

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-53-64



Редкие варианты гистиоцитарных опухолей: особенности диагностики и выбора тактики лечения (обзор литературы)

Т.Т. Валиев^{1,2}, О.Д. Гурьева¹, А.И. Павловская¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Оксана Дмитриевна Гурьева swimmer96ok@gmail.com

Гистиоцитарные опухоли являются весьма гетерогенной группой, основное место среди них занимает гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Несмотря на редкую встречаемость, многолетний анализ клинических, морфоиммунологических и молекулярно-биологических особенностей позволил разработать эффективные протоколы лечения, особенно в детской когорте больных. Помимо гистиоцитоза из клеток Лангерганса в группу гистиоцитарных опухолей входят редкие и казуистические варианты, к которым относятся гистиоцитарная саркома, саркома из клеток Лангерганса, опухоль из дендритических клеток неутонченная, саркома из интердигитирующих дендритных клеток, фолликулярная дендритноклеточная саркома, фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток. Частота отдельных нозологических вариантов составляет несколько случаев на сотни миллионов населения. Неудивительно, что диагностические критерии для данной группы опухолей нуждаются в уточнении, равно как и терапевтические подходы.

В настоящем обзоре приведены современные данные о редких гистиоцитарных опухолях, представлены клинические особенности, а также морфологические и иммунобиологические характеристики опухолевого субстрата. Приведены результаты использования современного арсенала хирургических и терапевтических подходов к лечению.

Ключевые слова: гистиоцитарная саркома, саркома из клеток Лангерганса, опухоль из дендритических клеток неутонченная, саркома из интердигитирующих дендритных клеток, фолликулярная дендритноклеточная саркома, фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток, клиническая картина, диагностика, лечение

Для цитирования: Валиев Т.Т., Гурьева О.Д., Павловская А.И. Редкие варианты гистиоцитарных опухолей: особенности диагностики и выбора тактики лечения (обзор литературы). Онкогематология 2022;17(1):53–64. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-53-64.

Rare variants of histiocytic tumors: peculiarities of diagnosis and choice of treatment (literature review)

T.T. Valiev^{1,2}, O.D. Gurieva¹, A.I. Pavlovskaya¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Oksana Dmitrievna Gurieva swimmer96ok@gmail.com

Histiocytic tumors are a highly heterogeneous group of diseases, with Langerhans cell histiocytosis occupying the main place among it. Despite the rare frequency of occurrence, long-term analysis of clinical, morpho-immunological and molecular-biological features has allowed the development of effective treatment protocols (especially in the pediatric cohort of patients). In addition to Langerhans cell histiocytosis, the histiocytic tumors group includes rare and casuistic variants, which include histiocytic sarcoma, Langerhans cell sarcoma, indeterminate dendritic cell tumor, interdigitating dendritic cell sarcoma, follicular dendritic cell sarcoma, and fibroblastic reticular cell tumor. The incidence of certain nosological variants is several cases per hundreds of millions of the population. Not surprisingly, the diagnostic criteria for this group of tumors need to be clarified, as do the therapeutic approaches.

This review presents current data on rare histiocytic tumors, clinical features as well as morphological and immunobiological characteristics of the tumor substrate. The results of modern surgical and therapeutic treatment approaches are presented.

Key words: histiocytic sarcoma, Langerhans cell sarcoma, indeterminate dendritic cell tumor, interdigitating dendritic cell sarcoma, follicular dendritic cell sarcoma, fibroblastic reticular cell tumor, clinical picture, diagnosis, treatment

For citation: Valiev T.T., Gurieva O.D., Pavlovskaya A.I. Rare variants of histiocytic tumors: peculiarities of diagnosis and choice of treatment (literature review). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;17(1):53–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-1-53-64.

В практической работе врача-онколога/гематолога гистиоцитарные опухоли (ГО) весьма редко наблюдаются, поскольку частота встречаемости данных нозологических форм составляет 0,5–5,4 случая на 1 млн взрослого населения. ГО чаще встречаются у пациентов детского возраста — до 8,9 случая на 1 млн населения. ГО представляют собой весьма гетерогенную группу по клиническому течению, морфоиммунологическим, молекулярно-биологическим характеристикам, ответу на терапию. Среди ГО гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) встречается наиболее часто (особенно в детской популяции больных), что позволило разработать эффективные протоколы терапии (LCH-III–IV, в том числе с применением BRAF-ингибитора вемурафениба), позволяющие достичь 5-летней общей выживаемости у 98,8 % пациентов [1].

Попытки экстраполировать педиатрические подходы к лечению на взрослую когорту больных оказались менее успешными.

Помимо ГКЛ в группу ГО в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (2016) отнесены еще более редкие, чем ГКЛ, нозологии:

- гистиоцитарная саркома (ГС);
- саркома из клеток Лангерганса;
- опухоль из дендритических клеток неутонченная (ОДН);
- саркома из интердигитирующих дендритных клеток (СИДК);
- фолликулярная дендритноклеточная саркома (ФДКС);
- фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток (ФОРК).

Если для ГКЛ определены основные диагностические критерии, молекулярно-биологические пути патогенеза (с вовлечением сигнального пути MAPK и обнаружением мутации *BRAFV600E*), то редкие ГО нуждаются в дальнейшем обобщении и анализе клинико-диагностических особенностей для определения достоверных диагностических и терапевтических подходов [2].

Гистиоцитарная саркома

Гистиоцитарная саркома — крайне редкий вариант ГО, который чаще всего проявляется симптомами унифокальных или мультифокальных экстранодальных поражений. ГС может возникать как спорадическое заболевание или быть клонально связана с отдельным синхронным или метакронным гемобластом, таким

как фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз или острый лимфобластный лейкоз. Описаны случаи развития ГС после миелодиспластического синдрома. Когда ГС возникает в контексте другой гематологической злокачественной опухоли, эти два новообразования часто являются клонально родственными [2, 3].

К настоящему моменту в мировой литературе описано всего несколько сотен случаев ГС во всех возрастных группах, но наиболее часто она встречается у взрослых. В исследовании 159 случаев ГС (99 мужчин и 60 женщин) из базы данных канцер-регистра США (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) средний возраст больных при постановке диагноза составил 63 (1–96) года [4]. Не существует известных экологических или наследственно-генетических факторов, предрасполагающих к развитию ГС.

Клиническая картина ГС варьирует в зависимости от вовлеченных органов. У большинства пациентов заболевание представлено унифокальным или мультифокальным экстранодальным новообразованием, чаще всего поражающим кишечник, кожу и мягкие ткани [4, 5]. Типичной локализации при такой редкой опухоли, как ГС, не существует, в литературе описаны поражения костной системы, лимфатических узлов, печени, селезенки, легких и центральной нервной системы. Солитарное поражение лимфатических узлов наблюдается менее чем в 20 % случаев. Клиническое течение ГС может быть бессимптомным, опухоль обнаруживают случайно, при проведении контрольных осмотров или обследований по поводу другого заболевания в ходе выполнения рентгеновской компьютерной томографии или позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Чаще пациенты поступают в стационар с пальпируемым опухолевым образованием, симптомами, связанными со сдавлением окружающих органов (например, кишечной непроходимостью), или с системными жалобами (лихорадка и снижение массы тела). Поражение кожи имеет множество возможных проявлений — от сыпи до опухолевых узлов [2].

Изменения в анализах крови зависят от вовлеченной системы органов. Так, цитопения наблюдается примерно в 1/3 случаев. При гистологическом исследовании костного мозга определяется инфильтративный процесс с диффузным характером опухолевого роста и вытеснением нормального гемопоэза. Крайне редко при ГС в костном мозге описаны явления гемофагоцитоза [3]. При поражении лимфатических узлов,

костного мозга и селезенки наблюдается синусоидальная инфильтрация их паренхимы.

Гистиоцитарная саркома имеет морфологические и иммунофенотипические признаки зрелых тканевых гистиоцитов. Опухоль состоит из крупных клеток полигональной или округлой формы, растущих дискретно [4]. Клетки имеют объемную эозинофильную цитоплазму. Ядра плеоморфные и чаще всего эксцентрично расположенные, с умеренно дисперсным хроматином и одним или несколькими малыми, но заметными нуклеолами. В гистологических препаратах определяются фагоцитированные эритроциты и их фрагменты, реактивные клетки (рис. 1, 2).

При дифференциальной диагностике ГС с ГКЛ и другими ГО следует помнить, что в случаях ГС отсутствуют гранулы Бирбека и десмосомы при электронной микроскопии. По данным иммуногистохимического исследования клетки ГС обычно экспрессируют CD68, лизоцим, CD4 и CD163, но не экспрессируют специфические маркеры Т- и В-клеток, миелоидные маркеры (например, миелопероксидазу, CD33), CD1a, белок S100 или эпителиальные маркеры. В ряде случаев отмечается экспрессия CD45, CD45RO и HLA-DR [2, 3, 5].

Попытки установить клональность опухоли всегда приводили к неоднозначным результатам, и хотя иногда выявляются цитогенетические aberrации (вовлекающие гены IG), ни одна из них не является специфичной. В историческом исследовании A. L. Feldman и соавт. все 8 пациентов с фолликулярной лимфомой,

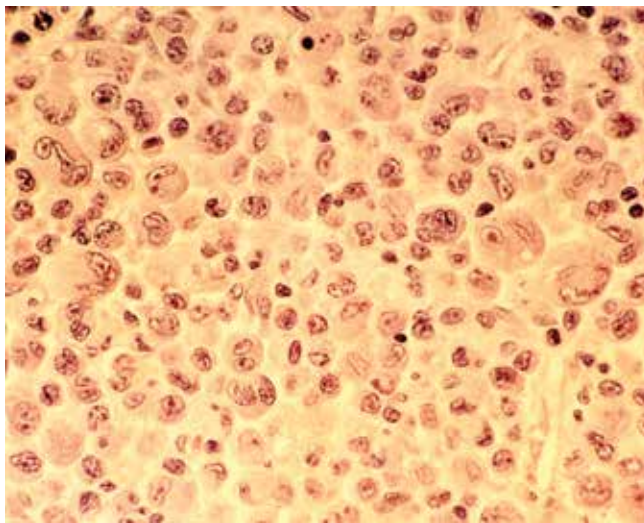


Рис. 1. Гистологическая картина гистиоцитарной саркомы. Для опухоли характерен дискретный характер роста. В гистологическом препарате присутствуют крупные многоядерные опухолевые клетки с обильной цитоплазмой, бобовидным эксцентрично расположенным ядром. Обращают внимание признаки эритрофагоцитоза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 1. The histological picture of histiocytic sarcoma. The tumor is characterized by a discrete growth pattern. The histological specimen contains large multinucleated tumor cells with abundant cytoplasm and a bean-shaped eccentrically located nucleus. Signs of erythrophagocytosis are noteworthy (hematoxylin and eosin staining, $\times 250$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

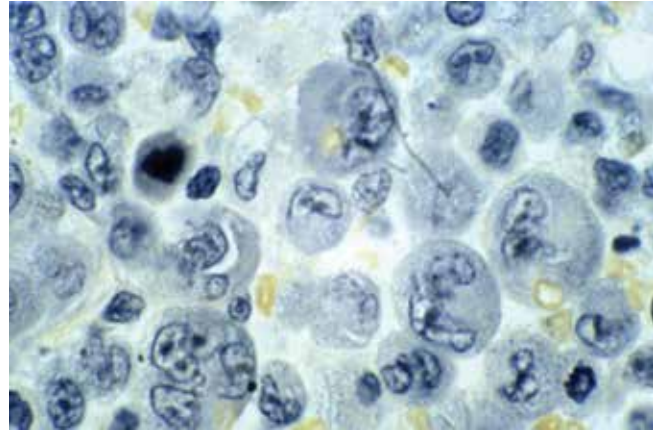


Рис. 2. Гистологическая картина гистиоцитарной саркомы. На микрофотографии — признаки эритрофагоцитоза (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 2. The histological picture of histiocytic sarcoma. The micrograph shows signs of erythrophagocytosis (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

у которых синхронно или метахронно развивалась ГС или СИДК (у 1 пациента), имели t(14;18), выявленную с помощью либо флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), либо полимеразной цепной реакции. Пять случаев ГС были метахронными, развились в период от 2 мес до 12 лет после фолликулярной лимфомы, в то время как в 3 случаях фолликулярная лимфома и ГС были синхронными. При анализе полученных результатов авторы высказали предположение об общем клональном происхождении фолликулярной лимфомы и ГС [5, 6].

В работе W. Chen и соавт. в 9 (39 %) из 23 случаев ГС наблюдались клональные перестройки генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (Ig) (с *Igk* или без него), в 2 (9 %) случаях — только клональная перестройка гена *Igk*. В 1 случае была обнаружена t(14;18) с помощью полимеразной цепной реакции, а анализ FISH показал результат слияния *IGH/BCL2* в неопластических гистиоцитах. Все случаи с *IgH* и *Igk*, позитивные для ГС, были отрицательными для В-клеточных транскрипционных факторов, таких как PAX5 и BOB1, хотя в 4 из 7 случаев отмечалась положительная реакция с Oct2 [7].

При молекулярно-генетическом исследовании опухолевого субстрата при ГС отмечена генетическая или эпигенетическая инактивация генов *PTEN*, *INK4A* (*p16*) и *ARF* (*p14*), но как или почему эти изменения происходят, неясно [8].

Есть сообщения о случаях ГС, несущих мутацию *BRAFV600E*, наряду с другими мутациями сигнального пути MAP2K1. Данный факт открывает перспективы для терапевтического применения ингибиторов MEK [9, 10]. Тем не менее с учетом немногочисленных случаев ГС в мировой литературе убедительных клинических рекомендаций либо терапевтических протоколов не разработано. Варианты терапии включают хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое

лечение. Выбор между этими вариантами в первую очередь зависит от степени распространения заболевания. Пациенты с мультисистемной ГС и солитарной опухолью размером более 3,5 см имеют худший прогноз. У пациентов с унифокальной ГС применяются хирургическая резекция и адъювантная лучевая терапия (чаще в суммарной очаговой дозе 45–50 Гр).

Самая большая серия случаев включала 14 пациентов с унифокальной экстранодальной ГС, лечение которых проводилось в одном учреждении [11]. Пяти пациентам была выполнена только хирургическая резекция. У 2 из них в течение 3–4 мес зафиксировано отдаленное прогрессирование. Два пациента живы без признаков рецидива. У 5-го пациента развился локальный рецидив через 6 мес после операции, что потребовало проведения лучевой терапии (больной жив в течение 11 лет без признаков рецидива). Троице пациентам была проведена хирургическая резекция с адъювантной лучевой терапией. Ни у одного из них не отмечалось локального рецидива. Отдаленные рецидивы через 17 и 26 мес потребовали повторного хирургического лечения (все 3 пациента живы без признаков заболевания при медиане наблюдения 22 мес). Шесть пациентов получили адъювантную химиотерапию (в основном по схеме СНОР: циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон). Прогрессирование с отдаленным метастазированием развилось в течение нескольких недель у 2 пациентов, 1 из них успешно получил дальнейшее химиотерапевтическое лечение. Двое пациентов живы без признаков заболевания при среднем сроке наблюдения 16 мес. На основании этих данных методом выбора является хирургическая резекция с адъювантной лучевой терапией. Данный подход, по-видимому, обеспечивает хороший местный контроль при минимальной токсичности. Пациенты, которые подвергаются первоначальной хирургической резекции, а затем сталкиваются с изолированным рецидивом, могут быть рассмотрены для проведения повторной резекции и/или лучевой терапии.

У пациентов с мультисистемной ГС методом выбора является полихимиотерапия. Оптимальная схема лечения ГС не определена. Большинство клиницистов используют схемы, разработанные для пациентов с агрессивными лимфомами, такими как диффузная В-крупноклеточная лимфома: 6–8 циклов химиотерапии СНОР являются предпочтительными для пожилых пациентов, тогда как у пациентов более молодого возраста с неотягощенным соматическим статусом возможно проведение лечения по схеме ЕРОСН (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) или карбоплатинсодержащим схемам [11].

Хирургическое вмешательство ограничивается диагностической биопсией и лечением осложнений, таких как перфорация, обструкция или кровотечение. Убедительной роли адъювантной лучевой терапии при ГС с мультисистемным поражением не отмечено.

Саркома из клеток Лангерганса

Саркома из клеток Лангерганса — новообразование высокой степени злокачественности с цитологическими признаками и фенотипом клеток Лангерганса, встречается крайне редко, поражает кожу, костный мозг, лимфатические узлы, селезенку, печень и легкие. Частота встречаемости саркомы из клеток Лангерганса в популяции составляет 2 случая на 100 млн [12]. Средний возраст на момент постановки диагноза — 34 (11–75) года, 60 % — женщины.

Саркома из клеток Лангерганса может возникать *de novo* или наблюдаться при других заболеваниях. Несколько случаев было зарегистрировано при миелолипролиферативных синдромах, других гистиоцитарных заболеваниях, остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников, фолликулярной лимфоме, а также у больных после трансплантации печени [13].

В большинстве случаев поражаются кожа, кости в виде мультифокальных очагов, а также лимфатические узлы (в 22 % случаев). Другие зоны поражения включают мягкие ткани, легкие, печень и селезенку. В 44 % случаев саркомы из клеток Лангерганса отмечаются распространенная (III–IV) стадия и тяжелое клиническое течение. Гепатоспленомегалия наблюдается в 22 %, панцитопения — в 11 % случаев [12].

В опухолевых клетках при электронной микроскопии обнаруживаются гранулы Бирбека (CD207 (лангерин) — трансмембранный лектин С-типа II типа, связанный с образованием этих гранул), а при иммуногистохимическом исследовании экспрессируются CD1a и белок S100 [14]. ГКЛ и саркома из клеток Лангерганса различаются по клиническому течению, индексу пролиферативной активности и наличию атипичных клеток (рис. 3–6).

Более чем у половины пациентов с саркомой из клеток Лангерганса была обнаружена мутация *BRAFV600E* [2]. Полногеномное секвенирование на предмет изменения числа копий и потери гетерозиготности показало сложный кариотип с переменной гипердиплоидией и многочисленными аллельными дисбалансами. Значимые находки включали гомозиготную делецию в 9p21 с участием гена *CDKN2A* и потерю гетерозиготности в 17p с участием гена *TP53* в сочетании с миссенс-мутацией *TP53* [15].

Оптимальная стратегия лечения саркомы из клеток Лангерганса не определена из-за редкой встречаемости. Однако радикальное хирургическое иссечение, химиотерапия и дополнительный локальный контроль с помощью лучевой терапии являются достаточно эффективными при локализованных поражениях [16]. Лучевая терапия может быть эффективна при лечении малоинвазивных поражений саркомой из клеток Лангерганса. Успешное лечение распространенного заболевания с мультифокальным поражением органов возможно при использовании различных химиотерапевтических режимов. Системная химиотерапия, такая

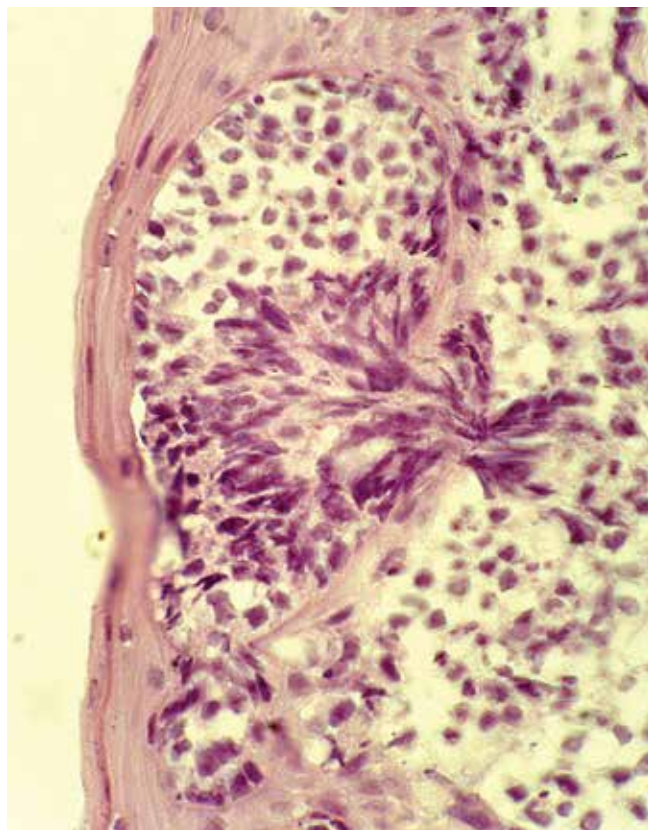


Рис. 3. Гистологическая картина саркомы из клеток Лангерганса. Пласты опухолевых клеток в эпидермисе и субдермальной ткани (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 3. The histological picture of Langerhans cell sarcoma. Tumor cell sheets in the epidermis and subdermal tissue (hematoxylin and eosin staining, $\times 150$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

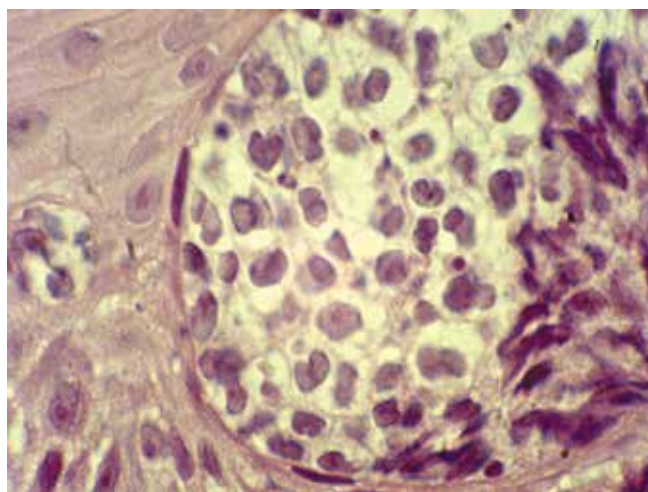


Рис. 4. Гистологическая картина саркомы из клеток Лангерганса. В эпидермисе определяются крупные двоядерные клетки с бобовидными ядрами. В части клеток — нуклеолы. Выражены признаки клеточной атипичности (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 4. The histological picture of Langerhans cell sarcoma. In the epidermis, large binucleated cells with bean-shaped nuclei are determined. In some of cells, there are nucleoli. Pronounced signs of cell atypia (hematoxylin and eosin staining, $\times 150$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

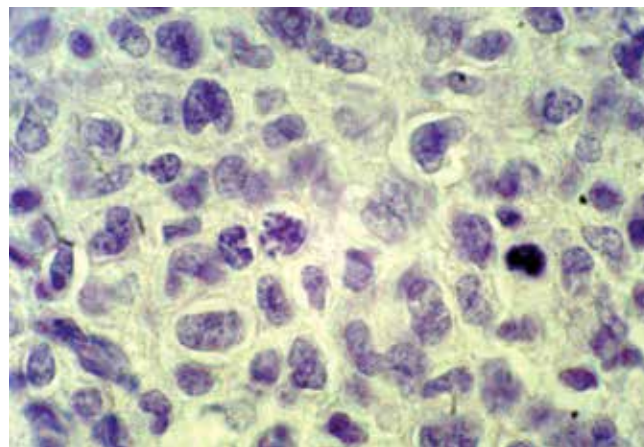


Рис. 5. Гистологическая картина саркомы из клеток Лангерганса. Обращают внимание признаки клеточной атипичности. Преобладают опухолевые клетки с ядром неправильной бобовидной формы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 5. The histological picture of Langerhans cell sarcoma. Signs of cell atypia are noteworthy. Tumor cells with an irregular bean-shaped nucleus predominate (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)



Рис. 6. Электронная микроскопия. Саркома из клеток Лангерганса. Ракеткообразные формы гранул Бирбека в цитоплазме опухолевой клетки (клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 6. Electron microscopy. Langerhans cell sarcoma. Racket-like forms of Birbeck granules in tumor cell cytoplasm (clinical case of A.I. Pavlovskaya)

как СНОР, или СНОР-подобные схемы, могут быть успешными в ряде случаев [14]. Современные данные показывают, что режим ESHAP (этопозид, цисплатин, цитарабин, преднизолон) может быть частично эффективным в лечении пациентов с рецидивом. Этопозидсодержащая химиотерапия ЕРОСН за счет своей меньшей токсичности более оправдана у пожилых пациентов [14].

Пациенты с многоузловым/мультисистемным заболеванием имеют очень плохой прогноз: 64 % пациентов погибают. Смертность от прогрессии саркомы из клеток Лангерганса составляет >50 % [13].

Опухоль из дендритических клеток неутонченная

Опухоль из дендритических клеток неутонченная, также известная как гистиоцитоз из неопределенных клеток, — чрезвычайно редкая опухолевая пролиферация полиморфной популяции клеток, форма которых варьирует от веретенообразных до округлых [2]. G.S. Wood и соавт. в 1985 г. впервые выдвинули предположение о том, что ОДН представляет собой отдельную нозологическую форму, отличную от других ГО кожи. В литературе были опубликованы 85 случаев ОДН с 1985 по 2016 г. Средний возраст больных составляет 45 (0–87) лет [17, 18].

Клиническое течение весьма варибельное: от спонтанной регрессии до быстрого прогрессирования. В отличие от ГКЛ, ОДН ограничивается кожей и в большинстве случаев (88 %) имеет индолентное клиническое течение. Часто радикальное хирургическое иссечение ОДН приводит к полному излечению. Кожные поражения представлены одной или несколькими папулами, узелками или бляшками. Реже происходит поражение лимфатических узлов (9 %) или селезенки (2 %). Системные проявления отсутствуют. У 13 % пациентов с ОДН были описаны сопутствующие злокачественные новообразования, включающие острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому из В-линейных предшественников.

Характерные для типичной гистологической картины ОДН очаги поражения обычно располагаются в дерме, но могут распространяться и на подкожную жировую клетчатку. Инfiltrат диффузный, состоит из клеток, напоминающих клетки Лангерганса, с инвагинацией ядерной мембраны. Цитоплазма обычно эозинофильная. Могут присутствовать многоядерные гигантские клетки. В некоторых случаях отмечены веретенообразные клетки. В клетках ОДН отсутствуют гранулы Бирбека при ультраструктурном исследовании. Могут присутствовать сложные перекрещивающиеся клеточные отростки, но десмосомы отсутствуют. Частота митозов сильно варьирует от случая к случаю. Сопутствующие ГКЛ эозинофилы обычно отсутствуют (рис. 7) [19].

Иммуногистохимические особенности опухолевых клеток: экспрессия белка S100 и CD1a при отсутствии лангерина. Не экспрессируются специфические маркеры В- и Т-клеток, CD30, гистиоцитарный маркер CD163 и маркеры фолликулярных дендритных клеток CD21, CD23 и CD35. Индекс пролиферативной активности Ki-67 сильно варьирует [2].

R.A. Brown и соавт. описали 3 случая ОДН с транслокацией *ETV3-NCOA2*. Эта аномалия не была отмечена при других ГО, что позволяет предположить патогенетическую роль неслучайных молекулярных aberrаций при ОДН. Присутствие мутации *BRAFV600E*, характерной для ГКЛ, при ОДН описано редко (выявлена в 3 зарегистрированных случаях) [17, 20].

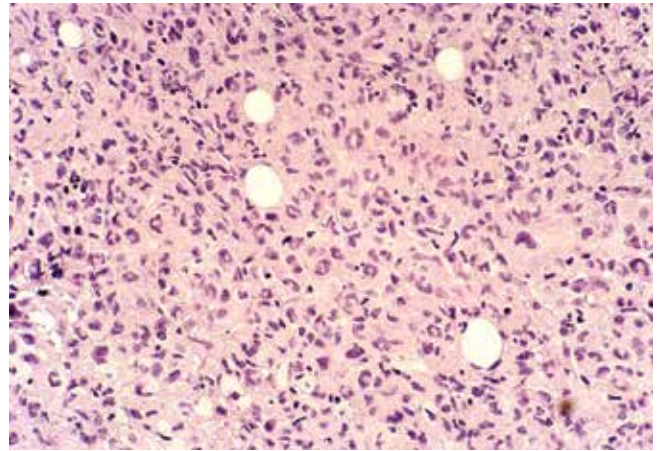


Рис. 7. Гистологическая картина опухоли из дендритических клеток неутонченной. В подкожной жировой клетчатке рост опухоли из клеток с причудливой формой ядер. Обращает внимание присутствие лимфоидноклеточного инфильтрата (окраска гематоксилином и эозином, $\times 150$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 7. The histological picture of indeterminate dendritic cell tumor. In the subcutaneous fatty tissue, a tumor grows from cells with a bizarre nucleus shape. Noteworthy is the presence of lymphoid cell infiltrate (hematoxylin and eosin staining, $\times 150$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

Дифференциальная диагностика ОДН основана на гистологическом и иммуногистохимическом исследовании. Проводится между ювенильной ксантогранулемой и саркома из дендритных клеток (особенно с неопределенным (CD1a-положительным/лангерин-отрицательным) фенотипом), имеющими агрессивное клиническое течение.

В лечении больных применяется радикальная хирургическая резекция с хорошими результатами. Приводятся случаи использования псоралена и ультрафиолетовой терапии диапазона А, но имеющиеся наблюдения менее 1 года не позволяют дать точную оценку эффективности данных методов. Химиотерапевтическое лечение применяется только при диссеминированных случаях и вызывает дискуссии, так как большинство ОДН имеет медленное относительно доброкачественное клиническое течение с описанными спонтанными ремиссиями [19].

Саркома из интердигитирующих дендритных клеток

Саркома из интердигитирующих дендритных клеток — очень редкое новообразование, входящее в группу гистиоцитарных и дендритно-клеточных неоплазий. СИДК происходит из интердигитирующих дендритных клеток паракортикальной зоны лимфатического узла, роль которых заключается в представлении антигенов Т-клеткам и регуляции клеточного иммунного ответа. Имеются данные о синхронных и метасинхронных ассоциациях СИДК с солидными опухолями или другими гематологическими злокачественными новообразованиями (обычно В-клеточными) [2].

В литературе описано всего около 100 случаев СИДК. Средний возраст больных составляет 56 лет.

Что касается географического распределения, то на Азию и США приходится большинство случаев — 40 и 32 % соответственно [21].

Роль вируса Эпштейна—Барр, герпеса в патогенезе СИДК не подтверждена [22].

Клиническая картина, как правило, представлена безболезненной локализованной лимфаденопатией, встречающейся в 47 % случаев. Частота поражения групп лимфатических узлов в порядке убывания: шейные, подмышечные, абдоминальные, паховые, медиастинальные. В 25 % случаев при СИДК поражаются экстранодальные зоны (печень, легкие, селезенка, костный мозг и желудочно-кишечный тракт). Системные симптомы, такие как усталость, лихорадка и ночные поты, встречаются реже, чем при других опухолях из дендритных клеток. Редко могут наблюдаться генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия или гепатомегалия.

Опухолевые клетки имеют форму от округлой до веретенообразной, а также обильную эозинофильную цитоплазму. Морфология ядер неоднородна, в них обычно присутствуют нуклеолы большого размера. Описаны различные варианты роста патологических клеток, такие как листы, гнезда, завитки или пучки, включающие малые лимфоциты среди дендритных клеток. Опухолевые инфильтраты локализуются в паракортикальной зоне лимфатического узла (рис. 8, 9).

Иммуногистохимическое исследование является определяющим для постановки правильного диагноза. Однако специфического маркера для СИДК не существует. Опухолевые клетки экспрессируют S100, виментин (цитоплазматическая экспрессия) и CD68 (вариабельно) (рис. 10), не экспрессируют маркеры гистиоцитарных клеток Лангерганса и фолликулярных дендритных клеток (CD1a, лангерин, CD21, CD23 и CD35), а также B- и T-линейные маркеры. Пропли-

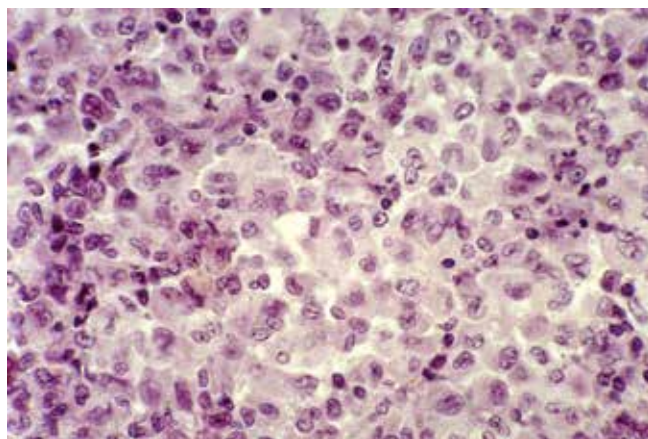


Рис. 8. Гистологическая картина саркомы из интердигитирующих дендритных клеток. Опухолевые клетки с четкими границами, ядра полиморфные, цитоплазма обильная (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 8. The histological picture of interdigitating dendritic cell sarcoma. Tumor cells with clear boundaries, polymorphic nuclei, abundant cytoplasm (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

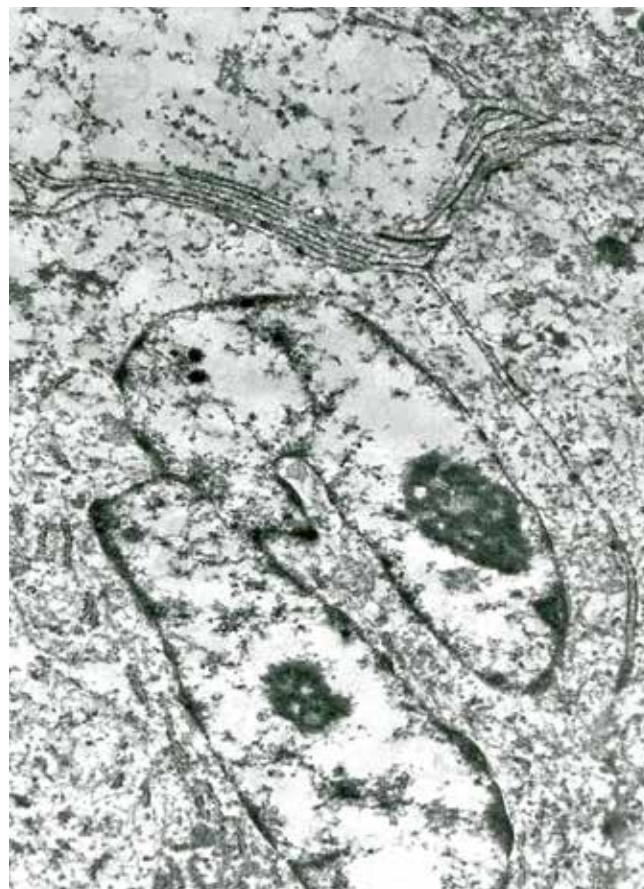


Рис. 9. Электронная микроскопия. Саркома из интердигитирующих дендритных клеток. Место контакта 2 опухолевых клеток в виде интердигитаций. Ядро опухолевой клетки подковообразное, с двумя нуклеолами (клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 9. Electron microscopy. Interdigitating dendritic cell sarcoma. Contact between 2 tumor cells as interdigitations. The tumor cell nucleus is horseshoe-shaped with two nucleoli (clinical case of A.I. Pavlovskaya)

феративный индекс Ki-67 обычно колеблется в пределах 10–20 % (среднее значение 11 %) [2].

Цитогенетическое исследование при СИДК не является обязательным, поскольку специфические цитогенетические aberrации при данной патологии не описаны. В ряде случаев СИДК встречаются перестройки гена *IGH*, как и при других вариантах гистиоцитарных/дендритноклеточных новообразований. Мутации в гене *BRAFV600E* также были отмечены при СИДК. В синхронных случаях фолликулярной лимфомы и СИДК aberrации с вовлечением *BCL2* выявлялись в обеих опухолевых популяциях [21].

Диагноз СИДК — диагноз исключения, обязательным условием которого является дифференциальная диагностика с ФДКС, ГС, меланомой, метастазами других злокачественных новообразований. Для постановки диагноза требуется комплексный подход, учитывающий клинические особенности, морфоиммунологические характеристики, данные лучевых методов исследования. Важно подчеркнуть, что первоначально в 11 % случаев СИДК ошибочно диагностируется как другая злокачественная опухоль. С точки зрения

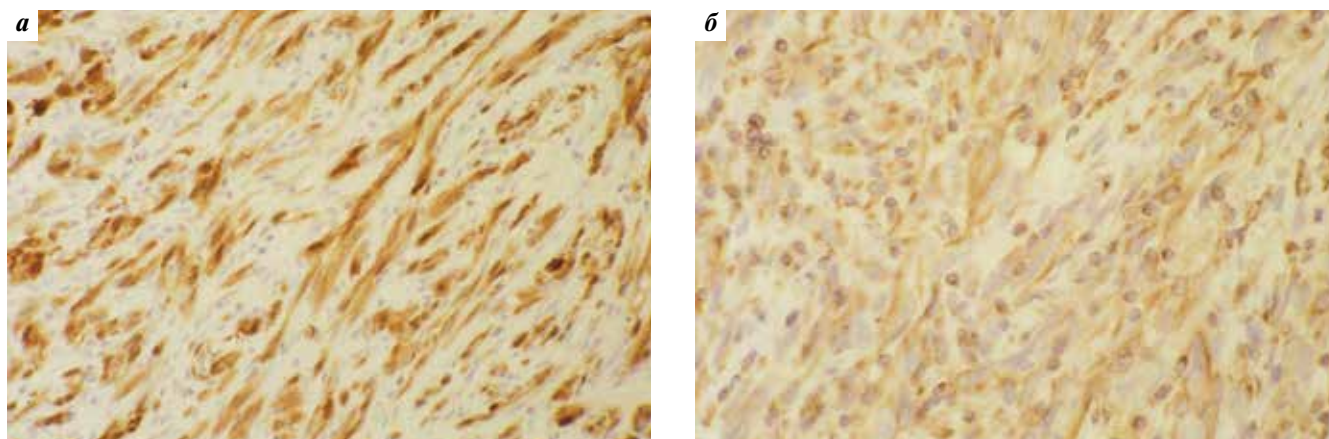


Рис. 10. Иммуногистохимический препарат. Саркома из интердигитирующих дендритных клеток. Экспрессия опухолевыми клетками S100 (а) и виментина (б) ($\times 100$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 10. Immunohistochemistry. Interdigitating dendritic cell sarcoma. S100 (a) and vimentin (б) expression by tumor cells ($\times 100$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

стадирования обычно проводится компьютерная томография и трепанобиопсия костного мозга (на предмет его вовлечения). Поражение костного мозга отмечено у 11 % больных. Необходимость проведения трепанобиопсии костного мозга у пациентов с локализованным заболеванием, у которых отсутствуют цитопения и/или системные симптомы, остается неясной. Роль ПЭТ/КТ для определения распространенности опухолевого процесса при такой редкой опухоли, как СИДК, нуждается в дальнейшем уточнении [22].

В настоящее время не существует единой тактики терапии СИДК. На первом этапе лечения проводится хирургическое иссечение опухоли, затем — химио- и/или лучевая терапия. Обычно используются следующие схемы химиотерапии: ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), СНОР, ICE (ифосфамид, цисплатин, этопозид) или DHAP (дексаметазон, цисплатин, высокие дозы цитарабина). Проведение химиотерапии способно привести к полной ремиссии. Хирургическая резекция и/или лучевая терапия являются предпочтительными методами при локализованной СИДК, в то время как распространенные варианты заболевания требуют проведения химиотерапии. Некоторые авторы рекомендуют использование комбинированного лечения: сочетание хирургического вмешательства с адъювантной химиотерапией, однако для разработки более достоверных рекомендаций необходимы дальнейшие исследования.

Рецидивы (локальные и отдаленные) происходят, как правило, более чем через полгода после завершения терапии. Так, 13 % локальных рецидивов и 39 % отдаленных метастазов возникают примерно через 6 и 9 мес после завершения первичного лечения соответственно. Лимфатические узлы (29 %), печень (11 %), легкие (11 %) и костный мозг (8 %), представляют собой описанные в литературе локализации метастазов [14, 21].

В детском возрасте СИДК встречается еще реже, чем у взрослых. В литературе приводятся данные

35 наблюдений СИДК у детей. Самый ранний случай был диагностирован у ребенка 3 мес. Иммуноморфологические и цитогенетические особенности СИДК, характерные для детского возраста, не установлены. Результаты лечения СИДК у детей несколько лучше. Так, описаны случаи длительной (>10 лет) полной ремиссии после радикального удаления опухоли у ребенка 10 лет. Необходимо отметить, что у детей схема СНОР недостаточно эффективна. Методом выбора считается удаление опухоли с последующей лучевой терапией [14].

Прогностическими факторами, связанными с неблагоприятным прогнозом (рецидив и/или летальный исход), являются молодой возраст, поражение органов брюшной полости и сочетание нодального и экстра-нодального поражений. Медиана выживаемости в группе пациентов с данным диагнозом при метастатическом поражении составляет 9 мес. При локализованном заболевании 2-летняя выживаемость составляет 68 % [22].

Фолликулярная дендритноклеточная саркома

Фолликулярная дендритноклеточная саркома — редкая саркома низкой степени злокачественности мезенхимального дендритноклеточного происхождения, ранее классифицируемая как гистиоцитарная и дендритноклеточная неоплазия миелоидного происхождения. ФДКС отличается тем, что не имеет гемопоэтического происхождения, и ее лечение больше похоже на лечение других мягкотканых сарком. Чаще всего проявляется как медленно растущее безболезненное опухолевое образование с гистологической картиной веретенообразных, двух- и многоядерных клеток, расположенных в виде завитков.

С момента первого описания в 1986 г. в мире было зарегистрировано несколько сотен случаев [2]. ФДКС составляет <0,4 % сарком мягких тканей.

Большинство гистиоцитарных и дендритно-клеточных новообразований возникают из CD34⁺-гемопоэтического предшественника. В отличие от них, фолликулярные дендритные клетки, которые обнаруживаются в первичных и вторичных лимфоидных фолликулах, имеют мезенхимальное происхождение. ФДКС имеет иммунофенотип, отличный от других злокачественных ГО. Процесс, в ходе которого фолликулярные дендритные клетки развивают неопластический потенциал, неясен. Всесторонний генетический анализ не выявил универсальных мутаций или транслокаций. Скорее всего ФДКС ассоциируется с широко распространенной хромосомной нестабильностью наряду с дизрегуляцией клеточного цикла, активацией ядерного фактора κ B (NF- κ B), митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) и иммунным ускользанием опухоли. Мутация *BRAFV600E*, характерная для многих ГО, также была выявлена приблизительно в 20 % случаев воспалительного варианта ФДКС, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр, связи ФДКС с герпес-вирусом человека 8-го типа не обнаружено. Были описаны мутации в *PTEN*, *TP53* и компонентах пути NF- κ B. Увеличение числа копий 9p24 и экспрессия PD-L1 и PD-L2 позволяют предположить, что уклонение от иммунного надзора может способствовать развитию опухоли. В некоторых случаях наблюдаются мутации *BRCA2*, амплификация *MDM2*, экспрессия рецептора соматостатина 2A. В другом исследовании сообщалось, что 67 % случаев ФДКС гиперэкспрессировали EZH2 и 80 % – p-ERK1/2. Примечательно, что, несмотря на отнесение ФДКС к группе сарком, почти во всех случаях ФДКС происходит гиперэкспрессия EGFR (маркера, характерного для карцином), инициируемая лигандами в микроокружении, что может быть критически важным для выживания и пролиферации клеток ФДКС [2, 23, 24].

Клиническая манифестация ФДКС обычно проявляется в виде медленно растущего безболезненного опухолевого образования. В 31 % случаев ФДКС представлена изолированным опухолевым узлом, в 58 % – изолированным экстранодальным поражением, и только в 10 % встречается сочетанное нодальное и экстранодальное поражение. Наиболее часто в опухолевый процесс вовлекаются шейные, медиастинальные, аксиллярные и внутрибрюшные лимфатические узлы, а печень, легкие и селезенка являются наиболее часто поражаемыми экстранодальными зонами. Описаны поражения брыжейки, средостения, сальника, кожи и миндалин. В большинстве случаев заболевание локализовано, и лишь в 8 % наблюдалась диссеминация. Системные симптомы, такие как лихорадка и снижение массы тела, обычно не встречаются, но могут быть обнаружены у пациентов при воспалительном варианте ФДКС с интраабдоминальным компонентом.

Клональная экспансия фолликулярных дендритных клеток с частотой от 10 до 20 % наблюдается при болезни Кастлемана, особенно при гиалиново-сосу-

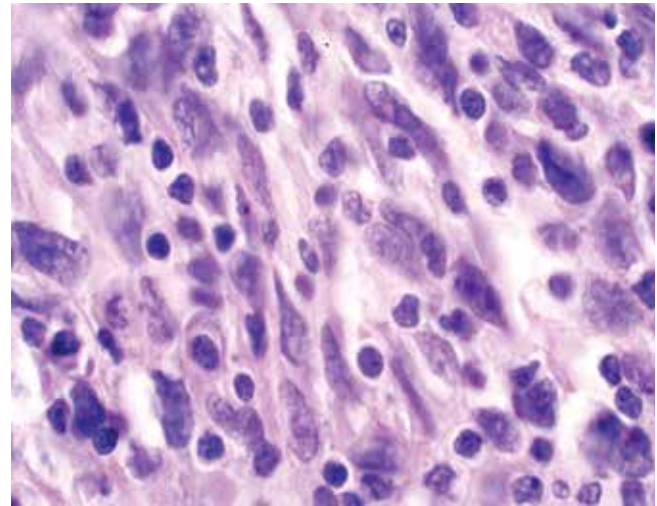


Рис. 11. Гистологическая картина фолликулярной дендритноклеточной саркомы. Пучки веретенообразных клеток. Выраженный лимфоплазматический инфильтрат (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; клиническое наблюдение А.И. Павловской)

Fig. 11. The histological picture of follicular dendritic cell sarcoma. Bundles of fusiform cells. Pronounced lymphoplasmacytic infiltrate (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; clinical case of A.I. Pavlovskaya)

дистом варианте. В некоторых случаях ФДКС ассоциируется с паранеопластическим пемфигусом или миастенией гравис [23]. Диагноз ФДКС основывается на гистологической оценке вовлеченных тканей и выявлении экспрессии характерных иммуногистохимических маркеров дендритных клеток (например, CD21, CD23, CD35, белка, выделяемого фолликулярными дендритными клетками FDCSP, и серглицина). Опухоль большого размера (≥ 6 см), коагуляционный некроз, высокое митотическое число и значительная цитологическая атипия ассоциируются с плохим прогнозом.

Дифференциальная диагностика проводится с другими низкодифференцированными саркомами, гистиоцитарными новообразованиями, меланомой, тимомой, В- и Т-клеточными лимфомами, воспалительными миофибробластическими опухолями на основании клинических, лучевых и морфоиммунологических диагностических данных (рис. 11) [24].

С учетом редкости ФДКС общепринятых рекомендаций по лечению не существует, поскольку отсутствуют исследования, сравнивающие эффективность различных подходов. При локализованных формах ФДКС методом выбора является радикальное хирургическое удаление. Роль адъювантной терапии не подтверждена ни для лучевой, ни для химиотерапии. Несмотря на то что ФДКС обычно имеет индолентное течение, местный рецидив развивается приблизительно у половины пациентов. Возможно агрессивное клиническое течение с метастазами в легких, печени и лимфатических узлах.

При невозможности проведения хирургического вмешательства или при рецидивирующем/рефрактерном течении применяются:

- лучевая терапия (доза и размер поля облучения точно не определены, в среднем используется суммарная очаговая доза 50–55 Гр);
- системная химиотерапия (схемы на основе антрациклинов СНОР, VAC (винкристин, доксорубин, циклофосфамид), AIM (доксорубин, ифосфамид, месна), гемцитабина и таксанов). Комбинированные схемы химиотерапии, которые обычно применяются при лимфомах, такие как ABVD и ICE, менее эффективны, чем режимы на основе гемцитабина;
- лечение таргетными препаратами (mTOR-ингибитор (сиролимус), VEGFR-ингибиторы (пазопаниб, сорафениб, бевацизумаб), MEK-ингибиторы (траметиниб, кобиметиниб), ингибитор киназного домена BRAFV600E (вемурафениб), ингибитор иммунных контрольных точек, направленный на рецептор PD-1 (ниволумаб)). Данная опция возможна, но в настоящее время иммунотерапия может использоваться только в контексте клинических исследований [25].

Фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток

Фибробластическая опухоль из ретикулярных клеток — самая редкая подгруппа дендритноклеточных сарком с крайне малым количеством случаев. Фибробластические ретикулярные клетки — стромальные клетки, расположенные в парафолликулярной зоне и коре лимфатических узлов, а также в экстрафолликулярных зонах селезенки и миндалин. ФОРК поражает лимфатические узлы, селезенку, легкие, печень и мягкие ткани. Большинство пациентов имеют локальную стадию заболевания.

Дендритные/ретикулярные клетки являются структурными и функциональными вспомогательными клетками, составляющими иммунную систему. Дендритные клетки разделяются на основании выполняемой ими функции (антигенпредставляющие клетки В- и Т-лимфоцитам) и места расположения в лимфатическом узле (лимфоидный фолликул или парафолликулярная зона). В последней вокруг посткапиллярных венул находятся также фибробластические клетки, которые производят цитокины и другие медиаторы. Их функция заключается в поддержании целостности лимфоидной ткани. ФОРК также известна как цитокератин-позитивная интерстициальная ретикулоклеточная опухоль [26].

Средний возраст больных с ФОРК составляет 61 (13–80) год, отмечается небольшое преобладание пациентов мужского пола.

Клинические особенности, основанные на описанных в статьях единичных случаях, заключаются в появлении безболезненного изолированного узлового образования (84,2 %), чаще всего представленного лимфатическим узлом на шее. Приводятся описания поражения медиастинальных лимфатических узлов. Экстранодальные локализации при ФОРК включают

печень, легкие, почки, надпочечники, кости и мягкие ткани. У пациентов с локальными формами заболевания 2-летняя общая выживаемость составляет 85,7 %. Пациенты с генерализованным опухолевым процессом погибали в течение 2 лет от манифестации ФОРК, а медиана выживаемости составила 1 год [26, 27].

Диагностическое значение рентгеновской компьютерной томографии, трепанобиопсии костного мозга при одноузловом поражении неизвестно, но проведение данных исследований является обязательным у пациентов с множественными опухолевыми очагами. В 1 клиническом случае распространенной ФОРК проведение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой оказалось высокоспецифичным для установления стадии заболевания.

Эксцизионная биопсия лимфатического узла и последующее морфоиммунологическое исследование являются «золотым стандартом» диагностики ФОРК [27]. Гистологическая картина ФОРК характеризуется ростом веретенообразных, округлых опухолевых клеток в виде широких полос, пучков, вихреобразных структур. Ультроструктурная оценка выявляет наличие у клеток длинных цитоплазматических отростков и контактов типа десмосом между соседними клетками. Выявлены подтипы фибробластических ретикулярных клеток на основании экспрессии цитокератинов 8 и 18. Иммуногистохимические маркеры ФОРК — виментин, десмин, фактор XIIIa и гладкомышечный актин. Реакции на CD45RB, CD21, CD35, S100, CD65 и CD1a отрицательны [2, 27].

Основным стандартом терапии для пациентов с локализованным заболеванием считается радикальная хирургическая резекция. О роли лучевой терапии имеются ограниченные данные, химиотерапия не является методом выбора в лечении ФОРК. У пациентов с распространенными стадиями отмечалась резистентность к химиотерапевтическому лечению [28].

Перспективы дальнейших исследований

Поскольку ГО очень редки, вопросы патогенеза остаются недостаточно изученными. Диагностические критерии постоянно уточняются и дополняются новыми иммунологическими и цитогенетическими маркерами. По мере накопления клинических данных определяются наиболее чувствительные и специфичные методы оценки распространенности опухолевого процесса. Если при лимфомах и ГКЛ ПЭТ/КТ постепенно входит в клинические рекомендации, то при редких вариантах ГО убедительных данных о диагностической ценности ПЭТ/КТ на сегодняшний день нет.

Клинический материал при редких ГО накапливается в течение длительного времени, за которое происходят изменение и дополнение существующих классификаций, а также лечебных подходов. В связи с этим крайне сложно проведение рандомизированных исследований, позволяющих определить наиболее эффективную стратегию терапии. Для обобщения

и анализа клинико-лабораторных, инструментальных данных при ГО было организовано Научное общество по изучению гистиоцитозов, в которое обращаются врачи со всего мира для проведения референс-диагностики и определения подходов в лечении каждого конкретного больного с редкими вариантами ГО [29].

В настоящее время с 2014 по 2024 г. в 10 странах (Аргентина, Австрия, Канада, Чехия, Германия, Италия, Польша, Россия, Испания, США) создается Международный реестр редких гистиоцитарных заболева-

ний (International Rare Histiocytic Disorders Registry, IRHDR) (ClinicalTrials.gov, NCT02285582), который будет способствовать единой диагностике, а также сбору и анализу клинических, эпидемиологических данных, результатов лечения и данных о выживаемости пациентов [28]. Кроме этого, IRHDR может обеспечить основу для будущих клинических исследований. Это поможет в понимании этиологии данных редких заболеваний, а также в определении потенциальных терапевтических опций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tang X., Gao J., Ma Z.G. et al. Clinical and prognostic characteristics of 95 cases of Langerhans cell histiocytosis in children: a single-institute experience from 2013 to 2020. *Ann Med* 2021;53(1):1537–46. DOI: 10.1080/07853890.2021.1966085.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edn.). Eds.: S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. Lyon: IARC, 2017. 470 p.
3. Kommalapati A., Tella S.H., Durkin M. et al. Histiocytic sarcoma: a population-based analysis of incidence, demographic disparities, and long-term outcomes. *Blood* 2018;131(2):265–8. DOI: 10.1182/blood-2017-10-812495.
4. Доронин В.А., Криволапов Ю.А., Нечеснюк А.В., Пивник А.В. Гистиоцитарная саркома. Клинический случай и обзор литературы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2009;2(2):161–6. [Doronin V.A., Krivolapov Yu.A., Nechesnyuk A.V., Pivnik A.V. Histiocytic sarcoma. A clinical case and review of the literature. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice 2009;2(2):161–6. (In Russ.)].
5. Feldman A.L., Arber D.A., Pittaluga S. et al. Clonally related follicular lymphomas and histiocytic/dendritic cell sarcomas: evidence for transdifferentiation of the follicular lymphoma clone. *Blood* 2008;111(12):5433–9. DOI: 10.1182/blood-2007-11-124792.
6. Milutinovic S., Abe J., Godkin A. et al. The dual role of high endothelial venules in cancer progression *versus* immunity. *Trends Cancer* 2021;7(3):214–25. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.10.001.
7. Chen W., Lau S.K., Fong D. et al. High frequency of clonal immunoglobulin receptor gene rearrangements in sporadic histiocytic/dendritic cell sarcomas. *Am J Surg Pathol* 2009;33(6):863–73. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31819287b8.
8. Gounder M.M., Solit D.B., Tap W.D. Trametinib in histiocytic sarcoma with an activating MAP2K1 (MEK1) mutation. *N Engl J Med* 2018;378(20):1945–7. DOI: 10.1056/NEJMc1511490.
9. Shanmugam V., Griffin G.K., Jacobsen E.D. et al. Identification of diverse activating mutations of the RAS-MAPK pathway in histiocytic sarcoma. *Mod Pathol* 2019;32(6):830–43. DOI: 10.1038/s41379-018-0200-x.
10. Hornick J.L., Jaffe E.S., Fletcher C.D. Extranodal histiocytic sarcoma: clinicopathologic analysis of 14 cases of a rare epithelioid malignancy. *Am J Surg Pathol* 2004;28(9):1133–44. DOI: 10.1097/01.pas.0000131541.95394.23.
11. Chen D.B. Langerhans cell sarcoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2020;24(10):369–72. DOI: 10.4267/2042/70818.
12. Karai L.J., Sanik E., Ricotti C.A. et al. Langerhans cell sarcoma with lineage infidelity/plasticity: a diagnostic challenge and insight into the pathobiology of the disease. *Am J Dermatopathol* 2015;37(11):854–61. DOI: 10.1097/DAD.000000000000031.
13. Nakamine H., Yamakawa M., Yoshino T. et al. Langerhans cell histiocytosis and Langerhans cell sarcoma: current understanding and differential diagnosis. *J Clin Exp Hematol* 2016;56(2):109–18. DOI: 10.3960/jslr.56.109.
14. Matsukawa T., Suto K., Miyoshi H. et al. Successful treatment of an elderly Langerhans cell sarcoma patient by EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin) chemotherapy. *J Clin Exp Hematol* 2018;58(4):184–7. DOI: 10.3960/jslr.18027.
15. Zwerdling T., Won E., Shane L. et al. Langerhans cell sarcoma: case report and review of world literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(6):419–25. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000196.
16. Howard J.E.F., Dwivedi R.C., Masterson L., Jani P. Langerhans cell sarcoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2015;41(4):320–31. DOI: 10.1016/j.ctr.2015.02.011.
17. Brown R.A., Kwong B.Y., McCalmont T.H. et al. *ETV3-NCOA2* in indeterminate cell histiocytosis: clonal translocation supports
18. Wood G.S., Garcia C.F., Dorfman R.F. et al. The immunohistology of follicle lysis in lymph node biopsies from homosexual men. *Blood* 1985;66(5):1092–7.
19. Pokuri V.K., Merzianu M., Gandhi S. et al. Interdigitating dendritic cell sarcoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(2):128–32. DOI: 10.6004/jncn.2015.0020.
20. Diego C.R., Luis M., Samir D. Indeterminate dendritic cell tumor. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2019;23(11):342–44. DOI: 10.4267/2042/70612.
21. Diego C.R., Luis M., Samir D. Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2019;23(10):317–19. DOI: 10.4267/2042/70582.
22. Зейналова П.А., Павловская А.И., Валиев Т.Т. и др. Саркома из интердигтирующих дендритных клеток: клиническое наблюдение и данные литературы. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2013;6(3):318–23. [Zeynalova P.A., Pavlovskaya A.I., Valiev T.T. et al. Sarcoma from interdigitating dendritic cells: clinical observation and literature data. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* = Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice 2013;6(3):318–23. (In Russ.)].
23. Jiang X.N., Zhang Y., Xue T. et al. New clinicopathologic scenarios of EBV+ inflammatory follicular dendritic cell sarcoma: report of 9 extrahepatosplenic cases. *Am J Surg Pathol* 2021;45(6):765–72. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001632.
24. Sasaki M., Izumi H., Yokoyama T. et al. Follicular dendritic cell sarcoma treated with a variety of chemotherapy. *Hematol Oncol* 2017;35(4):905–8. DOI: 10.1002/hon.2364.
25. Diego C.R., Luis M., Samir D. Fibroblastic reticular cell tumor. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2020;24(3):140–1. DOI: 10.4267/2042/70680.
26. Goto N., Tsurumi H., Takami T. et al. Cytokeratin-positive fibroblastic reticular cell tumor with follicular dendritic cell

- features: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2015;39(4):573–80.
DOI: 10.1097/PAS.0000000000000362.
27. Martel M., Sarli D., Colecchia M. et al. Fibroblastic reticular cell tumor of the spleen: report of a case and review of the entity. *Hum Pathol* 2003;34(9):954–7.
DOI: 10.1016/S0046-8177(03)00399-X.
28. The Hospital for Sick Children. International Rare Histiocytic Disorders Registry (IRHDR). In: *ClinicalTrials.gov* [Internet] (cited 2021 November 05).
NLM Identifier: NCT02285582. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02285582?view=record>.
29. Emile J.F., Abal O., Fraïtag 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.

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, О.Д. Гурьева, А.И. Павловская: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

T.T. Valiev, O.D. Gurieva, A.I. Pavlovskaya: concept and design development, article writing, review of publications on the article topic, data collection and analysis, scientific article editing, final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

А.И. Павловская / A.I. Pavlovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6300-0062>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.