

## МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

## MYELOID TUMORS

### Клиническое наблюдение миелоидной саркомы у ребенка

*Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, А.М. Ковригина<sup>2</sup>, Т.Р. Панферова<sup>1</sup>, Т.Л. Ушакова<sup>1</sup>, И.Н. Серебрякова<sup>3</sup>, Н.Н. Тупицын<sup>3</sup>, Л.Ю. Гривцова<sup>3</sup>, И.И. Матвеева<sup>3</sup>, Е.В. Михайлова<sup>1</sup>, А.В. Попа<sup>1</sup>, Г.Л. Менткевич<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>НИИ детской онкологии и гематологии, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

<sup>2</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

<sup>3</sup>НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

### A Case Report of Myeloid Sarcoma in a Child

*TT Valiev<sup>1</sup>, AM Kovrigina<sup>2</sup>, TR Panferova<sup>1</sup>, TL Ushakova<sup>1</sup>, IN Serebryakova<sup>3</sup>, NN Tupitsyn<sup>3</sup>, LYu Grivtsova<sup>3</sup>, II Matveeva<sup>3</sup>, EV Mikhailova<sup>1</sup>, AV Popa<sup>1</sup>, GL Menkevich<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Pediatric Oncology and Hematology, NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

<sup>2</sup>Hematology Research Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 4a Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

<sup>3</sup>Institute of Clinical Oncology, NN Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

#### РЕФЕРАТ

Диагностика миелоидных опухолей основывается на комплексном подходе и вызывает значительные трудности, особенно у детей младшего возраста. Представлены данные о морфологических, иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических особенностях миелоидной саркомы на основании анализа литературы и описания собственного клинического наблюдения. Результаты лечения миелоидной саркомы (особенно группы высокого риска) остаются неудовлетворительными и требуют дальнейшего совершенствования.

**Ключевые слова:** миелоидная саркома, диагностика, дети.

**Получено:** 14 ноября 2016 г.

**Принято в печать:** 9 февраля 2017 г.

*Для переписки:* Тимур Теймуразович Валиев, д-р мед. наук, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-42-87; e-mail: timurvaliev@mail.ru

*Для цитирования:* Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Панферова Т.Р. и др. Клиническое наблюдение миелоидной саркомы у ребенка. Клиническая онкогематология. 2017;10(2):218–26.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-218-226

#### ABSTRACT

The diagnosis of myeloid tumors is based on a complex approach and causes significant difficulties especially in young children. Morphologic, immunologic, cytogenetic, molecular and biologic data on myeloid sarcoma are presented based on the literature data and own clinical case. Treatment results of myeloid sarcoma (especially in the high risk group) are unsatisfactory and should be improved.

**Keywords:** myeloid sarcoma, diagnosis, children.

**Received:** November 14, 2016

**Accepted:** February 9, 2017

*For correspondence:* Timur Teimurazovich Valiev, DSci, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel: +7(499)324-42-87; e-mail: timurvaliev@mail.ru

*For citation:* Valiev TT, Kovrigina AM, Panferova TR, et al. A Case Report of Myeloid Sarcoma in a Child. Clinical oncohematology. 2017;10(2):218–26 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-218-226

## ВВЕДЕНИЕ

Первые описания миелоидной саркомы (МС) принадлежат А. Burns и относятся к 1811 г. Отечественные гематологи миелоидную саркому относили к лей-

козам-ретикулезам с опухолевыми разрастаниями, хлоромам. Опухолевым субстратом считались атипичные миелобласты, а в клинической картине преобладали экстрамедуллярные поражения с частой локализацией опухоли в лимфатических узлах,

орбите, коже [1]. По мере изучения опухолевого субстрата и клинических проявлений заболевания стало очевидным, что МС представляет собой экстрамедуллярные локализации острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) [1, 2]. Диагностируется МС в любом возрасте, но наиболее часто встречается у детей и составляет 13,8 % всех случаев ОМЛ [2]. Болеют в 3 раза чаще мальчики. В связи с редкостью опухоли средний возраст больных определить не удастся. Наиболее ранний возраст, описанный в литературе, — 3 мес. [3]. Среди клинических проявлений отмечено поражение орбиты (в т. ч. двустороннее), радужки, конъюнктивы, склеры, слезной железы, лимфатических узлов и почек [3, 4]. Патология кожи при МС представлена множественными эритематозными элементами сыпи, возможно поражение яичек, мочевого пузыря [5, 6]. У взрослых отмечаются казуистические случаи поражения бронхов, двенадцатиперстной кишки, молочной железы, костей [5–9].

Экстрамедуллярные проявления заболевания, протекающие по типу МС, возможны при ОМЛ и миелолипролиферативных заболеваниях [3].

Иммуногистохимическое исследование опухоли позволяет выявить экспрессию миелопероксидазы, CD117, CD99, CD43, CD15, CD33, CD68, реже — CD34, TdT, CD56, CD4. Маркеры Т- (CD3) и В-клеток (CD19, CD20) при МС не определяются, как и синаптофизин, хромогранин и десмин. Описаны случаи МС с отрицательной реакцией на миелопероксидазу [3].

При цитогенетическом исследовании определяются абберрации, вовлекающие хромосомы 7, 8, 10, 11 и 21 [2, 3], транслокации t(1;14), inv(16), трисомия 14, моносомия 16, трисомия 11. Транслокация t(8;21) (q22;q22) встречается чаще при МС детского возраста. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяется химерный транскрипт FLT3-ITD [10].

В связи с редкостью опухоли и выраженной гетерогенностью клинических и иммуноморфологических проявлений диагностика МС затруднена и требует комплексного подхода, что и демонстрирует представленное нами клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной А., заболел в возрасте 5 мес., когда родители заметили кровоизлияние в правом глазном яблоке, единичные гематомы на коже конечностей, возникшие спонтанно. В феврале 2015 г. обратились в гематологическое отделение одной из детских городских больниц Москвы. При осмотре состояние ребенка было средней тяжести, в общем анализе крови отмечалась умеренная анемия (гемоглобин 100 г/л), в коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время составляло 47 с, показатели агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом, ристоцетином в пределах нормальных значений. Была диагностирована железодефицитная анемия I степени, коагулопатия. В стационаре проводилась терапия препаратами железа с незначительным эффектом, и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 1 нед. после выписки мама стала отмечать у ребенка увеличение зрачка, гиперемию и отечность

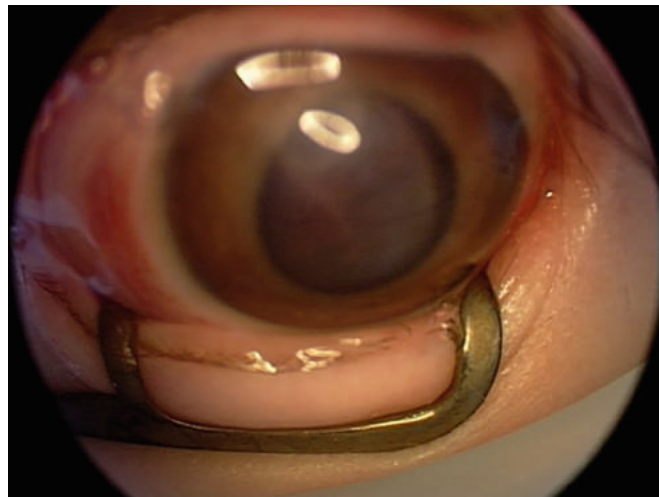


Рис. 1. Внешний вид правого глаза больного А.

Fig. 1. Appearance of patient A's right eye

правой орбиты, появление опухолевого образования в правой теменной области, в связи с чем самостоятельно обратилась в институт глазных болезней. Выполнена биопсия мягкотканного образования правой теменной области. У ребенка заподозрена рабдомиосаркома, не исключалась лимфома, ретинобластома правого глаза, что и послужило причиной направления в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

При поступлении в НИИ ДОГ состояние больного тяжелое. Ребенок вялый. В правой теменной области — возвышающееся опухолевидное образование около 2 см, безболезненное, ограниченно подвижное, кожа над ним не изменена. Отек и гиперемия века правого глаза, сужение правой глазной щели. Рост 65 см, масса тела 8,7 кг. Кожные покровы бледные, видимые слизистые розовые, чистые. Большой родничок 1,5 × 1,0 см. Малый родничок закрыт. Тип дыхания преимущественно брюшной. Частота дыхания 24 в минуту. Ритм дыхания правильный. При аускультации дыхание пуэрильное. Тоны сердца ясные. ЧСС 126 уд./мин. Ритм сердечных сокращений правильный. АД 114/79 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме.

При офтальмологическом осмотре в марте 2015 г.: OD — экзофтальм, Diverg — 10°, подвижность в полном объеме, в верхненаружном отделе правой орбиты пальпировалось плотноэластическое объемное образование около 2,5 × 2,0 см, смешанная инъеция конъюнктивы в наружном отделе. Зрачок расширен до 5 мм. Глазное дно не офтальмоскопируется, рефлекс серый. OS — без патологии (рис. 1).

Общий анализ крови при поступлении: лейкоциты —  $8,1 \times 10^9$ /л, эритроциты —  $4,11 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин — 99 г/л, тромбоциты —  $142 \times 10^9$ /л, гранулоциты —  $0,91 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы — 1 %, сегментоядерные нейтрофилы — 31 %, лимфоциты — 54 %, моноциты — 10 %, базофилы — 2 %, эозинофилы — 2 %. В биохимическом анализе

крови обращало на себя внимание повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 3500 ЕД/л; глюкоза — 6,52 ммоль/л, мочеви́на — 1,59 ммоль/л, общий билирубин — 11,02 мкмоль/л, общий белок — 62,6 г/л, альбумин — 37,5 г/л.

При цитологическом исследовании ликвора в камере клеточные элементы отсутствовали. В препарате, приготовленном на цитоспине, — единичные лимфоциты, бластные клетки не найдены.

По данным УЗИ в верхненаружных отделах правой орбиты определялось гиперэхогенное неоднородное образование 2,4 × 1,4 × 2,1 см с ровными контурами, в котором регистрировались единичные сосуды. Правый глаз умеренно смещен вперед и вниз. В верхненаружных отделах глаза — объемное образование (1,7 × 1,2 × 1,6 см) овальной формы, средней однородной эхогенности. Внутренний контур его четкий, наружный — прилежит к стенке глаза. В задних отделах глаза — отслойка сетчатки на площади 0,9 × 0,6 см с проминенцией (возвышением) 0,2 см. Ретроретинальное пространство — анэхогенное. Зрительный нерв, ретробульбарная клетчатка справа, левая орбита, лимфатические узлы шеи не изменены (рис. 2).

Почки были значительно увеличены: правая — 7,2 × 3,3 × 4,4 см, левая — 6,9 × 4,2 × 5,2 см. Контурь почек волнистые, паренхима утолщена до 2 см; в проекции пирамид определялись аваскулярные округлые зоны пониженной эхогенности 1–2 см в диаметре. Сосудистый рисунок деформирован, почечные сосуды огибают описанные зоны (рис. 3). В задних отделах правой теменной кости визуализировался участок отслойки апоневроза (на 0,2 см) на площади 1,8 × 1,6 см. Под апоневрозом — анэхогенные однородные ткани (рис. 4).

Проведенная КТ позволила уточнить размеры выявленных при УЗИ образований: в задненаружных отделах правого глаза определялось объемное образование с четкими ровными контурами, имеющее размеры 2,1 × 1,4 см. Структура его неоднородная за счет точечных плотных включений. В верхних отделах правой орбиты — неоднородные ткани без четких контуров 2 × 2 см в поперечнике. Ретробульбарное пространство и зрительный нерв справа, левая орбита не изменены. Очаговые изменения в веществе головного мозга не выявлены. Срединные структуры не смещены. Желудочки мозга не расширены. Придаточные пазухи носа воздушны. Деструктивные изменения в костях на исследуемом уровне не обнаружены.

Для оценки распространенности опухолевого процесса выполнено МРТ всего тела (март 2015 г.). Правый глаз был увеличен, почти полностью выполнен патологическим субстратом, не накапливающим контрастный препарат и расположенным ретроретинально (рис. 5). Сетчатка воронкообразно отслоена. Целостность оболочек не нарушена. В верхненаружных отделах правой орбиты определялось мягкотканное образование 2,0 × 1,3 × 1,6 см, интенсивно накапливающее контрастный препарат. Правая слезная железа не увеличена, не изменена. Левый глаз без особенностей. В верхних отделах левой орбиты определялись дополнительные образования размерами 1,0 × 0,6 × 0,7 см, аналогичные по сигналу и

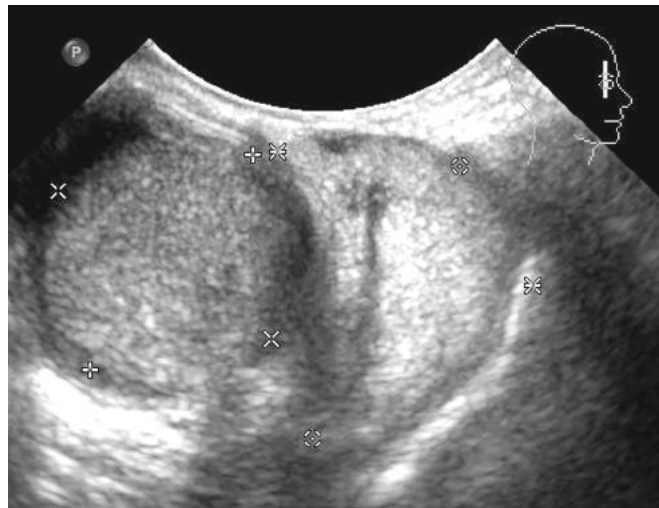


Рис. 2. УЗИ правой орбиты. Сканирование в сагиттальной плоскости. Визуализируется опухоль правого глаза и опухоль верхних отделов правой орбиты

Fig. 2. Sonographic image of the right orbit. Sagittal view. A right eye neoplasm and a neoplasm of the upper parts of the right orbit are visualized

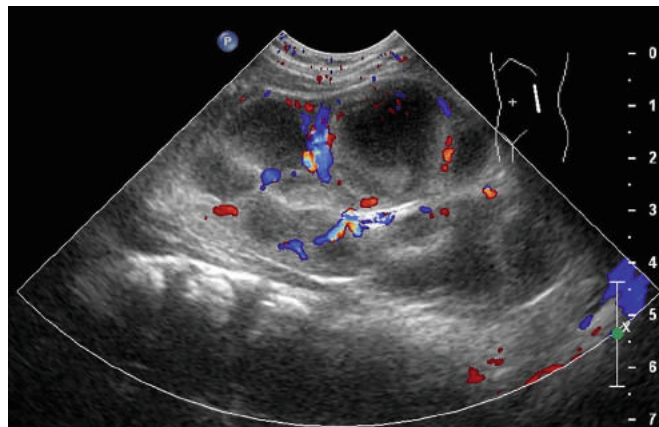


Рис. 3. УЗИ с ЦДК (цветовое доплеровское картирование) левой почки. Продольное сканирование. В проекции пирамид определяются гипоэхогенные округлые зоны, которые огибают внутривенные сосуды

Fig. 3. Left kidney sonography with CDFM (color Doppler flow mapping). Longitudinal view. Hypoechoic round-shaped areas which skirt intrarenal vessels are visualized in the projection of pyramids

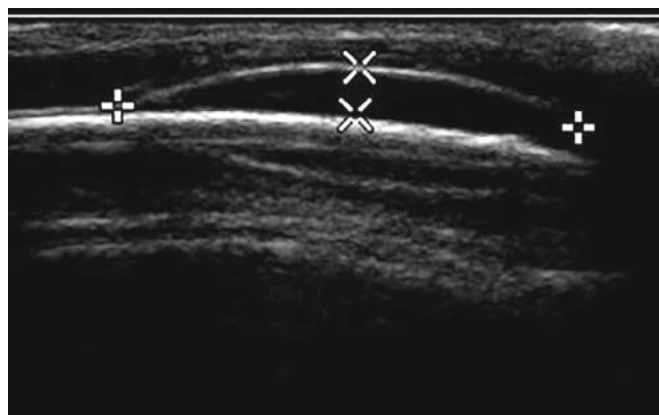
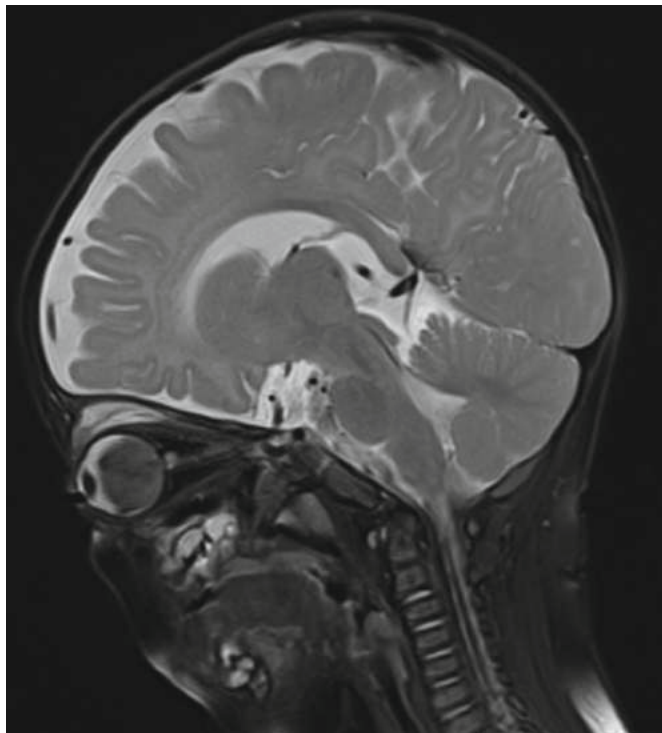


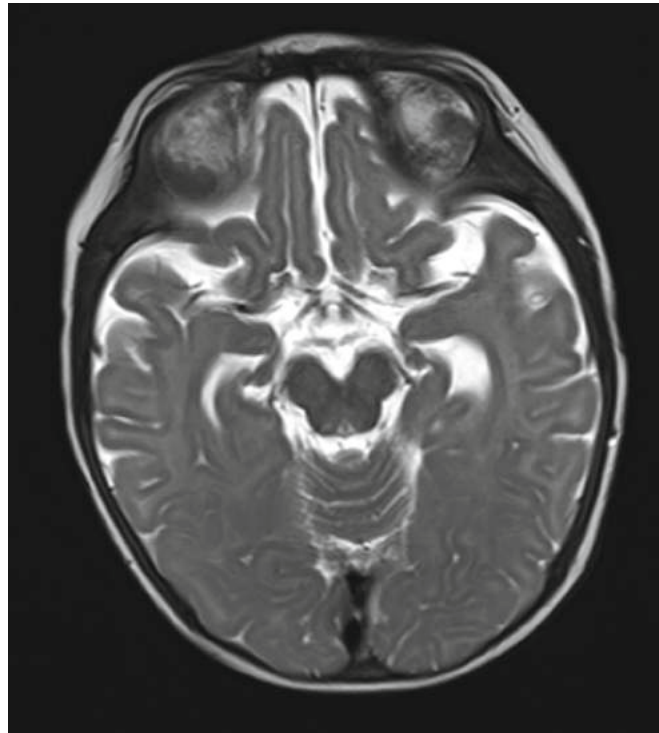
Рис. 4. УЗИ правой теменной кости. Под отслоенным апоневрозом определяется гипоэхогенная однородная аваскулярная ткань

Fig. 4. Right parietal bone sonography. Hypoechoic homogeneous avascular tissue is visualized under the exfoliated aponeurosis



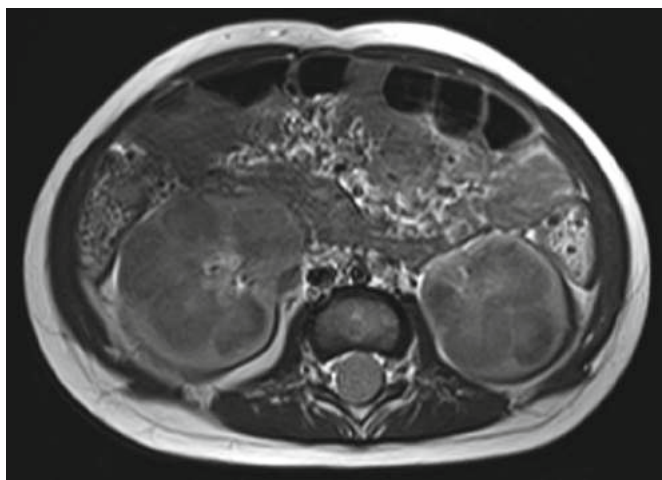
**Рис. 5.** МР-томограмма. T2 с подавлением сигнала от жировой ткани. Сагиттальная проекция. Объемные образования правого глаза и верхних отделов правой орбиты

**Fig. 5.** MRI scan. T2 with suppression of the adipose tissue signal. Sagittal view. Masses of the right eye and the upper parts of the right orbit



**Рис. 6.** МР-томограмма. T2. Аксиальная проекция. Патологические ткани в верхних отделах обеих орбит

**Fig. 6.** MRI scan. T2. Axial view. Abnormal tissue in the upper parts of both orbits



**Рис. 7.** МР-томограмма. T2. Увеличение обеих почек за счет инфильтрации пирамид

**Fig. 7.** MRI scan. T2. Both kidneys increased due to pyramid infiltration

накоплению контрастного препарата образованиям в правой орбите. Слезная железа не изменена (рис. 6). Структуры головного мозга сформированы правильно. Дифференциация серого и белого вещества соответствовала возрастной норме. Отмечалась умеренно выраженная гидроцефалия за счет асимметричного расширения желудочков, субарохноидальных пространств, цистерн мозга. Миндалины мозжечка расположены на 5 мм ниже затылочного отверстия без признаков вклинения. В левой подчелюстной области выявлялся единичный лимфатический узел неправильной формы с измененной структурой, не-

равномерно накапливающий контрастный препарат. Патологические объемные образования в веществе головного мозга не обнаружены. Почки увеличены, имели волнистые контуры, размеры правой почки 7,3 × 6,0 × 5,2 мм, левой — 6,5 × 4,0 × 4,7 мм. МР-сигнал от пирамид изменен (рис. 7). Определялись множественные реактивно измененные мезентериальные лимфатические узлы. Деструктивных изменений в костях скелета не выявлено.

Результаты УЗИ и КТ скорее соответствовали лимфопролиферативному заболеванию, однако нельзя было исключить ретинобластому справа как вторую опухоль.

По данным МРТ изменения в мягких тканях орбит, шейном лимфатическом узле могли иметь место при лимфопролиферативном заболевании. Патологические массы в правом глазу следовало дифференцировать между кровоизлиянием и проявлением основного заболевания. Изменения в почках могли быть обусловлены врожденной дисплазией, диффузной инфильтрацией медуллярного вещества при опухолевом процессе или синхронным опухолевым процессом.

По данным УЗИ, КТ и МРТ изменений в грудной клетке и брюшной полости не обнаружено; размер и структура тимуса, печени и селезенки были нормальными.

Больному выполнена пункция костного мозга. Пунктат клеточный, бластные клетки составляли 9,2 %, макроформы с умеренным ядерно-цитоплазматическим соотношением, ядрами округлой и неправильной формы, умеренной краевой базофилией цитоплазмы. В единичных бластных клетках — вакуолизация, в части из них просматривалась неясная пылевидная

зернистость. Лимфоциты составляли 32,4 %. Лейко/эритрономбластическое соотношение не нарушено. Мегакарициты в достаточном количестве.

При иммунологическом исследовании костного мозга методом проточной цитофлюориметрии гранулоциты составляли 32,4 %, моноциты — 6,8 %, лимфоциты — 53,2 %, В-клеточные предшественники — 4,6 %, миелоидные предшественники — 3 %. Опухолевые клетки имели aberrантный иммунофенотип CD4+CD33+CD34-/+CD117+HLA-DR+NG2+. Экспрессия антигена NG2 на данной популяции клеток позволила предположить перестройку гена *MLL*.

Цитогенетическое исследование костного мозга позволило установить кариотип бластных клеток 46,XY, t(10;11)(p13;q23)[3]/46,XY[17]. По данным FISH-исследования с DAKO *MLL*: nuc ish 11q23(5<sup>^</sup>*MLL* con 3<sup>^</sup>*MLL* × 1)(5<sup>^</sup>*MLL*x1)(3<sup>^</sup>*MLL*x1)[5/100]. Таким образом, при стандартном кариотипировании обнаружена t(10;11)(p13;q23), методом FISH — перестройка гена *MLL* в 5 ядрах из 100.

При ПЦР в костном мозге определен химерный транскрипт *MLL/AF10*.

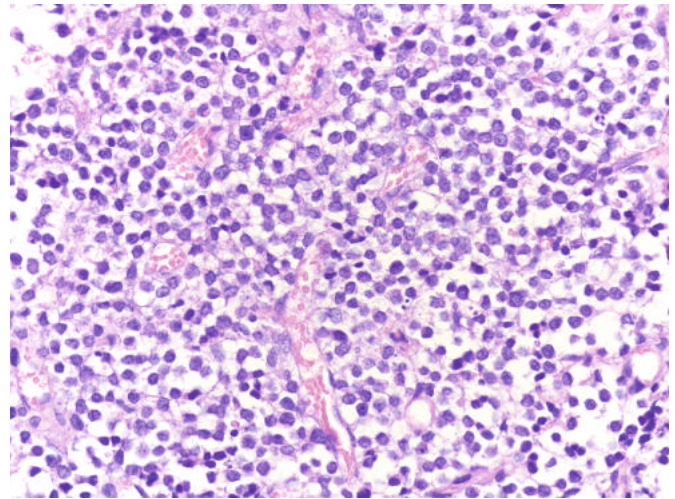
В НИИ ДОГ был проведен пересмотр гистологических препаратов опухоли правой теменной области, выполнено иммуногистохимическое исследование, по результатам которого установлено, что опухолевые клетки экспрессировали CD3, CD4, Ki-67 составлял 70 %. В то же время реакции с CD99, TdT, CD34, CD10, CD20, CD30, CD56, BCL2, BCL6, ALK, Rb, а также с виментином, десмином, миогенином, синаптофизинном оказались отрицательными. В результате установлен диагноз периферической Т-клеточной лимфомы, неуточненной, что не соответствовало данным цитологического, иммунологического, цитогенетического и ПЦР-исследований костного мозга.

Периферические Т-клеточные лимфомы в детском возрасте встречаются крайне редко, в мировой литературе приводится описание нескольких наблюдений [11], в т. ч. с поражением ЦНС. Лечебная тактика не разработана, заболевание характеризуется плохим прогнозом [12, 13].

Поскольку диагноз периферической Т-клеточной лимфомы вызвал большие сомнения, гистологические препараты пересмотрены в Гематологическом научном центре МЗ РФ. В препаратах — небольшие фрагменты фиброзной ткани с явлениями деформации, диффузным пролифератом из клеток среднего размера с округло-овальными ядрами, слегка неправильными контурами ядер, с различными небольшими или неотчетливыми ядрышками, бластной структурой хроматина (рис. 8).

В ГНЦ МЗ РФ было проведено расширенное иммуногистохимическое исследование на срезах с парафинового блока с использованием расширенной панели антител к CD3 (клон эпсилон), CD4, CD19, CD10, CD30, CD33, CD34, CD45, CD56, CD117, TCR (bF1), PAX5, TdT, миелопероксидазе, лизоциму, TIA-1, гранзиму В, EBER (ISH), Ki-67.

Клетки опухолевого пролиферата экспрессировали CD45. Часть клеток с бластной морфологией экспрессировала миелопероксидазу, лизоцим, CD4, CD33, CD117(рис. 9 и 10). При реакции с CD34 клетки сосудов капиллярного типа положительны, а клетки



**Рис. 8.** Опухоль правой орбиты. Опухолевый субстрат представлен клетками крупного и среднего размера с округло-овальными или складчатыми ядрами, бластной структурой хроматина, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

**Fig. 8.** Right orbit neoplasm. The tumor substrate is represented by large and medium cells with round-oval or folded nuclei, blast structure of chromatine, and a high nuclear-cytoplasmic ratio. Hematoxylin and eosin stain, ×400

опухолевого пролиферата отрицательны. Среди опухолевого субстрата разрозненно в виде небольших скоплений присутствовали мелкие В-клетки (CD19+, CD20+), Т-клетки (CD3+, bF1) реактивного характера, в т. ч. с цитотоксическим иммунофенотипом TIA-1, гранзим В+. Реакции с остальными маркерами в опухолевых клетках отрицательны (в т. ч. с CD10 и TdT) при положительных внутренних контролях. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составлял до 60 % клеток опухолевого инфильтрата на сохранных участках. Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип характеризовали субстрат опухоли гемопоэтической природы с минимальной миелоидной дифференцировкой, скорее МС, субстрат М0-ОМЛ.

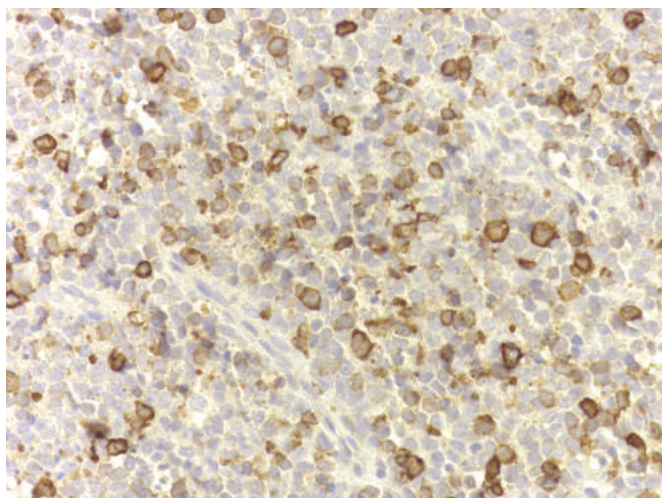
Данных за лимфому, В-, Т-, НК-линейную дифференцировку опухоли не выявлено.

Учитывая поражение почек и невозможность полностью исключить наличие синхронного опухолевого процесса, решено выполнить биопсию опухоли правой почки под контролем УЗИ. При гистологическом исследовании полученного материала из почки морфологическая картина аналогична таковой в опухоли правой теменной области — МС.

С учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных был установлен клинический диагноз: миелоидная саркома с поражением обеих орбит, правого глаза, правой теменной области, почек, костного мозга. Поражение ЦНС. Вариант М0. Высокий риск. Состояние после биопсии опухоли правой теменной области (24.02.2015), биопсии правой почки (18.03.2015).

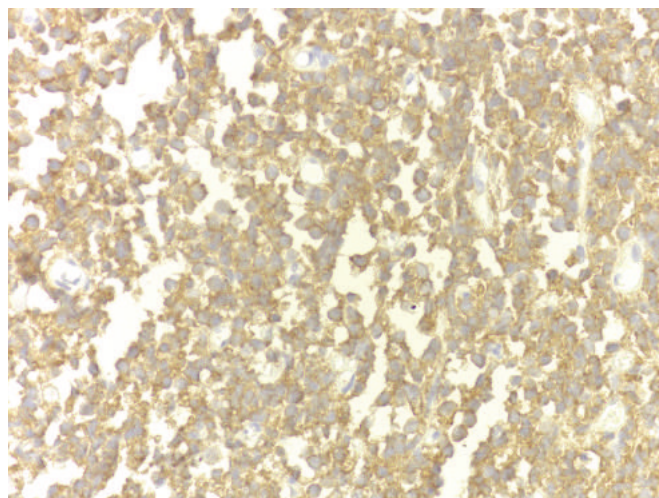
Больной был включен в протокол AML-BFM-2004 с вальпроевой кислотой и третиноином.

На 15-й день терапии пунктат костного мозга крайне беден клеточными элементами. Подсчет проведен на 100 клеток. Бластные клетки — 1 %, лимфоидные элементы — 87 %. Мегакарициты не найдены.



**Рис. 9.** Реакция с антителом к миелопероксидазе. Часть опухолевых клеток положительна (мембранно-цитоплазматическая реакция). Иммуноферментный метод,  $\times 630$

**Fig. 9.** A reaction with an anti-myeloperoxidase antibody. A number of tumor cells are positive (membrane-cytoplasmic reaction). Immune-enzyme analysis,  $\times 630$



**Рис. 10.** Реакция с антителом к CD33. Опухолевые клетки CD33-положительны (мембранная реакция). Иммуноферментный метод,  $\times 630$

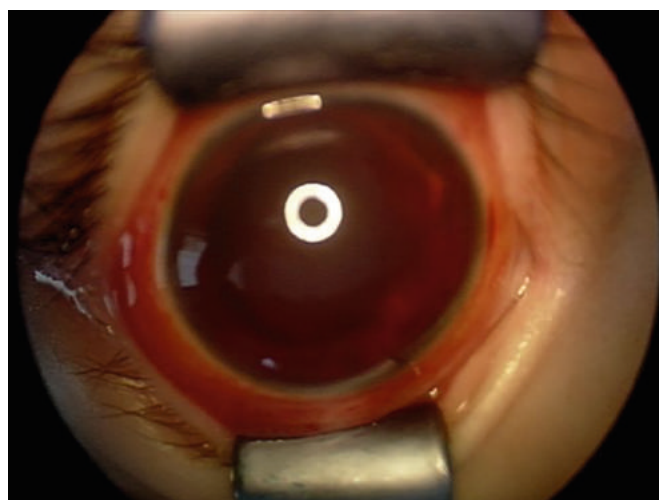
**Fig. 10.** A reaction with anti-CD33 antibody. Tumor cells are CD33-positive (membrane reaction). Immune-enzyme analysis,  $\times 630$

После индукционной химиотерапии развилась аплазия кроветворения IV степени с анемией, геморрагическим синдромом (кровоизлияние в склеру правого глаза), фебрильной нейтропенией. Проводились заместительные трансфузии компонентов и препаратов крови, антибактериальная терапия.

После 1-го блока интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АИЕ отмечено уменьшение отека и гиперемии век справа, снижение ЛДГ с 3500 до 1600 ЕД/л. Ребенок стал более активным, уменьшились размеры опухолевого образования правой теменной области, орбиты.

Осмотр офтальмолога (апрель 2015 г.): Vis OD = 0; Vis OS = предметное зрение. OD — экзофтальм отсутствует, по краю орбиты объемные образования не пальпируются, отек век и конъюнктивы глаза, роговица мутная, передняя камера мелкая, рубеоз радужки, зрачок неправильной формы с фестончатым краем, в передней камере кровяные сгустки, глубже лежащие среды не просматриваются. OS — без патологии (рис. 11).

По данным УЗИ, проведенного после 1-го курса ПХТ, отмечена положительная динамика. Образование в верхненаружных отделах правой орбиты сократилось до  $1,4 \times 1,0 \times 1,2$  см, имело среднюю эхогенность, нечеткие контуры. Правый глаз не увеличен, деформирован. Опухоль в задненаружных отделах глаза сократилась до  $1,6 \times 1,1 \times 1,5$  см, контуры ее четкие, эхогенность средняя с единичными гиперэхогенными включениями  $0,1-0,2$  см. Стекловидное тело неоднородное. Хрусталик смещен медиально и ротирован. Левая орбита — без патологических изменений. Размеры почек незначительно больше нормы, контуры ровные: правая почка —  $6,6 \times 3,3 \times 3,4$  см, паренхима 1 см; левая почка  $6,4 \times 3,4 \times 4,0$  см, паренхима 1,1 см. Слои паренхимы дифференцированы, корковый слой 0,4 см, мозговой 0,8 см. В проекции пирамид множественные точечные гиперэхогенные включения. Объемные образования в почках не определялись.



**Рис. 11.** Тотальный гемофтальм и гифема (кровоизлияние в переднюю камеру глаза)

**Fig. 11.** Total hemophthalmus and hyphema (hemorrhage in the anterior chamber of the eye)

Чашечно-лоханочная система почек не расширена. Кровоток прослеживался до коркового слоя включительно, не обеднен.

При проведении МРТ также отмечена положительная динамика: размеры опухоли правой орбиты сократились до  $1,7 \times 1,5 \times 1,9$  см, структура существенно не изменилась, сохранялось интенсивное накопление контрастного препарата. Деформация правого глаза и воронкообразная отслойка сетчатки с гемофтальмом. Зрительный нерв, мышцы, слезная железа — без особенностей. Левая орбита: крайне неотчетливо определялось линзовидное образование в верхних отделах левой орбиты. Размеры его уменьшились до  $0,5 \times 0,2 \times 0,5$  см, структура и характер накопления контрастного препарата прежние. В остальном левая орбита без особенностей. МР-сигнал от костных структур не изменен. Отмечались отек и утолщение

слизистых оболочек придаточных пазух носа. Ранее определявшийся лимфатический узел в левой подчелюстной области уменьшился до  $0,8 \times 0,6$  см.

В пунктате костного мозга перед 2-м курсом ПХТ бластные клетки не обнаружены.

При проведении ПЦР-исследования костного мозга экспрессия химерного гена *MLL/AF10* не обнаружена.

Спинномозговая жидкость при цитологическом исследовании — без патологии.

Таким образом, после 1-го курса ПХТ отмечена положительная динамика в виде санации костного мозга (по данным цитологического и ПЦР-исследований), полной регрессии опухолевых образований в почках, сокращения опухоли левой орбиты на 88 % и стабилизации опухолевого процесса в правой орбите.

В мае 2015 г. в соответствии с протоколом лечения был проведен блок НАЕ. Отмечалось развитие аплазии кроветворения IV степени с фебрильной нейтропенией. Проводились заместительные трансфузии компонентов и препаратов крови, антибактериальная терапия.

После купирования развившихся осложнений ребенок осмотрен офтальмологом. Vis OD = 0, Vis OS = предметное зрение. OS — без патологии, по краю орбиты пальпаторно без объемных образований, глаз спокоен, на глазном дне без патологии. OD — птоз века I степени, по краю орбиты объемные образования не пальпировались, глаз спокоен, уменьшен в размере, желтушный оттенок склеры, роговица прозрачная, передняя камера не дифференцировалась, радужка изменена в цвете (зеленая), деформирована, зрачок неправильной формы, рефлекс желто-зеленый, хрусталик мутный, спаян с радужкой, подвывихнут, детали глазного дна не офтальмоскопировались. Прогноз для сохранения правого глаза плохой.

По данным УЗИ: левая орбита — глаз не изменен. Дополнительные образования в орбите не выявлены. Правая орбита — глаз деформирован, переднезадний размер укорочен. Воронкообразная отслойка сетчатки. Размеры аваскулярной гипозоженной опухоли в заднелатеральных отделах глаза сократились до  $1,3 \times 1,1 \times 1,1$  см. Структура стекловидного тела неоднородна, повышенной экзогенности. Сохраняется подвывих хрусталика. Экзогенность образования в верхних отделах правой орбиты повысилась, размеры несколько сократились —  $1,3 \times 0,9 \times 1,1$  см. Размеры почек в пределах нормы, контуры ровные: правая почка —  $5,9 \times 3,3 \times 3,4$  см, паренхима 1,2 см; левая почка —  $5,4 \times 2,9 \times 3,0$  см, паренхима 1 см. Слои паренхимы дифференцированы. В проекции пирамид определяются множественные точечные гиперэхогенные включения. Кровоток прослеживается до капсулы, не обеднен. При прицельном УЗИ объемные образования в почках не определяются. Чашечно-лоханочная система почек не расширена.

По данным МРТ отмечалась дальнейшая положительная динамика. Размеры опухоли правой орбиты сократились до  $1,3 \times 1,3 \times 1,6$  см, интенсивность накопления контрастного вещества снизилась (накопление по периферии, центральные отделы не накапливают контраст). Состояние правого глаза без динамики (деформация и воронкообразная отслойка сетчатки, гемофтальм). Зрительный нерв, мышцы, слезная железа — без особенностей. Левая орбита: ранее определявшееся образование не выявлено.

При исследовании пунктата костного мозга признаки его поражения отсутствуют.

3-й курс протокола AML-BFM-2004 с вальпроевой кислотой и третиноином был проведен по схеме AI (июнь 2015 г.).

После купирования осложнений проведен офтальмологический осмотр: Vis OD = 0, Vis OS = предметное зрение. OD — птоз века I степени, по краю орбиты объемные образования не пальпируются, глаз спокоен, уменьшен в размере, желтушный оттенок склеры, роговица прозрачная, передняя камера не дифференцируется, радужка изменена в цвете (зеленая), деформирована, зрачок неправильной формы, рефлекс желто-зеленый, хрусталик мутный, спаян с радужкой, подвывихнут, детали глазного дна не офтальмоскопируются. OS — без патологии. Заключение: OD — субатрофия глаза (рис. 12).

4-й курс ПХТ проведен по схеме haM (июль 2015 г.), а 5-й — по схеме НАЕ (август 2015 г.).

По данным контрольных обследований после ПХТ в костном мозге сохранялась ремиссия, при цитологическом исследовании спинномозговой жидкости — без патологических изменений.

После окончания основного этапа терапии по данным УЗИ (сентябрь 2015 г.) правый глаз деформирован, уменьшен в размерах, переднезадний размер — 1,2 см. Структура глаза нарушена, полость выполнена гипозоженным аваскулярным субстратом, хрусталик смещен, капсула его уплотнена (рис. 13). Убедительных признаков наличия опухолевой ткани в верхненаружных отделах обеих орбит не выявлено. При УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза дополнительных образований, увеличенных лимфатических узлов не обнаружено. Печень, селезенка, поджелудочная железа не увеличены, обычной U3-структуры. Размеры почек в пределах нормы, контуры ровные: правая почка —  $6,6 \times 2,7 \times 3,2$  см, паренхима 1,2 см; левая почка —  $5,9 \times 2,6 \times 2,9$  см, паренхима 0,9 см. Слои паренхимы дифференцированы, кровоток прослеживается до капсулы. Чашечно-лоханочная система не расширена. Объемные образования в почках не определяются.

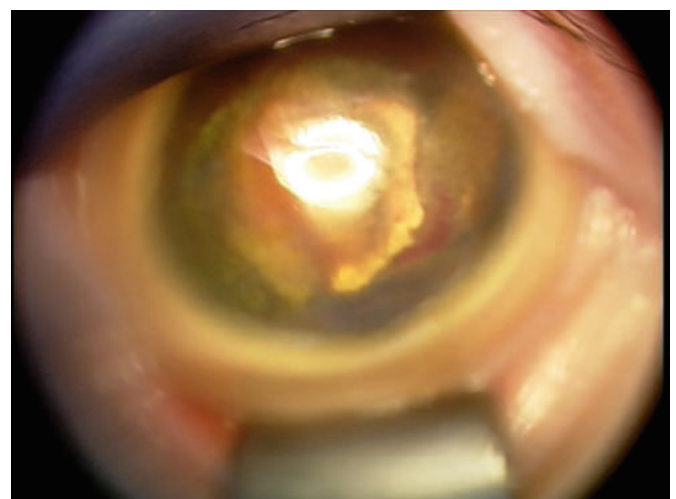
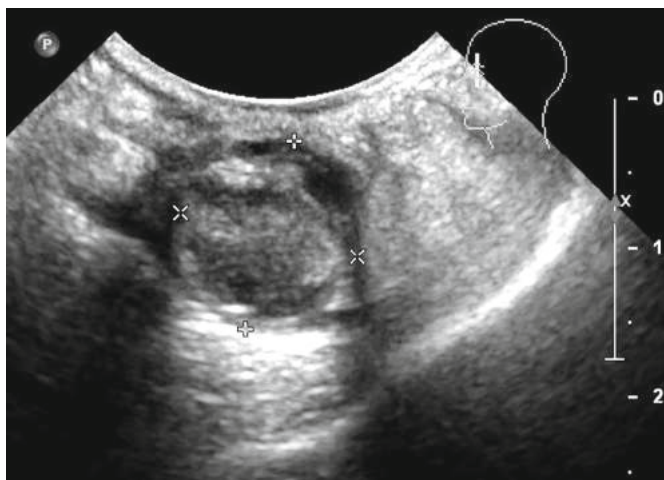


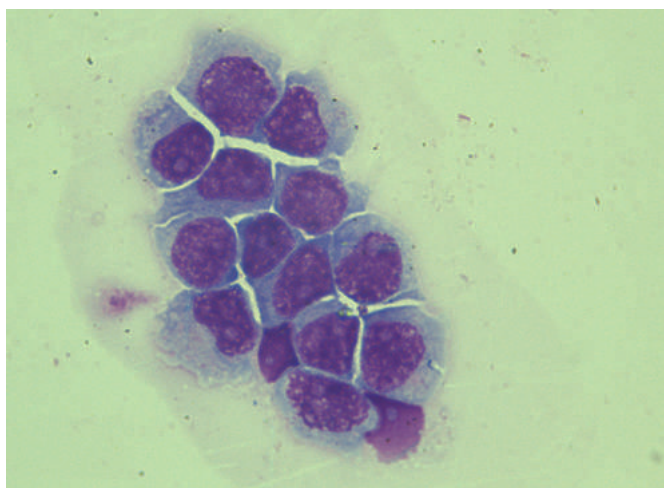
Рис. 12. Субатрофия правого глаза (офтальмоскопия)

Fig. 12. Subatrophy of the right eye (ophthalmoscopy)



**Рис. 13.** УЗИ правого глаза. Сагиттальная проекция. Глаз деформирован, бесструктурен, контуры нечеткие

**Fig. 13.** Right eye sonography. Sagittal view. The eye is deformed, unstructured; its borders are indistinct

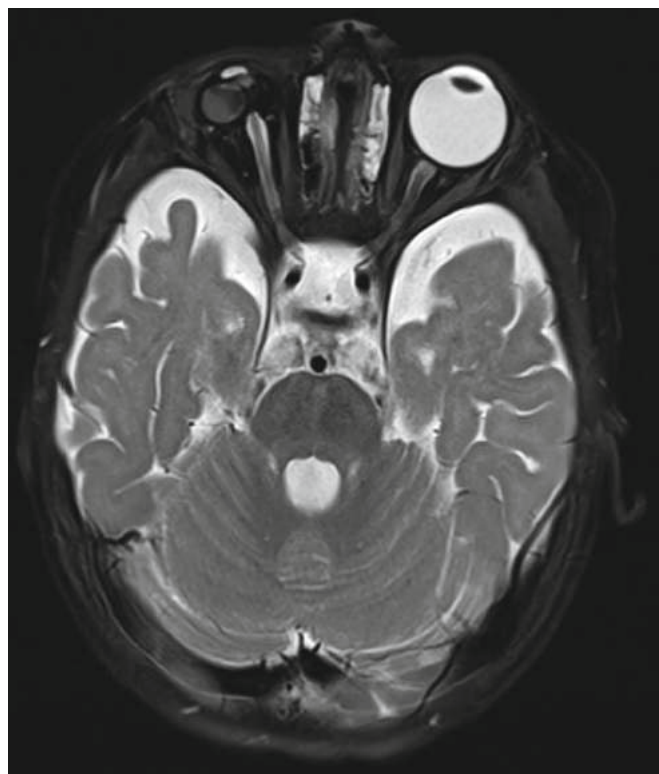


**Рис. 15.** Цитологическое исследование ликвора. В препарате, приготовленном на цитоспине, — обилие миелобластов. Окраска по Романовскому—Гимзе, ×100

**Fig. 15.** Cytological test of the cerebrospinal fluid. There is plenty of myeloblast in the sample prepared in cytospin. Romanowsky-Giemsa staining, ×100

При проведении МРТ (сентябрь 2015 г.) отмечена дальнейшая положительная динамика. Размеры ранее определявшегося объемного образования в верхнелатеральных отделах правой орбиты сократились до  $1,1 \times 0,7 \times 0,8$  см. Структура несколько изменилась: солидная с высоким содержанием крови/белка. При внутривенном динамическом контрастировании накопление препарата образованием в правой орбите не происходило. Правый глаз уменьшен в размерах, деформирован, с признаками фиброза. Структура слезной железы неоднородна (рис. 14).

В левой орбите патологических объемных образований не выявлено. Сохраняется незначительный отек слизистых оболочек воздушных ячеек сосцевидного отростка правой височной кости. Отмечается отек и незначительное утолщение слизистых оболочек придаточных пазух носа. Лимфатические узлы прежних размеров и формы.



**Рис. 14.** МР-томограмма. T2 с подавлением сигнала от жировой ткани. Аксиальная проекция. Правый глаз уменьшен в размерах, деформирован

**Fig. 14.** MRI scan. T2 with suppression of the signal from adipose tissue. Axial view. The right eye decreased and is deformed

Следовательно, по данным УЗИ и МРТ имеются признаки деформации и фиброза правого глаза, отсутствие активной опухолевой ткани в правом глазу и обеих орбитах.

В соответствии с протоколом AML-BFM-2004 в октябре 2015 г. начато поддерживающее лечение (вальпроевая кислота, третиноин, цитарабин, меркаптопурин).

Поскольку правый глаз не выполнял свои функции, был уменьшен в размерах, что препятствовало формированию и росту костей лицевого скелета, было принято решение о его энуклеации. При гистологическом исследовании удаленного глаза признаков опухоли не обнаружено. Проведено протезирование правого глаза.

В ноябре 2015 г. (через 2 мес. от начала поддерживающей терапии) при очередной спинномозговой пункции в ликворе цитоз составил 20 клеток/мкл, среди которых преобладали миелобласты (рис. 15).

При иммунофенотипировании миелобластная природа опухолевых клеток была подтверждена — определен aberrантный иммунофенотип CD45lowCD34+CD117+CD33+.

По данным миелограммы бластные клетки в костном мозге составляли 0,4 %, но по данным ПЦР костного мозга выявлен транскрипт MLL/AF10, что подтвердило прогрессирование МС с вовлечением костного мозга.

При проведении КТ, УЗИ патологических изменений со стороны органов грудной клетки, брюшной полости не выявлено. По данным МРТ головного мозга — без изменений.



Констатировано прогрессирование МС с поражением ЦНС и костного мозга. Попытка терапии второй линии с включением азациитидина и спинномозговые пункции с интратекальным введением метотрексата, цитарабина и преднизолона не привели к нормализации цитологического состава спинномозговой жидкости. После ПХТ при глубокой аплазии кроветворения диагностирована двусторонняя пневмония. Несмотря на проводимую антибактериальную и противогрибковую терапию, развился неконтролируемый септический процесс, который и послужил причиной летального исхода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкие варианты миелоидных опухолей создают большие диагностические трудности, что демонстрируется в представленном нами клиническом наблюдении, когда от времени первых симптомов заболевания до окончательного диагноза прошло 3 мес. Отсутствие специфических симптомов МС, полиморфизм клинических проявлений и необходимость комплексного анализа опухолевого субстрата, включающего цитологические, иммуногистологические, цитогенетические и молекулярно-биологические исследования, не позволили первоначально установить диагноз МС. Для исключения подобных диагностических ситуаций необходимо при редких опухолях шире использовать принцип «second opinion», предусматривающий исследование опухолевой ткани в разных специализированных референсных лабораториях. Дифференциальную диагностику МС следует проводить не только с неходжкинскими лимфомами, но и с рабдомиосаркомой и ретинобластомой, особенно при опухолевом поражении структур глаза и орбиты. В подобных ситуациях обязательным признается иммуногистохимический анализ экспрессии виментина, десмина, миогенина, синаптофизина и Rb.

Среди лучевых методов диагностики при поражении глазного яблока следует сопоставлять данные, полученные при УЗИ и МРТ, поскольку УЗИ позволяет дифференцировать пораженные структуры и выявлять отслойку сетчатки даже на 0,5 мм. При поражении орбиты МРТ является методом выбора, тогда как при вовлечении в опухолевый процесс почек (особенно у детей раннего возраста) комплексная лучевая диагностика с привлечением УЗИ и МРТ позволяет получить наиболее полную информацию.

Несмотря на улучшающиеся возможности диагностики, результаты лечения МС остаются неудовлетворительными. Рецидивы развиваются часто. Опухоль нередко характеризуется первично-резистентным течением. Лечение МС проводится по протоколам, разработанным для ОМЛ.

## КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина и А.В. Попа, члены редакци-

онной коллегии, Н.Н. Тупицын, заместитель главного редактора журнала «Клиническая онкология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовали в рецензировании рукописи.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Концепция и дизайн:** Т.Т. Валиев, Т.Р. Панферова, А.В. Попа.

**Сбор и обработка данных:** Т.Т. Валиев, А.М. Ковригина, Т.Р. Панферова, Т.Л. Ушакова, Е.В. Михайлова.

**Предоставление материалов исследования:** Т.Т. Валиев, А.М. Ковригина, Т.Р. Панферова, Т.Л. Ушакова, И.Н. Серебрякова, И.И. Матвеева, Н.Н. Тупицын, Л.Ю. Гривцова.

**Анализ и интерпретация данных:** Т.Т. Валиев, А.М. Ковригина, Т.Р. Панферова, Т.Л. Ушакова, Л.Ю. Гривцова, И.И. Матвеева, Н.Н. Тупицын, А.В. Попа, Г.Л. Менткевич.

**Подготовка рукописи:** Т.Т. Валиев, А.М. Ковригина, Т.Р. Панферова, Т.Л. Ушакова.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология, 4-е изд. М.: Медицина, 1970. 799 с.  
[Kassirskii IA, Alekseev GA. Klinicheskaya gematologiya. (Clinical hematology). 4<sup>th</sup> edition. Moscow: Meditsina Publ.; 1970. 799 p. (In Russ)]
2. Махоннова Л.А., Дроздова Т.С., Протасова А.К. и др. Миелобластная саркома у детей. Гематология и трансфузиология. 1988;33(8): 34–7.  
[Makhonova LA, Drozdova TS, Protasova AK, et al. Myeloblastic sarcoma in children. Gematologiya i transfuziologiya. 1988;33(8):34–7. (In Russ)]
3. Fonseca A, Scheinmann K, Jansen J, et al. Testicular myeloid sarcoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2014;36(3):e155–7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000097.
4. Byrd JC, Weiss RB, Arthur DC, et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21) (q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. J Clin Oncol. 1997;15(2):466–75. doi: 10.1200/jco.1997.15.2.466.
5. Bain EE, Rothman I, Lin L. De novo myeloid sarcoma in a 4-month-old infant: a case report and review of the literature. J Cutan Pathol. 2013;40(3):321–5. doi: 10.1111/cup.12027.
6. Delhi Kumar CG, Thilagavathy V, Arun Babu T. Granulocytic sarcoma of bladder in an 18-mo-old child with acute myeloid leukemia. Indian J Pediatr. 2014;81(10):1118–9. doi: 10.1007/s12098-014-1371-1.
7. Vennepureddy A, Valecha G, Murukutla S, et al. Bronchial myeloid sarcoma with concurrent Aspergillus fumigatus infection in a patient presenting with hemoptysis. Expert Rev Hematol. 2015;8(4):433–7. doi: 10.1586/17474086.2015.1044747.
8. Chen YI, Paci P, Michel RP, et al. Myeloid sarcoma of the duodenum: a rare cause of bowel obstruction and gastrointestinal bleeding. Endoscopy. 2015;47(Suppl 1):E181–2. doi: 10.1055/s-0034-1391502.
9. Nalwa A, Nath D, Suri V, et al. Myeloid sarcoma of the breast in an aleukemic patient: a rare entity in an uncommon location. Malays J Pathol. 2015;37(1):63–6.
10. Aboutalebi A, Korman JB, Sohani AR, et al. Aleukemic cutaneous myeloid sarcoma. J Cutan Pathol. 2013;40(12):996–1005. doi: 10.1111/cup.12231.
11. Kobayashi R, Yamato K, Tanaka F, et al. Retrospective analysis of non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in pediatric patients in Japan. Pediatr Blood Cancer. 2010;54(2):212–5. doi: 10.1002/pbc.22329.
12. Momota H, Kato S, Fujii M, et al. Primary peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, of the central nervous system in a child. Brain Tumor Pathol. 2015;32(4):281–5. doi: 10.1007/s10014-015-0229-1.
13. Al Mahmoud R, Weitzman S, Schechter T, et al. Peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents: a single-institution experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2012;34(8):611–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182707592.