

· 指南/共识 ·

儿童非高危朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗实践指南

儿童重要血液性疾病精准诊疗体系的建立及应用项目组

通信作者: 翟晓文, 国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院血液科, 上海 201102,

Email: xwzhai@fudan.edu.cn

【摘要】 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)是单核-巨噬细胞系统的罕见病,经过数十年临床试验方案的更迭,有效的化疗药物已普遍应用。随着基础研究的进展,该病的治疗逐渐引入新的方案及新型靶向药物,改善了部分患者的预后。由于该病有明显的临床异质性,不同累及范围和危险程度患者的治疗方案可有较大差异,为了有效、安全地治疗儿童LCH,根据证据级别和临床用药经验,项目组特别组织专家编写了儿童非高危LCH治疗实践指南,旨在为临床治疗提供参考,指导临床医护人员合理治疗儿童LCH。

【关键词】 朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 非高危; 儿童; 治疗; 指南

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2705003)

Practice guideline for the treatment of non-high-risk Langerhans cell histiocytosis in children

Project Team for the Establishment and Application of the Precision Diagnosis and Therapeutics in Children's Major Hematological Disorders

Corresponding author: Zhai Xiaowen, Department of Hematology, National Children's Medical Center, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China, Email: xwzhai@fudan.edu.cn

【Abstract】 Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease of the mononuclear phagocyte cell system. Over several decades of clinical trial iterations, effective chemotherapeutic agents have become widely used. With advancements in basic research, new treatment protocols and novel targeted therapies have been gradually introduced, the prognosis has been improved for some patients. Due to the significant clinical heterogeneity of this disease, treatment regimens can vary greatly depending on the extent and severity of involvement. To ensure the effective and safe treatment of LCH in children, experts have compiled a practice guideline on the management of non-high-risk LCH, based on levels of evidence and clinical experience. This guideline aims to provide a reference for clinical treatment and guide healthcare professionals in the rational management of LCH in children.

【Key words】 Langerhans cell histiocytosis; Non-high-risk; Child; Treatment; Guideline

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2705003)

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH),为髓系来源树突状细胞疾病,多在儿童期起病,是单核-巨噬细胞系统罕见

病,在国际组织细胞协会最新分类中归为L组^[1-2]。尽管病变组织的LCH细胞与正常表皮中的朗格汉斯细胞有相似的免疫表型特征,但两者在形态学、

DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20240509-00089

收稿日期 2024-05-09 本文编辑 江深清

引用本文: 儿童重要血液性疾病精准诊疗体系的建立及应用项目组. 儿童非高危朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗实践指南[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2024, 7(5): 415-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn101548-20240509-00089.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



细胞表型和基因表达方面有明显差异。近年来随着分子诊断等技术的进步,目前对该疾病发病机制的理解已经从朗格汉斯细胞的反应性克隆增殖转变为一种炎性髓系肿瘤;LCH 已不再是免疫失调性疾病,在疾病分类上为一种真正的肿瘤性疾病。对 LCH 发病机制进行深入研究,也为该疾病的靶向治疗打开了大门。国家卫生健康委员会于 2021 年发布了儿童 LCH 诊疗规范,在提高儿童 LCH 诊治水平、保障医疗质量与安全上发挥了较大作用^[3]。儿童 LCH 临床异质性大,不同累及范围和危险程度患者的治疗方案可有较大差异,为有效、安全地治疗儿童非高危 LCH,根据证据级别和临床用药经验,组织专家编写了儿童非高危 LCH 治疗实践指南;旨在为临床治疗提供参考,指导临床医护人员合理治疗儿童非高危 LCH。LCH 的标准治疗方案基于大型国际性临床试验数据。但一些特殊部位(如仅涉及皮肤的患者等)和复发患者,在国际性临床试验中未详尽研究,治疗方案尚缺乏有力的循证试验,主要依据一些完整可信的系列病例报告。本文证据分级与推荐意见强度参照《英国牛津循证医学中心:证据等级(2009 年 3 月版)》,将证据水平分为 1(1a、1b、1c)、2(2a、2b、2c)、3(3a、3b)、4、5 级,推荐等级分为 A~D 共 4 个等级,以[证据水平/推荐等级]表示^[4]。

一、LCH 的临床分型

目前 LCH 的治疗方案多依据临床分型进行分层治疗。已被广泛应用的临床分型系统(表 1)主要基于病变部位、受累器官部位和数量(单系统或多系统、局部或多灶性病变),以及疾病是否累及危险(威胁生命的)器官(造血系统、肝脏或脾脏)(表 2)^[2]。单系统和多系统病变的患者各占约 50%,多系统病变患者中约 15% 伴有危险器官受累^[5]。伴有 1 个或多个危险器官受累者死亡率高,属于高危患者,且年龄常 <2 岁。无危险器官受累者生存率高,属于低危患者^[6]。

二、初发非高危儿童 LCH 的治疗

根据疾病的部位和程度,非高危儿童 LCH 的治疗包括活检或手术刮除后观察、放疗或口服药物、局部和静脉注射药物等。自 20 世纪 80 年代以来,国际组织细胞协会等大型协作组招募儿童 LCH 患者进行临床试验,不同研究结果显示无论高危还是低危多系统受累患者,经 6 个月短疗程治疗的复发率均高达 50%,而治疗 1 年的临床数据显示复发较少^[7]。国际组织细胞协会 LCH-III 临床试

表 1 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(LCH)的临床分型

分组	说明
多系统	累及 2 个及以上个系统
伴危险器官	肝、脾或血液系统受累
不伴危险器官	不累及肝、脾或血液系统
单系统	仅累及 1 个系统
单部位	皮肤、骨骼、淋巴结、其他部位(甲状腺、胸腺)
多部位	多灶性骨骼病变
特殊部位	颅底病变伴颅内浸润或脊椎病变伴椎管内软组织浸润
肺 LCH	单纯肺部病变
中枢神经系统 LCH	肿瘤样病变 神经退行性病变 LCH 相关中枢神经系统异常影像学表现 LCH 相关中枢神经系统异常症状

表 2 参照国际组织细胞协会 LCH-IV 临床研究定义^[2]的危险器官受累内容

项目	内容
血液系统受累(±骨髓受累),至少满足以下 2 项	
贫血	血红蛋白 <100 g/L, 婴儿 <90 g/L, 排除其他原因(如缺铁)引起
白细胞减少	白细胞 <4.0×10 ⁹ /L
血小板减少	血小板 <100×10 ⁹ /L
脾脏受累肿大	锁骨中线肋缘下 >2 cm ^b
肝脏受累,以下 1 项或多项	
肿大	锁骨中线肋缘下 >3 cm ^b
功能障碍	总蛋白 <55 g/L, 白蛋白 <25 g/L, 排除其他原因引起
活动性病变	组织病理学表现

注:“骨髓受累”定义为骨髓涂片存在 CD1a 阳性细胞;^b体格检查肋缘下肿大

(ClinicalTrials.gov 注册号 NCT00276757)中低危多系统患者随机对照研究也证实,12 个月治疗的复发率显著降低^[8]。所以目前的经验是对于需要化疗的单系统骨、皮肤或淋巴结受累患者和多系统受累患者,合适的化疗疗程是 12 个月。不同受累部位低危患者的治疗策略总结如下。

1. 骨骼:骨骼是最常见的受累系统,70%~80% 的 LCH 患者存在骨骼病变,其中 50% 为单块骨骼病变^[5]。骨骼最常见的受累部位是颅骨,其次是脊椎、四肢和骨盆^[9]。

(1)单块骨骼受累:主要治疗方式是手术刮除和低剂量放疗。用于额叶、顶叶或枕骨区域的单一颅骨损害或任何单一其他骨骼损害患者,手术方式的选择需要评估受累病灶大小。对较小病灶(直径 <2 cm),常手术完全刮除[5 级/D 级];较大病灶



(直径>5 cm)不适用根治切除,大范围刮除会延长愈合时间,并导致永久性骨骼缺损;直径 2~5 cm 病灶,可选择部分刮除术。根据病变的大小和位置,可以给予病灶内注射甲泼尼龙以促进愈合[4 级/C 级]^[10]。

低剂量放疗(7~10 Gy)对 LCH 骨骼病变的治疗效果可能优于其他组织,对于单块骨病变可考虑局部放疗[4 级/C 级]^[11-12]。低剂量放疗(7~10 Gy)对 LCH 骨骼病变有效,但儿科应用仅限于病变影响器官功能或疼痛且不适合其他治疗的患者[4 级/C 级]^[13]。低剂量放疗存在骨骼并发症,但并不常见^[12]。

(2)中枢神经系统(central nervous system, CNS)危险部位:指眶骨、颞骨、乳突、蝶骨、颧骨、筛骨、上颌骨、鼻窦或颅底骨等颅面骨,上述部位受累患者发展成尿崩症并累及大脑的风险高。单纯 CNS 危险部位受累患者的治疗目标是减少尿崩症和其他长期神经系统并发症。根据 LCH-III 研究,目前对 CNS 危险部位受累的治疗策略为采用 12 个月的长春花碱(vinblastine, VBL)和泼尼松(prednisone, Pred)治疗[1b 级/A 级]^[8]。①诱导治疗 1: VBL 6 mg/m²,静脉注射 1 次/周,共 6 周;Pred 40 mg/(m²·d),持续口服 4 周,然后 2 周内逐渐减停。6 周时评估疾病状态,治疗有效者第 7 周起进入维持治疗。②维持治疗: VBL 静脉注射 1 次/3 周,剂量、用法同前;Pred 40 mg/(m²·d),连续口服 5 d/3 周。③治疗后无好转或恶化者予诱导治疗 2: VBL 剂量、用法同前,继续治疗 6 周;Pred 剂量同前,但改为口服 3 d/周。12 周时再次评估,有效者第 13 周起进入维持治疗。该方案总治疗疗程 1 年,诱导治疗 2 后仍无效者即转入其他二线治疗挽救方案。鉴于国内 VBL 供应受限,常用长春地辛(vindesine, VDS)3 mg/m²(最大剂量 4 mg)或长春新碱(vincristine, VCR)1.5 mg/m²(最大剂量 2 mg)替代^[3]。

(3)椎骨或股骨:为人体主要承重骨,一旦骨折可引起瘫痪的严重后果,故上述部位受累的治疗选择与其他部位骨骼有所不同。单个椎体受累且无软组织浸润到硬膜外间隙者,可以密切观察[5 级/D 级]^[14]。低剂量放疗可用于单纯椎体病变或有骨折风险的股骨颈病变,有利于促进病变缓解;但对年幼儿童的生长板进行照射时,即使治疗剂量较低(7~10 Gy),仍可能会导致邻近组织继发恶性肿瘤或骨骼畸形,应谨慎使用^[12]。椎体病变患者如出现

软组织浸润时可使用全身化疗[4 级/C 级]^[15],具体治疗同 CNS 危险部位化疗方案。当存在颈椎不稳定和(或)神经系统症状时,可能需要支具支撑,极少部分患者需要脊椎融合手术。

(4)单系统多灶骨受累:包含承重骨的多发性骨病变者,治疗选择为全身化疗;最常用的化疗方案是 VBL 和 Pred 的组合[1b 级/A 级]^[8],效果良好,具体治疗同 CNS 危险部位化疗方案。单一药物(如 Pred)短疗程(<6 个月)治疗的复发率高,增加 Pred 剂量并延长维持期也不能改善无进展生存率^[9]。其他多灶性骨病变的治疗可参考低危多系统 LCH 的治疗。

2.单纯皮肤受累:单纯皮肤受累的患者预后较好,据报道 70% 患者在未采取任何干预措施的情况下症状可自发缓解且无复发^[16]。推荐对所有仅皮肤受累而无明显症状的儿童 LCH 患者只进行观察,仅建议对有较明显症状(包括广泛的皮疹、疼痛、溃疡或出血等)的患者进行治疗[4 级/C 级]。但是,以皮肤受累为首表现的患者中有 41% 存在多系统病变需要治疗^[16]。因此,存在皮肤受累的儿童患者应做好完整的分期评估,特别是单纯皮肤 LCH 的小婴儿不仅要定期进行放射影像学复查,还应进行仔细全面的临床随访,警惕发展为高危多系统受累。另外,在 2 个队列研究中发现单纯皮肤 LCH 儿童患者远期出现尿崩症,故仅有皮肤受累的婴幼儿 LCH 也应长期随访监测^[17-18]。

对于需要治疗的患者,治疗方案如下。①外用糖皮质激素(topical corticosteroids, TCS):TCS 对皮肤受累有效,但停药后易复发。皮肤褶皱部位可使用中强效 TCS(如 0.05% 丁酸氯倍他松),其他部位可用强效 TCS(如 0.1% 戊酸倍他米松或 0.05% 二丙酸倍他米松)[4 级/C 级]^[19]。②甲氨蝶呤(methotrexate, MTX):剂量 20 mg/m²,口服 1 次/周,持续 6~12 个月[4 级/C 级]^[20]。③羟基脲:剂量 20 mg/(kg·d),分 2 次口服,至少 12 个月[4 级/C 级]^[21]。④沙利度胺或来那度胺:沙利度胺起始剂量儿童 50 mg,成人 100 mg,1 次/晚,如未发生不良反应,则每月增加 50 mg(范围 50~200 mg)。据报道,儿童低危患者疗程为 3~18 个月[4 级/C 级]^[22]。来那度胺剂量体重 15 kg 以下 2.5 mg/d,15 kg 以上 5 mg/d,每疗程连续口服 21 d,28 d 为 1 个疗程,共 6 个疗程;同时予地塞米松(dexamethasone, Dex)0.8 mg/kg 于每疗程第 1、8、15、21 天口服[4 级/C 级]^[23]。沙利度胺或来那度胺口服可能对儿童和成



人都有效,但存在剂量限制性不良反应,如神经病变和中性粒细胞减少,目前还不是儿童患者的主要药物。⑤外用氮芥:局部应用氮芥对口服耐药的皮肤 LCH 有效,但不用于大面积皮肤损害,且较易复发[4 级/C 级]^[24]。⑥补骨脂素联合 A 波段紫外线光疗(psoralen and long-wave ultraviolet A radiation, PUVA):PUVA 治疗皮肤 LCH 有效治疗的报道主要为成人,且可能会增加患皮肤癌的风险,儿童慎用^[25]。⑦窄谱 B 段紫外线光疗(narrowband ultraviolet B, NB-UVB):NB-UVB 在成人与儿童中均有治疗有效报道,相较于 PUVA 更安全,但有瘙痒、红斑、干燥、灼热等轻微不良反应^[26]。⑧放疗:放疗对皮肤 LCH 的有效性尚未得到证实,并可能会产生严重的不良反应^[11]。

3. 多系统低危 LCH:常为多灶性骨病变合并皮肤、淋巴结受累或尿崩症,最常用治疗方法是化疗。

(1)LCH-Ⅲ化疗方案:VBL 和 Pred 化疗方案,疗程 12 个月[1b 级/A 级],具体治疗参见 CNS 危险部位化疗方案。多系统受累患者加用巯嘌呤(mercaptopurine, 6-MP)口服,50 mg/(m²·d)。复发部位多为骨骼、皮肤或其他非危险器官部位^[8]。

(2)VCR、阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)和 Pred 联合方案:是有效的一线治疗或挽救治疗方案[4 级/C 级]^[27]。由于原方案激素使用量大,考虑治疗相关不良反应,实际应用时剂量可减少为诱导阶段 Pred 40 mg/(m²·d),口服 4 周,然后逐渐减量 2 周;维持阶段 20 mg/(m²·d),连服 5 d/3 周。在第 0、2、5、8、12、17、23、29、35 周分别予 VCR 1.5 mg/m²(最大 2 mg)静脉注射 1 次和 Ara-C 100 mg/m²皮下注射 1 次/d,连用 4 d。

(3)双磷酸盐:其亦可有效治疗 LCH 骨骼病变[4 级/C 级]^[28]。日本的一项 16 例双磷酸盐治疗的儿童骨 LCH 的研究中所有患者都有骨骼受累,不伴危险器官。大多数患者接受 6 个疗程的帕米膦酸盐治疗,剂量 1 mg/kg,4 周 1 次,其中 12 例所有活动病变均缓解,8 例持续无瘤生存平均达 3.3 年^[29]。其他双磷酸盐如唑来膦酸及阿仑膦酸盐,也已成功用于治疗骨 LCH^[28-30]。

4. CNS(非颅骨)LCH:主要为大脑、小脑或脉络丛的肿瘤样病变,下丘脑-垂体轴的病变与尿崩症及其他内分泌疾病密切相关。治疗 CNS LCH 活动性病变应选用可透过血脑屏障的药物,如克拉屈滨或其他包括 Ara-C 在内的核苷类似物。

(1)肿瘤样病变:肿瘤样病变包括下丘脑-垂体轴结构增粗、实质肿块及软脑膜侵犯。病例报道显示克拉屈滨治疗 CNS 肿瘤样病变有效[4 级/C 级]。克拉屈滨剂量为 5~13 mg/m²,各项研究的给药频率有所不同^[31]。下丘脑-垂体区、脉络丛、灰质或白质肿瘤样病变 LCH 患者也可能对 Pred、VCR 的标准 LCH 化疗有效[4 级/C 级]^[32-33]。

(2)神经退行性疾病临床综合征(clinical neurodegenerative syndrome LCH, cND-LCH):目前尚无针对 cND-LCH 的最佳治疗方案,而且治疗反应的评估也比较困难^[34]。cND-LCH 的 MRI 影像学表现为 T2 FLAIR 高信号,最常见于小脑白质、脑桥、基底神经节,有时也见于大脑。目前尚不清楚是否应该对仅有 MRI 诊断的小脑、脑桥和基底节 LCH 病变而无临床神经系统表现的患者进行治疗。目前的建议是进行神经系统的临床和 MRI 影像学评估,一旦发现神经退行性病变进展就立即开始治疗。

cND-LCH 的治疗选择如下。①BRAF V600E 抑制剂:临床经验表明,BRAF V600E 抑制剂治疗可能是改善 cND-LCH 神经症状最有效的治疗方法,但治疗可能需持续终身[4 级/C 级]^[35]。BRAF V600E 抑制剂包括维莫非尼和达拉非尼对 LCH 的疗效已经得到证实。维莫非尼靶向治疗 BRAF V600E 突变的埃尔德海姆-切斯特病时有 1 例成年患者发生皮肤鳞状细胞癌的报道^[36]。BRAF V600E 抑制剂还有皮肤和关节不良反应,可影响药物的继续使用^[35]。②化疗:一项应用 Ara-C±VCR 24 个月的研究报道了部分患者临床和 MRI 上有所改善,其他患者疾病稳定^[37]。日本 LCH 研究协作组 JLSG-96 方案诱导方案中包含 Ara-C,但 cND-LCH 的发生率与国际组织细胞协会的研究报道类似,提示 Ara-C 未能起到预防 cND-LCH 的作用^[38]。③利妥昔单抗:一组 8 例伴神经系统症状的患者,经 Ara-C 治疗出现新的症状后予利妥昔单抗(375 mg/m² 1 次/周,连用 4 周,重复 1 次/3 周,症状无改善或恶化者剂量增加至 555 mg/m²),出现神经系统症状至接受利妥昔单抗治疗的中位时间为 8 年,治疗持续时间 1~48 个月不等(中位治疗时间 32.5 个月),8 例中 7 例的临床症状有所改善(5 例在开始治疗后 1 个月内即有所改善),5 例在 3 年及以上时间内未出现临床症状进展[4 级/C 级]^[39]。④Dex、克拉屈滨和英夫利昔单抗等药物已在少数患者使用,可能使影像学结果显示完全缓解或部分



缓解,不过由于病例数少尚无确切的临床反应率^[37,40]。

三、复发非高危 LCH 的治疗策略

完全缓解后 LCH 的复发较为常见。在一项大型研究中,单部位复发率为 9%~17.4%,单系统多灶性复发率为 37%,多系统(非危险器官)复发率为 46%,多系统(含危险器官)复发率为 54%。低危患者的复发中位时间为 12~15 个月,高危患者为 9 个月,1/3 患者出现不止 1 次复发^[41]。因此对复发 LCH 的治疗也尤为重要。复发非高危 LCH 患者的治疗策略以化疗为主,主要治疗方法如下。

1. 化疗

(1)VBL、Pred 和 6-MP:停用 VBL 和 Pred 后骨骼复发的患者可予 VBL 和 Pred 重新诱导 6 周(国内 VBL 供应受限,多以 VDS 或 VCR 替代),评估治疗效果,如病变无活动的证据,可改为治疗 1 次/3 周(使用方法同初发时治疗),并予 6-MP 50 mg/m²,口服 1 次/晚^[8]。

(2)VCR、Pred 和 Ara-C:多处低危部位复发患者可以选择此方案,具体方案参见多系统低危 LCH 治疗^[4/C]^[27]。

(3)单药 Ara-C:单药 Ara-C 100~170 mg/(m²·d),持续 5 d,3~4 周为 1 疗程的治疗方案有效^[4级/C 级]^[42]。

(4)克拉屈滨:可作为复发骨骼或低危多系统病变的有效挽救方案,且不良反应小。剂量为 5 mg/(m²·d),连用 5 d/3 周,持续 2~6 个疗程^[4级/C 级]^[43]。由于存在剂量累积相关血细胞减少的风险,不建议使用>6 个疗程。

(5)氯法拉滨:可用于多次复发的低危或高危 LCH 患者^[4级/C 级]^[44]。常用剂量为 25 mg/m²,连用 5 d。11 例复发多系统高危和低危患者接受氯法拉滨治疗 2~8 个疗程,总生存率为 90%,且该方案比克拉屈滨联合 Ara-C 方案的不良反应低。另外,克拉屈滨治疗无效者对氯法拉滨治疗有效^[45]。

(6)羟基脲单药或与 MTX 联合:一项单中心试验中羟基脲起始剂量儿童 20 mg/(kg·d),分 2 次口服,成人 500 mg/次,2 次/d,单药或与 MTX 联合口服 5~10 mg,2 次/周,并调整治疗剂量,使中性粒细胞绝对计数维持在(1.0~1.5)×10⁹/L。15 例低危复发 LCH 患者,中位治疗时间 10 个月(1~24 个月),其中 12 例治疗有效^[4级/C 级]^[21]。

(7)沙利度胺:一项 II 期临床试验中,10 例低危患者在一线治疗和至少 1 种二线治疗方案失败

后接受沙利度胺治疗,4 例骨与皮肤病变完全缓解,3 例骨病变愈合,皮疹部分缓解^[4级/C 级]^[22],具体使用见单纯皮肤受累,鉴于不良反应目前并不常用于儿童。

2. 双膦酸盐:双膦酸盐对于治疗复发 LCH 骨损害的患者有效,使用参见多系统低危 LCH。

四、支持治疗

化疗期间及结束后 3 个月口服复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺囊虫肺炎。化疗后骨髓抑制时予以输注红细胞、血小板等支持。持续粒细胞缺乏者,予重组人粒细胞集落刺激因子支持。尿崩症一旦发生,较难逆转,可用 1-脱氨基-8D-精氨酸加压素治疗。因生长激素缺乏而引起的生长发育落后可用生长激素治疗。

五、不再被推荐的儿童 LCH 治疗药物

过去曾有研究使用环孢素和干扰素-α 治疗儿童 LCH,现已不推荐使用。

六、结语

LCH 是一种骨髓来源的树突状细胞疾病,目前根据患者特征与疾病程度严格分层并进行个体化治疗,已取得很好的疗效。但是,即使低危 LCH 也有较高复发率,复发患者易引起永久性后遗症。复发、难治患儿目前尚缺乏统一的标准治疗方案,故治疗反应评估及疾病随访都非常重要,需及时根据患者情况调整治疗方案策略。

专家组组长 翟晓文(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院血液科),毛新良(广州医科大学基础医学院),惠周光(国家癌症中心,中国医学科学院肿瘤医院放疗科)

执笔人 王宏胜(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院血液科),富洋(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院血液科),翟晓文(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院血液科)

专家组成员(按姓氏拼音排序) 窦颖(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤科),富洋(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院血液科),何珂骏(上海交通大学医学院附属新华医院小儿血液肿瘤科),惠周光(国家癌症中心,中国医学科学院肿瘤医院放疗科),江华(广州市妇女儿童医疗中心血液肿瘤科),刘爱国(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿童血液病科),刘晓丹(广州市妇女儿童医疗中心出生队列研究室),毛新良(广州医科大学基础医学院),钱晓文(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院血液科),王宏胜(国家儿童医学中心,复旦大学附属儿科医院血液科),王嘉怡(广州市妇女儿童医疗中心血液肿瘤科),熊昊(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院血液肿瘤科),袁晓军(上海交



通大学医学院附属新华医院小儿血液肿瘤科), 翟晓文(国家儿童医学中心, 复旦大学附属儿科医院血液科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Emile JF, Ablu O, Fraiag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages[J]. *Blood*, 2016, 127(22): 2672-2681. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636.
- [2] Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood*, 2020, 135(16): 1319-1331. DOI: 10.1182/blood.2019000934.
- [3] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发儿童血液病、恶性肿瘤相关 12 个病种诊疗规范(2021 年版)的通知: 国卫办医函〔2021〕249 号 [A/OL]. (2021-4-29) [2024-4-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202105/3c18fec8a37d452b82fe93e2bcf3ec1e.shtml>.
- [4] Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Oxford Centre for evidence-based medicine: levels of evidence[EB/OL]. (2009-03) [2024-4-21]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- [5] Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(6): 887-898. DOI: 10.1111/bjh.14140.
- [6] 王宏胜, 翟晓文. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症[M]. 实用内科学. 16 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1600-1601.
- [7] Braier JL, Rosso D, Latella A, et al. Importance of multi-lineage hematologic involvement and hypoalbuminemia at diagnosis in patients with "risk-organ" multi-system Langerhans cell histiocytosis[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, 32(4): e122-125. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181d7acc5.
- [8] Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood*, 2013, 121(25): 5006-5014. DOI: 10.1182/blood-2012-09-455774.
- [9] Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. Intensification of induction therapy and prolongation of maintenance therapy did not improve the outcome of pediatric Langerhans cell histiocytosis with single-system multifocal bone lesions: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study[J]. *Int J Hematol*, 2018, 108(2): 192-198. DOI: 10.1007/s12185-018-2444-0.
- [10] Egeler RM, Thompson RC Jr, Voûte PA, et al. Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans' cell histiocytosis[J]. *J Pediatr Orthop*, 1992, 12(6): 811-814. DOI: 10.1097/01241398-199211000-00021.
- [11] Laird J, Ma J, Chau K, et al. Outcome after radiation therapy for langerhans cell histiocytosis is dependent on site of involvement[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(3): 670-678. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.10.053.
- [12] Kotecha R, Venkatramani R, Jubran RF, et al. Clinical outcomes of radiation therapy in the management of Langerhans cell histiocytosis[J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37(6): 592-596. DOI: 10.1097/COC.0b013e318281d6ce.
- [13] Baptista AM, Camargo AF, de Camargo OP, et al. Does adjunctive chemotherapy reduce remission rates compared to cortisone alone in unifocal or multifocal histiocytosis of bone? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(3): 663-669. DOI: 10.1007/s11999-011-2162-x.
- [14] Gatineau-Sailliant S, Grimard P, Miron MC, et al. Langerhans cell histiocytosis with vertebral involvement diagnosed and treated over the last 15 years in a single Canadian pediatric academic institution[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(3): 222-227. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001439.
- [15] Imashuku S, Kinugawa N, Matsuzaki A, et al. Langerhans cell histiocytosis with multifocal bone lesions: comparative clinical features between single and multi-systems[J]. *Int J Hematol*, 2009, 90(4): 506-512. DOI: 10.1007/s12185-009-0420-4.
- [16] Simko SJ, Garmezy B, Abhyankar H, et al. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(5): 990-996. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.07.063.
- [17] Minkov M, Prosch H, Steiner M, et al. Langerhans cell histiocytosis in neonates[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 45(6): 802-807. DOI: 10.1002/pbc.20362.
- [18] Stein SL, Paller AS, Haut PR, et al. Langerhans cell histiocytosis presenting in the neonatal period: a retrospective case series[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001, 155(7): 778-783. DOI: 10.1001/archpedi.155.7.778.
- [19] Morren MA, Vanden Broecke K, Vangeebergen L, et al. Diverse cutaneous presentations of langerhans cell histiocytosis in children: a retrospective cohort study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(3): 486-492. DOI: 10.1002/pbc.25834.
- [20] Steen AE, Steen KH, Bauer R, et al. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate[J]. *Br J Dermatol*, 2001, 145(1): 137-140. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2001.04298.x.
- [21] Zinn DJ, Grimes AB, Lin H, et al. Hydroxyurea: a new old therapy for Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood*, 2016, 128(20): 2462-2465. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721993.
- [22] McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(1): 44-49. DOI: 10.1002/pbc.20578.
- [23] Uppuluri R, Ramachandrakurup S, Subburaj D, et al. Excellent remission rates with limited toxicity in relapsed/refractory Langerhans cell histiocytosis with pulse dexamethasone and lenalidomide in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(1): 110-112. DOI: 10.1002/pbc.26199.
- [24] Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. Topical nitrogen mustard therapy in patients with Langerhans cell histiocytosis[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(3): 642-645. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10673.x.
- [25] Sakai H, Ibe M, Takahashi H, et al. Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in Langerhans cell histiocytosis in an elderly patient[J]. *J Dermatol*, 1996, 23(1): 42-46. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1996.tb03966.x.
- [26] Aihara M, Hasegawa T, Okuyama Y, et al. Langerhans cell histiocytosis treated with narrow-band ultraviolet B[J]. *J*



- Dermatol, 2011, 38(2): 151-154. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.00959.x.
- [27] Egeler RM, de Kraker J, Voûte PA. Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution[J]. Med Pediatr Oncol, 1993, 21(4): 265-270. DOI: 10.1002/mpo.2950210406.
- [28] Chellapandian D, Makras P, Kaltsas G, et al. Bisphosphonates in langerhans cell histiocytosis: an international retrospective case series[J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2016, 8(1): e2016033. DOI: 10.4084/MJHID.2016.033.
- [29] Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. Nationwide survey of bisphosphonate therapy for children with reactivated Langerhans cell histiocytosis in Japan[J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 56(1): 110-115. DOI: 10.1002/pbc.22703.
- [30] Sivendran S, Harvey H, Lipton A, et al. Treatment of Langerhans cell histiocytosis bone lesions with zoledronic acid: a case series[J]. Int J Hematol, 2011, 93(6): 782-786. DOI: 10.1007/s12185-011-0839-2.
- [31] Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine[J]. Pediatr Blood Cancer, 2008, 50(1): 72-79. DOI: 10.1002/pbc.21225.
- [32] Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis[J]. J Pediatr, 2010, 156(6): 873-881. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.03.001.
- [33] Ng Wing Tin S, Martin-Duverneuil N, Idbaih A, et al. Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nationwide retrospective study[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 83. DOI: 10.1186/1750-1172-6-83.
- [34] Imashuku S, Arceci RJ. Strategies for the prevention of central nervous system complications in patients with langerhans cell histiocytosis: the problem of neurodegenerative syndrome[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2015, 29(5): 875-893. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.006.
- [35] McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R, et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions[J]. Cancer, 2018, 124(12): 2607-2620. DOI: 10.1002/cncr.31348.
- [36] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-mutated Erdheim-Chester disease[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(5): 411-418. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.1950.
- [37] Allen CE, Flores R, Rauch R, et al. Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside[J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 54(3): 416-423. DOI: 10.1002/pbc.22326.
- [38] Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis: results from the Japan Langerhans cell histiocytosis study group-96 protocol study[J]. Cancer, 2006, 107(3): 613-619. DOI: 10.1002/cncr.21985.
- [39] Eckstein O, McAtee CL, Greenberg J, et al. Rituximab therapy for patients with Langerhans cell histiocytosis-associated neurologic dysfunction[J]. Pediatr Hematol Oncol, 2018, 35(7-8): 427-433. DOI: 10.1080/08880018.2018.1555297.
- [40] Chohan G, Barnett Y, Gibson J, et al. Langerhans cell histiocytosis with refractory central nervous system involvement responsive to infliximab[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(5): 573-575. DOI: 10.1136/jnnp-2011-300575.
- [41] Pollono D, Rey G, Latella A, et al. Reactivation and risk of sequelae in Langerhans cell histiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(7): 696-699. DOI: 10.1002/pbc.21145.
- [42] Simko SJ, McClain KL, Allen CE. Up-front therapy for LCH: is it time to test an alternative to vinblastine/prednisone? [J]. Br J Haematol, 2015, 169(2): 299-301. DOI: 10.1111/bjh.13208.
- [43] Weitzman S, Braier J, Donadieu J, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society[J]. Pediatr Blood Cancer, 2009, 53(7): 1271-1276. DOI: 10.1002/pbc.22229.
- [44] Simko SJ, Tran HD, Jones J, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(3): 479-487. DOI: 10.1002/pbc.24772.
- [45] Abraham A, Alsultan A, Jeng M, et al. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(6): E19-E22. DOI: 10.1002/pbc.24436.

