевания [3]. Было показано, что более 50 % случаев ГКЛ ассоциированы с мутацией в гене *BRAF*, 27,5 % — с мутациями в гене *MAP2K1* [3, 4]. Данные мутации в клетках опухоли также были ранее выявлены при целом ряде других онкологических заболеваний, таких как меланома, колоректальный рак и различные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) [5–7]. Для этих групп больных была разработана специфическая таргетная терапия — *BRAF*- и *MEK*-ингибиторы, позволяющие избирательно воздействовать и ингибировать активность соответствующих киназ [8, 9]. Первые опыты применения *BRAF*-ингибиторов у детей с *BRAF*-ассоциированным ГКЛ показали их эффективность в 100 % случаев [10, 11]. При дальнейших наблюдениях была показана высокая частота рецидивов заболевания после отмены таргетной терапии [11]. Таким образом, использование ингибиторов у детей с ГКЛ является многообещающей опцией, однако необходимы дополнительные исследования в целях определения оптимальных режимов дозирования, длительности курса, оценки профиля токсичности проводимого лечения, а также оценки эффективности таргетных препаратов в режиме монотерапии и в комбинации с другими препаратами.

## Материалы и методы

В данной статье суммирован опыт применения *BRAF*-ингибитора вемурафениба у детей с различными формами ГКЛ в гематологическом центре ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». Протокол ретроспективного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» № 179 от 22.10.2022. Исследование носило моноцентровой характер. В исследование были включены 15 пациентов, получавших лечение вемурафенибом в режиме монотерапии или в комбинации с полихимиотерапией (ПХТ) с 2018 по 2022 г.

**Таблица 1.** Оценка поражения ОР в соответствии с критериями Histiocyte society [2]

**Table 1.** Evaluation of “risk organs” involvement according Histiocyte society criteria [2]

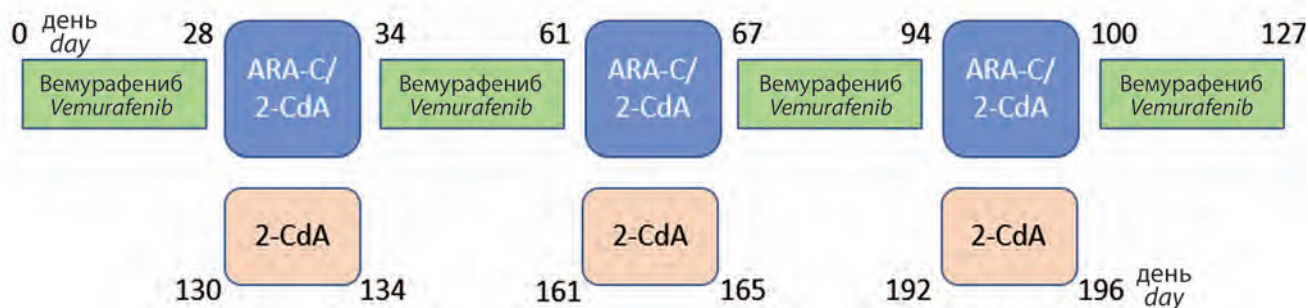
Поражение Risk organ involvement	Критерий Evaluation of risk organ involvement
Недостаточность гемопоэза (наличие 2 критериев из 3) <i>Hematopoietic involvement (at least 2 out of 3)</i>	Анемия: снижение гемоглобина ниже 100 г/л, ниже 90 г/л у младенцев в том случае, если исключены другие причины анемии Лейкопения: снижение уровня лейкоцитов ниже 4 тыс/мкл Тромбоцитопения: снижение уровня тромбоцитов менее 100 тыс/мкл <i>Anemia: hemoglobin &lt; 100 g/L (infants &lt; 90 g/L, not a result of other causes)</i> <i>Leukocytopenia: leukocytes &lt; 4.0 × 10<sup>9</sup>/L</i> <i>Thrombocytopenia: platelets &lt; 100 × 10<sup>9</sup>/L</i>
Поражение печени <i>Liver involvement</i>	Гепатомегалия: нижний край печени выступает более чем на 3 см из-под реберной дуги по среднеключичной линии Лабораторные признаки: гипопропротеинемия ниже 55 г/л, гипоальбуминемия ниже 25 г/л <i>Hepatomegaly: enlargement &gt; 3 cm below costal margin in the midclavicular line</i> <i>Laboratory test results: hypoproteinemia &lt; 55 g/L, hypoalbuminemia &lt; 25 g/L</i>
Поражение селезенки <i>Spleen involvement</i>	Спленомегалия: нижний край селезенки выступает более чем на 2 см из-под реберной дуги по среднеключичной линии <i>Splenomegaly: &gt; 2 cm below costal margin in the midclavicular line</i>

Диагноз ГКЛ во всех случаях был установлен на основании данных иммуногистохимического исследования путем выявления специфических маркеров — CD1a<sup>+</sup>, CD207<sup>+</sup> и S-100. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 9 пациентов с мультиС-ГКЛ с поражением ОР, получавшие таргетную терапию в комбинации с ПХТ цитозина арабинозидом (ARA-C) и 2-хлор-2'-дезоксиаденозином (2-CdA) (рис. 1). Лечение этих пациентов проводилось в рамках проспективного протокола, одобренного локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России 20.03.2018. Часть пациентов из этой группы были ранее описаны Д.А. Евсеевым и соавт. [12]. Во 2-ю группу вошли 6 больных с моноС-/мультиС-ГКЛ без поражения ОР, получавшие вемурафениб в режиме монотерапии.

## Молекулярно-генетическое исследование

Среди больных, включенных в исследование, у 1 пациентки была выявлена мутация в гене *MAP2K1*, остальные были *BRAF*-позитивны. В 6 случаях мутация в гене *BRAF* была обнаружена методом секвенирования по Сэнгеру, у 6 пациентов мутация была определена с использованием цифровой капельной ПЦР (цкПЦР). Больным, чей молекулярно-генетический статус не был установлен по результатам секвениро-





**Рис. 1.** Схема терапии пациентов 1-й группы: 4 курса BRAF-ингибитора вемурафениба длительностью 28 дней каждый, чередующихся с тремя 5-дневными блоками химиотерапии (ХТ), включающими 2 препарата – АРА-С и 2-СдА. Прием вемурафениба прекращается на 127-й день. В дальнейшем проводятся три 5-дневных блока монотерапии 2-СдА каждые 28 дней. Суммарная длительность лечения составляет 196 дней

**Fig. 1.** Group 1 treatment plan: treatment regimen includes 4 cycles of vemurafenib, lasting 28 days each, alternating with three 5-day cycles of ARA-C/2-CdA chemotherapy. Vemurafenib is cancelled on day 127. Subsequently, three 5-day cycles of 2-CdA are performed every 28 days. The total duration of treatment is 196 days

вания по Сэнгеру и цкПЦР, было проведено секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) с использованием 1 из 2 кастомных панелей: Ion Ampliseq (Thermo Fisher Scientific, США), включающей в себя 5 генов: *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *ARAF*, *MAP2K1* или панели Qiaseq Targeted DNA (Qiagen, Нидерланды), включающей в себя 16 генов: *NRAS*, *KRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *ARAF*, *MAP3K1*, *MAP2K1*, *MAPK1*, *NTRK1*, *PIK3CA*, *PIK3CD*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *TET2*, *ALK*, *CSF1R*. Названия генов даны по HUGO Gene Nomenclature Committee (<https://www.genenames.org/>).

### Оценка ответа на терапию

Для оценки ответа на терапию в 1-й группе (мультиС-ГКЛ) использовалась шкала Disease Activity Score (DAS) (табл. 2), предложенная Donadieu et al. в 2004 г. для пациентов с мультисистемным поражением и вовлечением ОР [13]. Оценка эффективности терапии у пациентов из 2-й группы (без поражения ОР) проводилась в соответствии со шкалой Response evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 (табл. 3) [14].

**Таблица 2.** Шкала DAS [13] (начало)

**Table 2.** Disease Activity Score [13] (beginning)

Критерий Variable	Варианты Modality	Количество баллов Score
Поражение костей – I Bone – I	Наличие болевого синдрома Pain	1
	Отсутствие болевого синдрома No pain	0
Поражение костей – II Bone – II	Компрессия близлежащих органов (глазница, спинной мозг) Compression of nearby organs (orbit, spinal cord)	2
	Отсутствие компрессии No compression	0
Лихорадка (> 38,5 °C) Fever	Да Yes	1
	Нет No	0
Легкие (данные визуализации) Lung (visualization)	Пневмоторакс Pneumothorax	2
	Интерстициальные очаги по данным рентгенографии или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки Interstitial lesion on chest X-ray film or lung CT scan	1
	Норма по данным рентгенографии или КТ Normal chest X-ray film or lung CT scan	0
Легкие (функциональные показатели) Lung (function)	Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) или проверки функции внешнего дыхания (ФВД) > 50 % Mechanical ventilation or PFT > 50 %	5
	Потребность в дотации кислорода или ФВД от 50 до 80 % Supplemental oxygen or PFT between 50 and 80 %	2
	Отсутствие функциональных нарушений Lack of functional problems	0
Поражение кожи Skin	25 % и более 25% and more	2
	5–25 %	1
	Менее 5 % Less then 5 %	0

Таблица 2. Шкала DAS [13] (окончание)

Table 2. Disease Activity Score [13] (end)

Критерий <i>Variable</i>	Варианты <i>Modality</i>	Количество баллов <i>Score</i>
Мягкотканый компонент (в том числе поражение ЦНС) <i>Soft tissue tumor (including CNS)</i>	5 см в диаметре <i>5 cm maximum diameter</i>	2
	От 2 до 5 см в диаметре <i>2–5 cm maximum diameter</i>	1
	От 0 до 2 см в диаметре <i>0–2 cm maximum diameter</i>	0
Увеличение лимфатических узлов (ЛУ) > 2 см <i>Lymph nodes &gt; 2 cm</i>	Да <i>Yes</i>	1
	Нет <i>No</i>	0
Размеры печени <i>Liver</i>	Увеличена в размере, ниже пупка <i>Below umbilicus</i>	2
	Увеличена в размере, выше пупка <i>Enlarged above umbilicus</i>	1
	Не увеличена <i>Not enlarged</i>	0
Размеры селезенки <i>Spleen</i>	Увеличена в размере, ниже пупка <i>Below umbilicus</i>	2
	Увеличена в размере, выше пупка <i>Enlarged above umbilicus</i>	1
	Не увеличена <i>Not enlarged</i>	0
Уровень печеночных ферментов (аланина-минотрансфераза/аспартатаминотрансфераза) <i>Liver enzymes (alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase)</i>	Повышение в 10 раз и более от нормальных значений <i>&gt; 10 N</i>	2
	Повышение в 3–10 раз от нормальных значений <i>3–10 N</i>	1
	Повышение менее чем в 3 раза от нормальных значений <i>&lt; 3 N</i>	0
Уровень печеночных ферментов (гамма-глутамилтранспептидаза) <i>Liver enzymes (gamma glutamyl transpeptidase)</i>	Повышение в 10 раз и более от нормальных значений <i>&gt; 10 N</i>	2
	Повышение в 3–10 раз от нормальных значений <i>3–10 N</i>	1
	Повышение менее чем в 3 раза от нормальных значений <i>&lt; 3 N</i>	0
Уровень альбумина <i>Albumin</i>	Потребность в заместительной трансфузии за последние 7 дней <i>Perfusion required in past week</i>	3
	Отсутствие потребности в заместительной трансфузии, но уровень < 30 г/л <i>No perfusion but &lt; 30 g/L</i>	1
	Уровень > 30 г/л <i>&gt; 30 g/L</i>	0
Уровень тромбоцитов (за последние 7 дней) <i>Platelet (requirements in past week)</i>	Более 2 трансфузий <i>More than 2 transfusions</i>	4
	1 или 2 трансфузии <i>1 or 2 transfusions</i>	3
	Тромбоцитопения, не требующая заместительных трансфузий <i>Low platelet count, no transfusion</i>	2
	Нормальные показатели <i>Normal platelet count</i>	0
Уровень гемоглобина (за последние 7 дней) <i>Red cells (requirements in past week)</i>	Более 2 трансфузий <i>More than 2 transfusions</i>	4
	1 или 2 трансфузии <i>1 or 2 transfusions</i>	3
	Уровень гемоглобина < 100 г/л, без заместительных трансфузий <i>Hb &lt; 100 g/L, no transfusion</i>	2
	Нормальные показатели <i>Normal Hb count</i>	0

Таблица 3. Шкала RECIST v1.1 [14]

Table 3. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) v1.1 scale [14]

Критерий Variable	Варианты Modality
Полный ответ (ПО) Complete response (CR)	Исчезновение всех очагов Disappearance of all target 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 проводимой терапии

Оценка токсичности проведенного лечения выполнялась в соответствии с критериями международной шкалы Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0 [15].

### Таргетная терапия

*BRAF*-ингибитор (вемурафениб) во всех случаях назначался в стандартной дозировке 20 мг/кг/сут. Назначение препарата проводилось на основании заключения врачебной комиссии. Для каждого пациента было получено согласие об “off-label” использовании препарата от законного представителя (родителя).

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных была проведена в RStudio v.4.2.3. Для анализа связанных выборок использовался критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

### Результаты

#### Группа 1 (мультиС-ГКЛ с поражением органов риска)

Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 13 мес. Соотношение мальчиков к девочкам составило 1:2. У 8 из 9 пациентов, включенных в данную группу, были выявлены мутации в гене *BRAF*, в 7 случаях — мутация *V600E*, в 1 наблюдении — мутация с.1458\_1472 del, приводящая к потере 15 нуклеотидов в 12-м экзоне. У 1 больной была выявлена делеция с.171\_185 del во 2-м экзоне гена *MAP2K1*. Шесть пациентов из 9 получали терапию по протоколу в качестве 1-й линии лечения. Одна пациентка, изначально наблюдаемая в другом медицинском учреждении, была расценена как гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и получала лечение дексаметазоном в высоких дозах (10 мг/м<sup>2</sup>). Два больных, изначально наблюдавшиеся в региональных клиниках, в 1-й линии терапии получали лечение в рамках протокола LCH-III (табл. 4).

Среди больных данной группы наиболее часто встречалось поражение кожи и печени. Поражение всех 3 ОР наблюдалось у 5 пациентов из 9. Оба ребенка с поражением легких в данной группе требовали проведения ИВЛ на диагностическом этапе.

### Оценка поражения органов риска

#### 1. Поражение печени

Поражение печени в рамках мультисистемного процесса наблюдалось у всех пациентов, включенных в данную группу. В 6 из 9 случаев поражение печени было ассоциировано с высоким уровнем гамма-глутамилтранспептидазы, наиболее высокое значение — 1127 ммоль/л — отмечалось у пациента № 6. Снижение уровня альбумина было выявлено у всех 9 больных, 8 из которых требовали проведения заместительных трансфузий альбумином. Оценка таких лабораторных показателей, как уровни билирубина и трансаминаз, не выявила существенных отклонений от нормы.

#### 2. Поражение селезенки

Поражение селезенки отмечалось у 7 из 9 пациентов. Оценка проводилась в соответствии с критериями Histocyte society, в рамках которых увеличение размеров селезенки более чем на 2 см из-под реберной дуги расценивалось как наличие специфического поражения (см. табл. 1).

#### 3. Нарушение кроветворения

Недостаточность гемопоэза в соответствии с критериями Histocyte Society была диагностирована у 6 из 9 пациентов. Медиана уровня гемоглобина на момент постановки диагноза составила 66 (39–112) г/л. Лейкопения в виде снижения уровня лейкоцитов до 4 тыс/мкл и более наблюдалась у 2 пациентов. Тромбоцитопения ( $< 100$  тыс/мкл) отмечена у 6 больных. При этом экстремально низкие показатели тромбоцитов (ниже 20 тыс/мкл) наблюдались у 1 пациента (№ 8). Заместительные трансфузии компонентами крови до начала терапии проводились 8 из 9 детей. В 7 случаях это были заместительные трансфузии облученной эритроцитной взвеси (ОЭВ), в 1 наблюдении требовалось проведение заместительных трансфузий как ОЭВ, так и тромбоконцентрата.

### Оценка ответа на проведенное лечение

Медиана баллов по шкале DAS перед началом приема таргетной терапии составила 16 (7–21) баллов. Оценка ответа на проводимую терапию впервые выполнялась через 14 дней от начала лечения (рис. 2). У всех пациентов, получавших лечение, отмечалось падение числа баллов по DAS в первой контрольной точке в среднем на 57 (38–85) % ( $p < 0,01$ ). К моменту начала 1-го блока ХТ количество баллов по шкале DAS снижалось в среднем на 97 (85–100) % ( $p < 0,01$ ). Отсутствие признаков активности заболевания (0 баллов по DAS) в соответствии с критериями Histocyte Society расценивалось как неактивное заболевание (Non active disease, NAD). В среднем достижение статуса NAD в данной группе пациентов занимало 35 (28–61) дней.

Пациенты с поражением легких, требовавшие проведения ИВЛ, были переведены на самостоятельное дыхание в среднем через 10 (8–12) дней от начала таргетной терапии (рис. 3).

Все больные в данной группе получили полный объем терапии в соответствии с дизайном исследования (см. рис. 1). Ответ на проводимое лечение был

Таблица 4. Клинические и лабораторные данные пациентов, включенных в 1-ю группу

Table 4. Clinical and laboratory data of patients included in group 1

№ пациента Patient no.	Пол Gender	Возраст Age	Объем поражения без ОР Site of involvement excluding risk organs (RO)	ОР RO	Мутация Mutation	Предшествующая терапия Previous treatment	Инициальный статус по шкале DAS Initial DAS score
1	Ж F	2 года 2 месяца 2 years 2 months	Мультифокальное поражение костей, кожи, ЛУ Multifocal bone involvement, skin, lymph nodes	Печень Селезенка Гемопоэз Liver Spleen Hematopoiesis	<i>BRAF V600E</i>	Нет No	16
2	Ж F	1 год 5 месяцев 1 year 5 months	Кожа, ЛУ Skin, lymph nodes	Печень Селезенка Гемопоэз Liver Spleen Hematopoiesis	<i>BRAF V600E</i>	Дексаметазон 10 мг/м <sup>2</sup> Dexametason 10 mg/m <sup>2</sup>	16
3	М M	5 месяцев 5 months	Мультифокальное поражение костей, легких, кожи, ЛУ Multifocal bone involvement, lung, skin, lymph nodes	Печень Селезенка Liver Spleen	<i>BRAF c.1458_1472 del</i>	Нет No	12
4	Ж F	1 год 1 месяц 1 years 1 months	Мультифокальное поражение костей, кожи, кишечника Multifocal bone involvement, skin, gut	Печень Селезенка Liver Spleen	<i>BRAF V600E</i>	Нет No	12
5	Ж F	2 года 2 years	Мультифокальное поражение костей, кожи, ЛУ Multifocal bone involvement, skin, lymph nodes	Печень Liver	<i>MAP2K1 c.171_185 del</i>	Нет No	7
6	М M	8 месяцев 8 months	Мультифокальное поражение костей, кожи, щитовидной железы Multifocal bone involvement, skin, thyroid	Печень Гемопоэз Liver Hematopoiesis	<i>BRAF V600E</i>	LCH III	14
7	Ж F	1 год 2 месяца 1 years 2 months	Кожа, легкие Skin, lung	Печень Селезенка Гемопоэз Liver Spleen Hematopoiesis	<i>BRAF V600E</i>	LCH III	21
8	Ж F	10 месяцев 10 months	Кожа, ЛУ Skin, lymph nodes	Печень Селезенка Гемопоэз Liver Spleen Hematopoiesis	<i>BRAF V600E</i>	Нет No	18
9	М M	1 месяц 1 month	Кожа, ЛУ, легкие, тимус Skin, lymph nodes, lung, thymus	Печень Селезенка Гемопоэз Liver Spleen Hematopoiesis	<i>BRAF V600E</i>	Нет No	18



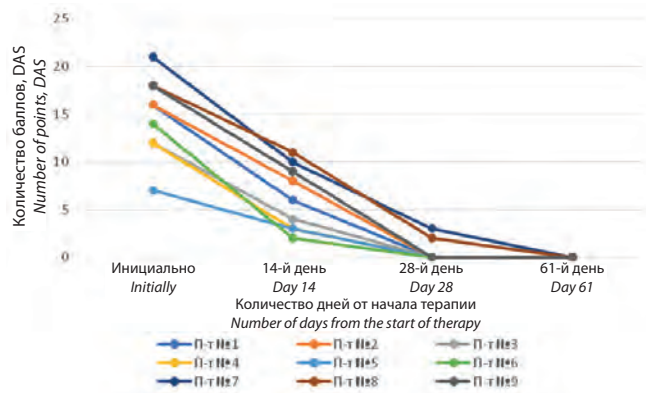


Рис. 2. Изменение активности заболевания у пациентов 1-й группы на фоне проводимого лечения в соответствии со шкалой DAS

Fig. 2. The change of the disease activity in patients of group 1 against the background of ongoing treatment according to DAS

получен у всех пациентов. Наличие ответа на *BRAF*-ингибиторы у больной с мутацией в гене *MAP2K1* может объясняться снижением активации MEK-киназ за счет ингибирования активности *BRAF*-киназ вемурафенибом, однако данные на этот счет в настоящее время противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований.



Рис. 3. КТ легких пациента № 9 перед началом специфической терапии (а — стрелками обозначены участки ретикуло-нодулярного поражения на момент начала специфической терапии) и на момент окончания лечения (б — редукция ранее выявляемых изменений на фоне проведенного лечения)

Fig. 3. CT-scan of patient No. 9 before treatment initiation (a — arrows indicate areas of reticulonodular lesions at the time of initiation of specific therapy) and in the end of the therapy (b — reduction of early detectable changes by the end of therapy)

### Оценка токсичности проводимой терапии

Токсичность, ассоциированная с приемом вемурафениба

Наиболее часто встречаемой формой токсичности среди пациентов, получавших терапию вемурафенибом в 1-й группе, было развитие фотодерматита (ФТД). ФТД различной степени тяжести были диагностированы у 4 из 9 больных. При этом случаев кожной токсичности III–IV степени в соответствии со шкалой CTCAE v5.0 выявлено не было. У 1 пациента прием препарата был ассоциирован с эметическим синдромом. Данные о токсичности у пациентов 1-й группы суммированы в табл. 5.

### Гематологическая токсичность

Развитие гематологической токсичности было ассоциировано с применением режимов комбинированной ХТ. Комбинация ARA-C/2-CdA вызывала снижение показателей периферической крови у всех

пациентов данной группы. Трансфузии ОЭВ проводились при снижении уровня гемоглобина < 80 г/л. Семь больных требовали трансфузий ОЭВ после проведения 1-го блока ARA-C/2-CdA, 7 — после 2-го, 8 — после 3-го (см. табл. 5). Снижение уровня лейкоцитов также было зафиксировано у всех больных в данной группе. При развитии агранулоцитоза (снижение уровня нейтрофилов < 500 кл/мкл) больным назначались препараты гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора в дозе 10 мкг/кг/сут.

Развитие тромбоцитопении также было зафиксировано у всех больных, получивших режим ПХТ. Заместительные трансфузии проводились при снижении уровня тромбоцитов < 20 тыс/мкл и/или при наличии выраженного геморрагического синдрома. Шесть больных требовали проведения заместительных трансфузий тромбоконцентрата после окончания 1-го блока ПХТ, 4 — после окончания 2-го блока, 3 — после 3-го блока.

Таким образом, признаки гематологической токсичности на фоне проведения блоков ARA-C/2-CdA отмечались у всех пациентов, включенных в данную группу. Медиана числа трансфузий на пациента после проведения 3 блоков ПХТ для ОЭВ составила 3 (1–6), для тромбоконцентрата — 2 (1–3).

Выполнение блоков ХТ 2-CdA на этапе поддерживающего лечения не было ассоциировано с гематологической токсичностью.

### Инфекционные осложнения

Развитие инфекционных эпизодов (ИЭ) во всех случаях было связано с течением нейтропении после проведения блока ХТ. Под ИЭ понималось наличие фебрильной температуры (> 38,0 °C), повышение сыровоточного уровня воспалительных маркеров (С-реактивный белок > 5 мг/л и/или прокальцитонин > 0,5 нг/мл), требовавшее назначения противомикробной терапии. Общее число ИЭ после проведения 1-го блока ПХТ составило 3, после 2-го блока ПХТ ИЭ диагностировано не было, после проведения 3-го блока — 1 ИЭ. В 3 случаях у пациентов отмечалась лихорадка без выявленного очага инфекции, в 1 наблюдении было диагностировано течение катетер-ассоциированной инфекции кровотока. Во всех случаях течение ИЭ было купировано путем эмпирического назначения противомикробной терапии. ИЭ, сопровождающихся нестабильной гемодинамикой, дыхательной и/или почечной недостаточностью, требующих нахождения пациента в отделении интенсивной терапии диагностировано не было.

### Группа 2

В данную группу вошли 6 пациентов с доказанным по результатам секвенирования по Сэнгеру *BRAF*-позитивным статусом, ранее получавшие протокольную терапию (LCH-IV), и у которых ПЗ отмечалось либо на фоне проведения программного лечения или после его окончания. Таким образом, для всех больных в данной группе лечение *BRAF*-ингибитором являлось терапией 2-й линии. Общее число пациентов, включенных в данную группу, составило 6 человек.



Таблица 5. Оценка токсичности проводимой терапии у пациентов 1-й группы в соответствии с критериями CTCAE v5.0

Table 5. Assessment of the toxicity of the therapy in patients of group 1 in accordance with the CTCAE v5.0 criteria

Нежелательное явление <i>Adverse event</i>	I–II степень (число пациентов) <i>Grade I–II (number of patients)</i>	III–IV степень (число пациентов) <i>Grade III–IV (number of patients)</i>	Общая частота (число пациентов) <i>Overall frequency (number of patients)</i>
Диарея <i>Diarrhea</i>	3 (33 %)	0	3 (33 %)
Электролитные нарушения <i>Electrolyte disturbances</i>	4 (44 %)	0	4 (44 %)
Тошнота/рвота <i>Nausea, vomiting</i>	4 (44 %)	2 (22 %)	6 (66 %)
Сыпь <i>Rash</i>	4 (44 %)	0	4 (44 %)
Анемия <i>Anemia</i>	1 (11 %)	8 (88 %)	9 (100 %)
Лейкопения <i>Leukopenia</i>	2 (22 %)	7 (77 %)	9 (100 %)
Тромбоцитопения <i>Thrombocytopenia</i>	3 (33 %)	6 (66 %)	9 (100 %)
Гипоальбуминемия <i>Hypoalbuminemia</i>	2 (22 %)	0	2 (22 %)
Повышение трансаминаз <i>Increased transaminases</i>	1 (11 %)	0	1 (11 %)

Из них 2 ребенка наблюдались изначально с моноС-ГКЛ, 4 – с мультиС-ГКЛ (табл. 6). Медиана возраста пациентов составила 3,5 года. Во всех случаях ПЗ локализовалась в костной системе и происходила либо в виде возникновения новых литических очагов, либо в виде увеличения размеров ранее выявленных литических очагов. У пациентов с инициальным мультиС-ГКЛ поражения других систем органов к моменту начала терапии ингибитором не отмечалось. В качестве метода инструментальной диагностики для оценки распространенности процесса и ответа на терапию использовалась КТ скелета.

Длительность лечения вемурафенибом у пациентов с мультиС-ГКЛ составила 12 мес, у пациентов с моноС-ГКЛ – 6 мес. ПЗ на фоне проводимой терапии ингибитором не было зарегистрировано ни у одного пациента (табл. 7). ЧО на проводимое лечение был зафиксирован у всех больных. Критерии ЧО в 1-й контрольной точке были выполнены только у 2 больных, в то время как во 2-й контрольной точке (через 3 мес от начала терапии) ЧО был зафиксирован у 5 из 6 больных. У 2 пациентов, 1 с моноС-ГКЛ и 1 с мультиС-ГКЛ, через 3 мес после отмены терапии была диагностирована ПЗ (см. табл. 7). Больными

Таблица 6. Клинические и лабораторные данные пациентов, включенных во 2-ю группу

Table 6. Clinical and laboratory data of patients included in group 2

№ пациента <i>Patient no.</i>	Пол <i>Gender</i>	Возраст <i>Age</i>	Инициальный объем поражения <i>Initial volume of lesion</i>	Локализация рецидива <i>Localization of relapse</i>	Мутация <i>Mutation</i>	Предшествующая терапия <i>Previous treatment</i>
1	Ж <i>F</i>	1 год 4 месяца <i>1 year 4 months</i>	Кожа, легкие, ЛУ, кости <i>Skin, lung, lymph nodes, bones</i>	Костная система <i>Skeletal system</i>	<i>BRAF V600E</i>	LCH IV, реактивация заболевания на поддерживающей терапии <i>LCH IV, reactivation of the disease on maintenance therapy</i>
2	Ж <i>F</i>	8 лет <i>8 years</i>	Мультифокальное поражение костей <i>Multifocal bone involvement</i>	Костная система <i>Skeletal system</i>	<i>BRAF V600E</i>	LCH IV, реактивация после окончания протокола <i>LCH IV, reactivation after end of protocol</i>
3	М <i>M</i>	10 лет <i>10 years</i>	Мультифокальное поражение костей <i>Multifocal bone involvement</i>	Костная система <i>Skeletal system</i>	<i>BRAF V600E</i>	Реактивация заболевания на поддерживающей терапии по протоколу LCH IV <i>Reactivation of the disease on maintenance therapy according to the protocol LCH IV</i>
4	М <i>M</i>	2 года 3 месяца <i>2 years 3 months</i>	Кожа, мультифокальное поражение костей <i>Skin, multifocal bone involvement</i>	Костная система <i>Skeletal system</i>	<i>BRAF V600E</i>	Реактивация заболевания на поддерживающей терапии по протоколу LCH IV <i>Reactivation of the disease on maintenance therapy according to the protocol LCH IV</i>
5	М <i>M</i>	3 года 1 месяц <i>3 years 1 month</i>	Мультифокальное поражение костей, кожи, ЛУ <i>Multifocal bone involvement, skin, lymph nodes</i>	Костная система <i>Skeletal system</i>	<i>BRAF V600E</i>	Реактивация заболевания на поддерживающей терапии по протоколу LCH IV <i>Reactivation of the disease on maintenance therapy according to the protocol LCH IV</i>
6	М <i>M</i>	4 года <i>4 years</i>	Мультифокальное поражение костей <i>Multifocal bone involvement</i>	Костная система <i>Skeletal system</i>	<i>BRAF V600E</i>	Реактивация заболевания на поддерживающей терапии по протоколу LCH IV <i>Reactivation of the disease on maintenance therapy according to the protocol LCH IV</i>

был возобновлен прием вемурафениба, однако в связи с отсутствием значимого ответа при контрольном обследовании через 2 мес от начала лечения было принято решение о проведении комбинированной терапии 1-й группы с использованием ARA-C и 2-CdA.

Использование вемурафениба в данной группе больных не было ассоциировано со значительной токсичностью. У 3 из 6 пациентов был диагностирован ФТД, проявления которого удалось купировать на фоне временного снижения дозировки вемурафениба и проведения местной терапии. У 1 больного отмечались электролитные нарушения, у 1 – болевой абдоминальный синдром, диарея и тошнота. Повышение уровня трансаминаз было диагностировано у 1 пациента. Случаев токсичности III–IV степени по шкале CTCAE зафиксировано не было (табл. 8).

### Обсуждение

Применение вемурафениба в данном исследовании позволило достичь ответа на терапию у всех пациентов. В 1-й группе терапевтический эффект был быстрым, что связано с хорошим ответом на проводимое лечение со стороны ОР. У 7 из 9 больных отмечалось уменьшение баллов активности по

шкале DAS до 0 к началу 1-го блока ПХТ только на фоне приема таргетной терапии. Использование блоков ХТ ARA-C/2-CdA было ассоциировано с гематологической токсичностью, требовавшей проведения заместительных трансфузий компонентами крови. Развитие нейтропении после блока ПХТ в небольшом числе случаев было ассоциировано с возникновением ИЭ. Таким образом подтверждены исключительная эффективность и безопасность вемурафениба при тяжелых формах ГКЛ с поражением ОР. Побочные эффекты комбинированной ХТ были умеренными.

Использование вемурафениба в виде монотерапии у пациентов с рецидивом ГКЛ (2-я группа) также позволило достичь ответа на проводимое лечение у 5 из 6 больных. Однако в большинстве случаев ответ на проводимое лечение был отсрочен. Это наблюдение согласуется с данными об использовании MEK-ингибиторов у BRAF-негативных больных с ГКЛ с преимущественным поражением осевого скелета [16]. Факт прогрессии заболевания у 2 пациентов после окончания терапии вемурафенибом подтверждает данные, что использование таргетных препаратов в режиме монотерапии не во всех случаях позволяет добиться

Таблица 7. Ответ пациентов из 2-й группы на проводимую терапию

Table 7. Response of patients from group 2 to therapy

№ пациента Patient no.	1 мес после начала терапии 1 month	3 мес после начала терапии 3 months after the start of therapy	6 мес после начала терапии 6 months after the start of therapy	9 мес после начала терапии 9 months after the start of therapy	12 мес после начала терапии 12 months after the start of therapy	3 мес после отмены терапии 3 months after discontinuation of therapy	6 мес после отмены терапии 6 months after discontinuation of therapy
1	ЧО PR	ЧО PR	C3 SD	ЧО PR	C3 SD	ПЗ PD	Протокол с ХТ Chemotherapy protocol
2	C3 SD	C3 SD	C3 SD	—	—	ПЗ PD	Протокол с ХТ Chemotherapy protocol
3	C3 SD	ЧО PR	C3 SD	ЧО PR	C3 SD	C3 SD	C3 SD
4	C3 SD	ЧО PR	C3 SD	ЧО PR	C3 SD	C3 SD	C3 SD
5	ЧО PR	ЧО PR	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD	C3 SD
6	C3 SD	ЧО PR	C3 SD	—	—	C3 SD	C3 SD

Таблица 8. Токсичность, ассоциированная с приемом вемурафениба в соответствии со шкалой CTCAE

Table 8. Toxicity associated with vemurafenib according to the CTCAE score

Нежелательное явление Adverse event	I–II степень (число пациентов) Grade I–II (number of patients)	III–IV степень (число пациентов) Grade III–IV (number of patients)	Общая частота (число пациентов) Overall frequency (number of patients)
Диарея Diarrhea	1 (16 %)	0	1 (16 %)
Электролитные нарушения Electrolyte disturbances	1 (16 %)	0	1 (16 %)
Тошнота/рвота Nausea, vomiting	1 (16 %)	0	1 (16 %)
Сыпь Rash	3 (50 %)	0	3 (50 %)
Повышение трансаминаз Increased transaminases	1 (16 %)	0	1 (16 %)
Абдоминальные боли Abdominal pain	1 (16 %)	0	1 (16 %)

полной эрадикации патологического клона, а приводит только к временной стабилизации состояния за счет его сдерживания [17].

В настоящее время нет сформированного консенсуса о необходимой длительности проведения таргетной терапии у больных ГКЛ [18]. Дополнительным инструментом, который должен помочь врачам в решении вопроса о продолжении или окончании терапии, является определение аллельной нагрузки (АН) мутантного клона с использованием методики цкПЦР. Исследование, выполненное Осиповой и соавт. показало, что ответ на проводимую терапию у больных с *BRAF*-позитивными формами ГКЛ коррелирует с изменением уровня АН [19]. Однако факт сохранения низкой АН у некоторых пациентов, находящихся в ремиссии по основному заболеванию без признаков рецидива, требует проведения дополнительных исследований в целях определения более точных порогов безопасной минимальной АН [19].

Оценка нежелательных реакций, ассоциированных с приемом вемурафениба, в обеих группах не выявила случаев токсичности III–IV степени по шкале CTCAE (см. табл. 8). Наиболее часто встречался характерный для применения *BRAF*-ингибиторов ФТД, купирующийся на фоне местной терапии и временной коррекции дозировки препарата.

### Заключение

Использование таргетной терапии в настоящее время позволило добиться больших успехов в лечении исторически наиболее тяжелой группы больных ГКЛ — с поражением ОР.

Одновременно с этим лечение пациентов с рефрактерным ГКЛ и преимущественным поражением скелета до сих пор представляет определенную сложность для клиницистов. Эта группа больных зачастую характеризуется отсроченным ответом на терапию и рефрактерным течением. Опыт применения таргетной терапии у таких пациентов показывает, что использование ингибиторов в монорежиме не всегда позволяет добиться долгосрочного ответа на проводимое лечение. Наиболее рациональным решением выглядит использование комбинированных режимов, сочетающих в себе таргетные и химиопрепараты. В 2 случаях ПЗ у пациентов, получавших монотерапию вемурафенибом в рамках лечения при реактивации, была успешно использована схема с ПХТ для 1-й группы. Однако проведение подобной терапии требует госпитализации пациента в стационар, постановку центрального венозного доступа, а также ассоциировано с гематологической токсичностью и риском инфекционных осложнений. Данный подход может быть оправдан в контексте лечения пациентов с мультиС-ГКЛ с поражением ОР, но не всегда оправдан в контексте пациентов с ГКЛ без поражения ОР. Разумной альтернативой режиму с использованием ARA-C и 2-CdA у пациентов с рефрактерным течением ГКЛ без поражения ОР является применение классической схемы с винбластином и преднизолоном в комбинации с таргетной терапией. Данное сочетание позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме, а также не ассоциировано с выраженной гематологической токсичностью. Однако данная гипотеза требует проведения дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haupt R., Minkov M., Astigarraga I., Schäfer E., Nanduri V., Jubran R., Egeler R.M., Janka G., Micic D., Rodriguez-Galindo C., Van Gool S., Visser J., Weutzman S., Donadieu J. 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.
- Бурцев Е.А., Бронин Г.О. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(1):13–22. doi: 10.15690/vsp.v22i1.2520. [Burtsev E.A., Bronin G.O. Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Literature Review. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2023;22(1):13–22. (In Russ.)].
- Badalian-Verly 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.
- 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.
- Ottaviano M., Giunta E.F., Tortora M., Curvietto M., Attademo L., Bosso D., Cardalesi C., Rosanova M., De Placido P., Pietroluongo E., Riccio V., Mucci B., Parola S., Vitale M.G., Palmieri G., Daniele B., Simeone E., and on behalf of SCITO YOUTH. *BRAF* Gene and Melanoma: Back to the Future. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3474. doi: 10.3390/ijms22073474.
- Bu R., Siraj A.K., Masoodi T., Parvathareddy S.K., Iqbal K., Al-Rasheed M., Haqawi W., Diaz M., Vistoria I.G., Aldughaiter S.M., Al-Sobhi S.S., Al-Dayel F., Al-Kuraya K.S. Recurrent somatic *MAP2K1* mutations in papillary thyroid cancer and colorectal cancer. *Front Oncol*. 2021;11:670423. doi: 10.3389/FONC.2021.670423.
- Di Nunno V., Gatto L., Tosoni A., Bartolini S., Franceschi E. Implications of *BRAF V600E* mutation in gliomas: Molecular considerations, prognostic value and treatment evolution. *Front Oncol*. 2022;12:1067252. doi: 10.3389/FONC.2022.1067252.
- Venkatesh A., Joshi A., Allinson K., Das T., Santarius T., Jefferies S.J., Harris F.P., Jena R., Doherty G.J. Response to *BRAF* and *MEK1/2* inhibition in a young adult with *BRAF V600E* mutant epithelioid glioblastoma multiforme: A Case Report and Literature Review. *Cur Prob Cancer*. 2021;45(5):100701. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2020.100701.
- Lelliott E.J., McArthur G.A., Oliaro J., Sheppard K.E. Immunomodulatory Effects of *BRAF*, *MEK*, and *CDK4/6* Inhibitors: Implications for Combining Targeted Therapy and Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Front Immunol*. 2021;12:661737. doi: 10.3389/fimmu.2021.661737.
- Heisig A., Sörensen J., Zimmermann S.Y., Schöning S., Schwabe D., Kvasnicka H.M., Schwentner R., Hutter C., Lehrnbecher T. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature. *Oncotarget*. 2018;9(31):22236–40. doi: 10.18632/oncotarget.25277.

11. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M., Visser J., Hutter C., Sieni E., Kabbara N., Barkaoui M., Miron J., Chalard F., Milne P., Haroche J., Cohen F., Hélias-Rodzewicz Z., Simon N., Jehanne M., Kolenova A., Pagnier A., Aladjidi N., Schneider P., Plat G., Lutun A., Sonntagbauer A., Lehrnbecher T., Ferster A., Efremova V., Ahlmann M., Blanc L., Nicholson J., Lambilliotte A., Boudiaf H., Lissat A., Svojgr K., Bernard F., Elitzur S., Golan M., Evseev D., Maschan M., Idhah A., Slater O., Minkov M., Taly V., Collin M., Alvarez J.C., Emile J.F., Héritier S. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2857–65. doi: 10.1200/JCO.19.00456.
12. Evseev D., Osipova D., Kalinina I., Raykina E., Ignatova A., Lyudovskikh E., Baidildina D., Popov A., Zhogov V., Semchenkova A., Litvin E., Kotskaya N., Cherniak E., Voronin K., Burtsev E., Bronin G., Vlasova I., Purbueva B., Fink O., Pristanskova E., Dzhukaeva I., Erega E., Novichkova G., Maschan A., Maschan M. Vemurafenib combined with cladribine and cytarabine results in durable remission of pediatric *BRAF V600E*-positive LCH. *Blood Adv.* 2023;7(18):5246–57. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009067.
13. Donadieu J., Piguet C., Bernard F., Barkaoui M., Ouache M., Bertrand Y., Ibrahim H., Emile J.F., Hermine O., Tazi A., Genereau T., 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.
14. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
15. Freitas-Martinez A., Santana N., Arias-Santiago S., Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(1):90–2. doi: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
16. Бурцев Е.А., Бронин Г.О. МЕК-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2022;9(3):42–7. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-42-47. [Burtsev E.A., Bronin G.O. MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2022;9(3):42–7. (In Russ.).]
17. 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.
18. Корнеева М.С., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2023;10(2):92–8. doi: 10.21682/2311-1267-2023-10-2-92-98. [Korneeva M.S., Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Modern approaches to the treatment of relapses and refractory forms of Langerhans cell histiocytosis. Literature review. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2023;10(2):92–8. (In Russ.).]
19. Осипова Д.С., Райкина Е.В., Людовских Э.И., Евсеев Д.А., Калинина И.И., Байдильдина Д.Д., Попов А.М., Семченкова А.А., Бурцев Е.А., Бронин Г.О., Масчан А.А., Масчан М.А. Использование цифровой капельной полимеразной цепной реакции для молекулярной диагностики и мониторинга ответа на терапию при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с мутацией *BRAF V600E*. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(1):12–20. doi: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-12-20. [Osipova D.S., Raykina E.V., Lyudovskikh E.I., Evseev D.A., Kalinina I.I., Baydildina D.D., Popov A.M., Semchenkova A.A., Burtsev E.A., Bronin G.O., Maschan A.A., Maschan M.A. The use of droplet digital polymerase chain reaction for the molecular diagnosis and monitoring of treatment response in patients with Langerhans cell histiocytosis with the *BRAF V600E* mutation. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(1):12–20. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 10.07.2023. Принята в печать: 25.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 10.07.2023. Accepted for publication: 25.09.2023.