

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-28-34>

# Диагностика миелодиспластических синдромов после цитотоксической терапии острого миелоидного лейкоза в эру молекулярных исследований, трудности стратификации риска и выбора терапии: первое отечественное описание клинического случая и обзор литературы

А.Д. Ширин<sup>1</sup>, А.С. Антипова<sup>1</sup>, О.Ю. Баранова<sup>1,2</sup>, А.М. Ибрагимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1А

**Контакты:** Антон Дмитриевич Ширин [shirin-anton@mail.ru](mailto:shirin-anton@mail.ru)

Диагностика вторичных миелоидных неоплазий (миелоидных неоплазий, связанных с предшествующей терапией), ассоциированных с лечением солидных опухолей, в большинстве случаев не связана с существенными трудностями. Проблему составляет диагностика вторичных миелодиспластических синдромов после лечения острых миелоидных лейкозов. Сложность ранней диагностики вторичных миелодиспластических синдромов обусловлена разграничением этой нозологии и раннего рецидива предшествующего острого миелоидного лейкоза и, как следствие, трудностями прогноза и стратификации риска для выбора лечения. Актуальность этой проблемы объясняется редкими описаниями подобных наблюдений. Диагностика вторичного миелодиспластического синдрома, по нашему мнению, может быть основана на отсутствии клональной связи опухолевого клона при молекулярном исследовании с 1-м (предшествующим) заболеванием. В настоящей публикации мы приводим первое отечественное описание клинического случая миелодиспластического синдрома, диагностированного после химиотерапии острого миелоидного лейкоза, основываясь на различиях в цитоморфологии, иммунофенотипировании и молекулярном исследовании. Мы трактовали прогноз как благоприятный и назначили соответствующее лечение.

**Ключевые слова:** миелоидные неоплазии, вторичный миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз, молекулярное исследование, прогноз

**Для цитирования:** Ширин А.Д., Антипова А.С., Баранова О.Ю., Ибрагимов А.М. Диагностика миелодиспластических синдромов после цитотоксической терапии острого миелоидного лейкоза в эру молекулярных исследований, трудности стратификации риска и выбора терапии: первое отечественное описание клинического случая и обзор литературы. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(4):28–34. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-28-34>

## Diagnosis of myelodysplastic syndromes after cytotoxic therapy for acute myeloid leukemia in the era of molecular research, difficulties in risk stratification and choice of therapy: The first domestic case report and literature review

Anton D. Shirin<sup>1</sup>, Alina S. Antipova<sup>1</sup>, Olga Yu. Baranova<sup>1,2</sup>, Aidemir M. Ibragimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1A Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Anton Dmitrievich Shirin [shirin-anton@mail.ru](mailto:shirin-anton@mail.ru)

Diagnosis of secondary myeloid neoplasms (therapy-related myeloid neoplasms) associated with therapy of solid tumors, in most cases, is not associated with significant difficulties. The problem is the diagnosis of secondary myelodysplastic syndromes after the treatment of acute myeloid leukaemias. The complexity of early diagnosis of secondary myelodysplastic syndromes is due to the differentiation of this nosology and the early recurrence of previous acute myeloid leukemia and, as a result, the difficulties of prognosis and risk stratification for therapeutic management. The relevance of this problem is explained by the rare case reports. Making the diagnosis of secondary myelodysplastic syndrome, in our opinion, can be based on the absence of a connection of cancer cell clone with the first (previous) disease in a molecular study. In this publication, we describe the first domestic case report of myelodysplastic syndrome diagnosed after chemotherapy for acute myeloid leukemia, based on differences in cytomorphology, immunophenotyping and molecular research. We interpreted the prognosis as favorable and prescribed appropriate treatment.

**Keywords:** myeloid neoplasia, secondary myelodysplastic syndrome, acute myeloid leukemia, molecular study, prognosis

**For citation:** Shirin A.D., Antipova A.S., Baranova O.Yu., Ibragimov A.M. Diagnosis of myelodysplastic syndromes after cytotoxic therapy for acute myeloid leukemia in the era of molecular research, difficulties in risk stratification and choice of therapy: The first domestic case report and literature review *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(4):28–34. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-4-28-34>

## Введение

Диагностика миелодиспластических синдромов (МДС), связанных с предшествующей противоопухолевой терапией солидных опухолей, в большинстве случаев не связана с существенными трудностями. Проблему составляет диагностика вторичных МДС (ВМДС), связанных с предшествующей терапией, после лечения острых миелоидных лейкозов (ОМЛ). Сложность ранней диагностики ВМДС обусловлена разграничением этой нозологии и рецидива ОМЛ и, как следствие, — отнесением больного к той или иной группе риска (стратификация риска) для выбора лечения.

Имеются описания ВМДС и вторичных ОМЛ (ВОМЛ) после предшествующего острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [1–3], вторичного ОЛЛ (ВОЛЛ) [4, 5], включая наблюдения ВОЛЛ после предшествующего лечения ОЛЛ и МДС [6, 7].

Описания вторичных миелоидных неоплазий (ВМН) после лечения ОМЛ практически не встречаются. В исследовании D. Martínez-Cuadrón [8] в группу с ВОМЛ включены пациенты:

- 1) с ОМЛ, возникшими из МДС;
- 2) ОМЛ, возникшими из миелодиспластических/миелопролиферативных неоплазий (МД/МПН);
- 3) ОМЛ, возникшими из МПН;
- 4) ОМЛ, возникшими после неоплазий без предшествующей химиотерапии/лучевой терапии;
- 5) ОМЛ, связанными с предшествующей терапией.

Некоторые исследователи включают в когорту пациентов с ВОМЛ больных с предшествующей апластической анемией и аутоиммунными заболеваниями (например, ревматоидным артритом, псориазом и пр.).

Прежде были опубликованы предложения по разграничению раннего рецидива ОЛЛ и ВОЛЛ. Так, J. Zuna и соавт. предлагают использовать следующие критерии: А — отсутствие связи между клональностью первичного ОЛЛ и ВОЛЛ; В — существенные изменения иммунофенотипа, существенные изменения кариотипа, появление или исчезновение слитного гена. По мнению исследователей, диагноз ВОЛЛ можно установить при наличии критерия А и по крайней мере 1 критерия В. Помимо этого, на ВОЛЛ указывает длительный срок между 1-м и 2-м заболеванием [6].

Однако в эру молекулярных исследований признак «существенные изменения кариотипа» может утрачивать значение. Диагноз ВОЛЛ следует ставить при отсутствии клональной связи с первым (предшествующим) заболеванием [9]. Возможно, эти принципы диагностики (диагностические признаки), в первую очередь генетические и молекулярно-генетические, могут быть применены и к ВМДС/ВОМЛ, поскольку они лежат в основе фенотипических характеристик опухоли, т. е. в основе фенотипических различий 1-го и 2-го заболеваний. С нашей точки зрения, особый акцент следует сделать на молекулярном исследовании (для выявления разных клонов опухолевых клеток) в случаях нормального кариотипа, как первичных МН, так и ВМДС. Кроме того, нужно принимать во внимание возможность формирования резистентности опухолевых клеток, которая развивается после использования химиопрепаратов (причем следует помнить о том, что «после» не означает «вследствие»).

В настоящей публикации приводим описание собственного клинического случая МДС, диагностированного после химиотерапии ОМЛ, основываясь

на различиях в цитоморфологии, иммунофенотипировании и молекулярном исследовании. В этом наблюдении мы трактовали прогноз как благоприятный и назначили соответствующее лечение.

### Клиническое наблюдение

**Больной А.**, 40 лет, находится под диспансерным наблюдением по поводу ОМЛ, с мутацией *CEBRA*, М1 — по франко-американско-британской (ФАБ) классификации ОМЛ. Состояние после 2 курсов индукции ремиссии «3 + 7» с августа по октябрь 2016 г. Клинико-гематологическая и молекулярная ремиссии. Состояние после 4 курсов *HiDas* с ноября 2016 г. по май 2017 г. — негативная ремиссия минимальной остаточной болезни. Диагностика и лечение проводились в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В феврале 2022 г. выявлена анемия. Общий клинический анализ крови от 21.03.2022: анемия (гемоглобин — 68 г/л, эритроциты —  $1,66 \times 10^{12}/л$ ), макроцитарная, гиперхромная. Число лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов находилось в пределах нормальных значений. Проводились гемотрансфузии эритроцитов не чаще 1 раза в 2 мес. При ультразвуковом исследовании: увеличение размеров печени и селезенки, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, хронический холецистит, хронический панкреатит.

При очередном обращении (март 2022 г.): клинические признаки анемии, другой патологии не выявлено. При эзофагогастродуоденоскопии (март 2022 г.) обнаружены очаговый антральный гастрит, множественные эпителиальные образования луковицы 12-перстной кишки. Важные диагностические параметры: общий клинический анализ крови от 25.02.2022: анемия (гемоглобин 83 г/л), макроцитарная, гиперхромная. Число лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов — в пределах нормальных значений.

Эндогенный эритропоэтин от 21.03.2022: 1250,00 мМЕ/мл (норма 2,59–18,50), ферритин от 21.04.2022: 528 мкг/л (норма 20–250) и трансферрин — 1,81 г/л (норма 2,15–3,66).

Аспират костного мозга (КМ) от 23.03.2022: нормоклеточный КМ, в гранулоцитарном ряду снижено число сегментоядерных нейтрофилов. Определяется выраженная дисплазия гранулоцитов. Эритроидный росток расширен. Дисплазия эритрокариоцитов. Число сидеробластов увеличено до 77 %, из них 63 % — кольцевые формы. Дисплазия мегакариоцитов: клетки с разъединенными ядрами, одноядерные формы. Число бластных клеток в КМ — 0,6 %.

Иммуногистохимическое исследование материала трепанобиопсии КМ от 24.03.2022: гиперклеточная гемопоэтическая ткань. Морфологические признаки выраженной гиперплазии эритроидного ростка со сдвигом созревания влево и признаками дисплазии. Бластные

формы экспрессируют CD71, гликофорин. Дисплазия клеток гранулоцитарного ростка не определяется, при реакции на антитела к миелопероксидазе определяются многочисленные бластные клетки. Количество мегакариоцитов повышено, клетки с признаками полиморфизма, встречаются гипобулярные формы. При реакции с анти-CD117/CD34 определяются позитивные бластные клетки. При реакции с анти-CD14 видны немногочисленные дискретно расположенные моноциты.

Цитогенетическое исследование клеток КМ методом G-дифференциального окрашивания (анализ 20 метафаз) от 28.03.2022: кариотип: 46, XY, нарушений не обнаружено.

Молекулярно-цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) 28.03.2022: *nuc ish (GATA2x2)*, (*MECOMx2*) [100], *nuc ish (5q31x2)*, (*5q33x2*) [100], *nuc ish (7q22x2)*, (*7q36x2*) [100], *nuc ish (XCE8x2)* [100], *nuc ish (20q12x2)* (*20q11x2*) [100], *nuc ish (TP53x2)* (*SE17x2*) [100]. В результате молекулярно-цитогенетического исследования нарушений не обнаружено.

Молекулярно-генетическое исследование клеток КМ: определение мутаций в полной последовательности гена *CEBRA* методом прямого секвенирования продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР) по Сэнгеру от 28.03.2022: мутации гена *CEBRA*, которые определялись ранее, не обнаружены.

В связи с выявлением кольцевых сидеробластов в аспирате КМ проводилось исследование мутаций гена *SF3B1*. Определение частых мутаций в гене *SF3B1* методом прямого секвенирования ПЦР-продуктов по Сэнгеру (анализ 14 и 15 экзонов) от 28.03.2022: в гене *SF3B1* обнаружена патогенная мутация *SF3B1:c.2098A>G* (p.Lys700Glu).

Таким образом, в марте 2022 г. у больного выявлены:

- клональное кроветворение миелоидной направленности, которое отсутствовало ранее (новая мутация — мутация гена *SF3B1*, сопряженная с МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС–КС–МЛД), при отсутствии ранее определявшейся мутации гена *CEBRA*);
- дисплазия клеток эритроидного ростка (кровь и КМ), дисплазия клеток мегакариоцитарного ростка (КМ), дисплазия гранулоцитов (КМ);
- гиперплазия КМ;
- нарушение гистоархитектоники КМ;
- нарушение обмена железа;
- повышение уровня эндогенного эритропоэтина.

Установлен диагноз: МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС–КС–МЛД) с мутацией *SF3B1*, связанный с предшествующим лечением ОМЛ ингибиторами топоизомеразы II (антрациклинами) 2 курса по схеме «3 + 7» (2016 г.) ОМЛ с мутацией *CEBRA* (вариант М1 по ФАБ-классификации). Хронический панкреатит и холецистит вне обострения, очаговый

антральный гастрит. Множественные полипы луковицы 12-перстной кишки.

Предпринята попытка отнесения больного в группу риска по шкалам IPSS (International Prognostic Scoring System — Международная числовая система оценки прогноза), WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System — Числовая система оценки прогноза, основанная на классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System — Пересмотренная международная числовая система оценки прогноза), MDAPSS (MD Anderson Prognostic Scoring System — Числовая система оценки прогноза MD Anderson). Согласно суммарному числу баллов пациент отнесен к группе принципиально благоприятного прогноза, несмотря на вторичный характер МДС.

Назначено: молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH для исключения аномалий хромосом 5 и 7), терапия для группы благоприятного прогноза (луспATERцепт, поскольку не ожидался эффект от эритропоэтинов), трансфузионная терапия по показаниям, контроль показателей обмена железа.

Через 6 мес после постановки диагноза ВМДС и через 2 мес лечения луспATERцептом (в сентябре 2022 г.) состояние больного принципиально не изменилось, кариотип 46,XY (20 метафаз), аномалии хромосом 5 и 7 не выявлено, транслокация с вовлечением гена *EVII* локуса 3q26 не обнаружена, уровень гемоглобина снизился до 59 г/л, эритроциты —  $1,52 \times 10^{12}/л$ , эндогенный эритропоэтин — 6400,00 мМ/мл, ферритин — менее 1000 нг/мл (увеличение выраженности цитопении, т. е. неудача лечения по критериям International Working Group 2006 г. при терапии луспATERцептом).

Принято решение прекратить терапию луспATERцептом, после контрольного морфологического исследования клеток КМ с цитогенетическим исследованием (для исключения прогрессирования) начать лечение следующего этапа. В другом лечебном учреждении назначены леналидомид 10 мг/кг с 1-го по 21-й день каждого месяца и деферазирокс по 14 мг/кг/сут (хотя общее число гемотрансфузий эритроцитов составило менее 20, уровень трансферрина не превышал 1000 нг/мл и нарушений биохимических показателей функции печени, поджелудочной железы не отмечено). Учитывая вторичный характер МДС, нами рекомендовано в перспективе рассматривать больного в качестве кандидата на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (осуществить поиск донора), продолжить трансфузионную терапию по показаниям, контролировать показатели обмена железа.

## Обсуждение

Большинство прогностических инструментов для МДС разработаны для пациентов с МДС *de novo* [10–12]. Исключением является MDAPSS [13].

Авторы MDAPSS проанализировали данные 1915 пациентов с МДС, включая больных хроническим миеломоноцитарным лейкозом с лейкоцитозом, ВМДС и МДС с предшествующей терапией. Только у 507 (26 %) пациентов был МДС *de novo* без предшествующей терапии, для которого может использоваться шкала IPSS. Критерии для включения в анализ были следующими: 1) возраст  $\geq 16$  лет; 2) подтвержденный диагноз МДС с  $< 30$  % бластных клеток. Многофакторный анализ неблагоприятных прогностических признаков в исследуемой группе выявил такие неблагоприятные независимые факторы, как неудовлетворительное общее состояние по шкале ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status Scale — Восточной кооперативной группы исследования рака), пожилой возраст, тромбоцитопения, анемия, увеличение количества бластных клеток КМ, лейкоцитоз (который встречается при хроническом миеломоноцитарном лейкозе), аномалии хромосомы 7 или сложные ( $\geq 3$ ) хромосомные аномалии, а также предшествующие гемотрансфузии эритроцитов и/или тромбоцитов. Новая прогностическая модель МДС позволила разделить пациентов на 4 группы (табл. 1, 2). Таким образом, исследователи предложили новую числовую модель оценки риска для пациентов с МДС и хроническим миеломоноцитарным лейкозом, которая повышает прогностическую ценность IPSS и применима ко всем пациентам, а не только с ПМДС, которые ранее не получали лечение.

Все эти данные диктуют необходимость подразделения пациентов с ВМДС на различные категории и группы риска [14].

Помимо аномалий хромосом 5 и 7, а также сложного кариотипа, неблагоприятным прогностическим значением обладает мутация гена TP53 [15]. В классификации ВОЗ 2022 г. [16] указывается на целесообразность замены термина «миелодиспластические синдромы» на термин «миелодиспластические неоплазии», а также возможность выделения отдельного варианта заболевания — МДС с малым числом бластных клеток и мутацией *SF3B1* (MDS-*SF3B1*). Для последнего характерно отсутствие делеции 5q, моносомии 7 или сложного кариотипа. Предлагается введение термина «миелоидные неоплазии (МДС, МД/МПН, ОМЛ) после цитотоксической терапии (МН-пЦТ, МН-рСТ)». К факторам, индуцирующим МН, отнесены ингибиторы PARP1 (poly-(ADP-ribose)polymerase — поли[АДФ-рибоза]-полимераза).

В классификации ВОЗ 2017 г. ВМДС объединены и классифицируются вместе как со связанными с предшествующей терапией ОМЛ, так и со связанными с предшествующей терапией МД/МПН в общую группу независимо от морфологических или прогностических особенностей. При анализе данных



Таблица 1. Оценка параметров МДС (0–15 баллов) [13]

Table 1. Myelodysplastic syndrome risk score (0–15 points) [13]

Прогностический фактор Prognostic factor	Баллы Points
Общее состояние $\geq 2$ Performance status $\geq 2$	2
<b>Возраст, лет</b> Age, years	
60–64	1
$\geq 65$	2
<b>Число тромбоцитов, <math>\times 10^9/\text{л}</math></b> Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	
$< 30$	3
30–49	2
50–199	1
Гемоглобин $< 120 \text{ г/л}$ Hemoglobin $< 120 \text{ g/L}$	2
<b>Число бластных клеток в костном мозге, %</b> Bone marrow blasts, %	
5–10	1
11–29	2
Число лейкоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$ White blood cells $> 20 \times 10^9/\text{L}$	2
Кариотип: аномалии хромосомы 7 или сложные ( $\geq 3$ ) аномалии Karyotype: chromosome 7 abnormality or complex ( $\geq 3$ ) abnormalities	3
Наличие предшествующих гемотрансфузий Prior transfusion, yes	1

2087 пациентов с ВМДС (кроме ряда случаев, включающих ВМДС из ОМЛ) из разных международных групп МДС обнаружено, что применение классификации ВОЗ 2017 г. для МДС *de novo* статистически значимо предсказывает время до трансформации и выживаемость. Результаты, касающиеся тщательно проанализированных цитогенетических данных, классификаций и прогностических оценок, подтвердили то, что ВМДС так же гетерогенны, как и МДС *de novo* и заслуживают такой же тщательной дифференциации в отношении риска [14].

Согласно этому исследованию в группе ВМДС чаще встречались пациенты с высоким (22 %) и очень высоким (31 %) риском по шкале IPSS-R. В то время как в группе МДС *de novo* их доля составила 14 и 12 % соответственно. Все классификации и прогностические системы были способны выделить группы риска в этой когорте ВМДС, хотя эффективность прогностических систем была ниже, чем в группе МДС *de novo*. Этот анализ данных показал оправданность отдельной классификации и прогностической оценки ВМДС.

Описания ВМДС и ВОМЛ после предшествующего ОМЛ встречаются редко. Так, при анализе мутаций в группе больных ВМДС/ВОМЛ ( $n = 38$ ) в исследование включен только 1 пациент с предшествующим ОМЛ [17]. В анализ ВМН пациенты с «рецидивом» МДС (ВМДС) после лечения ОМЛ или хронического миелопролиферативного заболевания обычно не включаются [18]. Из другого, более раннего, анализа исключены пациенты, у которых был «второй» ОМЛ, связанный с терапией «первого» ОМЛ (после ОМЛ в качестве первого заболевания), если кариотип исходного ОМЛ не отличался от ВОМЛ [19].

Таблица 2. Оценка ожидаемой общей выживаемости по суммарному числу баллов в группах риска [13]

Table 2. Estimated overall survival by prognostic scores [13]

Группа риска и баллы Risk group and points	Общая выживаемость Survival			
	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	Медиана, мес Median, months	Доля больных к 3 годам, % Share of patients by 3 years, %	Доля больных к 6 годам, % Share of patients by 6 years, %
<b>Группа низкого риска</b> Low-risk group				
0–4	157 (16)	54	63	38
<b>Группа промежуточного риска 1</b> Intermediate-1 risk group				
5	111 (12)	30	40	14
6	116 (12)	23	29	14

Окончание табл. 2

End of table 2

Группа риска и баллы Risk group and points	Общая выживаемость Survival			
	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	Медиана, мес Median, months	Доля больных к 3 годам, % Share of patients by 3 years, %	Доля больных к 6 годам, % Share of patients by 6 years, %
Группа промежуточного риска 2 Intermediate-2 risk group				
7	127 (13)	14	19	8
8	106 (11)	13	13	4
Группа высокого риска High-risk group				
9	97 (10)	10	10	2
≥10	244 (25)	5	2	0

### Закключение

Наличие как таковой ВМН не должно обуславливать заведомое отнесение пациента к группе неблагоприятного прогноза. Тактика выбора лечения должна основываться на прогностических признаках (особенно цитогенетических/молекулярно-генетических) ко времени постановки диагноза. Однако следует иметь в виду то, что предшествующее лечение может формировать рефрактерность к предлагаемой терапии, в рассматриваемом

случае — лечение цитарабином и антрациклинами (ингибиторами топоизомеразы II), а также помнить о том, что «вторичность» все же может иметь неблагоприятное значение. По этой причине больных с ВМДС (даже из группы благоприятного прогноза) следует рассматривать в качестве потенциальных кандидатов на аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Не исключена необходимость создания числовой прогностической модели для ВМДС.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Schmiegelow K., Levinsen M.F., Attarbaschi A. et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2469–76. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.0500. PMID: 23690411
- Pui C.H., Ribeiro R.C., Hancock M.L. et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325(24):1682–7. DOI: 10.1056/NEJM199112123252402
- Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2020;15(4):12–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17
- Makhacheva F.A., Valiev T.T. Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):12–7 (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17
- Khan S.R., Tariq M., Fayyaz S.M. et al. Lenalidomide induced secondary acute lymphoblastic leukemia in a multiple myeloma patient: A case-report. *Leuk Res Rep* 2022;17:100315. DOI: 10.1016/j.lrr.2022.100315
- Shivakumar R., Tan W., Wilding G.E. et al. Biologic features and treatment outcome of secondary acute lymphoblastic leukemia — A review of 101 cases. *Ann Oncol* 2008;19(9):1634–8. DOI: 10.1093/annonc/mdn182
- Zuna J., Cavé H., Eckert C. et al. Childhood secondary ALL after ALL treatment. *Leukemia* 2007;21(7):1431–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2404718
- Xie W., Chen Z., Wang S.A. et al. Lymphoblastic leukemia following myelodysplastic syndromes or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2019;60(12):2993–3001. DOI: 10.1080/10428194.2019.1605509
- Martínez-Cuadrón D., Megías-Vericat J.E., Serrano J. et al. Treatment patterns and outcomes of 2310 patients with secondary acute myeloid leukemia: A PETHEMA registry study. *Blood Adv* 2022;6(4):1278–95. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005335
- Szczepanski T., Willemse M.J., Kamps W.A. et al. Molecular discrimination between relapsed and secondary acute lymphoblastic leukemia: proposal for an easy strategy. *Med Pediatr Oncol* 2001;36(3):352–8. DOI: 10.1002/mpo.1085
- Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079–88. DOI: 10.1182/blood.V89.6.2079
- Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454–65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489

12. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A. et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007;25(23):3503–10. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5696
13. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer* 2008;113(6):1351–61. DOI: 10.1002/cncr.23697
14. Kuendgen A., Nomdedeu M., Tuechler H. et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification – an approach to classification of patients with t-MDS. *Leukemia* 2021;35(3):835–49. DOI: 10.1038/s41375-020-0917-7
15. Sangiorgio V., Calaminici M. Therapy related myeloid neoplasm (therapy related AML). PathologyOutlines.com website. Available at: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/bonemarrowneoplastictherapy.html>. Accessed: 25.10.2022.
16. Khoury J.D., Solary E., Abla O. et al. The 5<sup>th</sup> edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
17. Shih A.H., Chung S.S., Dolezal E.K. et al. Mutational analysis of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia. *Haematologica* 2013(7);98(6):908–12. DOI: 10.3324/haematol.2012.076729
18. Churpek J.E., Larson R.A. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26(4):309–17. DOI: 10.1016/j.beha.2013.09.001
19. Rowley J.D., Olney H.J. International workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: Overview report. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33(4):331–45. DOI: 10.1002/gcc.10040

#### Вклад авторов

А.Д. Ширин: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи;

А.С. Антипова: получение данных для анализа, окончательное одобрение рукописи;

О.Ю. Баранова: обзор публикаций по теме статьи, окончательное одобрение рукописи;

А.М. Ибрагимов: написание текста рукописи, окончательное одобрение рукописи.

#### Author's contributions

A.D. Shirin: obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, final approval of the manuscript;

A.S. Antipova: obtaining data for analysis, final approval of the manuscript;

O.Yu. Baranova: review of publications on the topic of the article, final approval of the manuscript;

A.M. Ibragimov: writing the text of the manuscript, final approval of the manuscript.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Ширин / A.D. Shirin: <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

А.С. Антипова / A.S. Antipova: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

О.Ю. Баранова / O.Yu. Baranova: <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

А.М. Ибрагимов / A.M. Ibragimov: <https://orcid.org/0000-0002-1229-6166>

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient signed the informed consent to participate in the study.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

Статья поступила: 02.11.2022. Принята в печать: 22.09.2023.

Article received: 02.11.2022. Accepted for publication: 22.09.2023.