

Предварительная версия статьи, поступившей в редакцию журнала.
Дата поступления: 18.09.2023

НА ЗАМЕТКУ

Данная статья поступила в редакцию журнала и будет опубликована после прохождения рецензирования, корректуры, редактуры и вёрстки. После этого будет назначен том и номер выпуска журнала, в котором статья будет опубликована в окончательной редакции. После публикации в окончательной редакции статья будет удалена из данного раздела.

Следует обратить внимание на то, что статьи в данном разделе не содержат всех библиографических данных. Они будут присвоены только после включения статьи в тот или иной номер журнала.

Кроме того, в процессе подготовки статьи к публикации, после снятия вопросов с авторами могут произойти изменения в её содержании, текст статьи может измениться перед окончательной публикацией.

Применение кладрибина у пациента с многоочаговой, мультисистемной формой гистиоцитоза из клеток Лангерганса прогностически неблагоприятной группы. Клиническое наблюдение

Потапенко В.Г.[1], Бурлаченко Е.П. [2], Жан-Франсуа Эмиль [4,5], Забутова Е.В. [1], Имянитов Е.Н. [3], Небелицкая О.В. [1], Котова Н.А. [1], Козыро В.В. [1], Самородова И.А. [1], Серков А.В. [1], Скорюкова К.А. [1], Туркевич Е.А. [3], Медведева Н.В. [1].

[1] ГБУЗ «Городская клиническая больница №31»; Россия, 197110 Санкт-Петербург, проспект Динамо, 3;

[2] Медицинский центр «СМ-клиника»; Россия, 194355 Санкт-Петербург, Выборгское ш., 17-1;

[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68;

[4] Госпиталь им. Амбруаза Паре, Франция, 92100, Булонь-Бийанкур, пр. Шарля-де-Голля, 9;

[5] Версальский университет Сен-Кантен-ан-Ивелин; Франция, 78000, Версаль, Авеню де Пари, 55.

Контактная информация: Потапенко Всеволод Геннадьевич – к.м.н., врач-гематолог, отделение онкогематологии и химиотерапии, СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31». Адрес: Россия, 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3. Тел.: +7 (905) 284-51-38, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru
ORCID: Potapenko V: 0000-0003-2985-0503
Идентификатор в РИНЦ: 9113-5912

Реферат

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса относится клональным заболеваниям системы крови. При одноочаговых формах проводится лучевое или хирургическое лечение. При диссеминированных процессах с поражением нескольких систем проводится системная химиотерапия, которая позволяет вылечить часть пациентов. В статье приведено клиническое наблюдение больного 40 лет с многоочаговой, мультисистемной формой гистиоцитоза из клеток Лангерганса с поражением костей, печени, селезенки,

абдоминальных лимфоузлов и гипофиза. Диагноз поставлен на основании гистологического и иммуногистохимического анализа биоптата кости. Мутации *BRAF V600E* по результатам полимеразной цепной реакции в гистобиоптате не выявлено. После 6 курсов химиотерапии кладрибином достигнут стойкий противоопухолевый ответ, длящийся 30 месяцев при удовлетворительной переносимости.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, кладрибин, несахарный диабет, *BRAF*

Cladribine chemotherapy of a patient with a multifocal, multisystem form of Langerhans cells histiocytosis of a prognostically unfavorable group. Case report.

Potapenko V.G.[1], Burlachenko E.P. [2], Imyanitov E.N. [3], Jean-Francois Emile [4], Nebelitskaya O.V. [1], Kotova N.A. [1], Kozyro V.V. [1], Samorodova I.A. [1], Serkov A.V.[1], Skoryukova K.A. [1], Turkevich E.A. [3], Zabutova E.V. [1], Medvedeva N.V. [1].

[1] Municipal Clinical Hospital No.31, 3 Dinamo pr., Saint-Petersburg, Russia, 197110;

[2] Medical center "SM-klinika", 17-1, Vyborgskoe sh., St. Petersburg, Russia, 194355;

[3]N.N. Petrov National Medical Research Center of oncology,68, ul. Leningradskaya, Saint-Petersburg, Russia, 197758.

[4] Ambroise Pare Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris,9,Av. Charles de Gaulle, Boulogne-Billancourt, France, 92100;

[5] Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines University, 55,Av. de Paris, Versailles, France, 78035.

Abstract

Histiocytosis from Langerhans cells refers to clonal diseases of the blood system. Patients with localized forms have a better prognosis because radiation or surgical treatment can be curative. If the process involves multiple organs, systemic chemotherapy can cure some patients. In this article a 40-year-old patient with a multi-focal, multi-system form of histiocytosis from Langerhans cells with lesions in bones, liver, spleen, abdominal lymph nodes and pituitary gland is described. Diagnosis was confirmed by histological and immunohistochemical analysis of the bone. PCR-test revealed no *BRAF V600E* mutation in the bone. He has got 6 cycles of cladribine chemotherapy. The tolerance was acceptable. A stable antitumor response has been achieved, which lasts for 30 months.

Key words: Histiocytosis from Langerhans cells, cladribine, diabetes insipidus, *BRAF*

Введение.

Гистиоцитарные новообразования относятся к редким гемобластозам и составляют менее 1% злокачественных заболеваний системы крови [1]. В разные годы описывались локализованные и системные заболевания с различными органными поражениями, известные под названиями болезнь Хенда-Шюллера-Крисчена, Абта-Леттерера-Сиве, Таратынова (эозинофильная гранулема), гистиоцитоз X и лангергансоцелочный гранулематоз. После выявления типичных маркеров в 1983 году они были объединены термином «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (ГКЛ) [2].

Считается, что в патогенезе гистиоцитозов ведущая роль принадлежит мутациям генов, кодирующих белки сигнального пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) гистиоцитов. Чаще всего обнаруживают мутации в генах *BRAF* и *MAP* [3, 4]. По разным данным, от 28% до 87.8% пациентов с ГКЛ имеют мутацию *BRAFV600E*, вторая по частоте – *MAP2K1* [5, 6, 7].

Заболевание может протекать в виде одиночного очага и диссеминированного процесса с поражением одной или нескольких систем. Чаще всего поражаются легкие, кости, кожа и центральная нервная система [8]. Вовлечение костной ткани – одно из

самых частых проявлений ГКЛ. До 57.3% пациентов могут иметь очаги остеолитизиса, из них у 66% присутствуют и другие органные поражения [8, 19]. По данным групповых описаний поражение печени может иметь до 87% взрослых больных с ГКЛ [13]. Симптомы включают увеличение органа, повышение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия, асцит, портальную гипертензию или очаговый опухолевый процесс. Для диагноза достаточно одного признака или их сочетаний [14]. Поражение центральной нервной системы встречается примерно у трети пациентов с ГКЛ. Вовлечение может быть в виде диффузного или опухолевого процесса, но чаще это проявляется в виде микроаденомы гипофиза с вторичным несахарным диабетом [8, 19]. Вовлечение костного мозга случается редко при ГКЛ – около 4%, поэтому исследование костного мозга рекомендовано только при наличии цитопении [33]. Оценка распространенности позволяет выявить маркеры прогноза и выбрать наиболее эффективную терапию.

У больных с многоочаговым процессом при вовлечении органов риска - печени, селезенки, ЦНС и костного мозга - заболевание протекает более агрессивно [10, 11]. В зависимости от распространенности процесса специалисты Международного гистиоцитарного общества выделяют 4 группы больных: 1) ГКЛ с изолированным поражением легких, 2) ГКЛ с односистемным поражением, 3) ГКЛ с мультисистемным поражением без вовлечения органов риска и 4) ГКЛ с мультисистемным поражением и вовлечением органов риска [12].

Стандартов лечения взрослых, в отличие от детей, пока нет, поэтому степень доказательности большинства рекомендаций – D (экспертное мнение). При локализованных формах прогноз более благоприятный, т.к. эффективна местная терапия [9]. Подавляющее большинство больных с изолированным диссеминированным поражением легких - курильщики, поэтому для них первым лечебным воздействием считается прекращение курения. При неэффективности отказа от курения и\или вовлечении других систем показана химиотерапия.

Исторически к основным препаратам лечения диссеминированных форм ГКЛ относились винбластин, кладрибин и цитарабин. В лечении детского ГКЛ винбластин - один из основных препаратов, но у взрослых его использование показало меньшую эффективность и худшую переносимость, в отличие от цитарабина и кладрибина [24, 25, 26].

Для первой линии химиотерапии диссеминированных форм ГКЛ многими экспертами рекомендован риск-адаптированный подход: если вовлечены органы риска, то применяется кладрибин, а если нет, то цитарабин [15, 16, 17]. Специалисты Национальной раковой сети США в качестве первичной терапии рекомендуют применять таргетные лекарства: ингибиторы протеинкиназ МАПК-пути, в том числе вемуруфениб, дабрафиниб, траметиниб и кобиметиниб [18, 23]. Эти препараты высокоэффективны, однако их применение сопровождается высокой частотой нежелательных явлений. Так, в одном из самых крупных исследований второй фазы VE-BASKET было проанализировано лечение вемуруфенибом 26 пациентов с мутацией *BRAFV600E* и разными видами гистиоцитозов. У всех пациентов достигнуто клиническое улучшение и как минимум стабилизация, по данным КТ. При медиане наблюдения в 28.8 месяцев медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования не достигнуты. Двухлетняя общая и выживаемость без прогрессирования составила 96% и 86%. Не смогли принимать вемуруфениб по причине неудовлетворительной переносимости 8 (30.7%) больных, остальные нуждались в снижении дозы или прерывании приема препарата [27]. Вероятно, из-за побочных эффектов и бессрочного приема таргетные препараты в международных экспертных рекомендациях приняты только для пациентов с рецидивными или рефрактерными формами ГКЛ [16]. Выбор первичной терапии зависит от предпочтений клиники и доступности препаратов.

Представленная публикация – часть работы центра по изучению гистиоцитозов у взрослых. Ранее были опубликованы клинические наблюдения пациентов с болезнью Розаи-Дорфмана, АЛК-позитивных гистиоцитозов, болезнью Кикучи-Фуджимото, первые собственные данные по молекулярной диагностике и обзор литературы посвященный ГКЛ [34-40].

Течение ГКЛ варьирует от пациента к пациенту, поэтому описания клинических наблюдений имеют практический интерес. Цель работы – представить проявления

заболевания и терапию пациента с многоочаговой мультисистемной формой гистиоцитоза из клеток Лангерганса с поражением органов риска.

Клиническое наблюдение

Пациент в 2015 году в возрасте 35 лет обратил внимание на полиурию. При обследовании выявлена микроаденома гипофиза. Диагностирован несахарный диабет и начата терапия десмопрессинном.

Через 2 года, в 2017 году, появились умеренные нарастающие боли в тазобедренных суставах. В феврале 2020 года обнаружен остеолитический процесс и мягкотканый компонент в бедренных и тазовых костях.

В марте 2020 года выполнена керн-биопсия крыши вертлужной впадины. В биоптате среди фиброзной ткани с остатками костных балок выявлен неравномерный смешанно-клеточный инфильтрат с выраженной примесью эозинофилов и полями крупных опухолевых клеток с обширной эозинофильной цитоплазмой и бобовидными ядрами. Клетки экспрессировали CD1a, S100, Лангерин и CD45. Мутации гена *BRAFV600E* в крови и гистобиоптате методом полимеразной цепной реакции не обнаружены.

Выполнена позитронно-эмиссионная томография всего тела с 5-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с низкодозовой компьютерной томографией (КТ). В брюшной полости обнаружено увеличение селезенки до 127x66x164 мм, два лимфоузла размерами 18x25x32 мм с максимальной степенью накопления радиофармпрепарата (standardized uptake value - SUVmax) 9.66, увеличение наружных подвздошных узлов справа - 14x12 мм с SUVmax 3.38, слева 13x12 мм с SUVmax 2.08, внутреннего подвздошного слева - 10x9 мм с SUVmax 2.82. Также выявлены обширные участки деструкции с мягкотканым компонентом и перифокальным уплотнением костной структуры в теле и крыле левой подвздошной кости с SUVmax 18.04, в теле и ветви левой седалищной кости с SUVmax 10.78, шейке и вертелах правой бедренной кости с SUVmax 16.79. SUVmax пула крови в аорте - 1.41, в увеличенной печени (КВРПД¹ 200 мм) - SUVmax 2.82.

Проведен скрининг поражения печени и костного мозга. Выявлено повышение активности щелочной фосфатазы с превышением верхней границы нормы в полтора раза, без цитолиза, гипербилирубинемии и повышения активности гамма-глутамилтранспептидазы. Повышение активности щелочной фосфатазы, наиболее вероятно, было связано с остеолитическим процессом, однако с учетом гепатомегалии не представлялось возможным исключить и поражение печеночной ткани. Цитопении не было, поэтому исследование костного мозга не выполнялось. Верифицирован диагноз: «Гистиоцитоз из клеток Лангерганса, с поражением гипофиза, селезенки, печени, тазобедренных суставов, абдоминальных лимфоузлов». Клинически значимых сопутствующих заболеваний не было.

В течение 6 месяцев боль в суставах медленно нарастала. Перед началом лечения было выполнена повторная прицельная компьютерная томография тазобедренных суставов. В полости обоих суставов выявлена жидкость справа до 2.5 мм и слева до 7.8 мм; обнаружены крупные зоны остеолитического поражения неправильной формы с нечеткими контурами до 47x17 мм, чередующимися с зонами остеосклероза в области шейки, большого и малого вертелов, проксимального диафиза правой бедренной кости. Аналогичные зоны деструкции с окружающим остеосклерозом определялись в области левой лонной, седалищной с распространением на крыло подвздошной кости. Размеры очагов деструкции достигали 46x16 мм, часть из них открывалась в полость левого тазобедренного сустава. Крыша левой вертлужной впадины была фрагментирована. Несмотря на объем поражения подвижность пациента и способность себя обслуживать практически не ухудшились.

В связи с поражением центральной нервной системы и печени было принято решение о химиотерапии по программе высокого риска. С 24.09.20 года начато лечение кладрибином в стандартной дозе 5 мг/м² – 5 дней 28-дневного курса. В связи с вовлечением костей проведено лечение золендроновой кислотой 4 мг внутривенно капельно один раз в месяц в течение полугода. Уже после первого курса пациент отметил

¹ КВРПД – косой вертикальный размер правой доли печени

уменьшение болей в тазобедренных суставах. По данным повторной КТ, выполненной перед вторым курсом, отмечено уменьшение размеров селезенки до 86x53x136 мм и лимфаденопатии: парааортальные узлы уменьшились до 14x11 мм. Мягкотканые компоненты и выпот в суставах не визуализировались. Очаги остеолитического - без динамики. Достигнуто клиническое и лабораторное улучшение.

Суммарно проведено 6 курсов химиотерапии кладрибином. Завершающий курс был отложен на неделю в связи с бессимптомной COVID-19 инфекцией. В остальном переносимость цитостатической и сопроводительной терапии была удовлетворительной.

Активность щелочной фосфатазы крови нормализовалась. По результатам повторной КТ в марте 2022, через 12 месяцев после завершения химиотерапии, отмечено сохранение умеренной спленомегалии 83x57x144 мм и гепатомегалии (КВРПД198 мм) без увеличения лимфатических узлов. Очаги остеолитического замещены костно-хрящевой тканью (рис. 1-3).

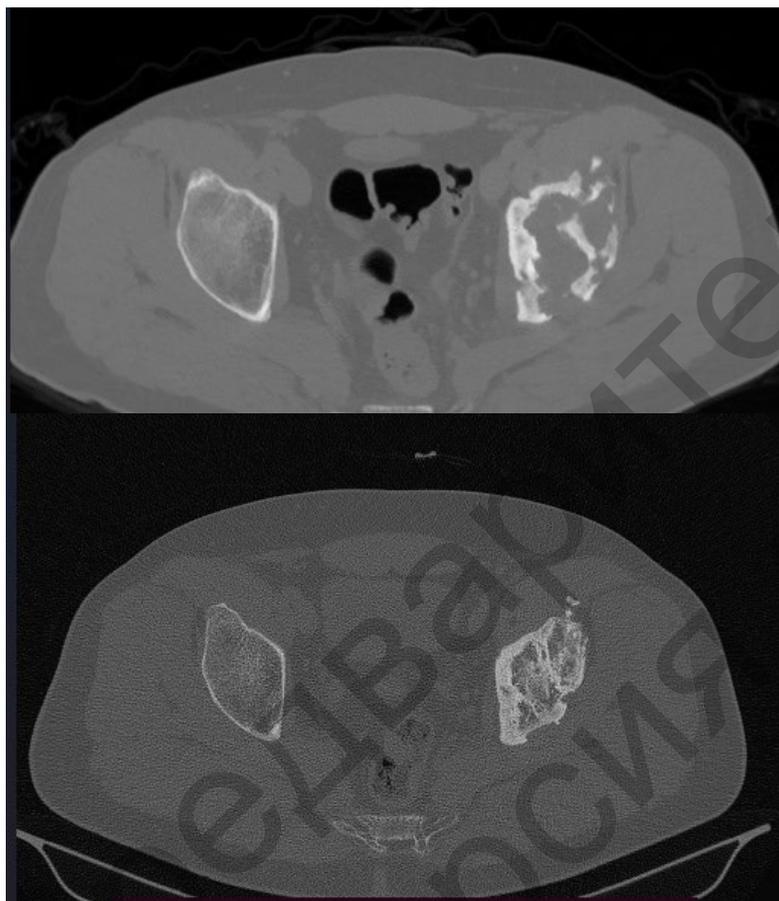


Рисунок 1. Обширная деструкция левой вертлужной впадины в дебюте (сверху) и через 12 месяцев после завершения терапии (снизу).

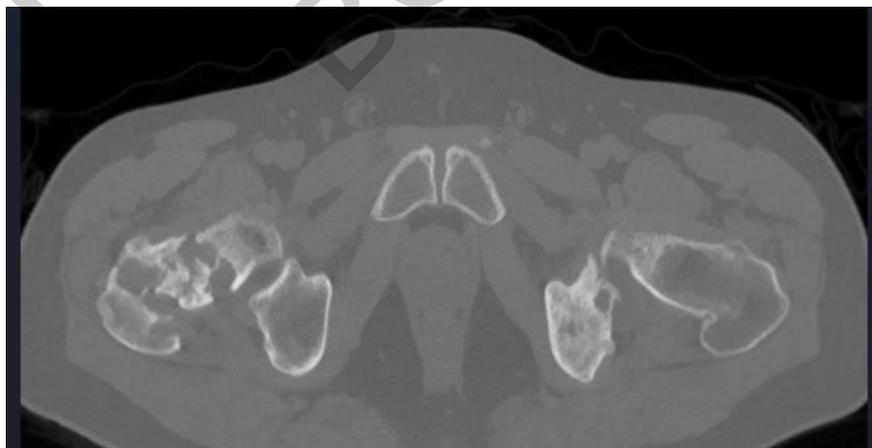




Рисунок 2. Деструкция шейки, вертелов правой бедренной кости в дебюте (сверху) и через 12 месяцев после завершения терапии (снизу).

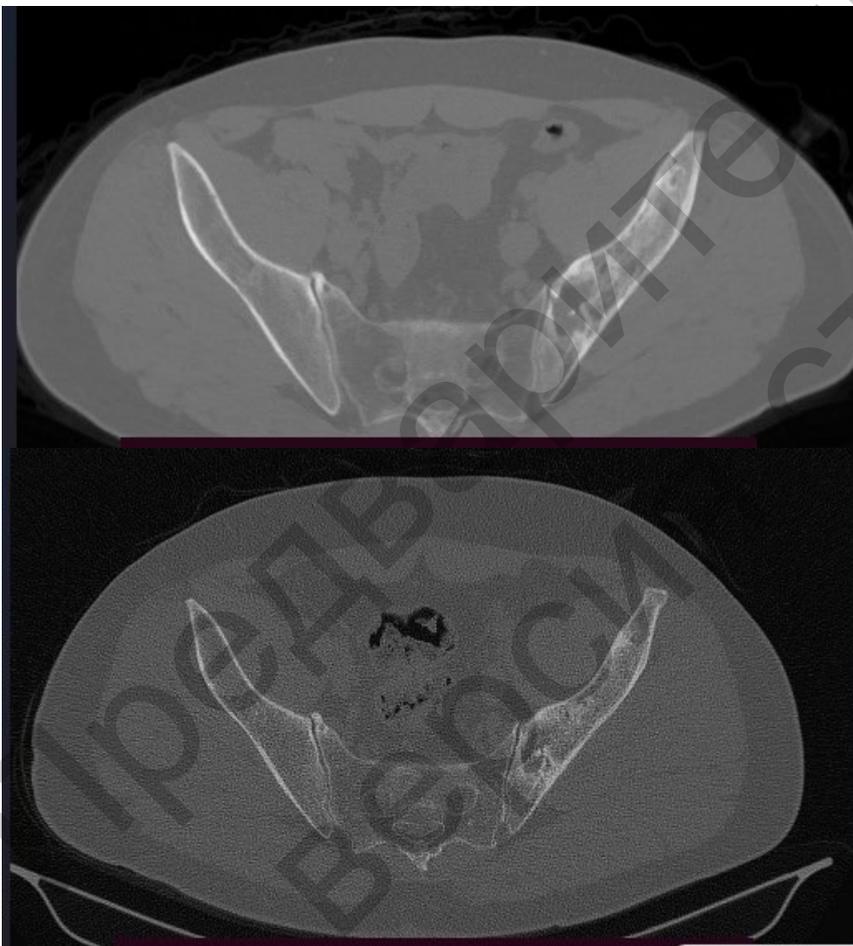


Рисунок 3. Деструкция левой подвздошной кости в дебюте (сверху) и через 12 месяцев после завершения терапии (снизу).

После завершения лечения пациент полностью вернулся к повседневной жизни. Несахарный диабет сохраняется, однако других клинических проявлений болезни нет. Период наблюдения 30 месяцев.

Обсуждение

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса встречается редко и может отличаться по течению от пациента к пациенту и период от появления эндокринного осложнения до диагноза диссеминированной формы ГКЛ, как у представленного пациента, может

занимать несколько лет. Так, по результатам анализа четырех историй болезни, период от дебюта несахарного диабета до верификации диагноза ГКЛ диагноза был 61 (24–138) мес. [8].

Поражение печени часто бывает при многоочаговой форме ГКЛ. Обычно вовлечение проявляется сочетанием гепатомегалии, цитолиза и/или холестаза. Реже встречается изолированное увеличение печени, как у представленного больного. Например, в исследовании Abdallah M и соавт. поражение печени было выявлено у 22 пациентов, из которых у большей части (n=16, 73%) было увеличение размеров и изменение функциональных проб. У двух (9%) больных размеры были в норме, и у четырех (18%) пациентов отмечалась изолированная гепатомегалия без отклонений в анализах [13].

В последние годы, выбирая схемы лечения разных заболеваний, клиницисты всё шире используют молекулярно-генетическую диагностику. Показано, что у детей мутация *BRAFV600E* чаще сопровождается диссеминированным процессом и повышенный риск химиоустойчивости [7, 20]. У взрослых такой корреляции пока не выявлено. Так, в исследованиях Huang H и соавт. и Stathi D и соавт. проанализированы данные 67 и 31 пациентов с ГКЛ, и клинического значения мутации не установлено [21, 22]. Возможно, анализ более крупных групп определит её прогностическую ценность, что приведет к дифференцированной химиотерапии.

Кладрибин относится к классу антиметаболитов и показал высокую антипролиферативную активность при злокачественных заболеваниях клеток моноцитарного-макрофагального звена, в том числе гистиоцитозах [28, 29]. Так, в работе Goyal G. и соавт. ретроспективно проанализированы результаты лечения одной из самых крупных (n=38) групп взрослых пациентов с диссеминированными формами ГКЛ. У 29 человек препарат применялся в качестве первой линии, и 9 пациентов ранее уже получали химиотерапию. Частота общего ответа – 79% (n=30), полный ответ достигнут у 26% (n=10) и частичный у 53% (n=20). У 60% пациентов с гистиоцитарным поражением легких отмечено улучшение дыхательной функции. Медиана наблюдения составила 6.3 года. Среди пациентов с достигнутым противоопухолевым ответом 1-, 3- и 5-летняя выживаемость до прогрессирования составила 80%, 80% и 70% соответственно. Переносимость была в целом удовлетворительная: нежелательные явления 3-4 степени зафиксированы у трех пациентов. В частности, у двоих развилась лимфопения и у одного фебрильная нейтропения. Еще у одного больного была декомпенсация хронической сердечной недостаточности, предположительно связанная с кладрибином [30]. Удовлетворительная переносимость и высокая частота многолетних ремиссий позволяет ожидать стойкого ответа у представленного пациента.

В связи с остеолитическим процессом больной получал золендроновую кислоту. Для пациентов с гистиоцитозами бисфосфонаты и блокаторы RANKL-рецепторов имеют особое значение, т.к. остеокласты и макрофаги имеют общий путь развития. Поэтому использование ингибиторов костной резорбции, в том числе в качестве противоопухолевых препаратов, обосновано патогенетически [31]. В ретроспективном многоцентровом исследовании Chellapandian D. и соавт. изучена эффективность монотерапии бисфосфонатами в смешанной группе (n=18) взрослых и детей с медианой возраста 23.7 (5.7-38.3) лет. У всех был дебют или первый рецидив многоочагового и мультисистемного ГКЛ. Все пациенты указали на уменьшение оссалгии. У 13 (72%) зафиксировали полное исчезновение костных (n=13), а также кожных (n=1), гипофизарных (n=1) и легочных (n=1) очагов. У 2 больных отмечено частичное действие и у 3 эффекта не было. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования была 75% [32]. Таким образом, высоко вероятно, что стойкий противоопухолевый эффект у представленного больного был обусловлен как кладрибином, так и золендроновой кислотой.

Вывод

Терапия кладрибином пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса прогностически неблагоприятной группы привела к быстрому стойкому ответу при удовлетворительной переносимости

Библиография

1. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. *Histopathology*. 2002;41(1):1–29. doi:10.1046/j.1365-2559.2002.01418.x.
2. Coppes-Zantinga A, Egeler RM. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol*. 2002;116(1):3–9. doi:10.1046/j.1365-2141.2002.03232.x.
3. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov*. 2016;6(2):154–65. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0913.
4. Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Павловская А.И. Гистиоцитарные опухоли: современные аспекты патогенеза, классификации, диагностики и лечения. *Онкогематология* 2022;17(1):10–25. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25. [Gur'eva OD, Valiev TT, Pavlovskaya AI. Histiocytic tumors: current aspects of pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. *Onkogematologiya* 2022;17(1):10–25. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-10-25. (In Russ)]
5. Roden AC, Hu X, Kip S, et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(4):548–551. doi:10.1097/PAS.000000000000129.
6. Go H, Jeon YK, Huh J, et al. Frequent detection of BRAF(V600E) mutations in histiocytic and dendritic cell neoplasms. *Histopathology*. 2014;65(2):261–72. doi:10.1111/his.12416.
7. Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, et al. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3023–30. doi:10.1200/JCO.2015.65.9508.
8. Потапенко В.Г., Климович А.В., Евсеев Д.А. и др. Структура и клинические проявления злокачественных гистиоцитозов у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(S1):186. [Potapenko VG, Klimovich AV, Evseev DA. Structure and clinical manifestations of malignant histiocytosis in adults. *Gematologiyaitransfuziologiya*. 2022;67(S1):186. (In Russ)]
9. Латышев В.Д., Лукина Е.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: современные возможности терапии. *Клиническая онкогематология*. 2021;14(4):444–54. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45 [Latyshev VD, Lukina EA. Langerhans cell histiocytosis in adults: modern possibilities of therapy. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(4):444–54. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-4-444-45 (In Russ)]
10. Cao XX, Li J, Zhao AL, et al. Methotrexate and cytarabine for adult patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis: A single arm, single center, prospective phase 2 study. *Am J Hematol*. 2020;95(9):E235–38. doi:10.1002/ajh.25864.
11. Guo JJ, Zhu HY, Wang L, et al. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;28(6):2079–83. doi:10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.06.046.
12. Emile JF, Ablal O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672–81. doi:10.1182/blood-2016-01-690636.
13. Abdallah M, Génereau T, Donadieu J, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(6-7):475–81. doi:10.1016/j.clinre.2011.03.012.
14. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1319–31. doi:10.1182/blood.2019000934.
15. Salama HA, Jazieh AR, Alhejazi AY, et al. Highlights of the Management of Adult Histiocytic Disorders: Langerhans Cell Histiocytosis, Erdheim-Chester Disease, Rosai-Dorfman Disease, and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(1):e66–75. doi:10.1016/j.clml.2020.08.007.

16. Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*. 2022;139(17):2601–21. doi:10.1182/blood.2021014343.
17. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26–35. doi:10.1182/blood-2014-12-569301.
18. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R, et al. Histiocytic Neoplasms, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(11):1277–1303. doi:10.6004/jnccn.2021.0053.
19. Aricò M, Girschikofsky M, Génèreau T, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2341–48. doi:10.1016/s0959-8049(03)00672-5.
20. Berres ML, Lim KP, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211(4):669–83. doi:10.1084/jem.20130977.
21. Huang H, Lu T, Sun Y, et al. Association between clinicopathologic characteristics and BRAF^{V600E} expression in Chinese patients with Langerhans cell histiocytosis. *Thorac Cancer*. 2019;10(10):1984–92. doi:10.1111/1759-7714.13179.
22. Stathi D, Yavropoulou MP, Allen CE, et al. Prevalence of the BRAF^{V600E} mutation in Greek adults with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2022;39(6):540–8. doi:10.1080/08880018.2022.2029988.
23. Латышев В.Д., Чавынчак Р.Б., Ковригина А.М. и др. Гистиоцитозы – сроки диагностики и демографические характеристики пациентов, опыт НМИЦ гематологии. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65:164 [Latyshev VD, Chavynchak RB, Kovrigina AM, et al. Histiocytosis – timing of diagnosis and demographic characteristics of patients, the experience of the Hematology Research Institute. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65:164 (In Russ)]
24. Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, et al. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One*. 2012;7(8):e43257. doi:10.1371/journal.pone.0043257.
25. Radzikowska E, Wiatr E, Bestry I, et al. The results of treatment with vinblastine prednisone and mercaptopurine in adult patients with multisystem langerhans cell histiocytosis. *Blood Cancer*. 2014; 61:2129–43.
26. Tazi A, Lorillon G, Haroche J, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):95. doi:10.1186/s13023-017-0651-z.
27. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):384–8. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5029.
28. Carrera CJ, Terai C, Lotz M, et al. Potent toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward human monocytes in vitro and in vivo. A novel approach to immunosuppressive therapy. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1480–8. doi:10.1172/JCI114865.
29. Néel A, Artifoni M, Fontenoy AM, et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. *Br J Haematol*. 2020;189(5):869–78. doi:10.1111/bjh.16449.
30. Goyal G, Abeykoon JP, Hu M, et al. Single-agent cladribine as an effective front-line therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis. *Am J Hematol*. 2021;96(5):E146–50. doi:10.1002/ajh.26119.
31. Da Costa CE, Annels NE, Faaij CM, Forsyth RG, Hogendoorn PC, Egeler RM. Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med*. 2005;201(5):687–93. doi:10.1084/jem.20041785.
32. Chellapandian D, Makras P, Kaltsas G, et al. Bisphosphonates in Langerhans Cell Histiocytosis: An International Retrospective Case Series. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016033. doi:10.4084/MJHID.2016.033.

33. Kim HK, Park CJ, Jang S, Cho YU, Park SH, Koh KN, Im HJ, Seo JJ. Bone marrow involvement of Langerhans cell histiocytosis: immunohistochemical evaluation of bone marrow for CD1a, Langerin, and S100 expression. *Histopathology*. 2014 Dec;65(6):742-8. doi: 10.1111/his.12481. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25138018.
34. Потапенко В.Г., Байков В.В., Зинченко А.В., Потихонова Н.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса у взрослых: обзор литературы. *Онкогематология* 2022;17(4):16–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-16-32
35. Потапенко В.Г., Байков В.В., Маркова А.Ю. и др. Болезнь Кикучи–Фуджимото: обзор литературы и четыре клинических наблюдения. *Онкогематология* 2022;17(4):48–59. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-48-59
36. Kempf PG, Picarsic J, Durham BH, Potapenko V, Emile JF и др. ALK+ histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. *Blood*. 2021 Nov 2: blood.2021013338. doi: 10.1182/blood.2021013338. Epub ahead of print. PMID: 34727172.
37. Потапенко В. Г., Климович А. В., Евсеев Д. А., Зинченко А. В., Медведева Н. В. Злокачественные гистиоцитозы у взрослых. Материалы VI конгресса гематологов России. *Гематол. и трансфузиол.* - 2022. приложение 67.2.2022. – с.281
38. Потапенко В.Г., Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е., Эмиль Ж.Ф. Хирургическое лечение гистиоцитарной опухоли неизвестного злокачественного потенциала. Клиническое наблюдение. Тезисы XV симпозиума памяти Р. М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» / Клеточная терапия и трансплантация. – 2021. – Т.10, №3. – стр. 46-48
39. В.Г. Потапенко, В.В. Байков, А.В. Горбунова, А.В. Климович, Ю.А. Криволапов, Е.А. Филиппова, Н.В. Медведева. Определение терапевтических мишеней у пациентов со злокачественными гистиоцитозами с помощью методов молекулярной диагностики. Тезисы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика опухолей кроветворной системы». *Вестник гематологии*. – 2021. – Т.17, №2. – стр. 71
40. Vsevolod Potapenko, Vadim Baykov, Sergey Orlov, Elena Filippova, Sergej Vasiliev, Jean-Francois Emile. Crizotinib in treatment of atypical ALK-rearranged histiocyte tumor. Case report. Тезисы 38 ежегодной встречи Международного гистиоцитарного общества. Стокгольм. 2022.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ: нет

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Потапенко В.Г.

Сбор и обработка данных: все авторы

Предоставление материалов исследования: все авторы

Анализ и интерпретация данных: все авторы

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: Медведева Н.В.

Административная поддержка: Медведева Н.В.