



МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Миелоидная саркома женских половых органов: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения

Gynecological Myeloid Sarcoma: Literature Review and a Case Report

А.А. Шатилова¹, Л.Л. Гиршова¹, Д.В. Зайцев¹,
И.Г. Будаева¹, Ю.В. Миролюбова¹, Д.В. Рыжкова¹,
Р.В. Грозоз¹, К.В. Богданов¹, Т.С. Никулина¹,
Д.В. Моторин¹, Д.Б. Заммиева¹, С.В. Ефремова¹,
В.В. Иванов¹, А.В. Петухов^{1,2}, Ю.А. Алексеева¹,
А.Ю. Зарицкий¹

AA Shatilova¹, LL Girshova¹, DV Zaitsev¹, IG Budaeva¹,
YuV Mirolyubova¹, DV Ryzhkova¹, RV Grozov¹,
KV Bogdanov¹, TS Nikulina¹, DV Motorin¹, DB Zammoeva¹,
SV Efremova¹, VV Ivanov¹, AV Petukhov^{1,2},
YuA Alekseeva¹, AYU Zaritskey¹

¹ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

¹VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

² ФГБУН «Институт цитологии РАН», Тихорецкий пр-т, д. 4, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194064

² Institute of Cytology, 4 Tikhoretskii pr-t, Saint Petersburg, Russian Federation, 194064

РЕФЕРАТ

Миелоидная саркома (известная как хлоромы или гранулоцитарная саркома) представляет собой редкое заболевание и характеризуется пролиферацией незрелых миелоидных клеток в экстрамедуллярных очагах поражения. Хлоромы чаще развивается у пациентов с острыми миелоидными лейкозами, другими миелопролиферативными новообразованиями или миелодиспластическим синдромом, однако также может манифестировать в виде изолированной опухоли. Хотя миелоидная саркома может развиваться в различных органах и тканях, все же наиболее часто встречается поражение лимфатических узлов, мягких тканей и костей. Миелоидная саркома с первичным поражением женских половых органов описывается крайне редко. В литературе есть клинические наблюдения поражения шейки матки. В настоящей статье суммированы имеющиеся литературные данные, затрагивающие различные аспекты диагностики и лечения миелоидной саркомы. Обсуждается роль химиотерапии, лучевой терапии, хирургического вмешательства и трансплантации костного мозга в лечении данной злокачественной опухоли. Представляется, что оптимальным вариантом лечения миелоидной саркомы независимо от первичной локализации опухоли остается химиотерапия и трансплантация аллогенного костного мозга (аллоТКМ). Перспективным направлением в терапии является использование новых таргетных препаратов, способных улучшить результаты лечения. Мы представляем клиническое наблюдение пациентки с миелоидной саркомой шейки матки и сопутствующим вовлечением костного мозга, описываем особенности клинического течения, диагностики и лечения. Пациентка получила химиотерапию с последующей аллоТКМ. Проведенный объем предтрансплантационной терапии позволил выполнить аллоТКМ при максимально глубоком ответе. У пациентки достигнута ПЭТ- и МОБ-отрицательная полная ремиссия миелоидной саркомы шейки матки и костного мозга.

ABSTRACT

Myeloid sarcoma, also known as chloroma or granulocytic sarcoma, is a rare disease characterized by the proliferation of immature myeloid cells in extramedullary lesions. Chloroma is more commonly observed in patients with acute myeloid leukemias, other myeloproliferative neoplasms, or myelodysplastic syndrome. However, it can also manifest itself as solitary tumor. Sarcoma can develop in different organs and tissues, but most frequently it appears in lymph nodes, soft tissues, and bones. Myeloid sarcoma with primary gynecological lesion is very rarely mentioned. In literature cases of cervical lesions are described. The present article summarizes the literature data concerning different aspects of myeloid sarcoma diagnosis and treatment. The issue under discussion is the role of chemotherapy, radiotherapy, surgery, and bone marrow transplantation in the treatment of this malignant tumor. It appears that whatever the primary tumor localization, the best treatment options are chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT). A promising trend is the use of novel targeted drugs improving outcomes of treatment. The article provides a case report of a female patient with cervical myeloid sarcoma and concomitant bone marrow involvement, as well as the description of clinical course, diagnosis, and treatment. The patient received chemotherapy with subsequent allo-BMT. The pre-transplant therapy enabled allo-BMT with the deepest response possible. The patient achieved PET- and MRD-negative complete remission of cervical myeloid sarcoma and bone marrow.

Ключевые слова: миелоидная саркома шейки матки, женские половые органы, острые миелоидные лейкозы.

Keywords: cervical myeloid sarcoma, gynecologic tract, acute myeloid leukemias.

Получено: 12 августа 2020 г.

Принято в печать: 4 декабря 2020 г.

Received: August 12, 2020

Accepted: December 4, 2020

Для переписки: Алексина Алексеевна Шатилова, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; тел.: +7(911)476-35-58; e-mail: alexina-96@list.ru

Для цитирования: Шатилова А.А., Гиршова Л.Л., Зайцев Д.В. и др. Миелоидная саркома женских половых органов: обзор литературы и описание собственного клинического наблюдения. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):31–44.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-31-44

For correspondence: Aleksina Alekseevna Shatilova, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341;

Tel.: +7(911)476-35-58; e-mail: alexina-96@list.ru

For citation: Shatilova AA, Girshova LL, Zaitsev DV, et al. Gynecological Myeloid Sarcoma: Literature Review and a Case Report. Clinical oncohematology. 2021;14(1):31–44. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-31-44

ВВЕДЕНИЕ

Примерно $\frac{1}{5}$ всех злокачественных новообразований у женщин приходится на опухоли женских половых органов. Наиболее распространенными являются опухоли тела матки (9 %) и шейки матки (5,2 %), чуть реже встречаются опухоли яичников (4,3 %) [1–3]. Чаще всего при гистологическом исследовании материала выявляются эпителиальные опухоли: эндометриоидная аденокарцинома при поражении тела матки (80 %), плоскоклеточный рак при поражении шейки матки (70–80 %), серозная цистаденокарцинома при поражении яичников (38 %). На долю злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной тканей приходится не более 0,5–1,0 % [2–4].

Миелоидная саркома (МС), известная как гранулоцитарная саркома, представляет собой экстрамедуллярную опухоль из незрелых гранулоцитарных клеток [5]. По определению ВОЗ, МС — это опухоль из миелобластов (с или без признаков созревания), поражающая анатомическую область, отличную от костного мозга. При МС происходит формирование опухоли, которая нарушает гистоархитектонику окружающих ее нормальных тканей. Это отличает ее от экстрамедуллярного поражения при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ), когда наблюдается инфильтрация опухолевыми бластными клетками органов и тканей без нарушения их гистологической структуры [6].

Выделяют изолированную МС, а также связанную с другими опухолями системы крови, такими как ОМЛ, миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативные новообразования (МПН), МДС/МПН. МС, ассоциированная с ОМЛ, может как предшествовать развитию миелоидного лейкоза, так и развиваться в его дебюте или при рецидиве [6–8]. Согласно имеющимся литературным данным, изолированная МС в отсутствие лечения почти всегда приводит к развитию ОМЛ в короткие сроки — в среднем в течение 7 мес. (диапазон 1–25 мес.) [9].

Согласно данным базы MEDLINE, за период с 1965 по 1995 г. было зарегистрировано всего 154 случая МС

различных локализаций [9]. По имеющимся материалам NCDB (National Cancer Database), в США за период с 2004 по 2013 г. зарегистрировано 746 случаев МС, что составляет 0,8 % всех ОМЛ [10]. Заболеваемость изолированной МС во всем мире составляет около 2 случаев на 1 млн населения [6]. У пациентов с верифицированным ОМЛ развитие МС наблюдается в 2,5–9,1 % случаев [11–13].

При анализе литературных данных за период с 1965 по 2019 г. можно обнаружить несколько публикаций, включающих в себя статистическое обобщение случаев МС с описанием локализации очагов поражения, среднего возраста, пола пациентов и других характеристик. Суммарная информация, отражающая частоту вовлечения различных анатомических областей при МС, представлена в табл. 1. Очевидно, что МС первично может поражать любые анатомические области и ткани, однако наиболее часто вовлекаются мягкие ткани и лимфатические узлы [9]. Нередко у пациентов выявляются поражения сразу в нескольких анатомических областях (20,8 %) [14]. Поражение репродуктивной системы при МС регистрируется в 5,8–22,7 % всех локализаций. Мы обнаружили описание 57 клинических наблюдений МС с поражением женских половых органов за период с 2002 по 2019 г. (табл. 2). Описывается вовлечение всех отделов репродуктивной системы: наружных половых органов (8,8 %, 5 из 57 случаев), шейки матки (44 %, 25 из 57 случаев), тела матки (5,3 %, 3 из 57 случаев) и придатков матки (17,6 %, 10 из 57 случаев). Кроме того, нередко выявляются множественные поражения (21 %, 12 из 57 случаев), сопутствующее поражение костного мозга (40,4 %, 23 из 57 случаев). Согласно имеющимся литературным данным, самым частым клиническим проявлением МС шейки матки является маточное кровотечение [15, 16]. При оценке общей выживаемости (ОВ) наиболее неблагоприятный прогноз при МС связан с поражениями ЦНС, костей, лимфатических узлов, средостения и сердца (медиана ОВ < 15 мес.) [10].

Верификация диагноза МС нередко представляет достаточно сложную задачу, особенно в тех случаях, когда в дебюте заболевания отсутствует специфическое поражение костного мозга. Основные нозологии,

Таблица 1. Частота вовлечения различных анатомических областей при миелоидной саркоме

Автор	Год	Место про- ведения исследова- ния	Число про- анализи- рованных случаев	Локализация, n (%)										
				Кожа и мягкие ткани	Лимфа- тические узлы	Средосте- ние	ЖКТ	Нервная система	Глаз, орбита	Кости	Репродуктив- ная система (молочная железа, яичко, матка, яичники)	Дыха- тельная система	Эндо- кринная система	Моче- выдели- тельная система
K. Kawamoto et al. [7]	2003–2015	Япония	131	29 (22,1)	72 (55,0)	28 (21,4)	3 (2,3)	2 (1,5)	4 (3,1)	3 (2,3)	12 (9,2)	4 (3,1)	2 (1,5)	3 (2,3)
G. Goyal et al. [10]	2004–2013	США	746	234 (31,3)	73 (9,8)	32 (4,3)	77 (10,3)	46 (6,2)	—	49 (6,6)	43 (5,8)	—	—	37 (4,9)
S.A. Pileri et al. [17]	1990–2004	Италия	92	27 (29,3)	15 (16,3)	2 (2,2)	9 (9,8)	3 (3,25)	1 (1,0)	3 (3,25)	8 (8,7)	1 (1,0)	2 (2,2)	1 (1,0)
H. Claerhout et al. [14]	1983–2016	Бельгия	72	26 (36,1)	18 (25,0)	5 (6,9)	8 (11,1)	8 (11,1)	5 (6,9)	5 (7,0)	14 (19,4)	3 (4,1)	1 (1,4)	1 (1,4)
R.S. Neiman et al. [43]	1981	США	61	19 (31,0)	15 (24,5)	1 (1,6)	4 (6,5)	1 (1,6)	1 (1,6)	8 (13,0)	4 (6,5)	1 (1,6)	—	—
H.J. Meyer et al. [44]	2001–2019	Германия	151	30 (19,9)	21 (13,9)	—	5 (3,3)	28 (18,5)	5 (3,3)	29 (19,2)	26 (17,2)	1 (0,7)	2 (1,3)	3 (2,0)
H.Q. Wang, J. Li [45]	2005–2015	Китай	39	6 (15,4)	7 (18,0)	3 (7,7)	3 (7,7)	8 (20,5)	—	—	7 (18,0)	—	—	1 (2,6)
J.C. Byrd et al. [9]	1965–1995	США	154	34 (22,0)	23 (15,0)	7 (4,6)	21 (13,6)	32 (20,7)	13 (8,5)	10 (6,5)	35 (22,7)	5 (3,2)	—	3 (2,0)

с которыми следует дифференцировать МС, включают различные варианты лимфоидных опухолей, а также негематологические опухолевые заболевания (меланома, низкодифференцированный рак, саркома Юинга, нейроэндокринные опухоли) и неопухолевые процессы (например, хронический цервицит) [17, 18]. Частота ошибок в дифференциальной диагностике МС с негематологическими злокачественными новообразованиями на этапе первичной верификации диагноза достигает 25 %, а при дифференциальной диагностике с неходжкинскими лимфомами может увеличиваться и до 50 % в связи со сходной морфологической картиной [12, 17, 19, 20]. Выполнение иммуногистохимического исследования в дебюте заболевания является обязательным этапом верификации диагноза и позволяет в 96 % случаев установить достоверный диагноз [9, 17]. Для МС характерна экспрессия CD34, CD43, CD45, CD68, CD56, CD99, лизоцима, миелопероксидазы, CD117, однако наиболее часто обнаруживается экспрессия CD11c, CD13 и CD33. Нередко встречается aberrantная коэкспрессия маркеров Т- и В-клеточных линий, которые также необходимо включать в диагностическую панель, в т. ч. и для исключения лимфоидной направленности опухоли [12, 13]. В литературе описываются случаи первичной ошибочной диагностики, что, к сожалению, приводит к дальнейшему неправильному выбору лечебной тактики. Так, в исследовании S.A. Pileri и соавт. 3,26 % пациенток с МС и поражением женских половых органов получали терапию по протоколу для лимфом. Ни в одном из описанных случаев иммуногистохимическое исследование в полном объеме в дебюте заболевания не было выполнено [17].

Как и при ОМЛ, проведение цитогенетического и молекулярно-генетического исследований при МС необходимо как с диагностической точки зрения, так и для определения дальнейших терапевтических возможностей. Тем не менее имеющиеся литературные данные по цитогенетической и молекулярной картине при МС ограничены. К настоящему времени известно, что в большинстве случаев (73,2 %) у пациентов с МС в костном мозге (как при наличии его поражения, так и без него) обнаруживаются те или иные цитогенетические поломки, при этом достаточно часто встречается комплексный кариотип [7]. Среди хромосомных аномалий, которые наиболее часто связаны с МС, выделяют t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1;q22) и t(9;11)(p21.3;q23.3) [5, 7, 9, 17, 21]. При исследовании фиксированных в формалине и залитых в парафин пораженных тканей у 28 % пациентов обнаруживаются мутации *NPM1*, *NRAS* и *DNMT3A* [22]. Мутация гена *NPM1* является маркером благоприятного прогноза, за исключением случаев сочетания с мутацией *FLT3*^{high} [22–25].

С целью оценить объем поражения и эффективность проводимой терапии при различных опухолях системы крови используется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Особенно хорошо изучена прогностическая ценность результатов ПЭТ-КТ перед проведением трансплантации костного мозга (ТКМ) при лимфопролиферативных новообразованиях. Пациенты, у которых достигнута ПЭТ-отрицательная

Таблица 2. Поражение женских половых органов при миелоидной саркоме: обзор литературных данных

Автор, страна, год	Число проанализированных случаев	Область поражения	Вовлечение костного мозга	Вариант терапии	n (%)	Средняя продолжительность наблюдения, мес.
B. Pathak et al., Канада, 2005 [15]	25	ШМ — 76 % (n = 19) ТМ — 8 % (n = 2) НПО — 4 % (n = 1) Множественное поражение — 4 % (n = 1) Не указана — 8 % (n = 2)	48 % (n = 12)	ПХТ ЛТ ХВ ПХТ + ЛТ ПХТ + ХВ ЛТ + ХВ Без лечения	7 (28) 2 (8) 2 (8) 6 (24) 2 (8) 1 (4) 4 (16)	7,7 5 3 13,75 20,5 1,75 < 1
R.M. Kahn et al., США, 2019 [29]	1	ТМ, МТ, левый яичник	Да	ПХТ + ХВ		3
G. Modi et al., Индия, 2004 [30]	1	НПО	Нет	Монотерапия гипометилирующими агентами (децитабин)		> 4
J.-A. Hernandez et al., Испания, 2002 [31]	2	ШМ, МТ, яичники/НПО	100 % (n = 1)	ПХТ + аутоТКМ ПХТ + ХВ + аутоТКМ		10
M. Ucar, M. Guryildirim, Турция, 2014 [32]	1	Молочная железа, ШМ, МТ	Да	ПХТ		> 2
M.G. Garcia et al., США, Испания, 2006 [33]	11	ШМ — 27,3 % (n = 3) Яичники — 18,2 % (n = 2) ТМ — 9 % (n = 1) НПО — 9 % (n = 1) Множественное поражение — 36,5 % (n = 4)	36,5 % (n = 4)	ПХТ ЛТ ПХТ + аллоТКМ ХВ	7 (64) 1 (9) 1 (9) 8 (73)	40 5 > 6 —
	9	ШМ — 11 % (n = 1) Яичники — 89 % (n = 8)	22 % (n = 2)	ПХТ ПХТ + аллоТКМ	3 (33) 1 (11)	15 10
S.C.H. Kim et al., Франция, 2010 [34]	1	ШМ	Нет	ПХТ + ЛТ	1 (100)	> 72
H. Gill et al., Китай, 2012 [35]	1	ШМ, малый таз	Нет	ПХТ	1 (100)	16
W. Gui et al., Китай, 2019 [16]	2	ШМ/ШМ + тазовые лимфатические узлы	50 % (n = 1)	ПХТ + ХВ ПХТ		16 26
A.S. Weingertner et al., Франция, 2009 [36]	1	ШМ, тазовые лимфатические узлы	Да	ПХТ		> 3
Y. Yu et al., Китай, 2015 [20]	1	НПО, ШМ	Нет	ПХТ		4
H. Bao et al., Китай, 2019 [37]	1	НПО	Нет	ХВ + ПХТ + аллоТКМ		> 6

алло(ауто)ТКМ — трансплантация аллогенного (аутологичного) костного мозга; ЛТ — лучевая терапия; МТ — маточные трубы; НПО — наружные половые органы; ПХТ — полихимиотерапия; ТМ — тело матки; ХВ — хирургическое вмешательство; ШМ — шейка матки.

ремиссия, имеют лучшие показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования [26]. ПЭТ-КТ также используется и при МС как на этапе первичной диагностики, так и для оценки ответа на проводимую терапию [27].

На основе анализа Российских клинических рекомендаций, рекомендаций Европейской сети по изучению лейкозов (ELN)-2010 и Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) отчетливо прослеживается единый подход к терапии МС, заключающийся в использовании стандартных программ лечения ОМЛ [23, 24, 28]. Согласно литературным данным, обобщенным в табл. 2, наиболее часто в лечении МС женских половых органов применяются именно режимы полихимиотерапии (66,7 %, 38 из 57 случаев), как в качестве самостоятельного метода (38,6 %, 22 из 57 случаев), так и в комбинации с лучевой терапией (12,3 %, 7 из 57 случаев), оперативным вмешательством (7 %, 4 из 57 случаев) и трансплантацией аллогенных или аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (8,8 %, 5 из 57 случаев).

Именно режимы с использованием полихимиотерапии показывают наилучшие результаты и самые длительные периоды наблюдения (до 72 мес.) [15, 16, 20, 29–37]. У пациентов, получающих системную химиотерапию, отмечаются лучшие показатели ОВ и меньший риск прогрессирования МС в ОМЛ (42 %) по сравнению с пациентами, получающими только локальное (лучевое или хирургическое) лечение (88–100 %) [13]. Как в случаях изолированной МС, так и при сопутствующем поражении костного мозга индукционной терапией выбора считаются содержащие цитарабин режимы [12, 13, 23, 24]. У пациентов, не являющихся кандидатами на проведение интенсивной полихимиотерапии, возможно использование новых таргетных препаратов. В частности, сообщаются случаи применения гемтузумаба озогамидина (конъюгированное гуманизированное моноклональное анти-CD33-антитело с калихеамицином) у пациентов с МС с достижением полного разрешения экстрамедуллярной опухоли в 4 из 5 случаев [13]. Кроме того, описано использование гипометилирующих агентов

(децитабин 20 мг/м²) при изолированной МС влагалища у пациентки 68 лет с достижением частичного ответа по данным контрольной КТ после 4 курсов [30]. Как удовлетворительные расцениваются результаты применения гипометилирующих препаратов в комбинации с венетоклаксом (ингибитор BCL-2). В исследовании S. Otoukesh и соавт. получен ответ (полная ремиссия/полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением) в 50 % случаев, при этом данный показатель достигал 60 % у пациентов с впервые диагностированным заболеванием. У пациентов, относящихся к неблагоприятной группе риска, достижение ответа зарегистрировано в 42 % случаев [38]. Терапия венетоклаксом в монорежиме также эффективна. Описывается клиническое наблюдение пациентки с рефрактерной МС, развившейся как экстрамедуллярный рецидив ОМЛ. Полная ремиссия достигнута на фоне монотерапии венетоклаксом [39].

Роль лучевой терапии в лечении МС дискуссионна. Как упоминалось выше, применение лучевой терапии в монорежиме нецелесообразно и влечет за собой высокий риск прогрессирования с поражением костного мозга по типу ОМЛ. Кроме того, у пациентов, получавших только лучевую терапию, риск рецидивов заболевания выше в сравнении с пациентами, которым проводили комбинированное химиолучевое лечение [5]. В крупных ретроспективных исследованиях не было продемонстрировано преимуществ в выживаемости в группах пациентов, получавших только химиотерапию или комбинированную химиолучевую терапию [12, 13]. Тем не менее лучевая терапия может рассматриваться у больных с изолированной МС, которые не достигли полной регрессии опухоли после полихимиотерапии, а также как паллиативная опция для пациентов, не являющихся кандидатами на проведение интенсивной полихимиотерапии [5, 11–13]. Так, возможно достижение полной ПЭТ-отрицательной ремиссии при изолированной МС после курса системной химиотерапии и последующего лучевого лечения [40]. В литературе имеется несколько описаний применения лучевой терапии, в т. ч. при МС женских половых органов [33, 34]. Приводится 1 клиническое наблюдение изолированной МС матки и правого яичника у 17-летней пациентки, при котором проводилась лучевая терапия в монорежиме и спустя 2 мес. развился ОМЛ [33].

Более обнадеживающие результаты получены при применении комбинированной химиолучевой терапии. Описан случай 30-летней пациентки с изолированной МС шейки матки, которой проводились полихимиотерапия и последующее облучение матки в дозе 30 Гр с достижением полной регрессии опухоли и сохранением достигнутого ответа более 6 лет [34]. Таким образом, можно сделать вывод, что лучевая терапия при МС с поражением женских половых органов не должна использоваться как единственный метод противоопухолевого воздействия. Она оправдана лишь как дополнительный метод после этапа эффективной полихимиотерапии.

Место хирургической опции в лечении МС до конца не определено. Даже в отсутствие поражения костного мозга МС представляет собой системное заболевание, поэтому хирургическая тактика с эвис-

церацией и радикальным иссечением пораженных тканей не оправдана [11, 13]. В литературе описано несколько клинических наблюдений МС женских половых органов, в лечении которых использовался хирургический подход. В одном из них пациентке с МС яичников после индукционного курса выполнена сальпингоооариэктомия. Далее развился ранний рецидив ОМЛ с летальным исходом [29]. Имеется также описание первичной МС шейки матки у женщины 46 лет, которая дважды подвергалась хирургическому вмешательству (аднексэктомии и уретеростомии) перед проведением системной химиотерапии и умерла через 21 мес. после подтверждения диагноза [16]. Н. Вао и соавт. описывают более успешный опыт лечения изолированной МС влагалища у пациентки 53 лет, которой была выполнена тотальная лапароскопическая резекция опухоли с последующей системной полихимиотерапией и трансплантацией аллогенного костного мозга (аллоТКМ) с длительным сохранением полной ремиссии [37]. На момент написания статьи пациентка оставалась под наблюдением в полной ремиссии. Таким образом, хирургическая опция остается лишь дополнением к системной противоопухолевой терапии, а любое решение о необходимости оперативного вмешательства должно приниматься индивидуально.

ТКМ остается очень важной опцией в терапии как изолированной МС, так и при наличии сопутствующего поражения костного мозга по типу ОМЛ. В нескольких исследованиях отмечаются явные преимущества по показателям ОВ у пациентов, которым была выполнена аллоТКМ. Так, 4-летняя ОВ составила 76 % в группе с аллоТКМ и 0 % в группе без трансплантации [17]. В другом исследовании 5-летняя ОВ у пациентов с изолированной МС из группы с аллоТКМ составила 48 % по сравнению с 36 % у пациентов без трансплантации [41]. К сожалению, в литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения пациенток с МС женских половых органов, которым была выполнена ТКМ (см. табл. 2).

Ниже мы приводим описание клинического наблюдения МС женских половых органов при сопутствующем вовлечении костного мозга, а также рассматриваем аспекты первичной верификации диагноза, тактики лечения и методов промежуточного контроля эффективности проводимой терапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 49 лет, с нарушениями менструального цикла в виде задержки менструаций и эпизодов обильной метроррагии в анамнезе. Потери массы тела, эпизодов лихорадки, ночных потов не отмечала, соматический статус соответствовал ECOG 0 баллов. При физикальном исследовании обращало на себя внимание повышение показателя индекса массы тела (ИМТ 27,9 кг/м²).

При гинекологическом осмотре шейка матки представлена экзофитной опухолью с выраженной контактной кровоточивостью, тело матки увеличено и соответствовало 6 нед. беременности. При УЗИ органов малого таза выявлено образование в шейке

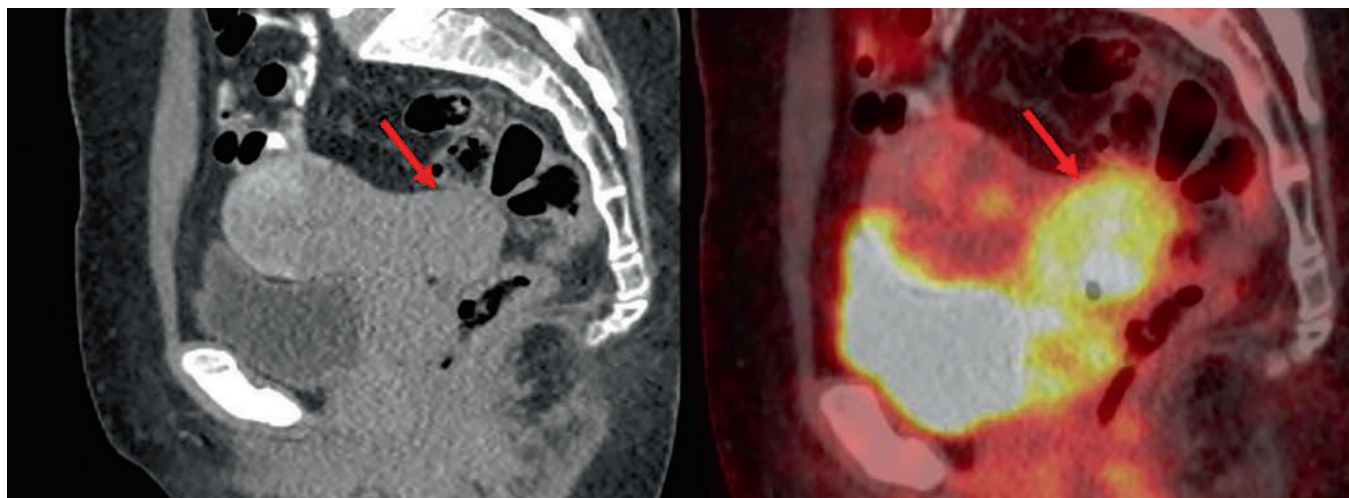


Рис. 1. ПЭТ-КТ пациентки в дебюте заболевания. Визуализируется метаболически активное образование в шейке матки (стрелки) размером 71×48 мм с SUVlbm max 5,5

Fig. 1. PET-CT of a female patient at disease onset. Metabolically active cervical lesion (arrows), 71×48 mm with SUVlbm max 5.5

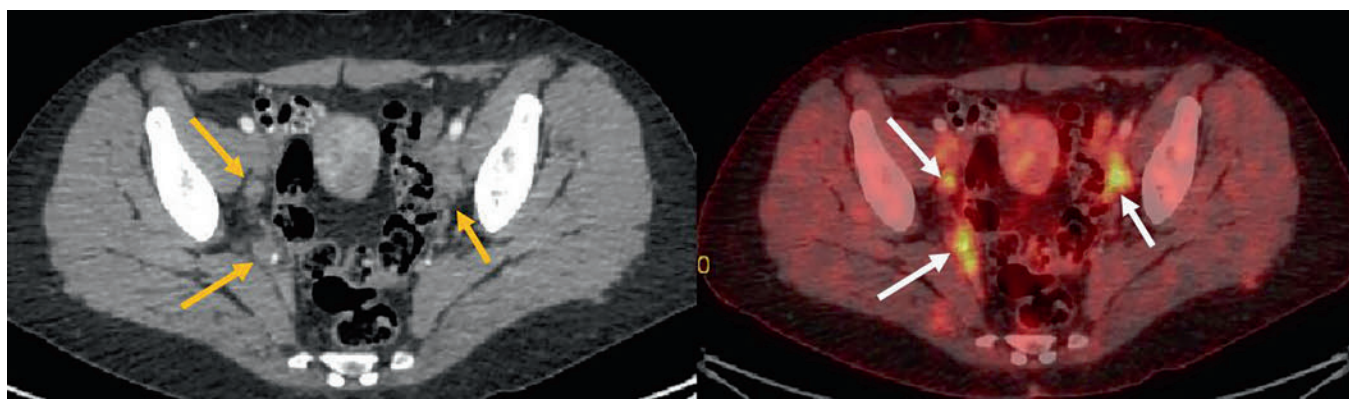


Рис. 2. ПЭТ-КТ пациентки в дебюте заболевания. Визуализируются метаболически активные лимфатические узлы (стрелки) по ходу общих подвздошных сосудов до 8 мм с SUVlbm max 2,16 справа и до 7 мм с SUVlbm max 2,2 слева; по ходу наружных подвздошных сосудов до 15×11 мм с SUVlbm max 2,6 справа и 19×14 мм с SUVlbm max 2,9 слева

Fig. 2. PET-CT of a female patient at disease onset. Metabolically active lymph nodes (arrows) along common iliac vessels up to 8 mm with SUVlbm max 2.16 on the right and up to 7 mm with SUVlbm max 2.2 on the left, along external iliac vessels up to 15×11 mm with SUVlbm max 2.6 on the right and 19×14 mm with SUVlbm max 2.9 on the left



Рис. 3. ПЭТ-КТ пациентки в дебюте заболевания. Визуализируются метаболически активные лимфатические узлы (стрелки) по ходу внутренних подвздошных сосудов справа с SUVlbm max 2,3

Fig. 3. PET-CT of a female patient at disease onset. Metabolically active lymph nodes (arrows) along internal iliac vessels on the right with SUVlbm max 2.3

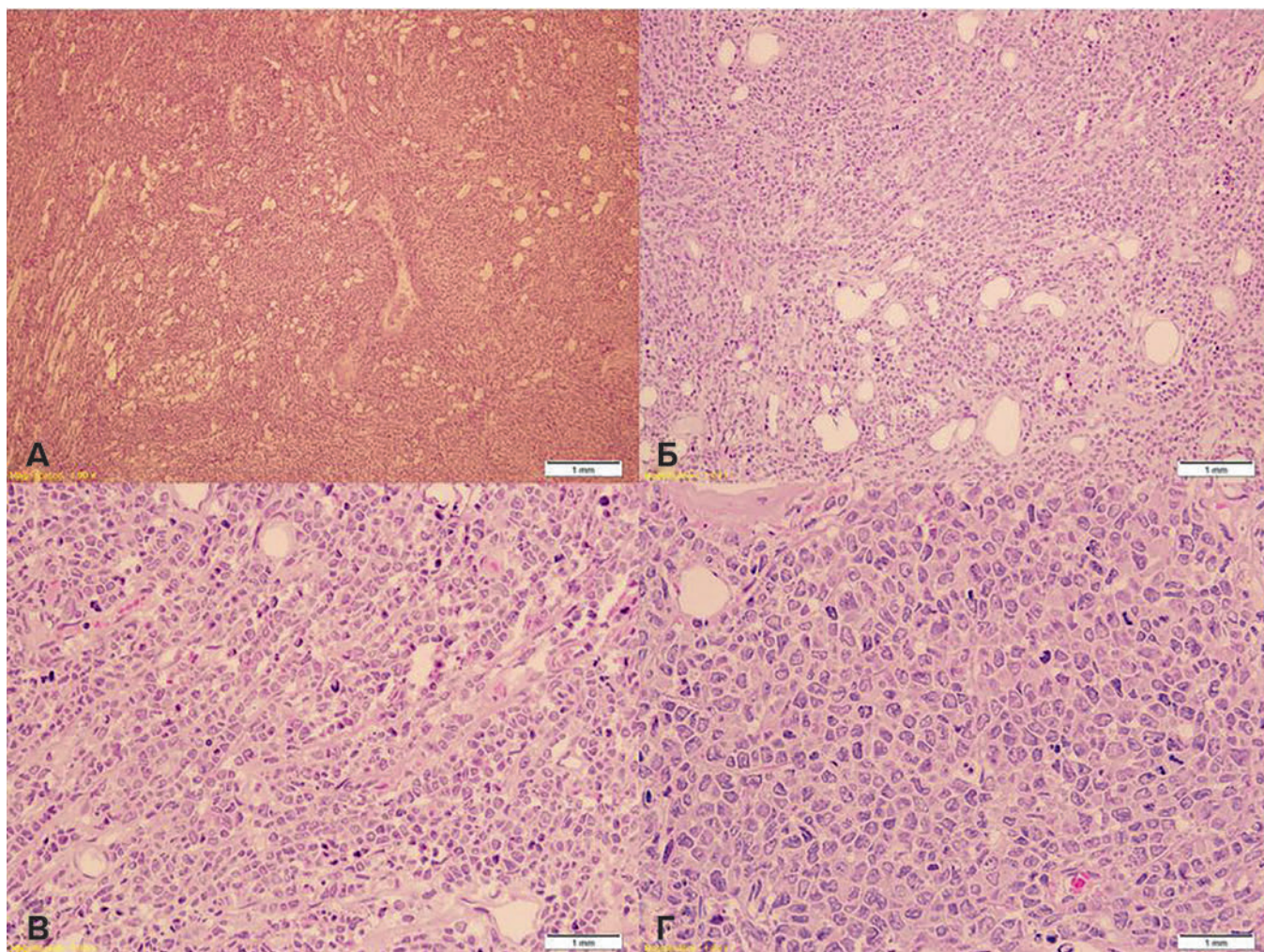


Рис. 4. Биоптат опухоли шейки матки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (А); $\times 200$ (Б); $\times 400$ (В); $\times 600$ (Г)

Fig. 4. Cervical tumor biopsy. H&E stain, $\times 100$ (A); $\times 200$ (B); $\times 400$ (B); $\times 600$ (Г)

матки. В клиническом анализе крови отклонения от нормы отсутствовали.

По результатам МРТ-исследования с внутривенным контрастированием общие размеры опухоли в шейке матки составили $43 \times 75 \times 76$ мм, на постконтрастных изображениях отмечалось неинтенсивное накопление парамагнетика опухолевой тканью. Кроме того, обнаружена инвазия в тело матки ($< 1/3$ ее длины), боковой параметрий, тазовую брюшину (без инвазии в мочевой пузырь, мочеточники и прямую кишку). Выявлено поражение лимфатических узлов: вдоль общих и наружных подвздошных, запираательных, правых внутренних подвздошных сосудов структурно измененные лимфатические узлы размером от 6×7 до 27×14 мм (N1, уровни 1 и 2). Парааортально в крае сканирования слева обнаружены множественные овоидные лимфатические узлы до 5–6 мм в поперечнике, сниженной дифференцировки (Nsusp., уровень 3).

При ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выявлены метаболически активное образование в шейке матки (рис. 1) и признаки поражения внутритазовых лимфатических узлов (рис. 2 и 3).

Пациентке выполнена кольпоскопия с забором биопсийного материала. При гистологическом исследовании выявлен диффузный инфильтрат с поли-

морфными клетками среднего размера и округлыми гиперхромными ядрами со складчатой ядерной мембраной (рис. 4).

При иммуногистохимическом исследовании опухоли клетки не экспрессировали мультицитокератин (МСК), цитокератин-7 (СК7), киназу анапластической лимфомы (ALK), CD10, CD20, CD3, CD30, CD34, хромогранин А, синаптофизин, десмин, Fli-1, S-100, PAX-4, CD56, CD7. В большинстве клеток с различной степенью выраженности была положительная миелопероксидаза; в части клеток выявлена экспрессия CD45 и CD15, слабая экспрессия CD99, CD4 и CD117 (рис. 5). Проллиферативная активность опухолевых клеток Ki-67 составила около 40 % (рис. 6).

В гемограмме отклонений от нормы, за исключением умеренной анемии, не выявлено: гемоглобин — 109 г/л, число эритроцитов — $4,13 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов — $177 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов — $3,5 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное число нейтрофилов — $2,2 \times 10^9/\text{л}$; в лейкоцитарной формуле сегментоядерные нейтрофилы — 51 %, эозинофилы — 3 %, моноциты — 5 %, лимфоциты — 41 %.

Для исключения поражения костного мозга пациентке была выполнена стерильная пункция. При морфологическом исследовании аспирата костный мозг умеренно клеточный, выявлена расширенная

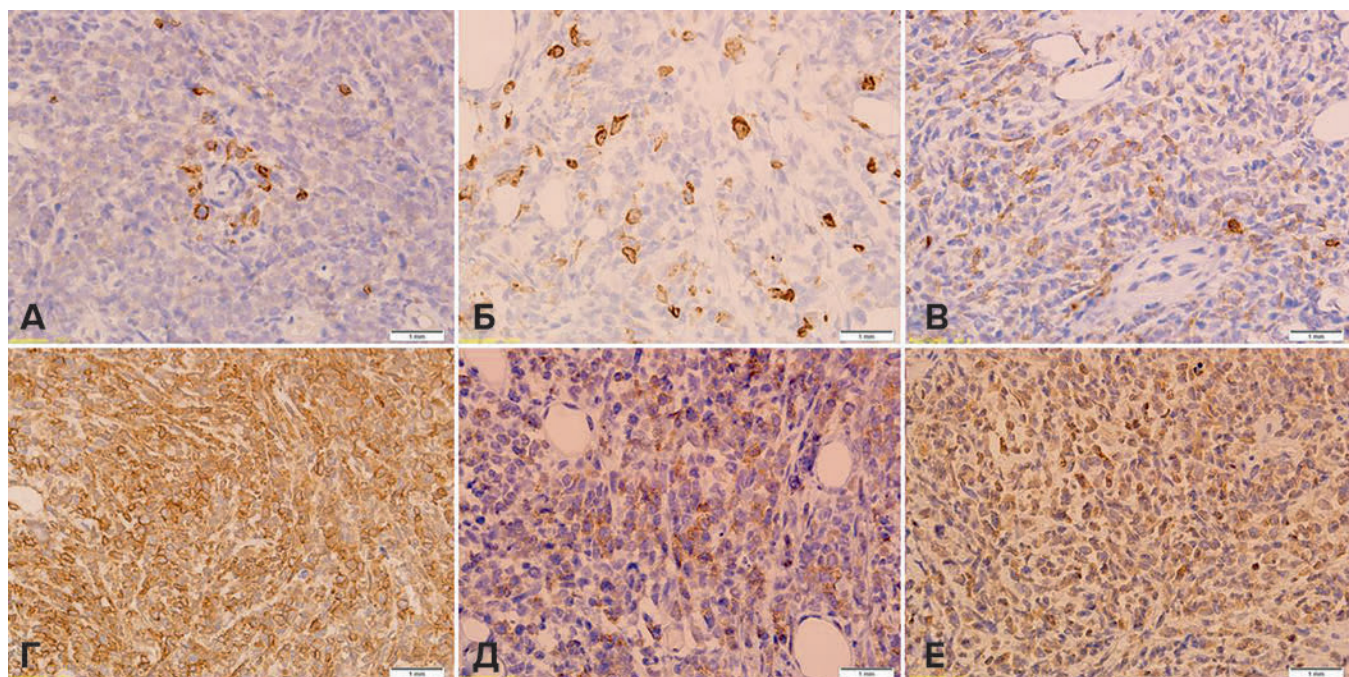


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли шейки матки:

А — экспрессия CD4; Б — экспрессия CD15; В — экспрессия CD45; Г — экспрессия CD99; Д — экспрессия CD117; Е — экспрессия миелопероксидазы

Fig. 5. Immunohistochemical analysis of cervical tumor biopsy specimens:

А — CD4 expression; Б — CD15 expression; В — CD45 expression; Г — CD99 expression; Д — CD117 expression; Е — myeloperoxidase expression

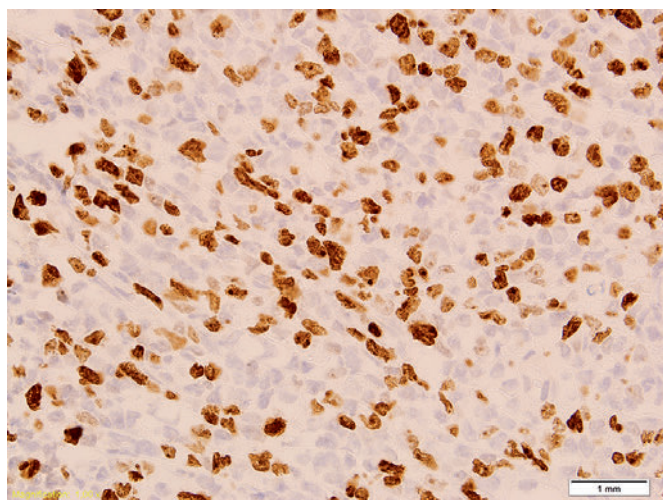


Рис. 6. Экспрессия маркера пролиферативной активности опухолевых клеток (Ki-67) около 40 %

Fig. 6. Expression of tumor cell proliferative activity marker (Ki-67) is approximately 40 %

бластная популяция (16,2 %), представленная округлыми недифференцированными клетками с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и скудной азурофильной зернистостью в единичных случаях (рис. 7). При цитохимическом исследовании реакция на миелопероксидазу была положительной в 50 % бластных клеток. При проточной цитофлуориметрии выявлена aberrантная экспрессия CD117, CD13, CD33, CD64, CD4 и миелопероксидаза на бластных клетках.

Стандартное кариотипирование не выявило генетических аномалий (46,XX в 20 проанализиро-

ванных метафазах), однако при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была обнаружена инверсия хромосомы 3 (в 76 из 200 проанализированных интерфазных ядер выявлено разделение fusion-сигнала от региона 3q26, что соответствует инверсии в длинном плече хромосомы 3). По данным молекулярно-генетического исследования, выполненного методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, выявлена мутация NPM1B (нормализованное количество копий — 737,8 %).

В связи с тем, что у пациентки отсутствовали такие дополнительные хромосомные aberrации, как t(15;17)(q22;q12), t(8;21)(q22;q22.1), inv(16) или t(16;16)(p13.1;q22), а количество бластных клеток в миелограмме составило менее 20 %, поражение костного мозга расценено как вторичное при МС.

Таким образом, на основании проведенного обследования был поставлен диагноз МС с поражением шейки и тела матки, параметрия, тазовых лимфатических узлов и костного мозга.

Биохимическое исследование крови отклонений от нормы не выявило.

Учитывая молодой возраст пациентки, отсутствие значимой сопутствующей патологии, а также российские и международные клинические рекомендации [23, 24, 28], решено провести химиотерапию по программе, разработанной для ОМЛ.

Индукционный этап включал курс «7+3» (цитабин 200 мг/м² в сутки в виде непрерывной инфузии в течение 1 нед., даунорубин 60 мг/м² в/в в первые 3 дня). Индукционный этап осложнился развитием фебрильной нейтропении на 13-й день от начала терапии и вероятного инвазивного микоза по типу

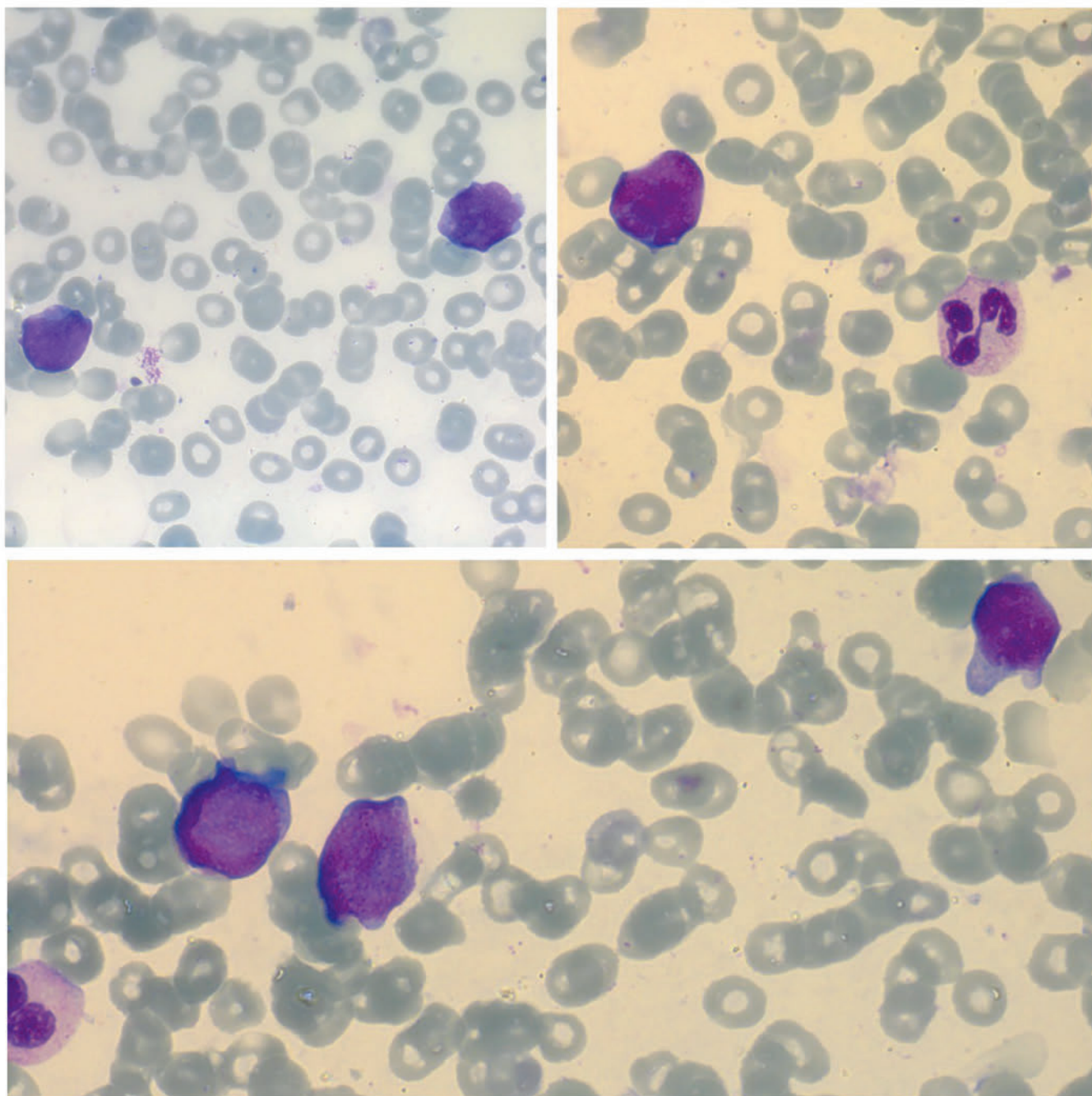


Рис. 7. Аспират костного мозга пациентки в дебюте заболевания

Fig. 7. Bone marrow aspirate of a female patient at disease onset

гепатолиенального кандидоза на 19-й день от начала терапии. На фоне эмпирической антимикотической и антибактериальной терапии (имипенем + циластатин 3 г/сут, ванкомицин 2 г/сут, амикацин 1 г/сут, вориконазол 400 мг/сут, микафунгин 100 мг/сут) инфекционные осложнения удалось купировать.

Восстановление уровня тромбоцитов было зарегистрировано на 20-й день, а нейтрофилов — на 22-й день от начала противоопухолевого лечения «7+3».

На 27-й день от начала индукционного курса оценивали непосредственные результаты лечения согласно критериям ELN-2017 [23]: в гемограмме число нейтрофилов составило $1,36 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $373 \times 10^9/\text{л}$; в миелограмме количество бластных клеток составило 1 % (при умеренной клеточности костного мозга). У пациентки отсутствовала

зависимость от трансфузий эритроцитарной взвеси (концентрация гемоглобина — 83,1 г/л, число эритроцитов — $3,09 \times 10^{12}/\text{л}$). По данным молекулярно-генетического исследования, выполненного с помощью количественной ПЦР, редукция NPM1B составила 3 log (нормализованное количество копий 0,77 %). FISH-исследование на инверсию хромосомы 3 не было выполнено в связи с малым количеством интерфазных ядер в биологическом материале.

По данным МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием, выполненной на 16-й день от начала индукционной терапии, отмечалось уменьшение размеров опухолевого образования в шейке матки до $3,3 \times 4,3 \times 3,5$ см, что соответствовало редукции на 67,8 %, и менее интенсивное накопление контрастного вещества. Кроме того, уменьшились

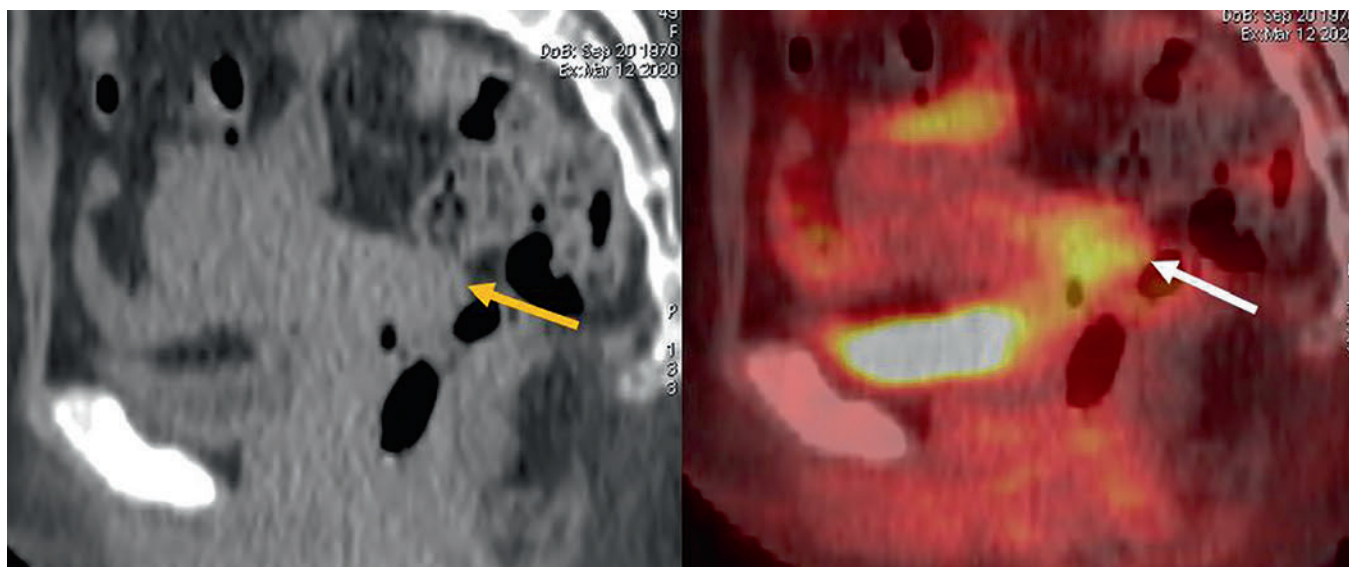


Рис. 8. ПЭТ-КТ после индукционного курса «7+3». Визуализируется метаболически активное образование шейки матки (стрелки) размером 28×24 мм с SUVlbm max 3,2. Редукция размеров по сравнению с ПЭТ-КТ в дебюте заболевания на 80,3 %

Fig. 8. PET-CT after “7+3” induction therapy. Metabolically active cervical lesion (arrows), 28×24 mm with SUVlbm max 3.2. Compared to PET-CT at disease onset, 80.3 % lesion reduction

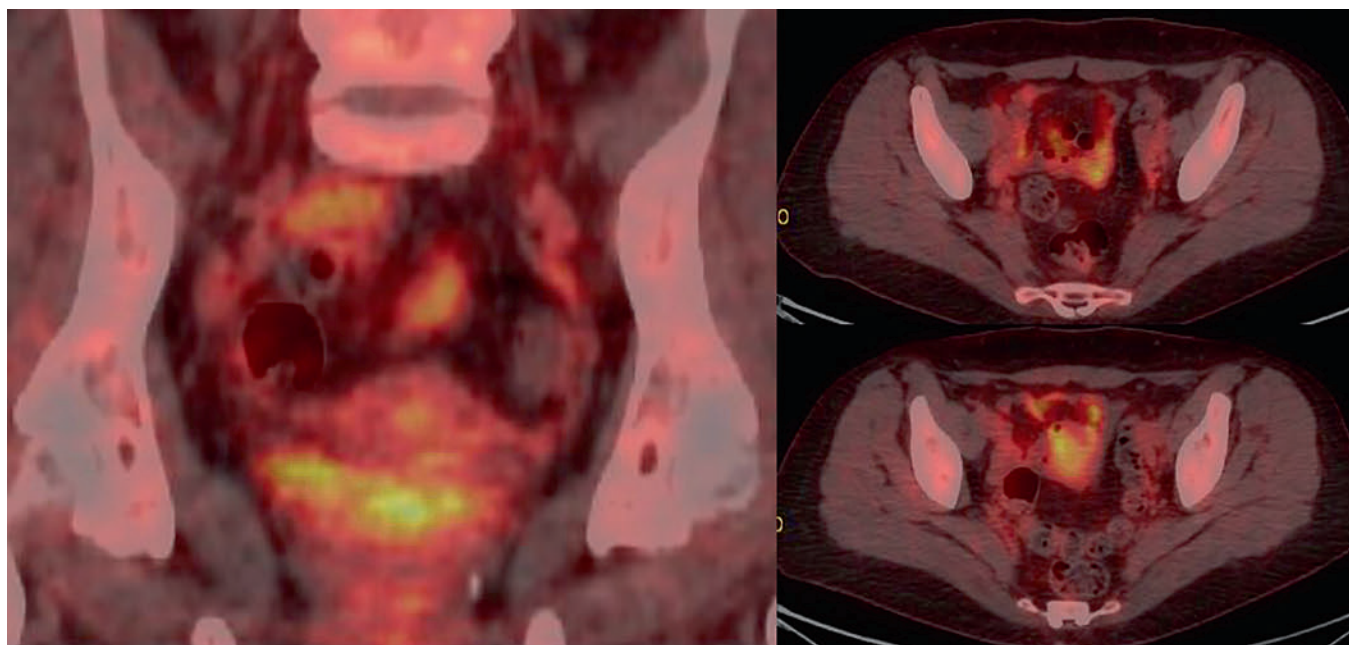


Рис. 9. ПЭТ-КТ после индукционного курса «7+3». Отмечается уменьшение размеров и метаболической активности ранее визуализируемых лимфатических узлов по ходу наружных подвздошных сосудов слева до 6×8 мм, справа до 4×8 мм

Fig. 9. PET-CT after “7+3” induction therapy. Size and metabolic activity reduction of previously visible lymph nodes along external iliac vessels up to 6×8 mm on the left and up to 4×8 mm on the right

размеры пораженных лимфатических узлов: вдоль общих, внутренних, наружных подвздошных, запирающих сосудов до 8–9 мм в диаметре. Сохранилась остаточная инвазия опухоли в боковой параметрий. В то же время ранее визуализируемая инвазия образования в тело матки и тазовую брюшину уже не определялась.

По данным ПЭТ-КТ всего тела, выполненной по завершении индукционного курса, был зафиксирован частичный метаболический ответ: уменьшение размеров образования шейки матки на 80,3 % и снижение его метаболической активности (рис. 8), а также

уменьшение размеров и метаболической активности пораженных лимфатических узлов (рис. 9).

Таким образом, у пациентки достигнута частичная ремиссия МС на фоне нормализации состава костного мозга и определяемого уровня минимальной остаточной болезни (МОБ).

На втором этапе пациентке проведен курс HiDAC (цитарабин 3 г/м^2 в сутки в 1, 3 и 5-й дни). Среди нежелательных явлений отмечалось развитие цитолитического синдрома в рамках цитарабин-индуцированного гепатита I степени (на 10-й день от начала терапии), проявляющегося повышением

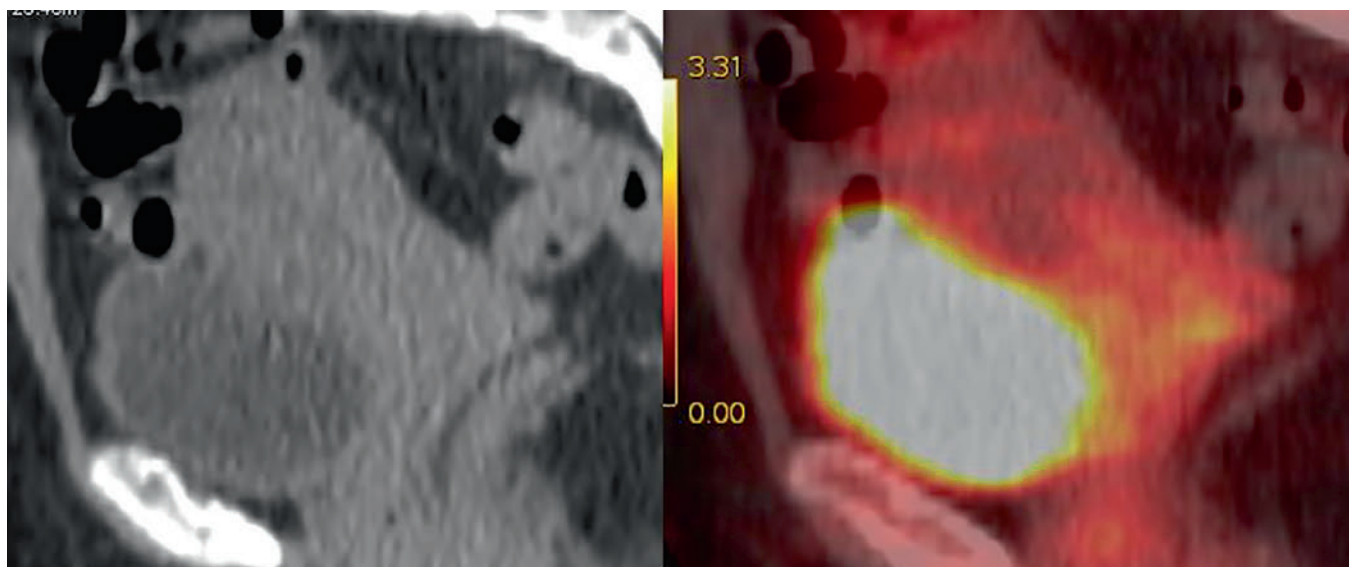


Рис. 10. ПЭТ-КТ после курса HiDAC. Визуализируется метаболически активное образование шейки матки размером 16×14 мм с SUVlbm max 3,3. Редукция размеров по сравнению с ПЭТ-КТ в дебюте заболевания на 93 %

Fig. 10. PET-CT after HiDAC therapy. Metabolically active cervical lesion, 16×14 mm with SUVlbm max 3.3. Compared to PET-CT at disease onset, 93 % lesion reduction

уровня аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы до 188 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы до 96 ЕД/л). Кроме того, у пациентки имела место фебрильная нейтропения на 21-й день от начала терапии, успешно купированная с помощью эмпирической антибактериальной терапии первой линии (цефоперазон + сульбактам 8 г/сут). Восстановление уровня тромбоцитов зарегистрировано на 26-й день, нейтрофилов — на 24-й день. По завершении курса у пациентки проведена повторная оценка степени распространенности заболевания: количество нейтрофилов в гемограмме составило $1,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — 140×10^9 /л, бластных клеток в миелограмме — 1,8 % (при высокой клеточности костного мозга), отсутствовала потребность в проведении заместительных гемотрансфузий эритроцитарной взвеси (концентрация гемоглобина — 86 г/л, количество эритроцитов — $3,13 \times 10^{12}$ /л). Снижение уровня NPM1B составило 3,3 log (нормализованное количество копий 0,4 %). По данным FISH-исследования инверсии хромосомы 3 не выявлено.

По данным контрольной ПЭТ-КТ всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой была достигнута редукция опухоли в объеме на 93 % по сравнению с картиной в дебюте заболевания с сохранением ПЭТ-позитивности (рис. 10). Лимфатические узлы таза — без накопления радиофармпрепарата, нормальных размеров.

Пациентке планировалось выполнение аллотКМ. Однако в связи с недостижением полной ремиссии заболевания и отсутствием значимого углубления молекулярного ответа решено провести еще один курс специфической терапии. С учетом литературных данных об эффективности ингибиторов BCL-2 в комбинации с гипометилирующими препаратами при ОМЛ, в т. ч. с экстрамедуллярными поражениями [38, 39, 42], назначено лечение венетоклаком и азацитидином. Венетоклак одобрен FDA и зарегистрирован в Российской Федерации для терапии впервые выявленного ОМЛ. Режим введения препаратов:

азацитидин 75 мг/м² в первые 7 дней, венетоклак с постепенным наращиванием дозы (100 мг/сут в 1-й день, 200 мг/сут во 2-й день, 400 мг/сут в 3, 4 и 5-й дни, далее — по 100 мг/сут). Доза венетоклака снижена в связи с необходимостью проведения профилактической антимикотической терапии вориконазолом (мощный ингибитор цитохрома CYP3A4).

Из нежелательных явлений отмечалось развитие нейтропении IV степени, инфекционных осложнений не наблюдалось. После курса терапии зарегистрировано достижение глубокого молекулярного ответа (мутация NPM1B не обнаруживалась), а по данным контрольной ПЭТ-КТ отсутствовали признаки накопления радиофармпрепарата в матке и лимфатических узлах (рис. 11 и 12). Таким образом, констатируется ПЭТ-отрицательная ремиссия МС.

Пациентке выполнена аллотКМ. Выбран миелоаблативный режим кондиционирования (флударабин 150 мг/м² в/в, бусульфан 12 мг/кг внутрь) с профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) высокодозным циклофосфамидом 50 мг/кг/сут в дни +3 и +4, циклоспорином А 3 мг/кг/сут со дня +5, микофенолата мофетилом 45 мг/кг/сут со дня +5 по день +30. Донор — сестра, полностью совместимая по HLA, АВ0- и Rh-совместимая. В качестве источника трансплантата применялись криоконсервированные гемопоэтические стволовые клетки CD34+CD45+ в количестве $6,71 \times 10^6$ на 1 кг массы тела реципиента.

Отмечалось восстановление гемопоэза: лейкоциты более 1×10^9 /л и нейтрофилы более $0,5 \times 10^9$ /л в день +17, тромбоциты более 20×10^9 /л в день +27 и более 50×10^9 /л в день +31.

Ранний посттрансплантационный период осложнился сепсисом, связанным с *Klebsiella pneumoniae*, реактивацией системного микоза с поражением печени, селезенки и легких, развитием острого подкожного парапроктита с дальнейшим формированием анаоректального абсцесса на фоне восстановления гранулоцитопоза. При обследовании на 4-й неделе

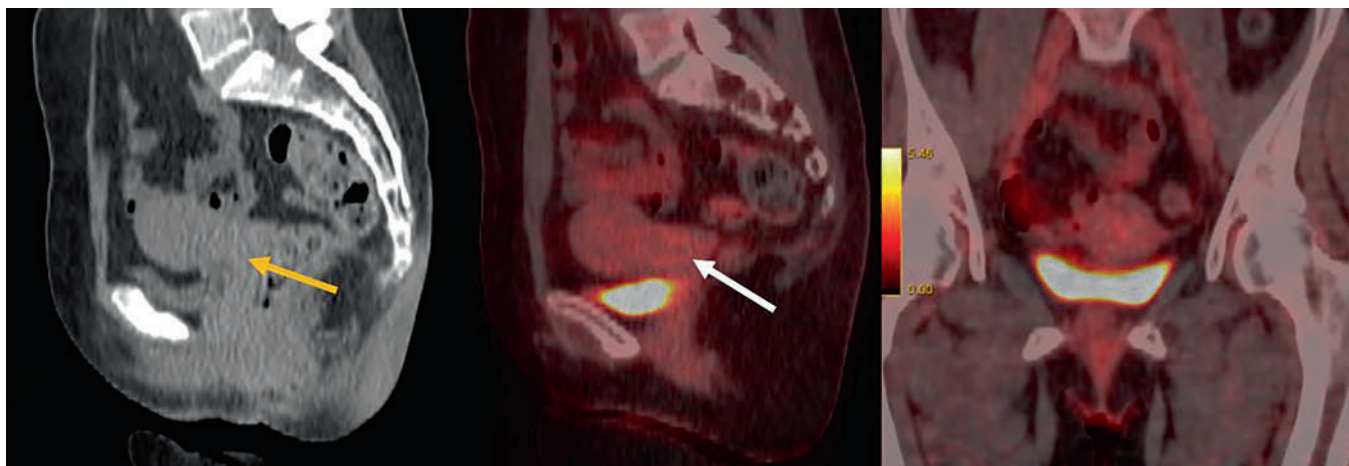


Рис. 11. ПЭТ-КТ после курса венетоклакса + азациитидина. В сравнении с предыдущим исследованием шейка матки меньших размеров, в ее проекции очагов накопления радиофармпрепарата достоверно не определяется. Лимфатические узлы таза не увеличены и метаболически неактивны (стрелки)

Fig. 11. PET-CT after venetoclax + azacitidine therapy. Compared to previous scan, smaller cervix, its view shows no significant uptake of radiopharmaceuticals. Pelvic nodes are neither enlarged nor metabolically active (arrows)

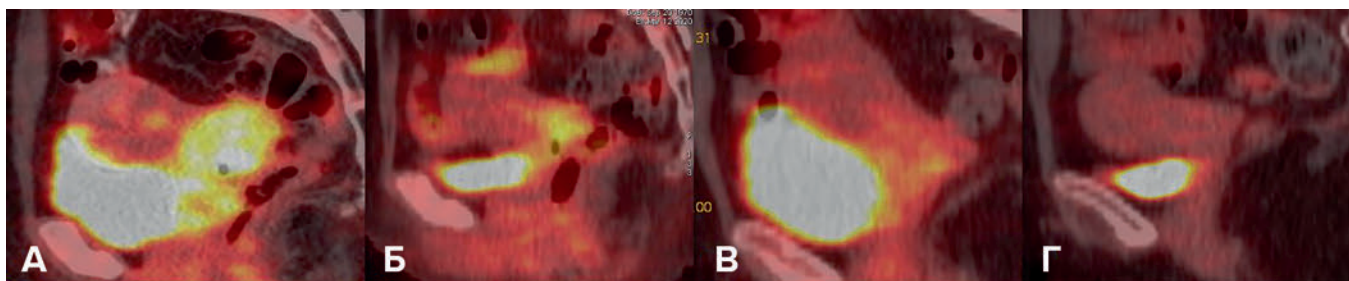


Рис. 12. Результаты ПЭТ-КТ в динамике:

А — в дебюте заболевания; Б — после курса индукционной терапии; В — после курса консолидирующей терапии; Г — после курса венетоклакса + азациитидина. Отмечается видимое уменьшение метаболической активности образования в шейке матки вплоть до достижения ПЭТ-негативности, а также уменьшение его размеров

Fig. 12. Dynamics of PET-CT results:

А — at disease onset; Б — after induction therapy; В — after consolidation therapy; Г — after venetoclax + azacitidine therapy. Visible reduction of metabolic activity of cervical lesion to the point of PET negativity as well as reduction of its size

у пациентки подтверждена костномозговая ремиссия с 95%-м общим донорским химеризмом, на 6-й неделе зафиксирован полный донорский химеризм. Проявлений РТПХ не было.

Согласно МРТ данных за патологический процесс в малом тазу не обнаружено. Ко времени оформления статьи предпринималось расширение двигательного режима пациентки.

ОБСУЖДЕНИЕ

МС женских половых органов встречается крайне редко и требует особого внимания. В описанном нами клиническом наблюдении у пациентки 49 лет проведено полное иммуногистохимическое исследование опухоли шейки матки. При обследовании обнаружено специфическое поражение костного мозга с числом миелоидных бластных клеток в миелограмме 16,2 %. Отсутствие экспрессии МСК, CK7, ALK, CD10, CD20, CD3, хромогранина А, синаптофизина, десмина, Fli-1, S-100, PAX-4, CD56, CD7 позволило исключить опухоли других гистологических типов (эпителиальных и

лимфоидных). Обнаружение экспрессии миелопероксидазы, общелейкоцитарного антигена, CD99 и CD117 дало возможность установить достоверный диагноз миелоидной (гранулоцитарной) саркомы. Важную роль в оценке объема поражения и эффективности проводимой терапии играют визуализирующие методы исследования, такие как ПЭТ-КТ [27], которую мы использовали в дебюте заболевания и на всех этапах лечения. В большинстве случаев при опухолевом поражении женских половых органов заболевание манифестирует с вагинального кровотечения (81–83 %), что имело место и в представленном нами клиническом наблюдении [15].

На современном этапе использование дополнительных методов исследования (цитогенетических и молекулярно-генетических) позволяет не только уточнить диагноз, но и расширить возможности применения новых эффективных методов лечения. Лишь несколько хромосомных аномалий демонстрирует прочную связь МС и экстрамедуллярного поражения с ОМЛ [7, 9, 17, 21]. Анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о крайней редкости инверсии хромосомы 3 у пациентов с МС. Однако

этот маркер был выявлен в представленном нами клиническом наблюдении. Учитывая данные международных клинических рекомендаций, обнаружение инверсии хромосомы 3 позволяет отнести пациента к прогностически неблагоприятной группе и обуславливает необходимость планирования и выполнения аллоТКМ в первой полной ремиссии [23]. Однако прогностическое значение инверсии хромосомы 3 при изолированной МС пока неясно.

В ведущих центрах при МС применяются стандартные содержащие цитарабин режимы («7+3», HiDAC, FLAG) в качестве терапии первой линии [5, 11–13, 23, 24, 28]. В нашем наблюдении пациентка получила 1 стандартный индукционный режим «7+3» с эффектом: достигнута костномозговая ремиссия с регрессией экстрамедуллярной опухоли на 80,3 % в объеме. Тем не менее после консолидирующего курса цитарабина в высоких дозах (HiDAC) нам не удалось существенно углубить молекулярный ответ и достичь максимальной редукции опухоли. Учитывая описываемые в литературе случаи эффективного применения у пациентов с МС и ОМЛ ингибиторов BCL-2 и гипометилирующих агентов при минимальной токсичности [30, 38, 39, 42], решено провести лечение венето-клаксом в комбинации с азацитидином. Такой подход позволил максимально углубить ответ с достижением не только полной ПЭТ-отрицательной ремиссии, но и МОБ-отрицательного статуса, доказанного с помощью количественной ПЦР.

Как и большинство авторов [5, 11–13, 17, 41], мы придерживаемся тактики выполнения аллоТКМ при постановке у пациентов диагноза МС. В описанном клиническом наблюдении дополнительным значимым аргументом в пользу принятия решения о проведении аллоТКМ стало выявление у пациентки в дебюте заболевания прогностически неблагоприятной хромосомной аберрации (инверсия хромосомы 3). Проведенный объем предтрансплантационной терапии позволил выполнить аллоТКМ ко времени максимально глубокого противоопухолевого ответа с МОБ-отрицательным статусом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с редкостью, а также ограниченным числом описанных клинических наблюдений в литературе МС до настоящего времени остается предметом обсуждений и дискуссий, затрагивающих как диагностические, так и лечебные аспекты данной миелоидной злокачественной опухоли.

Лечение МС проводится с использованием содержащих цитарабин режимов химиотерапии, аналогичных таковым при ОМЛ. Данный подход демонстрирует наилучшие показатели ОВ и снижает риск прогрессирования изолированной МС в ОМЛ. Удовлетворительные результаты демонстрирует применение при МС новых таргетных препаратов (ингибиторов BCL-2) и гипометилирующих агентов. Что же касается методов локального противоопухолевого воздействия (облучение, оперативное вмешательство), то они соответствуют общепринятым в онкологии: лучевая терапия на остаточную опухоль

после эффективного системного противоопухолевого лечения, а хирургическое вмешательство при развитии фатальных осложнений самой опухоли (кровотечение, острая кишечная непроходимость и т. п.). Важное место в противоопухолевом лечении МС занимает аллоТКМ, демонстрирующая преимущества в ОВ не только у пациентов с сопутствующим поражением костного мозга, но и при изолированной МС.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, А.Ю. Зарицкий.

Сбор и обработка данных: А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, Д.В. Зайцев, И.Г. Будаева, В.В. Иванов, Д.В. Моторин.

Предоставление материалов исследований: Ю.В. Миролюбова, Д.В. Рыжкова, Р.В. Грозов, К.В. Богданов, Т.С. Никулина, А.В. Петухов.

Анализ и интерпретация данных: А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, В.В. Иванов, Д.В. Зайцев, И.Г. Будаева, С.В. Ефремова, Д.В. Моторин, Д.Б. Заммеева, А.Ю. Зарицкий.

Подготовка рукописи: А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова.

Окончательное одобрение рукописи: А.Ю. Зарицкий.

Административная поддержка: Ю.А. Алексеева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. С. 10, 34, 125.
[Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV, eds. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost i smertnost). (Malignant neoplasms in Russia in 2018: incidence and mortality.) Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena Publ.; 2019. pp. 10, 34, 125. (In Russ)]
2. Michelle SP, Karen JK, Ursula AM. Gynecologic Tumors and Malignancies. In: Atlas of Diagnostic Oncology. 4th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. pp. 278–324.
3. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.А. Каприна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 27–31, 114–115, 161.
[Kaprin AD, ed. Onkoginekologiya: natsionalnoe rukovodstvo. (Oncogynecology: national guide.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2019. pp. 27–31, 114–115, 161. (In Russ)]
4. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014.
5. Almond L, Charalampakis M, Ford S, et al. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Clin Lymphoma Myel Leuk. 2017;17(5):263–7. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.027.
6. Swerdlow SH. WHO Classification Of Tumours Of Haematopoietic And Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2017. pp. 167–8.
7. Kawamoto K, Miyoshi H, Yoshida N, et al. Clinicopathological, Cytogenetic, and Prognostic Analysis of 131 Myeloid Sarcoma Patients. Am J Surg Pathol. 2016;40(11):1473–83. doi: 10.1097/PAS.0000000000000727.
8. Campidelli C, Agostinelli C, Stitson R, et al. Myeloid sarcoma: extramedullary manifestation of myeloid disorders. Am J Clin Pathol. 2009;132(3):426–37. doi: 10.1309/AJCP1ZA7HYKAZHS.

9. Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, et al. 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.
10. Goyal G, Bartley AC, Patnaik MM, et al. Clinical features and outcomes of extramedullary myeloid sarcoma in the United States: analysis using a national data set. *Blood Cancer J*. 2017;7(8):e592. doi: 10.1038/bcj.2017.79.
11. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785–93. doi: 10.1182/blood-2011-04-347229.
12. Shahin O, Ravandi F. Myeloid sarcoma. *Curr Opin Hematol*. 2020;27(2):88–94. doi: 10.1097/moh.0000000000000571.
13. Avni B, Koren-Michowitz M. Myeloid sarcoma: current approach and therapeutic options. *Ther Adv Hematol*. 2011;2(5):309–16. doi: 10.1177/2040620711410774.
14. Claerhout H, Van Aelst S, Melis C, et al. Clinicopathological characteristics of de novo and secondary myeloid sarcoma: A monocentric retrospective study. *Eur J Haematol*. 2018;100(6):603–12. doi: 10.1111/ejh.13056.
15. Pathak B, Bruchim I, Brisson ML, et al. Granulocytic sarcoma presenting as tumors of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2005;98(3):493–7. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.04.028.
16. Gui W, Li J, Zhang Z, et al. Primary hematological malignancy of the uterine cervix: A case report. *Oncol Lett*. 2019;18(3):3337–41. doi: 10.3892/ol.2019.10652.
17. Pileri SA, Ascani S, Cox MC, et al. Myeloid sarcoma: clinico-pathologic, phenotypic and cytogenetic analysis of 92 adult patients. *Leukemia*. 2007;21(2):340–50. doi: 10.1038/sj.leu.2404491.
18. Sharma V, Dora T, Patel M, et al. Case Report of Diffuse Large B Cell Lymphoma of Uterine Cervix Treated at a Semiurban Cancer Centre in North India. *Case Rep Hematol*. 2016;2016:1–4. doi: 10.1155/2016/3042531.
19. Lee J, Kim Y, Min Y, et al. Granulocytic sarcoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(3):553–7. doi: 10.1111/j.1048-891x.2004.014321.x.
20. Yu Y, Qin X, Yan S, et al. Non-leukemic myeloid sarcoma involving the vulva, vagina, and cervix: a case report and literature review. *Onco Targets Ther*. 2015;8:3707–13. doi: 10.2147/OTT.S92815.
21. Kaur V, Swami A, Alapat D, et al. Clinical characteristics, molecular profile and outcomes of myeloid sarcoma: a single institution experience over 13 years. *Hematology*. 2018;23(1):17–24. doi: 10.1080/10245332.2017.1333275.
22. Kashofer K, Gornicec M, Lind K, et al. Detection of prognostically relevant mutations and translocations in myeloid sarcoma by next generation sequencing. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(2):501–4. doi: 10.1080/10428194.2017.1339879.
23. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. 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.
24. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации российских экспертов по лечению больных острыми миелоидными лейкозами в возрасте моложе 60 лет. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):4–13.
[Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanasyev BV, et al. Russian experts' clinical guidelines for acute myeloid leukemia treatment in patients less than 60 years of age. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(7):4–13. (In Russ)]
25. Гиршова Л.Л., Будаева И.Г., Овсянникова Е.Г. и др. Прогностическое значение и корреляция динамики гиперэкспрессии гена WT1 и мутации гена NPM1 у пациентов с острым миелобластным лейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2017;10(4):485–93. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-485-493.
[Girshova LL, Budaeva IG, Ovsyannikova EG, et al. Prognostic Value and Correlation Between WT1 Overexpression and NPM1 Mutation in Patients with Acute Myeloblastic Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(4):485–93. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-485-493. (In Russ)]
26. Adams HJ, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2016;95(5):695–706. doi: 10.1007/s00277-016-2619-9.
27. Aschoff P, Hantschel M, Oksuz M, et al. Integrated FDG-PET/CT for detection, therapy monitoring and follow-up of granulocytic sarcoma. Initial results. *Nuklearmedizin*. 2009;48(5):185–91. doi: 10.3413/nukmed-0236.
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml_blocks.pdf. (accessed 12.11.2020).
29. Kahn RM, Gordhandas S, Chapman-Davis E, et al. Acute Myeloid Leukemia Presenting as Myeloid Sarcoma with a Predisposition to the Gynecologic Tract. *Case Rep Oncol Med*. 2019;2019:1–5. doi: 10.1155/2019/4189275.
30. Modi G, Madabhavi I, Panchal H, et al. Primary vaginal myeloid sarcoma: a rare case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:1–4. doi: 10.1155/2015/957490.
31. Hernandez J-A, Navarro J-T, Rozman M, et al. Primary myeloid sarcoma of the gynecologic tract: a report of two cases progressing to acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002;43(11):2151–3. doi: 10.1080/1042819021000016096.
32. Ucar M, Guryildirim M. Granulocytic Sarcoma of the Uterus: A Rare Presentation of Extramedullary Relapse of AML and Importance of MRI. *Case Rep Radiol*. 2014;2014:1–4. doi: 10.1155/2014/501342.
33. Garcia MG, Deavers MT, Knoblock RJ, et al. Myeloid sarcoma involving the gynecologic tract: a report of 11 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(5):783–90. doi: 10.1309/H9MM-21FP-T7YB-L3PW.
34. Kim SCH, Natarajan-Ame S, Lioure B, et al. Successful treatment of a granulocytic sarcoma of the uterine cervix in complete remission at six-year follow-up. *J Oncol*. 2010;2010:1–3. doi: 10.1155/2010/812424.
35. Gill H, Loong F, Mak V, et al. Myeloid sarcoma of the uterine cervix presenting as missed abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(5):1339–41. doi: 10.1007/s00404-012-2454-8.
36. Weingertner AS, Wilt M, Atallah I, et al. Myeloid Sarcoma of the Uterine Cervix as Presentation of Acute Myeloid Leukaemia after Treatment with Low-Dose Radioiodine for Thyroid Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2009;2(1):1–6. doi: 10.1159/000191215.
37. Bao H, Gao J, Chen YH, et al. Rare myeloid sarcoma with KMT2A (MLL)-ELL fusion presenting as a vaginal wall mass. *Diagn Pathol*. 2019;14(1):26. doi: 10.1186/s13000-019-0804-6.
38. Otoukesh S, Zhang J, Nakamura R, et al. The efficacy of venetoclax and hypomethylating agents in acute myeloid leukemia with extramedullary involvement. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(8):2020–3. doi: 10.1080/10428194.2020.1742908.
39. Kanate AS, Vos J, Chargualaf MJ. Venetoclax for Refractory Myeloid Sarcoma. *J Oncol Pract*. 2019;15(7):413–5. doi: 10.1200/JOP.18.00753.
40. Girshova L, Romanova E, Kholopova I, et al. Isolated Myeloid Sarcoma Involving the Breast. *Blood*. 2012;120(21):4345. doi: 10.1182/blood.v120.21.4345.4345.
41. Chevallier P, Labopin M, Cornelissen J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for isolated and leukemic myeloid sarcoma in adults: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2011;96(9):1391–4. doi: 10.3324/haematol.2011.041418.
42. Lachowicz C, DiNardo CD, Konopleva M. Venetoclax in acute myeloid leukemia – current and future directions. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(6):1313–22. doi: 10.1080/10428194.2020.1719098.
43. Neiman RS, Barcos M, Berard C, et al. 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-cnrc2820480626>3.0.co;2-g.
44. Meyer HJ, Ponisch W, Schmidt SA, et al. Clinical and imaging features of myeloid sarcoma: a German multicenter study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1150. doi: 10.1186/s12885-019-6357-y.
45. Wang HQ, Li J. Clinicopathological features of myeloid sarcoma: Report of 39 cases and literature review. *Pathol Res Pract*. 2016;212(9):817–24. doi: 10.1016/j.prp.2016.06.014.