

Первично-множественная опухоль гемопоэтической ткани: миелоидная саркома в сочетании с лимфомой из клеток мантийной зоны. Клиническое наблюдение

О.А. Гаврилина[✉], В.С. Дубов, В.В. Троицкая, А.М. Ковригина, В.Н. Двирнык, И.В. Гальцева, А.Б. Судариков, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Распространенность первично-множественных опухолей в последнее время значимо выросла, но вопрос выбора оптимальной тактики терапии при данной нозологии по-прежнему остается нерешенным. Особый интерес представляет одномоментное, или симультанное, выявление двух новообразований родственного происхождения в одном и том же очаге или очагах поражения. В данной публикации представлен случай одномоментной диагностики миелоидной саркомы и лимфомы из клеток мантийной зоны у больной 65 лет, потребовавший последовательного применения двух различных подходов и схем химиотерапии. Этот пример демонстрирует необходимость внедрения расширенного диагностического подхода с применением гистологических, иммуногистохимических, цитогенетических, молекулярных методов исследования на всех этапах диагностики и лечения, что позволяет своевременно выбрать правильную тактику терапии и достичь полной ремиссии при длительных сроках наблюдения по двум новообразованиям при первично-множественных опухолях.

Ключевые слова: миелоидная саркома, лимфома из клеток мантийной зоны, первично-множественные опухоли, иммуногистохимическое исследование, молекулярное исследование, цитогенетическое исследование

Для цитирования: Гаврилина О.А., Дубов В.С., Троицкая В.В., Ковригина А.М., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Судариков А.Б., Обухова Т.Н., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Первично-множественная опухоль гемопоэтической ткани: миелоидная саркома в сочетании с лимфомой из клеток мантийной зоны. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 793–799. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200947

CASE REPORT

Multiple primary tumor of hematopoietic tissue: myeloid sarcoma in combination with mantle cell lymphoma. Case report

Olga A. Gavrilina[✉], Vitalii S. Dubov, Vera V. Troitskaya, Alla M. Kovrigina, Valentina N. Dvirnyk, Irina V. Galtseva, Andrei B. Sudarikov, Tatiana N. Obukhova, Elena N. Parovichnikova, Valerii G. Savchenko

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

The prevalence of multiple primary tumors has significantly increased last time. The question of choosing the optimal tactics of therapy today not fully resolved. Particular interest is the simultaneous detection of two neoplasms of similar origin in one study biopsy material. This publication presents a case of simultaneous diagnosis of myeloid sarcoma and mantle cell lymphoma in a 65-year-old patient, which required use of two different chemotherapy protocols. This example shows the need to use an extended diagnostic approach at all stages of the therapy, which allows choosing right tactics of therapy and achieving complete remission of two neoplasms.

Keywords: myeloid sarcoma, mantle cell lymphoma, primary multiple tumors, immunohistochemistry study, molecular study

For citation: Gavrilina OA, Dubov VS, Troitskaya VV, Kovrigina AM, Dvirnyk VN, Galtseva IV, Sudarikov AB, Obukhova TN, Parovichnikova EN, Savchenko VG. Multiple primary tumor of hematopoietic tissue: myeloid sarcoma in combination with mantle cell lymphoma. Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (7): 793–799. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200947

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гаврилина Ольга Александровна – канд. мед. наук, зав. обсервационным отд-нием, врач-онколог отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения. Тел.: +7(495)612-45-92; e-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9969-8482

Дубов Виталий Сергеевич – врач-ординатор отд-ния интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения. ORCID: 0000-0001-9105-6568

Троицкая Вера Витальевна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе, зав. отд-нием высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Ковригина Алла Михайловна – д-р биол. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Двирнык Валентина Николаевна – канд. мед. наук, зав. централизованной клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Гальцева Ирина Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга. ORCID: 0000-0002-8490-6066

[✉]Olga A. Gavrilina. E-mail: dr.gavrilina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9969-8482

Vitalii S. Dubov. ORCID: 0000-0001-9105-6568

Vera V. Troitskaya. ORCID: 0000-0002-4827-8947

Alla M. Kovrigina. ORCID: 0000-0002-1082-8659

Valentina N. Dvirnyk. ORCID: 0000-0002-9877-0796

Irina V. Galtseva. ORCID: 0000-0002-8490-6066

Введение

Первично-множественные опухоли (ПМО) впервые описаны Теодором Бильротом в 1889 г. К ПМО относятся такие опухоли, при которых диагностируется по крайней мере 2 несвязанных первичных злокачественных новообразования у одного пациента [1]. Распространенность данной патологии невелика, по данным разных авторов, частота одновременного выявления 2 опухолей колеблется в диапазоне 3–5% [2, 3]. Наличие одновременно 3 опухолей встречается, по данным литературы, в 0,1–0,5% случаев общего числа новообразований [4–6]. Наличие более 4 новообразований является редким казуистическим случаем и встречается не чаще чем в 0,1% случаев [7]. Среди пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями частота ПМО сопоставима с общей частотой в популяции, несмотря на присущие данной патологии выраженные нарушения иммунного, генетического и эпигенетического статусов, а также нарушения, которые могут возникать как реакция на проводимое цитостатическое лечение [8]. При ПМО поражение может как возникать в различных органах и тканях, так и иметь мультицентрический характер поражения одной анатомической структуры [9]. ПМО по времени выявления могут быть синхронными (диагностируются в период до 6 мес после выявления 1-й опухоли) или метасинхронными (выявление 2-й опухоли спустя 6 мес). В последние годы отмечается увеличение частоты множественных новообразований, что, вероятнее всего, связано с совершенствованием диагностических возможностей.

Наиболее часто в структуре ПМО у пациентов с гематологическими новообразованиями сочетаются рак легких (22,2% случаев), колоректальный рак (20%), рак предстательной железы (17,7%), рак молочной железы (11,1%), рак почки и мочевого пузыря (8,8%). Рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак влагалища, яичек и кожи встречается реже в сочетании с гемобластомами и составляет по 2,2% соответственно. Сочетание двух гемобластозов, одним из которых является неходжкинская лимфома (НХЛ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), составляет также 2,2% в группе ПМО [8].

Миелоидная саркома – МС (синонимы: хлорома или гранулоцитарная саркома) представляет собой опухоль из ранних предшественников миелоидных клеток – миелобластов, имеющую экстрамедуллярную локализацию. На сегодняшний день принято считать, что данное состояние является тканевым вариантом ОМЛ и тактика терапии пациентов должна быть идентичной той, которую применяют при ОМЛ. Распространенность МС у пациентов при ОМЛ составляет 1–5% [10, 11], а по данным M.D. Anderson Cancer Center – 1,4% [12]. Заболевание может возникать *de novo*, но при этом прогрессируя в короткие сроки в ОМЛ. Также описаны редкие случаи, когда трансформации в ОМЛ не происходило [10].

Ошибочная диагностика различных вариантов НХЛ при МС связана с гистологическим сходством миелобластов и крупных опухолевых лимфоидных клеток при НХЛ [13–15]. По данным К. Yamauchi и соавт., ошибочная диагностика при МС в пользу злокачественной лимфомы достигает в некоторых случаях порядка 47% [16]. Данные литературы указывают, что во избежание ошибок в диагностике МС требуется выполнение расширенного иммуногистохимического (ИГХ) исследования, включая окраску на миелопероксидазу, лизоцим, CD45, CD43 и CD68 [16–18].

Лимфома из клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) – вариант НХЛ, которая занимает 4–9% в их структуре [19]. Пациенты с ЛКМЗ на момент диагностики обычно имеют распространенные стадии заболевания: массивную лимфаденопатию, поражение костного мозга (КМ), часто экстранодальные очаги поражения и выраженную спленомегалию [20–22]. Верификация диагноза осуществляется на основании гистологического и ИГХ-исследования биоптата новообразования, трепанобиоптата КМ. Возможно подтвердить диагноз методом проточной цитометрии пунктата КМ и/или крови при наличии лейкемизации процесса. Типичная морфологическая картина лимфомы характеризуется инфильтрацией из мономорфных лимфоидных клеток небольшого размера, которые при ИГХ-исследовании экспрессируют CD20, CD5, *cytlin D1* при отсутствии экспрессии CD10 и Bcl6 на опухолевых клетках [23]. Обнаружение методом FISH (Fluorescence in situ hybridization) транслокации t(11:14)(q13; 32), которая приводит к aberrантной экспрессии циклина D1 – главного патогенетического звена развития заболевания, подтверждает диагноз. Частота выявления данной транслокации методом FISH при ЛКМЗ достигает 99% [24]. Более агрессивное течение ЛКМЗ коррелирует с бластоидным морфологическим вариантом заболевания, высоким индексом пролиферативной активности, выявлением мутации P53 или делеции p16 [25, 26].

Представляем клинический случай успешной диагностики и лечения синхронной ПМО: МС в сочетании с ЛКМЗ с поражением периферических, внутригрудных, внутрибрюшных лимфатических узлов (ЛУ) и КМ.

Описание случая

Женщина, 65 лет, в мае 2014 г. впервые обнаружила у себя в левой подмышечной области увеличенный, плотный, безболезненный ЛУ. Обследовалась у терапевта по месту жительства – патологии не выявлено, и ей рекомендовано динамическое наблюдение. Спустя 3 мес на повторном приеме у врача-терапевта диагностировали увеличенные в размере паховые ЛУ слева, принято решение о выполнении их биопсии. На основании выполненного гистологического исследования биоптата пахового ЛУ заболевание трактовалось как метастатическое поражение при беспилиментной меланоме. Объем поражения по данным компьютерной

Судариков Андрей Борисович – д-р биол. наук, зав. лаб. молекулярной гематологии. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Обухова Татьяна Никифоровна – канд. мед. наук, зав. лаб. кардиологии. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Паровичникова Елена Николаевна – д-р мед. наук, рук. сектора клинических исследований и рекомендаций, рук. отд. высокодозной химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ORCID: 0000-0001-8188-5557

Andrei B. Sudarikov. ORCID: 0000-0001-9463-9187

Tatiana N. Obukhova. ORCID: 0000-0003-1613-652X

Elena N. Parovichnikova. ORCID: 0000-0001-6177-3566

Valerii G. Savchenko. ORCID: 0000-0001-8188-5557

томографии (КТ) и ультразвуковой диагностики включал периферические, внутрибрюшные, внутригрудные ЛУ (самые большие – паховый слева, размером 2,5 см, подмышечные справа – до 2,5 см, слева – до 2,7 см, околоключичные – до 2,2 см, подмышечные – до 2,5 см); печень, селезенка, органы грудной клетки и брюшной полости – без патологии. С декабря 2014 по апрель 2015 г. пациентке по месту жительства проведено 5 курсов химиотерапии стандартными дозами дакарбазина в монорежиме, но отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессивного роста ЛУ всех пораженных групп. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии принято решение о пересмотре данных гистологического исследования биоптата пахового ЛУ. Готовые гистологические препараты биоптата проконсультированы в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии»: выявлены реактивные изменения ЛУ с синусным гистиоцитозом, что могло свидетельствовать в пользу субстрата заболевания гемопозитической природы из антигенпрезентирующих клеток, субстрата меланомы не обнаружено. С целью дообследования в мае 2015 г. пациентка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Примечательно то, что пациентка имела отягощенный онкогематологический семейный анамнез: острый В-лимфобластный лейкоз с комплексными изменениями кариотипа у сына в возрасте 25 лет диагностирован в 2014 г. После 1-го индукционного курса химиотерапии по протоколу ОЛЛ-2009 у сына уже была достигнута клинико-гематологическая ремиссия заболевания, сохранение которой подтверждено на момент обращения матери в центр. При первичном осмотре пациентки выявлены увеличенные поднижнечелюстные, шейные, надключичные, подмышечные, паховые ЛУ (максимальные размеры – до 4 см в диаметре) мягко-эластической консистенции и не спаянные с окружающими тканями. В гемограмме отмечалась умеренная лейкопения до $2,7 \times 10^9/\text{л}$ за счет снижения гранулоцитов, бластные клетки не обнаруживались, при этом анемии и тромбоцитопении не было (гемоглобин составил 142 г/л, тромбоциты – $196 \times 10^9/\text{л}$).

На КТ органов грудной клетки выявлены множественные яремные и околоключичные ЛУ с обеих сторон размерами до 2,5 см, подмышечные с обеих сторон – до 2,7 см, претрахеоретрокаральные – до 1,2 см. Слева в паравerteбральной клетчатке определялась цепочка узловых образований размерами отдельных из них до 2,5 см.

С диагностической целью проведены биопсия левого подмышечного ЛУ, пункция КМ и трепанобиопсия задней верхней ости подвздошной кости. Гистологическое исследование подмышечного ЛУ выявило субкапсулярные лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения, выраженной или расширенной зоной мантии из небольших лимфоидных клеток с инфильтрацией расширенной паракортикальной зоны пластами опухолевых клеток среднего и крупного размера с округло-овальными ядрами бластной морфологии (рис. 1, а). При ИГХ-исследовании клетки опухолевого пролиферата с бластной морфологией экспрессировали CD45, часть из них была позитивна к миелопероксидазе. Фолликулы экспрессировали CD20, CD45; клетки резко расширенной зоны мантии были позитивны к *cyclin D1* (интенсивная ядерная реакция). Среди опухолевого пролиферата присутствовали рассеянные CD3+ Т-клетки (рис. 1, б). Гистологическое и ИГХ-исследования позволили верифицировать композитную опухоль гемопозитической/лимфоидной природы: МС с фокусами раннего поражения при ЛКМЗ с мантийно-клеточным ростом. Выполнено FISH-исследование на гистологическом препарате биоптата

ЛУ с использованием зонда на *cyclin D1* и выявлена транслокация $t(11;14)$; рис. 1, в.

В миелограмме выявлено 11,2% бластных клеток, лимфоциты составили 16,4%. По данным иммунофенотипирования (ИФТ) выявлено 6% бластных клеток с фенотипом миелоидной направленности CD45+, CD34+, CD117+, CD11a+, CD13+, CD33+, CD7+. При молекулярно-генетическом исследовании КМ выявлена В-клеточная клональность по перестройкам генов тяжелых цепей иммуноглобулина H (VH-JH-FR1/FR2/FR3); рис. 1, г.

При стандартном цитогенетическом исследовании получен нормальный кариотип (46XX). При исследовании клеток КМ методом FISH транслокация $t(11;14)$ выявлена в 1% ядер, а транслокация $t(8;21)$ и инверсия хромосомы 16 не выявлены.

Таким образом, комплексное обследование пациентки в объеме цитологического, гистологического, ИГХ, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований позволило сформулировать заключительный диагноз синхронной ПМО: МС в сочетании с ЛКМЗ с вовлечением периферических, внутригрудных, внутрибрюшных ЛУ и КМ.

Учитывая наличие субстрата МС с признаками вовлечения КМ как более агрессивного компонента ПМО принято решение о проведении 1-го курса цитостатической терапии по схеме «7+3 с идарубицином». В межкурсовом периоде развился миелотоксический агранулоцитоз (МТА) длительностью 7 сут. МТА осложнился развитием очаговой пневмонии, инфекцией *Herpes labialis*, в связи с чем проводилась противомикробная терапия. В результате проводимой терапии все осложнения купированы. При обследовании после проведенного курса отмечена выраженная положительная динамика в виде достижения костномозговой ремиссии: количество бластов в КМ составило 2,8%, минимальная остаточная болезнь при ИФТ КМ не выявлялась, В-клеточная клональность в КМ также не выявлялась. По данным КТ отмечено сокращение всех ранее увеличенных групп ЛУ на 50–75%, при этом размеры всех ЛУ составляли менее 1,5 см.

Далее проведен 2-й курс по схеме «7+3 с митоксантроном». Введение цитостатиков осложнилось развитием на 5-е сутки курса кожной токсичности в виде эритемы на коже ладоней, лица, системной гипертермией до 40°C со стабильными показателями гемодинамики, что расценено как токсичность цитарабина (рис. 2). В межкурсовый период развились МТА в течение 20 сут, некротическая энтеропатия смешанной этиологии, двусторонняя пневмония. Проводилась терапия цефоперазоном/сульбактамом, ганцикловиром, последовательная противогрибковая терапия флуконазолом, далее каспифунгином, с положительным эффектом. Восстановление показателей гемограммы (лейкоциты более $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты более $100 \times 10^9/\text{л}$) отмечено на 35-е сутки. При обследовании после курса сохранялась клинико-гематологическая ремиссия, а при гистологическом исследовании в трепанобиоптате КМ выявлены признаки гипоплазии кроветворения.

В связи с гипоплазией КМ, длительно сохраняющейся панцитопенией решено провести следующий курс по схеме «5+5». В ноябре 2015 г. проведен 1-й курс «5+5», после которого повторно развилась кожная токсичность на введение цитарабина (гипертермия и покраснение ладоней), но после курса инфекционных и геморрагических осложнений не было. При обследовании в декабре 2015 г. при КТ и ультразвуковом исследовании определялись признаки прогрессии ПМО в виде появления увеличенных мезенте-

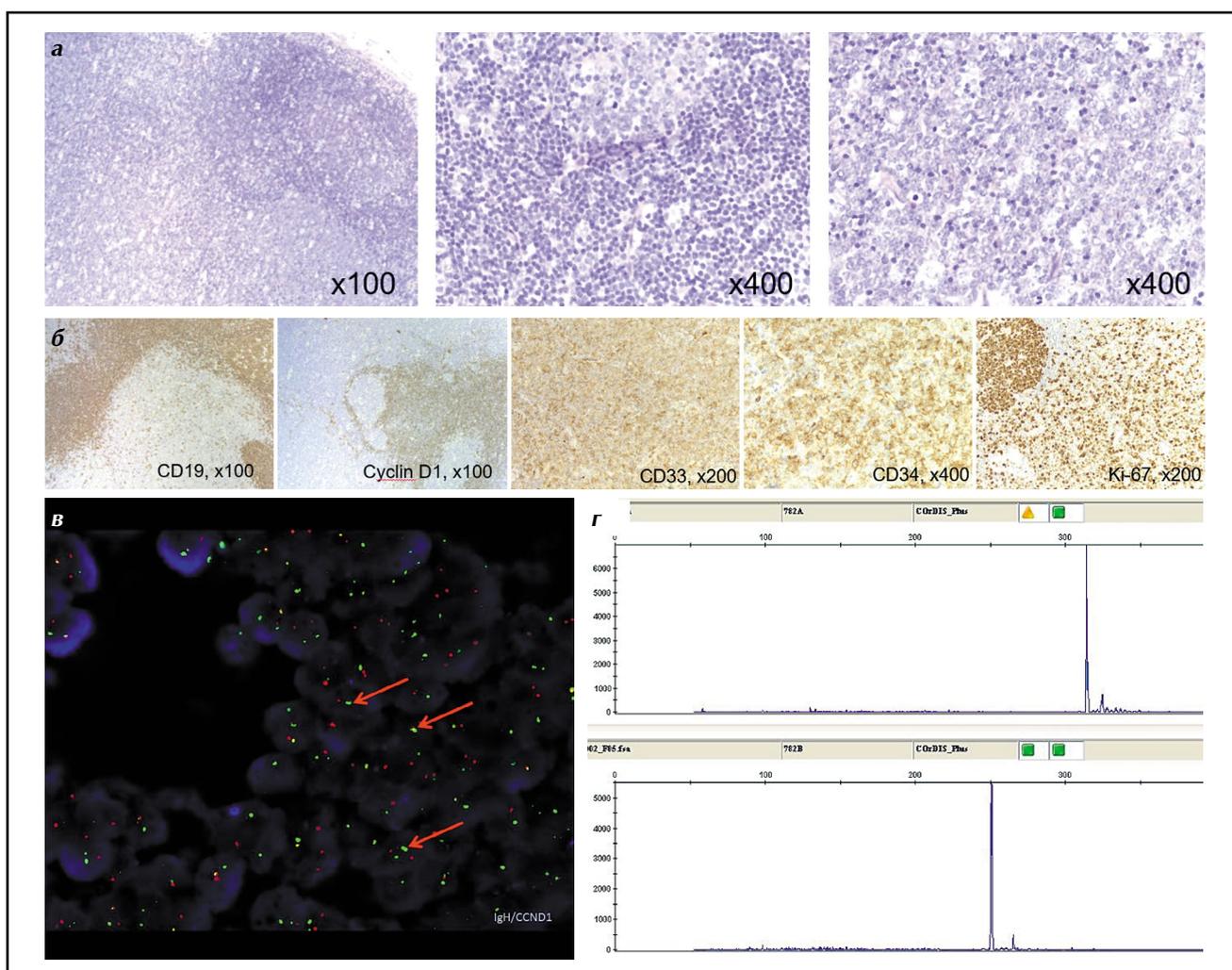


Рис. 1. Гистологическое, ИГХ, молекулярно-генетическое и FISH-исследования, которые демонстрируют первично-множественное опухолевое поражение МС и ЛКМЗ: а – гистологическое исследование ЛУ (окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$ – 400); б – ИГХ-окраска тканей ЛУ (использование антител к CD33, CD34, CD19, cyclin D1, Ki-67, $\times 100$ – 400); в – анализ клеток КМ с использованием FISH-исследования, ДНК-зонд на IG/CCND1; г – определение В-клеточной клоналности по перестройке генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов в биоптате ЛУ и пунктате КМ.

Fig. 1. Histological, immunohistochemistry, molecular-genetic and FISH examination, which demonstrate primary multiple tumor lesions of myeloid sarcoma and mantle cell lymphoma: а – histological examination of the lymph nodes – LN (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ – 400); б – IHC staining of the LN tissues (using antibodies to CD33, CD34, CD19, Cyclin D1, Ki-67, $\times 100$ – 400); в – analysis of bone marrow cells using FISH test, DNA probe for IG/CCND1; г – determination of B-cell clonality by rearrangement of genes of heavy and light chains of immunoglobulins in biopsy specimens of LN and BM punctate.

риальных ЛУ до 1,4 см, надключичного ЛУ слева до 2,7 см, по остальным ЛУ динамики не выявлено.

Выполнена биопсия надключичного ЛУ слева. При гистологическом и ИГХ-исследованиях сохранялась картина МС и ЛКМЗ. Однако в сравнении с предыдущим исследованием преобладал субстрат лимфомы над МС. При FISH-исследовании биоптата надключичного ЛУ в 80% клеток выявлена $t(11;14)$. В миелограмме бластные клетки составили 3,2%, лимфоциты были в пределах нормы. При ИФТ данных о вовлечении КМ при МС и ЛКМЗ не выявлено.

Учитывая преобладание лимфатического компонента в опухоли по данным гистологического и цитогенетического исследований биоптата ЛУ, принято решение о проведении химиотерапии по программе R-ЕРОСН (ритуксимаб,

этопозид, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, преднизолон), направленной в первую очередь на лечение ЛКМЗ.

С декабря 2015 по март 2016 г. суммарно проведено 4 курса R-ЕРОСН, с удовлетворительной переносимостью, без развития инфекционных осложнений. После 2-го курса при обследовании в миелограмме количество бластов составило 1,2%, данных о наличии субстрата миелоидного заболевания при ИФТ КМ не получено, В-клеточная клоналность в КМ также не выявлена. По данным инструментальных методов обследования: ранее увеличенные периферические, внутрибрюшные ЛУ размерами до 1 см, аваскулярные. Таким образом, констатирована полная клинико-гематологическая ремиссия заболевания.



Рис. 2. Кожная токсичность в виде эритемы и шелушения кожи ладоней после терапии цитарабином.

Fig. 2. Skin toxicity in the form of erythema and peeling skin on the palms after therapy with cytarabine.

Учитывая ПМО лимфоидной и миелоидной направленности, соматический статус пациентки, принято решение о проведении поддерживающей терапии в течение 2 лет по схеме для острых лимфобластных лейкозов (с включением метотрексата, винкристина, дексаметазона, меркаптопурина).

В апреле 2017 г. при обследовании в миелограмме выявлено 10% бластных клеток, при ИФТ в КМ выявлена популяция 9,3% бластов с фенотипом CD45+, CD34+, CD13+, CD33+, CD7+. При этом В-клеточная клональность в КМ не обнаружена, признаков ЛКМЗ при ИФТ и увеличения размеров и количества ЛУ не выявлено. Таким образом, констатирован поздний рецидив острого миелоидного лейкоза без признаков рецидива ЛКМЗ. Длительность ремиссии ПМО составила 15 мес.

При повторном цитологическом исследовании пункта КМ в апреле 2017 г. отмечалось увеличение бластов до 20%, которые по данным ИФТ имели миелоидную направленность (CD34+, CD7+, CD45+, CD38+, CD33+). С учетом возраста пациентки (старше 60 лет), высокой токсичности интенсивных схем химиотерапии на предыдущих этапах лечения, нарастания бластоза в КМ до 20% начата терапия малыми дозами цитарабина. С апреля по октябрь 2017 г. проводились курсы малыми дозами цитарабина. В результате терапии отмечалась стабилизация заболевания (цитопении не было, в КМ бластоз составлял 3–6%). В октябре 2017 г., спустя 3,5 года после начала инициальной терапии, наступила смерть пациентки в связи с развитием острого коронарного синдрома – инфаркта миокарда. Статус по ПМО на момент развития данного состояния неизвестен.

Обсуждение

Изучая сообщения о синхронном течении МС и лимфолифферативных заболеваний, нам удалось найти в литературе 3 случая. Одно из наблюдений представлено синхронной диагностикой острого монобластного лейкоза и ЛКМЗ, протекающих с поражением ЛУ и КМ [27]. Пациент

успешно получил 2 индукционных и 1 консолидирующий курс терапии цитарабином, даунорубицином и этопозидом, что привело к достижению полной ремиссии по двум новообразованиям на весь период наблюдения, который составил 8 мес. Дальнейшая судьба пациента неизвестна.

В другой работе описано выявление МС, протекающей с типичной для нее инверсией хромосомы 16, и лимфоцитарной лимфомы/В-клеточного хронического лимфолейкоза в одном ЛУ. У пациента 56 лет за 9 лет до диагностики ПМО подтвержден диагноз лимфоцитарной лимфомы/В-клеточного хронического лимфолейкоза, но не выполнялись расширенное ИГХ с включением миелоидных маркеров и цитогенетическое исследование. И только при подозрении на трансформацию в синдром Рихтера через 9 лет после первично установленного диагноза выполнены исследования, которые подтвердили наличие двух гемобластозов. Сложно в этой ситуации судить, первично ли были обе опухоли или МС возникла позже, что проявилось ростом пораженных ЛУ. Тактика терапии и клиническое течение заболевания в статье не описаны [28].

Другой случай синхронного выявления МС и рецидива лимфомы Ходжкина с вовлечением медиастинальных ЛУ описан в 2013 г., но также представлены лишь особенности диагностики данного заболевания [29]. Таким образом, в трех описанных литературных случаях не сообщается о тактике терапии и продолжительности жизни пациентов после диагностики заболевания. Данные об общей выживаемости пациентов с МС в литературе ограничены. Роль трансплантации КМ в лечении МС также изучена недостаточно. Но в большинстве наблюдений, в которых применялась трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ), показано увеличение общей выживаемости пациентов в сравнении с теми, которым трансплантация не выполнялась [30].

Описанное нами наблюдение подтверждает, что диагностика ПМО (МС в сочетании с ЛКМЗ) оказалась возможной благодаря использованию широкого спектра современных методов: расширенное ИГХ-исследование, FISH-исследование, позволившее выявить специфическую транслокацию t(11:14) в опухолевых клетках ЛУ; определение В-клеточной клональности в биоптате ЛУ и пунктате КМ с помощью молекулярного метода; ИФТ клеток КМ, которое позволило выявить небольшую популяцию опухолевых клеток и во время терапии мониторировать их персистенцию. При этом гетерогенность происхождения двух выявленных новообразований вызывает большие трудности в выборе адекватной тактики терапии, учитывая различные ведущие механизмы развития заболеваний. На сегодняшний день не разработано единого подхода к лечению сочетанных опухолей лимфоидной и миелоидной природы, в том числе комбинации химиотерапевтических препаратов, используемых в лечении одновременно МС и ЛКМЗ. Возможным общим подходом является применение высоких доз цитарабина, но такая схема вызывает высокую токсичность и мало применима у пациентов старше 60 лет. Интенсификация проводимой терапии с последующей алло-ТКМ могла бы быть рассмотрена для достижения долгосрочной стойкой ремиссии, однако это было не выполнимо у описанной нами пациентки ввиду возраста старше 60 лет, накопленной токсичности при выполнении стандартных схем терапии и развития гипоплазии кроветворения после завершения индукционной терапии по схеме «7+3». Учитывая невозможность выполнения алло-ТКМ, решено проводить поддерживающую терапию в связи с высоким риском рецидива. При этом выбор поддерживающей терапии основан на том, что она должна

работать при опухоли как лимфатической, так и миелоидной направленности, в связи с чем выбрана схема для острых лимфобластных лейкозов. С учетом рецидива через 12 мес после достигнутой ремиссии сложно судить о правильности выбора схемы поддерживающей терапии.

Однако, несмотря на рецидив МС с прогрессией в ОМЛ на фоне достигнутой и сохраняющейся ремиссии ЛКМЗ, результаты проводимой последовательной терапии позволили достичь полной ремиссии по обоим заболеваниям на срок 15 мес, а продолжительность жизни составила 3,5 года, что является весьма обнадеживающим результатом даже при изолированной МС. Необходимо также отметить, что смерть пациентки наступила от сердечно-сосудистой патологии в отсутствие достоверной связи с прогрессией основного заболевания.

Заключение

Интерес описанного случая представляет наличие одновременно двух типов злокачественных новообразо-

ваний как в ЛУ, так и в КМ, одним из которых является редкая опухоль – МС. Несмотря на большое количество диагностических ошибок при установлении диагноза МС, идентифицировать ПМО удалось только благодаря комплексному подходу с использованием современных методов диагностики, таких как гистологическое, ИГХ, молекулярно-генетическое исследования и ИФТ. Использование протоколов химиотерапии для лечения МС и ОМЛ с дальнейшим переходом на режим терапии, применяемый для лечения лимфопролиферативных заболеваний в нашем центре, позволило достичь полной клинико-гематологической ремиссии ПМО. Учитывая редкость данной патологии, разработка единого протокола лечения крайне затруднительна и описание таких случаев в литературе имеет важное значение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

Алло-ТКМ – трансплантация аллогенного костного мозга
ИГХ – иммуногистохимический
ИФТ – иммунофенотипирование
КМ – костный мозг
КТ – компьютерная томография
ЛКМЗ – лимфома из клеток мантийной зоны
ЛУ – лимфатический узел

МС – миелоидная саркома
МТА – миелотоксический агранулоцитоз
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ПМО – первично-множественная опухоль
CD – cluster of differentiation
FISH – Fluorescence in situ hybridization

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Billroth T, Reimer G. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch für Studierende und Ärzte, 14. 1889.
- Bittorf B, Kessler H, Merkel S, et al. Multiple primary malignancies: An epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(3):302-13. DOI:10.1053/ejso.2001.1112
- Das S. Synchronous and Metachronous Cancers: An Update. *Ann Clin Case Rep*. 2017;1388:33. DOI: 10.1159/000507433
- Bittorf B, Kessler H, Merkel S, et al. Multiple primary malignancies: an epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(3):302-13. DOI:10.1053/ejso.2001.1112
- Crail HW. Multiple primary malignancies arising in the rectum, brain, and thyroid; report of a case. *U S Nav Med Bull*. 1949;49(1):123-8.
- Noh SK, Yoon JY, Ryoo UN, et al. A case report of quadruple cancer in a single patient including the breast, rectum, ovary, and endometrium. *J Gynecol Oncol*. 2008;19(4):265-9. DOI:10.3802/jgo.2008.19.4.265
- Németh Z, Czigner J, Iván L, et al. Quadruple cancer, including triple cancers in the head and neck region. *Neoplasma*. 2002;49(6):412-4. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12584590>. Accessed: 23.06.21
- Sumoza LD, Messinger M, Sumoza P, et al. Concurrent Tumors in Patients with Hematologic Malignancies. *Blood*. 2014;124(21):5997. DOI:10.1182/blood.v124.21.5997.5997
- Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневецкий В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2015;6:93-102. Режим доступа: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/167/168>. Ссылка активна на 23.06.21 [Stepanova YuA, Kalinin DV, Vishnevsky VA. Multiple Primary Neoplasms (Literature Review). *Medical Visualization*. 2015;6:93-102. Available at: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/167/168>. Accessed: 23.06.21 (in Russian)].
- Breccia M, Alimena G. Isolated myeloid sarcoma without bone marrow involvement. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(1):66-7.
- Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43. DOI:10.1182/blood-2011-04-347872
- Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Estey E, et al. Outcome in patients with nonleukemic granulocytic sarcoma treated with chemotherapy with or without radiotherapy. *Leukemia*. 2003;17(6):1100-3. DOI:10.1038/sj.leu.2402958
- Chan JK, Lau WH, Saw D. Extradural granulocytic sarcoma of the spine: a unique case of long survival after local therapy. *Am J Hematol*. 1986;22(4):439-41. DOI:10.1002/ajh.2830220415
- Гаврилина О.А., Барях Е.А., Паровичникова Е.Н., и др. Миелоидная саркома тонкой кишки с инверсией 16-й хромосомы: описание 3 клинических случаев. *Терапевтический архив*. 2014;86(7):85-92. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31558>. Ссылка активна на 23.06.21 [Gavrilina OA, Bariakh EA, Parovichnikova EN, et al. Myeloid sarcoma of the small intestine with inversion of the 16th chromosome: description of 3 clinical cases. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(7):85-92. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31558>. Accessed: 23.06.21 (in Russian)].
- Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol*. 1995;13:1800-16. DOI:10.1200/jco.1995.13.7.1800
- 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
- Banik S, Grech AB, Eyden BP. Granulocytic sarcoma of the cervix: an immunohistochemical, histochemical, and ultrastructural study. *J Clin Pathol*. 1989;42:483-8. DOI:10.1136/jcp.42.5.483
- Astall E, Yarranton H, Arno J, Marcus R. Granulocytic sarcoma preceding AML M0 and the diagnostic value of CD34. *J Clin Pathol*. 1999;52(9):705-7. DOI:10.1136/jcp.52.9.705
- A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma classification project. *Blood*. 1997;89(11):3909-18. DOI:10.1182/blood.V89.11.3909

20. Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol*. 2005;131(1):29-38. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x
21. Samaha H, Dumontet C, Ketterer N, et al. Mantle cell lymphoma: a retrospective study of 121 cases. *Leukemia*. 1998;12(8):1281-7. DOI:10.1038/sj.leu.2401121
22. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemaster FB, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003;97(3):586-91. DOI:10.1002/cncr.11096
23. Swerdlow SH, E Campo, SA Pileri, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO Classification of Tumours Online. 2008:439. Available at: https://www.researchgate.net/publication/215837883_WHO_Classification_of_Tumours_of_the_Haematopoietic_and_Lymphoid_Tissues. Accessed: 23.06.21
24. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2003;3(2):185-97. DOI:10.1016/s1535-6108(03)00028-x
25. Fernández V, Salameo O, Espinet B, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010;70(4):1408-18. DOI:10.1158/0008-5472.can-09-3419
26. Королева Д.А., Габеева Н.Г., Кузьмина Л.А., и др. Негативное влияние мутаций в гене TP53 на эффективность терапии лимфомы из клеток мантии. Промежуточные результаты протокола «ЛКМ-2016». *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(3):256-73 [Koroleva DA, Gabeeva NG, Kuzmina LA, et al. Negative impact of the TP53 gene mutations on the efficacy of the therapy of mantle cell lymphoma. interim results of the mcl-2016 protocol. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2019;64(3):256-73 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2019-64-3-256-273
27. Pawarode A, Baer MR, Padmanabhan S, et al. Simultaneous presentation of acute monoblastic leukemia and mantle cell lymphoma: case report and review of the literature. *Leuk lymphoma*. 2005;46(12):1813-8. DOI:10.1080/10428190500244258
28. Li S, Mann KP, Holden JT. Composite small lymphocytic lymphoma and extra-medullary myeloid tumor: a potential diagnostic pitfall. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1(1):91-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2480536>. Accessed: 23.06.21
29. Paessler M, Choi J. Relapsed nodular sclerosis Hodgkin lymphoma and therapy-related myeloid sarcoma in a mediastinal mass. *Blood*. 2014;123(9):1291. DOI:10.1182/blood-2013-11-539890
30. Chevallier P, Labopin M, Cornelissen JJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-SCT) for Isolated and Leukemic Myeloid Sarcoma (GS): a Survey on Behalf of the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of EBMT. *Blood*. 2010;116(21):4558-8. DOI:10.1182/blood.v116.21.4558.4558

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.04.2021

