

儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症骨受累的临床特征与诊疗进展

偶红^{1*}, 陈国强², 李慧^{3#}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院儿童肝肾病/风湿免疫科, 陕西 西安

³西北妇女儿童医院儿童血液肿瘤科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年8月4日; 录用日期: 2026年8月27日; 发布日期: 2026年9月7日

摘要

朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (Langerhans Cell Histiocytosis, LCH) 是一种以 CD1a 和 / 或 CD207 (Langerin) 阳性髓系树突状细胞样细胞克隆性增殖为特征的炎性髓系肿瘤。儿童 LCH 临床异质性显著, 可表现为自限性单骨病灶, 也可出现多系统受累或累及肝、脾、造血系统等危险器官的多系统疾病。骨骼是儿童 LCH 最常见受累的部位, 病灶数量和系统受累范围主要影响疾病再激活的风险和治疗强度, 而病灶解剖部位则更多关系到中枢性尿崩症、听力损伤、牙颌发育异常和脊柱畸形等长期后遗症。儿童骨 LCH 的治疗需综合疾病范围、病灶部位及结构风险、早期治疗反应和 MAPK 通路分子特征制定。近年来, MAPK 通路靶向治疗显著改善了部分难治患儿的疾病控制, 但最佳疗程、停药后再激活、分子残留及不同驱动变异相关的药物敏感性差异仍是长期管理中的重要问题。异常 MAPK 信号与免疫及骨微环境之间的相互作用进一步丰富了对 LCH 发病机制的认识, 但相关机制向临床治疗转化仍处于探索阶段。本文重点综述儿童 LCH 骨受累的临床风险分层与治疗策略, 着重讨论孤立性中枢神经系统 (Central Nervous System, CNS) 危险部位骨病灶的系统治疗边界、MAPK 抑制剂的长期管理及耐药相关问题, 并提出未来值得关注的临床与转化研究方向。

关键词

朗格汉斯细胞组织细胞增生症, 儿童, 骨受累

Clinical Features and Advances in the Diagnosis and Treatment of Osseous Involvement in Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis

Hong Ou^{1*}, Guoqiang Chen², Hui Li^{3#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 偶红, 陈国强, 李慧. 儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症骨受累的临床特征与诊疗进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 692-702. DOI: 10.12677/acm.2026.1693096

¹The Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Pediatric Hepatonephropathy/Rheumatology and Immunology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

³Department of Pediatric Hematology and Oncology, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: August 4, 2026; accepted: August 27, 2026; published: September 7, 2026

Abstract

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is an inflammatory myeloid neoplasm characterized by the clonal proliferation of CD1a- and/or CD207 (Langerin)-positive myeloid dendritic cell-like cells. Pediatric LCH is clinically heterogeneous, ranging from self-limited unifocal bone lesions to multisystem disease involving risk organs such as the liver, spleen, and hematopoietic system. Bone is the most commonly involved organ in children with LCH. The number of bone lesions and the extent of systemic involvement primarily influence the risk of disease reactivation and treatment intensity, whereas lesion location is more closely associated with long-term sequelae, including central diabetes insipidus, hearing impairment, dentofacial developmental abnormalities, and spinal deformities. Management of osseous LCH in children requires an integrated assessment of disease extent, lesion location and structural risk, early treatment response, and molecular alterations in the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. In recent years, MAPK pathway-targeted therapies have markedly improved disease control in some patients with refractory LCH; however, the optimal treatment duration, disease reactivation after treatment discontinuation, molecular residual disease, and differences in drug sensitivity across specific driver alterations remain major challenges in long-term management. Increasing evidence also indicates that aberrant MAPK signaling interacts with the immune and bone microenvironments, further advancing our understanding of LCH pathogenesis, although the clinical translation of these mechanisms remains at an exploratory stage. This review focuses on clinical risk stratification and therapeutic strategies for osseous involvement in pediatric LCH, with particular emphasis on the role and limitations of systemic therapy for isolated bone lesions at central nervous system (CNS)-risk sites, the long-term management of MAPK inhibitors, and issues related to therapeutic resistance. Future priorities for clinical and translational research are also discussed.

Keywords

Langerhans Cell Histiocytosis, Children, Osseous Involvement

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans Cell Histiocytosis, LCH)是一种罕见的炎性髓系肿瘤,病理特征为 CD1a 和/或 CD207 阳性髓系树突状细胞样细胞的克隆性聚集,临床可呈自限性单系统经过,也可累及肝、脾、造血系统等危险器官[1]。BRAF V600E 及其他 MAPK 通路驱动突变的发现,证实了 LCH 的克隆性肿瘤本质,也提示持续的 MAPK 信号激活与局部炎症微环境共同参与疾病发生和组织损伤[2]-

[5]。

骨骼是儿童 LCH 最常见的受累部位,约 80%的 LCH 患儿在病程中出现骨病灶[1] [6]。多数单发骨病变预后良好,但骨受累并非同质性疾病[7]-[9]。病灶数量和系统受累范围主要影响疾病再激活风险及治疗强度,解剖部位则更多决定结构和功能结局。颅底及部分颅面骨受累与神经内分泌后遗症相关[7] [10],颞骨和乳突病变可影响听力[11] [12],脊柱及承重骨病灶还可能造成椎体塌陷、病理性骨折或长期骨科功能障碍[13] [14]。由此可见,儿童骨 LCH 的临床评估不能仅停留在病灶是否存在,还需同时判断疾病范围、解剖部位、活动状态及潜在功能风险。

近年来,以 NACHO 为代表的多中心协作网络推动了儿童 LCH 基础研究、分子诊断与临床试验的衔接[15]。以 LCH-IV 为代表的前瞻性研究正在探索基于疾病范围和早期治疗反应的风险适配治疗,并将复发难治病例及永久性后遗症纳入长期结局评价[15] [16]。现阶段,疾病范围、危险器官受累和早期治疗反应仍是治疗决策的主要依据,MAPK 通路检测则为复发难治、不能耐受标准治疗或需要迅速控制病情的患儿提供靶向治疗依据[8] [17] [18]。儿童骨 LCH 在疾病活动性判定、全身影像学方法的选择与结果解读、局部治疗和系统治疗的适用界限、多发骨病变的治疗强度,以及 MAPK 抑制剂疗程和安全停药策略等方面,仍存在证据不足和临床实践差异[7] [15] [17]-[19]。本文聚焦儿童骨 LCH 的临床风险分层与治疗决策,面向儿科血液肿瘤、骨科、影像及内分泌专业的临床医师,重点剖析孤立中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)危险骨病灶和 MAPK 靶向治疗中的争议问题,为临床实践与后续研究提供参考。

2. 发病机制

LCH 的核心分子特征为 MAPK 信号通路的持续性激活,约 80%的病例可检出该通路相关体细胞变异,其中 BRAF V600E 约占 50%~60%;其余变异以 MAP2K1 和 BRAF 非 V600E 变异为常见,ARAF、KRAS 及 NRAS 等基因异常相对少见[1] [2] [15]。不同驱动变异通常呈互斥分布,多数最终汇聚于 ERK 持续激活,提示 MAPK 通路是不同分子亚型共同的致病轴[20]。但单纯的通路激活尚不能解释 LCH 显著的临床异质性。

BRAF V600E 与儿童 LCH 的临床表型存在一定关联。该突变在多系统或危险器官受累患儿中检出比例较高,并与一线治疗抵抗和疾病再激活相关,但不同队列对其独立预后价值的结论并不一致[21] [22]。Berres 等发现,高危 LCH 患儿的 BRAF V600E 可在骨髓 CD34 阳性造血祖细胞及外周骨髓系细胞中检出,而部分局限性病例的突变主要局限于病灶内 CD207 阳性细胞;动物模型中,在较早期髓系前体细胞中表达 BRAF V600E 可形成播散性病变,而在分化程度较高的树突状细胞中表达则更倾向于产生局限性病灶[23]。这些结果支持异常髓系分化模型,即驱动变异发生的细胞层级可能影响疾病的分布和范围,但目前尚不能据此对单个患儿的病程做出确定预测。

骨病灶的形成不仅与异常髓系细胞的克隆性聚集相关,也与局部免疫微环境密切相关。LCH 病灶中的 CD1a 和 CD207 阳性细胞通常与 T 淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞及多核巨细胞共同存在,不同细胞群之间的相互作用可形成持续的炎症环境[2]。病灶内可检测到 TNF、IL-11、白血病抑制因子等炎症介质[24],同时也可见 TGF- β 、IL-10 及调节性 T 细胞等免疫抑制成分[25] [26],提示 LCH 微环境具有炎症和免疫抑制并存的特点[2] [25] [26]。部分研究发现,LCH 病灶内 CD8 阳性 T 细胞呈功能受损或耗竭样表型,并伴 PD-1、TIM-3、LAG-3 等共抑制分子表达增加[2] [27];巨噬细胞可向具有免疫抑制特征的 M2 表型偏移,这些现象可能有利于病理性 LCH 细胞持续存在[2] [28]。但免疫微环境的组成及其与疾病范围和活动性的关系仍缺乏统一的定量标准,现有证据主要来自病理样本、体外实验和小样本临床研究,尚不足以据此建立常规的治疗分层指标。

骨组织破坏还与破骨细胞样效应细胞的形成及骨重塑失衡有关。组织学研究显示,LCH 病灶中的多

核巨细胞可表达抗酒石酸酸性磷酸酶、玻连蛋白受体、组织蛋白酶 K 及基质金属蛋白酶 9 等破骨细胞相关分子[29]。病理性 LCH 细胞和病灶内 T 细胞表达的 RANKL, 以及 LCH 细胞和多核巨细胞表达的 M-CSF, 可能共同促进破骨细胞前体分化并增强骨基质降解[29][30]。因此, LCH 溶骨性病变不能简单解释为异常细胞直接侵蚀骨组织, 而更可能是克隆性病变细胞、炎症细胞和骨代谢细胞持续相互作用的结果[29][30]。影像学研究进一步显示, 部分治疗后 CT 或 MRI 仍存在结构异常的骨病灶已无 FDG 摄取, 提示疾病活动与骨结构修复并不同步[31]。

综合现有证据, 儿童骨 LCH 的发病机制包含相互联系的两个生物学层面: MAPK 通路持续激活为异常髓系细胞克隆形成和病灶维持提供内在驱动[2][17], 免疫和骨微环境则参与炎症维持、免疫逃逸和骨组织破坏[2][29][30]。前者为 BRAF 和 MEK 抑制剂的应用提供了分子基础; RANKL-RANK 及其他骨代谢通路可能参与溶骨性病变, 但其在儿童骨 LCH 中的治疗价值尚未得到研究证实[17][30]。部分研究进一步发现, BRAF V600E 相关细胞可呈现衰老样表型, 并通过衰老相关分泌表型持续释放炎症介质; 这一机制可能连接细胞内在信号与局部微环境, 但其在不同疾病亚型中的相对贡献仍未完全明确[2][32]。IL-17A 等炎症因子在 LCH 中的来源和作用也存在争议: 早期研究提出 LCH 细胞可产生 IL-17A[33], 后续研究未能在 LCH 病灶中重复检出其 mRNA 或蛋白[34], 因此目前尚不能将 IL-17A 视为已确定的关键致病因子[2][33][34]。综合来看, LCH 的疾病表型可能由驱动基因、异常髓系分化及局部微环境共同塑造。该认识为 BRAF 和 MEK 抑制剂等分子靶向治疗提供了依据, 也提示单纯抑制 MAPK 信号能否长期重塑病灶微环境, 仍值得进一步研究。

3. 骨病灶分布特征及临床意义

儿童 LCH 可累及全身骨骼, 但分布具有一定倾向, 颅颌面骨最常受累, 长骨、肋骨、脊柱和骨盆亦较常见[13][35]。不同研究的部位构成受纳入人群、疾病分型及影像学方法影响, 不宜直接比较发生比例。临床评估应同时明确病灶数量、解剖部位及是否合并其他系统受累。

颅盖骨病灶多呈圆形或不规则溶骨性缺损, 部分可见斜边征或纽扣样死骨。上述征象仅具提示意义, 骨髓炎、尤文肉瘤等也可表现为骨质破坏、骨膜反应和软组织肿块, 诊断需结合病程、影像范围和组织病理[35][36]。颞骨或乳突受累可引起耳漏、耳痛、外耳道肉芽样组织及听力下降, 易与慢性耳部感染混淆。颌骨病变可造成牙槽骨破坏、牙齿松动及浮牙征, 但该征象并非 LCH 特异表现[12][35][37]。

长骨病灶多位于骨干或干骺端, 可见髓腔内溶骨性破坏、骨皮质变薄及骨膜反应, 骨骺或跨骺板受累较少见[35][38]。现有研究尚未证实其对最终身高或肢体生长具有独立预测价值, 但病灶累及骺板附近时, 仍应在生长发育期观察双侧肢体长度、力线、邻近关节活动及继发成角畸形。股骨近端等承重部位受累时, 结构风险主要取决于骨皮质破坏程度、病理性骨折及局部稳定性, 而不能仅依据病灶是否接近骨骺判断[13]。

脊柱病变以胸椎较常见, 严重时形成扁平椎。MRI 有助于发现 X 线平片不易显示的早期骨髓异常, 并评价椎旁软组织延伸和椎管受累。儿童塌陷椎体在长期随访中可出现不同程度的高度恢复, 但重塑并非普遍或完全, 部分患儿仍可遗留后凸、侧凸及脊柱稳定性异常[13][14][39]。椎体病变的临床评价应关注椎体高度、脊柱力线、稳定性和神经功能, 不宜将其简单表述为椎体骺板损伤。现有研究也未证明单个椎体病灶会直接影响最终身高; 出现生长速度下降时, 还应排查下丘脑-垂体功能异常[40]。

多发骨病灶并不等同于多系统 LCH, 但发现后仍需完成系统分层。现有前瞻性证据提示, 在单系统骨 LCH 中, 多发性和较高的疾病再激活风险相关, 而病灶部位更多影响听力、神经内分泌及骨科等部位特异性后遗症[7]。因此, 病灶数量与解剖部位应作为两个不同的风险维度评价, 前者主要反映骨受累范围, 后者主要反映结构和功能风险。

4. 中枢神经系统危险骨病灶及其神经内分泌意义

中枢神经系统(Central Nervous System, CNS)危险骨病灶是儿童 LCH 中具有特殊预后意义的颅面骨病变, 主要包括眶骨、颧骨、乳突、蝶骨、筛骨、颞骨、上颌骨、鼻旁窦及颅底等部位[8] [9]。上述部位受累与远期神经内分泌后遗症风险升高相关, 并不意味着骨病灶已直接侵犯脑实质, 也不同于肝、脾和造血系统等危险器官受累。

CNS 危险骨病灶最重要的临床意义是增加下丘脑-垂体轴损害风险。Grois 等对 1741 例 LCH 患者的长期随访显示, 102 例(约 6%)在 LCH 诊断时已存在中枢性尿崩症(Central Diabetes Insipidus, CDI), 诊断后 15 年发生 CDI 的累积风险约为 20%; 颅面骨受累、多系统疾病、病程持续活动及反复再激活均与 CDI 风险增加有关[10]; 需要指出的是, 该发生率来源于总体 LCH 队列和较早治疗年代, 不代表现代 CNS 危险部位骨病灶患儿的特异性发生率。

近期前瞻性资料进一步表明, 在单系统骨 LCH 中, 孤立 CNS 危险骨病灶并不独立增加疾病再激活风险, 但与 CDI 等永久性内分泌后遗症相关, 合并多发骨受累时风险更为突出[7]。因此, CNS 危险骨的临床价值主要在于识别部位相关后遗症, 而不是将其简单视为生存不良或高再激活风险的标志。这也说明病灶数量与解剖部位应分别评价, 前者主要反映疾病范围, 后者主要提示神经内分泌及局部功能风险。

CDI 是 LCH 最常见的永久性神经内分泌后遗症, 可在 LCH 确诊时存在, 也可在病程中延迟发生; 部分患儿还可出现生长激素缺乏、促性腺激素缺乏及其他垂体前叶功能障碍, 其中生长速度下降和青春期发育异常可能是垂体前叶功能受损的早期表现[40]。神经退行性 CNS-LCH 相对少见, 但可在病程后期出现共济失调、认知障碍及行为异常[41]。颅底及眶骨病变、垂体受累与其发生相关, 但不是所有具有这些特征的患儿都会进展为神经退行性病变[41]。

5. 影像学评估策略

影像学评估应围绕疾病范围、局部结构风险和病灶活动性三个层面展开。骨质破坏、骨膜反应和软组织肿块等表现可与感染及恶性骨肿瘤重叠, 影像学不能替代组织病理。初诊时需通过全身评估明确病灶数量及骨外受累, 以区分单发骨、多发骨和多系统疾病。针对性 X 线可显示骨质破坏、病理性骨折和椎体塌陷, 但对早期骨髓病变及骨盆、脊柱等重叠部位敏感性有限, 不宜单独用于全分期。Kim 等纳入 46 例新诊断患者的回顾性研究显示, 全身 MRI 检出骨病灶的敏感度为 98.8%, 高于骨骼普查的 63.0% 和骨扫描的 46.9%; 但该研究包含成人, 且三种方法对初始风险分层准确性的差异未达到统计学意义[42]。因此, 全身 MRI 可作为减少辐射的分期选择, 但尚不能据此认定其适用于所有患儿。

局部影像的选择取决于解剖部位和临床风险。X 线适合观察已知骨病灶的结构修复[8]。CT 空间分辨率高, 更适于评价颧骨、眶壁、颅底及关节周围骨皮质破坏, 并判断骨折和局部稳定性; 儿童检查应限定扫描范围并采用低剂量方案[35] [43]。MRI 主要显示骨髓浸润、软组织延伸、椎管和神经结构受累, 也是评价下丘脑-垂体区、硬膜及脑实质病变的主要方法。疑有脊柱病灶、神经压迫或 CNS 危险骨受累时, 应采用针对性 MRI, 不能以全身检查替代局部高分辨率成像[8] [35] [43]。

病灶活动性评价应与结构修复分开。18F-FDG PET/CT 可提供代谢信息, 用于早期疗效评估和疑似再激活病例, 但辐射负担限制了重复常规应用。23 例儿童研究显示, 全身弥散加权 MRI 与 FDG PET 在分期和疗效监测方面具有较高一致性, 但样本量有限[19]。另一项 39 例儿童回顾性研究发现, 部分治疗后 CT 或 MRI 仍显示结构异常的病灶已无 FDG 摄取, 提示结构修复和代谢活动并不同步[31]。纵向随访宜尽量采用相同的影像方法, 并结合症状、体格检查和其他系统受累综合判断。病灶数量用于界定疾病范围, 局部影像用于判断结构与功能风险, 代谢及动态变化则用于评价治疗反应和再激活。

6. 治疗策略

儿童骨 LCH 的治疗目标不仅是控制疾病活动,还应尽量保留骨骼生长、器官功能和生活质量。治疗决策需综合疾病范围、病灶部位及结构风险、早期治疗反应和 MAPK 通路分子特征。疾病范围主要决定是否采用系统治疗,解剖部位决定局部保护和功能干预,分子检测则主要用于复发难治病例的药物选择[8][9][44]。

6.1. 观察与局部治疗

对于不累及 CNS 危险骨、齿状突、承重骨关键区域或邻近神经结构的单系统单骨病变,可根据症状和结构风险选择密切观察或局部治疗[8][9][44]。一项多中心研究纳入 134 例经病理确诊的儿童单系统单骨 LCH,采用观察策略后的 3 年无事件生存率为 88.1%;16 例发生进展或再激活,其中 15 例发生在诊断后 12 个月内,支持部分非 CNS 危险骨的单系统单发骨病灶采用观察策略,但首年需密切随访[45]。

手术主要用于获取病理组织、有限刮除及处理局部并发症,不以完整或扩大切除为目标。颅颌面病灶过度切除可能造成永久性缺损,长骨和脊柱病灶则需避免因手术破坏稳定结构。局部糖皮质激素注射可作为部分疼痛明显、便于经皮操作的单系统单发骨病灶,尤其是四肢骨病灶的治疗选择。回顾性研究显示,该方法可缓解疼痛并促进骨性修复,但尚缺乏前瞻性对照研究[46][47]。出现病理性骨折、脊柱不稳定或进行性神经压迫时,应由血液肿瘤科、骨科和神经外科共同评估支具保护、固定或减压的必要性[8][9][44]。

6.2. 系统与一线治疗方案

多发骨受累、多系统疾病、齿状突病变,以及伴椎管内软组织延伸和脊髓受压的椎体病灶通常需要系统治疗。国内 2026 年儿童 LCH 指南将单系统单发 CNS 危险骨病灶列为全身系统化疗的适应证,但该项推荐被纳入证据等级 5、推荐强度 C 的推荐意见,主要依据专家共识及间接证据[8]。近期研究提示,CNS 危险骨主要影响神经内分泌后遗症,而不是独立决定再激活风险,因此仅依据解剖位置强化治疗能否改善远期结局,仍需进一步验证[7][8][44]。获益与风险需要具体权衡。CNS 危险骨与 CDI 的关联有长期队列支持,Grois 等报告的 CDI 诊断后 15 年累积风险约为 20%,但该数据来自总体 LCH 队列且年代较早[10],目前缺乏比较性证据证明单骨 CNS 危险病灶的系统治疗能降低这一风险;而长春碱类联合糖皮质激素疗程常达 6 至 12 个月,伴有反复静脉给药及感染、糖皮质激素相关不良反应等治疗负担,LCH-III 研究支持的延长治疗证据来自无危险器官受累的多系统患儿,不宜外推至孤立单骨病灶[8][48]。因此,这类患儿的核心争议是系统治疗能否减少 CDI 等远期后遗症。现阶段观察加密随访与系统化疗的取舍,宜结合病灶部位、年龄、内分泌症状及随访条件个体化,并将内分泌和神经结局纳入前瞻性评估。

长春碱类联合糖皮质激素仍是一线治疗的基础方案,初始治疗反应通常在 6 周时评价。反应不佳、病灶进展或危险器官功能继续恶化时,应及时调整治疗,而不能仅等待骨结构完全修复。治疗总时长应依据疾病分型和所采用的方案确定。LCH-III 研究纳入 187 例无危险器官受累的多系统 LCH 患儿,12 个月治疗组的 5 年再激活率为 37%,低于 6 个月组的 54%,支持该类患儿延长治疗;这一结果不宜直接外推至所有单系统骨病灶[8][48]。

6.3. 复发或难治性 LCH 的二线与挽救治疗

发生再激活后应重新完成系统分期,重点判断是否出现危险器官受累。无危险器官受累的孤立性骨复发,可根据病灶部位、症状和既往缓解时间选择观察、局部处理或再次采用既往有效方案。多发骨或

多系统复发可考虑阿糖胞苷单药、阿糖胞苷联合长春碱类，或阿糖胞苷联合小剂量克拉屈滨；现有证据主要来自小样本和回顾性研究，尚无公认的最优二线方案[8] [49]。

对于一线治疗后仍进展的危险器官阳性多系统 LCH，克拉屈滨联合大剂量阿糖胞苷可获得较高反应率，但毒性显著。一项国际多中心Ⅱ期研究纳入 27 例难治性多系统 LCH 患儿，总反应率为 92%，5 年总生存率为 85%；所有患儿均发生 4 级骨髓抑制，2 例死于治疗相关毒性[50]。该方案应限于具备感染防治和重症支持条件的专科中心。异基因造血干细胞移植仅适用于少数经二线治疗后仍不能控制的危险器官阳性多系统病例，不适用于一般骨性复发[51]。

6.4. 放射治疗

放射治疗不作为儿童骨 LCH 的常规治疗。仅在病灶威胁脊髓、视神经等重要结构，且手术或系统治疗不能及时解除风险时，或持续疼痛而其他治疗不适宜的极少数病例中，方可经多学科评估后慎重采用。既往 69 例回顾性队列中，照射中位剂量为 10 Gy，影像学局部控制率为 91.4%，症状稳定或改善率为 90.4%；但仍观察到股骨颈骨折和面部不对称，接受垂体区照射的尿崩症患者也未减少去氨加压素用量[52]。因此，CNS 危险骨或尿崩症风险本身不构成放疗指征，有尿崩症通常不能通过照射逆转。若确需放疗，应尽量缩小照射范围和剂量，并避免重复照射。

6.5. 分子靶向治疗

BRAF 或 MEK 抑制剂主要用于携带相应 MAPK 通路变异的复发、难治、标准化疗不耐受或需要迅速控制病情的患儿，尚不属于多数初治骨 LCH 的常规一线方案[8] [17]。维莫非尼治疗 54 例 BRAF V600E 阳性难治性多系统 LCH 患儿时，8 周总体反应率为 100%，但 30 例停药患儿中 24 例出现疾病再激活，且停药前外周血 BRAF V600E 等位基因负荷较高者再激活风险更高[53]。这一结果提示 MAPK 抑制剂可迅速控制疾病，但未必清除突变克隆，因此停药后再激活不能简单等同于获得性耐药。

长期管理是当前靶向治疗最突出的临床难题。2026 年一项国际观察研究纳入 288 例儿童难治性 LCH，MAPK 抑制剂对危险器官阳性和阴性复发难治病例均可快速起效，但 113 例停药患儿的 36 个月无再激活率仅为 37%，MAPK 抑制剂联合或停药后经验性采用的化疗、造血干细胞移植等措施，均未显示能够降低再激活率[18]。目前 MAPK 抑制剂的最佳疗程和安全停药标准尚未确定[17] [18]，因此临床上不宜仅依据影像学病灶缩小或代谢转阴决定停药。未来可探索将疾病范围、持续缓解时间、驱动变异及循环分子负荷等因素用于停药风险分层，但这些指标能否可靠预测安全停药仍需前瞻性验证[17] [18]。对于长期用药患儿，还需持续评估皮肤、心血管、眼部及实验室安全性，并结合生长发育和器官功能进行长期随访。现有长期队列中皮疹最常见，亦报告心肌病和视网膜炎等较少见不良事件，提示长期靶向治疗仍存在持续的安全性监测需求[18]。

耐药问题需要与停药后再激活区分。现有儿童 LCH 资料中，治疗期间获得性耐药的分子机制尚缺乏系统证据，不同 MAPK 驱动变异的药物敏感性存在差异。BRAF 非 V600E 变异并非均对靶向治疗不敏感，部分病例可从 MEK 抑制剂中获益[17] [54]；组织细胞肿瘤研究提示，部分 RAF 非依赖性 MAP2K1 变异对 MEK 抑制剂的敏感性较低，但儿童 LCH 中的证据仍有限[55]。因此，治疗前应尽可能明确具体驱动变异，不能以 BRAF V600E 阴性排除靶向治疗机会[17] [54]。近期一项纳入 30 例骨受累儿童的单中心回顾性研究显示，达拉非尼或曲美替尼治疗后的疾病控制率为 83.3%，客观反应率为 23.3%；但样本量较小、随访有限且缺乏同期对照，尚不能比较其与标准化疗的相对疗效[54]。骨病灶结构修复可滞后于疾病活动控制，疗效评价不宜仅依据骨缺损是否完全恢复[31]。未来需结合驱动变异优化药物选择和序贯策略，并评估联合或序贯治疗能否降低停药后再激活，同时明确儿童长期用药对生长发育、心血管和眼部的安全性[17] [18]。

7. 预后与随访管理

单系统骨 LCH 总体生存良好,但疾病再激活并不少见。最新前瞻性研究显示,单系统骨 LCH 患儿的 5 年总生存率为 100%,5 年无事件生存率为 71%;多发骨病灶患儿的再激活风险高于单发病灶者,而孤立的 CNS 危险骨病灶并不是无事件生存的独立影响因素[7]。病灶部位更多影响后遗症类型,CNS 危险骨与中枢性尿崩症相关,颞骨受累可能遗留听力损伤,脊柱及承重骨受累则需警惕椎体塌陷、脊柱畸形和其他骨科问题[7] [10] [12] [14]。BRAF V600E 常见于多系统或危险器官受累患儿,并与一线治疗抵抗和较高再激活率相关;但校正疾病范围后,其对无事件生存的独立预测价值并不一致,尚不宜单独用于决定治疗强度或随访频率[21] [22]。

所有患儿均应接受长期随访。每次复诊应询问多饮、多尿、夜尿增多、头痛、视听障碍及运动协调异常,并评估身高、体重、青春期发育和神经系统体征[8] [9]。骨病灶的影像复查应结合原受累部位、症状变化和病灶修复情况制定,对已知骨病灶的局部结构随访可优先采用针对性 X 线;颅底、脊柱、下丘脑-垂体区或出现新发神经症状时,应根据临床问题选择 MRI 或 CT,并尽量减少无指征的重复辐射检查[8]。

CNS 危险骨病灶患儿应长期随访多饮、多尿等症状,并监测生长速度、青春期发育及垂体功能。出现多饮、多尿、生长迟缓、青春期发育异常或神经系统症状时,应进一步行内分泌评估和头颅 MRI。颞骨或乳突受累者需进行听力随访,下颌骨受累者应关注牙齿萌出和颌骨生长,脊柱受累者在快速生长期还应评估椎体重塑、脊柱稳定性及侧凸风险[8] [11] [44] [56]。影像检查应根据病灶部位和临床表现选择,不建议所有单纯骨 LCH 患儿常规重复接受颅面 CT 或增强 MRI。

8. 讨论

儿童骨 LCH 的核心难点在于治疗强度缺乏清晰界限,需要兼顾疾病控制、功能保护与长期治疗负担。对于孤立性 CNS 危险骨病灶,可建立多中心前瞻性队列,按疾病范围、病灶部位和治疗方式分层,比较再激活、中枢性尿崩症及其他长期功能结局,以进一步明确观察与系统治疗的获益边界[7] [10]。

MAPK 靶向治疗的关键问题是何时停药及如何识别高再激活风险。外周血 BRAF V600E 检出及负荷与疾病范围和预后具有一定相关性,纵向监测分子负荷可能有助于疗效和风险评估,但检测材料、方法及临床阈值仍需进一步标准化[16] [57]。后续可结合分子负荷、临床表现和影像变化建立停药风险模型;对治疗中进展或非典型再激活且取材可行者,可比较治疗前后的分子特征,以识别可能的获得性耐药。

免疫微环境和骨重塑研究仍需进一步向临床转化。RANKL、RANK、OPG 等骨代谢通路参与 LCH 溶骨性病变,但目前尚不足以作为儿童骨 LCH 的治疗分层依据[30]。后续可整合组织病理、MAPK 分型、血液分子标志物、影像和长期结局,建立可验证的联合风险模型。

9. 结论

儿童骨 LCH 多数预后良好,但疾病再激活和永久性后遗症仍是长期管理的重点。病灶数量与再激活风险相关,解剖部位则更多关系到神经内分泌、听力及骨科功能结局,二者应予区分评价。治疗应结合疾病范围、危险器官受累、病灶活动性及局部结构风险进行分层,不能仅依据单一部位或分子特征决定治疗强度。MAPK 靶向治疗为复发、难治患儿提供了重要选择,但最佳疗程和安全停药标准尚未确定,长期安全性仍需持续评估。未来应进一步整合临床特征、分子分型、影像学及长期功能结局,推动儿童骨 LCH 管理由单纯疾病控制向风险适配与长期功能保护并重转变。

基金项目

陕西省重点研发计划(2025SF-YBXM-433)。

参考文献

- [1] Allen, C.E., Merad, M. and McClain, K.L. (2018) Langerhans-Cell Histiocytosis. *New England Journal of Medicine*, **379**, 856-868. <https://doi.org/10.1056/nejmra1607548>
- [2] Sconocchia, T., Foßelteder, J., Sconocchia, G. and Reinisch, A. (2023) Langerhans Cell Histiocytosis: Current Advances in Molecular Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1275085. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1275085>
- [3] Badalian-Very, G., Vergilio, J., Degar, B.A., MacConaill, L.E., Brandner, B., Calicchio, M.L., *et al.* (2010) Recurrent BRAF Mutations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood*, **116**, 1919-1923. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-279083>
- [4] Emile, J., Ablal, O., Fraïtag, S., Horne, A., Haroche, J., Donadieu, J., *et al.* (2016) Revised Classification of Histiocytoses and Neoplasms of the Macrophage-Dendritic Cell Lineages. *Blood*, **127**, 2672-2681. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-690636>
- [5] Astigarraga, I., García-Obregón, S., Pérez-Martínez, A., Gutiérrez-Carrasco, I., Santa-María, V., Iturrate, C.R., *et al.* (2022) Langerhans Cell Histiocytosis. Advances in Pathogenesis and Clinical Practice. *Anales de Pediatría (English Edition)*, **97**, 130.e1-130.e7. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2022.05.005>
- [6] Krooks, J., Minkov, M. and Weatherall, A.G. (2018) Langerhans Cell Histiocytosis in Children: History, Classification, Pathobiology, Clinical Manifestations, and Prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **78**, 1035-1044. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.059>
- [7] Astigarraga, I., Arnardottir, H., Ablal, O., Arico, M., Braier, J., Donadieu, J., *et al.* (2026) Disease Extent, Not Lesion Location, Determines Relapse Risk in Single-System Skeletal Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood Advances*, **10**, 4776-4785. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2026020075>
- [8] 中国儿童组织细胞疾病协作组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 等. 儿童朗格罕细胞组织细胞增生症诊断及治疗指南(2026) [J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(3): 240-250.
- [9] Haupt, R., Minkov, M., Astigarraga, I., Schäfer, E., Nanduri, V., Jubran, R., *et al.* (2013) Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients till the Age of 18 Years. *Pediatric Blood & Cancer*, **60**, 175-184. <https://doi.org/10.1002/pbc.24367>
- [10] Grois, N., Pötschger, U., Prosch, H., Minkov, M., Arico, M., Braier, J., *et al.* (2006) Risk Factors for Diabetes Insipidus in Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*, **46**, 228-233. <https://doi.org/10.1002/pbc.20425>
- [11] Kaino, A., Sakamoto, K., Moriya, K., Osone, S., Imamura, T., Kudo, K., *et al.* (2026) Hearing Loss in Langerhans Cell Histiocytosis: Close Association with Central Nervous System Consequences. *International Journal of Hematology*, **123**, 916-923. <https://doi.org/10.1007/s12185-026-04160-y>
- [12] Majumder, A., Wick, C.C., Collins, R., Booth, T.N., Isaacson, B. and Kutz, J.W. (2017) Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis of the Lateral Skull Base. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **99**, 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.06.011>
- [13] Abdelaal, A.H.K., Sedky, M., Gohar, S., Zaki, I., Salama, A., Hassanain, O., *et al.* (2020) Skeletal Involvement in Children with Langerhans Cell Histiocytosis: Healing, Complications, and Functional Outcome. *SICOT-J*, **6**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1051/sicotj/2020024>
- [14] Lee, S.W., Kim, H., Suh, J.K., Koh, K., Im, H.J., Yoon, H.M., *et al.* (2017) Long-Term Clinical Outcome of Spinal Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *International Journal of Hematology*, **106**, 441-449. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2252-y>
- [15] Bielamowicz, K., Dimitrion, P., Ablal, O., Bomken, S., Campbell, P., Collin, M., *et al.* (2024) Langerhans Cell Histiocytosis: NACHO Update on Progress, Chaos, and Opportunity on the Path to Rational Cures. *Cancer*, **130**, 2416-2439. <https://doi.org/10.1002/cncr.35301>
- [16] Pegoraro, F., Kondyli, M., Prudowsky, Z.D. and Van Halteren, A.G.S. (2025) Histiocyte Society Blueprint for Langerhans Cell Histiocytosis Research: From Cell-of-Origin to a More Comprehensive Cure. *Haematologica*, **110**, 2588-2602. <https://doi.org/10.3324/haematol.2024.286478>
- [17] Bahabri, A. and Ablal, O. (2024) Advances in Our Understanding of Genetic Markers and Targeted Therapies for Pediatric LCH. *Expert Review of Hematology*, **17**, 223-231. <https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2353772>
- [18] Donadieu, J., Evseev, D., Pegoraro, F., Sieni, E., Slater, O., Hutter, C., *et al.* (2026) Long-term MAPK Inhibition of Childhood Refractory-Langerhans Cell Histiocytosis: An Observational Study of 288 Patients. *Blood Advances*, **10**, 3733-3743. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025018651>
- [19] Baratto, L., Nyalakonda, R., Theruvath, A.J., Sarrami, A.H., Hawk, K.E., Rashidi, A., *et al.* (2023) Comparison of Whole-Body DW-MRI with 2-[¹⁸F]FDG PET for Staging and Treatment Monitoring of Children with Langerhans Cell Histiocytosis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **50**, 1689-1698. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06122-6>

- [20] Chakraborty, R., Hampton, O.A., Shen, X., Simko, S.J., Shih, A., Abhyankar, H., *et al.* (2014) Mutually Exclusive Recurrent Somatic Mutations in MAP2K1 and BRAF Support a Central Role for ERK Activation in LCH Pathogenesis. *Blood*, **124**, 3007-3015. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577825>
- [21] Héritier, S., Emile, J., Barkaoui, M., Thomas, C., Fraitag, S., Boudjemaa, S., *et al.* (2016) BRAF Mutation Correlates with High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3023-3030. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.9508>
- [22] Kemps, P.G., Zondag, T.C.E., Arnardóttir, H.B., Solleveld-Westerink, N., Borst, J., Steenwijk, E.C., *et al.* (2023) Clinico-genomic Associations in Childhood Langerhans Cell Histiocytosis: An International Cohort Study. *Blood Advances*, **7**, 664-679. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007947>
- [23] Berres, M., Lim, K.P.H., Peters, T., Price, J., Takizawa, H., Salmon, H., *et al.* (2014) BRAF-V600E Expression in Precursor versus Differentiated Dendritic Cells Defines Clinically Distinct LCH Risk Groups. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 669-683. <https://doi.org/10.1084/jem.20130977>
- [24] Andersson By, U., Tani, E., Andersson, U. and Henter, J. (2004) Tumor Necrosis Factor, Interleukin 11, and Leukemia Inhibitory Factor Produced by Langerhans Cells in Langerhans Cell Histiocytosis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **26**, 706-711. <https://doi.org/10.1097/00043426-200411000-00004>
- [25] Quispel, W.T., Stegehuis-Kamp, J.A., Santos, S.J., Egeler, R.M. and van Halteren, A.G.S. (2015) Activated Conventional T-Cells Are Present in Langerhans Cell Histiocytosis Lesions Despite the Presence of Immune Suppressive Cytokines. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, **35**, 831-839. <https://doi.org/10.1089/jir.2014.0190>
- [26] Senechal, B., Elain, G., Jeziorski, E., Grondin, V., Patey-Mariaud de Serre, N., Jaubert, F., *et al.* (2007) Expansion of Regulatory T Cells in Patients with Langerhans Cell Histiocytosis. *PLOS Medicine*, **4**, e253. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040253>
- [27] Sengal, A., Velazquez, J., Hahne, M., Burke, T.M., Abhyankar, H., Reyes, R., *et al.* (2021) Overcoming T-Cell Exhaustion in LCH: PD-1 Blockade and Targeted MAPK Inhibition Are Synergistic in a Mouse Model of LCH. *Blood*, **137**, 1777-1791. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005867>
- [28] Ohnishi, K., Komohara, Y., Sakashita, N., Iyama, K., Murayama, T. and Takeya, M. (2010) Macrophages in Langerhans Cell Histiocytosis Are Differentiated toward M2 Phenotype: Their Possible Involvement in Pathological Processes. *Pathology International*, **60**, 27-34. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02472.x>
- [29] da Costa, C.E.T., Annels, N.E., Faaij, C.M.J.M., Forsyth, R.G., Hogendoorn, P.C.W. and Egeler, R.M. (2005) Presence of Osteoclast-Like Multinucleated Giant Cells in the Bone and Nonostotic Lesions of Langerhans Cell Histiocytosis. *The Journal of Experimental Medicine*, **201**, 687-693. <https://doi.org/10.1084/jem.20041785>
- [30] Anastasilakis, A.D., Tsoli, M., Kaltsas, G. and Makras, P. (2018) Bone Metabolism in Langerhans Cell Histiocytosis. *Endocrine Connections*, **7**, R246-R253. <https://doi.org/10.1530/ec-18-0186>
- [31] Dien Esquivel, M.F., AlMutawa, A., Amirabadi, A., Weitzman, S., Buhtoiarov, I., Doria, A.S., *et al.* (2025) Value of ¹⁸F-FDG PET/CT Scans in Staging and Follow-Up of Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis: Comparison to CT and/or MRI. *Children*, **12**, Article 1089. <https://doi.org/10.3390/children12081089>
- [32] Bigenwald, C., Le Berichel, J., Wilk, C.M., Chakraborty, R., Chen, S.T., Tabachnikova, A., *et al.* (2021) BRAFV600E-Induced Senescence Drives Langerhans Cell Histiocytosis Pathophysiology. *Nature Medicine*, **27**, 851-861. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01304-x>
- [33] Coury, F., Annels, N., Rivollier, A., Olsson, S., Santoro, A., Speziani, C., *et al.* (2008) Langerhans Cell Histiocytosis Reveals a New IL-17A-Dependent Pathway of Dendritic Cell Fusion. *Nature Medicine*, **14**, 81-87. <https://doi.org/10.1038/nm1694>
- [34] Peters, T.L., McClain, K.L. and Allen, C.E. (2011) Neither IL-17A mRNA nor IL-17A Protein Are Detectable in Langerhans Cell Histiocytosis Lesions. *Molecular Therapy*, **19**, 1433-1439. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.106>
- [35] Rajakulasingham, R., Siddiqui, M., Michelagnoli, M. and Saifuddin, A. (2021) Skeletal Staging in Langerhans Cell Histiocytosis: A Multimodality Imaging Review. *Skeletal Radiology*, **50**, 1081-1093. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03670-y>
- [36] Khung, S., Budzik, J., Amzallag-Bellenger, E., Lambilliotte, A., Soto Ares, G., Cotten, A., *et al.* (2013) Skeletal Involvement in Langerhans Cell Histiocytosis. *Insights into Imaging*, **4**, 569-579. <https://doi.org/10.1007/s13244-013-0271-7>
- [37] Chugh, A., Kaur, A., Kumar Patnana, A., Kumar, P. and Chugh, V.K. (2021) Unisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Maxillofacial Region in Pediatrics: Comprehensive and Systematic Review. *Oral and Maxillofacial Surgery*, **25**, 429-444. <https://doi.org/10.1007/s10006-021-00949-9>
- [38] Zhang, X., Zhou, J., Chai, X., Chen, G., Guo, B., Ni, L., *et al.* (2018) The Application of X-Ray, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging on 22 Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis Patients with Long Bone Involvement: A Retrospective Analysis. *Medicine*, **97**, e0411. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010411>
- [39] Subramaniam, M.H., Moirangthem, V. and Venkatesan, M. (2024) Management of Spinal Langerhans Cell Histiocytosis

- in Children: A Systematic Review. *International Journal of Spine Surgery*, **18**, 769-780. <https://doi.org/10.14444/8662>
- [40] Vaiani, E., Felizzia, G., Lubieniecki, F., Braier, J. and Belgorosky, A. (2021) Paediatric Langerhans Cell Histiocytosis Disease: Long-Term Sequelae in the Hypothalamic Endocrine System. *Hormone Research in Paediatrics*, **94**, 9-17. <https://doi.org/10.1159/000517040>
- [41] Héritier, S., Barkaoui, M., Miron, J., Thomas, C., Moshous, D., Lambilliotte, A., *et al.* (2018) Incidence and Risk Factors for Clinical Neurodegenerative Langerhans Cell Histiocytosis: A Longitudinal Cohort Study. *British Journal of Haematology*, **183**, 608-617. <https://doi.org/10.1111/bjh.15577>
- [42] Kim, J.R., Yoon, H.M., Jung, A.Y., Cho, Y.A., Seo, J.J. and Lee, J.S. (2019) Comparison of Whole-Body MRI, Bone Scan, and Radiographic Skeletal Survey for Lesion Detection and Risk Stratification of Langerhans Cell Histiocytosis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 317. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36501-1>
- [43] Strauss, K.J., Goske, M.J., Kaste, S.C., Bulas, D., Frush, D.P., Butler, P., *et al.* (2010) *Image Gently*: Ten Steps You Can Take to Optimize Image Quality and Lower CT Dose for Pediatric Patients. *American Journal of Roentgenology*, **194**, 868-873. <https://doi.org/10.2214/ajr.09.4091>
- [44] Lehrnbecher, T., Ahlmann, M., Albert, M., Barnbrock, A.E., Beutel, K., Bochennek, K., *et al.* (2023) Aktualisierte AWMF Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Langerhanszell Histiocytoze (LCH) im Kindes- und Jugendalter. *Klinische Pädiatrie*, **235**, 322-330. <https://doi.org/10.1055/a-2135-3175>
- [45] Zhou, C., Yang, H., Liu, S., Shi, W., Sun, B., Zhao, Y., *et al.* (2026) Watchful Waiting in Children with Unifocal Osseous Langerhans Cell Histiocytosis. *The Oncologist*, **31**, oyag122. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyag122>
- [46] Chang, C.Y., Guimares, J.B., Joseph, G., de Toledo Petrilli, M., Lozano-Calderon, S., Bredella, M.A., *et al.* (2022) Percutaneous Ct-Guided Corticosteroid Injection for the Treatment of Osseous Langerhans Cell Histiocytosis: A Three Institution Retrospective Analysis. *Skeletal Radiology*, **51**, 1037-1046. <https://doi.org/10.1007/s00256-021-03917-2>
- [47] Mavrogenis, A.F., Abati, C.N., Bosco, G. and Ruggieri, P. (2012) Intralesional Methylprednisolone for Painful Solitary Eosinophilic Granuloma of the Appendicular Skeleton in Children. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, **32**, 416-422. <https://doi.org/10.1097/bpo.0b013e3182561153>
- [48] Gadner, H., Minkov, M., Grois, N., Pötschger, U., Thiem, E., Aricò, M., *et al.* (2013) Therapy Prolongation Improves Outcome in Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood*, **121**, 5006-5014. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-455774>
- [49] 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.
- [50] Donadieu, J., Bernard, F., van Noesel, M., Barkaoui, M., Bardet, O., Mura, R., *et al.* (2015) Cladribine and Cytarabine in Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Results of an International Phase 2 Study. *Blood*, **126**, 1415-1423. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-635151>
- [51] Kudo, K., Maeda, M., Suzuki, N., Kanegane, H., Ohga, S., Ishii, E., *et al.* (2020) Nationwide Retrospective Review of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. *International Journal of Hematology*, **111**, 137-148. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02760-5>
- [52] Kotecha, R., Venkatramani, R., Jubran, R.F., Arkader, A., Olch, A.J. and Wong, K. (2014) Clinical Outcomes of Radiation Therapy in the Management of Langerhans Cell Histiocytosis. *American Journal of Clinical Oncology*, **37**, 592-596. <https://doi.org/10.1097/coc.0b013e318281d6ce>
- [53] Donadieu, J., Larabi, I.A., Tardieu, M., Visser, J., Hutter, C., Sieni, E., *et al.* (2019) Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2857-2865. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00456>
- [54] Ouyang, H., Yao, H., He, C., Zhou, Y., Dai, J., Wang, X., *et al.* (2026) Dabrafenib or Trametinib in Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis with Bone Lesions: A Retrospective Efficacy and Safety Study. *BMC Cancer*, **26**, Article No. 604. <https://doi.org/10.1186/s12885-026-15940-4>
- [55] Diamond, E.L., Emile, J.F., Fujino, T., Haroche, J., Maron, M.I., Lewis, A.M., *et al.* (2026) RAF-Independent MEK Mutations Drive Refractory Histiocytic Neoplasms but Respond to ERK Inhibition. *Cancer Cell*, **44**, 203-220.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.09.014>
- [56] Li, J., Wu, H., Wang, Z., Han, J., Liu, J. and Han, B. (2025) Langerhans Cell Histiocytosis of the Jaw: Clinical Analysis of 68 Cases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **20**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03680-w>
- [57] Wang, C.J., Zhu, T., Zhao, C., Cui, H., Wang, D., Zhao, Z., *et al.* (2024) BRAF-V600E Mutations in Plasma and Peripheral Blood Mononuclear Cells Correlate with Prognosis of Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis Treated with First-Line Therapy. *Pediatric Blood & Cancer*, **71**, e31099. <https://doi.org/10.1002/pbc.31099>