

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-123-141

Экстрамедуллярные поражения при остром миелобластном лейкозе у детей: особенности диагностики и лечения. Клинические примеры и обзор литературы

Ю.В. Диникина¹, А.А. Масчан²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Проблема экстрамедуллярных поражений (ЭМП) при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) у детей сохраняет высокую актуальность, поскольку их патогенез остается малоизученным, а влияние на прогноз однозначно не определено. Вариабельность вовлечения тканей и органов при ЭМП зависит от иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярно-генетических особенностей лейкоэмических клеток, обуславливает трудности диагностики и определяет необходимость использования комбинации методов визуализации и лабораторных исследований в целях своевременной и адекватной детекции ЭМП. Наличие ЭМП не является однозначным критерием высокого риска ОМЛ, в связи с чем необходимость интенсификации химиотерапии, а также проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии остается дискуссионной. Результаты использования таргетной терапии в отношении ЭМП при ОМЛ представляются обнадеживающими и могут снизить вероятность рецидива ОМЛ. В статье описаны особенности клинического течения ОМЛ у детей с ЭМП, подходы к диагностике заболевания с определением преимуществ и ограничений существующих лабораторных исследований и методов визуализации. Проанализированы молекулярно-генетические особенности экстрамедуллярных форм ОМЛ, существующие опции терапии и прогноз. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: дети, острый миелобластный лейкоз, миелосаркома, экстрамедуллярное поражение, химиотерапия, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография

Диникина Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 123–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-123-141

Extramedullary involvement in pediatric myeloid leukemia: challenges of diagnosis and treatment. Clinical cases and a literature review

Yu.V. Dinikina¹, A.A. Maschan²

¹The Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

²The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The problem of extramedullary (EM) involvement in acute myeloid leukemia (AML) in children is of considerable relevance since its pathogenesis remains understudied and the impact on prognosis is still unclear. The variability of tissue and organ involvement depends on immunophenotypic, cytogenetic, and molecular features of myeloid cells and can cause difficulties in diagnosis, thus making it necessary to combine imaging and laboratory tools for timely and accurate diagnosis of EM disease. The prognostic significance of EM involvement has not been established unequivocally, thus the need for intensification of chemotherapy, as well as for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in first remission, remain debatable. The results of target therapy in EM AML are encouraging and may reduce the risk of AML relapse. This article describes the clinical features of EM AML in children and reviews the diagnostic approaches as well as the advantages and limitations of existing laboratory and imaging methods. The molecular features of EM AML, current treatment options and prognosis have also been analyzed. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: children, acute myeloid leukemia, myeloid sarcoma, extramedullary involvement, chemotherapy, positron emission tomography/computer tomography

Dinikina Yu.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (2): 123–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-123-141

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 22.02.2023

Принята к печати 27.03.2023

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 22.02.2023

Accepted 27.03.2023

Correspondence:

Yulia V. Dinikina, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 2 Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia
E-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru

Хотя экстрамедуллярные поражения (ЭМП) при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) встречаются достаточно часто, их прогностическое значение не определено и они представляют существенные трудности при выборе терапевтической тактики. ЭМП характеризуются присутствием агрегированных бластных клеток за пределами костного мозга (КМ) и их основными вариантами являются миелоидная саркома (МС; миелосаркома, гранулоцитарная саркома, хлором) различной локализации, поражение центральной нервной системы (ЦНС) и кожи [1–3].

МС определяется как компактное лейкоэмическое поражение любых негемопозитических органов и тканей за исключением диффузного поражения кроветворных органов (печень, селезенка) и лимфатических узлов [1, 2, 4]. Впервые термин МС описал Burns в 1811 г. [5], а в 1853 г. данное новообразование получило название хлоромы из-за типичного зеленого цвета, обусловленного присутствием фермента миелопероксидазы (MPO) в гранулах незрелых гранулоцитарных предшественников [6]. Пятьдесят лет спустя впервые были выявлены ассоциации МС и острого лейкоза [7]. Следует отметить, что термин «гранулоцитарная саркома», который применил Rappaport [8] для описания МС исключительно гранулоцитарного происхождения, на сегодняшний день относится ко всем миелоидным злокачественным гемопатиям, встречаясь при ОМЛ, миелодиспластическом синдроме (МДС) и иных миелопролиферативных неоплазиях (МПН) [2, 4].

Частота случаев ЭМП у детей варьирует от 7 до 49%, по опубликованным данным наиболее крупных исследовательских групп, при этом причинами таких отличий могут быть как неверная трактовка ЭМП (например, включение пациентов с диффузным поражением кроветворных органов), так и различные подходы к интерпретации поражения ЦНС [2, 9–13]. Кроме того, высокая доля ЭМП в отдельных исследованиях может наблюдаться при непропорционально

высокой представленности определенных подтипов заболевания, например ОМЛ с t(8;21), при котором частота ЭМП достигает 18–24% [3]. Первичные изолированные МС без морфологического поражения КМ и МС при низком содержании бластов в КМ составляют не более 2–4% всех случаев [14]. В таблице 1 приведены данные эпидемиологии по ЭМП у пациентов детского возраста с ОМЛ, по данным ведущих исследовательских групп.

Хронология экстрамедуллярных поражений

Как было сказано выше, хотя в большинстве случаев МС сопутствует ОМЛ (2,5–9,1%), она может развиваться при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ), являясь одним из критериев бластного криза, МДС/МПН или крайне редко в отсутствие костно-мозгового поражения [2, 4, 16, 17]. Как правило, МС диагностируется в активной фазе ОМЛ, реже может предшествовать поражению КМ с последующей лейкоэмической трансформацией (медиана $3,8 \pm 2,1$ мес) [17] или возникать в рецидиве заболевания с/без вовлечения КМ, с большей частотой у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с крайне низкой выживаемостью (0,2–1,3%) [4, 18, 19]. При этом характерны значимые вариации по срокам возникновения МС после завершения противоопухолевой терапии (от нескольких недель до многих лет) [20]. МС в рецидиве ОМЛ следует расценивать как системное заболевание даже при отсутствии поражения КМ [2, 16].

При изолированной *de novo* МС необходимо проведение исчерпывающего диагностического исследования как ткани опухоли, так и КМ с использованием цитогенетических и молекулярно-генетических методов, так как молекулярно-генетические и цитогенетические aberrации совпадают в ~70% случаев, что позволяет утверждать, что МС происходят из гемопоэтических стволовых клеток или ранних коммитированных предшественников [4, 21, 22]. Идентичные генетические события нередко

Таблица 1
Частота случаев ЭМП при ОМЛ у детей

Table 1
The frequency of extramedullary (EM) involvement in pediatric acute myeloid leukemia (AML)

Исследовательская группа Study group	Случаи ЭМП/всего ОМЛ Cases of EM involvement/total AML cases	Частота, % Frequency, %	Источник Reference
POG 8821	51/492	10,4	[13]
CCG 2003	199/1832	10,9	[11]
NORHO	73/315	23	[12]
AML 99 (JPLSG)	56/240	23,3	[10]
ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	84/228	36,84	[9]
POG 8498 (без ЦНС) POG 8498 (no central nervous system [CNS] involvement)	21/285	7,4	[13]
BFM-78, -83, -87 (без ЦНС) BFM-78, -83, -87 (no CNS involvement)	< 2 лет < 2 years old 33/84	39,3	[15]
	> 2 лет > 2 years old 103/398	25,9	

обнаруживаются у пациентов с морфологически интактным КМ, тем самым подтверждая наличие клонального злокачественного заболевания [4, 21, 23, 24].

Факторы риска экстрамедуллярных поражений

Согласно литературным данным, к факторам риска развития ЭМП при ОМЛ отнесены ОМЛ с признаками созревания (М2), миеломоноцитарный (М4) и моноцитарный (М5) варианты по FAB-классификации [1–3, 9, 25], ранний возраст и мужской пол пациентов [2, 9], инициальный гиперлейкоцитоз, высокий уровень лактатдегидрогеназы [25], а также наличие экспрессии определенных маркеров на бластных клетках, ответственных за адгезию к эндотелию (CD56, CD138) и инфильтрацию тканей (CD87) [2, 12, 19, 20, 24, 26]. Характерные хромосомные и молекулярно-генетические нарушения обнаруживаются при ЭМП в более чем 50% случаев, наиболее частые из них представлены в таблице 2 [2, 3, 9, 12, 19, 24–26].

Важно подчеркнуть большую вариабельность специфических цитогенетических и молекулярно-генетических аномалий, при этом наиболее частая ассоциация ЭМП отмечена с CBF (core binding factor – основной фактор связывания)–ОМЛ – t(8;21), inv(16), а также реаранжировками гена *KMT2A* (*MLL*) [2, 19, 24, 26]. Для некоторых вариантов перестроек определены наиболее характерные типы ЭМП с различиями в прогностической значимости. Так, например, по данным ряда исследований, пациенты с МС орбит и t(8;21) имеют лучшую выживаемость и более низкий

риск развития рецидивов [3, 9, 11, 19, 26, 27]. Такие же закономерности отмечаются в отношении поражения кишечника у мужчин, а молочной железы (МЖ) и яичников у женщин с inv(16) [28]. Нередко ЭМП регистрируется у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) как в дебюте, так и в рецидиве заболевания (3–8%), при этом излюбленными локализациями являются ЦНС и кожа [3]. Наличие мутации в гене *NPM-1* (нуклеофосмин), встречающейся с частотой ~14–15%, в большинстве случаев характеризуется благоприятным прогнозом [2, 3, 29], в то время как мутации в гене *FLT3* (~15%) с нормальным кариотипом обуславливают неблагоприятный исход [2, 3, 30].

Интересно, что оценки влияния ЭМП на прогноз при одних и тех же цитогенетических субвариантах ОМЛ могут быть прямо противоположными. В работе Martinez-Climent и соавт. [31] реаранжировки 11q23 в сочетании с гиперлейкоцитозом, лейкоемией кожи и поражением ЦНС сопряжены с неблагоприятным прогнозом, в то время как в исследовании Fianchi таких закономерностей в отношении гена *MLL* выявлено не было [1, 26].

Редкой, но описанной в литературе ситуацией является обнаружение неодинаковых молекулярно-генетических нарушений в субстрате МС и лейкомического поражения КМ у одного и того же пациента [2, 30]. Скорее всего, это обусловлено независимой эволюцией различных субклонов одного материнского клона ОМЛ в КМ и в экстрамедуллярном очаге и может диктовать необходимость проведения молекулярно-генетического анализа обоих образцов в

Таблица 2
Вариации хромосомных перестроек, характерных для ЭМП при ОМЛ

Table 2
Specific chromosomal rearrangements in AML with EM involvement

Вариант молекулярно-генетической аномалии Molecular genetic abnormalities	Характеристика ЭМП EM involvement features	Прогноз Prognosis
t(8;21)	М2, старший детский возраст, поражение глазницы, головы и шеи M2, late childhood age, orbital involvement, head and neck involvement	Благоприятный Favorable
inv(16)	Поражение ЦНС МС абдоминальной локализации CNS involvement Abdominal myeloid sarcoma (MS)	Благоприятный Favorable
Аберрации 11q23 11q23 rearrangements	МС (гипертрофия десен, ЦНС и др.) MS (gingival hyperplasia, involvement of the CNS and other organs)	Неблагоприятный Unfavorable
t(10;11)	Младший возраст + поражение кожи, ЦНС Early age + leukemia cutis, CNS involvement	Неблагоприятный Unfavorable
t(1;11)	Крайне редко; МС Extremely rare; MS	Промежуточный Intermediate
t(15;17)	ЦНС + МС CNS involvement + MS	Благоприятный Favorable
<i>NPM-1</i>	МС MS	Благоприятный Favorable
<i>FLT3-ITD</i> : моносомия 5,7,8 monosomy 5,7,8 трисомия 4,8,11 trisomy 4,8,11 комплексные перестройки кариотипа complex karyotype	МС MS	Неблагоприятный Unfavorable
Тетра- и пентасомия хромосомы 8 Tetrasomy 8 and pentasomy 8	Лейкемия кожи Leukemia cutis	Неблагоприятный Unfavorable

целях поиска значимых альтераций для прогноза и в некоторых случаях для выбора терапии.

Механизмы возникновения и развития экстрамедуллярных поражений при остром миелобластном лейкозе

Механизмы ЭМП на сегодняшний день до конца не изучены, тем не менее процесс формирования экстрамедуллярных очагов инфильтрации ассоциируют с механизмами дисрегуляции лейкоэмической стволовой клетки в КМ, разрывами связей с костно-мозговыми нишами и выходом в кровеносное русло через костномозговые синусоиды [3, 32]. Дальнейшая миграция в различные ткани и образование патологических очагов хоуминга контролируются экспрессией определенных хемокиновых рецепторов и молекул адгезии, при этом наибольшее значение отводится мембранному белку из группы молекул клеточной адгезии суперсемейства иммуноглобулинов CD56/NCAM1 [2, 3, 33]. Известно, что экспрессия CD56, являющегося гомофильным белком (т. е. обеспечивает взаимодействие путем связывания с CD56 на других клетках), в большом проценте представлена в ткани МЖ, яичек, яичников и кишечника, что, возможно, и обуславливает формирование очагов экстрамедуллярного хоуминга преимущественно в этих тканях [1–3]. В случаях CBF-ОМЛ предполагается, что дисрегуляция CBF транскрипции, также вовлеченных в механизмы клеточной адгезии и распознавания, может играть роль в патогенезе МС [1, 2].

Механизмы, ответственные за инвазию кожи лейкоэмическими клетками, связывают с экспрессией Т-клеточных антигенов на их поверхности, а именно взаимодействиями между LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1 – молекула клеточной адгезии на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1 – межклеточная молекула адгезии-1) и/или CLA (cutaneous leukocyte antigen – кожный лейкоцитарный антиген) и Е-селектином (молекула клеточной адгезии). Также экспрессия CD56 на поверхности бластных клеток сопряжена с увеличением частоты случаев поражения кожи [2].

Кроме вышеуказанных механизмов недостаточная экспрессия CD117 (c-kit) на поверхности бластных клеток также может способствовать усилению миграции лейкоэмической клетки за пределы КМ [1, 34].

ЭМП в рецидиве ОМЛ с вовлечением ЦНС, органов репродуктивной системы, отграниченные врожденными физиологическими барьерами, подтверждают способность бластных клеток «ускользать» от воздействия системной противоопухолевой терапии. Подобная закономерность справедлива и в отно-

шении пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, у которых в случае развития рецидива в большом проценте случаев (48%) имеет место поражение ЦНС и яичников [2]. Использование интратекальной химиотерапии (ХТ), тотального облучения тела с дополнительным облучением (boost) на области поражения может способствовать лечению и профилактике ЭМП.

Прогностическое значение экстрамедуллярных поражений при остром миелобластном лейкозе

Представления о прогностическом значении ЭМП для течения ОМЛ крайне ограничены и варьируют в проводимых исследованиях в зависимости от локализации поражения, сочетания молекулярно-генетических альтераций, выбранной стратегии терапии и других факторов [1, 2, 9, 10, 12, 35, 36]. В таблице 3 приведены данные наиболее крупных исследований с оценкой влияния ЭМП на показатели общей (ОВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости.

Следует отметить неоднозначность получаемых результатов со значимыми вариациями их достоверности, что не позволяет на сегодняшний день рассматривать ЭМП как однозначный маркер неблагоприятного прогноза заболевания. Поражение кожи у пациентов с ОМЛ, как правило, ассоциировано с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [2, 19, 37], в то время как некоторые формы ЭМП (с поражением орбиты, ЭМП в сочетании с t(8;21), поражение ЦНС и inv(16)) [1, 2, 9, 11, 35], а также изоли-

Таблица 3
Прогностическая значимость ЭМП, по данным литературы

Table 3
Prognostic value of EM involvement according to the literature data

Исследовательская группа Study group	Прогностическое значение Prognostic value	Источник Reference
R. Kobayashi, и соавт. (2007) R. Kobayashi, et al. (2007)	ОВ – не выявлено ↓ БРВ – при поражении ЦНС Overall survival (OS) – no data ↓ relapse free survival (RFS) – in cases of CNS involvement	[10]
CCG (2003, 2012)	Поражение орбит, ЦНС – ↑ числа случаев полной ремиссии, ОВ CNS, orbital involvement – ↑ cases of complete remission, OS	[35]
NORHO (2004)	ЭМП – ↓ ОВ ↑ рисков индукционной летальности EM involvement – ↓ OS ↑ risk of induction mortality	[12]
ОМЛ-ММ-2006 AML-MM-2006	Поражение ЦНС – не влияет МС – ↓ ОВ ↑ рисков индукционной летальности CNS involvement – no influence MS – ↓ OS ↑ risk of induction mortality	[9]
J.C. Byrd и соавт. (1997) J.C. Byrd, et al. (1997)	ЭМП + t(8;21) – ↓ числа случаев полной ремиссии, ОВ EM involvement + t(8;21) – ↓ cases of complete remission, OS	[36]

рованная МС [2, 9, 38] при использовании системной ХТ и своевременном начале лечения ассоциированы с лучшей выживаемостью [2, 38, 39]. В целом большая часть авторов акцентируют внимание на необходимости использования более агрессивной терапии, в том числе с применением высокодозной ХТ (ВДХТ), в целях увеличения показателей ОВ и бессобытийной выживаемости [2].

Важным наблюдением является увеличение рисков индукционной летальности у пациентов с ЭМП, что в большинстве случаев связано с гиперлейкоцитозом и ассоциированными с ним осложнениями (внутричерепные кровоизлияния, респираторный дистресс-синдром на фоне лейкостаза, синдром острого лизиса опухоли) [9, 12].

Клиническая презентация и диагностика экстрамедуллярных поражений

Вариабельность клинической картины (таблица 4) при ЭМП в первую очередь определяется локализацией и размерами опухоли [17, 40]. Наиболее характерно поражение кожи/подкожной клетчатки, костей/надкостницы [2, 3, 17]. Очаговое поражение ЦНС и желудочно-кишечного тракта встречается редко [17]. В таблице 4 представлены возможные варианты ЭМП в зависимости от непосредственной локализации.

Примерно в 50% случаев ЭМП не дает никаких клинических симптомов, что определяет необходимость использования современных методов визуализации в целях скрининга [20], при этом у ряда больных будет иметь место более одного очага поражения [17, 41].

Дифференциальная диагностика ЭМП нередко затруднена в связи с отсутствием специфических симптомов и схожестью с другими заболеваниями, в первую очередь с инфекционными состояниями, другими нозологическими формами онкологических заболеваний, доброкачественными сосудистыми опухолями и мальформациями (таблица 5) [17, 20, 40]. Тем не менее авторы подчеркивают, что в случаях выявления любого неясного очага у пациента с анамнезом ОМП вне зависимости от локализации, прежде всего, следует думать о МС [17].

В качестве примера можно привести исследование Меуер и соавт., где основными симптомами МС были отек (46,2%) с последующим развитием болевого синдрома (21,5%), неврологического дефицита (16,9%) и нарушением функции пораженного органа (12,3%), при этом у 11,3% пациентов МС являлась случайной находкой по данным визуализации [17]. Кроме перечисленных симптомов в случаях наружной локализации поражения может иметь место изменение цвета кожи над пораженной областью, что требует внимательного физикального осмотра пациента [17].

Тяжелыми осложнениями, хотя и крайне редкими для первичного ОМП, ассоциированными с ростом хлором, являются массивные выпоты в перикард и плевральную полость, синдромы сдавления верхней полой вены, дыхательных путей, геморрагические осложнения при абдоминальной, орбитальной

Таблица 4
Примеры ЭМП в зависимости от локализации

Table 4
Examples of EM involvement depending on the site

Локализация Site	Примеры поражения Examples
ЦНС CNS	Твердая мозговая оболочка, надкостница, лепто-/пахименингит Dura, periosteum, lepto-/pachymeninges
	Узловое или опухолевое поражение вещества мозга (редко) Nodules or masses (rare)
	Эпидуральное: интра-/экстраспинальное поражение Epidural: intra-/extraspinal
Шея Neck	Любая локализация поражения мягких тканей Any localization of soft tissue involvement
Орбита Orbit	Экстраканальное распространение: кости орбиты/надкостница, экстраокулярные мышцы, зрительный нерв Extraconal: orbital bones/periosteum, extraocular muscles, optic nerve
	Интраканальное распространение: интраокулярное (склера, хориоидея, ретина) Intraconal: intraocular (sclera, choroid, retina)
Грудная клетка Thorax	Средостение: вовлечение всех отделов + распространение между отделами Mediastinum: any compartment may be involved + trans-compartment spread
	Легкие: альвеолярное (узловое, инфильтрация), интерстициальное (утолщение перегородок) поражение Lung: alveolar involvement (nodules, infiltration); interstitial involvement (septal thickening)
	Плевра и перикард: узловое поражение, выпот Pleura and pericardium: nodules, effusion
Гепатобилиарный тракт Hepatobiliary tract	Одиночные/множественные опухолевые массы Перибиллиарная хлорома Discrete masses (solitary/multiple) Peribiliary chloroma
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Узлы, полипы, изъязвления, диффузное сегментарное утолщение пораженной кишки Перитонеальные, сальниковые очаги Мезентериальная лимфаденопатия/асцит Nodule, polyp, ulcer, diffuse segmental thickening of the involved bowel Peritoneal, omental deposits Mesenteric lymphadenopathy/ascites
Мочеполовой тракт Genitourinary tract	Яички/яичники Testis/ovary
МЖ Breast	Одиночные/множественные очаги Solitary/multiple masses
Кожа Skin	Папулонодулярные очаги, эритематозные папулы, часто – поражение в местах предшествующего/текущего воспаления Papulonodular eruptions, erythematous papules, often at the sites of previous or current inflammation
Мышцы Muscles	Первичное/вторичное поражение вследствие контактного распространения из примыкающего костного поражения Primary/secondary to contiguous spread from the adjacent bone
Кости Bone	Литические или смешанные литическо-склеротические очаги (часто) Lytic or mixed lytic-sclerotic lesions (often)

локализациях, а также в случаях поражения ЦНС, спонтанный разрыв селезенки, различные неврологические осложнения, обусловленные сдавлением вещества головного и спинного мозга (очаговая неврологическая симптоматика, парезы, параличи, плегии), острая задержка мочи [16, 20]. Основной причиной является «масс-эффект», оказываемый ростом хлоромы в окружающие здоровые ткани.

Для визуализации ЭМП могут быть использованы ультразвуковое исследование (УЗИ) в целях оценки поверхностных мягкотканых структур (кожа, подкожная клетчатка, яички), а также очагов абдоминальной локализации; рентгенография в качестве грубой первичной оценки поражений скелета, легких, диагностики кишечной непроходимости; компьютерная томография (КТ) в целях выявления деструктивных изменений костей, поражения легких, селезенки, печени; магнитно-резонансная томография (МРТ) для оценки поражения мягких тканей (орбита, брюшная полость, скелетно-мышечное поражение), ЦНС (головной, спинной мозг); позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) [20]. Исполь-

зование комбинации различных методов визуализации способствует диагностике бессимптомных ЭМП.

В исследовании Meuer, посвященном оценке чувствительности и специфичности методов визуализации (МРТ, КТ и их сочетание) в отношении количества, размеров, анатомической локализации поражения, различий в накоплении контраста и интенсивности сигнала экстрамедуллярных очагов, было продемонстрировано отсутствие специфических изменений, что не позволяет с их помощью в полной мере проводить дифференциальную диагностику ЭМП с иной этиологией поражения [17]. Авторами отмечены преимущества использования МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений (DWI), при котором регистрируется ограничение диффузии в очагах МС, что может быть обусловлено их высокой клеточностью [17, 42, 43]. Тем не менее при других опухолях или опухолеподобных очагах (например, абсцесс) могут иметь место схожие изменения, что также затрудняет проведение дифференциального диагноза [17].

По сравнению с вышеуказанными методами визуализации ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ позволяет сопостав-

Таблица 5

Дифференциальный диагноз ЭМП в зависимости от локализации [20]

Table 5

Differential diagnosis of EM involvement depending on the site [20]

Локализация поражения Site	Данные визуализации Imaging findings	Дифференциальный диагноз Differential diagnosis
Интракраниально Intracranial	Гиперинтенсивные очаговые образования Интенсивное накопление контрастного вещества Hyperdense mass Intense contrast enhancement	Лимфома Менингиома Метастазы (нейробластома, саркома Юинга) Гематома Lymphoma Meningioma Metastasis (neuroblastoma, Ewing sarcoma) Hematoma
Лептоменингеальное распространение Leptomeningeal involvement	Неоднородное (очаговое) или протяженное накопление контрастного вещества Patchy or continuous meningeal enhancement	Инфекционные очаги Новообразования другой этиологии Первичная менингеальная инфильтрация при лимфоме Метастатическое поражение Infectious lesions Neoplastic lesions of other etiology Primary meningeal infiltration by lymphoma Metastatic lesions
Орбита Orbit	Мягкотканые очаги с накоплением контрастного вещества Нехарактерна деструкция кости Enhancing soft-tissue masses Bone destruction usually lacking	Гемангиома/лимфовенозная мальформация Опухоли: рабдомиосаркома, саркома Юинга, лимфома, нейробластома Hemangioma/lymphovenous malformation Tumors: rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, lymphoma, neuroblastoma
Мышцы Muscle	Изоденсные/изоинтенсивные очаги, гомогенное накопление контрастного вещества Isodense/isointense lesions, homogeneous enhancement	Гематома, миозит, лимфома Hematoma, myositis, lymphoma
Кости Bones	Литические, смешанные очаги Lytic, mixed lytic-sclerotic	Лимфома, гистиоцитарные поражения, метастазы (нейробластома), остеомиелит Lymphoma, histiocytic disorders, metastases (neuroblastoma), osteomyelitis
Гепатобилиарный тракт Hepatobiliary tract	Гиповаскулярные очаги (одиночные, множественные), перибиллиарная хлоромы Характерны симптомы компрессии Hypovascular nodules (solitary/multiple), peribiliary chloroma Compressive symptoms present	Лимфома, абсцесс (холангит), гранулематозные болезни (туберкулез, саркоидоз) Lymphoma, abscess (cholangitis), granulomatous disease (tuberculosis, sarcoidosis)
Желудочно-кишечный тракт Gastrointestinal tract	Нодулярное, полипоидное поражение Диффузное утолщение кишки Лимфаденопатия, перитонеальные и оментальные депозиты, асцит Nodular, polypoidal involvement Diffuse intestine thickening Lymphadenopathy, peritoneal and omental deposits, ascites	Лимфома, аденокарцинома Lymphoma, adenocarcinoma

лять анатомические структуры с функциональными изображениями, тем самым демонстрируя уровень метаболизма в опухолевых очагах. При этом следует отметить выполнимость и безопасность метода для всех возрастных групп. В исследовании Stölzel и соавт. получены данные о высокой чувствительности (77%) и специфичности (97%) метода при диагностике МС при ОМЛ, что также способствовало и выявлению дополнительных экстрамедуллярных очагов у 60% пациентов и метаболически активных очагов у пациентов с достижением костномозговой ремиссии заболевания [44].

На сегодняшний день большое значение отводится возможностям использования ПЭТ/КТ в качестве инициальной диагностики ЭМП, для оценки ответа на проводимую терапию, мониторинга рецидива заболевания (как ЭМП, так и поражения КМ), а также выбора оптимального участка для биопсии и планирования объема лучевой терапии (ЛТ) (ПЭТ-guided) [44–46]. К ограничениям метода следует отнести сложности проведения дифференциального диагноза с очаговыми инфекционными поражениями, в частности с инвазивными микозами, которые на определенных стадиях развития могут быть метаболически высокоактивными, случаями использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и выполнения исследования в ранние сроки после предшествующей ХТ/ЛТ, физиологическим накоплением радиофармпрепарата (РФП) (головной мозг, носоглотка, тимус, бурый жир, зоны роста, КМ, миокард, печень, яичники) и при небольших размерах опухолевой массы, препятствующих оценке ее метаболизма [44, 46, 47].

На рисунках 1–14 представлены примеры эффективного использования метода ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в целях инициальной диагностики и оценки ответа на противоопухолевую терапию у пациентов с ЭМП при ОМЛ.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Приводим описание клинических случаев пациентов с ЭМП при ОМЛ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Демонстрация «случайных находок» ЭМП при проведении ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ в период инициальной диагностики и стадирования, а также возможностей оценки статуса ремиссии заболевания.

Пациентка, 13 лет, с комбинированным рецидивом ОМЛ, М5-вариант (КМ, ЦНС, мягкие ткани) с $t(9;11)(p21;q23)/MLL3-KMT2A$. На момент госпи-

Рисунок 1

Поражение МЖ, лейкемиды кожи у пациентки с рецидивом М5-ОМЛ

Figure 1

Breast involvement, leukemia cutis in the patient with relapsed AML-M5



Рисунок 2

КТ: гиперплазия железистой ткани МЖ, утолщение кожи МЖ

Figure 2

Computer tomography (CT): hyperplasia of the glandular tissue, thickening of the breast skin

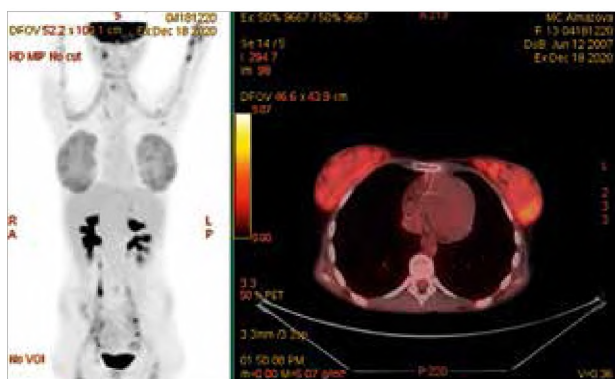


Рисунок 3

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, инициальные данные на момент рецидива заболевания: многоочаговое ЭМП

Figure 3

Positron emission tomography (PET)/CT with ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), initial findings at relapse: multifocal EM involvement



тализации имели место жалобы на увеличение размеров МЖ, сопровождающееся выраженным болевым синдромом и локальной гипертермией, множественные синюшные папулы туловища с увеличением их числа в динамике (рисунки 1), периодические головные боли. По данным КТ диагностирована гиперплазия железистой ткани МЖ с обеих сторон, утолщение кожи МЖ до 3 мм. С помощью ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ была диагностирована гиперфиксация РФП в МЖ, мягких тканях спины с обеих сторон по ходу поясничных и крестцовых сплетений, а также седалищных нервов с обеих сторон (SUV_{max} 2,6–5,2), что было расценено как специфическое ЭМП (рисунки 2, 3).

На фоне проводимой комбинированной таргетной терапии и ХТ (азациитидин, венетохлакс, гемтузумаб озогомицин) отмечалась положительная динамика в виде уменьшения размеров МЖ, разрешения лейкоидов на коже туловища, купирования болевого синдрома (рисунки 4, 5). На основании иммунофенотипирования (ИФТ) КМ и ликвора, а также молекулярно-генетического исследования диагностирована полная клинико-гематологическая, МОБ (минимальная остаточная болезнь)-негативная ремиссия. Оценка ответа со стороны очагов ЭМП выполнена на основании ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ (рисунки 6), по результатам которой гиперметаболизм РФП в МЖ, мягких тканях спины, по ходу крупных нервов не определялся, что расценено как полный ответ и со стороны ЭМП. При сравнении результатов исследования ПЭТ/КТ МЖ с данными КТ (рисунки 5, 6) очевидно, что оценка метаболического ответа представляет принципиальное значение для определения статуса ремиссии заболевания.

Клинический случай №2

Анализ распространенности ЭМП на основании данных ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ с оценкой полноты ремиссии после завершения противоопухолевой терапии.

Мальчик, 11 лет, с ранним комбинированным рецидивом ОМЛ (КМ, орбиты с обеих сторон), М4-вариант с $t(8;21)(q22;q22)$. На момент госпитализации выраженный правосторонний экзофтальм, сопровождающийся болевым синдромом, отек обоих век (рисунки 7).

Инициальная диагностика ЭМП проводилась с использованием МРТ головного мозга, орбит и ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ. Диагностировано двухстороннее поражение орбит с объемным воздействием на глазные яблоки, зрительный нерв, окружающие мышцы, образования верхнечелюстной и лобной пазух с распространением на верхние ячейки решетчатой кости (рисунки 8, 9). После завершения противоопухолевой терапии, включая

Рисунок 4
Регресс поражения МЖ, кожи

Figure 4
Regression of breast and skin involvement



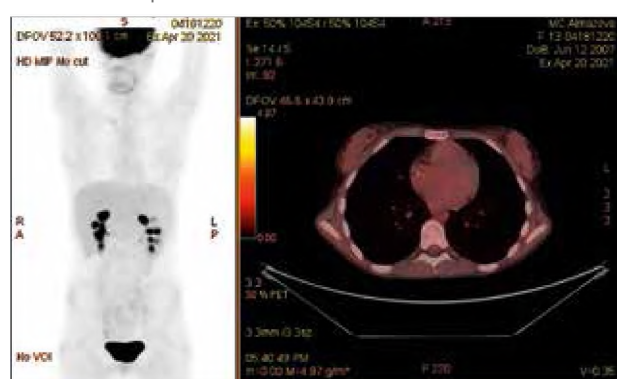
Рисунок 5
КТ: уменьшение размеров гиперплазированной железистой ткани МЖ

Figure 5
CT: reduction of hyperplasia of the glandular tissue of the breast



Рисунок 6
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после завершения ХТ: полный метаболический ответ

Figure 6
 ^{18}F -FDG PET/CT after the end of chemotherapy: complete metabolic response



аллогенную ТГСК, достигнута клинико-гематологическая МОБ-негативная ремиссия с полным метаболическим ответом со стороны ЭМП (рисунок 10). Следует отметить, что по данным МРТ и КТ в верхнелатеральных отделах правой орбиты сохранялось патологическое образование размерами 18×8 мм (рисунок 11) без гиперметаболизма глюкозы (рисунок 10).

Клинический случай №3

Анализ инициального распространения ЭМП на основании данных ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ с оценкой ответа на проводимую противоопухолевую терапию.

Рисунок 7

Хлоромы правой и левой орбит, отек век, экзофтальм справа

Figure 7

Bilateral orbital chloroma, eyelid edema, right-sided proptosis



Рисунок 8

МРТ головного мозга, глазниц: объемные образования неправильной формы размерами $38 \times 28 \times 30$ мм (справа) и $29 \times 28 \times 16$ мм (слева) с интенсивным неоднородным накоплением контрастного вещества

Figure 8

Brain and orbital magnetic resonance imaging (MRI): space-occupying lesions of irregular shape $38 \times 28 \times 30$ mm (right) and $29 \times 28 \times 16$ mm (left) with intense inhomogeneous contrast enhancement



Мальчик, 11 лет, с комбинированным рецидивом ОМЛ (КМ, мягкие ткани шеи), М2-вариант с $t(8;21)(q22;q22)$. На момент госпитализации предъявлял жалобы на образование в области боковой поверхности шеи справа с выраженным болевым синдромом, ограничениями при повороте головы (рисунок 12). По данным ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ выявлено метаболически активное образование шеи справа размерами до 74×25 мм (SUV_{max} 3.13), множественные лимфоузлы шеи справа с гиперметаболизмом глюкозы (рисунки 13, 14).

После 3 курсов комбинированной противорецидивной ХТ по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ диагностирована положительная динамика в виде уменьшения размеров МС правых отделов шеи и заушной области до 12×5 мм (ранее 74×25 мм) со снижением уровня накопления РФП, что свидетельствует о достижении лишь частичного ответа на проводимую противоопухолевую терапию (рисунок 15).

Диагноз МС у пациентов с верифицированным ОМЛ относительно прост и всегда должен быть включен в дифференциальный ряд при выявлении мягкотканых образований различной локализации. Тем не менее, учитывая возможные риски поражений другой этиологии, вопрос о выполнении биопсии в целях подтверждения диагноза остается дискуссионным, и многие авторы акцентируют внимание на целесообразности ее проведения, но с учетом ассоциированных рисков развития осложнений оперативного вмешательства (кровотечение, инфекционные осложнения, риски анестезиологического пособия). Следует подчеркнуть, что в ряде случаев целью выполнения биопсии будет молекулярно-генетиче-



Рисунок 9
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ:
метаболически активные образования орбит, верхнечелюстных пазух

Figure 9
 ^{18}F -FDG PET/CT: metabolically active lesions in both orbits and maxillary sinuses

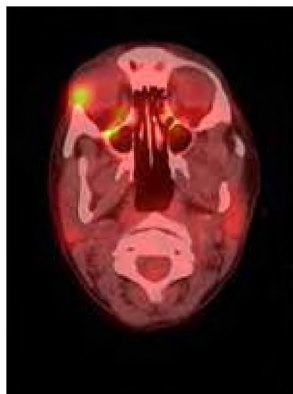


Рисунок 11
КТ после завершения терапии: уменьшение размеров МС в динамике

Figure 11
CT after treatment: reduction in the size of MS over time



Рисунок 13
ПЭТ/КТ всего тела с ^{18}F -ФДГ: МС шеи справа с гиперметаболизмом глюкозы

Figure 13
 ^{18}F -FDG PET/CT (whole body): MS of the neck with increased glucose metabolism



Рисунок 10
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после завершения лечения: полный метаболический ответ

Figure 10
 ^{18}F -FDG PET/CT after treatment: complete metabolic response

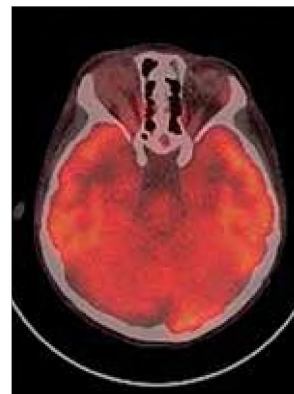


Рисунок 12
МС шеи

Figure 12
MS of the neck



Рисунок 14
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: гиперметаболизм глюкозы в структуре МС шеи ($\text{SUV}_{\text{max}} 3,13$)

Figure 14
 ^{18}F -FDG PET/CT: MS of the neck with increased glucose metabolism ($\text{SUV}_{\text{max}} 3,13$)

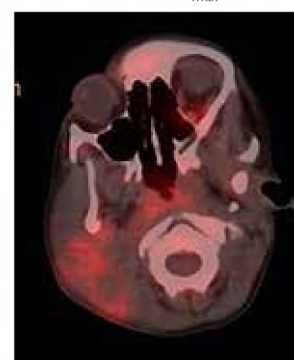
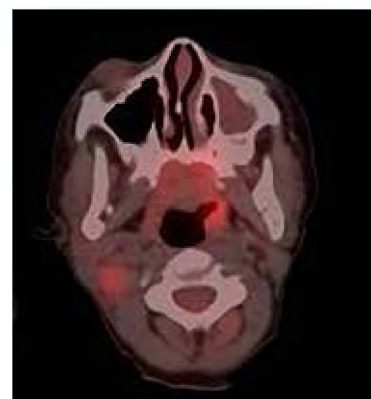


Рисунок 15
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после 3 курсов ХТ: уменьшение объема и уровня накопления РФП в МС шеи ($\text{SUV}_{\text{max}} 1,9$)

Figure 15
 ^{18}F -FDG PET/CT after 3 courses of chemotherapy: a reduction in the size of the MS of the neck and in the uptake of ^{18}F -FDG ($\text{SUV}_{\text{max}} 1,9$)



ское исследование образца на предмет выявления мишеней для таргетной терапии или определения прогностически значимых генетических альтераций, в том числе с учетом вероятности расхождения данных в лейкомоидных клетках МС и КМ у одного и того же пациента [2, 30].

Для пациентов с изолированной МС без анамнеза ОМЛ биопсия мягкотканного очага с исследованием аспирата КМ с помощью проточной цитометрии и молекулярно-генетического анализа является строго обязательной [2]. Тем не менее случаи ошибочной диагностики нередки, и, по данным различных авторов, их частота варьирует от 25 до 47% [39, 48, 49]. Наиболее частыми вариантами ошибочных диагнозов являются неходжкинская лимфома, лимфобластный лейкоз, меланома, саркома Юинга, экстрамедуллярный гемопоэз [49].

Хотя в ряде случаев возможно получение достаточного образца ткани для последующего анализа, тонкоигольная биопсия не является адекватным методом диагностики онкогематологических заболеваний и выполняться не должна [2]. Объем необходимых исследований включает в себя морфологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) и молекулярно-генетическое. Проточная цитометрия также может выполняться при возможности суспендирования полученного материала и получения клеточной взвеси [2].

ИГХ-исследование является наиболее частым методом диагностики, способствует определению клеточной линии дифференцировки МС, а также дифференциальному диагнозу с другими вариантами поражения [2, 16]. В большинстве случаев материалом для исследования служит парафинизированная, фиксированная в формалине опухолевая ткань. В таблице 6 представлены экспрессируемые ИГХ-маркеры в зависимости от конкретного варианта МС [16].

На сегодняшний день стандартизованных панелей для ИФТ при ОМЛ не существует, тем не менее очевидной является необходимость включения маркеров, ассоциированных с развитием ЭМП, при этом по результатам одного из исследований их частота следующая: CD34 – 43,4%, CD117 – 80,4%,

MPO – 83,6%, CD 99 – 54,3%, CD56 – 13% и CD68/PG-M1 – 51%, CD61 – 2,2%, CD30 – 2,2%, CD4 – 1,1% [23, 50]. Эти данные смогут позволить идентифицировать пациентов группы высокого риска по развитию ЭМП с планированием соответствующего объема диагностики [3, 50].

Таблица 6
ИГХ-диагностика МС

Table 6
Immunophenotypic diagnosis of MS

Вариант МС MS variants	ИГХ-маркеры Immunohistochemical markers
Гранулоцитарный Granulocytic	MPO ⁺ , CD68 ^{+/+} (KP1 ^{+/+} , PGM1, KP1 ^{+/+} , PGM1), лизоцим ⁺ , CD34 ^{+/+} , CD117 ⁺ MPO ⁺ , CD68 ^{+/+} (KP1 ^{+/+} , PGM1, KP1 ^{+/+} , PGM1), lysozyme ⁺ , CD34 ^{+/+} , CD117 ⁺
Моноцитарный Monoblastic	MPO ⁻ , CD68 ⁺ (KP1 ^{+/+} , PGM1 ⁺ , KP1 ⁺ , PGM1 ⁺), лизоцим ⁺ , CD34 ^{+/+} MPO ⁻ , CD68 ⁺ (KP1 ^{+/+} , PGM1 ⁺ , KP1 ⁺ , PGM1 ⁺), lysozyme ⁺ , CD34 ^{+/+}
Миеломоноцитарный Myelomonoblastic	MPO ^{+/+} , CD68 ⁺ (KP1 ^{+/+} , PGM1 ⁺ , KP1 ⁺ , PGM1 ⁺), лизоцим ^{+/+} , CD34 ^{+/+} MPO ^{+/+} , CD68 ⁺ (KP1 ^{+/+} , PGM1 ⁺ , KP1 ⁺ , PGM1 ⁺), lysozyme ^{+/+} , CD34 ^{+/+}
Мегакариобластный Megakaryoblastic	Фактор VIII ⁺ , CD31 ⁺ , CD61 ⁺ Factor VIII ⁺ , CD31 ⁺ , CD61 ⁺
Эритробластный Erythroblastic	Гликофорин C ⁺ и/или антигены групп крови Glycophorin C ⁺ , blood group antigens

Отдельные формы экстрамедуллярных поражений

Поражение кожи

Поражение кожи (инфильтрация эпидермиса, дермы, подкожной клетчатки) при ОМЛ встречается с частотой ~3%, при этом, как правило, ассоциировано с М4- и М5-вариантами по FAB-классификации и младшим возрастом пациентов. Зарегистрированы случаи в период фазы акселерации при ХМЛ, МДС, а также варианты поражения кожи, предшествующие поражению КМ (алейкемическая лейкемия кожи), характеризующиеся формированием множественных эритематозных папул и узелков, и, как правило, сопровождающиеся плохим прогнозом и низкой выживаемостью у детей [2, 19, 37]. Нами представлены ЭМП кожи (рисунки 1, 16), подкожной клетчатки (рисунк 17).

Пациентам с изолированным поражением кожи без анамнеза ОМЛ в обязательном порядке должна проводиться биопсия измененных участков в целях верификации диагноза [2]. Следует отметить, что метод ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ также может быть информативным для диагностики специфического поражения кожи [51].

Поражение центральной нервной системы

Частота поражения ЦНС при ОМЛ вариабельна и, согласно литературным данным, может составлять от 1,1 до 29%, при этом его прогностическое значение остается спорным [2, 52, 53]. В качестве факторов риска поражения ЦНС при ОМЛ выделяют

Рисунок 16
Лейкемия кожи у мальчика с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом

Figure 16
Leukemia cutis in a boy with juvenile myelomonocytic leukemia



Рисунок 17
Подкожные хлоромы у пациентки с рецидивом М5-ОМЛ

Figure 17
Subcutaneous chloromas in a girl with relapsed AML-M5



Рисунок 18
МРТ головного мозга с контрастным усилением: специфическая инфильтрация левой лобной доли с перифокальным отеком

Figure 18
Brain MRI with contrast enhancement: specific infiltration of the left frontal lobe with perifocal edema

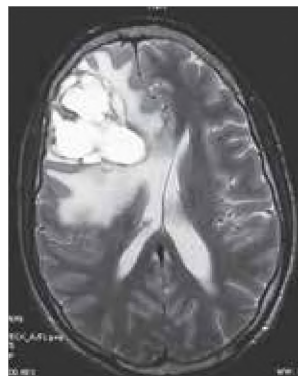


Рисунок 19
МРТ головного мозга: хлоромы правой лобной доли

Figure 19
Brain MRI: chloroma of the right frontal lobe



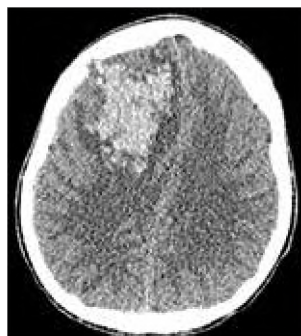
ранний возраст и мужской пол, комплексный кариотип, М5-вариант по FAB-классификации, FLT3-ITD, inv(16), аномалии 11-й хромосомы, реаранжировки гена MLL, экспрессию CD56, CD2, CD7 на лейкеми-

Рисунок 20

КТ головного мозга: обширная внутримозговая гематома с компрессией правого бокового желудочка

Figure 20

Brain CT: extensive intracerebral hemorrhage with compression of the right lateral ventricle

**Рисунок 21**

КТ головного мозга: внутримозговые гематомы с прорывом в желудочки мозга

Figure 21

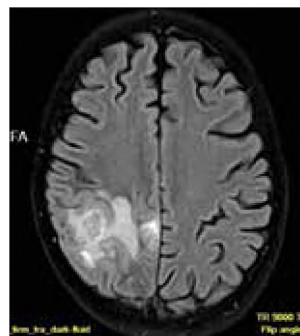
Brain CT: intracerebral and intraventricular hemorrhage

**Рисунок 22**

МРТ головного мозга: мукормикоз с поражением правой теменной доли

Figure 22

Brain MRI: mucormycosis involving the right temporal lobe

**Рисунок 23**

КТ головного мозга: токсоплазмоз ЦНС

Figure 23

Brain CT: CNS toxoplasmosis



ческих клетках, гиперлейкоцитоз $\geq 30-50 \times 10^9/\text{л}$, рецидив ОМЛ и высокий уровень лактатдегидрогеназы, а также наличие 2 локализаций ЭМП или более, что в первую очередь ассоциируют с особенностями фенотипа лейкоэмических клеток [52–55].

ЦНС-позитивность не является фактором стратификации в группу высокого риска, так как не оказывает влияния на ОВ [56]. Ряд авторов подчеркивают, что присутствие небольшого числа бластов в ликворе не влияет на риск рецидива ОМЛ, однако в случае его развития вероятность поражения ЦНС значимо выше, чем при рецидиве ОМЛ без инициального ЦНС-поражения [26].

Патогенез поражения ЦНС при острых лейкозах не до конца изучен и основными вопросами на сегодняшний день остаются механизмы инфильтрации бластными клетками структур ЦНС, пути преодоления физиологических барьеров (гематоэнцефалический, гематоликворный) и выживания опухолевой клетки [57, 58]. Возможным объяснением данного феномена служат распространение лейкоэмических клеток через мостиковые вены при инициальном поражении костей свода черепа, в случаях травматической люмбальной пункции (ЛП) путем прямого попадания опухолевых клеток в цереброспинальную жидкость и далее по ликворопроводящим путям, инвазия паренхимы мозга через гематоэнцефалический барьер, прямое попадание лейкоэмических клеток в ткань мозга во время геморрагических осложнений [57]. Выживание лейкоэмических клеток и формирование очагов хоуминга в ЦНС, вероятно, обусловлены специфическими характеристиками их фенотипа (экспрессия молекул адгезии на поверхности бластов), что подтверждается в большом проценте случаев сочетанными формами ЭМП [33, 52, 59].

Первичным поражением ЦНС считается диагностированное в период первой активной фазы ОМЛ, тогда как к случаям вторичного поражения относится таковое при рефрактерных формах и рецидивах ОМЛ (медиана – 8 мес). Случаи поражения ЦНС с интактным КМ и отсутствием других очагов в течение последующих 30 дней от момента диагностики определяются как изолированное поражение [55].

Клиническая картина может варьировать от бессимптомного течения до проявлений общемозговой (головная боль, тошнота/рвота, сонливость, снижение остроты зрения, психические нарушения, судороги) и очаговой (парестезии, парезы/параличи, асимметрия рефлексов) неврологической симптоматики [16, 20, 52, 55, 57]. Ключевыми категориями в дифференциальном ряду будут являться специфические поражения ЦНС (инфильтрация паренхимы головного/спинного мозга, оболочек, орбит) при основном заболевании или обусловленные развитием вторичных или сопутствующих опухолей. Кроме того, причинами могут быть цереброваскулярные осложнения в дебюте заболевания или на фоне специфической терапии (кровоизлияния, церебральные инфаркты, венозные тромбозы), токсичность противоопухолевого лечения (ЛТ, ХТ, ВДХТ с аллогенной ТГСК) и осложнения вследствие иммуносупрессии (инфекционные). К наиболее частым нежелательным эффектам ХТ относят токсическое поражение белого вещества головного мозга, синдром задней возвратной лейкоэнцефалопатии, пояснично-крестцовую радикулопатию и др. [52, 60].

Основными методами диагностики являются МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением в целях верификации очагового или лептоменингеального распространения [52, 60, 61]. Обязательным

является проведение цитологического исследования ликвора с определением плеоцитоза, исследования морфологических свойств клеток, а также биохимического исследования с определением концентрации белка и глюкозы, хотя значимость последних исследований является практически нулевой [61]. На сегодняшний день стандартом диагностики помимо вышеперечисленных методов становится ИФТ в целях определения принадлежности опухолевой популяции [52]. При этом, согласно действующим рекомендациям, выполнение ЛП рекомендовано инициально и в последующем периоде лечения перед каждым блоком ХТ. Исключениями являются инициальный гиперлейкоцитоз ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) и коагулопатия, что обусловлено рисками травматической ЛП. В указанных случаях ЛП следует выполнить после завершения ХТ в фазе индукции и при купировании признаков коагулопатии [61]. В то же время Støve и соавт. в своем исследовании продемонстрировали отсутствие влияния на исходы заболевания в случаях травматической ЛП, что имеет принципиальное отличие от таковой в случаях острого лимфобластного лейкоза [12].

На рисунках 18–23 приведены примеры визуализации поражений ЦНС при ОМЛ различного генеза.

ЦНС-лейкемия определяется как присутствие любого количества бластов в цитологическом препарате, необъяснимое контаминацией ликвора периферической кровью, и/или инфильтрация структур ЦНС по данным нейровизуализации (туморозное поражение ЦНС). При этом интракраниальные и интраспинальные эпидуральные хлоромы при отсутствии лейкоэмических клеток в ликворе не классифицируются как нейролейкоз [52, 53, 55, 61]. Общепринятой является трехступенчатая градация статуса ЦНС-поражения:

- ЦНС 0 – отсутствие бластных клеток независимо от цитоза (отсутствие поражения ЦНС);

- ЦНС I – наличие бластов при любом цитозе или при травматической ЛП при их присутствии в периферической крови;

- ЦНС II – туморозное поражение ЦНС, поражение черепно-мозговых нервов даже при отсутствии бластов в ликворе [61].

Однако в исследовании Ganzel и соавт. продемонстрировано неоднозначное отношение к необходимости выполнения диагностических ЛП в дебюте заболевания по причине низкой частоты вовлечения ЦНС в случаях впервые диагностированного ОМЛ с медианой 1,11% (0,53–4,15%) на основании данных 11 клинических исследований (ECOG-ACRIN). Диагностическая ЛП способствует увеличению частоты случаев ЦНС-позитивных ОМЛ (с преимуществами метода ИФТ), при этом с учетом отсутствия влияния на показатели частоты достижения полного ответа на терапию и выживаемость обсуждается ее целесообразность [52].

Для диагностики/наблюдения гидроцефалии, ишемических/геморрагических осложнений, поражения костей черепа рекомендована КТ. Дополнительными опциями диагностики при невозможности верификации процесса являются биопсия визуализируемых образований, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ/метионином, микробиологическая и ПЦР (полимеразная цепная реакция)-диагностика ликвора [60].

Лечение

Лечебные подходы при ОМЛ с ЭМП определяются в первую очередь фазой заболевания – дебют или рецидив [2]. Пятилетняя ОВ пациентов с ЭМП при ОМЛ остается неудовлетворительной (21%) [3, 62]. В таблице 7 представлены основные возможности системной противоопухолевой терапии [2].

Следует отметить, что одним из ключевых вопросов лечения ОМЛ является оценка эффективности ХТ в фиксированные конкретным протоколом сроки в целях установления показаний к интенсификации.

Таблица 7
Возможные опции системной противоопухолевой терапии у пациентов с ОМЛ с ЭМП

Table 7
Therapeutic strategies for AML with EM involvement

ХТ CT	Таргетная терапия Target therapy	ВДХТ с опцией ТГСК (аллогенная, аутологичная) High-dose CT (HDCT) with HSCT (allogeneic, autologous)
<p>Интенсивная ХТ: антрациклины, цитарабин-, флударабин-содержащие режимы Intensive CT: anthracyclines, cytarabine-, fludarabine-containing regimens</p> <p>Неинтенсивные режимы ХТ: - гипометилирующие препараты (азациитидин, децитабин); - BCL-2-ингибиторы (венетоклакс) Non-intensive CT: - hypomethylating agents (azacitidine, decitabine); - BCL-2 inhibitors (venetoclax)</p> <p>Локальная ХТ (цитарабин), профилактика и лечение ЦНС-поражений Regional CT (cytarabine), prophylaxis and treatment of CNS involvement</p>	<p>FLT3-ингибиторы: мидостаурин, гилтеритиниб, сорафениб FLT3-inhibitors: midostaurin, gilteritinib, sorafenib</p> <p>IDH1/IDH2: энасидениб, ивосидениб IDH1/IDH2: enasidenib, ivosidenib</p> <p>Анти-CD33: гемтузумаб озогамин Anti-CD33: gemtuzumab ozogamicin</p> <p>PI3K-/Akt-/mTOR- ингибиторы PI3K-/Akt-/mTOR- inhibitors</p>	<p>Факторы, определяющие принятие решения: - возраст; - сопутствующая патология; - статус заболевания; - степень распространения ЭМП; - молекулярно-генетические аномалии</p> <p>Decision-making factors: - age; - concomitant diagnosis; - disease status; - extent of EM involvement; - molecular genetic abnormalities</p>

Note. HSCT – hematopoietic stem cells transplantation.

фикации терапии. Современное понимание термина «полная ремиссия ОМЛ» включает не только отсутствие клинических симптомов заболевания, нормализацию показателей гемограммы – менее 5% бластов в нормоклеточном КМ, но и негативизацию МОБ ($< 0,1\%$). При наличии инициального ЭМП определение ответа должно проводиться с использованием наиболее информативных для конкретной локализации методов визуализации (МРТ, КТ), а также ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в целях выявления метаболически активных очагов [2, 44–46, 61].

На сегодняшний день ввиду отсутствия консенсуса в отношении влияния ЭМП на прогноз ОМЛ у детей в рекомендациях российского мультицентрового протокола ОМЛ-MRD самостоятельного стратифицирующего значения ЭМП не отведено [61].

У пациентов с изолированными формами МС необходимость использования системной ХТ в настоящее время очевидна, и, согласно литературным данным, в случаях отсроченного или неадекватного ее объема будет иметь место прогрессия заболевания практически универсально с поражением КМ, медиана 5–12 мес [2, 63]. Более того, определение молекулярно-генетических аномалий, специфичных для ОМЛ в КМ пациентов с изолированной МС, подтверждает более раннее вовлечение КМ (до стадии развернутых клинических проявлений) [64]. Рекомендованными режимами ХТ являются используемые в лечении ОМЛ, при этом в случаях такой тактики изолированная МС ассоциирована с лучшими показателями бессобытийной выживаемости и ОВ [2, 14, 65].

Неоднозначными остаются вопросы необходимости применения ВДХТ с ТГСК у пациентов с ЭМП [14, 65]. В таблице 8 отражены результаты исследований, посвященных эффективности аллогенной ТГСК у пациентов с ЭМП при ОМЛ, большая часть авторов демонстрируют ее преимущества перед стандартной интенсивной ХТ [1, 2, 19, 24, 50, 55, 66–71]. Следует отметить, что статус ремиссии на момент аллогенной ТГСК имеет высокую прогностическую значимость [66]. Несмотря на обнадеживающие результаты ТГСК у пациентов с ЭМП, необходимо учитывать возраст пациента и цитогенетические и молекулярно-генетические аномалии [2].

ЦНС-направленная терапия показана всем пациентам детского возраста, включая не имеющих определяемого ЦНС-поражения, в объеме профилактики, что обусловлено ограниченной эффективностью системной терапии в отношении эрадикации оккультной нейрорлейкемии ввиду наличия гематоэнцефалического барьера [53–55, 61]. Принятым стандартом является интратекальная ХТ (монорежимы – цитарабин/метотрексат; триплет – цитарабин, метотрексат, глюкокортикоиды) в сочетании/без ЛТ [53, 54, 61]. Использование сочетанной системной и интратекальной ХТ, по мнению некоторых исследователей, может иметь сопоставимые по эффективности результаты [56, 72]. Оптимальное число интратекальных введений и наиболее эффективный режим на сегодняшний день не определены, количество варьирует от 4 до 12 [53]. В исследовании Pui и соавт. было продемонстрировано увеличение частоты

Таблица 8

Литературные данные по использованию аллогенной ТГСК у пациентов с ОМЛ с ЭМП

Table 8

Literature review on allogeneic HSCT in patients with AML with EM involvement

Авторы Authors	Медиана возраста, годы Median age, years	Основные выводы Principle conclusions
S. Pileri и соавт., 2007 [50] S. Pileri, et al., 2007 [50]	55,8 (16–87)	↑ ОВ 48 мес (76% против 0%) ↑ OS, 48 months (76% vs 0%)
P. Chevallier и соавт., 2008 [66] P. Chevallier, et al., 2008 [66]	29 (2,2–53)	↑ 5-летней ОВ (47% против 36%) ↑ 5-year OS (47% vs 36%)
P. Shimizu и соавт., 2012 [67] P. Shimizu, et al., 2012 [67]	44 (15–73)	Полная ремиссия на момент ТГСК – значимый фактор прогноза Complete remission at HSCT is an important prognostic factor
S. Goyal и соавт., 2015 [68] S. Goyal, et al., 2015 [68]	46 (18–70)	Наличие ЭМП не влияет на показатели БРВ, ОВ EM involvement has no impact on RFS, OS
C. Boulton и соавт., 2017 [69] C. Boulton, et al., 2017 [69]	51 (18–71)	ЭМП не влияет на исходы аллогенной ТГСК в первой ремиссии, авторы поддерживают опцию ТГСК EM involvement does not influence outcomes in patients who underwent allogeneic HSCT in first remission, authors support allogeneic HSCT
M. Shan и соавт., 2021 [24] M. Shan, et al., 2021 [24]	36 (11–73)	↑ ОВ (65% против 28%) ↑ БРВ (59% против 26%) ↑ OS (65% vs 28%) ↑ RFS (59% vs 26%)
L. Fianchi и соавт., 2021 [1] L. Fianchi, et al., 2021 [1]	62 (26–81)	↑ ОВ (16,7 мес против 8,2 мес; $p = 0,02$) ↑ OS (16.7 months vs 8.2 months; $p = 0,02$)
K. Halahleh и соавт., 2021 [70] K. Halahleh, et al., 2021 [70]	33,5 (1–63)	↑ 2-летней ОВ (55% против 17%; $p = 0,025$) ↑ 2-years OS (55% vs 17%; $p = 0,025$)
A. Игнатова и соавт., 2021 [9] A. Ignatova, et al., 2021 [9]	6,6 (10 дней – 18 лет) 6.6 (10 days – 18 years old)	Аллогенная ТГСК не влияет на БРВ, ОВ при ОМЛ с ЭМП Allogeneic HSCT has no influence on RFS, OS in AML with EM involvement
H. Zhao и соавт., 2022 [19] H. Zhao, et al., 2022 [19]	44 (1–81)	Аллогенная ТГСК – независимый фактор благоприятного прогноза, ↑ ОВ Allogeneic HSCT is an independent factor of favorable prognosis, ↑ OS
E. Patkowska и соавт., 2019 [55] E. Patkowska, et al., 2019 [55]	44 (31–55)	↑ ОВ в случаях поражения ЦНС ↑ OS in cases of CNS involvement

ЦНС-рецидивов при замене интратекального триплета на монотерапию цитарабином [73]. Причиной может быть цитотоксический эффект метотрексата в отношении ОМЛ при более длительной экспозиции, которая и достигается при интратекальном введении вследствие медленного клиренса метотрексата из спинномозговой жидкости.

Возможности локальной терапии ЭМП при ОМЛ ограничены и включают хирургическое удаление единичных солидных очагов при наличии жизнеугрожающих симптомов (например, спинальная компрессия) и/или невозможности инициации системной ХТ и ЛТ [2]. Эффективность ЛТ в лечении ЭМП при ОМЛ остается дискуссионной, и в настоящее время она применяется в целях краниального облучения при поражении ЦНС у пациентов старше 3 лет, в случаях неадекватного ответа на ХТ изначально или при рецидиве до/после аллогенной ТГСК. При использовании тотального облучения тела в режимах кондиционирования дополнительное облучение ЦНС не проводится [2]. Использование низких доз облучения (1,5–2,0 Гр, 3–5 фракций) в неотложных ситуациях (например, в случаях сдавления дыхательных путей, органов зрения и т. д.) также может быть эффективным для купирования жизнеугрожающих симптомов [11].

По данным Bakst и соавт., низкодозные режимы ЛТ в сравнении с дозами, используемыми при солидных опухолях (24 Гр), позволяют достигать хорошего контроля над заболеванием с минимальной токсичностью, однако на сегодняшний день отсутствует понимание преимуществ сочетанного использования ХТ и ЛТ в сравнении с ХТ [2]. Тем не менее недостижение полного ответа со стороны ЭМП после стандартной ХТ представляет высокий риск раннего рецидива заболевания [2, 59]. ЛТ может быть эффективной в отношении поражения кожи при достижении

ремиссии в КМ с использованием метода тотального бета-облучения кожи (электронный пучок), хотя этот метод практически недоступен [2, 74]. Не следует забывать о возможности использования ЛТ в качестве паллиативного метода в случаях прогрессирующего ЭМП с наличием симптомов, негативно влияющих на качество жизни пациентов (болевой синдром, кожный зуд, нарушение питания и др.) [75].

Краниальное облучение является эффективным для профилактики и лечения поражения ЦНС, но сопряжено с отдаленной токсичностью и рисками вторичных опухолей, что может являться препятствием к его использованию, особенно у детей младшего возраста и в случаях применения режимов ХТ, включающих высокие дозы цитарабина [53]. В единственном проспективном исследовании AML-BFM были продемонстрированы преимущества использования краниального облучения в виде снижения риска ЦНС- и/или КМ-рецидивов у пациентов, получивших ЛТ [76]. Однако в других исследованиях преимуществ облучения ЦНС в отношении исходов заболевания продемонстрировано не было [53]. В случаях применения аллогенной ТГСК ЛТ должна обсуждаться в посттрансплантационном периоде в целях уменьшения рисков ЦНС-рецидивов [77].

Прогностически значимыми факторами у пациентов с ЭМП при ОМЛ являются ряд цитогенетических и молекулярно-генетических аберраций, тип ОМЛ в ассоциации с локализацией ЭМП, сроки и глубина ответа на проводимую противоопухолевую терапию (таблица 9). Тем не менее следует отметить большую вариабельность прогностических факторов, по данным литературы, что может быть обусловлено неоднородностью исследуемых когорт [2, 9, 35].

Частота рецидивов после аллогенной ТГСК варьирует от 36,3 до 50% с медианой 8 (6–12) мес [19, 67]. Потенциально методами повышения эффек-

Таблица 9
Факторы прогноза для ЭМП при ОМЛ, по данным литературы

Table 9
Prognostic factors for EM involvement in AML, according to the literature

Благоприятные Favorable	Неблагоприятные Unfavorable
Изолированная МС (при применении системной ХТ) Isolated MS (in case of systemic CT)	ЭМП-рецидив EM relapse
Поражение орбиты, M2, t(8;21) Orbital involvement, M2, t(8;21)	Поражение кожи – агрессивное течение Leukemia cutis – aggressive disease
Поражения ЦНС и inv(16) CNS involvement and inv(16)	Поражение ЦНС в дебюте – ↑ риск изолированного ЦНС-рецидива CNS involvement at the onset of AML – ↑ risk of isolated CNS relapse
Мутации NPM1, t(8;21), inv(16) NPM1 mutations, t(8;21), inv(16)	FLT3, t(10;11), аномалии хромосомы 8 FLT3, t(10;11), chromosome 8 abnormalities
Полная ремиссия после индукции Complete remission after induction CT	ЭМП – ↑ риск индукционной летальности EM involvement – ↑ risk of induction mortality
Интенсификация терапии (аллогенная ТГСК) в полной ремиссии Treatment intensification (allogeneic HSCT) in complete remission	Синхронный рецидив (КМ + ЭМП) после аллогенной ТГСК Synchronous relapse (bone marrow + EM) after allogeneic HSCT
	Вторичная МС у пациентов с МДС/МПЗ/ХМЛ Secondary MS in patients with MDS/MPD/CML

Примечание. МПЗ – миелопролиферативное заболевание.

Notes. MDS – myelodysplastic syndrome; MPD – myeloproliferative disorders; CML – chronic myeloid leukemia.

Таблица 10

Возможности противоопухолевой терапии у пациентов с рецидивом ЭМП при ОМЛ

Table 10

Therapeutic strategies for relapsed AML with EM involvement

Методы терапии после стандартных режимов ХТ Therapeutic methods after conventional regimens of CT	Методы терапии после аллогенной ТГСК Therapeutic methods after allogeneic HSCT
Интенсивная терапия с ВДХТ и аллогенной ТГСК Таргетная терапия ЛТ Intensive therapy with HDCT and allogeneic HSCT Target therapy Radiotherapy	Донорские лимфоциты DNMT1-ингибиторы (азацитидин, децитабин) Повторная аллогенная ТГСК ЛТ Donor lymphocyte infusion DNMT1-inhibitors (azacitidine, decitabine) Second allogeneic HSCT Radiotherapy

тивности аллогенной ТГСК являются использование гиперинтенсивного кондиционирования, редукция посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии, инфузия донорских лимфоцитов, а также включение гипометилирующих агентов, таргетной терапии и клеточной иммунотерапии после ТГСК [19, 67]. В настоящее время единые рекомендации отсутствуют и основными факторами, влияющими на выбор тактики лечения, являются соматический статус пациента, сроки развития заболевания, локализация ЭМП, использование ВДХТ с ТГСК в анамнезе, химеризм и наличие реакции «трансплантат против хозяина» в случаях применения аллогенной ТГСК [2, 78]. Несмотря на многообразие потенциально эффективных возможностей противоопухолевого лечения, прогноз для пациентов с рецидивом заболевания остается крайне неблагоприятным, что подчеркивает необходимость максимально эффективной терапии в первой активной фазе.

На сегодняшний день большое внимание отводится гипометилирующим препаратам, механизм действия которых отличается от традиционных противоопухолевых агентов, в частности благодаря наличию иммуномодулирующего эффекта в виде усиления иммуногенности лейкоэмических клеток и регуляции функции иммунных клеток – NK и CD8⁺, что приводит к усилению цитотоксического действия [19, 79]. Использование низких доз децитабина (10 мг/сут в течение 3 дней каждые 4 нед, 8 циклов) в посттрансплантационном периоде может быть эффективным в отношении профилактики рецидива заболевания [19]. Помимо децитабина и его аналогов обсуждаются перспективы использования венетоклакса [80], гилтеритиниба (при наличии *FLT3-ITD*) [81], анти-CD33-моноклональных антител [82] у пациентов с рефрактерным течением МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно литературным данным, прогноз при ОМЛ с ЭМП неопределенный и зависит от большого количества факторов как со стороны основного заболевания пациента, так и со стороны применяемых методов терапии. Используемые в настоящее время

методы диагностики несовершенны, что определяет высокую частоту гиподиагностики ЭМП. Применение ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ, высокоспецифичного и чувствительного метода, в сочетании с другими визуализирующими исследованиями является перспективным в отношении стадирования и оценки ответа на противоопухолевую терапию при ОМЛ с ЭМП.

Наличие ЭМП само по себе не является основанием для отнесения пациентов с ОМЛ к группе высокого риска. Тем не менее, учитывая неудовлетворительные показатели выживаемости и высокий риск развития рецидивов, сегодняшняя концепция терапии является несовершенной. Использование в инициальном диагностическом комплексе анализа экспрессии хемокинов и молекул адгезии, обуславливающих формирование очагов ЭМП, сделает возможным прогнозирование ЭМП и применение таргетной терапии. Представляется целесообразной взвешенная интенсификация лечения ОМЛ с ЭМП в первой линии с учетом потенциальной токсичности ввиду крайне неблагоприятного прогноза и рефрактерности течения рецидивов заболевания. Актуальным вопросом остается необходимость применения аллогенной ТГСК и посттрансплантационной ХТ в комбинации с таргетными и гипометилирующими препаратами, ЛТ.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают признательность коллективу отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России за большой вклад в лечение пациентов с острым миелоидным лейкозом, в наибольшей степени врачам-гематологам С.И. Лапаевой и А.С. Егорову.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Dinikina Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Fianchi L., Quattrone M., Criscuolo M., Bellesi S., Dragonetti G., Maraglini A.M.E., et al. Extramedullary Involvement in Acute Myeloid Leukemia. A single Center Ten Years' Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2021; 13 (1): e2021030. DOI: 10.4084/MJHID.2021.030
2. Bakst R.L., Tallman M.S., Douer D., Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 6 (118): 3785–93. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347229
3. Mohammadiasl J., Khosravi A., Shahjehani M., Azizidoost S., Saki N. Molecular and cellular aspects of extramedullary manifestations of acute myeloid leukemia. *J Cancer Metastasis Treat* 2016; 2: 44–50. DOI: 10.4103/2394-4722.167230
4. Khoury J.D., Solary E., Abela O., Akkari Y., Rita A., Apperley J.F., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36: 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
5. Burns A. Observations of surgical anatomy in head and neck. London: Royce; 1811. P. 364.
6. King A. A case of chloroma. *Monthly J Med* 1853; 17: 97.
7. Dock G., Warthin A. A new case of chloroma with leukemia. *Trans Assoc Am Phys* 1904; 19: 64–115.
8. Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: *Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1967.
9. Игнатова А.К., Калинина И.И., Венёв Д.А., Салимова Т.Ю., Евсеев Д.А., Садовская М.Н. и др. Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом. *Онкогематология* 2021; 16 (1): 10–22. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-10-22
10. Kobayashi R., Tawa A., Hanada R., Horibe K., Tsuchida M., Tsukimoto I.; Japanese childhood AML cooperative study group. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 393–8. DOI: 10.1002/pbc.20824
11. Dusenbery K.E., Howells W.B., Arthur D.C., Alonzo T., Lee J.W., Koblinsky N., et al. Extramedullary Leukemia in Children with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (10): 760–8. DOI: 10.1097/00043426-200310000-00004
12. Støve H.K., Standahl J.D., Abrahamsson J., Asdahl P.H., Forestier E., Ha S.Y., et al. Extramedullary leukemia in children with acute myeloid leukemia: A population-based cohort study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12): e26520. DOI: 10.1002/pbc.26520
13. Chang M., Raimondi S.C., Ravindranath Y., Carroll A.J., Camitta B., Gresik M.V., et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): Univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. *Leukemia* 2000; 14 (7): 1201–7. DOI: 10.1038/sj.leu.2401832
14. Reinhardt D., Creutzig U. Isolated myelosarcoma in children—update and review. *Leuk Lymphoma* 2002; 43 (3): 565–74. DOI: 10.1080/10428190290012056
15. Vormoor J., Ritter J., Creutzig U., Boos J., Heyen P., Ludwig W.D., et al. Acute myelogenous leukaemia in children under 2 years – experiences of the West German AML studies BFM-78, -83 and -87. AML-BFM Study Group. *Br J Cancer* 1992; 66: S63–7.
16. Audouin J., Comperat E., Le Tourneau A., Camilleri-Broët S., Adida C., Molina T., Diebold J. Myeloid Sarcoma: Clinical and Morphologic Criteria useful for diagnosis. *Int J Surg Pathol* 2003; 11 (4): 271–82. DOI: 10.1177/106689690301100404
17. Meyer H.J., Beimler M., Borte G., Pönisch W., Surov A. Radiological and clinical patterns of myeloid sarcoma. *Radiol Oncol* 2019; 53 (2): 213–8. DOI: 10.1259/bjr.20160710
18. Bekassy A.N., Hermans J., Gorin N.C., Gratwohl A. Granulocytic sarcoma after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective European multicenter survey: Acute and Chronic Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 (5): 801–8.
19. Zhao H., Dong Z., Wan D., Cao W., Xing H., Liu Z., et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of 118 cases of myeloid sarcoma. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 6752. DOI: 10.1038/s41598-022-10831-7
20. Singh A., Kumar P., Chandrashekhara S.H., Kumar A. Unravelling chloroma: review of imaging findings. *BJR* 2017; 90: 2–18. DOI: 10.1259/bjr.20160710
21. Werstein B., Dunlap J., Cascio M.J., Ohgami R.S., Fan G., Press R., Raess P.W. Molecular discordance between myeloid sarcomas and concurrent bone marrow occurs in actionable genes and is associated with worse overall survival. *J Mol Diagn* 2020; 22 (3): 338–45. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.11.004
22. Greenland N.Y., Van Ziffle J.A., Liu Y.C., Qi Z., Prakash S., Wang L. Genomic analysis in myeloid sarcoma and comparison with paired acute myeloid leukemia. *Hum Pathol* 2021; 108: 76–83. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.11.005
23. Engel N.W., Reinert J., Borchert N.M., Panagiota V., Gabdoulline R., Thol F., et al. Newly diagnosed isolated myeloid sarcoma-paired NGS panel analysis of extramedullary tumor and bone marrow. *Ann Hematol* 2021; 100: 499–503. DOI: 10.1007/s00277-20-04313-x
24. Shan M., Lu Y., Yang M., Wang P., Lu S., Zhang L., et al. Characteristics and transplant outcome of myeloid sarcoma: a single-institute study. *Int J Hematol* 2021; 113: 682–92. DOI: 10.1007/s12185-021-03081-2
25. Alakel N., Stölzel F., Mohr B., Kramer M., Oelschlägel U., Rölling C., et al. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res* 2017; 9: 97–102. DOI: 10.2147/CMAR.S125259
26. Johnston D., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Lange B.J., Woods W.G. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (3): 414–20. DOI: 10.1002/pbc.22511
27. Hu G., Lu A., Wu J., Jia Y., Zuo Y., Ding M., Zhang L. Characteristics and prognosis of pediatric myeloid sarcoma in the cytogenetic context of t(8;21). *Pediatr Hematol Oncol* 2021; 38 (1): 14–24. DOI: 10.1080/08880018.2020.1803462
28. Zhang X.H., Zhang R., Li Y. Granulocytic sarcoma of abdomen in

- acute myeloid leukemia patient with inv(16) and t(6;17) abnormal chromosome: case report and review of literature. *Leuk Res* 2010; 34: 958–61. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.01.009
29. Falini B., Martelli M.P., Bolli N., Sportoletti P., Liso A., Tiacci E., Haferlach T. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? *Blood* 2011; 117: 1109–20. DOI: 10.1182/blood-2010-08-299990
 30. Ansari-Lari M.A., Yang C.F., Tina-wi-Aljundi R., Cooper L., Long P., Allan R.H., et al. FLT3 mutations in myeloid sarcoma. *Br J Haematol* 2004; 126: 785–91. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05124.x
 31. Martinez-Climent J.A., Espinosa R. 3rd, Thirman M.J., Le Beau M.M., Rowley J.D. Abnormalities of chromosome band 11q23 and the MLL gene in pediatric myelomonocytic and monoblastic leukemias. Identification of the t(9;11) as an indicator of long survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17 (4): 277–83.
 32. Faaïj C.M., Willemzen A.J., Révész T., Balzarolo M., Tensen C.P., Hoogeboom M., et al. Chemokine/chemokine receptor interactions in extramedullary leukaemia of the skin in childhood AML: differential roles for CCR2, CCR5, CXCR4 and CXCR7. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (2): 344–8. DOI: 10.1002/pbc.22500
 33. Chang H., Brandwein J., Yi Q.L., Chun K., Patterson B., Brien B. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res* 2004; 28 (10): 1007–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.01.006
 34. Liesveld J.L. Expression and function of adhesion receptors in acute myelogenous leukemia: parallels with normal erythroid and myeloid progenitors. *Acra Haematol* 1997; 97: 53–62. DOI: 10.1159/000203659
 35. Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Lange B.J., Woods W.G. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (4): 519–24. DOI: 10.1002/pbc.23201
 36. Byrd J.C., Weiss R.B., Arthur D.C., Lawrence D., Baer M.R., Davey F., et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21) (q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol* 1997; 15 (2): 466–75. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.466
 37. Bakst R., Powers A., Yahalom J. Diagnostic and therapeutic considerations for extramedullary leukemia. *Curr Oncol Rep* 2020; 22 (7): 75. DOI: 10.1007/s11912-020-00919-6
 38. Movassaghian M., Brunner A.M., Blonquist T.M., Sadrzadeh H., Bhatia A., Perry A.M., et al. Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (6): 1698–703. DOI: 10.3109/10428194.2014.963080
 39. Tsimberidou A.M., Kantarjian H.M., Wen S., Keating M.J., O'Brien S., Brandt M., et al. Myeloid sarcoma is associated with superior event-free survival and overall survival compared with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2008; 113 (6): 1370–8. DOI: 10.1002/cncr.23691
 40. Almond L.M., Charalampakis M., Ford S.J., Gourevitch D., Desai A. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17: 263–7. DOI: 10.1016/j.clml.2017.02.027
 41. Neiman R.S., Barcos M., Berard C., Bonner H., Mann R., Rydell R.E., Bennett J.M. Granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 61 biopsied cases. *Cancer* 1981; 48 (6): 1426–37. DOI: 10.1002/1097-0142(19810915)48:6<1426::aid-cn-cr2820480626>3.0.co;2-g
 42. Chaudhry A.A., Gul M., Chaudhry A.A., Dunkin J. Qualitative assessment of diffusion weighted imaging and susceptibility weighted imaging of myeloid sarcoma involving the brain. *J Comput Assist Tomogr* 2016; 40: 61–6. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000337
 43. Surov A., Meyer H.J., Wienke A. Correlation between apparent diffusion coefficient (ADC) and cellularity is different in several tumors: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 59492–9. DOI: 10.18632/oncotarget.17752
 44. Stölzel F., Röllig C., Radke J., Mohr B., Platzbecker U., Bornhäuser M., et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT for detection of extramedullary acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011; 96 (10): 1552–6. DOI: 10.3324/haematol.2011.045047
 45. Li H., Xu C., Xin B., Zheng C., Zhao Y., Hao K., et al. ¹⁸F-FDG PET/CT Radiomic Analysis with Machine Learning for Identifying Bone Marrow Involvement in the Patients with Suspected Relapsed Acute Leukemia. *Theranostics* 2019; 9 (16): 4730–9. DOI: 10.7150/thno.33841
 46. Zhao Z.Z., Hu Y., Li J., Zhou Y., Zhang B., Deng S. Application of PET in Diagnosis and Prognosis of Leukemia. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19: 1533033820956993. DOI: 10.1177/1533033820956993
 47. Elizondo L., Gomez C., Criaes J. Oncological PET-CT in children. Pearls and pitfalls. *ECR* 2018/C-2155. 2018.
 48. Breccia M., Mandelli F., Petti M.C., D'Andrea M., Pescarmona E., Pileri S.A., et al. Clinico-pathological characteristics of myeloid sarcoma at diagnosis and during follow-up: report of 12 cases from a single institution. *Leuk Res* 2004; 28 (11): 1165–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.01.022
 49. Ngu I.W., Sinclair E.C., Greenaway S., Greenberg M.L. Unusual presentation of granulocytic sarcoma in the breast: a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2001; 24 (1): 53–7. DOI: 10.1002/1097-0339(200101)24:1<53::aid-dc1009>3.0.co;2-d
 50. Pileri S.A., Ascani S., Cox M.C., Campidelli C., Bacci F., Piccioli M., et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia* 2006; 21: 340–50. DOI: 10.1038/sj.leu.24044.91
 51. Zheng J., Xue Q., Lin K., Miao W. Widespread Skin Infiltration of Leukemia Cutis on ¹⁸F-FDG PET CT. *Clin Nucl Med* 2020; 45 (11): e489–90. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003131
 52. Ganzel C., Lee J.W., Fernandez H.F., Paietta E.M., Luger S.M., Lazarus H.M., et al. CNS involvement in AML at diagnosis is rare and does not affect response or survival: data from 11 ECOG-ACRIN trials. *Blood Adv* 2021; 5 (22): 4560–8. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004999
 53. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., Dworzak M.N., Adachi S., de Bont E., et al. AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120 (16): 3187–205. DOI: 10.1182/blood-2012-03-362608
 54. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., Dworzak M.N., Fleischhack G., von Neuhoff C., et al. CNS irradiation in pediatric acute myeloid leukemia: equal results by 12 or 18 Gy in studies AMLBFM98 and 2004. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (6): 986–92. DOI: 10.1002/pbc.22955

55. Patkowska E., Szczepaniak A., Baranska M., Kazmierczak M., Paluszewska M., Jedrzejczak W.W., et al. Primary and secondary central nervous system involvement in acute myeloid leukemia. *J Leuk* 2019; 7 (257): 1–12. DOI: 10.24105/2329-6917.7.257
56. Pession A. The open issue of central nervous system disease in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (3): 399–400. DOI: 10.1002/pbc.22590
57. Assaad M., Kumar V., Carmack A., Karki A., Golden D. Acute myeloid leukemia with central nervous system involvement following routine surgical procedures: A bridge between surgical, medical and neurological critical care. *Cureus* 2022; 14 (1): e21245. DOI: 10.7759/cureus.21245
58. Lenk L., Alsadeq A., Schewe D.M. Involvement of the central nervous system in acute lymphoblastic leukemia: opinions on molecular mechanisms and clinical implications based on recent data. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39: 173–87. DOI: 10.1007/s10555-020-09848-z
59. Byrd J.C., Edenfield W.J., Shields D.J., Dawson N.A. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995; 13 (7): 1800–16. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.7.1800
60. Vazquez E., Lucaya J., Castellote A., Piqueras J., Sainz P., Olive T., et al. Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis. *Radiographics* 2002; 22 (6): 1411–28. DOI: 10.1148/rg.226025029
61. Калинина И.И., Масчан А.А., Ольшанская Ю.В., Цаур Г.А., Дубровина М.Э., Попов А.М. и др. Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза у детей. Учебное пособие. М.; 2022.
62. Lan T.Y., Lin D.T., Tien H.F., Yang R.S., Chen C.Y., Wu K. Prognostic factors of treatment outcomes in patients with granulocytic sarcoma. *Acta Haematol* 2009; 122 (4): 238–46. DOI: 10.1159/000253592
63. Yamauchi K., Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002; 94 (6): 1739–46. DOI: 10.1002/cncr.10399
64. Hayashi T., Kimura M., Satoh S., Tajima K., Yahagi A., Akiba J., et al. Early detection of AML1/MTG8 fusion mRNA by RT-PCR in the bone marrow cells from a patient with isolated granulocytic sarcoma. *Leukemia* 1998; 12 (9): 1501–3. DOI: 10.1038/sj.leu.2401118
65. Dohner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R., Büchner T., Burnett A.K., et al.; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115 (3): 453–74. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358
66. Chevallier P., Mohty M., Lioure B., Michel G., Contentin N., Deconinck E., et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol* 2008; 26 (30): 4940–3. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.6315
67. Shimizu H., Saitoh T., Tanaka M., Mori T., Sakura T., Kawai N., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult AML patients with granulocytic sarcoma. *Leukemia* 2012; 26: 2469–73. DOI: 10.1038/leu.2012.156
68. Goyal S.D., Zhang M.J., Wang H.L., Akpek G., Copelan E.A., Freytes C., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for AML: no impact of pre-transplant extramedullary disease on outcome. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1057–62. DOI: 10.1038/bmt.2015.82
69. Bourlon C., Lipton J.H., Deotare U., Gupta V., Kim D.D., Kuruvilla J., et al. Extramedullary disease at diagnosis of AML does not influence outcome of patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant in CR1. *Eur J Haematol* 2017; 99 (3): 234–9. DOI: 10.1111/ejh.12909
70. Halahleh K., Alhaleseh Y., Al-Rimawi D., Da'na W., Alrabi K., Kamal N., et al. Extramedullary acute myeloid leukemia (eAML): Retrospective single center cohort study on clinico-pathological, molecular analysis and survival outcomes. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 72: 102894. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102894
71. Bakst R., Wolden S.L., Yahalom J. Radiation therapy for chloroma (granulocytic sarcoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (5): 1816–22. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.057
72. Abbott B.L., Rubnitz J.E., Tong X., Srivastava D.K., Pui C.H., Ribeiro R.C., Razzouk B.I. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2003; 17 (11): 2090–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2403131
73. Pui C.H., Howard S.C. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol* 2008; 9 (3): 257–68. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70070-6
74. Pepek J.M., Paulino A.C., Briones M.A., Marcus R.B. Jr, Esiashvili N. Role of total skin electron beam therapy for leukemia cutis in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (5): 1054–5. DOI: 10.1002/pbc.21390
75. Bakst R., Yahalom J. Radiation therapy for leukemia cutis. *Practical Radiat Oncol* 2011; 1 (3): 182–7. DOI: 10.1016/j.ppro.2011.02.010
76. Creutzig U., Ritter J., Zimmermann M., Schellong G. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the Childhood Acute Myelogenous Leukemia Study BFM-87. *J Clin Oncol* 1993; 11 (2): 279–86. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.2.279
77. Mayadev J.S., Douglas J.G., Storer B.E., Appelbaum F.R., Storb R. Impact of cranial irradiation added to intrathecal conditioning in hematopoietic cell transplantation in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80 (1): 193–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.062
78. Shallis R.M., Gale R.P., Lazarus H.M., Roberts K.B., Xu M.L., Seropian S.E., et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Rev* 2021; 47: 100773. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100773.
79. Nahas M.R., Stroopinsky D., Rosenblatt J., Cole L., Pyzer A.R., Anastasiadou E., et al. Hypomethylating agent alters the immune microenvironment in acute myeloid leukaemia (AML) and enhances the immunogenicity of a dendritic cell/AML vaccine. *Br J Haematol* 2019; 185 (4): 679–90. DOI: 10.1111/bjh.15818
80. Kanate A.S., Vos J., Chargualaf M.J. Venetoclax for refractory myeloid sarcoma. *J Oncol Pract* 2019; 15: 413–5. DOI: 10.1200/JOP.18.00753
81. Kida M., Kuroda Y., Kido M., Chishaki R., Kuraoka K., Ito T. Successful treatment with gilteritinib for isolated extramedullary relapse of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2020; 112 (2): 243–8. DOI: 10.1007/s12185-020-02855-4
82. McNeil M.J., Parisi M.T., Hijjiya N., Meshinchi S., Cooper T., Tarlock K. Clinical and Radiographic Response of Extramedullary Leukemia in Patients Treated With Gemtuzumab Ozogamicin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41 (3): e174–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001201