

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-10-22



Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом

А.К. Игнатова, И.И. Калинина, Д.А. Венёв, Т.Ю. Салимова, Д.А. Евсеев, М.Н. Садовская, О.В. Горонкова, В.Е. Матвеев, У.Н. Петрова, К.С. Антонова, Д.Д. Байдильдина, М.Э. Дубровная, Т.В. Конохова, Ю.В. Ольшанская, Д.С. Абрамов, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117198 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Анна Константиновна Игнатова ign_a95@mail.ru

Введение. Несмотря на то что экстрамедуллярное поражение (ЭМП) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей встречается достаточно часто (в среднем в 20–25 % наблюдений), его клиническое значение и влияние на прогноз изучены недостаточно.

Цель исследования – описание клинических особенностей и определение прогностической значимости ЭМП у детей с ОМЛ.

Материалы и методы. Объектом ретроспективного сплошного обсервационного исследования стали 228 детей с ОМЛ *de novo* в возрасте от 10 дней до 18 лет (медиана 6,6 года), которые были включены в протокол ОМЛ-ММ-2006 с апреля 2007 г. по июнь 2018 г. Среди пациентов с ЭМП были выделены 3 подгруппы в зависимости от локализации поражения: 1) пациенты с поражением центральной нервной системы (ЦНС) (подгруппа ЦНС); 2) пациенты с любым ЭМП, кроме поражения ЦНС (подгруппа миелосаркомы (МС)); 3) пациенты с комбинированным поражением ЦНС и других локализаций (подгруппа ЦНС + МС).

Результаты. На момент первой диагностики ЭМП выявлено у 84 (36,84 %) пациентов. Среди них 47 (55,95 %) больных имели поражение ЦНС, у 20 (23,81 %) была диагностирована МС, 15 (17,86 %) имели комбинированное поражение ЦНС + МС.

Показатель 5-летней общей выживаемости в подгруппе ЦНС был несколько выше, чем у пациентов без ЭМП, – 80 ± 12 % против 71 ± 9 % ($p = 0,26$), в подгруппе МС (\pm ЦНС) оказался достоверно ниже – 45 ± 16 % против 71 ± 9 % ($p < 0,001$). При этом общая выживаемость в группах пациентов высокого риска без ЭМП и с наличием МС (\pm ЦНС), получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток по протоколу, значимо не отличалась от таковой в общих группах и составила 81 ± 11 и 42 ± 26 % соответственно ($p = 0,004$). В подгруппе МС (\pm ЦНС) 5-летняя бессобытийная выживаемость также была ниже, чем в группе без ЭМП, – 38 ± 16 % против 51 ± 8 % ($p = 0,011$).

Заключение. Пациенты с МС в нашем исследовании имели худшие показатели 5-летней общей и бессобытийной выживаемости по сравнению с детьми без ЭМП, причем проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 1-й ремиссии не улучшало показатели выживаемости. Нейролейкоз как единственное ЭМП не являлся неблагоприятным прогностическим фактором в нашей когорте пациентов с ОМЛ и чаще ассоциировался с *inv(16)*.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, экстрамедуллярное поражение, миелосаркома, нейролейкоз, дети

Для цитирования: Игнатова А.К., Калинина И.И., Венёв Д.А. и др. Клинические особенности и прогностическая значимость экстрамедуллярного поражения у детей с острым миелоидным лейкозом. Онкогематология 2021;16(1):10–22.

Clinical characteristics and prognostic significance of extramedullary involvement in childhood acute myeloid leukemia

A.K. Ignatova, I.I. Kalinina, D.A. Venev, T.Yu. Salimova, D.A. Evseev, M.N. Sadovskaya, O.V. Goronkova, V.E. Matveev, U.N. Petrova, K.S. Antonova, D.D. Baydildina, M.E. Dubrovnyaya, T.V. Konyukhova, Yu. V. Olshanskaya, D.S. Abramov, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Anna Konstantinovna Ignatova ign_a95@mail.ru

Background. Extramedullary infiltration (EI) is relatively common in children with acute myeloid leukemia (AML) (up to 20–25 %). However, its clinical and prognostic significance remains poorly understood.

Objective: to describe clinical features and to define prognostic significance of EI in children with AML.

Materials and methods. The subjects of retrospective observational study were 228 children with *de novo* AML. The median age was 6.6 years. All of them were treated according to the protocol AML-MM-2006 from April 2007 to June 2018. All patients with EI were divided into three cohorts according to the localization of the lesions: 1) central nervous system (CNS) involvement (CNS group), 2) other localizations apart from CNS (myelosarcomas (MS) group), 3) combined lesions (CNS + MS group).

Results. EI was diagnosed in 84 patients (36.84 %) with *de novo* AML. Among them 47 (55.95 %) had CNS involvement, 20 (23.81 %) had MS, 15 (17.86 %) had both CNS involvement and MS. 5-year overall survival (OS) rate was slightly higher in patients with CNS involvement than in children without EI – 80 ± 12 % vs 71 ± 9 %, $p = 0.26$, however OS in patients with MS was significantly lower – 45 ± 16 % vs 71 ± 9 %, $p < 0.001$. In addition, OS in high-risk patients according to the protocol AML-MM-2006 who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) without EI and with MS (\pm CNS involvement) was similar to OS in main groups – 81 ± 11 % and 42 ± 26 % respectively, $p = 0.004$. 5-year event-free survival in patients with MS was also lower than in children without EI – 38 ± 16 % vs 51 ± 8 %, $p = 0.011$.

Conclusion. Patients with MS had worse 5-year OS and EFS than children without EI according to our study. Moreover allogeneic HSCT conducted in first clinical remission did not improve the survival rate. Neuroleukemia as the only EI was not an unfavorable prognostic factor in our cohort of AML patients and was more often associated with *inv*(16).

Key words: acute myeloid leukemia, extramedullary infiltration, myeloid sarcoma, neuroleukemia, children

For citation: Ignatova A.K., Kalinina I.I., Venev D.A. et al. Clinical characteristics and prognostic significance of extramedullary involvement in childhood acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):10–22. (In Russ.).

Введение

Несмотря на то что экстрамедуллярное (экстрагемопоэтическое) поражение (ЭМП) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) у детей встречается достаточно часто, его клиническое значение и влияние на прогноз изучены недостаточно. По данным разных авторов, частота ЭМП среди детей с ОМЛ составляет в среднем 20–25 % [1, 2], в некоторых исследованиях достигает 40 % [3]. Среди ЭМП выделяют поражения центральной нервной системы (ЦНС) (нейролейкоз) и миелосаркомы (МС). Последние представляют собой локализованные экстрамедуллярные опухоли из миелоидных предшественников, которые, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, могут возникать практически в любом органе или ткани изолированно, предшествовать или, наиболее часто, сопутствовать костномозговому поражению [4]. При этом диффузное, а не очаговое поражение кроветворных органов — печени, селезенки и лимфатических узлов — не классифицируется как МС.

По данным литературы, ЭМП при ОМЛ ассоциировано с высоким инициальным лейкоцитозом, М4- и М5-вариантами ОМЛ по FAB-классификации, *t*(8;21), *inv*(16) и транслокациями с участием гена *KMT2A* (*MLL*) [5–7].

Имеет ли ЭМП самостоятельное прогностическое значение, окончательно неизвестно. Согласно источникам литературы наличие нейролейкоза не является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ОМЛ [8, 9], однако, по данным некоторых исследований, представляет собой фактор риска развития рецидивов с вовлечением ЦНС [9]. Работ, посвященных прогностическому значению других ЭМП при ОМЛ, мало. Изначально это было связано с плохими результатами лечения ОМЛ в целом, что не по-

зволяло оценить собственное прогностическое значение ЭМП, в дальнейшем — с недостаточно четким определением ЭМП и трудностью формирования номорфных групп для последующего анализа. Тем не менее большинство имеющихся данных свидетельствуют скорее о неблагоприятном прогнозе при сопутствующем ОМЛ ЭМП [1, 10], в отличие, например, от изолированных МС, которые ассоциированы с большей выживаемостью при своевременном начале терапии [11, 12]. В недавнем исследовании Северного общества детской гематологии и онкологии (Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology, NOPHO) пациенты детского возраста с ОМЛ и ЭМП, получавшие лечение по протоколу NOPHO-AML 2004, имели достоверно меньшую 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) по сравнению с пациентами без ЭМП [1]. В других работах отдельные локализации ЭМП, такие как орбита, были ассоциированы с лучшей выживаемостью и более низким риском развития рецидивов [13, 14], а поражение кожи, наоборот, связано с агрессивным течением заболевания [14, 15].

Также усложняют анализ значимости ЭМП трудности диагностики. Проведение биопсии экстрамедуллярных очагов рекомендовано, но зачастую не обосновано в связи с неудовлетворительным соотношением риск—польза, и диагноз устанавливается исходя из анамнестических данных. При этом поражения, сходные с экстрамедуллярными, в некоторых случаях могут быть проявлениями ассоциированного или несвязанного с ОМЛ реактивного процесса (например, гангренозная пиодермия, синдром Свита) [16]. В связи с этим необходимо принимать во внимание отсутствие морфологического или иммуногистохимического подтверждения диагноза у части пациентов и связанную с этим возможность гипердиагностики ЭМП.

Таким образом, значение ЭМП при ОМЛ в педиатрической практике остается предметом дискуссий, а данных литературы по этой теме недостаточно.

Цель исследования — описание клинических особенностей и определение прогностической значимости ЭМП у детей с ОМЛ с анализом частоты встречаемости и клинических особенностей ЭМП различных локализаций, а также сравнительный анализ выживаемости пациентов с ЭМП и без него, получающих лечение согласно единому протоколу.

Материалы и методы

С апреля 2007 г. по июнь 2018 г. 233 пациента с ОМЛ *de novo* в возрасте от 10 дней до 18 лет (медиана 6,6 года) были включены в протокол ОМЛ-ММ-2006. Общий дизайн протокола представлен на рис. 1.

К группе высокого риска, для которой облигатным завершением специфической терапии являлось проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), относились пациенты, имеющие следующие морфологические, цитогенетические и молекулярно-генетические находки: нормальный кариотип с FLT-3 ITD и без мутации в гене *NPM*, аномалии 11q23, inv(3), сложный кариотип (>3 аномалий), t(8;21) с активирующей мутацией *c-kit*, моносомия 7, моносомия 5, ОМЛ с мультилинейной дисплазией, М7, М6, а также пациенты, не соответствующие критериям стандартного и промежуточного риска.

Из анализа были исключены 5 пациентов в связи с тем, что их инициальный ЦНС-статус не был определен вследствие гиперлейкоцитоза. Таким образом, объектом ретроспективного сплошного обсервационного исследования стали 228 детей. Пациентов с промиелоцитарным лейкозом, вторичным ОМЛ и МС без морфологически выявляемого поражения костного мозга в анализ не включали.

В соответствии с задачами исследования среди пациентов с ЭМП были выделены 3 относительно однородные подгруппы в зависимости от локализации поражения: 1) пациенты с поражением ЦНС (подгруппа ЦНС); 2) пациенты с любым ЭМП, кроме поражения ЦНС (подгруппа МС); 3) пациенты с комбинированным поражением ЦНС и других локализаций (подгруппа ЦНС + МС).

Поражение ЦНС констатировалось при любом количестве бластных клеток в цитопреparate, выявлении очагового поражения ЦНС по данным магнитно-резонансной томографии и/или наличии неврологической симптоматики, указывающей на поражение черепно-мозговых нервов. Наличие лейкоэмических клеток в ликворе при травматической люмбальной пункции также расценивалось как нейролейкоз.

В настоящем исследовании МС определялась как экстрамедуллярная опухоль из миелоидных предшественников, подтвержденная морфологически и иммуногистохимически. При невозможности получения биопсийного материала принимались во внимание неопровержимые клинические и визуализационные данные.

Проанализированы распределение пациентов по возрасту и полу, клинические характеристики, морфологические и цитогенетические характеристики, бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета программ Microsoft Excel и программного обеспечения XLSTAT. Вероятность ОВ и БСВ рассчитывали по методу Каплана–Майера. Живые пациенты цензурировались на момент статистической обработки данных (апрель 2020 г.). Для непараметрических количественных данных определяли медиану, максимум и минимум вариационного ряда. В целях проверки равенства медиан нескольких выборок использовали

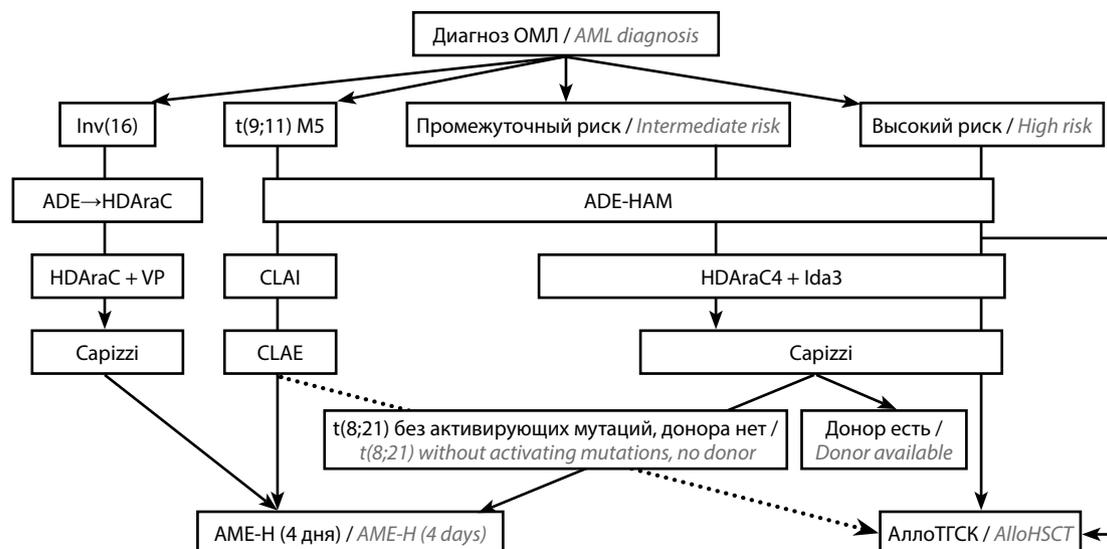


Рис. 1. Общий дизайн протокола ОМЛ-ММ-2006. ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; аллоТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 1. Design of the AML-MM-2006 protocol. AML — acute myeloid leukemia; alloHCT — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

критерий Краскела–Уоллиса. Анализ качественных признаков проводили с помощью экстенсивных показателей, в долях (%). Достоверность различий между исследуемыми группами рассчитывали с помощью χ^2 -критерия, χ^2 -критерия с поправкой Йейтса, точного теста Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. За событие принимали смерть от любых причин, развитие рецидива, рефрактерность заболевания после курса индукционной химиотерапии.

Результаты

На момент первичной диагностики ЭМП выявлено у 84 (36,84 %) из 228 пациентов с впервые диагностированным ОМЛ *de novo*. Среди них 47 (55,95 %) пациентов имели поражение ЦНС, у 20 (23,81 %) больных была диагностирована МС, 15 (17,86 %) имели комбинированное поражение ЦНС + МС. На момент установления диагноза 2 пациента с МС и неопределенным ЦНС-статусом были исключены из анализа по подгруппам и вошли только в общую группу с ЭМП.

В группе с ЭМП преобладали мальчики (1,7/1). При анализе возрастного состава различий между группами пациентов с ЭМП и без него не получено, однако дети в подгруппе ЦНС + МС оказались младше пациентов без ЭМП (медиана 6,5 года против 1,4 года; $p = 0,005$).

Среди 37 детей с МС 23 пациента имели множественное поражение вовлеченной системы, у 12 наблюдалось комбинированное поражение нескольких органов/тканей. Локализации поражения у пациентов с комбинированными МС приведены в табл. 1.

Наиболее часто встречающиеся внекостномозговые локализации включали костные поражения ($n = 15$), при этом чаще всего вовлекались кости черепа ($n = 11$), в частности орбита ($n = 9$); поражения мягких тканей ($n = 11$) и кожи ($n = 11$). Среди офтальмологических проявлений заболевания помимо поражения орбиты, отмеченного ранее и манифестирующего, как правило, экзофтальмом, отеком век и болью, наблюдались единичные случаи изолированного поражения век ($n = 2$) и увеита ($n = 1$). В 3 наблюдениях отмечалось вовлечение яичек. Редкие проявления также включали плеврит ($n = 2$) и специфическую инфильтрацию легких ($n = 1$), подтвержденные гистологически.

Характеристика пациентов

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Клинические характеристики. Имелась тенденция к более высокому уровню лейкоцитов в общей группе пациентов с ЭМП по сравнению с пациентами без ЭМП (уровень лейкоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$: 25 % против 16 %; $p = 0,09$), что было обусловлено достоверно более высоким лейкоцитозом в подгруппе ЦНС + МС по сравнению с пациентами с изолированным костномозго-

вым поражением (уровень лейкоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$: 47 % против 16 %; $p = 0,01$).

Гепатомегалия (медиана 4,5 см против 2,0 см от реберной дуги; $p = 0,05$) и спленомегалия (медиана 3,5 см против 2,5 см от реберной дуги; $p = 0,2$) были также более выражены у пациентов подгруппы ЦНС + МС, чем у детей без ЭМП.

Морфология. При анализе морфологических вариантов ОМЛ по FAB-классификации значимых различий между группами с ЭМП и без него не отмечено. М5-вариант чаще встречался среди пациентов подгруппы ЦНС + МС по сравнению с группой без ЭМП, однако различия оказались статистически не значимыми (47 % против 31 %; $p = 0,3$). М4-вариант несколько чаще встречался у пациентов подгруппы ЦНС (28 % против 20 %; $p = 0,28$).

Цитогенетика. У пациентов подгруппы ЦНС + МС несколько чаще наблюдались комплексный кариотип и перестройки гена *KMT2A (MLL)*, отличные от t(9;11) – t(11;19) и t(10;11).

У пациентов подгруппы ЦНС по сравнению с группой без ЭМП достоверно чаще обнаруживалась inv(16) (15 % против 1 %; $p < 0,001$).

Исходы

Вероятность достижения ремиссии, рефрактерности к проводимой терапии, а также частота рецидивов в сравниваемых группах значимо не различались. При этом комбинированные (костномозговые + ЭМП) и изолированные экстрамедуллярные рецидивы достоверно чаще наблюдались у пациентов подгруппы ЦНС + МС по сравнению с пациентами без ЭМП (13 % против 1 %; $p = 0,04$).

Достоверно большее число пациентов подгруппы ЦНС + МС умерли на этапе индукции ремиссии по сравнению с пациентами без ЭМП (20 % против 1 %; $p = 0,006$), а также пациентами подгруппы ЦНС (20 % против 2 %; $p = 0,04$).

При анализе ранней смертности было установлено, что из 7 смертей на этапе индукции ремиссии 43 % ($n = 3$) случаев были связаны с гиперлейкоцитозом (кровоизлияние в головной мозг, респираторные нарушения на фоне лейкостаза, острая почечная недостаточность на фоне синдрома острого лизиса) и произошли у пациентов с массивным ЭМП (ЦНС IV степени + множественные комбинированные МС), М4- и М5-вариантами ОМЛ и перестройками гена *KMT2A (MLL)*. У 2 пациентов без ЭМП ранняя смертность была обусловлена септическими осложнениями в индуцированной аплазии кроветворения, и ни у одного из них уровень лейкоцитов не превышал $50 \times 10^9/\text{л}$.

Пациенты в общей группе ЭМП имели несколько меньшие показатели 5-летней ОВ и БСВ по сравнению с группой без ЭМП, однако различия не были статистически значимыми. Для дальнейшего анализа выживаемости в целях получения более равномерных по

Таблица 1. Локализации миелосаркомы у пациентов с комбинированным поражением нескольких систем органов

Table 1. Myelosarcoma localization in patients with combined lesions of several organ systems

Локализация Localization	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5	Пациент 6 Patient 6
Кожа Skin			Кожные лейкемиды (множественные папулы по всему телу) Cutaneous leukemides (multiple papules throughout the body)			
Кости Bones	Хлорома затылочной кости Occipital bone chloroma	Хлоромы ребра, орбиты Chloromas of ribs, orbit		Множественное поражение костей черепа, твердой мозговой оболочки Multiple lesions of skull bones and dura mater	Хлорома орбиты Orbit chloroma	Хлоромы средней черепной ямки Middle cranial fossa chloromas
Мягкие ткани Soft tissue	Множественные хлоромы мягких тканей головы Multiple chloromas of head soft tissues	Множественные хлоромы мягких тканей головы Multiple chloromas of head soft tissues	Мягкотканый очаг в лобной области Soft-tissue lesion in the frontal region	Мягкотканное образование в крестцово-копчиковой области Soft tissue lesion in the sacrococcygeal region	Хлоромы мягких тканей височных областей Soft tissues chloromas in the temporal regions	Хлорома мягких тканей левой височной области Soft tissues chloroma in left temporal regions
Глаза Eyes			Хлорома век Eyelids chloroma	Хлорома век Eyelids chloroma		
Железы Glands			Специфическая инфильтрация слюнных желез Specific infiltration of the salivary glands			
Другое Other						

численности групп подгруппы МС и ЦНС + МС были объединены в одну – МС (\pm ЦНС).

У пациентов подгруппы ЦНС ОВ была несколько выше, чем у пациентов без ЭМП, – 80 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 68–92 %) против 71 % (95 % ДИ 63–79 %) ($p_{\log\text{-rank}} = 0,26$), а в подгруппе МС (\pm ЦНС) оказалась достоверно ниже – 45 % (95 % ДИ 29–62 %) против 71 % (95 % ДИ 63–79 %) ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$) (рис. 2).

В подгруппе МС (\pm ЦНС) 5-летняя БСВ также была достоверно ниже, чем в группе без ЭМП, – 38 % (95 % ДИ 22–54 %) против 51 % (95 % ДИ 43–60 %) ($p_{\log\text{-rank}} = 0,011$). Значимых различий в показателях 5-летней БСВ между подгруппой ЦНС и группой без ЭМП не получено (рис. 3).

Влияние аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на исходы пациентов с миелосаркомой

Из 11 пациентов с МС (\pm ЦНС) группы промежуточного риска, для которых трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) по протоколу не была предусмотрена изначально, 6 пациентов живы и находятся в 1-й клинико-гематологической ремиссии после курса химиотерапии, 2 пациента умерли до наступления ремиссии (от кровоизлияния в головной мозг на фоне лейкостаза и прогрессирования заболевания в связи с первично-рефрактерным течением). У 3 пациентов ТГСК была проведена в связи с рецидивами заболевания: из них один умер от прогрессирования

Окончание табл. 1
End of table 1

Пациент 7 Patient 7	Пациент 8 Patient 8	Пациент 9 Patient 9	Пациент 10 Patient 10	Пациент 11 Patient 11	Пациент 12 Patient 12
		Кожные лейкемиды (единичные крупные фиолетовые папулы на передней брюшной стенке, лице) Cutaneous leukemides (single large purple papules on the anterior abdominal wall, face)	Кожные лейкемиды (единичные крупные фиолетовые папулы на туловище) Cutaneous leukemides (single large purple papules on the trunk)	Кожные лейкемиды (единичные крупные папулы в области волосистой части головы) Cutaneous leukemides (single large papules in the scalp)	
Хлоромы нижней челюсти Mandible chloroma		Множественные хлоромы костей свода черепа, глазницы Multiple chloromas of calvarial bones, eye socket	Множественные хлоромы костей Multiple bone chloromas		Хлоромы правой орбиты Right orbit chloroma
	Хлоромы мягких тканей лица Face soft tissues chloromas	Множественные мягкотканые хлоромы в области головы Multiple chloromas of head soft tissues			Мякотканое объемное образование в области верхней челюсти Soft tissue mass in the maxilla
Поражение тестикул Testicles lesion	Специфическая инфильтрация околоушных желез Specific infiltration of the parotid glands		Поражение тестикул Testicles lesion		
				Специфическое поражение легких Lung specific lesion	

заболевания после ТГСК, второму ребенку в связи с вторым рецидивом ТГСК была выполнена повторно от другого донора, в настоящий момент пациент находится в 3-й клинико-гематологической ремиссии, третий пациент жив и находится во 2-й ремиссии (рис. 4).

Поскольку наличие ЭМП не является стратифицирующим фактором согласно протоколу ОМЛ-ММ-2006, для оценки возможного положительного эффекта ТГСК в отношении прогноза пациентов с МС мы сравнили выживаемость пациентов без ЭМП и детей с МС (\pm ЦНС) в группе высокого риска. В данное сравнение не включались дети, получившие ТГСК в связи с рецидивами ОМЛ, первично-рефрактерным

течением, а также пациенты группы промежуточного риска с наличием полностью совместимого родственного донора.

ТГСК по протоколу получили 48 пациентов группы высокого риска без ЭМП и 14 пациентов с наличием МС (\pm ЦНС). В группе пациентов высокого риска без ЭМП 5-летняя ОВ составила 81 % (95 % ДИ 69–92 %) и оказалась достоверно выше таковой в группе пациентов высокого риска с МС (\pm ЦНС) – 42 % (95 % ДИ 15–68 %) ($p_{\log\text{-rank}} = 0,004$) (рис. 5).

Из 14 пациентов с МС (\pm ЦНС) изолированные костномозговые рецидивы после ТГСК развились у 7 (50 %) детей и привели к смерти от прогрессирования заболевания; 1 смерть наступила от инфекционных

Таблица 2. Характеристики и исходы пациентов с ОМЛ в группах без ЭМП, с ЭМП, а также в подгруппах ЦНС, ЦНС + МС, МС
 Table 2. Characteristics and outcomes of AML patients in the groups with and without EI, as well as in the CNS, CNS + MS, MS subgroups

Характеристика Characteristic	Без ЭМП (n = 144) Without EI (n = 144)	С ЭМП (n = 84) With EI (n = 84)	Подгруппа ЦНС (n = 47) CNS subgroup (n = 47)	Подгруппа ЦНС + МС (n = 15) CNS + MS subgroup (n = 15)	Подгруппа МС (n = 20) MS subgroup (n = 20)
Соотношение мужского/женского пола Male/female ratio	1/1	1,7/1	1,6/1	1,5/1	2,1/1
Медиана возраста (диапазон 0,03–18), лет Median age (range 0.03–18), years	6,49	6,23	10,14	1,44	4,62
Медиана лейкоцитоза (диапазон 0,3–428), × 10 ⁹ /л Median leukocyte count (range 0.3–428), × 10 ⁹ /L	10,95 (0,3–165)	17 (0,8–246)	17 (0,8–350)	28 (2,5–428)	9,6 (2,3–246)
Лейкоцитоз, n (%): Leukocytosis, n (%):					
<50 × 10 ⁹ /л <50 × 10 ⁹ /L	121 (84,03)	63 (75,0)	37 (78,72)	8 (53,33)	18 (90)
>50 × 10 ⁹ /л >50 × 10 ⁹ /L	23 (15,97)*	21 (25,0)*	10 (21,28)*	7 (46,67)*	2 (10)*
50–100 × 10 ⁹ /л 50–100 × 10 ⁹ /L	15 (10,42)*	8 (9,52)*	3 (6,38)*	4 (26,67)*	0
>100 × 10 ⁹ /л >100 × 10 ⁹ /L	6 (4,17)*	6 (7,14)*	3 (6,38)*	2 (13,33)*	0
>200 × 10 ⁹ /л >200 × 10 ⁹ /L	2 (1,39)*	7 (8,33)*	4 (8,51)*	1 (6,67)*	2 (10)*
Медиана гепатомегалии (диапазон 0,5–12), см от реберной дуги Median liver size (range 0.5–12), cm from the costal arch	2 (0,5–12)	2,5 (1–8)	2 (1–8)	4,5 (1–8)	2,75 (1–7)
Медиана спленомегалии (диапазон 1–15), см от реберной дуги Median spleen size (range 1–15), cm from costal arch	2,5 (1–15)	3 (1–12)	1,75 (1–8)	3,5 (1–12)	3 (1–9)
Вариант ОМЛ по FAB-классификации, n (%): AML variants according to FAB classification, n (%):					
M0	3 (2,08)	1 (1,19)	1 (2,13)	0	0
M1	10 (6,94)	5 (5,95)	3 (6,38)	1 (6,67)	1 (5)
M2	25 (17,36)	15 (17,86)	11 (23,40)	1 (6,67)	3 (15)
M4	29 (20,14)	19 (22,62)	13 (27,66)	2 (13,33)	4 (20)
M5	44 (30,56)	26 (30,95)	11 (23,40)	7 (46,67)	6 (30)
M6	6 (4,17)	0	0	0	0
M7	18 (12,5)	12 (14,29)	4 (8,51)	3 (20)	5 (25)
Mx	9 (6,25)	6 (7,14)	4 (8,51)	1 (6,67)	1 (5)
Цитогенетика, n (%): Cytogenetics, n (%):					
нормальный кариотип normal karyotype	29 (20,14)	13 (15,48)	8 (17)	0	5 (25)
комплексный кариотип complex karyotype	8 (5,56)	7 (8,33)	3 (6,38)	3 (20)	0
t(8;21)	18 (12,5)	13 (15,48)	8 (17,02)	2 (13,33)	3 (15)
inv(16)	2 (1,39)	7 (8,33)	7 (14,89)	0	0
11q23	22 (15,28)	14 (16,67)	6 (12,77)	5 (33,33)	3 (15)
t(9;11)	16 (11,11)	8 (9,52)	4 (8,51)	1 (6,67)	2 (10)
Выход в ремиссию после индукции, n (%) Achieving remission after induction, n (%)	106 (73,61)	62 (73,81)	35 (74,47)	10 (66,67)	17 (85)

Окончание табл. 2

End of table 2

Характеристика Characteristic	Без ЭМП (n = 144) Without EI (n = 144)	С ЭМП (n = 84) With EI (n = 84)	Подгруппа ЦНС (n = 47) CNS subgroup (n = 47)	Подгруппа ЦНС + МС (n = 15) CNS + MS subgroup (n = 15)	Подгруппа МС (n = 20) MS subgroup (n = 20)
Первое событие, n (%): First event, n (%):					
смерть во время индукции induction death	2 (1,39)	5 (5,95)	1 (2,13)	3 (20)	1 (5)
рефрактерность refractory	23 (15,97)	14 (16,67)	8 (17,02)	2 (13,33)	4 (20)
рецидив relapse	42 (29,17)	26 (30,95)	14 (29,79)	5 (33,33)	7 (35)
КМ BM	34 (23,61)	20 (23,81)	11 (23,40)	3 (20)	6 (30)
комбинированный (КМ + ЦНС)/ЦНС combined (BM + CNS)/CNS	6 (4,17)	2 (2,38)	2 (4,26)	0	0
комбинированный (КМ + МС)/МС combined (BM + MS)/MS	2 (1,39)	4 (4,76)	1 (2,13)	2 (13,33)	1 (5)
Исходы (95 % доверительный интервал), %: Outcomes (95 % confidence interval), %:					
5-летняя общая выживаемость 5-years overall survival	71,1 (63,3–78,9)	64,4 (54–74,9)	79,8 (67,9–91,7)	45,3 (29,1–61,6)**	
5-летняя бессобытийная выживаемость 5-years event-free survival	51,4 (42,8–59,9)	41,4 (30,1–52,8)	45,5 (30,1–60,9)	37,8 (22,2–53,5)**	

*ЦНС-статус у пациентов с лейкоцитозом $>50 \times 10^9/\text{л}$ был определен после снижения лейкоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ на фоне специфической терапии. **Для оценки выживаемости подгруппы МС и ЦНС+МС были объединены в одну – МС (\pm ЦНС).

Примечание. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ЭМП – экстрамедуллярное поражение; ЦНС – центральная нервная система; МС – миелосаркома; КМ – костный мозг; подгруппа ЦНС – пациенты с поражением ЦНС; подгруппа ЦНС + МС – с комбинированным поражением ЦНС и других локализаций; подгруппа МС – пациенты с любым ЭМП, кроме поражения ЦНС.

*CNS status in patients with leukocytosis $>50 \times 10^9/\text{L}$ was determined after reduction of leukocytes $<50 \times 10^9/\text{L}$ during specific therapy. **To assess survival, the MS and CNS + MS subgroups were combined into one – MS (\pm CNS).

Note. AML – acute myeloid leukemia; EI – extramedullary infiltration; CNS – central nervous system; MS – myelosarcoma; BM – bone marrow; CNS subgroup – patients with CNS involvement; CNS + MS subgroup – with combined involvement of central nervous system and other localizations; MS subgroup – patients with any EI apart from CNS.

осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Таким образом, разница в показателях выживаемости среди пациентов с МС (\pm ЦНС) и пациентов без ЭМП группы высокого риска не отличалась от таковой среди общих групп детей с МС (\pm ЦНС) и без ЭМП (см. рис. 2), из чего можно сделать вывод о том, что проведение ТГСК в 1-й ремиссии не нивелировало неблагоприятное прогностическое значение МС в нашем исследовании.

Анализ в зависимости от локализаций миелосарком

Поражение кожи. Инициальное лейкоэмическое кожное поражение имели 11 пациентов. Медиана возраста в этой группе составила 1,8 (0,2–17) года. Среди морфологических вариантов доминировали моноцитарные (M5 – 5 (45,45 %) и M4 – 3 (27,27 %)), и лишь у 2 пациентов были диагностированы M1- и M7-варианты. У 5 пациентов присутствовали аномалии 11q23: у 3 – t(11;19) и у 2 – t(10;11); у 4 детей выявлен нормальный кариотип, у 1 – t(8;16), 1 пациенту цитогене-

тическое исследование не было проведено. Медиана инициального лейкоцитоза в группе составила 37 (6,6–246) $\times 10^9/\text{л}$, гиперлейкоцитоз $>50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 5 (45,45 %) пациентов. При этом ни гепатомегалия (медиана +2 (1–12) см), ни спленомегалия (медиана +2 (1–12) см) не были выражены у пациентов с поражением кожи. У 4 (36,36 %) пациентов имелось сопутствующее инициальное поражение ЦНС. Все пациенты (100 %) имели множественные МС, 5 (45,45 %) – комбинированные (поражение нескольких органов/тканей) МС. Ранняя смерть зафиксирована у 2 (18,18 %) пациентов, рефрактерность – у 2 (18,18 %), рецидивы – у 3 (27,27 %), во всех случаях рецидивы были костномозговыми, у 2 пациентов – изолированными, у 1 – в сочетании с ЭМП.

Поражение орбиты. Инициальное специфическое поражение орбиты имели 9 пациентов. Медиана возраста составила 1,8 (1–14) года. Распределение по морфологическим вариантам: M5 – 3 (33,33 %), M4 – 2 (22,22 %), M2 – 2 (22,22 %), M7 – 2 (22,22 %). Цитогенетические характеристики: t(8;21) – 2 (22,22 %), t(10;11) – 2 (22,22 %),

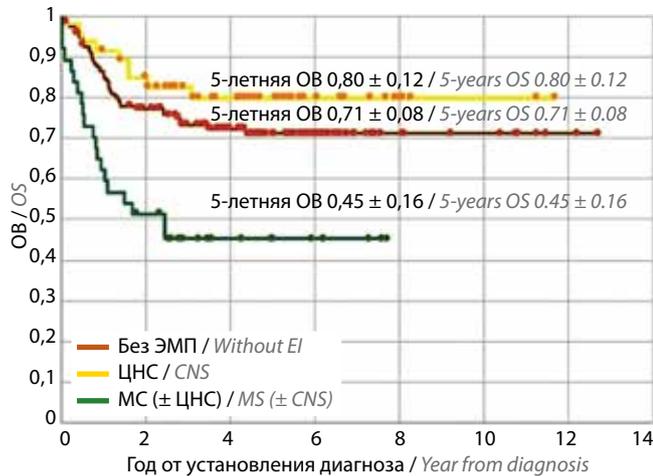


Рис. 2. ОВ в группе без ЭМП, подгруппах ЦНС и МС (± ЦНС). Здесь и на рис. 3–5: ОВ – общая выживаемость; ЭМП – экстрамедуллярное поражение; ЦНС – центральная нервная система; МС – миелосаркома
Fig. 2. OS in the group without EI, CNS and MS (± CNS) subgroups. Here and in fig. 3–5: OS – overall survival; EI – extramedullary infiltration; CNS – central nervous system; MS – myelosarcoma

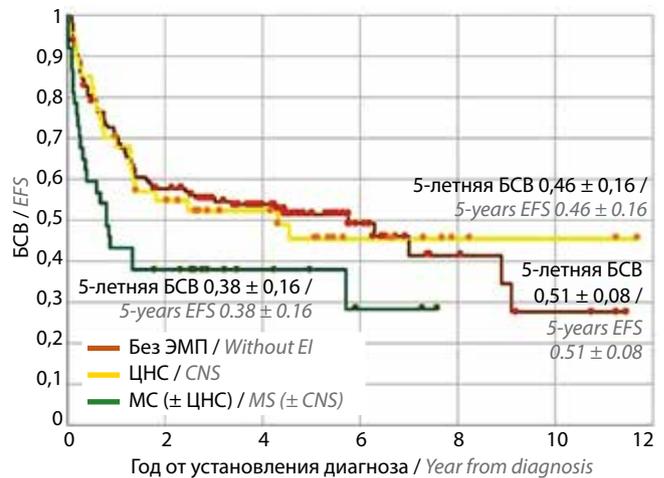


Рис. 3. БСВ в группе без ЭМП, подгруппах ЦНС и МС (± ЦНС). БСВ – бессобытийная выживаемость
Fig. 3. EFS in the group without EI, CNS and MS (± CNS) subgroups. EFS – event-free survival

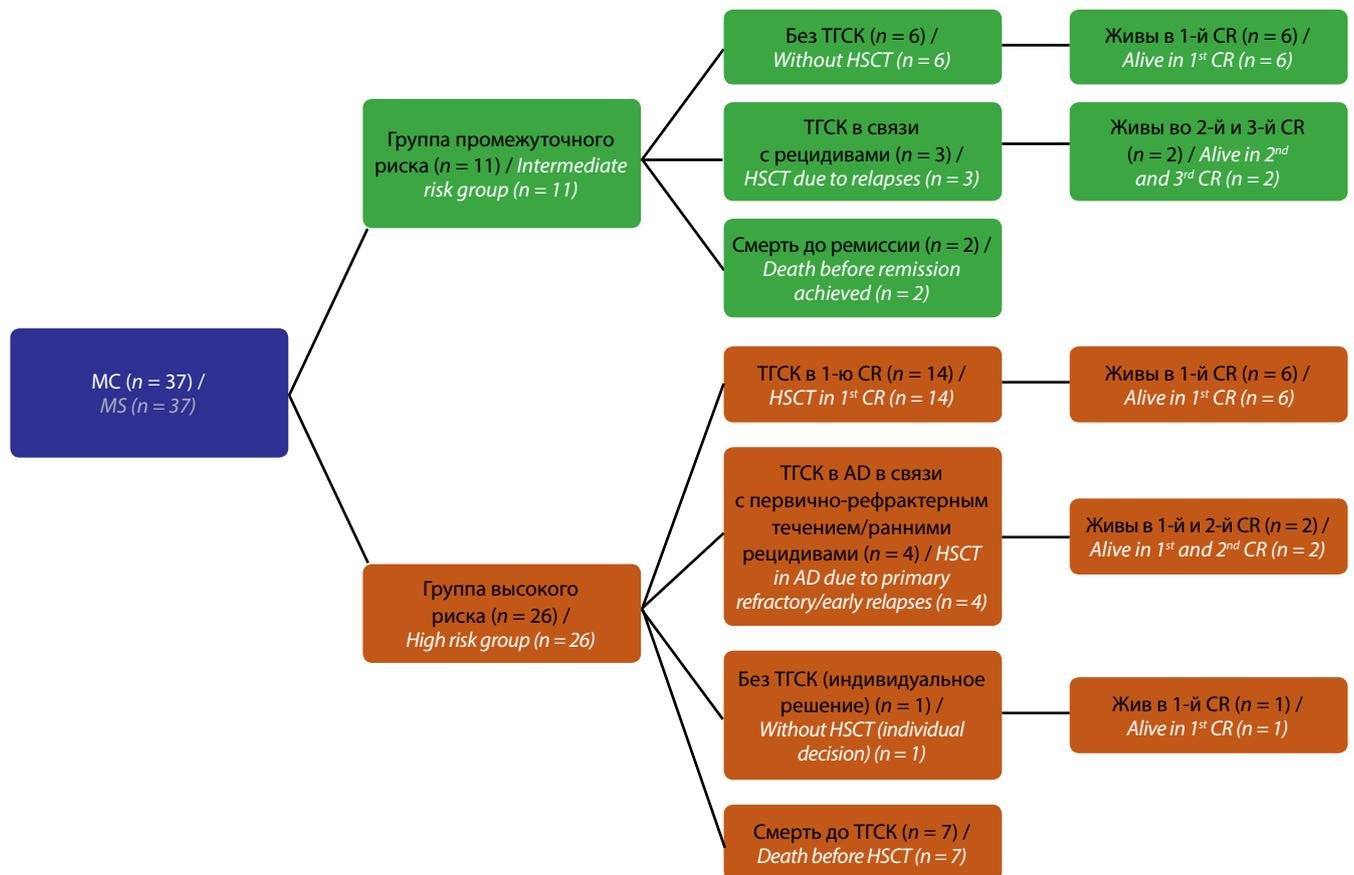


Рис. 4. Стратификация пациентов с МС (± ЦНС) по группам риска, интенсивность лечения и исходы. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; CR – клиничко-гематологическая ремиссия; АД – активное заболевание
Fig. 4. Stratification of MS (± CNS) patients by risk groups, treatment intensity and outcomes. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; CR – clinical and hematological remission; AD – active disease

нормальный кариотип – 2 (22,22 %), t(9;11) – 1 (11,11 %), трисомия хромосомы 3 – 1 (11,11 %), комплексный кариотип с мутацией в гене *GATA1* – 1 (11,11 %). Ме-

диана инициального лейкоцитоза составила $21 (4,35–78) \times 10^9/\text{л}$, гиперлейкоцитоз $>50 \times 10^9/\text{л}$ наблюдался у 2 (22,22 %) пациентов. Медиана гепатомегалии

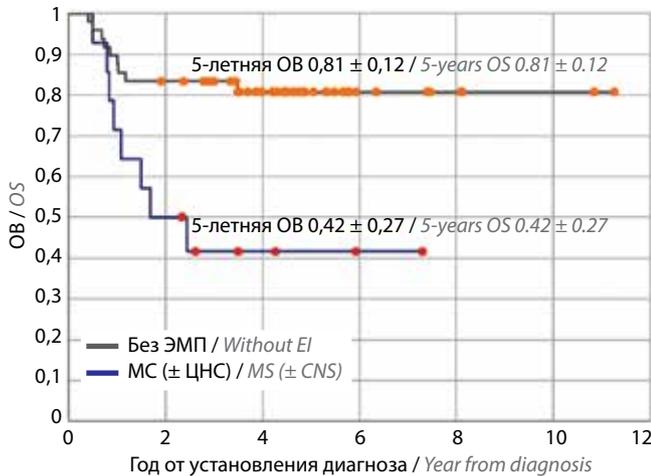


Рис. 5. OS пациентов группы высокого риска (без ЭМП, МС (± ЦНС))
 Fig. 5. OS of high-risk patients (without EI, MS (± CNS))

составила +3,25 (1–8) см. Медиана спленомегалии – +5 (1–12) см. Сопутствующее поражение ЦНС имели 3 (33,33 %) детей. Множественные МС – 7 (77,77 %) пациентов, комбинированное специфическое поражение нескольких органов/тканей – 5 (55,55 %). Ранняя смерть зафиксирована у 1 (11,11 %) пациента, рефрактерность – у 2 (22,22 %), рецидив (костномозговой) – у 1 (11,11 %).

Обсуждение

Частота ЭМП при ОМЛ, включая МС и нейролейкоз, в нашем исследовании составила 37 %. В группе пациентов с ЭМП было больше мальчиков (1,7/1), что подтверждает некоторую предрасположенность пациентов мужского пола к развитию ЭМП, известную из литературы [17]. Среди локализаций МС преобладали поражения кожи, орбиты и мягких тканей, что также согласуется с данными литературы.

Значимых различий при сравнении характеристик в группах пациентов без ЭМП и с ЭМП нами не получено, что, вероятнее всего, обусловлено значительной гетерогенностью последней. В литературе нейролейкоз рассматривается отдельно от МС ввиду отличающихся клинических характеристик пациентов относительно благоприятного прогноза и особых подходов к терапии. Среди МС значение поражения различных органов и тканей также представляется различным с прогностической точки зрения.

С учетом вышесказанного мы разделили пациентов с ЭМП на 3 относительно гомогенные с точки зрения клинической картины подгруппы (ЦНС (нейролейкоз), ЦНС + МС, МС), а затем отдельно проанализировали характеристики пациентов с МС орбиты и кожным поражением.

Среди 3 подгрупп наиболее выраженные особенности были отмечены у пациентов с комбинированным поражением ЦНС + МС. По сравнению с пациентами без ЭМП дети в этой подгруппе были младше и имели более высокую опухолевую нагрузку – достоверно более

высокий уровень лейкоцитов на момент установления диагноза и большую медиану увеличения печени и селезенки. Монобластный (М5) субвариант ОМЛ, а также комплексный кариотип и перестройки гена *KMT2A (MLL)* $t(11;19)$ и $t(10;11)$ также несколько чаще встречались среди пациентов этой подгруппы. Дети с поражением ЦНС + МС имели достоверно более высокий риск смерти на этапе индукции ремиссии по сравнению с пациентами без ЭМП, а также пациентами с ЭМП, проявляющимся исключительно поражением ЦНС.

Похожие результаты были получены в исследовании Н.К. Støve и соавт.: наличие ЭМП при ОМЛ было ассоциировано с повышением риска ранней смертности, что стало основной причиной снижения ОВ в этой группе пациентов [1]. При этом пациенты с ЭМП, подобно таковым в нашем анализе, характеризовались меньшим возрастом, высоким лейкоцитозом и более частым наличием перестроек гена *KMT2A (MLL)*. Основными причинами ранних смертей стали ишемические поражения ЦНС и внутричерепные кровоизлияния. При этом влияние *MLL*-перестроек на повышение риска смерти в индукционной фазе, по данным проведенного авторами анализа, было минимальным [1], тогда как гиперлейкоцитоз и М5-морфология, являющиеся важнейшими факторами риска ранней смертности при ОМЛ [18, 19], с большой вероятностью внесли весомый вклад в снижение ОВ пациентов с МС, что справедливо и для нашего исследования.

Известно, что механизм развития гиперлейкоцитоза при ОМЛ не исчерпывается ускоренной пролиферацией бластных клеток. В основе ассоциации гиперлейкоцитоза и ЭМП, вероятнее всего, лежит патогенетическая общность. Несмотря на то что патогенез ЭМП до конца не установлен, важнейшая роль, несомненно, принадлежит дисрегуляции хемокиновых рецепторов и молекул адгезии на бластных клетках, которая приводит к хомингу миелобластов к определенным тканям. В частности, экспрессия невральная молекулы межклеточной адгезии (NCAM, CD56) на бластных клетках долгое время связывалась с развитием МС при ОМЛ [20, 21]. Нарушение адгезионных связей, приводящее к снижению аффинности гемопоэтических клеток к стромальным элементам костного мозга, играет важную роль и в развитии гиперлейкоцитоза [22]. J.R. Novotny и соавт. в своем исследовании продемонстрировали корреляцию экспрессии CD56 с развитием лейкостаза, одного из проявлений гиперлейкоцитоза, у пациентов с миеломоноцитарными вариантами ОМЛ [23]. Таким образом, ассоциация гиперлейкоцитоза, М4- и М5-морфологических вариантов ОМЛ и ЭМП описана в литературе, имеет патогенетическое обоснование и нашла отражение в нашем исследовании.

Еще один возможный механизм развития ЭМП при ОМЛ – «ускользание» бластных клеток от иммунологического контроля и воздействия системной

химиотерапии. Действительно, очаги ЭМП, особенно при рецидивах после ТГСК, в большом проценте случаев локализуются в так называемых забарьерных органах – ЦНС и репродуктивной системе [24, 25]. Эти наблюдения позволяют предположить, что пациенты с инициальным ЭМП будут иметь более высокий риск развития рецидивов, так как лейкоэмические клетки в экстрамедуллярных очагах, возможно, являются более устойчивыми к химиотерапии вследствие протективного воздействия локального клеточного микроокружения. В нашем исследовании частота рецидивов в группах пациентов с ЭМП и без него значительно различалась и составила ~30 %, однако у пациентов с комбинированным поражением ЦНС + МС риск развития комбинированного/изолированного экстрамедуллярного рецидива был выше по сравнению с пациентами без инициального ЭМП, что соответствует данным литературы о предрасположенности пациентов с МС к экстрамедуллярным рецидивам [26]. Инициальный нейролейкоз в ряде исследований также связывался с повышением риска развития ЦНС-рецидивов у пациентов с ОМЛ [9]. Мы не обнаружили различий в частоте возникновения рецидивов с вовлечением ЦНС между группами без ЭМП и с ЭМП ЦНС, возможно, из-за ограниченного количества наблюдений.

Интересные результаты, согласующиеся с данными литературы, были получены нами при анализе цитогенетических характеристик и выживаемости пациентов с поражением ЦНС. Вовлечение ЦНС в нашем исследовании коррелировало с таким благоприятным цитогенетическим фактором прогноза, как *inv(16)*, а ОВ пациентов с нейролейкозом (без сопутствующих МС) оказалась даже несколько выше по сравнению с таковой у пациентов без ЭМП. Таким образом, наш анализ подтверждает отсутствие отрицательного влияния инициального нейролейкоза на прогноз при условии проведения адекватной химио- и лучевой терапии.

Кроме этого, в литературе имеются данные о том, что поражение орбиты чаще выявляется у пациентов с *t(8;21)*, М2-вариантом ОМЛ и имеет относительно благоприятный прогноз, тогда как поражение кожи ассоциировано с более агрессивным течением заболевания и чаще встречается у детей раннего возраста с М4-, М5-вариантами ОМЛ и перестройками гена

KMT2A (MLL) [13–15]. Мы обнаружили сходные паттерны в нашей когорте, однако в связи с небольшим числом пациентов в каждой из подгрупп значимость наших наблюдений ограничена.

На сегодняшний день не существует рандомизированных клинических исследований, посвященных оптимальной тактике лечения пациентов с ОМЛ и ЭМП. В протоколе ОМЛ-ММ-2006 наличие МС не является критерием группы высокого риска. Однако существует предположение о том, что аллоТГСК способна нивелировать неблагоприятное прогностическое значение МС благодаря более агрессивным химиотерапевтическим курсам в составе кондиционирования, а также дополнительному эффекту «трансплантат против лейкемии». Так, увеличение выживаемости при применении ТГСК было продемонстрировано в 2 ретроспективных исследованиях с участием взрослых пациентов с ОМЛ и МС [17, 27]. В работах Н. Shimizu и соавт. и S.D. Goyal и соавт. на крупных когортах пациентов наличие МС инициально не оказывало влияния на выживаемость после аллоТГСК [28, 29]. Однако в нашем исследовании мы не нашли подтверждения преимуществ применения ТГСК при сопутствующих ОМЛ МС. Интересно, что выживаемость пациентов с МС после ТГСК снижалась в основном за счет прогрессирования заболевания ввиду развития костномозговых рецидивов. Таким образом, вопрос об оптимальной тактике и роли ТГСК в лечении пациентов с МС, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Заключение

Пациенты с МС в нашем исследовании имели худшие показатели 5-летней ОВ и БСВ по сравнению с детьми без ЭМП, причем проведение аллоТГСК в 1-й ремиссии не улучшало показатели выживаемости. Среди пациентов с МС дети с сопутствующим поражением ЦНС имели достоверно более высокий риск смерти на этапе индукции ремиссии и характеризовались меньшим возрастом, более высоким уровнем лейкоцитов и большей медианой гепатоспленомегалии на момент установления диагноза. Нейролейкоз как единственное ЭМП не являлся неблагоприятным прогностическим фактором в нашей когорте пациентов с ОМЛ и чаще ассоциировался с *inv(16)*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Støve H.K., Sandahl J.D., Abrahamsson J. et al. Extramedullary leukemia in children with acute myeloid leukemia: a population-based cohort study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):10.1002/pbc. DOI: 10.1002/pbc.26520.
2. Bisschop M.M., Revesz T., Bierings M. et al. Extramedullary infiltrates at diagnosis have no prognostic significance in children with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2001;15(1):46–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2401971.
3. Samborska M., Derwich K., Skalska-Sadowska J. et al. Myeloid sarcoma in children – diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemp Oncol (Pozn)* 2016;20(6):444–8. DOI: 10.5114/wo.2016.65602.
4. Pileri S.A., Orazi A., Falini B. Myeloid sarcoma. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edn.). IARC: Lyon, 2017.
5. Bakst R.L., Tallman M.S., Douer D., Yahalom J. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(14):3785–93. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347229.

6. Kobayashi R., Tawa A., Hanada R. et al. Extramedullary infiltration at diagnosis and prognosis in children with acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:393–8. DOI: 10.1002/xbc.20824.
7. Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. The presence of central nervous system disease at diagnosis in pediatric acute myeloid leukemia does not affect survival: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55(3): 414–20. DOI: 10.1002/xbc.22511.
8. Abbott B.L., Rubnitz J.E., Tong X. et al. Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia* 2003;17(11):2090–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2403131. Erratum in: *Leukemia* 2004;18(1):187.
9. Felix A., Leblanc T., Petit A. et al. Acute myeloid leukemia with central nervous system involvement in children: experience from the french protocol analysis ELAM02. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018;40(1):43–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001034.
10. Byrd J.C., Weiss R.B., Arthur D.C. 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.
11. Yamauchi K., Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma: report of two cases and a review of 72 cases in the literature. *Cancer* 2002;94(6):1739–46. DOI: 10.1002/cncr.10399.
12. Movassaghian M., Brunner A.M., Blonquist T.M. et al. Presentation and outcomes among patients with isolated myeloid sarcoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Leuk Lymphoma* 2015;56(6):1698–703. DOI: 10.3109/10428194.2014.963080.
13. Johnston D.L., Alonzo T.A., Gerbing R.B. et al. Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(4):519–24. DOI: 10.1002/xbc.23201.
14. Dusenbery K.E., Howells W.B., Arthur D.C. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:760–8. DOI: 10.1097/00043426-200310000-00004.
15. Hurley M.Y., Ghahramani G.K., Frisch S. et al. Cutaneous myeloid sarcoma: natural history and biology of an uncommon manifestation of acute myeloid leukemia. *Acta Derm Venereol* 2013;93:319–24. DOI: 10.2340/00015555-1458.
16. Aboutalebi A., Korman J.B., Sohani A.R. et al. Aleukemic cutaneous myeloid sarcoma. *J Cutan Pathol* 2013;40(12): 996–1005. DOI: 10.1111/cup.12231.
17. Pileri S.A., Ascani S., Cox M.C. 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. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D. et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4384–93. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.191.
19. Калинина И.И., Захаров Н.В., Венёв Д.А. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом и инициальным гиперлейкоцитозом по протоколу ОМЛ-ММ-2006. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(1):9–17. [Kalinina I.I., Zakharov N.V., Venev D.A. et al. The results of treatment in children with AML and initial hyperleucocytosis according to the AML-MM-2006 Protocol. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020;19(1):9–17. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-9-17.
20. Byrd J.C., Edenfield W.J., Shields D.J., Dawson N.A. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995;13(7):1800–16. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.7.1800.
21. Chang H., Brandwein J., Yi Q.L. et al. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res* 2004;28(10):1007–11. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.01.006.
22. Reuss-Borst M.A., Klein G., Waller H.D., Müller C.A. Differential expression of adhesion molecules in acute leukemia. *Leukemia* 1995;9(5):869–74.
23. Novotny J.R., Muller-Beissenhirtz H., Herget-Rosenthal S. et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol* 2005;74(6):501–10. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00421.x.
24. Evans A.E., Gilbert E.S., Zandstra R. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children (Children's Cancer Study Group A). *Cancer* 1970;26(2):404–9. DOI: 10.1002/1097-0142(197008)26:2<404::aid-cncr2820260222>3.0.co;2-i.
25. Szomor A., Passweg J.R., Tichelli A. et al. Myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome relapsing as granulocytic sarcoma (chloroma) after allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 1997;75(5):239–41. DOI: 10.1007/s002770050350.
26. Michel G., Boulad F., Small T.N. et al. Risk of extramedullary relapse following allogeneic bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(2):107–12. DOI: 10.1038/sj.bmt.1700857.
27. Chevallier P., Mohty M., Lioure B. et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloid sarcoma: a retrospective study from the SFGM-TC. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4940–3. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.6315.
28. 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.
29. Goyal S.D., Zhang M.J., Wang H.L. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for AML: no impact of pre-transplant extramedullary disease on outcome. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1057–62. DOI: 10.1038/bmt.2015.82.

Вклад авторов

А.К. Игнатова, И.И. Калинина: разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Д.А. Венёв, Т.Ю. Салимова, Д.А. Евсеев, М.Н. Садовская, О.В. Горонкова, В.Е. Матвеев, У.Н. Петрова, К.С. Антонова, Д.Д. Байдильдина: сбор и анализ данных;

М.Э. Дубровная, Т.В. Конюхова, Ю.В. Ольшанская, Д.С. Абрамов: предоставление материалов для исследования;

М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан: научное редактирование, утверждение статьи.

Authors' contributions

A.K. Ignatova, I.I. Kalinina: study design, statistical analysis, data analysis and interpretation, article writing, reviewing of publications on the article's topic; D.A. Venev, T.Yu. Salimova, D.A. Evseev, M.N. Sadovskaya, O.V. Goronkova, V.E. Matveev, U.N. Petrova, K.S. Antonova, D.D. Baydildina: data collection and analysis;

M.E. Dubrovnaaya, T.V. Konyukhova, Yu.V. Olshanskaya, D.S. Abramov: provision of research materials;
M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.A. Maschan: scientific editing, article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.К. Игнатова / A.K. Ignatova: <https://orcid.org/0000-0002-2968-4499>
И.И. Калинина / I.I. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Д.А. Венёв / D.A. Venev: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>
Т.Ю. Салимова / T.Yu. Salimova: <https://orcid.org/0000-0002-2958-1705>
Д.А. Евсеев / D.A. Evseev: <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>
О.В. Горонкова / O.V. Goronkova: <https://orcid.org/0000-0001-8571-5395>
В.Е. Матвеев / V.E. Matveev: <https://orcid.org/0000-0002-8709-5238>
У.Н. Петрова / U.N. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
Д.Д. Байдильдина / D.D. Baydildina: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
М.Э. Дубровная / M.E. Dubrovnaaya: <https://orcid.org/0000-0001-8228-4876>
Ю.В. Ольшанская / Yu.V. Olshanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
М.А. Масчан / M.A. Maschan: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Г.А. Новичкова / G.A. Novichkova: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
А.А. Масчан / A.A. Maschan: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.