

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.007

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.007

30例高危多系统性朗格汉斯细胞组织细胞增生症的 临床病理特征并文献复习

刘玉洁¹, 刘炜¹, 陶箐², 张红梅¹, 赵丽颖¹, 何楠², 李慧霞¹

(郑州儿童医院, 郑州大学附属儿童医院 1. 血液肿瘤科; 2. 病理科, 郑州 450000)

[摘要] 目的: 探讨高危型多系统朗格汉斯细胞组织细胞增生症(multi-system Langerhans cell histiocytosis, MS-LCH)的临床特点、病理表现及其对LCH-III方案的治疗反应。方法: 分析郑州儿童医院30例高危型MS-LCH患儿的临床资料、病理学表现和化疗反应, 所有接受治疗患儿采用LCH-III化疗方案。结果: 30名患儿中, 男17名(56.7%), 女13名(43.3%), 年龄1 d~12岁(中位1岁3个月), 临床表现有发热、皮疹、贫血、肝脾肿大、淋巴结肿大、骨质破坏等, 免疫组织化学检查提示阳性表达CD1α+, S-100+, LCH-III方案化疗结束后有效率(完全缓解+好转)为92.6%(25/27)。结论: MS-LCH临床表现复杂, 诊断须依赖组织病理学检查, LCH-III化疗方案有效率较高。

[关键词] 多系统朗格汉斯细胞组织细胞增生症; 儿童; 高危; 临床特点

Clinicopathological features and literature review of 30 cases of high-risk multi-system Langerhans cell histiocytosis in children

LIU Yujie¹, LIU Wei¹, TAO Jing², ZHANG Hongmei¹, ZHAO Liying¹, HE Nan², LI Huixia¹

(1. Department of Hematology and Oncology; 2. Department of Pathology, Children's Hospital of Henan Province, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract **Objective:** To study the clinical and histopathological characteristics, diagnostic criteria and therapeutic effect to the LCH-III protocol of high-risk multi-systematic Langerhans cell histiocytosis in children. **Methods:** Clinical and pathological features were studied in 30 cases of high-risk multi-system Langerhans cell histiocytosis with review of the literatures. All treated patients were treated on the LCH-III protocol. **Results:** There were 17 males (56.7%) and 13 females (43.3%). The youngest was 1 day and the oldest was 12 years, the median age was 1 year and 3 months. The clinical symptoms included fever, skin eruption or anemia, with infiltrative lesion of liver, spleen, lymph node, bone and hematopoietic system. Immunohistochemical staining showed that the histiocytes were positive for CD1α and S-100. The effective rate was 92.6% when the LCH-III protocol was finished. **Conclusion:** Multi-system Langerhans cell histiocytosis

收稿日期 (Date of reception): 2018-08-06

通信作者 (Corresponding author): 李慧霞, Email: lihuixia1972@163.com

presents complex clinical symptoms. The diagnosis should be confirmed by histopathological examination of biopsy. The LCH-III protocol could obtain great effective rate.

Keywords multi-system Langerhans cell histiocytosis; children; high-risk; clinical characteristics

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis, LCH)是一种罕见的树突细胞和网状细胞系统增生性疾病,多发生于儿童,婴儿多见^[1]。根据累及系统,可分为单系统LCH(single system LCH, SS-LCH)及多系统LCH(multi system LCH, MS-LCH)。MS-LCH患儿若存在危险器官受累病情更为复杂,临床表现差异较大。本报告30例儿童高危型多系统性LCH,分析其临床资料,探讨该病的临床表现、病理表现、对LCH-III化学药物治疗(以下简称化疗)方案治疗反应并复习相关治疗方案。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析自2013年3月至2017年2月经郑州儿童医院确诊为初治高危型MS-LCH的患儿30例,总结相关临床病理表现特点以及对LCH-III化疗方案的反应。本次回顾性研究中患者及其家属均签署知情同意书,且研究经郑州儿童医院医学伦理

委员会批准。

1.2 诊断与分型

根据2009年国际组织细胞协会发布的《朗格汉斯细胞组织细胞增生症评估及治疗指南》诊断标准^[2],患儿均经病理(可见典型朗格汉斯细胞)、免疫组织化学(CD1a⁺或Langerin⁺)明确诊断。MS-LCH指有2个或以上脏器或系统受累^[3],存在危险器官受累为高危组,根据国际组织细胞协会的定义,危险器官包括肝、脾、造血系统及肺(表1)^[4]。

1.3 治疗反应评价标准

按照国际组织细胞协会1990年疗效标准^[5]进行评价:完全缓解(没有任何疾病征象,所有症状和体征均恢复正常)、好转(疾病缓解但仍存在病变,症状体征好转但未完全恢复,且无新病变)、中间反应(某些病变好转但出现其他新发损害或无变化)、疾病进展(疾病活动进展)和复发(疾病缓解阶段,疾病再度发作或反复发作)。

表1 MS-LCH 患儿危险器官受累的定义

Table 1 Definition of risk organ involvement in children with MS-LCH

危险器官	定义
造血系统(伴或不伴骨髓受累 ^a)	满足以下 ≥ 2 项: 1)贫血, Hb < 100 g/L, 婴儿 < 90 g/L(除外其他原因,如缺铁性贫血)。2)白细胞计数 $< 4.0 \times 10^9$ /L。3)血小板计数 $< 100 \times 10^9$ /L
脾	肋缘下2 cm以上(锁骨中线), 超声证实
肝	满足一下 ≥ 1 项: 1)肋缘下3 cm以上(锁骨中线), 超声证实。2)肝功能受损(如胆红素升高,或低蛋白血症 < 55 g/L,或低白蛋白血症 < 25 g/L,或肝酶升高、水肿、腹腔积液)。3)肝组织病理证实
肺	肺部CT或肺部活检病理证实

^a骨髓受累指骨髓涂片上CD1a阳性,噬血细胞多见于疾病进展期。

^aBone marrow involvement is defined as demonstration of CD1a positive cells on bone marrow smears. Hemophagocytosis may be prominent in severe progressive cases.

2 结果

2.1 临床表现

患儿30例,男17例(56.7%),女13例(43.3%),年龄1 d~12岁(中位1岁3个月),其中2岁以下患儿20例(67.7%)。临床表现有发热13例(43.3%),皮疹

14例(46.7%),累及呼吸系统13例(43.3%),骨骼改变21例(70.0%),累及造血系统22例(73.3%),肝脾肿大18例(60.0%),淋巴结肿大14例(46.7%),耳部病变4例(13.3%),累及垂体3例(10.0%),局部肿物12例(40.0%),累及消化系统3例(10.0%,表2)。

总结患儿表现:累及皮肤多表现为脂溢性红

色湿疹样皮疹, 鲜红色至暗红色, 消退后伴色素脱失斑, 大小多为粟粒样(图1, 2)。累及呼吸系统表现为呼吸促、咳嗽、胸痛, 严重者可发生肺气肿及呼吸衰竭, 肺部影像学检查可见肺野透光度减低, 磨玻璃样、网格状改变, 双肺各叶泡性气肿、多发囊状无肺组织透亮影、点状或片状密度增高影、结节影(图3), 肺功能检查多为阻塞性通气障碍。骨骼受累可表现为跛行、局部疼痛、颅骨缺损, CT检查可见溶骨性改变, 可见于颅骨(图4)、扁骨、长骨及脊椎, 此次研究21名骨骼受累患儿中15名(71.4%)累及颅骨。侵犯造血系统多表现贫血、血小板减少、白细胞减低, 以贫血最为多见。肝脾受累可出现肿大或功能异常(多指肝功能)。累及淋巴结可导致肿大, 多发生于颌下、颈部、腹股沟。耳部受累多出现中耳炎、溢脓、渗液或渗血。垂体病变可导致多尿、生长发育迟

缓, MRI检查则可见垂体柄增粗并明显强化。肉芽肿多发于皮肤、头部、外耳、眼眶、长骨一端。消化系统受累可表现为腹泻、水样便、便血, 肠镜下见溃疡性改变。

2.2 病理表现

30例患儿确诊依靠典型病变部位的病理活检, 均可见典型朗格汉斯细胞(图5)。免疫组织化学特点: 30名患儿均表现CD1 α +(100%), S-100+(100%)(图6, 7), 25例Langerin+(83.3%), 24例CD68+(80.0%), 20例CD163+(66.7%)。

2.3 BRAF 基因检测

仅有7名患儿进行相关BRAF基因V600E突变检测, 3名(42.9%)阳性。

表2 LCH-III治疗方案(危险器官受累MS-LCH)

Table 2 LCH-III treatment plan for risk organ positive MS-LCH

药物	剂量/(mg·m ⁻² ·d ⁻¹)	给药方式	时间(共52周)
诱导治疗			
泼尼松	40	口服	1~6周为诱导治疗, 7~12周为强化疗程
长春新碱	1.5	静脉推注	4周, 两周逐渐减停; 第7~12周, 每周第1~3天口服
氨甲蝶呤	500	静脉推注	1~12周的每周第1天应用
维持治疗*			
泼尼松	40	口服	第1, 3, 5, 7, 9周的第1天
长春新碱	1.5	静脉推注	13~52周
6-巯基嘌呤	50	口服	自第13周起, 每3周1循环, 第1周的1~5 d
氨甲蝶呤	20	口服	自第13周起, 每3周1循环, 第1周的第1天
			自第13周起, 每晚口服
			自第13周起, 每周第1天

*经6周诱导治疗完全缓解患儿可直接进入维持治疗。

*Patients who completely relieved at week 6 can enter the continuation therapy directly.



图1 颈部皮疹

Figure 1 Rash on the neck



图2 躯干皮疹

Figure 2 Rash on the trunk

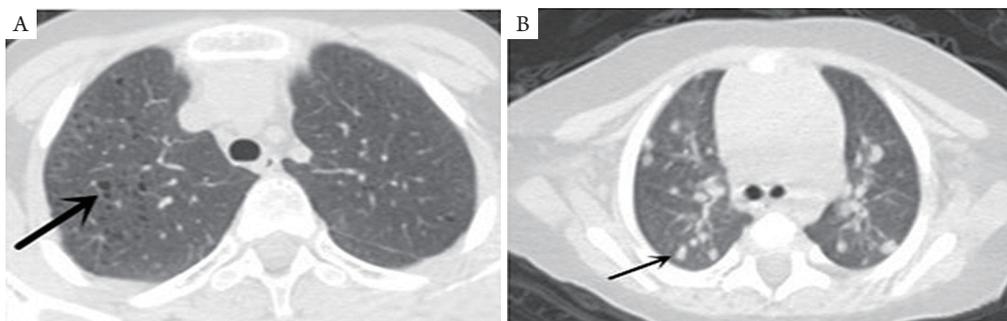


图3 胸部CT扫描

Figure 3 Chest CT scan

(A)泡性气肿(箭头示); (B)高密度结节影(箭头示)。

(A) Bullous emphysema (arrow); (B) High density nodule shadow (arrow).

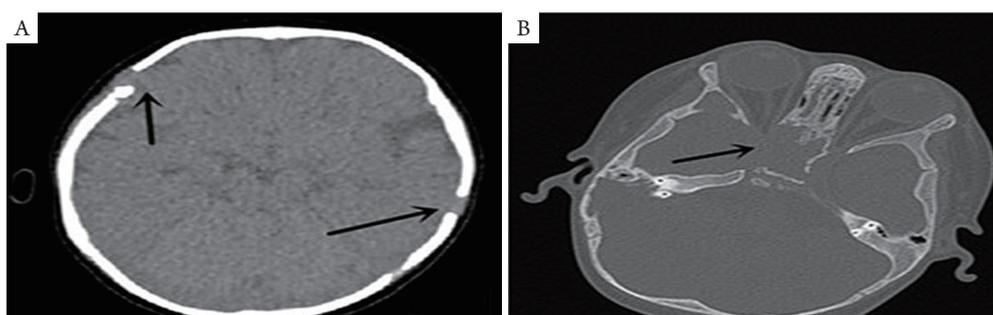


图4 头部CT扫描

Figure 4 Head CT scan

(A)颅骨缺损(箭头示); (B)蝶骨缺损(箭头示)。

(A) Skull defect (arrow); (B) Sphenoid defect (arrow).

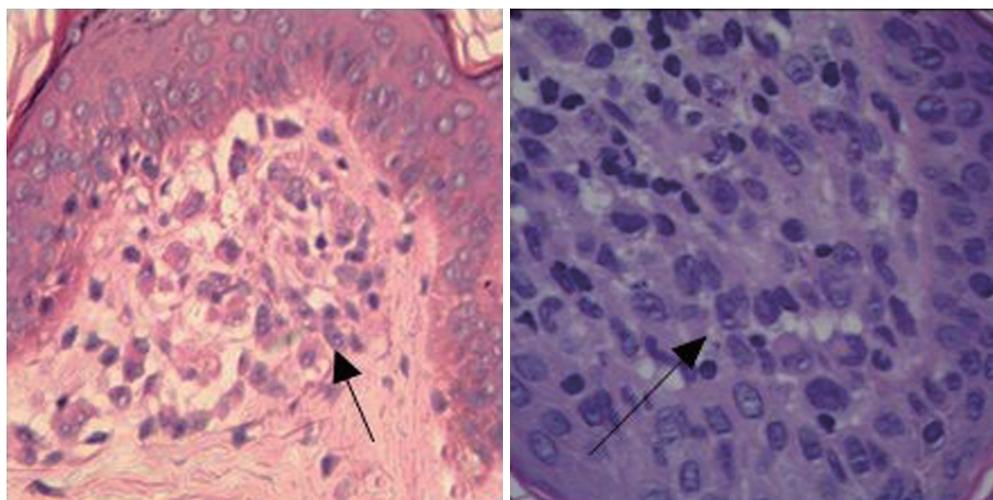


图5 典型朗格汉斯细胞(箭头示; HE, $\times 100$)

Figure 5 Typical Langerhans cells (arrow; HE, $\times 100$)

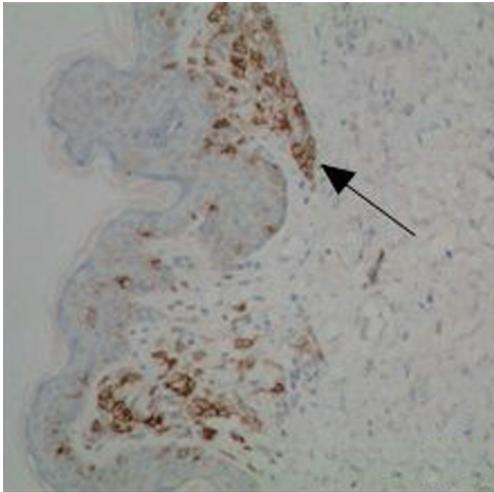


图6 免疫组织化学CD1a阳性($\times 40$)

Figure 6 Immunohistochemistry staining showing CD1a positive ($\times 40$)

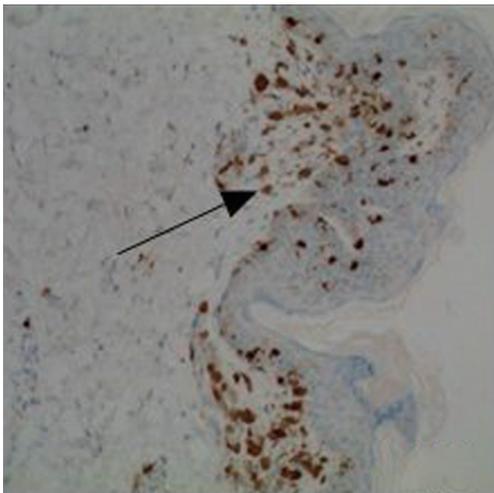


图7免疫组织化学S-100阳性($\times 40$)

Figure 7 Immunohistochemistry staining showing S-100 positive ($\times 40$)

2.4 治疗与化疗反应

2.4.1 治疗

2名患儿放弃治疗(均为男性, 年龄分别为1, 2 d), 1名患儿(2岁7个月, 女性)入院时即有明显肺部感染, 化疗开始前出现呼吸衰竭, 后抢救无效死亡, 余27名患儿在其家长知情同意下均采用目前应用广泛的LCH-III治疗方案^[6], 因国内缺乏长春花碱, 予以长春新碱代替, 具体方案如表3, 且在此基础上实施个体化治疗, 适当调整药物剂量、化疗时间及用药间隔, 并在化疗同时予以支

持治疗: 1)口服复方磺胺甲噁唑片预防卡氏肺孢子虫; 2)必要时输注红细胞、血小板等血制品; 3)中性粒细胞减少时可酌情应用粒细胞集落刺激因子。12例存在肿物的患儿接受化疗前行肿物切除治疗。

2.4.2 化疗反应

最后观察截止日期为2018年1月31日。52周化疗结束时, 27名高危MS-LCH患儿中总有效率(完全缓解+好转)为92.6%(25/27), 化疗过程中检测血常规、肝肾功能, 监测身高、体重等, 无特殊不适; 1名患儿(1岁1个月, 女)诱导治疗呈中间反应(1/27, 3.7%), 原有症状好转, 但新发肉芽肿, 采取二线治疗方案后, 症状较前减轻, 目前治疗仍在继续; 1名患儿(1岁6个月, 女)复发(1/27, 3.7%), 检测BRAFV600E基因为阳性, 现进行相关基因靶向治疗, 治疗效果处于观察中。

27名患儿在化疗过程共出现呼吸道感染9例(33.3%), 骨髓抑制4例(14.8%), 予以对症治疗均可缓解。27名患儿未发生与化疗相关死亡事件。

表3 30例危险器官受累MS-LCH患儿临床表现汇总

Table 3 Clinical characteristics of 30 cases of risk organ positive MS-LCH

临床特征	n	构成比 /%
性别		
男	17	56.7
女	13	43.3
年龄 / 岁		
≤ 2	20	66.7
>2	10	33.3
累及部位		
血液系统	22	73.3
骨骼	21	70.0
肝脾	18	60.0
淋巴结	14	46.7
呼吸系统	13	43.3
耳	4	13.3
垂体	3	10.0
消化系统	3	10.0

3 讨论

LCH是一组病因不明的朗格汉斯细胞增生为主要病理改变的疾病,目前多认为病变组织中的朗格汉斯细胞来源于骨髓而非皮肤^[7]。MS-LCH病情复杂且进展快,根据是否累及危险脏器如造血系统、肝脾、肺,又分为高危组及低危组,危险脏器受累是MS-LCH重要预后因素^[8]。

LCH临床表现多样,其中皮肤受累可表现为脂溢性红色湿疹样皮疹、外耳渗液等;骨骼表现为骨质破坏、骨痛、肿胀、病理性骨折,累及部位以颅骨为主^[8-9]。本研究中骨骼病变患儿以颅骨改变多见(71.4%),与上述报道相符;肺部受累可表现为咳嗽、胸痛、呼吸困难,造血系统受累可表现为贫血、白细胞减低、血小板减少,此外可出现肝脾、淋巴结肿大、发热、多尿、类似消化道溃疡等症状。临床诊断难度较大,需注意与其他疾病鉴别,如婴幼儿湿疹、脂溢性皮炎、噬血细胞综合征、传染性单核细胞增多症、急性白血病、肺含铁血黄素沉着症等。

LCH发病机制及病因尚不清楚,目前多认为该病发病与病毒感染有关,如EB病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒或人类免疫缺陷病毒等^[10];关于LCH的本质是炎症还是肿瘤存在质疑,早在2010年,LCH患者中BRAF基因突变现象就已开始得到重视,2014年Bubolz等^[11]国外学者对29篇文献进行荟萃分析,发现653例样本中,LCH的BRAF V600E癌基因点突变率高达48.5%,且发现该基因突变强度与CD1 α 染色阳性之间存在显著联系。随后,Berres等^[7]提出病变组织中BRAF V600E表达多提示难治性LCH,且循环细胞中的BRAF V600E表达也与LCH患者的疾病严重程度有关。2016年,Héritier等^[12]对315位患者分析后发现:BRAF V600E在危险器官受累的MS-LCH患者中表达的阳性率为87.8%,该基因突变的患者表现出对一线治疗方案明显的耐药(21.9%),且5年内复发率(42.8%)较高。总结以上研究,较高的癌基因点突变率为进一步探讨LCH肿瘤本质、明确更多诊断标准、提供新的临床分型方法及拓展靶向治疗手段指明了方向。

LCH诊断多依赖临床表现特点,确诊需病理支持。2009年国际组织细胞协会发布的《朗格汉斯细胞组织细胞增生症评估及治疗指南》中最新的确诊条件为病变组织可发现朗格汉斯细胞,且CD1 α 和/或Langerin(CD207)染色阳性。有研究^[13]

证实:Langerin阳性表达表明Birbeck颗粒的存在,二者确诊意义相同,故以往确诊指标中“电镜检查病变细胞内含Birbeck颗粒”已不再应用。

目前MS-LCH治疗方法仍以化疗为主,其中LCH-III方案应用广泛,此次入组患儿均采用该治疗方案,初治有效率较高,考虑与以下因素有关:1)患儿病变累及多系统,临床表现较典型,指导诊断方向,早期完善病理活检以确诊,即早诊断;2)患儿家长依从性较高,明确病情后,在知情同意下,迅速实施化疗,过程配合,护理得当,即早治疗;3)化疗方案个体化,在实施LCH-III方案基础上,根据患儿年龄、累及部位、化疗是否耐受及相关并发症等情况,适当调整化疗药物剂量、化疗时间等。

近年来MS-LCH治疗方法明显拓展,除了应用广泛的化疗,基因靶向治疗、骨髓造血干细胞移植治疗(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)等也逐渐得到应用。治疗方案多样化显著改善了患儿的预后情况。

对于初治的MS-LCH患者,化疗是目前首选治疗方法。针对初治MS-LCH,国际组织细胞协会进行了3项国际前瞻性研究-LCH-I(1991—1995)、LCH-II(1996—2000)、LCH-III(2001至今),其中LCH-I发现泼尼松联合长春新碱和泼尼松联合依托泊苷两种治疗方案差异无统计学意义,而LCH-II显示泼尼松、长春新碱基础上加用依托泊苷加强化疗能降低高危MS-LCH病死率^[14],研究发现患儿病死率更多取决于早期诱导治疗反应^[3,15-16]。最初6周的初治效果是评价预后的重要因素^[14],国际组织细胞协会认为,对于6周诱导方案后评价效果不佳者,给予2次诱导方案治疗是LCH-III疗效优于LCH-II的主要原因^[8]。目前的LCH-III研究结果显示,无危险器官受累的MS-LCH患者5年生存率达100%,存在危险器官受累的患儿也可达84%^[6]。除此之外的化疗方案还有日本LCH学组的JLSG-96/JLSG-02和欧洲的DAL-HX83/DAL-HX90,有研究发现,改良DAL-HX83/90方案和LCH-III方案的近远期疗效相仿,均可获得与国外研究近似的有效率及生存率^[17]。

LCH存在较高的癌基因点突变率,尤其以BRAF V600E基因为主,在超过50%的儿童LCH患者中,可发现BRAF V600E基因突变。虽然BRAF基因突变与LCH患者的年龄、临床表现、分型之间的关系尚不明确,但基于该基因突变的靶向治疗已逐渐取得成效。2012年国外报道了3例存在

BRAF基因突变的合并Erdheim-Chester病的难治性LCH, 在应用BRAF基因突变抑制剂威罗菲尼后, 取得较好治疗效果^[18]。2016年首都儿科研究所附属儿童医院报道了2例复发难治性朗格汉斯细胞组织细胞增生症患儿应用索拉非尼治疗后症状缓解、病情得到控制^[19]。对于存在BRAF基因突变的难治性LCH患儿, 应用BRAF基因突变抑制药成为有效治疗方案又一选择。

骨髓造血干细胞移植治疗适合于伴有危险器官受累的难治性LCH, 分为清髓造血干细胞移植与非清髓造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen, RIC-SCT), 后者为减低预处理剂量的骨髓造血干细胞移植。国外一项研究^[20]对接受HSCT治疗的87名危险器官受累的MS-LCH患者进行分析后发现: RIC-SCT较清髓造血干细胞移植有较高生存率(73% vs 25%), 但3年生存率并无明显改善(71% vs 77%), 且存在较高复发率(28% vs 8%, $P=0.02$), 接受RIC-SCT后复发的患者后续需进行化疗处理, 相关并发症的预防及治疗同样是临床工作中一大难题, 尽管如此, HSCT仍是难治性LCH的最佳治疗选择。

综上所述, 高危型MS-LCH临床表现多样、病情复杂, 病理诊断为确诊金标准, 应早诊断、早治疗, 化疗仍为首选治疗方案, 化疗过程须兼顾并发症的处理, LCH-III治疗方案安全性较高, 且可获得较高有效率, 值得临床推广。对于难治性MS-LCH, 二线治疗仍在不断研究拓展之中。

参考文献

- 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.
- Histiocyte Society. Langerhans cell histiocytosis evaluation and treatment guideline[R/OL]. <http://www.heamatologie-amc.nl/odijk/bijlagen>. [April, 2009].
- Minkov M. Multisystem Langerhans cell histiocytosis in children: current treatment and future directions[J]. *Paediatr Drugs*, 2011, 13(2): 75-86.
- Grana N. Langerhans cell histiocytosis[J]. *Cancer Control*, 2014, 21(4): 328-334.
- 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 248-253.
ZHANG Zhinan, SHEN Ti. Diagnosis and therapy criterion of blood diseases[M]. 3rd ed. Beijing: Science Press, 2007: 248-253.
- 高怡瑾. 朗格罕斯细胞组织细胞增生症现代临床研究进展[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2014, 19(5): 225-229.
GAO Yijin. Advances in modern clinical research on Langerhans cell histiocytosis[J]. *Journal of China Pediatric Blood and Cancer*, 2014, 19(5): 225-229.
- Berres ML, Lim KP, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(4): 669-683.
- 吴方方, 高怡瑾, 潘慈, 等. 儿童多脏器受累朗格汉斯细胞组织细胞增生症131例临床研究[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(5): 349-353.
WU Fangfang, GAO Yijin, PAN Ci, et al. Clinical study of 131 children with multi-system Langerhans cell histiocytosis[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2016, 54(5): 349-353.
- 赵曼丽, 朱坤, 杨敏, 等. 67例儿童朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床病理分析[J]. *临床医学工程*, 2015, 22(9): 1158-1159.
ZHAO Manli, ZHU Kun, YANG Min, et al. Langerhans cell histiocytosis in children: A clinical pathologic study of 67 cases[J]. *Clinical Medical & Engineering*, 2015, 22(9): 1158-1159.
- 赵曼丽, 朱坤, 杨敏, 等. 儿童多系统朗格汉斯细胞组织细胞增生症8例临床病理分析[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(6):1033-1037.
ZHAO Manli, ZHU Kun, YANG Min, et al. Multi-system Langerhans cell histiocytosis in children: a clinicopathologic study of 8 cases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2015, 35(6): 1033-1037.
- Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A, et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12): 4060-4070.
- 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 3023-3030.
- Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules[J]. *Immunity*, 2000, 12(1): 71-81.
- 张珍, 余红. 多系统累及朗格汉斯细胞组织细胞增生症治疗进展[J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(12): 1191-1193.
ZHANG Zhen, YU Hong. New advances in the treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis[J]. *Journal of Clinical Pediatrics*, 2014, 32(12): 1191-1193.
- Gadner 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.
- Gadner 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.

17. 蒋俊晔, 高怡瑾, 王宏胜, 等. 82例朗格罕斯细胞组织细胞增生症临床分析[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2014, 19(1): 21-25.
JIANG Junye, GAO Yijin, WANG Hongsheng, et al. Analysis of 82 children with langerhans cell histiocytosis[J]. Journal of China Pediatric Blood and Cancer, 2014, 19(1): 21-25.
18. Haroche J, Cohenaubart F, Emile JF, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation[J]. Blood, 2013, 121(9): 1495-1500.
19. 曹静, 刘嵘, 李君惠, 等. 应用索拉非尼单药治疗复发难治性朗格汉斯细胞组织细胞增生症2例及文献复习[J]. 中国医刊, 2016, 51(7): 71-74.
CAO Jing, LIU Rong, LI Junhui, et al. Application of sorafenib monotherapy in the treatment of relapsed and refractory Langerhans cell histiocytosis: A report of 2 cases and literature review[J]. Chinese Journal of Medicine, 2016, 51(7): 71-74.
20. Veys PA, Nanduri V, Baker KS, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning[J]. Br J Haematol, 2015, 169(5): 711-718.

本文引用: 刘玉洁, 刘炜, 陶箐, 张红梅, 赵丽颖, 何楠, 李慧霞. 30例高危多系统性朗格汉斯细胞组织细胞增生症的临床病理特征并文献复习[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(10): 2094-2101. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.007

Cite this article as: LIU Yujie, LIU Wei, TAO Jing, ZHANG Hongmei, ZHAO Liying, HE Nan, LI Huixia. Clinicopathological features and literature review of 30 cases of high-risk multi-system Langerhans cell histiocytosis in children[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(10): 2094-2101. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.10.007