

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童朗格罕细胞组织细胞增生症诊断及治疗指南(2026)

中华医学会儿科学分会血液学组
中国儿童组织细胞疾病协作组
中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:王天有,国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院血液病科,
北京 100045, Email: wangtianyou@bch.com.cn

【摘要】 朗格罕细胞组织细胞增生症(LCH)是由髓系前体细胞克隆性扩增引起的炎性肿瘤性疾病,是儿童最常见的组织细胞增生性疾病,严重威胁儿童健康。早期诊断、有效治疗和规范化随访是LCH患儿良好预后的关键。“儿童朗格罕细胞组织细胞增生症诊断及治疗指南(2026)”由中华医学会儿科学分会血液学组、中国儿童组织细胞疾病协作组和中华儿科杂志编辑委员会共同发起,针对儿童LCH临床诊疗关键问题检索证据并形成科学推荐意见,旨在指导临床医师制订儿童LCH诊疗决策,改善患儿远期预后。

基金项目:首都医学科学创新中心有组织科研专项重点项目(CX25YZ11)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(IPGRP-2022CN029)

Guideline for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in children (2026)

The Subspecialty Group of Hematologic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association;
Chinese Children's Histiocytic Group; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Wang Tianyou, Department of Hematology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China, Email: wangtianyou@bch.com.cn

朗格罕细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是由髓系来源的CD207阳性组织细胞克隆性扩增引起的炎性肿瘤性疾病,是首批被世界卫生组织认定为造血系统肿瘤的组织细胞增生性疾病之一,也是最常见的儿童组织细胞增生性疾病^[1]。儿童LCH的发病率为(2.6~8.9)/100万,中位诊断年龄为3岁^[2-5]。LCH异质性强,可累及全身任何器官或系统(如骨骼、皮肤、垂体、肝脏、脾脏、造血系统、肺部、淋巴结等),临床表现多样,临床进程可为自限性,也可快速进展甚至导致死

亡^[6-7]。LCH病死率较低,但30%~40%的患儿可能会遗留永久性后遗症,因此规范诊断和干预对于改善患儿预后、提高生活质量具有重大意义^[6,8]。由于LCH罕见,临床对其认识度较低,我国在儿童LCH筛查、诊断以及治疗策略的临床实践环节存在着诸多难点,制约科学诊疗策略制订,阻碍诊疗水平提升。儿童LCH诊疗需多学科参与,制订统一诊疗标准面临较大挑战。世界范围内仅有数量十分有限的儿童LCH诊疗指南或专家共识可供参考^[7,9]。我国国家卫生健康委员会发布的“儿童朗

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20251028-00953

收稿日期 2025-10-28 本文编辑 孙艺倩

引用本文: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. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20251028-00953.



格罕细胞组织细胞增生症诊疗规范(2021年版)”主要基于传统的专家共识^[10],目前我国缺乏由多学科循证证据支持的儿童LCH诊疗指南。因此基于循证医学的证据,中国儿童组织疾病协作组、中华医学会儿科学分会血液学组与中华儿科杂志编辑委员会组织相关领域的专家共同制订了“儿童朗格罕细胞组织细胞增生症诊断及治疗指南(2026)”(简称本指南),旨在指导并规范中国儿童LCH临床诊疗决策,从而促进儿童LCH的科学管理。

指南制订方法与过程

本指南的制订方法和流程遵循“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)”^[11]。

一、指南工作组

指南工作组于2022年1月成立,设指导委员会、专家组、证据评价组及秘书组。指导委员会由6名具丰富指南制订经验的临床与方法学专家组成,负责确定指南主题与范围、组建工作组、审核管理利益冲突、监督过程、最终审核全文及提供咨询指导;专家组由34名涵盖儿童血液病、肿瘤、骨科、皮肤科、药学、康复、临床流行病学与循证医学等多领域的专家组成,负责确定优先临床问题、投票达成推荐意见共识及参与全文定稿;证据评价组由6名具有循证医学知识与能力的专业人员组成,负责证据检索、评价、合成及分级等;秘书组包括4名人员,负责协调各组工作、开展临床问题调研、组织共识会议及记录全过程等。

二、指南的目标人群与使用人群

本指南适用于<18岁LCH患儿。使用人群包括各等级医院儿童组织细胞疾病相关临床医生、卫生政策决策人员及相关领域科研人员。

三、利益冲突声明

指南工作组所有成员均签署利益冲突声明,确认无利益冲突。

四、临床问题的遴选和确定

本指南临床问题的确定流程:首先通过访谈临床医生,形成拟纳入的临床问题清单;随后采用德尔菲法,组织临床专家对收集到的临床问题进行重要性评分;根据专家评分结果,按重要性程度对临床问题排序,最终遴选出12个核心临床问题。

五、证据的检索、资料提取和证据质量评价

检索中国知网、中国生物医学文献服务系统、

万方全文数据库等中文数据库及PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science等英文数据库,时间范围为建库至2024年5月,检索词包括“儿童”“朗格罕细胞组织细胞增生症”“组织细胞病”“治疗”“children”“pediatric”“Langerhans cell histiocytosis”“histiocytosis”“treatment”“therapy”。纳入研究对象为<18岁LCH患儿、干预及对照措施不限且文献类型为系统评价或Meta分析、随机对照试验或观察性研究的文献,排除外文文献翻译或解读版及无法获取全文的文献。应用系统评价偏倚风险评价工具评估纳入研究的方法学质量,文献筛选、信息提取及质量评价均由2名研究者独立完成,若存在分歧则通过讨论或交由第3名研究者解决。针对每个临床问题,优先纳入系统评价、随机对照试验或队列研究,若缺乏上述证据则纳入病例对照研究、病例系列或病例报告。结合干预成本与利弊等因素,采用牛津循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对证据体的质量和推荐意见的强度进行分级,证据质量及推荐强度的分级说明见表1,若缺乏足够高质量研究证据,则基于专家经验及间接证据形成推荐意见,并标注良好实践声明(good practice statement, GPS)。

表1 英国牛津循证医学中心证据分级与推荐强度标准(2009版)

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	同质随机对照试验的系统评价
	1b	单个随机对照试验(可信区间窄)
	1c	“全或无”的病例系列研究
B	2a	同质队列研究的系统评价
	2b	单个队列研究(包括低质量随机对照试验,如随访率<80%)
	2c	结果研究或生态学研究
C	3a	同质病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
D	4	病例系列研究(包括低质量队列或病例对照研究)
D	5	基于经验未经严格论证的专家意见、评论或基础实验

六、专家意见形成

指南工作组采用德尔菲法对初步形成的推荐意见开展专家咨询,明确共识度 $\geq 75\%$ 为达成共识的判定标准。达成共识的推荐意见需经指导委员会最终审核确认后,方可正式纳入指南。按照规范流程,若指导委员会需对推荐意见中的关键内容进行修订,需先获得指南制订专家组75%及以上成



员的同意,且整个修订过程需由证据评价组全程如实记录,保障制订流程的规范性与透明性。第 1 轮德尔菲咨询结果显示,所有推荐意见共识度均超 80%,同时回收 66 条修改建议。指南制订指导委员会联合秘书组、证据评价组对这些建议进行充分研讨后修订完善。在第 2 轮德尔菲咨询中,修订后的所有推荐意见均达成高度共识(共识度>90%),最终形成 20 条正式推荐意见。

七、指南的传播、实施与更新

本指南发布之后计划在全国范围内多个学术会议上进行指南介绍和解读。鉴于国内外当前正在开展的多项诊疗相关研究有望推动 LCH 诊疗模式的革新,指南制订工作组建议在本指南发布后 3~5 年,参照国际通行的指南更新流程进行更新。

相关专业术语及定义

专业术语及定义采用国际组织细胞协会(Histiocyte Society, HS)的定义^[12]。

1. 危险器官受累(risk organ involvement, RO+):(1)造血系统:存在两系以上的血细胞减低,即排除其他原因的贫血(血红蛋白<100 g/L,婴儿<90 g/L),白细胞减少(白细胞计数<4×10⁹/L)和(或)血小板减少(血小板计数<100×10⁹/L);(2)肝脏:肋缘下肿大超过 3 cm 和(或)功能障碍[除外其他原因所致的低蛋白血症、低白蛋白血症、高胆红素血症和(或)肝酶升高]或肝活检提示肝脏受累;(3)脾脏:肋缘下肿大超过 2 cm。RO-为无危险器官受累。

2. 单系统受累(single system involvement, SS):仅有 1 个器官或系统受累,可以分为单病灶或多病灶受累。

3. 多系统受累(multisystem involvement, MS):≥ 2 个器官或系统存在 LCH 受累,可伴或不伴有 RO+。

4. 中枢性尿崩症(central diabetes insipidus, CDI):下丘脑、垂体柄和垂体后叶病变造成抗利尿激素合成、转运、储存及释放障碍而导致的临床综合征,主要表现为烦渴、多饮、多尿和尿渗透压降低。

5. 维持治疗:初始诱导治疗后,为巩固疗效、降低复发风险而进行的长期治疗阶段,不同类型 LCH 维持治疗时长不完全一致。

指南相关临床问题及推荐意见

临床问题 1:患儿出现哪些症状或体征需要考虑 LCH?

推荐意见 1:症状方面,出现反复皮疹、局部疼痛、呼吸急促时建议考虑 LCH(证据等级 4,推荐强度 C)。出现包块、局部疼痛、口渴伴大量排尿、外耳道分泌物增多及神经变性病相关症状时建议考虑 LCH(证据等级 4,推荐强度 C)。体征方面,出现软组织肿胀、淋巴结肿大、肝脾肿大、黄疸、牙龈肿胀、生长落后等相关体征时建议考虑 LCH(证据等级 4,推荐强度 C)。

证据概述:共纳入 6 篇描述 LCH 患儿皮疹症状的文献,报道皮疹主要分布于躯干、头皮和耳后,也可存在于生殖器及腹股沟区域,常表现为红斑、丘疹、结节、瘀点、囊泡、溃疡等^[9, 13-17];2 篇描述了 LCH 患儿骨骼受累时的局部疼痛^[9, 13];1 篇描述了肺受累时出现的呼吸急促症状^[7]。高频体征为软组织肿胀、肝脾肿大、淋巴结肿大、牙龈肿胀、黄疸、生长落后等^[6-7, 9, 13-18]。

推荐说明:基于少量证据中较为常见的症状及体征。LCH 可累及任何器官,症状多样且差异较大^[7]。LCH 最常见的受累部位为骨骼,影像学检查常表现为溶骨性骨破坏,任何骨骼均可受累,其中扁平骨受累较为多见。骨受累可由局部磕碰诱发,可能伴有周围软组织受累,大部分的骨受累患儿可表现出疼痛症状^[19]。皮疹可见于约 40% 的患儿,表现随疾病阶段而异。其他表现亦无特异性,仅凭患儿症状和体征难以确诊。需结合其他检查以提高诊断准确性^[16]。

临床问题 2:LCH 具有确诊意义的指标是什么?

推荐意见 2:在问题 1 所述症状和体征的基础上,诊断 LCH 需结合影像学表现、组织学及免疫组织化学结果进行综合评估。建议将病变细胞 CD1a 和(或)CD207 染色阳性作为 LCH 的确诊指标(证据等级 3a,推荐强度 B)。

证据概述:LCH 的确诊依靠病灶组织病理学检查,其表现缺乏特异性,病灶背景常表现为嗜酸性细胞、巨噬细胞、调节性 T 细胞及多核巨细胞的炎性浸润;肿瘤细胞呈克隆性增殖,形态多为圆形或椭圆形,具“咖啡豆”样裂核和嗜酸性胞质。电镜下肿瘤细胞胞质内可见 Birbeck 颗粒(长 200~400 nm,形似拉链头或网球拍状),曾被视为 LCH 诊断的金



标准^[20]。免疫组织化学示 LCH 细胞常表达 CD1a 和(或)CD207(又称 Langerin)^[21]。

1995 年法国小样本诊断相关研究显示,对 34 例经电镜检查确诊的 LCH 石蜡包埋组织样本进行 CD1a 抗体染色,其中 33 例呈阳性;而对 7 例表达 S100 的肿瘤样本和 5 例非 LCH 组织细胞疾病样本进行相同操作,结果均为阴性^[22]。2008 年一项美国研究(17 例确诊 LCH 样本、64 例对照样本)表明,17 例 LCH 和 2 例组织细胞肉瘤样本可表达 CD207,而 CD1a 在 16 例 LCH 样本中表达,但在其他组织细胞疾病样本中未表达。鉴于电镜检查成本高且不易实施,Birbeck 颗粒的检测逐渐被 CD207 染色取代^[23]。然而,CD1a 或 CD207 并非完全特异,幼年性黄色肉芽肿、Rosai-Dorfman 病等偶见 CD1a 阳性,组织细胞肉瘤、脾脏边缘区树突细胞偶见 CD207 阳性,但其诊断价值仍优于 S100、CD68 等标志物^[24]。

推荐说明:CD1a 和 CD207 的诊断价值已获广泛认可。2013 年欧洲组织细胞联盟儿童 LCH 指南建议,对病灶组织进行 CD1a 和(或)CD207 染色,无需电镜检查^[6]。2022 年 HS 专家共识指出 LCH 的免疫组织化学检测应至少包括 CD1a 和 CD207。因此,疑诊 LCH 的患儿应选择代表性、易操作的病灶进行活检。若活检风险过高,需评估风险收益比。未病理确诊者,就诊后 6 个月内需完成影像学检查,重新评估活检必要性并排除其他恶性肿瘤。需要注意的是,CD1a、CD207 等并非 LCH 特有,幼年性黄色肉芽肿、Rosai-Dorfman 病、Erdheim-Chester 病以及组织细胞肉瘤样本中也可能检出,需结合临床表现、影像学、组织学及免疫组织化学综合判断^[7, 9, 17]。

临床问题 3: 儿童 LCH 明确诊断后建议完成哪些临床评估来进行危险度分层?

推荐意见 3: 以死亡为结局指标进行危险度分层时,RO+ 的 MS-LCH 患儿病死率明显较高。建议通过血常规、肝脾超声、骨髓活检(存在血细胞减低时)等检查明确受累情况(证据等级 2b,推荐强度 B)。

证据概述: 2001 年 LCH- I 试验结果显示,在 143 例未经治疗的 MS-LCH 患儿中,长春花碱与依托泊苷分别联合大剂量甲泼尼龙治疗 24 周,3 年生存率相近(76% 比 83%);初诊年龄 <2 岁以及 RO+ 患儿病死率较高;初诊年龄 ≥2 岁且 RO- 患儿均存活^[18]。2007 年 LCH- II 试验(193 例 MS-LCH,中位年龄 1 岁)中,A 组(长春花碱+泼尼松诱导 6 周,6 疏

基嘌呤联合泼尼松维持 18 周)与 B 组(A 组方案基础上添加依托泊苷)5 年生存率相近(74% 比 79%),但 RO+ 患儿 5 年生存率明显低于 RO- 患儿(69% 比 100%, $P < 0.01$)^[25]。2018 年我国回顾性研究同样支持 RO+ 与否是 MS-LCH 患儿危险度分层的重要指标:经长春碱类药物全身化疗后,RO+ 患儿 3 年生存率明显低于 RO- 者(74.4% 比 100%)^[26]。2023 年北京儿童医院 LCH-2014 方案临床试验亦得出相似结论,该研究纳入 236 例 SS-LCH、213 例 MS-LCH 患儿(其中 RO+ 者 87 例、RO- 者 126 例),生存分析显示 RO+ 的 MS-LCH 患儿 5 年生存率明显低于其他患儿(90.7% 比 100%, $P < 0.001$)^[27]。

推荐说明: 本推荐危险度分级主要用于指导 LCH 患儿预后风险评估,早期识别高死亡风险者。儿童 LCH 死亡相关风险指标的研究历程经历了多次修正与完善。1975 及 1981 年美国的 2 项研究提示,诊断时年龄 <2 岁或 RO+ 患儿死亡风险较高^[28-29]。随着治疗方案优化,年龄 <2 岁已不再是死亡风险因素,而 RO+ 的 MS-LCH 患儿仍具有较高的病死率。2013 年 LCH- III 临床试验针对 RO+ 状态对 MS-LCH 患儿采用不同强度治疗,因此诊断明确后需及时检查明确 RO+ 情况。

近年 RO+ 的判定标准有所调整,主要是剔除肺受累^[27]。2021 年美国一项回顾性研究(240 例)显示,成人 MS-LCH 中,肺受累与否者 5 年生存率相近(78% 比 75%)^[30]。北京儿童医院 LCH-2014 试验及 LCH-IV 研究均未将肺纳入危险器官。因此,本指南采用上述研究中 RO+ 的判定标准,具体参照相关专业术语部分。

需注意,本危险度分层仅针对死亡结局。随着生存率提高,再激活及疾病后遗症渐受重视,临床需监测其相关指标,综合评估患儿预后^[27]。

临床问题 4: 同位素骨扫描、全身磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)-CT 在 LCH 诊断和随访中的意义?

推荐意见 4: 同位素骨扫描对于骨骼或非骨骼 LCH 病灶的诊断特异性均较低,不建议用于 LCH 病变的诊断(证据等级 2b,推荐强度 B)。可采用同位素骨扫描技术评估骨骼 LCH 可疑受累部位的活性,以辅助确定活检部位(证据等级 2b,推荐强度 B)。全身 MRI 和 PET-CT 的诊断效能较高且能够反映病灶活动程度,对于有条件的医疗机构,可用于 LCH 的病灶诊断和随访评估,但应注意两者的

高昂费用以及 PET-CT 的辐射剂量(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

证据概述: 2019 年韩国一项回顾性研究(46 例)显示,同位素骨扫描检测所有 LCH 病灶灵敏度为 38.4%,骨骼病灶的灵敏度为 46.9%;全身 MRI 检测所有病灶及骨骼病灶灵敏度均较高,分别为 99.0% 和 98.8%^[31]。2023 年欧洲一项前瞻性研究(67 例)进一步证实,全身 MRI 检测骨骼病灶灵敏度为 98.4%^[31]。2009 年美国一项回顾性研究(44 例)比较了 PET-CT 与骨扫描在 LCH 诊断和随访中的效能,结果显示,在 34% 的病例中, PET-CT 的诊断效果更优; PET-CT 标准摄取值的变化有助于新病灶发现及治疗反应监测^[32]。2020 年澳大利亚一项回顾性研究(33 例)显示, PET-CT 检测 LCH 病灶的灵敏度为 100%、特异度为 83%^[33]。2023 年美国一项回顾性研究(23 例)以 PET-CT 为标准,全身 MRI 诊断灵敏度为 95.5%、特异度为 100%;且治疗前后最大标准摄取值和标贯扩散系数变化均与治疗反应相关(均 $P < 0.05$)^[34]。

推荐说明: 由于缺乏标准的病灶评估诊断方式, LCH 受累部位评估存在许多困难。现有证据支持 PET-CT 在 LCH 诊断及随访中的价值,但需注意其对中枢、肺受累诊断欠佳,且辐射剂量较高。全身 MRI 亦有良好应用前景,但检查时间长,部分患儿需麻醉辅助,增加了复杂性和实施难度。两者费用均较高,可根据病情需求酌情选择骨扫描、PET-CT 或全身 MRI。

临床问题 5: 影像学出现哪些表现需要考虑 LCH 垂体受累?

推荐意见 5: 明确诊断或高度怀疑 LCH 的患儿,当垂体 MRI 的 T1 加权序列呈现垂体后叶高信号消失或垂体柄增粗的表现时,需考虑 LCH 垂体受累(证据等级 4, 推荐强度 C)。

证据概述: 2006 年巴西一项回顾性研究(46 例)发现,在 10 例表现为 CDI 的 LCH 患儿中,垂体 MRI 均表现为垂体后叶高信号消失^[35]。2011 年欧洲另一项回顾性研究(29 例)中,5 例具有 CDI 表现的 LCH 患儿垂体 MRI 均显示垂体后叶高信号消失,其中 4 例合并垂体柄浸润和增粗^[36]。2022 年北京儿童医院一项回顾性研究中包括了 26 例表现为 CDI 的患儿,垂体 MRI 显示所有患儿垂体后叶高信号消失,12 例患儿伴有垂体柄增粗^[37]。

推荐说明: 鉴于垂体受累与 CDI 关系密切且严重影响患儿生活质量,早期识别及干预十分重要。

临床观察显示,部分病例 CDI 早于原发病确诊,提示其可能为 LCH 首发症状。但现有 LCH 垂体受累影像学研究存在局限:(1)文献报道较少、样本量较小;(2)垂体柄增粗、垂体后叶高信号消失并非特异表现,与淋巴细胞性垂体炎、生殖细胞瘤、结节病等有影像学重叠。因此,当患儿表现为孤立性 CDI 伴垂体柄增粗且无其他证据时,需排除上述疾病。

临床问题 6: 儿童 LCH 接受全身系统化疗的适应证是什么?

推荐意见 6: 建议 MS-LCH 和多发骨受累 SS-LCH 患儿接受全身系统化疗(证据等级 2a, 推荐强度 B)。单骨受累 SS-LCH 患儿如为中枢危险骨(包括眼眶骨、颞骨、乳突骨、蝶骨、颧骨、筛骨、上下颌骨等)受累、齿状突受累以及椎体受累同时有椎管内浸润且脊髓受压时,建议接受全身系统化疗;建议局部治疗失败的皮肤受累 SS-LCH 患儿接受全身系统化疗(证据等级 5, 推荐强度 C)。

证据概述: 2012 年巴西一项回顾性研究(36 例)在多发骨受累 LCH 患儿中比较了激素联合化疗(30 例)与单纯激素治疗(6 例)的效果。联合治疗组中,仅 3.3% 患儿未达客观缓解,而单纯激素组中,33.3% 患儿未达客观缓解^[13]。奥地利、德国等 62 家机构开展的 DAL-HX 83/90 研究(国际最早的分层治疗试验),纳入 63 例 MS-LCH,采用依托泊苷+长春花碱+泼尼松系统性化疗,其完全缓解率 79%(其中 70% 长期维持反应),再激活率 30%,5 年生存率 81%^[38]。相较于该研究,HS 的 LCH-I 研究(143 例, MS-LCH)采用低强度、短周期化疗,6 周反应率 53%,再激活率 58%,3 年生存率 79%^[18]。随后 LCH-II 临床试验纳入 193 例 MS-LCH 患儿,采用常规强度(A 组)与强化方案(B 组)干预 24 周,其 6 周反应率分别为 63% 和 71%,再激活率均为 46%,5 年生存率分别为 74% 和 79%^[25]。在 LCH-III 研究(422 例)中,按 RO+ 状态分为 A 组(长春花碱+激素组)和 B 组(长春花碱+激素+甲氨蝶呤组)并给予全身化疗,两组客观缓解率分别为 71%、86%,5 年生存率分别为 84%、99%^[39]。2022 年北京儿童医院 LCH-2014 研究(213 例, MS-LCH)显示,全身化疗后 RO- 者(126 例)与 RO+ 者(87 例)的 5 年生存率分别为 99.2% 和 90.7%^[27]。

推荐说明: 针对 MS-LCH, 前述研究均采用不同的全身化疗方案,随着方案及疗程改进,患儿反应率及远期生存率逐步提高,肯定了全身化疗在 MS-LCH 中的安全性和有效性。关于 SS-LCH, 本指



南根据受累类型给出建议:多发骨受累 SS-LCH 患儿接受系统性化疗较单纯激素治疗临床收益更明显,推荐系统性化疗;颅面骨受累患儿中枢受累风险较高,伴有椎管内占位、脊髓受压的单椎体受累患儿截瘫风险较高,故单骨受累患儿中,中枢危险骨受累推荐行全身化疗,伴有椎管内占位、脊髓受压的单椎体受累患儿需在椎体保护措施(佩戴支具、内固定)下联合全身化疗;此外,与 HS 建议一致,局部治疗失败的皮肤受累患儿推荐全身化疗。值得注意的是,促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路抑制剂在儿童 LCH 中的应用价值已被多项研究证实,尤其在给药便捷性、安全性方面具有优势。未来需针对 LCH 不同亚型开展靶向治疗与全身化疗的随机对照试验,以明确全身化疗在儿童 LCH 中的精准适应证。

临床问题 7: 儿童 LCH 一线治疗方案中,长春碱类+激素、依托泊苷+激素以及长春碱类联合依托泊苷+激素的方案在疗效和安全性上有何差异?

推荐意见 7: 在一线治疗方案对比研究中,以长春碱类为基础与以依托泊苷为基础的治疗方案临床疗效和安全性相当。在长春碱类联合激素的标准方案中增加依托泊苷并未提高疗效。建议将长春碱类联合糖皮质激素方案作为一线治疗方案(证据等级 2b,推荐强度 B)。

证据概述: LCH- I 研究将 143 例初治 MS-LCH 患儿随机分为长春花碱组(长春花碱+甲泼尼龙)和依托泊苷组(依托泊苷+甲泼尼龙),两组疗效差异无统计学意义,6 周反应率分别为 57%、49%,末次随访反应率分别为 58%、69%,3 年生存率分别为 76%、83%,再激活率分别为 61%、55%。安全性方面,两组不良反应率差异无统计学意义(47% 比 58%)^[18]。

为提高疗效, LCH- II 研究将 193 例初治 MS-LCH 患儿随机分为长春花碱组(诱导期 6 周:长春花碱+泼尼松,维持期 18 周:6 巯基嘌呤+泼尼松+长春花碱)和依托泊苷增强组(在长春花碱组方案基础上,诱导期和维持期均添加依托泊苷)。结果显示两组 6 周反应率(63% 比 71%)、5 年生存率(74% 比 79%)及再激活率(46% 比 46%)相似;安全性方面,不良事件发生率与 LCH- I 相当,两组差异无统计学意义^[25]。

推荐说明: LCH- I 研究证实,长春花碱或依托泊苷联合糖皮质激素的疗效与安全性相当。

LCH- II 研究显示,长春花碱联合激素基础上增加依托泊苷未改善患儿预后。值得注意的是, LCH- II 研究显示,对于 RO+ 者,依托泊苷增强组病死率明显低于长春花碱组($HR=0.54, P=0.049$);与 LCH- I 研究长春花碱组的 RO+ 者相比, LCH- II 研究中依托泊苷增强组的 6 周反应率明显较高(68% 比 43%, $P=0.027$),病死率明显较低(27% 比 44%, $P=0.042$)。然而,后续 LCH- III 研究未将依托泊苷纳入治疗方案,其通过根据早期诱导反应调整疗程,使 RO+ 患儿的 6 周反应率与含依托泊苷方案相当,5 年生存率提升至 80% 以上^[39]。鉴于依托泊苷可能增加继发第二肿瘤风险^[40],且存在多种已知不良反应,本指南推荐长春碱类联合激素作为儿童 LCH 一线方案。

临床问题 8: 复发或难治 LCH 患儿二线治疗药物或方案应该如何选择?

推荐意见 8: 单用阿糖胞苷或阿糖胞苷联合长春地辛可以作为复发难治性 LCH 患儿的二线治疗方案(证据等级 5,推荐强度 D)。对于复发难治 LCH 患儿,还可考虑使用阿糖胞苷联合小剂量克拉屈滨作为二线治疗方案,并根据不良反应对药物剂量做出调整(证据等级 4,推荐强度 C)。

证据概述: 复发难治 LCH 患儿二线治疗的循证依据有限。2005 年法国一项探索性研究(10 例)评估了阿糖胞苷 [$1\ 000\ \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 5\ \text{d}$, 每 4 周 1 次]联合大剂量克拉屈滨 [$9\ \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 5\ \text{d}$, 每 4 周 1 次]治疗伴造血功能障碍的难治性 LCH 患儿的效果。结果显示,7 例接受 ≥ 2 个疗程的患儿中,6 例治疗 28 d 达部分缓解,末次随访均存活且疾病无活动;但 10 例均发生 4 级造血系统不良事件,2 例 1 个疗程后因脓毒血症死亡^[41]。

HS 的 LCH-S-2005 临床试验(25 例)进一步验证了上述大剂量方案在 RO+ 的难治性 MS-LCH 患儿中的疗效,完成 2 个疗程后总反应率达 92%,且中位疾病活动评分较前明显降低(3 比 12 分, $P < 0.0001$),5 年生存率为 85%;但安全性问题显著,治疗相关病死率 8%,所有患儿均发生 4 级骨髓抑制,18% 出现伴严重腹泻的小肠炎,11% 发生败血症,11% 并发侵袭性肺曲霉病^[12]。

2023 年中国一项回顾性研究(36 例)比较了低剂量[26 例,阿糖胞苷 $100\ \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 5\ \text{d}$ +克拉屈滨 $5\ \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 5\ \text{d}$]与大剂量[10 例,阿糖胞苷 $100\ \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 5\ \text{d}$ +克拉屈滨 $9\ \text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 5\ \text{d}$]联合方案治疗难治性 MS-LCH 患儿的疗效与安全性。

结果显示,两组 4 疗程反应率(76.9% 比 90.0%, $P=0.375$)、8 疗程反应率(80.8% 比 100%, $P=0.135$)、5 年生存率(92.3% 比 100%, $P=0.376$)差异均无统计学意义;低剂量组 5 年无事件生存率较低(52.9% 比 88.9%, $P=0.033$),但 3 级及以上不良事件发生率更低(19.2% 比 80.0%, $P=0.001$)^[12]。同年,该团队另一项研究(20 例)比较了不同剂量阿糖胞苷[500 比 100 mg/(m²·d)]联合长春地辛+地塞米松治疗 RO+ 的 MS-LCH 效果,结果显示两方案安全性均较高,大剂量阿糖胞苷组 3 年无事件生存率高于小剂量组(85.7% 比 53.7%)^[42]。

推荐说明:现有证据显示,难治性 LCH 患儿采用阿糖胞苷联合克拉屈滨方案总体反应率较高,但随两药剂量增加,不良反应率明显增加,因此可考虑小剂量阿糖胞苷联合小剂量克拉屈滨作为二线治疗方案。临床实践中,建议医生基于具体情况(如疾病严重程度、既往治疗反应及耐受性等),个体化调整化疗强度,权衡疗效与安全性。目前仍缺乏阿糖胞苷单药作为二线治疗的有效性 & 安全性数据,仅 2015 年阿根廷一项回顾性研究提及 3 例复发 LCH 患儿使用阿糖胞苷联合长春新碱和激素之外的方案^[43]。鉴于克拉屈滨的潜在不良反应及较高费用,针对部分复发难治性 LCH 患儿,开展高质量前瞻性研究探索阿糖胞苷单药或联合长春碱类+激素方案的疗效与安全性,可能是有价值的研究方向。研究者正积极探索复发或难治 LCH 的新治疗策略。2024 年美国一项回顾性研究报道了氯法拉滨单药治疗成人及儿童 LCH 的临床获益^[44]。但该研究中氯法拉滨剂量及治疗时长差异较大,未纳入本指南推荐。但其较高的安全性及有效性结果提示,需开展大样本、前瞻性、多中心临床试验,为氯法拉滨治疗复发或难治 LCH 提供更充分依据。靶向药物治疗复发或难治 LCH 的内容详见临床问题 12 部分。

临床问题 9: LCH 患儿维持治疗的疗程如何选择,哪些患儿需延长维持治疗?

推荐意见 9:对于 RO- 的 MS-LCH 患儿,若接受 LCH-III 化疗方案治疗,可适当延长维持治疗(总治疗时程 12 个月)以降低再激活率(证据等级 2b, 推荐强度 B)。

证据概述: LCH-III 研究将 187 例 RO- 的 MS-LCH 患儿随机分为治疗 6 个月组和 12 个月组,12 个月组 5 年累积再激活率明显低于 6 个月组(37% 比 54%, $P=0.03$),提示延长维持治疗可降低

RO- 的 MS-LCH 患儿再激活率^[39]。

推荐说明:MS-LCH 患儿(尤其 RO+ 者)患儿治疗后再激活仍是临床关键问题。有证据显示延长维持治疗可提高 RO+ 的 MS-LCH 患儿的无事件生存期、降低再复发率,但支持该结论的研究均采用了与我国现行方案差异较大的治疗策略(如维持期加依托泊苷或甲氨蝶呤、诱导期强化等)^[45-46]。而我国临床广泛应用的方案基于 LCH-III 研究方案调整,药物选择及剂量强度均与上述研究不同。指南工作组讨论后决定,不将此类研究纳入本问题的推荐证据体系。值得关注的是,正在进行的 LCH-IV 研究针对 RO+ 者设计了延长维持治疗的对照研究,有望为解决 MS-LCH 再激活问题提供更高质量证据。

临床问题 10: 儿童 LCH 如何进行随访,需完成哪些检查?

推荐意见 10:建议所有 LCH 患儿常规随访是否有多饮、多尿等临床症状,定期评估身高、体重、发育状态和神经系统体征,并根据患儿受累部位制订相应的随访计划(证据等级 5, 推荐强度 D)。

证据概述:尚无 LCH 患儿不同随访计划与结局关联性的分析。欧洲协作组儿童或青少年 LCH 诊疗指南及权威专家建议均要求所有患儿根据临床病程进行系统性评估,包括询问多饮、多尿等病史,监测身高、体重、青春期发育及神经系统功能,完成全血细胞计数、红细胞沉降率、肝酶、白蛋白等检查。骨受累者,发病后 6 周及 3、6 个月行病变部位 X 线检查,后续根据临床表现调整频率;脊柱受累者需关注快速生长期脊柱侧弯风险;下颌受累者需监测牙齿发育及颌骨生长。肺部受累者,每 6~12 个月检测肺功能,异常者需进一步行胸部 X 线及高分辨率 CT 检查。内分泌受累者,根据症状行相应内分泌功能检测,遵循专家建议随访;诊断下丘脑-垂体功能障碍或神经变性病者,需行头颅 MRI,并在确诊后 1、2、4、7、10 年定期复查评估;出现神经症状和(或)体征者,需行神经心理学评估、小脑功能检测,后续根据临床表现及专家建议调整;中枢肿瘤性病变者,有症状者需在诊断后 6 周复查头颅 MRI,无症状者需在诊断后 3 个月复查头颅 MRI,后续随访频率及治疗根据先前评估结果确定。肝脏受累者,根据临床表现及专家建议,选择肝脏超声、MRI 或胆管造影等检查。耳部或颞骨受累者,治疗结束时行听力评估,入学时或出现新发症状时重新检测^[6-7, 9]。



推荐说明:若怀疑 LCH 进展或再激活,应及时评估、调整治疗,并根据治疗方案重新制订随访计划。与欧洲组织细胞协作网 LCH 指南建议一致,仅需观察或局部治疗者,随访需持续至诊断后 5 年^[9]。评估时需注意放射剂量,优先用超声和(或)X 射线,尽量少用 CT 或 PET-CT 等辐射量大的检查。

临床问题 11:儿童 LCH 常见的远期后遗症有哪些?

推荐意见 11:LCH 常见的远期后遗症包括 CDI、垂体前叶激素缺乏、骨科问题、听力损伤和神经变性病,建议针对以上并发症进行定期评估(证据等级 2b,推荐强度 B)。

证据概述:HS 开展的国际多中心 LCH 后遗症研究(纳入 182 例,最短随访 3 年)显示,常见后遗症为 CDI(24%)、骨科问题(20%)、听力损伤或丧失(13%)、其他神经系统后遗症(11%)。神经系统后遗症中,除 CDI 外,神经变性病较常见,表现从无症状(仅伴有 MRI 影像异常)到吞咽困难、共济失调、发音困难、反射异常、精神疾病等;骨科后遗症以椎体塌陷、面部不对称较常见,还可出现颌部问题、脊柱侧凸、肢体不对称^[47]。

推荐说明:一项国际多中心研究(随访≥3 年)研究显示,MS-LCH 后遗症发生率(71%)明显高于 SS-LCH(24%),提示受累部位与后遗症相关^[47]。需注意,该研究发表于 2004 年,随着近年治疗方案优化(一线方案改良、二线方案开发、靶向治疗应用),当前后遗症发生率及构成比可能不同。现有证据提示,后遗症风险与 MS、颅面骨病变、再激活、BRAF 基因 V600E 变异等相关,因此具有上述风险因素的患儿需加强远期并发症监测及早期干预^[16]。

临床问题 12:靶向治疗儿童 LCH 的安全性和有效性如何?

推荐意见 12:靶向药物治疗 LCH 总体反应率较高,不良事件发生率相对较低,可考虑使用 BRAF V600E 抑制剂或 MEK1/2 抑制剂治疗携带 BRAF 基因 V600E 变异或其他 MAPK 通路相关基因变异的难治或复发性 LCH 患儿,但需注意停药后复发率较高的问题(证据等级 2b,推荐强度 B)。对于合并噬血细胞综合征的 LCH 患儿,建议使用靶向治疗以快速缓解病情,降低早期病死率(证据等级 4,推荐强度 C)。考虑到治疗效果并未明显提升且不良反应增加,不推荐联合使用 BRAF V600E 抑制剂和 MEK1/2 抑制剂治疗复发或难治性 LCH 患

儿(证据等级 2b,推荐强度 B)。

证据概述:2019 年一项国际多中心回顾性研究显示,维莫非尼治疗 54 例 BRAF 基因 V600E 变异难治性 MS-LCH 患儿,8 周总体反应率 100%(完全缓解 38 例、部分缓解 16 例);主要不良反应为皮肤毒性(92%),包括光敏感、脂膜炎、指甲异常等,80% 以上为 1~2 级,随访未发现继发皮肤肿瘤;非皮肤毒性有 1 级 QT 间期延长、关节肿痛等,均经药物减量缓解^[48]。达拉非尼单药治疗难治或复发 LCH 的国际多中心研究(13 例)显示,仅 1 例进展,其余稳定,总体反应率 76.9%,2 年无事件生存率 90%。不良反应以呕吐(46.2%)、血肌酐升高(38.5%)为主,3 级以上占 15.4%^[49]。

对于 BRAF 基因 V600E 变异以外的 MAPK 通路基因变异 LCH 患儿,MEK1/2 抑制剂曲美替尼前景良好。多项病例报道显示,曲美替尼可迅速缓解难治或复发 LCH 症状,安全性较高,不良反应以皮肤毒性(如痤疮样皮疹)为主,其他有脱发、腹痛、腹泻、血磷酸肌酸激酶升高等^[50-53]。需注意,BRAF 基因 V600E 变异难治或复发 LCH 患儿经曲美替尼与达拉非尼联合治疗,疗效未明显提升但不良反应增加。美国一项研究(12 例)显示,患儿总体反应率 58.3%,2 例因毒性在评估前停药;常见不良反应有发热、腹泻、皮肤干燥、中性粒细胞减少,3 级以上不良反应发生率为 41.7%^[49]。

合并神经变性病的 LCH 患儿对 MAPK 通路抑制剂同样敏感,总体反应率 92%^[54]。此外,相较于传统化疗,MAPK 通路抑制剂无明显血液系统毒性、起效迅速,在合并多器官功能障碍或噬血细胞综合征的 LCH 患儿中更具优势^[55-56]。北京儿童医院研究显示,13 例合并噬血细胞综合征并携带 BRAF 基因 V600E 变异的 LCH 患儿接受达拉非尼治疗后,体温、血细胞水平恢复时间明显短于阿糖胞苷化疗组,4 年无事件生存率明显更高(75.0% 比 14.6%)^[57]。

推荐说明:LCH 发生发展与 MAPK 信号通路异常激活密切相关,约 80% 患儿存在该通路基因变异^[58]。基于此机制,BRAF 抑制剂(达拉非尼、维莫非尼)、MEK 抑制剂(曲美替尼)逐渐成为难治性或复发性 LCH 患儿的重要治疗选择。自 2015 年报道首例维莫非尼成功治疗化疗反应欠佳的 LCH 患儿以来,多项研究证实靶向药物在 LCH 中的高反应率及低不良事件优势。此外,靶向药物在特殊人群(如合并噬血细胞综合征、多器官功能障碍的 LCH



患儿)中也有优势。然而,MAPK 通路抑制剂在儿童 LCH 中的应用仍存在问题:(1)单药治疗难治或复发 LCH 患儿时,多数患儿外周血变异基因持续阳性,停药后复发率达 80%,尽管再次用药可迅速缓解^[48, 55, 59-60];(2)尚未明确难治或复发 LCH 患儿靶向药物的最佳治疗时长、停药时机及远期安全性;此外,靶向药物研究多集中于难治或复发患儿,仍缺乏一线治疗的高质量证据。2024 年美国一项小样本研究(16 例)显示,靶向药物一线治疗 LCH 客观缓解率 100%,但随访短、多数仍在用药,其远期效果与传统化疗的差异尚不明确^[53]。目前,北京儿童医院牵头的 MAPK 通路抑制剂与传统一线化疗的随机对照试验正在进行中。

由于篇幅所限,本指南仅遴选相关专家最关注的 12 个临床问题并循证解答,难以完全满足儿童 LCH 临床实践所需。随着高质量证据不断涌现,工作组将定期更新完善指南内容,以更好地指导中国儿童 LCH 诊疗。基于本领域当前进展状况,本指南工作组特提出以下重要的临床和基础研究方向:LCH 靶向治疗与全身系统化疗的有效性和安全性对比;靶向治疗与化疗的联用策略;单系统单部位受累 LCH 的理想治疗选择;复发或难治 LCH 新型治疗方案;外周血基因变异丰度监测在病情评估中的应用等。此外,由于 LCH 的高度异质性,研究者应大力探索其致病细胞起源以及分子分型,以促进精准诊疗的进步。

(张蕊 葛健 王天有 执笔)

指南制订指导委员会(按单位和姓名拼音排序):国家儿童医学中心 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(汤静燕);国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(彭晓霞、王天有、吴敏媛);深圳市儿童医院(文飞球);郑州大学第一附属医院(刘玉峰)

指南制订专家组(按单位和姓名拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(于洁);国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院(翟晓文);国家儿童医学中心 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(沈树红);国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(成晓玲、梁源、刘雅莉、孙保胜、吴润晖、张蕊);河北省儿童医院(王丽);河南省儿童医院郑州儿童医院(刘炜);华中科技大学同济医学院附属同济医院(胡群);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(熊昊);华中科技大学同济医学院附属协和医院(金润铭、吴小艳);吉林大学白求恩第一医院(李春怀);南京医科大学附属儿童医院(方拥军);内蒙古自治区儿童医院(刘建平);青岛大学附属医院(孙立荣);山东第一医科大学附属省立医院(戴云鹏);山西省儿童医院(郝国平);上海交通大学医学院附属新华医院(袁晓军);上海市儿童医院(蒋慧);深圳市儿童医院(刘仕林);首都医科大学附属首都儿童医学中心(刘嵘);四川大学华西第二医院(高举);苏州大学附属儿童医院(胡绍燕);天津市儿

童医院(陈森);西安市儿童医院(刘安生);浙江大学医学院附属儿童医院(汤永民);中国医科大学附属盛京医院(郝良纯);中南大学湘雅三医院(杨明华);中南大学湘雅医学院附属儿童医院 湖南省儿童医院(杨海霞);中山大学孙逸仙纪念医院(周敦华)

证据评价组:国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(方梓蔚、葛健、王婵娟、王雯倩、周纪铭);中南大学湘雅医学院附属儿童医院 湖南省儿童医院(罗海燕)

秘书组:国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院(葛健、王婵娟、王冬、赵云泽)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7):1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- [2] Alston RD, Tatevossian RG, McNally RJ, et al. Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(5):555-560. DOI: 10.1002/pbc.20884.
- [3] Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(1):71-75. DOI: 10.1002/pbc.21498.
- [4] Salotti JA, Nanduri V, Pearce MS, et al. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland[J]. *Arch Dis Child*, 2009, 94(5):376-380. DOI: 10.1136/adc.2008.144527.
- [5] Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(1):76-81. DOI: 10.1002/pbc.21504.
- [6] 吴升华. 郎格罕细胞组织细胞增生症评估与治疗指南介绍[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(2):155-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.02.016.
- [7] Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis [J]. *Blood*, 2015, 126(1): 26-35. DOI: 10.1182/blood-2014-12-569301.
- [8] Yeh EA, Greenberg J, Abla O, et al. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: current views and new vistas[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(1):e26784. DOI: 10.1002/pbc.26784.
- [9] Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(2):175-184. DOI: 10.1002/pbc.24367.
- [10] 卫生健康委员会. 儿童朗格罕细胞组织细胞增生症诊疗规范(2021年版)[EB/OL]. (2021-04-29) [2026-01-07]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/c100175/202105/93e3f258d1e74f2e80e0335c654976e6.shtml>.
- [11] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10):697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [12] Donadieu J, Bernard F, van Noessel M, et al. Cladribine and

- cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study[J]. *Blood*, 2015, 126(12): 1415-1423. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635151.
- [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] Dhar S, Srinivas SM, Dhar S, et al. Langerhans cell histiocytosis in children: a retrospective case series of 126 cases[J]. *Pediatr Dermatol*, 2020, 37(6): 1085-1089. DOI: 10.1111/pde.14389.
- [15] Gargan ML, Wong JL, Leidhin CN, et al. Langerhans cell histiocytosis in children under 12 months of age: the spectrum of imaging and clinical findings: experience in an Irish tertiary referral centre[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 134: 109375. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109375.
- [16] Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment, sequelae, and standardized follow-up[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 1047-1056. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.060.
- [17] Goyal G, Young JR, Koster MJ, et al. The mayo clinic histiocytosis working group consensus statement for the diagnosis and evaluation of adult patients with histiocytic neoplasms: erdheim-chester disease, Langerhans cell histiocytosis, and rosai-dorfman disease[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(10): 2054-2071. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.02.023.
- [18] Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis [J]. *J Pediatr*, 2001, 138(5): 728-734. DOI: 10.1067/mpd.2001.111331.
- [19] Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: history, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(6): 1035-1044. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.059.
- [20] Picarsic J, Jaffe R. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2015, 29(5):799-823. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.001.
- [21] Rech KL, He R. Challenges in the histopathologic diagnosis of histiocytic neoplasms[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(11): 1305-1311. DOI: 10.6004/jnccn.2021.7098.
- [22] Emile JF, Wechsler J, Brousse N, et al. Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody O10 on routinely paraffin-embedded samples[J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(6): 636-641. DOI: 10.1097/0000478-199506000-00003.
- [23] Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders[J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(4): 615-619. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31815b212b.
- [24] Kim HK, Park CJ, Jang S, et al. Bone marrow involvement of Langerhans cell histiocytosis: immunohistochemical evaluation of bone marrow for CD1a, Langerin, and S100 expression[J]. *Histopathology*, 2014, 65(6): 742-748. DOI: 10.1111/his.12481.
- [25] Gardner H, Grois N, Pötschger U, et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification[J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2556-2562. DOI: 10.1182/blood-2007-08-106211.
- [26] Gao YJ, Su M, Tang JY, et al. Treatment outcome of children with multisystem langerhans cell histiocytosis: the experience of a single children's hospital in Shanghai, China[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(1): e9-e12. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001016.
- [27] Cui L, Wang CJ, Lian HY, et al. Clinical outcomes and prognostic risk factors of Langerhans cell histiocytosis in children: results from the BCH-LCH 2014 protocol study [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(4): 598-607. DOI: 10.1002/ajh.26829.
- [28] Lahey E. Histiocytosis x--an analysis of prognostic factors [J]. *J Pediatr*, 1975, 87(2): 184-189. DOI: 10.1016/s0022-3476(75)80576-2.
- [29] Komp DM, Herson J, Starling KA, et al. A staging system for histiocytosis X: a Southwest Oncology Group Study[J]. *Cancer*, 1981, 47(4):798-800. DOI: 10.1002/1097-0142(19810215)47:4<798::aid-cnrcr2820470427>3.0.co;2-j.
- [30] Hazim AZ, Ruan GJ, Hu M, et al. Langerhans cell histiocytosis with lung involvement in isolation and multisystem disease: Staging, natural history, and comparative survival[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(12): 1604-1610. DOI: 10.1002/ajh.26355.
- [31] Kim JR, Yoon HM, Jung AY, et al. Comparison of whole-body MRI, bone scan, and radiographic skeletal survey for lesion detection and risk stratification of Langerhans Cell Histiocytosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):317. DOI: 10.1038/s41598-018-36501-1.
- [32] Phillips M, Allen C, Gerson P, et al. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52(1):97-101. DOI: 10.1002/pbc.21782.
- [33] Jessop S, Crudgington D, London K, et al. FDG PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(1):e28034. DOI: 10.1002/pbc.28034.
- [34] Baratto L, Nyalakonda R, Theruvath AJ, et al. Comparison of whole-body DW-MRI with 2-[(18)F]FDG PET for staging and treatment monitoring of children with Langerhans cell histiocytosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(6): 1689-1698. DOI: 10.1007/s00259-023-06122-6.
- [35] Amato MC, Elias LL, Elias J, et al. Endocrine disorders in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis[J]. *Horm Metab Res*, 2006, 38(11): 746-751. DOI: 10.1055/s-2006-955086.
- [36] Laurencikas E, Gavhed D, Stålemark H, et al. Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 56(2): 250-257. DOI: 10.1002/pbc.22791.
- [37] Lian H, Cui L, Yang Y, et al. Second-line regimen for CNS-involved pediatric Langerhans cell histiocytosis[J]. *Pituitary*, 2022, 25(1): 108-115. DOI: 10.1007/s11102-021-01176-x.
- [38] Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. DAL-HX Study Group

- []]. *Klin Padiatr*, 2000, 212(4): 139-144. DOI: 10.1055/s-2000-9667.
- [39] 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.
- [40] Haupt R, Fears TR, Heise A, et al. Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans' cell histiocytosis in Italian and Austrian-German populations[J]. *Int J Cancer*, 1997, 71(1): 9-13. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19970328)71:1<9::aid-ijc3>3.0.co;2-y.
- [41] Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(17): 2682-2689. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.02.007.
- [42] Wang W, Ge J, Ma H, et al. Treatment of children with refractory/relapse high risk langerhans cell histiocytosis with the combination of cytarabine, vindesine and prednisone[J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1):1. DOI: 10.1186/s12887-023-04465-5.
- [43] 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.
- [44] Parekh D, Lin H, Batajoo A, et al. Clofarabine monotherapy in aggressive, relapsed and refractory Langerhans cell histiocytosis[J]. *Br J Haematol*, 2024, 204(5): 1888-1893. DOI: 10.1111/bjh.19376.
- [45] 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.
- [46] Morimoto A, Shioda Y, Imamura T, et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study[J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(1): 99-109. DOI: 10.1007/s12185-016-1993-3.
- [47] Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42(5): 438-444. DOI: 10.1002/pbc.20021.
- [48] Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, et al. Vemurafenib for refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: an international observational study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2857-2865. DOI: 10.1200/JCO.19.00456.
- [49] Whitlock JA, Georger B, Dunkel IJ, et al. Dabrafenib, alone or in combination with trametinib, in BRAF V600-mutated pediatric Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(15): 3806-3815. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008414.
- [50] Lin HT, Wikenheiser-Brokamp KA, Udstuen G, et al. Marked improvement in soft tissue and CNS manifestations of adult Langerhans cell histiocytosis on targeted MEK inhibitor therapy[J]. *Chest*, 2023, 163(2): e53-e56. DOI: 10.1016/j.chest.2022.10.003.
- [51] Lorillon G, Jouenne F, Baroudjian B, et al. Response to trametinib of a pulmonary Langerhans cell histiocytosis harboring a MAP2K1 deletion[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(5): 675-678. DOI: 10.1164/rccm.201802-0275LE.
- [52] Messinger YH, Bostrom BC, Olson DR, et al. Langerhans cell histiocytosis with BRAF p.N486_P490del or MAP2K1 p.K57_G61del treated by the MEK inhibitor trametinib[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(12): e28712. DOI: 10.1002/pbc.28712.
- [53] Cournoyer E, Ferrell J, Sharp S, et al. Dabrafenib and trametinib in Langerhans cell histiocytosis and other histiocytic disorders[J]. *Haematologica*, 2024, 109(4): 1137-1148. DOI: 10.3324/haematol.2023.283295.
- [54] Eckstein OS, Visser J, Rodriguez-Galindo C, et al. Clinical responses and persistent BRAF V600E(+) blood cells in children with LCH treated with MAPK pathway inhibition [J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1691-1694. DOI: 10.1182/blood-2018-10-878363.
- [55] Kolenová A, Schwentner R, Jug G, et al. Targeted inhibition of the MAPK pathway: emerging salvage option for progressive life-threatening multisystem LCH[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(6): 352-356. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003533.
- [56] Yang Y, Wang D, Cui L, et al. Effectiveness and safety of dabrafenib in the treatment of 20 Chinese children with BRAFV600E-mutated Langerhans cell histiocytosis[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(1):261-269. DOI: 10.4143/crt.2020.769.
- [57] Wang D, Chen XH, Wei A, et al. Clinical features and treatment outcomes of pediatric Langerhans cell histiocytosis with macrophage activation syndrome-hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 151. DOI: 10.1186/s13023-022-02276-y.
- [58] Chakraborty R, Burke TM, Hampton OA, et al. Alternative genetic mechanisms of BRAF activation in Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood*, 2016, 128(21): 2533-2537. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733790.
- [59] Evseev D, Kalinina I, Raykina E, 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 [J]. *Int J Hematol*, 2021, 114(6): 725-734. DOI: 10.1007/s12185-021-03205-8.
- [60] Eder SK, Schwentner R, Ben Soussia P, et al. Vemurafenib acts as a molecular on-off switch governing systemic inflammation in Langerhans cell histiocytosis[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(3): 970-975. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005442.