Клиническая онкогематология. 2025;18(3):242–9

ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-242-249

Миелоидная саркома с поражением кожи, позвоночника, мутацией в гене *KRAS*, осложненная вторичным гемофагоцитарным синдромом (клиническое наблюдение и обзор литературы)

***Т.Н. Толстых*[1,2], *О.Л. Кочнева*[1], *Е.Н. Мисюрина*[1,2], *Е.А. Барях*[1,2,3], *М.А. Мингалимов*[1,2], *К.В. Яцков*[1], *С.А. Кардовская*[1], *Д.Д. Иванова*[1], *Т.С. Чуднова*[1,2], *Д.В. Лебедев*[4], *А.Н. Титова*[4], *Е.И. Желнова*[1,2]**

[1] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

[2] ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, Российская Федерация, 119435

[3] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, Российская Федерация, 125993

[4] ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», ул. Живописная, д. 46, Москва, Российская Федерация, 123098

РЕФЕРАТ

Миелоидная саркома (МС) — это редкая гематологическая опухоль из незрелых миелоидных клеток с локализацией очагов поражения за пределами костного мозга. Заболевание может развиваться *de novo* как внекостномозговая миелоидная опухоль, выступать в качестве манифестации острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) либо диагностироваться как рецидив ОМЛ после достигнутой ранее ремиссии. МС встречается во всех возрастных группах, однако чаще регистрируется у пожилых лиц. Диагноз ставят по результатам иммуноморфологического и молекулярно-генетического исследований опухолевой ткани. Наиболее эффективными при МС признаются протоколы лечения ОМЛ с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при условии достижения первой полной ремиссии. Кроме того, применяются лучевая терапия, биологические и таргет-

Clinical oncohematology. 2025;18(3):242–9

ONCO clinical HEMATOLOGY

MYELOID TUMORS

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-3-242-249

Myeloid Sarcoma with Skin and Spinal Lesions and *KRAS* Gene Mutation, Complicated by Secondary Hemophagocytic Syndrome: A Case Report and Literature Review

***T.N. Tolstykh*[1,2], *O.L. Kochneva*[1], *E.N. Misyurina*[1,2], *E.A. Baryakh*[1,2,3], *M.A. Mingalimov*[1,2], *K.V. Yatskov*[1], *S.A. Kardovskaya*[1], *D.D. Ivanova*[1], *T.S. Chudnova*[1,2], *D.V. Lebedev*[4], *A.N. Titova*[4], *E.I. Zhelnova*[1,2]**

[1] City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

[2] IM Sechenov First Moscow State Medical University, 2 korp. 4 Bolshaya Pirogovskaya ul., Moscow, Russian Federation, 119435

[3] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, Russian Federation, 125993

[4] AI Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 46 Zhivopisnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123098

ABSTRACT

Myeloid sarcoma (MS) is a rare hematologic tumor of immature myeloid cells with lesions located outside the bone marrow. The disease can develop *de novo* as extramedullary myeloid tumor, be a manifestation of acute myeloid leukemia (AML) or be diagnosed as an AML relapse after previously achieved remission. MS occurs in all age groups, although more commonly in elderly people. Diagnosis is based on immunomorphological and molecular genetic analyses of the tumor tissue. The most effective treatment regimens in MS are those used for AML therapy with subsequent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation provided that the first complete remission was achieved. In addition to that, radiotherapy as well as biological and targeted drugs are administered. Nevertheless, the prognosis of the disease remains generally unfavorable. The present paper reports a clinical case of MS with *KRAS* mutation, tumor skin and Th5–Th6 lesions, spinal cord compression, and developing

ные препараты. Тем не менее прогноз заболевания в целом остается неблагоприятным. В настоящей публикации представлено описание клинического наблюдения МС с мутацией в гене *KRAS*, опухолевым поражением кожи, позвонков Th_V–Th_{VI}, компрессией спинного мозга и развитием вялой параплегии. Пациенту проводилась химиотерапия различной интенсивности, применялись гипометилирующие агенты в комбинации с венетоклаксом и таргетным препаратом траметинибом. Течение заболевания осложнилось развитием вторичного гемофагоцитарного синдрома (ВГФС). Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности как диагностики, так и лечения крайне неблагоприятной по прогнозу и редкой экстрамедуллярной миелоидной опухоли, осложненной ВГФС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: миелоидная саркома, острые миелоидные лейкозы, вторичный гемофагоцитарный синдром.

flaccid paraplegia. The patient received chemotherapies of varying intensity as well as hypomethylating agents combined with venetoclax and the targeted drug trametinib. The course of the disease was complicated by secondary hemophagocytic syndrome (SHS). The present case report demonstrates the challenges of both diagnosis and treatment of this rare and poor-prognosis extramedullary myeloid tumor complicated by SHS.

KEYWORDS: myeloid sarcoma, acute myeloid leukemias, secondary hemophagocytic syndrome.

Получено: 30 января 2025 г.
Принято в печать: 1 июня 2025 г.

Received: January 30, 2025
Accepted: June 1, 2025

Для переписки: Татьяна Николаевна Толстых,
ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182;
тел.: +7(916)024-79-29; e-mail: t.perestoronina@mail.ru

Для цитирования: Толстых Т.Н., Кочнева О.Л., Мисюрина Е.Н. и др. Миелоидная саркома с поражением кожи, позвоночника, мутацией в гене KRAS, осложненная вторичным гемофагоцитарным синдромом (клиническое наблюдение и обзор литературы). Клиническая онкогематология. 2025;18(3):242–9.
doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-242-249.

For correspondence: Tatyana Nikolaevna Tolstykh,
3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182;
Tel.: +7(916)024-79-29; e-mail: t.perestoronina@mail.ru

For citation: Tolstykh T.N., Kochneva O.L., Misyurina E.N., et al. Myeloid Sarcoma with Skin and Spinal Lesions and KRAS Gene Mutation, Complicated by Secondary Hemophagocytic Syndrome: A Case Report and Literature Review. Clinical oncohematology. 2025;18(3):242–9. (In Russ).
doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-3-242-249.

ВВЕДЕНИЕ

Миелоидная саркома (МС; син.: хлорома, гранулоцитарная саркома) относится к редким экстрамедуллярным опухолям гемопоэтической природы и представлена пролиферацией незрелых миелоидных клеток в различных анатомических зонах. Всемирная организация здравоохранения выделяет МС как самостоятельный вариант острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) [1, 2]. МС может как возникнуть *de novo* в виде изолированного поражения одного либо нескольких органов или тканей, так и служить манифестацией ОМЛ. Описано развитие изолированного экстрамедуллярного рецидива после достижения ремиссии ОМЛ или выявление заболевания в бластной фазе миелопролиферативного новообразования (МПН), миелодиспластического синдрома (МДС) либо МДС/МПН. В отличие от ОМЛ с экстрамедуллярным поражением для МС характерна изолированная внекостномозговая локализация злокачественного новообразования при отсутствии или минимальных признаках поражения костного мозга [3]. Наиболее частыми проявлениями МС выступают кожа, лимфатические узлы, ЖКТ, кости, мягкие ткани, органы половой системы, ЦНС и печень [4].

Верификация МС возможна исключительно на основании биопсии опухолевого образования с последующим гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованиями. Иммуногистохимическое и иммунофенотипическое исследования имеют решающее значение в диагностике МС. При МС определяется экспрессия следующих маркеров: CD68/KP1, MPO, CD117, CD99, CD68/PG-M1, лизоцим, CD34, TdT, CD56, CD61, CD30, гликофорин. При миелобластной дифференцировке опухолевые клетки экспрессируют маркеры CD13, CD33, при монобластной — CD14, CD163 и CD11c. Опухолевые клетки МС демонстрируют различные клональные хромосомные нарушения примерно в 54–70 % случаев. Четкой связи между определенными цитогенетическими аберрациями и интра- или экстрамедуллярными проявлениями заболевания не обнаружено. Мутационный ландшафт при МС до конца не охарактеризован, в литературе представлены лишь ограниченные данные. Первыми мутациями, идентифицированными в опухолевых клетках МС, были *FLT3-ITD* (15 %) и *FLT3-TKD* (17 %). Таким образом, общая частота мутаций гена *FLT3* при МС составляет около 25–30 %, что в целом соответствует данным, полученным в когорте пациентов с ОМЛ. К другим цитогенетическим нарушениям можно отнести мутации в генах *KIT* (16,6 %), *TET2* (14,6 %), *NRAS* (14,6 %), *NPM1* (8,3 %) и *DNMT3A* (6,2 %) [4, 5]. Описаны единичные клинические наблюдения МС с такими хромосомными аберрациями, как 11q23, t(9;11), t(8;17), t(8;16), t(1;11),

del(16q), del(5q), del(20q), моносомия 7, трисомия 4, трисомия 8, трисомия 11, тетрасомия 8, пентасомия 8 [6].

Большинство данных литературы представляет собой описание редких клинических наблюдений или ретроспективный анализ с малочисленной выборкой. Стратегия лечения МС определяется совокупностью различных факторов риска, влияющих на прогноз. В настоящее время не существует единого подхода к лечению МС. Наиболее эффективными являются программы терапии, применяемые при ОМЛ. [7]. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) может использоваться в качестве консолидации первой ремиссии, а также как терапия «спасения» у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением заболевания [6]. Тем не менее частота рецидивов при МС остается высокой и составляет примерно 50 % после проведения аллоТГСК [8].

В данной публикации мы представляем редкое клиническое наблюдение МС с поражением кожи, позвонков Th_V–Th_{VI} с выраженным мягкотканным компонентом, вызывающим компрессию спинного мозга. Особенность случая заключается в обнаружении мутации онкогена *KRAS* в позиции 12 (G12D).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Д., 58 лет, в марте 2022 г. отметил появление множественных интермиттирующих уплотнений на коже правой лопатки, живота, поясницы, ягодиц, подколенной ямки правой ноги. С августа 2022 г. жалуется на выраженный болевой синдром в грудном отделе позвоночника, нарастающую слабость в нижних конечностях, нарушение походки. Принимал нестероидные противовоспалительные средства по назначению невролога без значимого клинического эффекта. Вскоре пациент с клинической картиной множественных неопластических образований на коже и грубыми неврологическими нарушениями в виде нижнего парапареза был госпитализирован в терапевтическое отделение.

При МРТ с внутривенным контрастированием выявлены множественные изменения в различных отделах позвоночника, на уровне Th_V–Th_{VI} определялся опухолевый инфильтрат с признаками распространения в межпозвонковые отверстия, со стенозом позвоночного канала и компрессией спинного мозга на данном уровне. Выполнена биопсия новообразования кожи в области бедра. Морфологическая картина соответствовала гематологической опухоли с миелоидной/монобластной дифференцировкой. При иммуногистохимическом анализе установлено, что опухолевые клетки экспрессируют CD33, CD4, CD117, при этом они отрицательны к MPO, TdT, CD34, PAX5, CD123, TCL. Цитологическое и гистологическое исследования костного мозга данных за опухолевое поражение не выявили. В гемограмме клинически значимых изменений не отмечалось. Цитогенетическое исследование на материале биоптата опухоли в дебюте заболевания не выполнялось. Таким образом, по совокупности полученных данных был сформулирован клинический диагноз: МС со множественным поражением кожи, позвоночника, массивным мягкотканным компонентом на уровне Th_V–Th_{VI} и компрессией спинного мозга.

С учетом миелоидной дифференцировки опухоли была выбрана терапия по протоколу лечения ОМЛ. После первого этапа индукции по программе «7+3» с даунорубицином в дозе 60 мг/м^2 отмечалась частичная регрессия кожных опухолевых образований, однако сохранялась неврологическая симптоматика. Межкурсовой период осложнился индуцированной миелосупрессией, флотирующим тромбозом глубоких вен левой нижней конечности. Была выполнена имплантация кава-фильтра, проводилась терапия низкомолекулярным гепарином. Для дальнейшего противоопухолевого лечения пациент был направлен в гематологическое отделение городского стационара.

К началу очередного индукционного курса отмечалось появление новых кожных образований, сохранялся нижний парапарез. Выполнена биопсия мягкотканного образования подколенной ямки. При морфологическом исследовании установлено, что опухоль представлена массивными субэпидермальными инфильтратами из клеток среднего размера с небольшой цитоплазмой и прозрачным ядром, с высокой митотической активностью. Иммуногистохимическое исследование определило экспрессию опухолевыми клетками CD4+CD56+CD123–PAX5–CD8–CD2–CD3–Cd7–CD20–TdI–. Индекс пролиферативной активности Ki-67 соответствовал 60 % (рис. 1 и 2).

С учетом молодого возраста пациента, недостаточного ответа на противоопухолевую терапию, удовлетворительной переносимости предшествующего лечения было принято решение об интенсификации химиотерапевтического режима. Проведено 2 цикла полихимиотерапии (ПХТ) по схеме HiDAC (цитарабин 3000 мг/м^2 2 раза в сутки в 1, 3 и 5-й дни цикла). В межкурсовой период наблюдалось закономерное развитие миелотоксического агранулоцитоза, осложнившегося бактериемией, вызванной *Enterobacter faecalis*. С целью оценить эффект после 2 циклов ПХТ выполнено промежуточное рестадирование (ПЭТ-КТ и МРТ грудного отдела позвоночника), согласно которому констатирован частичный метаболический ответ. В последующем проведено еще 2 цикла ПХТ по программе HiDAC. Обращает на себя внимание появление новых и регресс имеющихся опухолевых образований на коже в межкурсовых интервалах с изменением локализации процесса и степени его распространенности по всему туловищу и коже головы (рис. 3). Выполнена повторная биопсия новообразования кожи. Согласно полученному иммуноморфологическому заключению, структура и фенотип новообразования соответствовали гематологической опухоли с миелоидной/монобластной дифференцировкой, экспрессией опухолевыми клетками CD4, CD56, CD11c, высокой пролиферативной активностью (Ki-67 > 50 %).

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), отмечено появление новых очагов уплотнения в мягких тканях и коже. Таким образом, по совокупности полученных результатов обследования проводимая терапия была признана неэффективной.

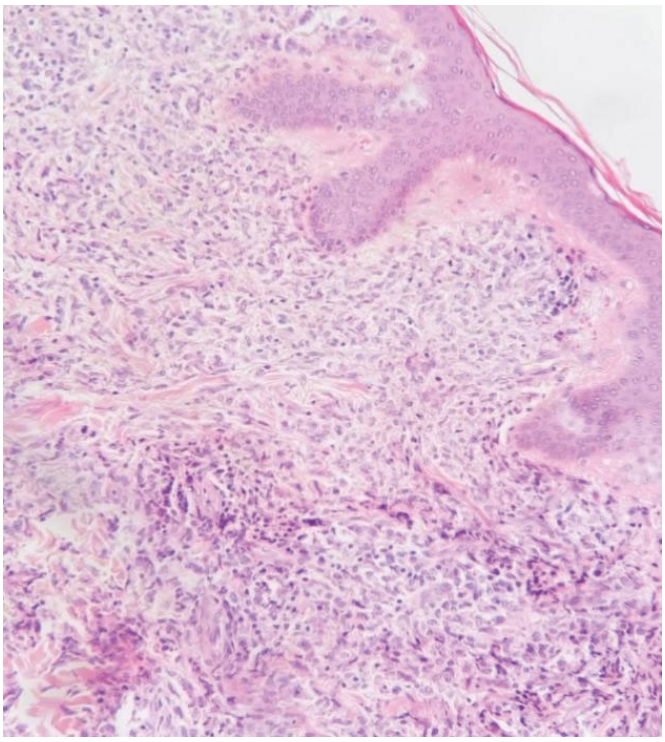

Рис. 1. Биоптат кожи. Эпидермис с выраженным акантозом. В сосочках дермы и в сетчатом слое массивные разрастания лимфоидных клеток, эпидермотропизм не выражен. Окраска гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 1. Skin biopsy. Pronounced epidermal acanthosis. Dermal papillae and reticular layer with massive lymphoid cell proliferations, no epidermotropism. H&E stain, ×100

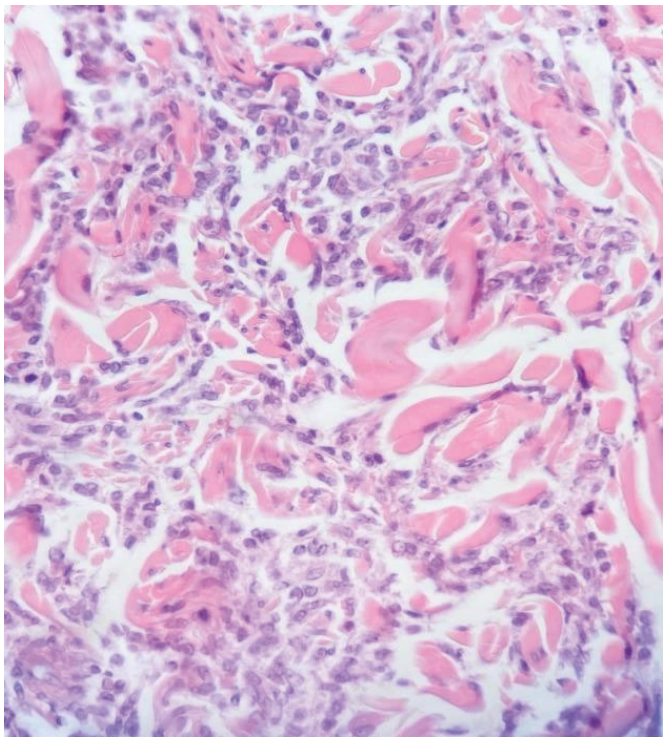

Рис. 2. Биоптат кожи. В сетчатом слое дермы разрастания лимфоидных клеток мелкого и среднего размера с неправильной формой ядра без различимых ядрышек и с очень узким ободком почти бесцветной цитоплазмы. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Fig. 2. Skin biopsy. Reticular dermis with proliferations of small and medium-sized lymphoid cells having irregular-shaped nuclei without identifiable nucleoli and with very narrow rim of almost colorless cytoplasm. H&E stain, ×200

С целью поиска новых мишеней для таргетного воздействия выполнено молекулярно-генетическое исследование опухолевого субстрата. При стандартном цитогенетическом исследовании опухоли выявлен нормальный кариотип (46,XY). При проведении FISH-исследования в 90 % опухолевых клеток определена мутация в гене *KMT2A* (разрыв 11q23), тогда как по данным молекулярно-генетического анализа методом ПЦР обнаружена мутация G12D в гене *KRAS*. Соматические мутации в генах сигнального пути RAS, в частности *NRAS, KRAS, PTPN11, NF1,* встречаются в 20 % ОМЛ. Активация RAS распространяется по нижестоящим сигнальным путям RAF-MEK-ERK и PI3K-AKT [9].

Учитывая резистентное течение заболевания, неблагоприятную группу цитогенетического риска (ELN, 2022), единственной опцией, позволяющей получить длительную ремиссию, признана аллоТГСК. Однако на момент принятия решения проведение аллоТГСК было невозможно ввиду отсутствия контроля над болезнью и тяжелого соматического статуса пациента, обусловленного наличием нижнего парапареза.

Согласно опубликованному опыту исследователей из США S. Otoukesh и соавт., применение гипометилирующих агентов в сочетании с венетоклаксом позволило достичь общего ответа у 45 % пациентов с экстрамедуллярными миелоидными новообразованиями [10]. Во французском ретроспективном многоцентровом исследовании было показано, что число линий предшествующей противоопухолевой терапии (> 1) увеличивает риск смерти у пациентов с МС [11]. Ряд авторов продемонстрировали, что интенсивная химиотерапия связана с небольшой частотой полных ремиссий и высоким процентом смертельных осложнений при МС, что обосновывает более раннее применение биологических и таргетных препаратов у этой категории пациентов [12, 13]. Терапия на основе венетоклакса была представлена как многообещающий метод лечения в ряде клинических наблюдений, в которых описано достижение полного метаболического ответа у пациентов с МС без выраженной токсичности [14–16].

Пациенту предложено лечение по схеме 5-Aza + Ven (венетоклакс с наращиванием дозы 100 > 200 > 400 мг в 1–28-й день цикла, азацитидин 75 мг/м^2 подкожно в 1–7-й день). Наличие в опухолевой ткани мутации G12D в гене *KRAS* послужило основанием для применения таргетного препарата траметиниба (GlaxoSmithKline). Это высокоселективный аллостерический ингибитор активации белков MEK1 и MEK2 (митоген-активируемые протеинкиназы 1 и 2), которые являются важнейшими компонентами каскада RAS-RAF-MEK-ERK (рис. 4). Согласно современным данным, около $^1/_3$ всех злокачественных новообразований связаны с мутациями в генах семейства RAS,

Рис. 3. (*А*, *Б*) Опухолевые элементы кожи разных стадий развития на фоне противоопухолевой терапии

Fig. 3. (*А*, *Б*) Skin elements at different stages of tumor development on chemotherapy

которые принимают участие в активации различных сигнальных путей, определяющих пролиферативную активность, способность к дифференцировке, уход от апоптоза, индукцию ангиогенеза. Прямое ингибирование RAS представляется крайне сложной задачей, но белки MEK1 и MEK2, стимулирующие рост и пролиферацию опухолевых клеток, служат потенциальными мишенями в сигнальном пути RAS-RAF-MEK-ERK [17, 18]. Эффективность ингибиторов MEK была продемонстрирована на доклинических моделях ОМЛ [19].

Пациенту проведено 3 курса 5-Aza + Ven в комбинации с траметинибом. Переносимость терапии удовлетворительная, тяжелых инфекционных осложнений не зафиксировано. Отмечались клинический регресс опухолевых элементов кожи, улучшение качества жизни пациента, расширение объема двигательной активности (занятия с реабилитологом, ходьба с дополнительной опорой). Терапия траметинибом осложнилась фолликулитом кожи лица, что стало причиной его временной отмены на 7–14 дней. В общем анализе крови сохранялась трехростковая цитопения без показаний к трансфузии.

При цитологическом, цитогенетическом и молекулярном исследованиях костного мозга данных, подтверждающих опухолевое поражение, не получено. Однако при контрольной ПЭТ-КТ выявлены новые участки уплотнения в коже нижней трети левой голени. В связи с прогрессированием основного заболевания была инициирована следующая линия терапии по программе FLAG-Ida + Ven (флударабин

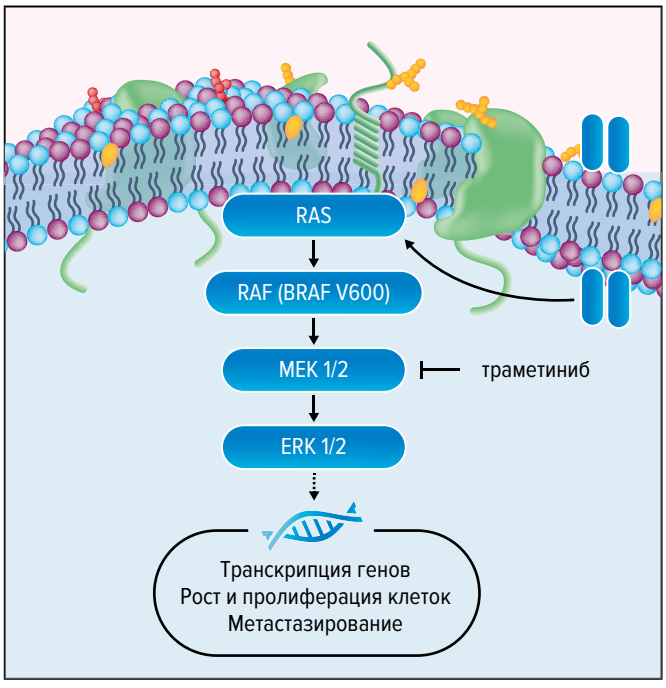

Рис. 4. Траметиниб и сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK

Fig. 4. Trametinib and signaling pathway RAS-RAF-MEK-ERK

30 мг/м^2 во 2–6-й день, цитарабин 2000 мг/м^2 во 2–6-й день, идарубицин 10 мг/м^2 в 5–6-й день, венетоклакс 400 мг в 1–28-й день). Межкурсовой период осложнился развитием миелотоксического агранулоцитоза

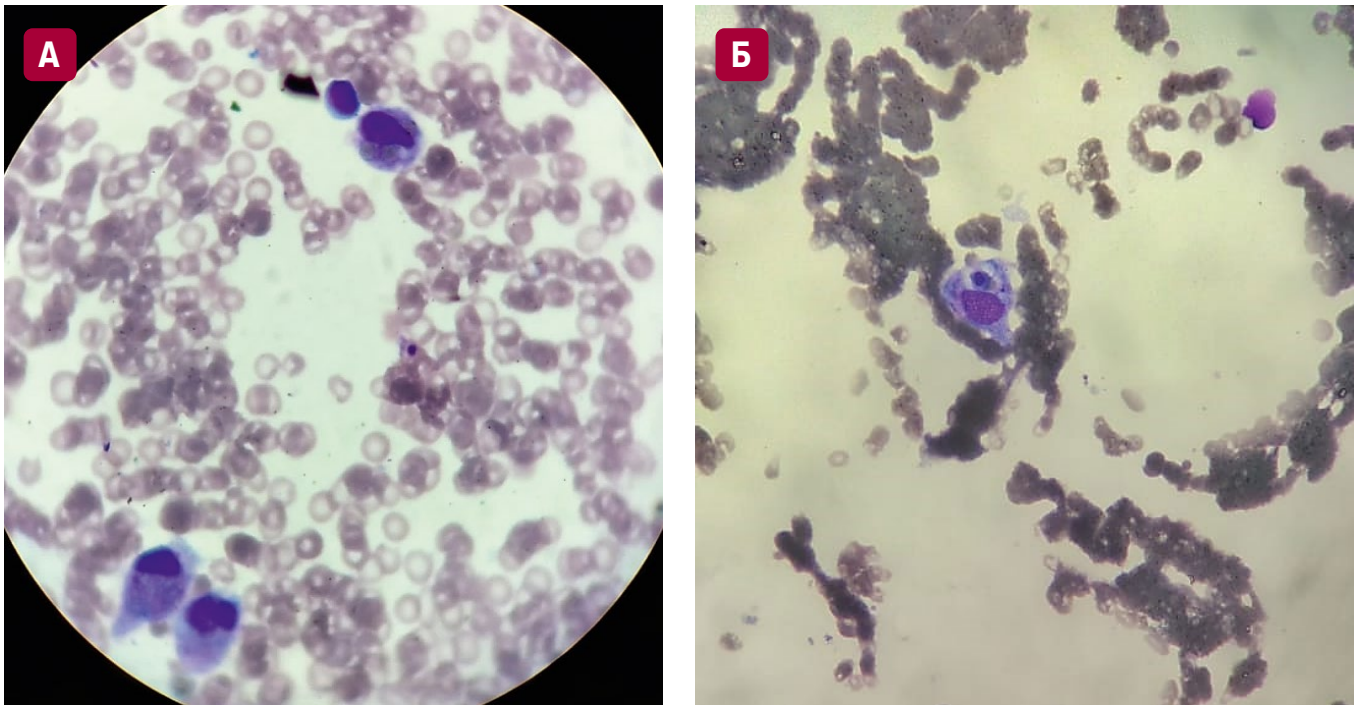

Рис. 5. (*А*, *Б*) Морфологическая картина скудного костного мозга с увеличенным количеством гистиоцитов-макрофагов. Встречаются макрофаги с гемофагоцитозом. Окраска по Романовскому, ×500

Fig. 5. (*A*, *Б*) Morphological pattern of scant bone marrow with increased count of histiocytes/macrophages. Some macrophages with hemophagocytosis. Romanowsky stain, ×500

длительностью до 40 дней. В результате глубокой аплазии, вторичного гуморального иммунодефицита у пациента развились тяжелые инфекционные осложнения: инфекция кровотока (*Enterococcus raffinosus*), двусторонняя полисегментарная пневмония, бактериальный менингит (*Enterococcus Avium*), инфекция мочевых путей, что потребовало перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В то же время отмечен клинический эффект в виде полной регрессии кожных элементов. Несмотря на отсутствие убедительных лабораторных и клинических данных в пользу прогрессирования опухолевого процесса, у пациента сохранялась длительная глубокая панцитопения, фебрильная лихорадка без выявленного очага инфекции. Проводился расширенный диагностический поиск, выполнены цитологическое и вирусологическое исследования костного мозга, проведен ряд лабораторных тестов. По совокупности диагностических критериев (лихорадка, морфологический феномен гемофагоцитоза в аспирате костного мозга, гипертриглицеридемия, гипофибриногенемия, прогрессирующая трехростковая цитопения) был установлен вторичный гемофагоцитарный синдром (рис. 5).

Проводилась патогенетическая терапия гемофагоцитарного синдрома, согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гемофагоцитарного синдрома (дексаметазон 10 мг/м^2 с редукцией дозы в течение 8 нед., этопозид 150 мг/м^2 2 раза в сутки в течение 2 нед.), а также стимуляция гранулоцитопоэза гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Несмотря на проводимую терапию, сохранялась глубокая цитопения (72 дня), развилась полиорганная недостаточность на фоне септического шока (*Enterococcus raffinosus*). В августе 2023 г. констатирован летальный исход от инфекционных осложнений. Общая продолжительность жизни пациента от времени диагностики МС составила 12 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной публикации представлено клиническое наблюдение редкой гематологической опухоли со всеми сложностями ее диагностики, специфического противоопухолевого лечения и борьбы с осложнениями. Кроме того, показана важность оценки молекулярно-генетических особенностей опухолевого субстрата. В современной научной литературе описаны различные клинические проявления МС, наиболее частой локализацией были лимфатические узлы, мягкие ткани, яички, кожа и молочная железа [20–22]. Крупных клинических исследований, посвященных изучаемой патологии, относительно мало. Наиболее крупное исследование, представленное S.A. Pileri и соавт., включало 92 пациента с МС. Следует подчеркнуть, что в этой работе частота МС с поражением позвоночного канала была второй по встречаемости, уступая первенство МС с вовлечением лимфатических узлов и мягких тканей [20].

МС с инфильтрацией опухоли в спинномозговой канал отличается быстрыми темпами прогрессирования и высокой летальностью [21, 22]. В исследовании C.R. Bai представлено описание редкого случая миелоидной неоплазии данной локализации у 29-летнего пациента и проведен анализ представленных в мировой литературе клинических наблюдений [21].

Так, исходно проанализированы данные 18 пациентов, в ходе диагностики и лечения которых был поставлен диагноз МС с поражением позвонков различной локализации. У 4 больных экстрамедуллярное поражение сочеталось с ОМЛ, тогда как у остальных пациентов МС была самостоятельным заболеванием (отсутствие четких морфологических данных за миелоидную неоплазию по результатам гистологической оценки препаратов костного мозга на светооптическом уровне). У 6 из 14 пациентов с изолированной экстрамедуллярной опухолью проводилось только хирургическое лечение, причем 5 из них умерли в течение 1 мес. после верификации диагноза. У остальных 8 больных применялась оперативная и противоопухолевая терапия, 5 из них умерли в течение 1-го года от времени диагностики. Средняя продолжительность жизни этой когорты пациентов составила 9,5 мес. с момента установления МС. Абсолютно очевидно, что при проведении хирургического лечения в комбинации с программной химиотерапией прогноз заболевания лучше. Двум из упомянутых выше пациентов, включенных в публикацию, была выполнена аллоТГСК. У 1 больного ответ на лечение сохранялся в течение 14 мес., тогда как у другого вскоре развился рецидив опухоли (продолжительность жизни составила 9 мес.) [21].

МС с поражением кожи характеризуется множественными эритематозными папулами и узелками [23]. Данная локализация наиболее частая при МС и характеризуется неблагоприятным прогнозом и короткой продолжительностью жизни. Наиболее полная информация о МС с поражением кожи представлена в работе R. Bakst и соавт. [24]. Так же, как и МС любой другой локализации, опухолевое поражение кожи может быть изолированным или сочетаться с другими проявлениями миелоидной неоплазии. Несомненно, наиболее часто МС сопровождает ОМЛ, однако экстрамедуллярное поражение может быть выявлено и в фазу бластного криза хронического миелолейкоза, МДС и даже при остром лимфобластном лейкозе. МС может развиваться одновременно с ОМЛ, но нередко является его предвестником. Среди наиболее часто встречающихся локализаций МС авторы указывают манифестацию заболевания на кожных покровах нижних конечностей [24].

Цитогенетическое и молекулярное исследования необходимы для стратификации риска и определения оптимальной стратегии лечения пациентов с МС [25]. Первичная МС, как правило, прогрессирует до ОМЛ через 5–12 мес. после верификации диагноза. Хирургическая резекция или лучевая терапия могут облегчить местные симптомы компрессии, но не замедляют прогрессирование заболевания. МС с интрамедуллярным поражением и рецидивирующая МС отличаются плохим прогнозом и короткой продолжительностью жизни пациентов. АллоТГСК может использоваться в качестве консолидации первой ремиссии либо как терапия «спасения» у пациентов с рецидивами или рефрактерным течением заболевания [6]. Удовлетворительные результаты достигаются при выполнении аллоТГСК после адекватной, в т. ч. высокодозной, химиотерапии [26, 27]. В последние годы, с развитием цитогенетики и молекулярной биологии, показана эффективность гипометилирующих агентов в комбинации с таргетными препаратами и иммунотерапией [28–31], что также отражено в представленном нами клиническом наблюдении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описанном клиническом наблюдении продемонстрирован сравнительно долгий период продолжительности жизни пациента с МС и наличием молекулярно-генетических факторов, определяющих неблагоприятную группу цитогенетического риска. Представленный случай в очередной раз подчеркивает необходимость проведения цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в кратчайшие сроки после морфологической верификации заболевания, т. к. их результаты могут служить подспорьем для адекватной системной противоопухолевой терапии и обоснованием к назначению доступных в настоящее время таргетных препаратов. На основании описанной клинический ситуации было показано, что применение гипометилирующих агентов в комбинации с венетоклаксом и таргетным препаратом траметинибом позволило улучшить не только общую выживаемость, но и качество жизни пациента на фоне регресса опухоли в течение 3 мес. Благодаря выбранной в данном случае терапевтической тактике удалось избежать значимой миелосупрессии на определенный временной период в сравнении с высокоинтенсивными режимами ПХТ. Таким образом, она может рассматриваться в качестве «bridge»-терапии перед аллоТГСК у ряда больных.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. The authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.
Концепция и дизайн: Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Е.Н. Мисюрина.
Сбор и обработка данных: все авторы.
Предоставление материалов исследования: все авторы.
Анализ и интерпретация данных: все авторы.
Подготовка рукописи: Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева.
Окончательное одобрение рукописи: Т.Н. Толстых, О.Л. Кочнева, Е.Н. Мисюрина.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, E.N. Misyurina.
Data collection and processing: all authors.
Research materials provision: all authors.
Data analysis and interpretation: all authors.
Manuscript writing: T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva.
Final approval of manuscript: T.N. Tolstykh, O.L. Kochneva, E.N. Misyurina.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От пациента получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from the patient.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

Т.Н. Толстых — https://orcid.org/0000-0001-7308-0927
О.Л. Кочнева — https://orcid.org/0000-0003-1338-8203
Е.Н. Мисюрина — https://orcid.org/0000-0003-2419-4850
Е.А. Барях — https://orcid.org/0000-0001-6880-9269
М.А. Мингалимов — https://orcid.org/0000-0002-8491-2140
К.В. Яцков — https://orcid.org/0000-0003-0125-9068
С.А. Кардовская — https://orcid.org/0000-0002-4220-7582
Д.Д. Иванова — https://orcid.org/0009-0004-3632-9198
Т.С. Чуднова — https://orcid.org/0000-0002-8012-1640
Д.В. Лебедев — https://orcid.org/0009-0001-8480-5505
А.Н. Титова — https://orcid.org/0009-0004-0107-4594
Е.И. Желнова — https//orcid.org/0000-0002-0343-9348

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
2. 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.
3. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. М.: Национальное гематологическое общество, 2014. 65 с. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanasyev B.V., et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh mieloidnykh leikozov vzroslykh. (Clinical guidelines for diagnosis and treatment of acute myeloid leukemias in adults.) Moscow: Natsionalnoe gematologicheskoe obshchestvo Publ.; 2014. p. (In Russ)]
4. Loscocco GG, Vannucchi AM. Myeloid sarcoma: more and less than a distinct entity. Ann Hematol. 2023;102(8):1973–84. doi: 10.1007/s00277-023-05288-1.
5. Zhao H, Dong Z, Wan D, 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.
6. 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.
7. Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, 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.
8. Shimizu H, Saitoh T, Tanaka M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult AML patients with granulocytic sarcoma. Leukemia. 2012;26(12):2469–73. doi: 10.1038/leu.2012.156.
9. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. Cell. 2017;170(1):17–33. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.009.
10. 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.
11. Belhadj M, Burroni B, Kosmider O, et al. Clinico-biological features, treatment and prognosis of primary myeloid sarcoma: a French retrospective multi-centric observational study. Br J Haematol. 2023;202(6):e50–e53. doi: 10.1111/bjh.18961.
12. Ball S, Knepper TC, Deutsch YE, et al. Molecular annotation of extramedullary acute myeloid leukemia identifies high prevalence of targetable mutations. Cancer. 2022;128(21):3880–7. doi: 10.1002/cncr.34459.
13. Frietsch JJ, Hunstig F, Wittke C, et al. Extra-medullary recurrence of myeloid leukemia as myeloid sarcoma after allogeneic stem cell transplantation: impact of conditioning intensity. Bone Marrow Transpl. 2021;56(1):101–9. doi: 10.1038/s41409-020-0984-4.
14. 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.
15. Condorelli A, Matteo C, Leotta S, et al. Venetoclax penetrates in cerebrospinal fluid of an acute myeloid leukemia patient with leptomeningeal involvement. Cancer Chemother Pharmacol. 2022;89(2):267–70. doi: 10.1007/s00280-021-04356-5.
16. De la Garza-Salazar F, Peña-Lozano SP, Gómez-Almaguer D, et al. Orbital myeloid sarcoma treated with low-dose venetoclax and a potent cytochrome P450 inhibitor. J Oncol Pharm Pract. 2023;29(2):493–7. doi: 10.1177/10781552221110826.
17. Banks M, Crowell K, Proctor A, et al. Cardiovascular Effects of the MEK Inhibitor, Trametinib: A Case Report, Literature Review, and Consideration of Mechanism. Cardiovasc Toxicol. 2017;17(4):487–93. doi: 10.1007/s12012-017-9425-z.
18. Seipel K, Schmitter K, Bacher U, et al. Rationale for a Combination Therapy Consisting of MCL1- and MEK-Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. Cancers (Basel). 2019;11(11):1779. doi: 10.3390/cancers11111779.
19. Burgess MR, Hwang E, Firestone AJ, et al. Preclinical efficacy of MEK inhibition in Nras-mutant AML. Blood. 2014;124(26):3947–55. doi: 10.1182/blood-2014-05-574582.
20. 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.
21. Bai CR, Li X, Wang JS, et al. Diagnosis and surgical treatment of primary isolated aggressive lumbar myeloid sarcoma: a rare case report and review of the literatures. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):220. doi: 10.1186/s12891-021-04066-2.
22. Kumar M, Sonia F, Hamadani SM, et al. A Rare Case of Acute Cord Compression From Spinal Myeloid Sarcoma: A Complication of Acute Myeloid Leukemia. Cureus. 2020;12(8):e9502. doi: 10.7759/cureus.9502.
23. Kumar N, Yadav S, Reddy V, et al. Leukaemia cutis. Lancet. 2012;380(9848):1179. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60352-3.
24. 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.
25. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. Blood. 2006;107(9):3463–8. doi: 10.1182/blood-2005-09-3640.
26. Shan M, Lu Y, Yang M, et al. Characteristics and transplant outcome of myeloid sarcoma: a single-institute study. Int J Hematol. 2021;113(5):682–92. doi: 10.1007/s12185-021-03081-2.
27. Sakaguchi H, Miyamura T, Tomizawa D, et al. Effect of extramedullary disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective study. Bone Marrow Transplant. 2021;56(8):1859–65. doi: 10.1038/s41409-021-01250-9.
28. Nahas MR, Stroopinsky D, Rosenblatt J, 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.
29. Okamoto H, Kamitsuji Y, Komori Y, et al. Durable Remission of Chemotherapy-Refractory Myeloid Sarcoma by Azacitidine. Tohoku J Exp Med. 2021;254(2):101–5. doi: 10.1620/tjem.254.101.
30. Katagiri T, Ushiki T, Masuko M, et al. Successful 5-azacytidine treatment of myeloid sarcoma and leukemia cutis associated with myelodysplastic syndrome: A case report and literature review. Medicine (Baltimore). 2017;96(36):e7975. doi: 10.1097/MD.0000000000007975.
31. Tian FQ, Zhang LS, Li JH, et al. Venetoclax combined with azacitidine in the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia or myeloid sarcoma: Three cases reports and literature review. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2020;41(8):694–6. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.016.