

GHID DE DIAGNOSTIC SI TRATAMENT IN BOALA ROSAI DORFMAN

Introducere

Boala Rosai-Dorfman este o boala histiocitara rara, caracterizata prin acumularea de histiocite la nivelul ganglionilor limfatici si/sau la nivelul tesuturilor extranodale.

Prezentarea clinica clasica este reprezentata de adenopatie laterocervicala bilaterala importanta, nedureroasa, insotita de simptome constitutionale (febra) si cresterea markerilor inflamatori. Afectarea extranodala este frecventa (43%), interesand pielea, tesuturile moi, tractul respirator superior, oasele, orbita, sistemul nervos central si glandele salivare. Uneori determinarile extranodale sunt mai importante decat cele ganglionare.

Etiologia este necunoscuta, dar identificarea mutatiilor clonale ale caili MAPK/ERK in unele cazuri sustine prezenta unei componente neoplazice la unii pacienti.

Evolutia clinica este variabila, existand forme cu evolutie autolimitata, cronica, forme cronice cu recaderi si foarte rar forme agresive. Desi remisiunile spontane sunt frecvente, exista cazuri care necesita interventie terapeutica, in functie de extensia bolii (numarul si tipul determinarilor extraganglionare) si severitatea afectarii organelor interesate.

Histopatologic, aspectul distinctiv este prezenta de limfocite sau alte celule inflamatorii intacte in citoplasma histiocitelor mari, aspect denumit emperipolesis.

Imunofenotipic histiocitele sunt S100 pozitive, CD38 pozitive si CD1a negative.

Incidență și epidemiologie

Boala RD poate aparea la orice varsta dar este mai frecventa la copii si adolescentii tineri, mediana varstei este 20 de ani si predomina la sexul masculin si este mai frecventa la populatia din Africa.

Incidenta bolii RD nu este cunoscuta cu exactitate, in lipsa studiilor epidemiologice, avand in vedere ca este o boala rara. Prevalenta estimata este de aproximativ 5 cazuri la 1 000 000 locuitori.

Incadrare si clasificare

Conform clasificarii Organizatiei Mondiale a Sanatatii si a Consensului International a neoplaziilor hematopoietice boala Rosai Dorfman este o neoplazie histiocitara, datorita identificarii mutatiilor clonale in o parte dintre cazuri (de exemplu mutatii ale caili MAPK/ERK).

Conform clasificarii Societatii de Histiocitoza revizuita in 2016, boala Rosai Dorfman se incadreaza in grupa R a histiocitozelor. Important de precizat este faptul ca boala Rosai-Dorfman cutanata este considerata entitate distincta si se incadreaza in grupa C a histiocitozelor.

RDD este o entitate heterogena care poate aparea ca entitate distincta sau asociata bolilor autoimune, congenitale sau neoplazice.

Histiocyte Society's 2016 revised classification (R grup)

- Boala RDD familiala
- Boala RDD clasica nodala
 - Fara sindrom IgG4
 - Asociata cu IgG4
- Boala RDD extranodala:
 - RDD osoasa,
 - RDD a SNC fara sindrom IgG4
 - RDD a SNC asociata cu IgG4
 - RDD cu afectarea unui singur organ altul decat ggl, piele, SNC fara sindrom IgG4
 - RDD cu afectarea unui singur organ altul decat ggl, piele, SNC asociat cu IgG4
- Boala RDD asociata neoplaziei
- Boala RDD asociata bolilor autoimune
- Boala RDD necalsificabila

Boli asociate cu RDD

Afectiuni congenitale

- Histiocitoza familiala (histiocitoza Faisalabad)
- Sindrom H
- Dermatoza pigmentara cu diabet insulinonecesitant
- Sindrom limfoproliferativ tip I (afectiune genetica rara cauzata de mutatii ale genei FAS ce determina apoptoza limfocitelor)

Afectiuni neoplazice

- Limfom Hodgkin
- Limfoame nonHodgkin
- Sindroame mielodisplazice
- Posttransplant medular in leucemia acuta
- Sarcomul cutanat cu celule clare
- Histiocitoze incadrate in grupul L
- Histiocitoze maligne

Pentru diagnosticul de RDD asociat neoplazia este necesara identificarea morfologica tipica pentru RDD in > 10% din proba analizata, un procent mai mic reprezentand un proces reactiv si nu o entitate distincta.

Afectiuni autoimune – RDD coexista in 10% din cazuri

- Lupus eritematos sistemic
- Artrita idiopatica juvenila
- Anemia hemolitica autoimuna

Boala RD asociata IgG4

Unele forme extranodale, cum sunt cele care intereseaza ficatul, plamanii sau colonul asociaza un procent crescut de plasmocite IgG4+. Nu exista dovezi clare care sa sustina mecanisme patogenice similare ale celor doua entitati, RDD si sindromul IgG4 (boala inflamatorie cronica mediata imun). In RDD numarul de plasmocite IgG4 este mai redus iar raportul IgG4/IgG este sub 40% comparativ cu sindromul IgG4.

Evaluarea initiala

Anamneza:

- Simptome constitutionale: febra, transpiratii nocturne, astenie fizica
- Istoric de boli autoimune, neoplazice
- Tulburari de vedere, durere retroorbitara, obstructie nazala, epistaxis, ulceratii orale
- Manifestari cardiovasculare: dispnee, ortopnee
- Manifestari pulmonare: tuse, dispnee
- Manifestari GI: dureri abdominale, constipatie
- Manifestari renale: hematuria, dureri lombare
- Manifestari musculoscheletale: dureri osoase
- Manifestari cutanate: rash, prurit
- Manifestari endocrine: polidipsie/poliurie
- Manifestari neurologice: cefalee, convulsii, tulburari de mers, tulburari sensotiv, deficit de auz, dureri lombare noi sau focale.

Examen clinic

- Adenopatii laterocervicale importante, ulceratii orale, hipertrofie amigdaliana
- Cardiovascular: HTA, puls neregulat, cardiomegalie, sufluri
- Pulmonar: raluri, reducerea AMR, adenopatii axilare, noduli mamari
- Cutanat: noduli, papule sau placi
- Abdominal: formatiuni palpabile in flancuri, hepatosplenomegalie, adenopatii inghinale
- Genital: formatiuni tumorale testiculare
- Musculoscheletal: tumori osoase
- Neurologic: paralizii de nervi cranieni, disartrie, hemipareza

Investigatii paraclinice

- VSH crescuta
- HLG completa – leucocitoza cu monocitoza, anemie
- Reticulocite, test Coombs, haptoglobina
- Analize uzuale, evaluarea functiei hepatice, renale
- Teste de coagulare Acid uric, LDH seric
- Feritina serica crescuta
- Hipergamaglobulinemie
- Panel boli autoimune in cazul suspiciunii clinice: FR, ANA, Hla-B27
- Biopsie osteomedulara in cazul in care exista citopenii periferice
- Investigatii imagistice: PET-CT, CT, RMN, ecografie in functie de caz

- NGS – mutatii KRAS, MAP2K1 in cazurile severe sau refractare
- Punctie lombara in cazul leziunilor cerebrale inaccesibile biopsiei: identificarea histiocitelor cu emperipolesis in LCR in RDD
- Pentru cazurile cu leziuni cutanate testare pentru PDGFR- α/β and c-kit

Diagnostic pozitiv

Consensul Societatii de Histiocitoza subliniaza importanta abordarii multidisciplinare si recomanda coroborarea datelor clinice, imagistice si morfopatologice/IHC pentru diagnosticul pozitiv.

Investigatiile imagistice

Sunt utile pentru stabilirea extensiei bolii si biopsia ghidata in scop diagnostic. CT si MRI cu substanta de contrast sunt investigatiile standard pentru evaluarea determinarilor ganglionare si extraganglionare, in special cele localizate la nivelul capului, gatului, SNC si osoase. Leziunile tipice sunt bine delimitate, cu aspect omogen. Leziunile osoase sunt de tip osteolitic, fara lizereu de osteocondensare.

PET-CT detecteaza leziunile metabolic active si evalueaza extensia bolii, in special in cazurile multifocale sau extraganglionare, sistemice, inclusiv leziunile fara corespondent lezional CT sau RMN. PET-CT ul nu poate diferentia RDD de alte afectiuni averse FDG (limfoame, infectii...), diagnosticul de certitudine necesitand examenul histopatologic si IHC al unei leziuni PET pozitiva si examene moleculare.

Investigatii imagistice recomandate

Toate cazurile

PET/CT

Cazuri selectate in functie de simptome si organul afectat

CT sinusuri cu substanta de contrast

RMN orbita/cerebral cu substanta de contrast

RMN coloana cu substanta de contrast

HRCT pulmonar

Teste ventilatorii

Ecografie tiroidiana

Ecografie testiculara

Examen histopatologic si IHC

Biopsia tisulara este obligatorie pentru diagnostic. Atunci cand este posibil, din piesa de biopsie osoasa se recomanda pastrarea unei probe nedecalcificata pentru eventuale teste moleculare, intrucat decalcifierea compromite calitatea ADN ul. Examenul histopatologic al piesei de biopsie (ganglionara sau extraganglionara accesibila sau simptomatice) identifica prezenta celulelor histiocitare, mari, cu emperipolesis (prezenta in citoplasma histiocitelor de limfocite, neutrofile, plasmocite intacte) inconjurate de un infiltrat reactiv inflamator. Acest aspect este caracteristic dar nu si in totalitate specific.

IHC histiocitele sunt pozitive pentru S100, CD68, CD163 si negative pentru CD1a.

Expresia OCT2 si Cyclin D1 are specificitate inalta pentru RDD, in special in cazurile extranodale sau atipice si este utila pentru diferentierea de LCH si ECD. OCT este pozitiv in 97-100% dintre cazurile de RDD, negativa in SCD si histiocitoza reactiva sau limfadenita granulomatoasa si pozitiv numai in 5-10% dintre cazurile de LCH. Cyclin D1 este pozitiva in 86-100% din cazurile de RDD, rara sau absenta in histiocitozele reactive si nu este caracteristica pentru LCH si ECD. In concluzie OCT si Cyclin D1 pozitive prezinta sensibilitate inalta si este utila in diferentierea RDD de alte histiocitoze.

Profilul imunofenotipic si diferentierea RDD de LCH si ECD.

Markerul IHC	RDD	LCH	ECD
CD68	+	+	+
CD163	+/- 10%	-/+ 5-10%	+
Cyclin D1	+	+	+
S100	+	+	-/+ 20-30%
OCT2	+	-/+ 5-10%	-
Factor XIIIa	-/+ 30%	-	+
CD1a	-	+	-
CD207/langerin	-	+	-
ZBTB46	-	+	-

Biologie moleculara

Testarea moleculara (NGS) pentru mutatii ale caii MAPK/ERK (ex. KRAS, NRAS, MAP2K1) este recomandata in cazuri selectate, in special in cazurile care necesita terapie tintita (boala multifocala, refractara...), dar nu este obligatorie pentru diagnosticul pozitiv.

Mutatii somatice ale caii MAPK (mitogen-activated protein kinase), in mod particular KRAS si MAP2K1 (MEK1). Sunt identificate in aproximativ 30-50% dintre cazuri, se exclud reciproc si demonstreaza faptul ca proliferarea este una neoplazica, clonala si nu reactiva. Mai rar au fost identificate mutatii ale genei BRAF, in special in cazurile cu afectare SNC.

Au fost descrise si mutatii rare (CD207, TDG, MUC4, PDS5A, DNMT3A, BRCA1, LATS2, ATM, USP35, CIC) care implica dereglarea ciclului celular, a mecanismelor transcriptionale sau repararea ADN ului. Acestea sunt mai putin frecvente si semnificatia lor patogena nu este inca elucidata.

Identificarea anomaliilor moleculare este importanta din punct de vedere prognostic si terapeutic. Identificarea mutatiilor caii MAPK/ERK in boala RD ghideaza terapia tintita cu inhibitori MEK. Pacientii cu mutatii KRAS sau MAP2K1 prezinta de obicei boala multifocala si pot beneficia de terapia tintita cu inhibitori MEK (Cobimetinib a demonstrat rate de raspuns global semnificativ mai mari 88% versus 38%, raspunsuri profunde si imbinatirea supravietuirii fara progresie la pacientii cu RDD cu KRAS/MEK comparativ cu cei fara mutatii.

NB: Se recomandă lucrarea probelor pentru examenele histopatologice și de biologie moleculară într-un centru de referință cu experiență pentru a ajuta la interpretarea diagnosticului.

Evolutie si prognostic

Factori prognostici

- Localizarea si extensia bolii
- Prezenta determinarilor extranodale
- Asocierea cu boli autoimune
- Prezenta disfunctiilor de organ

Pacientii cu determinari extranodale care intereseaza organe vitale (SNC, ficat, cai respiratorii superioare) sau cei cu boala sistemica sau multinodala prezinta risc crescut de recadere si mortalitate crescuta comparativ cu forma clasica nodala.

Majoritatea cazurilor de boala RD au evolutie autolimitata cu evolutie favorabila, in special in forma clasica localizata. Exista insa un subset de pacienti la care evolutia este agresiva si necesita terapie sistemica. Intre 5-11% dintre pacienti decedeaza din cauza bolii.

Impactul prognostic al mutatiei caili MAPK/ERK nu este cunoscut cu exactitate si nu este obligatoriu nefavorabil. Mutatia se coreleaza cu varsta tanara la diagnostic, boala multifocala si rezistenta la terapia conventionala (corticoterapia, Chimioterapie). De aceea, testarea se recomanda la toti pacientii cu boala multifocala si recazuta.

Pentru boala RD osoasa, sexul feminin este factor de prognostic nefavorabil.

Tratament

Abordarea terapeutica in boala RS se bazeaza pe recomandarile consensului Societatii de Histiocitoza si a studiilor clinice. Tratamentul este individualizat in functie de extensia bolii, organele interesate si simptomatologie.

Formele asimptomatice sau cu simptomatologie usoara, se recomanda monitorizare, deoarece remisiunile spontane sunt frecvente.

Excizia chirurgicala, in formele localizate nodale sau extranodale, poate fi curativa.

Radioterapia este rezervata cazurilor in care excizia chirurgicala nu poate fi efectuata (SNC, orbita).

Corticoterapia sistemica este indicata in cazurile simptomatice sau cu determinari multifocale: Prednison 20-60 mg/zi, cu scaderea in paliere a dozelor pe parcursul a cateva saptamani/luni. Recaderile sunt frecvente la intreruperea terapiei.

Pentru cazurile refractare, multifocale sau cu boala amenintatoare de viata se recomanda terapia sistemica, care include:

- Agenti imunomodulatori: Rituximab, in special la pacientii ineligibili pentru resectie chirurgicala sau radioterapie
- Chimioterapie: Cladribina sau Clofarabina sunt optiuni pentru cazurile severe sau cu recaderi frecvente, cu o rata a raspunsurilor de 67%
- Terapia tintita: in cazurile cu mutatii ale caili MAPK/ERK, inhibitori MEC
- Lenalidomida in asociere cu dexametazon reprezinta o optiune bine tolerata pentru cazurile refractare

Inhibitorii MEK, cum sunt Cobimetinibul sau Trametinibul, sunt eficienti la pacientii cu mutatii KRAS sau MEK. Intr-un studiu multicentric rata raspunsurilor globale la Cobenitinib a fost

88% cu 71% raspunsuri complete si supravietuire fara progresie de boala de 100% la 1 an. Reducerea dozei si chiar discontinuarea terapiei sunt frecvente din cauza reactiilor adverse frecvente, de grad 2 sau mai mare la 75% dintre pacienti.

Cobimetinibul se administreaza per os, 20-60 mg/zi, doza unica 21 zile/luna, cicluri de 28 zile

Trametinibul, (0.5–1 mg/zi), a demonstrat raspuns durabil, cu o mediana a timpului pana la esecul terapeutic de 37 de luni si 90% supravietuire globala la 3 ani in histiocitozele non Langerhans, inclusiv boala RD.

Rata recaderilor in primul an de tratament la pacientii cu mutatii este scazuta, dar datele pe termen lung sunt limitate. Mentinerea raspunsului dupa 1 an este frecventa si, desi aparitia rezistentei la tratament in boala RS nu este mare, se poate constata, in special la pacientii cu mutatii RAF. Cazurile refractare la inhibitori MEK, raspund la inhibitori ERK (Ulixertinib).

Managementul toxicitatilor asociate inhibitorilor MEK este extrem de importanta, reactii adverse de grad 2 sau mai mare avand o incidenta de 75%. De aceea, mai mult de jumatate dintre pacienti necesita reducerea dozei sau discontinuarea terapiei. Cele mai frecvente efecte adverse sunt: rash, diaree, oboseala. Insa, majoritatea pacientilor raspund la doze mai mici decat cele standard, care asociaza toxicitate mai mica cu mentinerea eficacitatii.

Mediana duratei tratamentului cu Cobimetinib in boala RD intr-un studiu retrospectiv publicat in 2022 a fost de 5.5 luni (2-23 luni). Tratamentul a fost continuat pana la progresia bolii, toxicitate inacceptabila sau obtinerea unui raspuns durabil. Ajustarea dozelor a fost necesara din cauza efectelor adverse. La un an, supravietuirea fara progresia bolii a fost 100% si nu au fost inregistrate recaderi sau rezistenta la tratament dupa o mediana de urmarire de 19 luni.

Evaluarea raspunsului la tratament

Nu exista un ghid in ceea ce priveste modalitatea si periodicitatea evaluarii.

Recomandarile actuale sunt ca evaluarea raspunsului la tratament sa se realizeze clinic si imagistic.

- Clinic – controlul simptomatologiei, reducerea dimensiunii leziunilor
- Imagistic (PET-CT) – criterii PERCIST pentru tumorile solide

Paraclinic – CRP poate fi un indicator al activitatii bolii, dar nu este definitorie.

PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors) defineste 4 categorii de raspuns PET-CT la tratament:

1. Raspuns metabolic complet
 - A. reducerea captarii FDG a tuturor leziunilor la nivelul tesuturilor invecinate SI
 - B. absenta leziunilor tumorale noi
2. Raspuns metabolic partial
 - A. reducerea captarii FDG cu >30% comparativ cu captarea initiala SI
 - B. absenta leziunilor tumorale noi
3. Boala metabolic stabila – fara criterii de raspuns complet, partial sau progresie metabolica
4. Boala metabolic progresiva
 - A. cresterea captarii FDG cu >30% comparativ cu captarea initiala SAU
 - B. cresterea dimensiunii formatiunii captante SAU

C. aparitia de leziuni tumorale noi

Pentru boala RD a SNC se recomanda MRI, iar pentru boala RD sistemica sau multifocala PET-CT.

Ritmicitatea evaluarii trebuie individualizata in functie de localizarea bolii (nodala, extranodala, afectarea organelor vitale cum este SNC), severitatea bolii si regimul de tratament utilizat.

Evaluarea periodica a raspunsului la tratament se recomanda la 3-6 luni, 12 luni de la initierea terapiei si ulterior la fiecare 6 luni, in functie de localizare si severitatea bolii. Pentru cazurile stabile, monitorizarea poate fi anuala.

Tratament la recaderea bolii

Nu exista o abordare standard in boala RD recazuta. Managementul trebuie sa fie individualizat, in functie de severitatea bolii, localizarea leziunilor si raspunsul la tratamentul anterior. Sunt necesare studii ulterioare pentru stabilirea strategiei terapeutice optime. Recaderea necesita terapie sistemica.

Optiuni terapeutice

- Corticoterapie
- Imunosupresoare: Azatioprina
- Metotrexat
- Agenti mielosupresori: Cladribin, Clofarabin
- Lenalidomida cu dexametazon cu o rata de raspuns de 87% si toxicitate acceptabila

In cazurile cu afectare organica amenintatoare de viata sau refractare: inhibitori MEK, Imatinib (cazurile cu PDGFRbeta sau mutatie KIT), Talidomida. Aceste medicamente sunt optiuni pentru cazurile cu determinare SNC sau la cele cu esec la terapia conventionala.

Excizia chirurgicala si radioterapia pot fi indicate ca terapie adjuvanta in cazurile simptomatice cu interesarea organelor vitale, dar de obicei terapia sistemica trebuie adaugata.

Monitorizare pe termen lung

Monitorizarea pe termen lung este esentiala in boala RD, intrucat exista risc crescut de recadere sau progresie a leziunilor. Monitorizarea este cu atat mai importanta pentru pacientii cu determinare SNC, boala multisistemica sau cei la care excizia chirurgicala a fost incompleta.

Strategia de monitorizare recomandata

- Evaluare clinica: monitorizarea simptomatologiei, disfunctiilor de organ sau aparitia de boli autoimune
- Evaluare paraclinica: markerii inflamatori (CRP), hemograma completa (monitorizarea numarului de monocite (monocitoza se coreleaza cu statusul bolii))
- Evaluare imagistica: MRI si CT sunt investigatiile standard pentru SNC. PET-CT detecteaza leziunile captante fara corespondent CT, utila pentru leziunile ambigui la CT.

Bibliografie

1. Ravindran A, Rech KL. How I Diagnose Rosai-Dorfman Disease. *American Journal of Clinical Pathology*. 2023.
2. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman Disease: An Overview. *Journal of Clinical Pathology*. 2020.
3. Elbaz Younes I, Sokol L, Zhang L. Rosai-Dorfman Disease Between Proliferation and Neoplasia. *Cancers*. 2022.
4. Cheng X, Cheng JL, Gao AK. A Study on Clinical Characteristics and Magnetic Resonance Imaging Manifestations on Systemic Rosai-Dorfman Disease. *Chinese Medical Journal*. 2018.
5. Elshikh M, Schellingerhout D, Rayan J, et al. Disease Characteristics, Radiologic Patterns, Comorbid Diseases, and Ethnic Differences in 32 Patients With Rosai-Dorfman Disease. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 2020.
6. Zhang J, Cui R, Li J, Cao X, Luo Y. Characterizing Rosai-Dorfman Disease With [18F]FDG PET/CT: A Retrospective Analysis of a Single-Center Study. *European Radiology*. 2023.
7. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, et al. Histiocytosis. *Lancet*. 2021.
8. Abela O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Clinical Management of Rosai-Dorfman-Destombes Disease. *Blood*. 2018.
9. Ravindran A, Goyal G, Go RS, Rech KL. Rosai-Dorfman Disease Displays a Unique Monocyte-Macrophage Phenotype Characterized by Expression of OCT2. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2021.
10. Weng X, Yang Y, Zhang M, et al. Primary Intraosseous Rosai-Dorfman Disease: An Analysis of Clinicopathologic Characteristics, Molecular Genetics, and Prognostic Features. *Frontiers in Oncology*. 2022.
11. Binhasan S, Samman M, Al-Sheikh Y, et al. Revisiting the Molecular Landscape of Rosai-Dorfman Disease: Insights From Whole Exome Sequencing of Saudi Patients. *Frontiers in Oncology*. 2025.
12. Abeykoon JP, Rech KL, Young JR, et al. Outcomes After Treatment With Cobimetinib in Patients With Rosai-Dorfman Disease Based on KRAS and MEK Alteration Status. *JAMA Oncology*. 2022.
12. Ungureanu IA, Cohen-Aubart F, Héritier S, et al. OCT2 Expression in Histiocytoses. *Virchows Archiv : An International Journal of Pathology*. 2023.
13. Chang L, Lang M, Liu T, et al. Lenalidomide and Dexamethasone for Rosai-Dorfman Disease: A Single Arm, Single Center, Prospective Phase 2 Study. *EClinicalMedicine*. 2024.
14. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK Inhibition in Patients With Histiocytic Neoplasms. *Nature*. 2019.
15. Outcomes After Treatment With Cobimetinib in Patients With Rosai-Dorfman Disease Based on KRAS and MEK Alteration Status. *JAMA Oncology*. 2022. Abeykoon JP, Rech KL, Young JR, et al.
16. Diamond EL, Emile JF, Fujino T, et al. RAF-independent MEK Mutations Drive Refractory Histiocytic Neoplasms but Respond to ERK Inhibition. *Cancer Cell*. 2025.
18. Kun E, Tsang YTM, Ng CW, Gershenson DM, Wong KK. MEK Inhibitor Resistance Mechanisms and Recent Developments in Combination Trials. *Cancer Treatment Reviews*. 2021.

19. Sale MJ, Cook SJ. Intrinsic and Acquired Resistance to MEK1/2 Inhibitors in Cancer. *Biochemical Society Transactions*. 2014.
20. Chen W, Park JI. Tumor Cell Resistance to the Inhibition of BRAF and MEK1/2. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.
21. Lu X, Wang R, Zhu Z. The Value of F-FDG PET/CT in the Systemic Evaluation of Patients With Rosai-Dorfman Disease: A Retrospective Study and Literature Review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023.
22. Abeykoon JP, Rech KL, Young JR, et al. Outcomes After Treatment With Cobimetinib in Patients With Rosai-Dorfman Disease Based on KRAS and MEK Alteration Status. *JAMA Oncology*. 2022.