

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-37-44

Результаты исследования эффективности и безопасности применения вемурафениба в сочетании с комбинированной терапией цитарабином/2-хлор-2'-дезоксиденозином у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса с наличием мутации V600E гена *BRAF*

Э.И. Людовских¹, Д.А. Евсеев¹, Д.С. Осипова¹, Е.В. Райкина¹, И.И. Калинина¹, Д.Д. Байдильдина¹, А.М. Попов¹, Е.А. Бурцев², Г.О. Бронин², О.С. Финк³, Б.Б. Пурбуева³, Е.А. Пристанскова³, А.А. Масчан¹, М.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

³Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва

В работе представлен новый протокол терапии пациентов с *BRAF*-позитивным гистиоцитозом из клеток Лангерганса (ГКЛ). В целях достижения ремиссии использовалась комбинация вемурафениба (таргетный препарат) и цитарабина (Ara-C) с кладрибином (2-CdA). В исследование вошли 27 пациентов, у 18 из них была установлена мультисистемная форма ГКЛ с поражением органов риска (RO+), у 9 – мультисистемная форма без вовлечения органов риска (RO–). Терапия начиналась с 28-дневного приема вемурафениба, после чего он отменялся. На 29-е сутки начинался блок полихимиотерапии Ara-C + 2-CdA №1. Прием вемурафениба возобновлялся на +1-е сутки после блока Ara-C + 2-CdA. Интервал между блоками – 28 дней. В таком же режиме проводились последующие 2 блока химиотерапии Ara-C + 2-CdA – №2 и №3. Затем прием вемурафениба прекращался, после чего следовали 3 курса 2-CdA в монорежиме. У всех пациентов наблюдался быстрый ответ на проводимую терапию: на 28-е сутки значение по шкале активности заболевания снизилось с 15 до 2 баллов в группе RO+ и с 4 до 0 баллов в группе RO–. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе RO+ составила 82% (95% доверительный интервал 66–100), в группе RO– она достигла 89% (95%, доверительный интервал 71–100). Общая выживаемость в обеих группах составила 100%. Данное исследование демонстрирует, что комбинация вемурафениба и промежуточных доз 2-CdA и Ara-C безопасна и эффективна у детей с мультисистемной формой RO+ и рефрактерных ГКЛ. Данное проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование было одобрено независимым этическим комитетом (протокол №3е/1-18) и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование зарегистрировано на сайте Clinicaltrials.gov, номер NCT03585686. Первый пациент был включен в исследование 22.06.2018, дата окончания сбора данных – 30.04.2023.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, мультисистемная форма, рефрактерность, органы риска, вемурафениб, цитарабин, кладрибин

Людовских Э.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (1): 37–44. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-37-44

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 27.04.2023

Принята к печати 16.01.2024



EDN: BRBPDO

Контактная информация:

Людовских Эвелина Игоревна, врач-детский онколог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: evcola@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 27.04.2023

Accepted 16.01.2024

The results of a study on the effectiveness and safety of treatment with vemurafenib and cytarabine/2-chloro-2'-deoxyadenosine combination in patients with Langerhans cell histiocytosis with *BRAFV600E* mutation

E.I. Lyudovskikh¹, D.A. Yevseyev¹, D.S. Osipova¹, E.V. Raykina¹, I.I. Kalinina¹, D.D. Baydildina¹, A.M. Popov¹, E.A. Burtsev², G.O. Bronin², O.S. Fink³, B.B. Purbuyeva³, E.A. Pristanskova³, A.A. Maschan¹, M.A. Maschan¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Evelina I. Lyudovskikh,
a pediatric oncologist at the Department
of Hematopoietic Stem Cell Transplantation
№2 at the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: evcola@yandex.ru

Here, we report on a new treatment protocol for patients with *BRAF*-positive Langerhans cell histiocytosis (LCH). To achieve remission in the affected patients, we used vemurafenib (a targeted drug) in combination with cytarabine (Ara-C) and cladribine (2-CdA). The study included 27 patients: 18 children with multisystem LCH with risk organ involvement (RO+) and 9 – with multisystem LCH without risk organ involvement (RO–). The treatment started with a 28-day cycle of vemurafenib, with subsequent discontinuation. On Day 29, Ara-C + 2-CdA chemotherapy cycle №1 was initiated. Vemurafenib treatment was again started on Day +1 after the Ara-C + 2-CdA cycle. The interval between the cycles was 28 days. Similarly, the next two Ara-C + 2-CdA chemotherapy cycles (№2 and №3) were carried out. Then therapy with vemurafenib was stopped and 3 cycles of 2-CdA were administered. All the patients responded to the treatment quickly: on Day 28, disease activity score decreased from 15 to 2 in the RO+ group and from 4 to 0 in the RO– group. The two-year relapse-free survival in the RO+ group was 82% (95% confidence interval 66–100), and 89% (95% confidence interval 71–100) in the RO– patients. The overall survival in both groups was 100%. Our study demonstrates the safety and effectiveness of the treatment with vemurafenib and intermediate-dose 2-CdA and Ara-C in children with multisystem RO+ and refractory LCH. This prospective non-randomized multicenter study was approved by the Independent Ethics Committee (Minutes No. 3e/1-18) and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. It is registered at clinicaltrials.gov under the number NCT03585686. The first patient was enrolled on 22 June 2018, the data collection was stopped on 30 April 2023.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, multisystem disease, refractory disease, risk organs, vemurafenib, cytarabine, cladribine

Lyudovskikh E.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (1): 37–44.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-1-37-44

Листииоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – заболевание, которое характеризуется аномальной пролиферацией и накоплением в органах и тканях клеток, фенотипически схожих с обычными клетками Лангерганса. Это приводит к избыточному разрастанию, локальному повреждению и нарушению функции пораженных органов. Широко известно, что у 50–60% пациентов с ГКЛ в патологическом субстрате выявляется соматическая мутация *BRAFV600E* [1, 2]. Согласно последним данным Y. Xiao и соавт. (2020), патологический клон присутствует в костном мозге пациентов и с мультисистемными, и с моносистемными формами заболевания, а различия в клинических проявлениях объясняются разным соотношением клеточных популяций, несущих мутацию, в различных миелоидных предшественниках [3]. Примечательно, что *BRAFV600E*-положительный ГКЛ показал высокую частоту рецидивов и тенденцию к поражению органов риска (risk organs, RO) [4].

В то время как моносистемные формы могут разрешаться без терапии, поражение RO (RO+), к которым относятся система кровотока, селезенка и печень, связано с неблагоприятным прогнозом.

Учитывая разные формы и множество проявлений заболевания, терапия ГКЛ не может быть универсальной. На данный момент в большинстве случаев лечение проводится по протоколу Международного гистиоцитарного сообщества LCH-IV. Историческая 5-летняя выживаемость у пациентов с RO+ составляет менее 50%. «Терапия спасения» 2-хлор-2'-де-

зоксиаденозином (кладрибин, 2-CdA) в дозе 9 мг/м²/сут в течение 5 дней и цитозин-арабинозидом (Ara-C) в дозе 1000 мг/м²/сут в течение 5 дней достаточно эффективна в качестве второй линии для пациентов с RO+, однако связана с тяжелой токсичностью, что ограничивает ее применение [5, 6]. Общепринятой стратегии терапии третьей линии ни для одной из групп пациентов на данный момент не существует.

Учитывая роль *BRAFV600E* в патогенезе ГКЛ, для лечения пациентов с выявленной мутацией стали применяться таргетные препараты (например, вемурафениб). Терапия вемурафенибом оказалась высокоэффективной как в случае RO+, так и при рефрактерном течении ГКЛ. Однако при дальнейшем наблюдении обнаружилась главная на сегодняшний день сложность: при попытке отмены препарата отмечаются быстрое ухудшение общего состояния и реактивация/рецидив заболевания.

Основываясь на успешном использовании таргетной терапии вемурафенибом и доказанном терапевтическом потенциале комбинации химиопрепаратов 2-CdA/Ara-C, была выдвинута гипотеза, что сочетание данных методов лечения возможно и потенциально эффективно, а при снижении дозы можно добиться уменьшения токсичности. Безопасность комбинации наблюдалась в предыдущем ретроспективном исследовании [7], в данной статье представлены результаты исследования. Частично данная когорта упоминалась в статье D. Evseev и

соавт. [8], однако значительный рост числа пациентов и времени наблюдения по сравнению с предыдущей группой обуславливает значимость данной публикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2018 по 2023 г. в исследование вошли 27 пациентов (15 мальчиков и 12 девочек) с *BRAFV600E*-позитивным ГКЛ. Из них у 18 пациентов была установлена мультисистемная форма ГКЛ RO+, у 9 пациентов – мультисистемная форма без вовлечения RO (RO–). У всех пациентов диагноз был подтвержден по результатам биопсии с обязательным иммуногистохимическим окрашиванием на CD1a⁺/CD207⁺. Мутация *BRAFV600E* в биоптате была обнаружена и подтверждена секвенированием по Сэнгеру.

Средний возраст манифестации заболевания составил 10 (0–22) месяцев в группе RO+ и 20 (1–43) месяцев в группе RO–. Средний возраст на момент включения в протокол составил 17 (4–39) месяцев в группе RO+ и 51 (2–107) месяц в группе RO– (таблица). Пациенты получали протокольную терапию в качестве первой ($n = 7$, 25,9%), второй ($n = 8$, 29,6%), третьей ($n = 10$, 37%) или четвертой ($n = 2$, 7%) линии. Ни один из пациентов ранее не получал таргетную терапию.

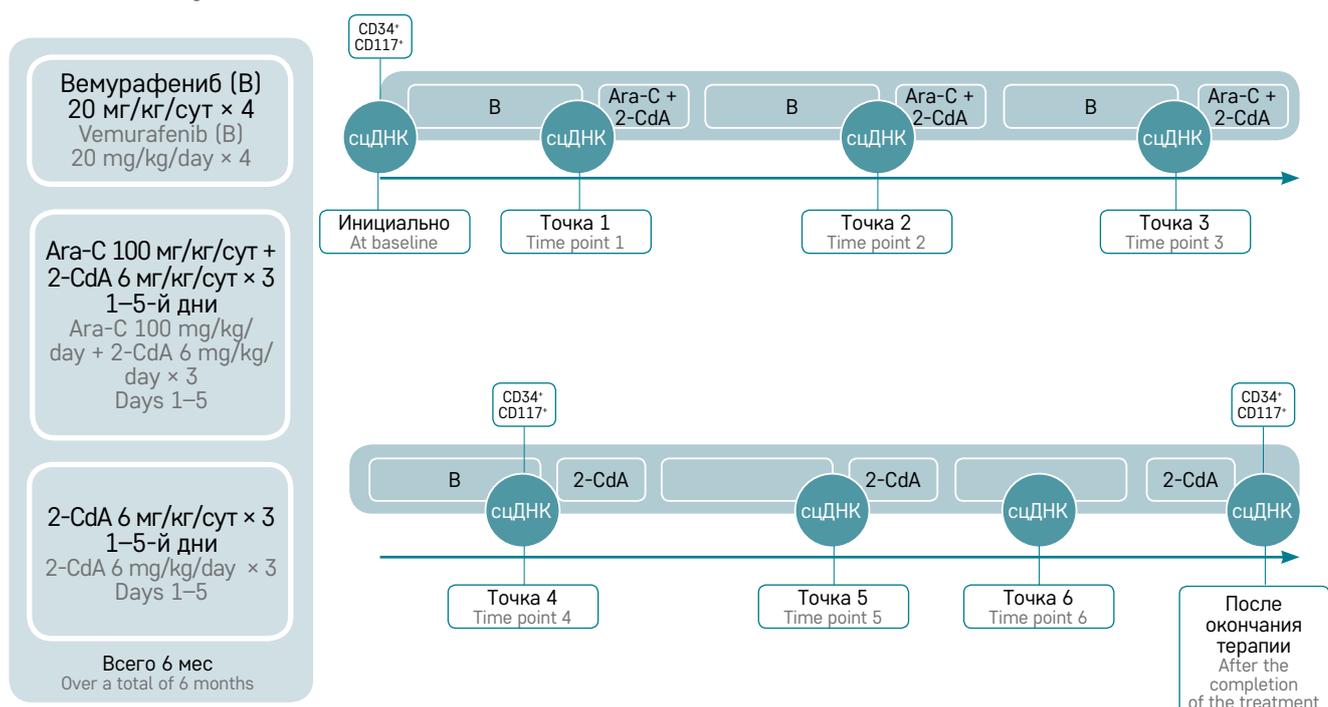
Первичная оценка статуса пациентов проводилась на 0-е сутки, т. е. перед началом терапии (мини-

Рисунок 1

Схема протокола терапии комбинацией вемурафениба с Ara-C и 2-CdA сцДНК – свободно циркулирующая ДНК

Figure 1

A protocol of combination treatment with Vemurafenib and Ara-C and 2-CdA сцДНК – circulating cell-free DNA



мальная остаточная болезнь (МОБ), точка 0). Терапия начиналась с 28-дневного приема вемурафениба. Все пациенты получали вемурафениб в дозе примерно 20 мг/кг/сут перорально в округлении до целой капсулы (240 мг). На 28-е сутки оценивалась эффективность терапии таргетным препаратом (МОБ, точка 1), после чего он отменялся. На 29-е сутки начинался блок полихимиотерапии Ara-C + 2-CdA №1 (рисунок 1). Прием вемурафениба возобновлялся на +1-е сутки после блока Ara-C + 2-CdA. Интервал между блоками – 28 дней. В таком же режиме проводились последующие 2 блока химиотерапии

Таблица

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table

Characteristics of the enrolled patients

Параметр Parameter	Мультисистемная форма ГКЛ RO+ (n = 18) Multisystem LCH with risk organ involvement (RO+) (n = 18)	Мультисистемная форма ГКЛ RO– (n = 9) Multisystem LCH without risk organ involvement (RO–) (n = 9)
Соотношение по полу, мальчики:девочки Male to female ratio	10:8	5:4
Возраст на момент манифестации заболевания, месяцы Age at disease onset, months	10 (0–22)	20 (1–43)
Возраст на момент начала протокола, месяцы Age at the time of treatment initiation, months	17 (4–39)	51 (2–107)

Ага-С + 2-CdA – №2 и №3 (МОБ, точки 2 и 3). Перед началом лечения 2-CdA в монорежиме производилась оценка эффективности предшествующей терапии (МОБ, точка 4) с выполнением костномозговой пункции и определением мутации *BRAFV600E* на миелоидных предшественниках (отсортированных *CD34⁺CD117⁺*-клетках). Прием вемурафениба завершался, дальнейшие блоки монотерапии 2-CdA проводились с интервалом в 28 дней.

Общая запланированная продолжительность всех курсов терапии составила 6 мес.

МОБ измеряли в конкретных, заранее определенных точках (перед началом терапии, перед началом каждого курса и в конце лечения) с помощью методики цифровой капельной полимеразной цепной реакции (цкПЦР) в сцДНК, полученной из периферической крови. В точках 0, 4 и после окончания терапии проводились костномозговые пункции в целях получения популяции *CD34⁺CD117⁺*, аллельная нагрузка *BRAFV600E* в которой также оценивалась методом цкПЦР.

Данное проспективное многоцентровое нерандомизированное исследование было одобрено независимым этическим комитетом (протокол №3е/1-18) и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование зарегистрировано на сайте [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), номер NCT03585686. Первый пациент был включен в исследование 22.06.2018, дата окончания сбора данных – 30.04.2023.

Активность заболевания количественно оценивалась с использованием шкалы активности заболевания (DAS), описанной J. Donadieu и соавт. [9], и шкалы оценки, используемой в когорте высокого риска в международном протоколе LCH-IV.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения XLSTAT 2021.2.2 и R 4.0.2. Метод Каплана–Майера применялся для оценки общей выживаемости, безрецидивной выживаемости (RFS), медиана наблюдения измерялась с использованием обратного метода Каплана–Майера [10]. U-критерий Манна–Уитни использовался для сравнения МОБ между группами, а знаково-ранговый критерий Уилкоксона – для сравнения МОБ между временными точками.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Констатация ответа

В группе с мультисистемной формой RO+ медиана значения по DAS перед началом терапии составляла 15 (6–24) баллов, тогда как в группе с мультисис-

темной формой RO– данный показатель был равен 4 (1–6) баллам.

Все пациенты успешно ответили на индукционную терапию вемурафенибом. Медиана значения по DAS снизилась с 15 до 2 (0–2) баллов в группе с мультисистемной формой RO+ и с 4 до 0 (0–1) баллов в группе RO– на 28-й день от начала приема вемурафениба. К концу терапии вемурафенибом (перед первым курсом монотерапии 2-CdA) все пациенты ответили на лечение как по DAS (0 баллов у всех пациентов), так и по стандартной системе оценки Международного гистиоцитарного сообщества (неактивное заболевание у всех пациентов).

В инициальной точке медиана аллельной нагрузки в сцДНК в группе RO+ составила 5,3% (0,63–30,91%), а в миелоидных предшественниках – 0,79% (0,3–4,84%). В группе RO– медиана аллельной нагрузки в сцДНК составила 0,62% (0–8,6%), в миелоидных предшественниках – 0% (0–0,56%).

Снижение аллельной нагрузки в сцДНК отражало эффективность терапии вемурафенибом: медиана аллельной нагрузки *BRAFV600E* в сцДНК на 28-й день составила 1,51% (0–9,56%) и 0% (0–2,78%) в группах RO+ и RO– соответственно (рисунки 2).

После 3 курсов Ага-С + 2-CdA (точка 4) измерение МОБ проводили в сцДНК и миелоидных предшественниках (*CD34⁺CD117⁺*). По сравнению с исходными значениями нагрузка резко снизилась у всех пациентов: в группе RO+ медиана аллельной нагрузки *BRAFV600E* в сцДНК составила 0,17% (0–1,18%), в *CD34⁺CD117⁺* – 0% (0–0,2%); в группе RO– медиана аллельной нагрузки *BRAFV600E* в сцДНК составила 0% (0–0,56%), в миелоидных предшественниках – 0% (0–0,1%).

Безрецидивная и общая выживаемость

На момент написания статьи все пациенты остаются живы, у 23 из них не наблюдается прогрессии/рецидива заболевания. Двухлетняя RFS для группы с мультисистемной формой RO+ составила 82% (95% доверительный интервал (ДИ) 66–100), медиана наблюдения – 27 мес (максимальный срок наблюдения 54 мес). Двухлетняя RFS в группе с мультисистемной формой RO– составила 89% (95% ДИ 71–100), медиана наблюдения – 31 мес (максимальный период наблюдения 42 мес). Общая выживаемость в обеих группах составила 100% (рисунки 3).

У 4 пациентов (3 RO+ и 1 RO–) был выявлен рецидив основного заболевания. Временной промежуток возникновения рецидива – примерно через 2 (1–8) мес после отмены вемурафениба. У 3 пациентов рецидив возник сразу после монотерапии 2-CdA, у 1 – через 4 мес после завершения протокола. У 1 пациента был диагностирован мультисистемный рецидив RO+, у остальных детей – локальный рецидив (2 – кости, 1 – кожа).

Рисунок 2
Алельная нагрузка мутации *BRAFV600E* в разных точках терапии

Figure 2
The allele burden of the *BRAFV600E* mutation at different treatment time points

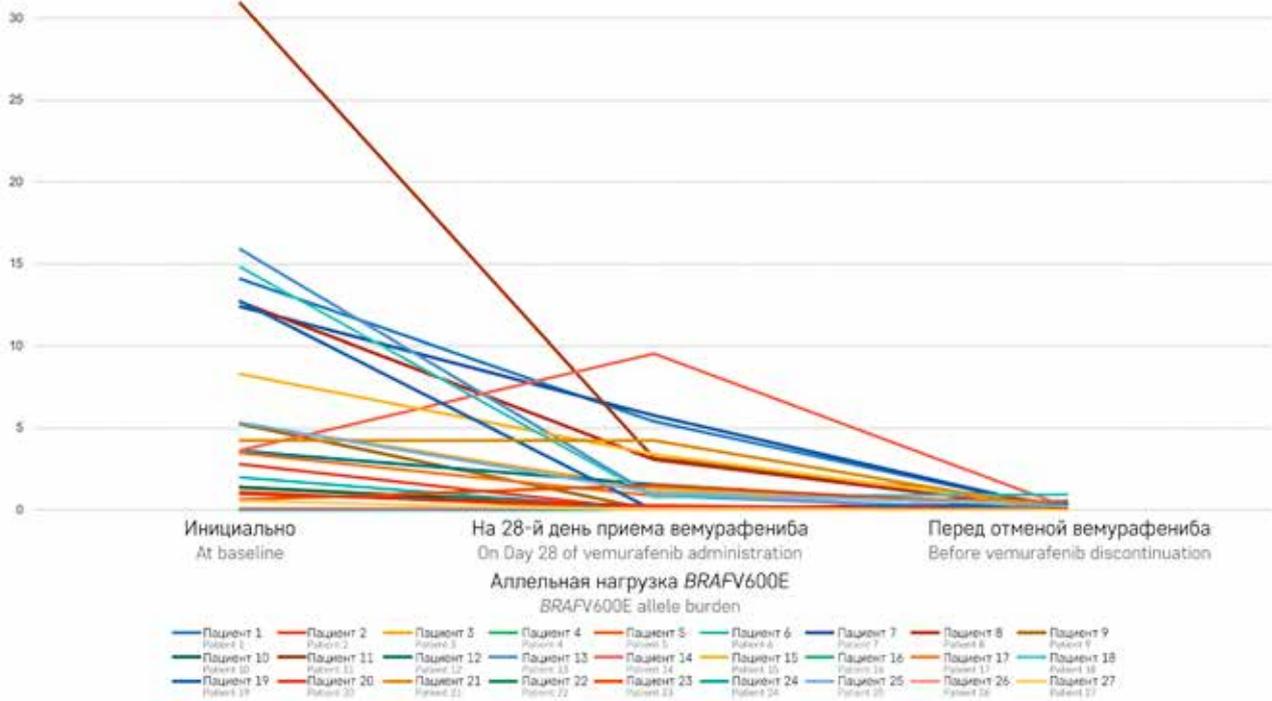
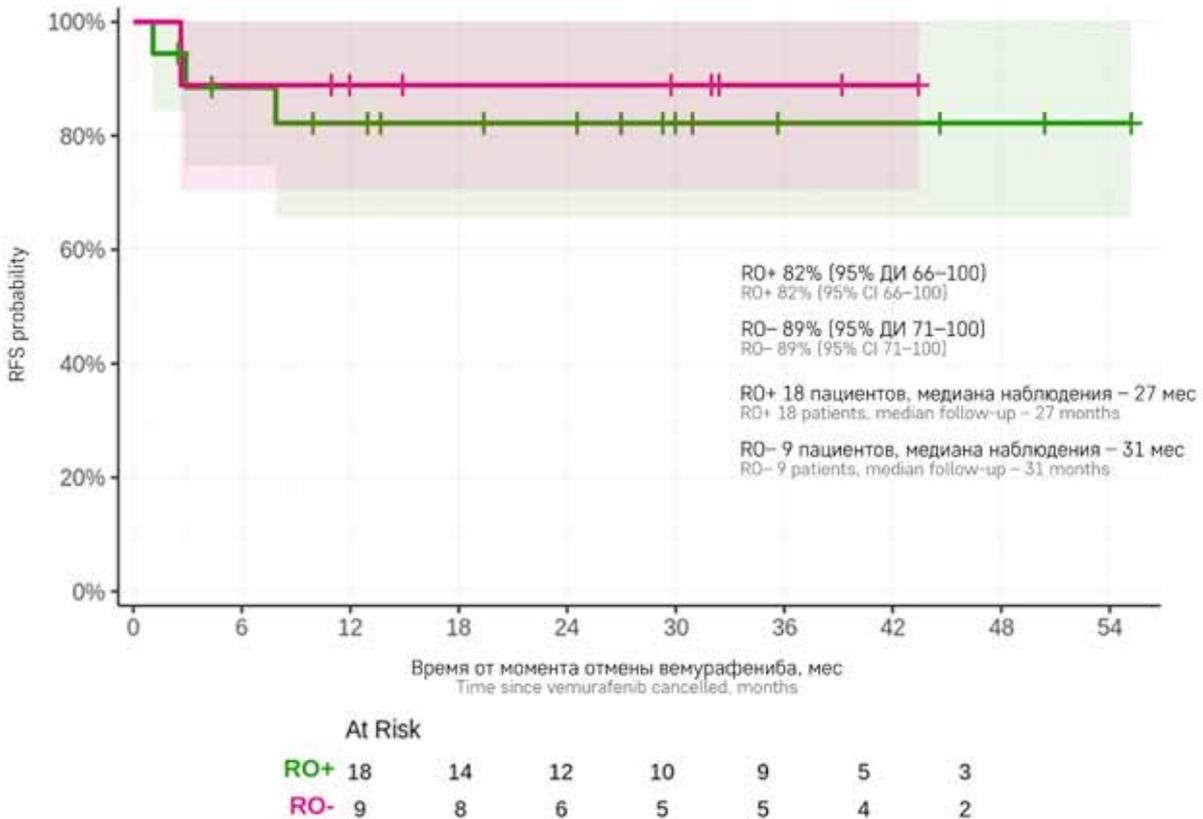


Рисунок 3
Кривые 2-летней RFS у пациентов с мультисистемной формой ГКЛ RO+ и RO-

Figure 3
Two-year relapse-free survival (RFS) curves in the patients with multisystem LCH RO+ and RO-



Вемурафениб был повторно назначен всем пациентам с рецидивами под контролем измерения мутационной аллельной нагрузки как в сцДНК, так и в отсортированной популяции миелоидных предшественников CD34⁺CD117⁺ из костного мозга. Аллельная нагрузка мутации BRAFV600E в сцДНК и миелоидных предшественниках стала отрицательной у 2 из 4 пациентов. Один пациент продолжает получать длительную терапию вемурафенибом, у второго впоследствии была отмечена парадоксальная резистентность, что потребовало замены препарата на ингибитор MEK [8].

У 1 пациента отмечено развитие миелодиспластического синдрома через 14 мес после прекращения терапии вемурафенибом. При проведении цитогенетического исследования выявлена делеция 7q хромосомы. У пациента наблюдалась умеренная тромбоцитопения (до 80 тыс/мкл). Следующим этапом терапии планируется проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от полностью совместимого родственного донора.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартный подход к терапии ГКЛ включает в себя комбинацию винбластина и преднизолона, применяемую в течение минимум 1 года [11]. К сожалению, хотя данный режим эффективен в большинстве случаев, он не может предотвратить высокую частоту рецидивов среди пациентов группы RO⁻ и недостаточен для пациентов группы RO⁺. Комбинация Ara-C + 2-CdA, используемая в высоких дозах, эффективна у значительной части пациентов группы RO⁺, рефрактерных к винбластину и преднизолону, но высокая токсичность данной комбинации, сильная предлеченность и тяжелый статус пациентов перед началом такого режима препятствуют его более широкому использованию [5]. В исследовании D.A. Rosso и соавт. промежуточные дозы Ara-C и 2-CdA у 9 пациентов группы RO⁺ привели к 3-летней общей выживаемости, равной 76% [12].

Терапия BRAF-ингибиторами у пациентов с доказанной мутацией может быть длительной и эффективной. Однако при попытке отмены препарата отмечаются крайне быстрое ухудшение общего состояния и реактивация/рецидив заболевания. Однажды начатая терапия ингибиторами является постоянной и жизненно необходимой, но не приводящей к излечению. В настоящее время не существует успешных стратегий прекращения подобной терапии.

Между тем растет беспокойство по поводу будущего пациентов, получающих терапию вемурафенибом в течение длительного времени. Существуют разрозненные сообщения о клональной и

биологической эволюции болезни [13, 14], являющиеся первыми тревожными сигналами, с которыми мы можем столкнуться в будущем. Клональная пролиферация, переключение или вторичная трансформация при длительном ингибировании BRAF показаны, например, при меланоме [15]. Однако наиболее тревожными являются данные о растущем числе первично диагностированных поражений центральной нервной системы у пациентов на длительной терапии ингибиторами (данные J. Donadieu и соавт., не опубликованы). Это дополняется отсутствием данных об отдаленном побочном воздействии BRAF-ингибиторов на различные органы и системы.

Учитывая все вышеописанное, цель данного исследования состоит в том, чтобы показать, что терапевтический потенциал химиотерапии (Ara-C и 2-CdA) и успех применения вемурафениба могут быть объединены в целях создания единой эффективной и менее токсичной схемы терапии. На основании предыдущих исследований и опубликованных данных [7, 8, 16] в нашей работе рассматривается комбинация вемурафениба с промежуточными дозами Ara-C и 2-CdA.

Все пациенты кроме одного полностью завершили протокол. Примечательно также то, что единственный пациент, добровольно не принимающий поддерживающую терапию, остался в полной ремиссии. Токсичность вемурафениба была незначительной, тогда как химиотерапия ассоциировалась с ожидаемой степенью миелосупрессии. Бремя инфекционных осложнений и нужда в сопроводительной терапии были значительно ниже, чем аналогичные при высоких дозах Ara-C + 2-CdA, а медианное время нейтропении было примерно в 3 раза короче, чем у J. Donadieu и соавт. (8 дней против 23 дней соответственно) [5].

У всех пациентов с мультисистемной формой RO⁺ вемурафениб приводил к молниеносному полному восстановлению функции костного мозга и печени. Вкупе с очень высокой медианой баллов по шкале DAS у пациентов группы RO⁺ это делает индукционную фазу критически важной частью протокола, позволяющей стабилизировать даже самые тяжелые, критические случаи.

Терапия вемурафенибом оказалась высокоэффективной, что подтверждают предыдущие сообщения. Основываясь на продолжающейся неподдерживаемой ремиссии примерно у 80% пациентов, что намного выше, чем в предыдущих отчетах [7, 17], наши результаты позволяют предположить, что предлагаемая схема может быть излечивающей в значительной части случаев. Пациенты наблюдались в среднем в течение 27 мес после прекращения приема вемурафениба, что, учитывая медиану времени до рецидива, равную 2 мес, кажется нам достаточным

для выводов об эффективности терапии. Кроме того, следует отметить, что, согласно недавним публикациям [7, 17], рецидивы ГКЛ развивались в среднем через 1 мес после отмены монотерапии вемурафенибом. Общая продолжительность лечения была существенно короче любых общепринятых линий терапии.

Возможные механизмы излечения при использовании данной комбинированной схемы до сих пор не до конца понятны. Маловероятно, что 2-CdA и Aга-C в дозах, использованных в этом исследовании, могут уничтожить клон миелоидных предшественников, несущий мутацию, особенно учитывая, что даже кондиционирование перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток часто не может этого сделать [18]. Лимфодеплеция вследствие химиотерапии и «перезагрузка» иммунного ответа должны быть дополнительно изучены как потенциальный механизм иммунного надзора над мутантными клетками.

Наши данные подтверждают, что мониторинг мутантного гена *BRAF* с помощью цкПЦР в сцДНК является ценным методом оценки ответа на проводимую терапию и может служить суррогатной методикой измерения МОБ. Впрочем, важно оговориться, что в рамках данного исследования никаких клинических решений на основе измерения МОБ не принималось. Аллельная нагрузка *BRAFV600E* в сцДНК в большинстве коррелировала с тяжестью заболевания и клиническим ответом на терапию.

По данным J. Donadieu и соавт. [17], отмена вемурафениба более безопасна у пациентов, достигших нуля при мониторинге аллельной нагрузки в популяции миелоидных предшественников. Как правило, аллельная нагрузка *BRAFV600E* коррелирует с исходным статусом заболевания и значительно снижается во время терапии. Следует отметить, что единственный пациент с рецидивом группы RO+ имел самый высокий уровень аллельной нагрузки в миелоидных предшественниках среди всех пациентов (0,2% на момент прекращения терапии вемурафенибом и 1% при рецидиве). Однако общая успешность применения данной схемы и низкая частота рецидивов не позволяют сделать выводы о максимальной аллельной нагрузке, необходимой для безопасного прекращения терапии.

Важно оговориться, что данное исследование имеет определенные ограничения, которые следует учитывать. Во-первых, когорта пациентов относительно небольшая, даже учитывая редкость поражений RO при ГКЛ. Во-вторых, хотя применение

цкПЦР показало многообещающие результаты, на природу метода могут влиять многие процессы, не имеющие отношения к течению заболевания (например, неспецифический распад зондов), что может приводить к искажению результатов. Также мы не включили в исследование ни одного пациента с поражением центральной нервной системы или склерозирующим холангитом. Это не было сделано намеренно, однако, мы полагаем, что такие пациенты получают больше пользы от иного, персонализированного терапевтического подхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование предоставило первые проспективные доказательства совершенно нового терапевтического подхода к лечению ГКЛ групп высокого риска и рефрактерных форм. Мы полагаем, что среди когорты RO+ данная схема терапии может использоваться в качестве терапии первой линии.

Данное исследование демонстрирует, что комбинация вемурафениба и промежуточных доз 2-CdA и Aга-C безопасна в когорте детей с мультисистемной формой RO+ и рефрактерных ГКЛ. У большинства пациентов достигнута ремиссия заболевания. Если представленные результаты подтвердятся в более крупном исследовании с длительным периодом наблюдения, такой подход может стать стандартом в лечении наиболее сложных форм ГКЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект №22-15-00450

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Lyudovskikh E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0717-2019>

Evseev D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Osipova D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9968-9332>

Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Baidildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Burtsev E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>

Bronin G.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

Fink O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1336-9379>

Purbueva B.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-4462>

Pristanskova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

- Badalian-Very G., Vergilio J.-A., Degar B.A., MacConaill L.E., Brandner B., Calicchio M.L., et al. Recurrent *BRAF* mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116 (11): 1919–23. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279083
- Bigenwald C., Le Berichel J., Wilk C.M., Chakraborty R., Chen S.T., Tabachnikova A., et al. *BRAF*V600E-induced senescence drives Langerhans cell histiocytosis pathophysiology. *Nat Med* 2021; 27 (5) 851. DOI: 10.1038/s41591-021-01304-x
- Xiao Y., van Halteren A.G.S., Lei X., Borst J., Steenwijk E., de Wit T., et al. Bone marrow-derived myeloid progenitors as driver mutation carriers in high- And low-risk Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2020; 136 (19): 2188–199. DOI: 10.1182/blood.2020005209
- Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A., Thomas C., Fraitag S., Boudjemaa S., et al. *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
- Donadieu J., Bernard F., van Noessel M., Barkaoui M., Bardet O., Mura R., et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: Results of an international phase 2 study. *Blood* 2015; 126 (12): 1415–23. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635151
- Solopova G., Baidildina D., Suntsova E., et al. Front-line therapy of high-risk Langerhans cell histiocytosis with 2 chlordeoxyadenosine and cytosine arabinoside: an update of a single center experience. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (5).
- Evseev D., Kalinina I., Raykina E., Osipova D., Abashidze Z., Ignatova A., et al. 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
- Evseev D., Osipova D., Kalinina I., Raykina E., Ignatova A., Lyudovskikh E., et al. 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
- Donadieu J., Pigué C., Bernard F., Barkaoui M., Ouache M., Bertrand Y., et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43 (7): 770–6. DOI: 10.1002/pbc.20160
- Schemper M., Smith T.L. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials* 1996; 17 (4): 343–6. DOI: 10.1016/0197-2456(96)00075-x
- Gadner H., Grois N., Pötschger U., Minkov M., Aricò M., Braier J., et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008; 111 (5): 2556–62. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106211
- Rosso D.A., Amaral D., Latella A., Chantada G., Braier J.L. Reduced doses of cladribine and cytarabine regimen was effective and well tolerated in patients with refractory-risk multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2016; 172 (2): 287–90. DOI: 10.1111/bjh.13475
- Salek M., Oak N., Hines M.R., Maciaszek J.L., Tatevossian R., Sharma A., et al. Development of *BRAF*V600E-positive acute myeloid leukemia in a patient on long-term dabrafenib for multisystem LCH. *Blood Adv* 2022; 6 (8): 2681–4. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006229
- Milne P., Bomken S., Nicholson J., et al. Lineage-Switch of Cells Harboring *BRAF*V600E Alleles in Patients with high risk Lch Treated with Inhibitors. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 (S1): 516.
- Ottaviano M., Giunta E.F., Tortora M., Curvietto M., Attademo L., Bosso D., et al. *BRAF* Gene and Melanoma: Back to the Future. *Int J Mol Sci* 2021;22 (7): 3474. DOI: 10.3390/ijms22073474
- Eder S.K., Schwentner R., Soussia P.B., Abagnale G., Attarbaschi A., Minkov M., et al. Vemurafenib acts as a molecular on-off switch governing systemic inflammation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood Adv* 2022; 6 (3): 970–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005442
- Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M., Visser J., Hutter C., Sieni E., et al. 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
- Veys P.A., Nanduri V., Baker K.S., He W., Bandini G., Biondi A., et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: Outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol* 2015; 169 (5): 711–8. DOI: 10.1111/bjh.13347