

УДК 616.155.392-006.443-053.2-085.28

**РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПРОТОКОЛ
КОМБИНИРОВАННОЙ СХЕМЫ ПРИ ЛАНГЕРГАНСОКЛЕТОЧНОМ ГИСТИОЦИТОЗЕ У
ДЕТЕЙ: ОПЫТ НПМЦ ДОГИ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Рустамова Хилола Мирзакаримовна – к.м.н., доцент, заведующая отделом ординатуры и докторантуры Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. Актуальность. Мутация braf-v600e выявляется у значительной части детей с лангергансоклеточным гистиоцитозом (лкг) и обосновывает применение таргетной терапии (braf/mek-ингибиторы) при рефрактерном и жизнеугрожающем течении, однако педиатрические режимы дозирования в условиях ограниченных ресурсов описаны фрагментарно.

Цель. Обобщить педиатрические режимы дозирования вемурафениба, дабрафениба, траметиниба и протокол комбинированной схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия», применённые в НПМЦ доги.

Материалы и методы. Ретроспективно-проспективный анализ 26 детей с верифицированным лкг (2023–2026 гг.), получивших терапию, отличную от lch-iii; braf-v600e определён иммуногистохимически (антитело ve1); проведён narrative-обзор литературы (2015–2026 гг.).

Результаты. Мутация braf-v600e выявлена у 68,6% пациентов. Таргетную монотерапию получили 10, комбинированную схему — 16 пациентов (все ms-lch ro+). Ранний ответ (6 нед.) — у 90,0% и 93,8% соответственно. Представлены педиатрические режимы дозирования и структура комбинированного протокола.

Заключение. Разработанные режимы и протокол применимы как локальное практическое руководство при рефрактерном/жизнеугрожающем braf-позитивном лкг у детей.

Ключевые слова: лангергансоклеточный гистиоцитоз, дети, braf-v600e, таргетная терапия, дозирование, узбекистан.

Summary. Background. The braf-v600e mutation is found in a substantial proportion of children with langerhans cell histiocytosis (lch) and supports the use of targeted therapy (braf/mek inhibitors) in refractory and life-threatening disease, yet pediatric dosing regimens in resource-limited settings remain fragmentarily described.

Aim. To summarize pediatric dosing regimens of vemurafenib, dabrafenib, and trametinib, and the combined “targeted agent + chemotherapy” protocol used at the center.

Materials and methods. A retrospective-prospective analysis of 26 children with verified lch (2023–2026) who received therapy other than lch-iii; braf-v600e status was assessed immunohistochemically (ve1 antibody); a narrative literature review (2015–2026) was performed.

Results. Braf-v600e was detected in 68.6% of tested patients. Ten patients received targeted monotherapy and 16 received the combined protocol (all ms-lch ro+). Early response (week 6) was achieved in 90.0% and 93.8%, respectively. Evidence-based pediatric dosing regimens and the structure of the combined protocol are presented.

Conclusion. The developed dosing regimens and combined-therapy protocol can serve as a local practical guide for refractory/life-threatening braf-positive lch in children.

Key words: langerhans cell histiocytosis, children, braf-v600e, targeted therapy, dosing, uzbekistan.

Annotatsia. Dolzarblik. Braf-v600e mutatsiyasi langergans hujayrali gistotsitoz (lgg) bilan kasallangan bolalarning katta qismida aniqlanadi va refrakter hamda hayotga xavf tug'diruvchi kechishda maqsadli terapiya (braf/mek-inhibitorlar) qo'llanilishini asoslaydi, biroq resurslari cheklangan mamlakatlarda pediatrik dozlash rejimlari parcha-parcha tarzda tavsiflangan.

Maqsad. Npmts dogi markazida qo'llanilgan vemurafenib, dabrafenib, trametinibning pediatrik dozlash rejimlari hamda «maqsadli preparat + polikimyoterapiya» kombinatsiyalangan sxema protokolini umumlashtirish.

Material va usullar. Lch-iii standart protokolidan farqli terapiya olgan, tasdiqlangan lgg tashxisi qo'yilgan 26 nafar bola (2023–2026 yy.) Retrospektiv-prospektiv tahlil qilindi; braf-v600e holati immunogistokimyoviy usulda (ve1 antitanasi) aniqlandi; 2015–2026 yillardagi pediatrik tadqiqotlar bo'yicha narrativ adabiyotlar sharhi o'tkazildi.

Natijalar. Tekshirilgan bemorlarning 68,6% ida braf-v600e mutatsiyasi aniqlandi. 10 nafar bemor maqsadli monoterapiya, 16 nafari esa kombinatsiyalangan sxema oldi (barchasi ms-lch ro+ kichik guruhida). Erta javob (6-hafta) mos ravishda 90,0% va 93,8% bemorlarda qayd etildi. Asoslangan pediatrik dozlash rejimlari va kombinatsiyalangan protokol tuzilishi taqdim etildi.

Xulosa. Ishlab chiqilgan dozlash rejimlari va kombinatsiyalangan terapiya protokoli bolalarda refrakter/hayotga xavf tug'diruvchi braf-pozitiv lgg holatida mahalliy amaliy qo'llanma sifatida qo'llanilishi mumkin.

Kalit so'zlar: langergans hujayrali gistotsitoz, bolalar, braf-v600e, maqsadli terapiya, dozlash, O'zbekiston.

Введение. Лангергансоклеточный гистиоцитоз (ЛКГ) у детей — клонально-воспалительное заболевание миелоидного происхождения, в патогенезе которого ключевую роль играет конститутивная активация MAPK-ERK сигнального пути, наиболее частым драйвером которой служит соматическая мутация BRAF-V600E [1, 2]. Стандартом терапии первой линии остаётся системная полихимиотерапия по протоколам Гистиоцитарного общества (LCH-III, LCH-IV) [3, 4], однако у части пациентов, преимущественно с мультисистемным поражением риск-органов (MS-LCH RO+), заболевание протекает рефрактерно или жизнеугрожающе, что делает актуальным применение таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами [5, 6].

Педиатрические режимы дозирования вемурафениба, дабрафениба и траметиниба при ЛКГ у детей были определены в серии международных наблюдательных исследований и исследований I/II фазы последнего десятилетия [5–9], однако до настоящего времени эти режимы преимущественно применялись off-label, а их систематизация применительно к условиям стран с ограниченными ресурсами (доступность препаратов, лекарственных форм, лабораторного мониторинга) практически не описана. Настоящая работа обобщает педиатрические режимы дозирования таргетных препаратов и протокол комбинированной схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия», разработанные и применяемые в Научно-практическом медицинском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Узбекистан (НПМЦ ДОГИ), с обоснованием на собственном клиническом материале и данными литературы.

Краткий обзор литературы. Частота мутации BRAF-V600E при ЛКГ у детей по данным международных когорт составляет 50–65% и ассоциирована с более тяжёлым, мультисистемным течением заболевания и повышенной резистентностью к терапии первой линии [2, 10]. Применение ингибиторов в лечении MS-LCH RO+ стало спасением для многих детей. Рассмотрим основные препараты используемые в лечении ЛКГ у детей.

Вемурафениб (BRAF-ингибитор). Наиболее крупное наблюдательное исследование J. Donadieu и соавт. (2019) обобщило опыт применения вемурафениба у 54 детей с рефрактерным мультисистемным BRAF-V600E-позитивным ЛКГ из 12 стран [5]. Использованная доза составила 20 мг/кг/сут (в 2 приёма); терапия обеспечила быстрый клинический ответ у подавляющего большинства пациентов, однако сопровождалась дозозависимой кожной токсичностью (в том числе ладонно-подошвенной эритродизестезией) и требовала титрования дозы. В отдельных описаниях случаев у детей раннего возраста (в том числе младенцев) применялись более высокие дозы — до 15 мг/кг 2 раза/сут (30 мг/кг/сут) — с быстрым клиническим эффектом [11, 12], что отражает известную возрастную фармакокинетическую особенность: у детей раннего возраста клиренс BRAF-ингибиторов выше, чем у более старших детей и взрослых.

Дабрафениб и траметиниб (BRAF- и MEK-ингибиторы). В двух открытых исследованиях I/II фазы (CDRB436A2102 — монотерапия дабрафенибом; CTMT212X2101 — комбинация дабрафениб + траметиниб) была определена педиатрическая доза, обеспечивающая экспозицию препарата, сопоставимую с эффективной дозой у взрослых [7, 9]. По результатам этих исследований рекомендуемый режим дозирования дабрафениба составляет 5,25 мг/кг/сут (в 2 приёма) для детей младше 12 лет и 4,5 мг/кг/сут (в 2 приёма) для детей 12 лет и старше; для траметиниба — 0,032 мг/кг/сут для детей младше 6 лет и 0,025 мг/кг/сут для детей 6 лет и старше [9]. J.A. Whitlock и соавт. (2023) на объединённой выборке из 13 пациентов на монотерапии дабрафенибом и 12 — на комбинированной терапии с траметинибом показали устойчивую клиническую эффективность при управляемом профиле безопасности у детей с рецидивирующим/рефрактерным BRAF-V600E-позитивным ЛКГ [6].

Комбинированные схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия». Опыт применения комбинации таргетного препарата с элементами стандартной полихимиотерапии (винбластин/преднизолон либо цитарабин/кладрибин) при жизнеугрожающем течении ЛКГ описан преимущественно в виде серий случаев и одноцентровых наблюдений [13]; рационалом такого подхода служит быстрое достижение контроля заболевания за счёт таргетного компонента при одновременном сохранении цитотоксического воздействия на резидуальный неклональный воспалительный компонент поражения. Наиболее детально формализованная схема одновременного применения таргетного препарата и полихимиотерапии описана в протоколе Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва, Россия) — вемурафениб в дозе 20 мг/кг/сут назначается на 21 дней в монорежиме, после чего присоединяются 3 курса цитарабина (100 мг/м² каждые 12 ч, дни 1–5) и кладрибина (2-CdA, 6 мг/м²/сут, дни 1–5, не одновременно с цитарабином) на фоне продолжающегося приёма вемурафениба; по завершении курсов таргетный препарат отменяется, и лечение завершается 3 курсами монотерапии кладрибином [15]. Альтернативный, редуцированный по дозам вариант химиотерапевтического блока описан аргентинской группой (D.A. Rosso и соавт., Госпиталь Гарраан, Буэнос-Айрес) — кладрибин 5 мг/м²/сут в течение 5 дней в сочетании с цитарабином 100 мг/м²/сут в течение 4 дней, курсы повторяются каждые 4 нед. [16]; в исходном варианте аргентинского протокола таргетный компонент не предусмотрен, однако редуцированные дозы цитарабина и кладрибина рассматриваются как приемлемая основа для адаптации химиотерапевтического блока комбинированной схемы в условиях ограниченных ресурсов. Формализованные международные протоколы комбинированной терапии «таргетный препарат + полихимиотерапия» единичны и не входят в число действующих

рекомендаций Гистиоцитарного общества, что определяет практическую значимость локально адаптированного протокола НПМЦ ДОГИ описанного ниже.

Материалы и методы. Проанализирована итоговая аналитическая когорта из 26 ребёнка с гистологически и иммуногистохимически верифицированным ЛКГ (2023–2026 гг.), наблюдавшихся в НПМЦ ДОГИ. Молекулярно-генетическое тестирование мутационного статуса BRAF-V600E выполнено иммуногистохимическим методом с использованием мутация-специфичного моноклонального антитела VE1 [14]. Клиническая форма заболевания определялась в соответствии с классификацией Гистиоцитарного общества (SS-LCH, MS-LCH RO–, MS-LCH RO+). Схемы терапии, отличные от стандартного протокола LCH-III (терапия второй линии, таргетная терапия, комбинированная схема), назначались по решению мультидисциплинарного консилиума при рефрактерном течении, рецидиве либо жизнеугрожающем поражении риск-органов. Ранний ответ на терапию оценивался клинически и лабораторно на 6-й неделе от начала лечения.

Результаты. Мутация braf-v600e определена у 68,6% протестированных пациентов. Терапию, отличную от стандартного протокола LCH-III, получили 26 пациентов, из них таргетную терапию в монорежиме — 10 пациентов, комбинированную схему «таргетный препарат + полихимиотерапия» — 16 пациентов; все — в подгруппе MS-LCH RO+. Ранний ответ на 6-й неделе зарегистрирован у 90,0% пациентов на таргетной монотерапии (9 из 10) и у 93,8% — на комбинированной схеме (15 из 16), что сопоставимо с показателями стандартного протокола LCH-III (93,7%) и терапии второй линии Ага-С+кладрибин (92,3%); прямое сопоставление схем по частоте раннего ответа не позволяет судить об их сравнительной эффективности ввиду систематической ошибки смешения по показанию, поскольку эскалированные схемы назначались исходно более тяжёлым, рефрактерным пациентам.

Педиатрические режимы дозирования таргетных препаратов, применяемые в НПМЦ ДОГИ

Таблица 1. Педиатрические режимы дозирования BRAF/МЕК-ингибиторов при ЛКГ у детей (НПМЦ ДОГИ)

Препарат	Возрастная группа	Доза	Источник обоснования
Вемурафениб (BRAF-ингибитор)	Дети всех возрастов (off-label, рефрактерное MS-LCH RO+, BRAF V600E+)	20 мг/кг/сут внутрь, в 2 приёма; у детей раннего возраста при недостаточном ответе — индивидуальное титрование до 30 мг/кг/сут под контролем токсичности	Donadieu J. et al., 2019 [5]; Heisig A. et al., 2018 [11]; Heritier S. et al., 2015 [12]
Дабрафениб (BRAF-ингибитор)	< 12 лет	5,25 мг/кг/сут внутрь, в 2 равных приёма	Whitlock J.A. et al., 2023 [6]; протокол исследования CDRB436A2102/CTMT 212X2101 [9]
Дабрафениб	≥ 12 лет	4,5 мг/кг/сут внутрь, в 2 равных приёма	— // —
Траметиниб (МЕК-ингибитор)	< 6 лет	0,032 мг/кг/сут внутрь, однократно	— // —
Траметиниб	≥ 6 лет	0,025 мг/кг/сут внутрь, однократно	— // —

Примечание. Начало терапии BRAF/MEK-ингибиторами — только после подтверждения BRAF-V600E-позитивного статуса и решения мультидисциплинарного консилиума; подписанной родителями формы информированного согласия. Коррекция дозы при выявленной токсичности

Протокол комбинированной схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия»

Показания: MS-LCH RO+, BRAF-V600E-позитивный статус, жизнеугрожающее течение либо недостаточный ответ на индукционную терапию к 6-й неделе. Решение о начале комбинированной схемы принимался коллегиально мультидисциплинарным консилиумом НПМЦ ДОГИ.

Таблица 2. Структура комбинированного протокола «таргетный препарат + полихимиотерапия» ([15])

Компонент	Режим	Длительность
Таргетный препарат (вемурафениб либо дабрафениб ± траметиниб)	Дозирование по табл. 1, ежедневно, внутрь, в монорежиме	21 день (стартовый период), далее — совместно с курсами Ara-C + 2-CdA; по завершении курсов ПХТ — отмена
Цитарабин (Ara-C)	100 мг/м ² в/в каждые 12 ч, дни 1–5 курса	3 курса, совместно с таргетным препаратом; интервал между курсами 3–4 нед.
Кладрибин (2-CdA), конкомитантный блок	6 мг/м ² /сут в/в 2-часовой инфузией, дни 1–5 курса (не одновременно с введением Ara-C)	3 курса, совместно с таргетным препаратом и Ara-C
Кладрибин (2-CdA), монотерапия	6 мг/м ² /сут в/в, дни 1–5	3 курса после плановой отмены таргетного препарата, без сопутствующей ПХТ
Общая продолжительность протокола	Таргетная монотерапия + 3 совместных курса + 3 курса монотерапии кладрибином	≈ 21 нед. в зависимости от длительности стартового периода (21 день); далее — оценка ответа и решение консилиума о продолжении/деэскалации

Мониторинг безопасности комбинированной схемы

Объём мониторинга включал: клинический осмотр и оценку дерматологической токсичности (риск ладонно-подошвенной кожной реакции, фотосенсибилизации) — еженедельно в первый месяц терапии, далее — при каждом визите; развёрнутый анализ крови и биохимический профиль (АЛТ, АСТ, креатинин) — не реже 1 раза в 2 нед.; ЭКГ и оценку фракции выброса левого желудочка (риск кардиотоксичности MEK-ингибиторов) — исходно и далее по протоколу препарата; офтальмологический осмотр (риск ретинопатии/окклюзии вен сетчатки на фоне MEK-ингибиторов) — исходно и при появлении зрительных жалоб. При развитии дерматологической токсичности 2 степени

и выше терапия прерывалась до восстановления ≤ 1 степени согласно принципам, изложенным в отдельной клинической справке по ведению кожных реакций на BRAF-ингибиторы.

Обсуждение. Частота BRAF-V600E-положительного статуса и доля пациентов, получивших таргетную или комбинированную терапию, в когорте НПМЦ ДОГИ (70,3% подгруппы MS-LCH R0+) в целом соответствуют международным данным о преимущественном применении таргетной терапии у пациентов с наиболее тяжёлым, рефрактерным течением заболевания [5, 6]. Показатели раннего ответа (90,0–93,8%) сопоставимы с результатами исследований Whitlock и соавт. и Donadieu и соавт., однако, как отмечено выше, различия в показаниях к назначению разных схем не позволяют делать прямые сравнительные выводы об эффективности без рандомизации.

Практическая значимость представленных режимов дозирования и протокола комбинированной схемы для условий Узбекистана и сопоставимых систем здравоохранения с ограниченными ресурсами заключается в формализации подхода, ранее применявшегося эмпирически на основании разрозненных международных публикаций. Ограничения off-label статуса препаратов (необходимость оформления как незарегистрированных лекарственных средств по жизненным показаниям, информированное согласие законных представителей) и ограниченная рутинная доступность части препаратов и лабораторного мониторинга (в частности, ПЦР-подтверждения BRAF-статуса) остаются организационными барьерами, обозначенными как направление дальнейшего развития диагностической и лечебной инфраструктуры НПМЦ.

Заключение. На основании собственного клинического опыта НПМЦ ДОГИ (26 детей с ЛКГ, получивших таргетную или комбинированную терапию) и данных международной литературы систематизированы педиатрические режимы дозирования вемурафениба, дабрафениба и траметиниба, а также разработан протокол комбинированной схемы «таргетный препарат + полихимиотерапия» с указанием показаний, структуры курса и объёма мониторинга безопасности. Представленные материалы рекомендованы к практическому применению в качестве локального руководства при рефрактерном/жизнеугрожающем BRAF-положительном ЛКГ у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen C.E., Merad M., McClain K.L. Langerhans-cell histiocytosis // *N Engl J Med.* — 2018. — Vol. 379, № 9. — P. 856–868.
2. Badalian-Very G., Vergilio J.-A., Degar B.A., et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis // *Blood.* — 2010. — Vol. 116. — P. 1919–1923.
3. Histiocyte Society. LCH-III International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans Cell Histiocytosis.
4. Histiocyte Society. LCH-IV International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans Cell Histiocytosis.
5. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M., et al. Vemurafenib for refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: an international observational study // *J Clin Oncol.* — 2019. — Vol. 37, № 31. — P. 2857–2865.
6. Whitlock J.A., Georger B., Dunkel I.J., et al. Dabrafenib, alone or in combination with trametinib, in BRAF V600-mutated pediatric Langerhans cell histiocytosis // *Blood Adv.* — 2023. — Vol. 7, № 15. — P. 3806–3815.
7. Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients with BRAF V600 Mutation Positive Tumors: Clinical Study Protocol [MEK116540/CTMT212X2101]. — [ClinicalTrials.gov NCT02684058](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02684058).

8. Cournoyer E., et al. Dabrafenib and trametinib in Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic disorders // *Haematologica*. — 2024. — Vol. 109, № 4.
9. Study of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Pediatric Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Tumors: Clinical Study Protocol [BRF116013/CDRB436A2102]. — *ClinicalTrials.gov*.
10. Héritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A., et al. BRAF mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy // *J Clin Oncol*. — 2016. — Vol. 34. — P. 3023–3030.
11. Heisig A., Sörensen J., Zimmermann S.Y., et al. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature // *Oncotarget*. — 2018. — Vol. 9. — P. 22236–22240.
12. Héritier S., Jehanne M., Leverger G., et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk Langerhans cell histiocytosis // *JAMA Oncol*. — 2015. — Vol. 1. — P. 836–838.
13. Awada G., Seremet T., Fostier K., et al. Long-term disease control of Langerhans cell histiocytosis using combined BRAF and MEK inhibition // *Blood Adv*. — 2018. — Vol. 2, № 16. — P. 2156–2158.
14. Capper D., Preusser M., Habel A., et al. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody // *Acta Neuropathol*. — 2011. — Vol. 122, № 1. — P. 11–19.
15. Evseev D., Osipova D., Kalinina I., et al. Vemurafenib combined with cladribine and cytarabine results in durable remission of pediatric BRAF V600E-positive LCH // *Blood Adv*. — 2023. — Vol. 7, № 18. — P. 5246–5257.
16. Rosso D.A., Amaral D., Latella A., et al. 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. — Vol. 172, № 2. — P. 287–290.