

Персонализированная консолидирующая терапия венетоклаксом при вторичном остром миелоидном лейкозе у пациента после нейробластомы: успешный клинический случай

М.М. Антошин, В.В. Карташова, Е.В. Скоробогатова

РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Михаил Михайлович Антошин antoshin_m_m@rdkb.ru

Нейробластома (НБ) представляет собой новообразование эмбрионального генеза, возникающее из недифференцированных нейроэктодермальных клеток нервного гребня, которое нередко характеризуется высокоагрессивным злокачественным течением. Вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) после НБ — редкое и тяжелое осложнение терапии, характеризующееся химиорезистентностью и неблагоприятным прогнозом.

В статье представлен клинический случай успешного применения персонализированной консолидирующей терапии венетоклаксом в комбинации с 5-азациитидином у пациента с ОМЛ после лечения НБ. Несмотря на первично-рефрактерное течение ОМЛ и безуспешность стандартных схем терапии, применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора в сочетании с консолидирующей терапией, проведенной в посттрансплантационном периоде, позволило достичь стойкой ремиссии по двум онкологическим заболеваниям.

В статье также обсуждаются сложности лечения вторичного ОМЛ, включая химиорезистентность и высокий риск рецидива. Консолидирующая терапия на основе венетоклакса и гипометилирующих агентов является перспективным подходом для улучшения результатов лечения пациентов с вторичным ОМЛ после НБ, демонстрируя возможность достижения длительной ремиссии и удовлетворительный профиль безопасности.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, нейробластома, венетоклаксом, консолидирующая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Антошин М.М., Карташова В.В., Скоробогатова Е.В. Персонализированная консолидирующая терапия венетоклаксом при вторичном остром миелоидном лейкозе у пациента после нейробластомы: успешный клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):107–12.

Информация об авторах

М.М. Антошин: врач-гематолог, и.о. заведующего отделением гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: antoshin_m_m@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

В.В. Карташова: врач-детский онколог отделения гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: kartashovavalerija@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3260-3338>

Е.В. Скоробогатова: д.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Вклад авторов

М.М. Антошин: разработка концепции статьи, написание текста рукописи, составление резюме, научное и литературное редактирование статьи

В.В. Карташова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, регистрация, обработка и представление данных наблюдения за пациентом, написание текста рукописи

Е.В. Скоробогатова: научное и литературное редактирование статьи

Personalized consolidation therapy with venetoclax for secondary acute myeloblastic leukemia in a patient after neuroblastoma: a successful clinical case

M.M. Antoshin, V.V. Kartashova, E.V. Skorobogatova

Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Neuroblastoma (NB) is a malignant embryonic tumor arising from undifferentiated neuroectodermal cells of the neural crest, often exhibiting highly aggressive behavior. Secondary acute myeloid leukemia (AML) following NB is a rare and complex therapy-related complication characterized by chemoresistance and a poor prognosis.

This article presents a clinical case of successful personalized consolidation therapy with venetoclax in combination with 5-azacytidine in a patient with AML after NB treatment. Despite the primary refractory course of AML and the failure of standard therapeutic regimens, the use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a haploidentical donor, combined with consolidation therapy in the post-transplant period, enabled the achievement of sustained remission of both malignancies.

The article also discusses the challenges of treating secondary AML, including chemoresistance and the high risk of relapse. Consolidation therapy based on venetoclax and hypomethylating agents represents a promising approach to improving outcomes in patients with secondary AML after NB, offering the potential for long-term remission with a favorable safety profile.

Key words: acute myeloblastic leukemia, neuroblastoma, venetoclax, consolidation therapy, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Antoshin M.M., Kartashova V.V., Skorobogatova E.V. Personalized consolidation therapy with venetoclax for secondary acute myeloid leukemia in a patient after neuroblastoma: a successful clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):107–12.

Information about the authors

M.M. Antoshin: Hematologist, Acting Head of the Hematology and Chemotherapy Department No. 1 of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: antoshin_m_m@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6129-2647>

V.V. Kartashova: Pediatric Oncologist Hematology and Chemotherapy Department No. 1 of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: kartashovavalerija@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3260-3338>

E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-Reanimatologist, Head of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Authors' contributions

M.M. Antoshin: development of the article concept, writing the text of the article, composing a resume, scientific and literary editing of the article

V.V. Kartashova: article design development, review of publications on the topic of the article, registration, processing and presentation of patient observation data, writing the text of the article

E.V. Skorobogatova: scientific and literary editing of the article

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Актуальность

Нейробластома (НБ) — это злокачественная опухоль эмбрионального происхождения, происходящая из нейробластов нервного гребня и развивающаяся в процессе внутриутробного или раннего постнатального формирования симпатической нервной системы. Нейрогенные опухоли — наиболее часто встречающийся вид новообразований в детском возрасте, они составляют 8–10 % всех опухолевых заболеваний. Отличительной особенностью данной нозологии остается плюрализм клинических исходов: от спонтанной регрессии до инкурабельного течения, что привело к созданию сложной системы стратификации пациентов с множеством подкатегорий терапии. Около 37 % детей относятся к самой неблагоприятной — высокой группе риска [1]. Значимыми «генетическими красными флагами», определяющими дальнейшую терапию, являются амплификация гена *NMYC*, делеция короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 11, неблагоприятная роль которых заключается в предрасположенности к первичной химиорезистентности, а также стремительной диссеминации опухоли, что зачастую делает заболевание неизлечимым.

Общая 10-летняя выживаемость для НБ группы высокого риска в настоящее время увеличилась, но не превышает 30–40 % [1]. Низкая результативность лечения диктует необходимость использования агрессивных схем полихимиотерапии (ПХТ), хирургического лечения и/или лучевой терапии, иммунотерапии моноклональными анти-GD2-антителами.

Несмотря на значительные достижения в лечении НБ и повышение общей выживаемости, терапия, включающая высокие дозы алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II, препаратов платины, лучевую терапию, радиофармацевтические препараты, а также миелоаблативную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), может приводить к развитию вторичных

онкогематологических заболеваний. Развитие этих осложнений обусловлено комплексом факторов, включая истощение пула здоровых стволовых клеток под воздействием интенсивной химиотерапии (ХТ), что создает условия для клональной эволюции предшественников миелоидного ряда, устойчивых к апоптозу. Дополнительную роль играют мутации в генах *RUNX1*, *TP53*, *FLT3*, *EVII*, а также радиационное воздействие, индуцирующее генетические перестройки в стволовых клетках [2]. В результате дисрегуляции механизмов восстановления костного мозга (КМ) и накопления генетических аберраций создаются предпосылки для возникновения вторичных злокачественных заболеваний.

Одним из них является вторичный миелодиспластический синдром (МДС), который, в свою очередь, ассоциирован с высокими рисками трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [3]. Характерно, что трансформация в лейкемию, связанная с лечением, возникает в период от года до 5 лет (с общей медианой 24 мес) с момента верификации первичного онкологического диагноза [4].

Вторичная природа ОМЛ, предшествующая ХТ, а также молекулярно-генетические особенности предопределяют химиорефрактерное течение онкологического заболевания. По данным анализа базы Международной группы риска нейробластомы (INRG), среди 5987 пациентов, пролеченных в 1990–2010 гг., частота вторичных онкологических заболеваний составила 0,72 %, среди которых на долю ОМЛ пришлось 22,3 % ($n = 10$). В публикации В. Spitzer et al. приведены данные молекулярно-генетического исследования КМ 52 пациентов, перенесших НБ высокой группы риска, что общими для обеих нозологий являются перестройки *EVII*, *KMT2A*, аномалии хромосом 5, 7 или 17p [5].

В мировой литературе опубликованы единичные подобные клинические случаи, представляющие вторичный ОМЛ как заболевание с крайне неблагоприят-

ятным прогнозом и медианой общей выживаемости около 8 мес от момента постановки диагноза [2, 3, 6–8].

Описание клинического случая

В июле 2020 г. родители **пациента К.** обратили внимание на объемное образование в левой височной области. По поводу предъявляемых жалоб ребенок был комплексно обследован и на основании морфологического, иммуногистохимического, цитогенетического методов исследований был верифицирован диагноз: **НБ** забрюшинного пространства, 4-я стадия по INSS, с положительной амплификацией гена *N-MYC* (делеция 1p и 11q не выявлены), группа высокого риска, с метастатическим поражением костей черепа (теменной, височной и костей орбиты), двусторонним поражением мышц глаз, **КМ**.

Получал неоадьювантную специфическую терапию в соответствии с протоколом NB-2004, включающую в себя винкоалкалоиды, алкилирующие агенты, антрациклины, препараты платины, ингибиторы топоизомеразы II. По результатам контрольного обследования после блока N5 отмечались полный регресс выявленных метастатических очагов в головном мозге, санация **КМ** и уменьшение объема образования в забрюшинном пространстве.

В РДКБ пациенту был выполнен оперативный этап лечения в объеме лапароскопической туморадреналэктомии слева. По результатам гистологического исследования была верифицирована низкодифференцированная **НБ** с посттерапевтическим патоморфозом III степени. В качестве консолидирующей терапии пациенту была проведена высокодозная ПХТ (треосульфат 42 г/м², мелфалан 140 мг/м²) с реинфузией аутологичных периферических стволовых клеток крови. В дальнейшем ребенку была инициирована дифференцирующая терапия 13-цис-Ретиноевой кислотой в комбинации с использованием моноклональных анти-GD2-антител в объеме 9 и 5 курсов соответственно. В марте 2022 г. специальная терапия была завершена, по результатам комплексного обследования диагностирована ремиссия по основному заболеванию (рис. 1).

В дальнейшем пациент в декретированные сроки проходил обследование, однако при очередном скрининге в апреле 2023 г. в гемограмме выявлены анемия и тромбоцитопения. По результатам контрольной аспирации

онной биопсии **КМ** морфологически отмечалось повышение бластных клеток (до 10 % и 5,5 %) с нормальным кариотипом, у больного был заподозрен диагноз: вторичный МДС. Пациент находился под динамическим наблюдением специалистов по месту жительства, но в мае 2023 г. выявлена клональная эволюция бластных клеток с развитием вторичного МДС-ассоциированного ОМЛ (M5 по FAB). По результатам миелограммы у ребенка отмечалось нарастание бластных клеток (25,6 %, 18,2 %), при цитогенетическом исследовании выявлены делеция 6q, перестройка гена *ETV6*, моносомия 7. Таким образом, срок до развития вторичного ОМЛ составил 16 мес от полного завершения интенсивной части терапии в рамках протокола NB-2004 и 8 мес после полного завершения специфической терапии **НБ**, что соответствует литературным данным [4, 9].

С июля 2023 г. начата индукционная терапия, включающая цитарабин 100 мг/м² каждые 12 ч в течение 7 дней, митоксантрон 14 мг/м² каждые 24 ч в дни 2–4, этопозид 100 мг/м² каждые 24 ч в дни 5–7, по результатам которой клинико-гематологическая ремиссия оказалась не достигнута. При стандартном морфологическом исследовании опухолевые клетки составили 18 % и 22 % соответственно. Таким образом, было установлено первично-рефрактерное течение заболевания. Ввиду уникальной клинической истории пациента, характеризующейся возникновением двух онкологических заболеваний, проведено высокопроизводительное секвенирование ДНК (панель Pediatric oncopanel v.4.2), по результатам которого молекулярно-генетических факторов, влияющих на прогноз и объясняющих природу заболеваний не выявлено.

В качестве постиндукционной терапии проведен курс, основанный на комбинации высокодозного цитозара с антрациклином, состоящий из цитарабина 3000 мг/м² в дни 1–3, митоксантрона 10 мг/м² в дни 2–4. Тем не менее на 37-е сутки после завершения ПХТ по результатам микроскопии мазка периферической крови, на фоне сохраняющейся аплазии кроветворения были обнаружены бластные клетки, которые составляли до 10 %. В то же время при морфологическом исследовании аспирата **КМ** опухолевые клетки составили 17,6–18,8 % по точкам.

С учетом сохраняющегося опухолевого клона, отсутствия ответа на высокодозную терапию было принято решение о проведении двухфазного режима кондиционирования с последующей аллогенной ТГСК от гаплоидентичного донора (отца). Первая фаза включала в себя ПХТ с использованием цитарабина 2000 мг/м², флударабина 30 мг/м² на протяжении 5 дней. В миелоаблативный режим второй фазы кондиционирования входили треоосульфат 42 г/м² и мелфалан 140 мг/м². Наличие перестройки *ETV6* и низкая эффективность проводимой высокодозной терапии сподвигли эскалировать режим кондиционирования за счет 5-азациитидина в дозе 25 мг/сут подкожно в дни с –7-го по –4-й. 27.09.2023 выполнена трансфузия нативного **КМ**. Характеристики трансплантата на 1 кг массы тела пациента: NC – $6,2 \times 10^8$, CD34⁺ – $5,9 \times 10^6$, CD3⁺ – $0,7 \times 10^8$.

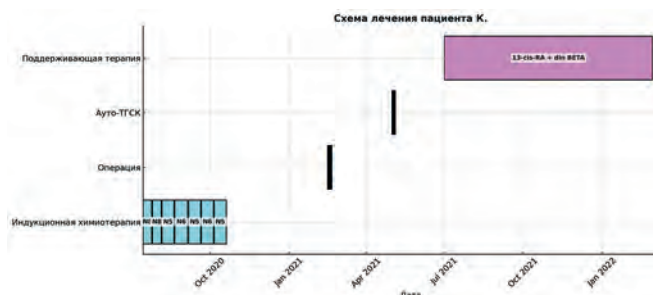


Рис. 1. Диаграмма Ганта, наглядно отражающая терапию пациента К. по протоколу NB-2004

Fig. 1. Gantt chart clearly illustrating the therapy of patient K. according to the NB-2004 protocol

Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась следующими препаратами: ритуксимаб в –1-й день, абатацепт в –1-й и +8-й дни, циклофосфамид по 50 мг/кг в дни +4, +5. В качестве базовой терапии был выбран руксо-литиниб, обладающий иммуносупрессивным действием и противоопухолевым эффектом, в том числе описанным в литературе при ОМЛ путем регуляции пути JAK-STAT [10, 11]. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием острой РТПХ I степени с изолированным поражением кожи. На +10-е сутки после ТГСК зафиксировано приживание мегакариоцитарного ростка, а на +17-е – приживание лейкоцитарного ростка.

По результатам контрольного обследования у ребенка на +30-е сутки впервые зафиксирована первая негативная клиничко-гематологическая ремиссия (минимальная резидуальная болезнь (МРБ)), перестроек гена ETV6 и моносомии 7 не обнаружено, гемопоэтический химеризм КМ – полностью донорский.

На +60-е и +100-е сутки от ТГСК отмечался смешанный химеризм с появлением собственных клеток по CD34 (4,3 % и 8,5 % соответственно для указанных сроков), цитогенетическое исследование в это время не выявляло молекулярных перестроек (моносомии 7 и гена ETV6).

Учитывая первично-рефрактерное течение заболевания, низкую чувствительность бластной популяции к ранее проведенной высокодозной терапии, вторичную природу процесса и крайне высокий риск рецидива, было принято решение о проведении дополнительных курсов консолидации ремиссии. Дополнительным аргументом

в пользу этого подхода стало удовлетворительное состояние пациента после ТГСК и сохранение стабильного соматического статуса.

Однако стоит отметить, что, по данным отечественной и зарубежной литературы, к моменту принятия решения не было накоплено достаточного опыта по применению поддерживающей терапии у столь юных пациентов, особенно учитывая наличие сложной сочетанной онкологической патологии. В данной ситуации в качестве постконсолидационной терапии использовался венетоклакс в комбинации с 5-азацитидином.

С марта 2024 г. пациенту было проведено 4 курса консолидирующей терапии, которая содержала 5-азацитидин в дозировке 25 мг, вводимый подкожно 1 раз в день на протяжении 4 дней, а также пероральный прием венетоклакса, дозировка которого составляла 360 мг/м² с редукцией дозы на фоне приема ингибиторов СYP3A4 (вориконазол). Между курсами терапии был предусмотрен перерыв длительностью 14 дней, что позволяло уменьшить риск возможных осложнений (рис. 2).

Наблюдаемые осложнения включали в себя миелотоксичность I–II степени, которая потребовала короткой паузы в терапии продолжительностью менее недели, и инфекционные осложнения в виде орофарингеального кандидоза, не потребовавшие системной терапии.

В декретированные сроки проведено комплексное обследование, согласно которому у ребенка сохраняется полная клиничко-гематологическая МРБ-негативная ремиссия ОМЛ. После ТГСК период наблюдения на момент публикации составляет 18 мес. Также проводится скрининг в целях контроля статуса по НБ, подтверждающий сохраняющуюся ремиссию заболевания,

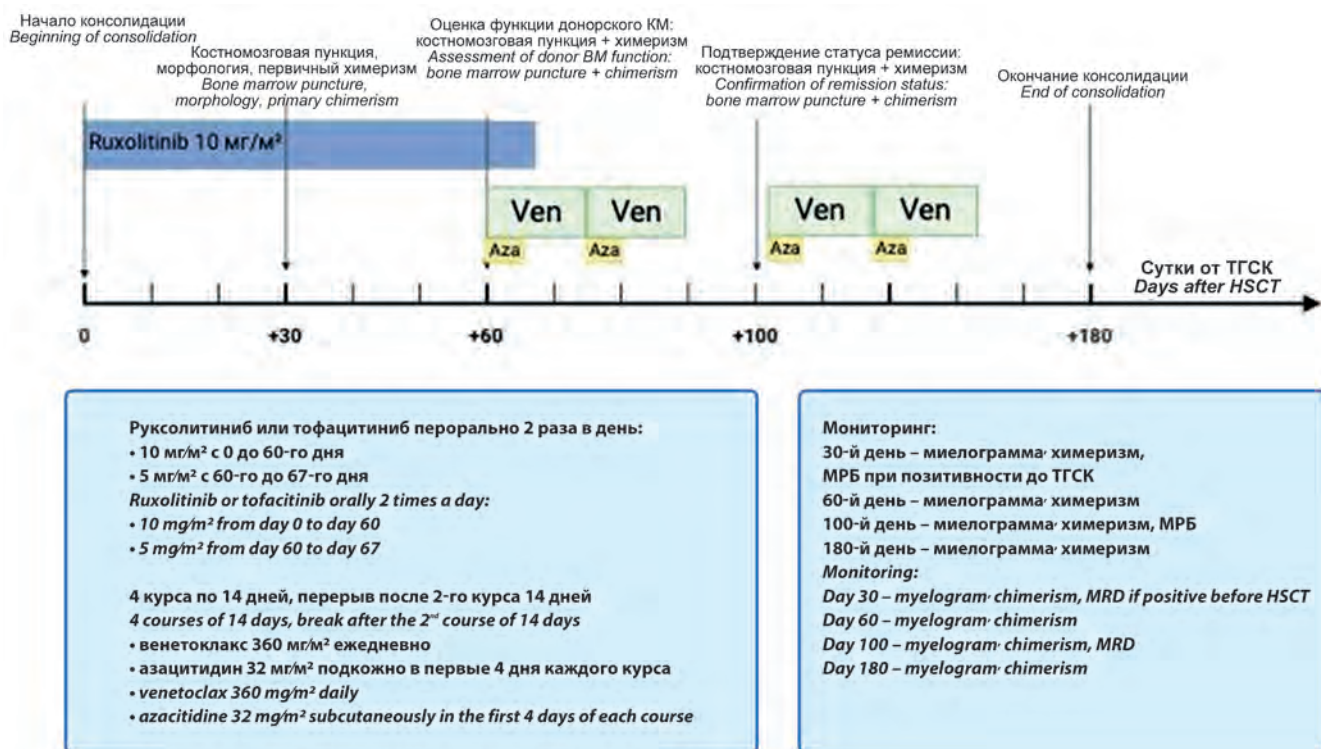


Рис. 2. Схема консолидирующей терапии

Fig. 2. Consolidation therapy regimen

которая на настоящий момент составляет 33 мес от окончания комбинированной терапии.

Таким образом, использованная схема консолидирующей терапии у ребенка привела к стойкой ремиссии по двум онкологическим заболеваниям. Пациент К. остается в удовлетворительном соматическом статусе, без признаков РТПХ и побочных эффектов от проведенной комплексной терапии.

Обсуждение

Интенсификация схем лечения онкологических заболеваний за счет комбинаций высоких доз алкилирующих агентов, ингибиторов топоизомеразы II и антрациклинов значимо повысила выживаемость, но вместе с тем привела к увеличению риска вторичных онкологических заболеваний, которые закономерно характеризуются сниженной чувствительностью к стандартным схемам терапии, что описано в мировой литературе и наглядно продемонстрировано в нашей статье.

Наблюдаемое в данном клиническом случае крайне агрессивное течение ОМЛ, обладающего абсолютной химиорефрактерностью, в том числе и к высокодозным схемам терапии, безусловно, являлось предиктором высочайшего риска рецидива острого лейкоза. Опубликованные данные свидетельствуют о высокой летальности данной группы пациентов уже на начальных этапах лечения или низкой продолжительности жизни после его завершения [2, 3, 6], что обуславливало необходимость поиска дополнительных терапевтических решений после проведения аллогенной ТГСК в надежде консолидировать ремиссию и повысить шансы на безрецидивную выживаемость.

Ограниченная возможность дальнейшей эскалации интенсивности высокодозных схем терапии исторически сподвигла к попыткам интегрировать поддерживающую терапию в протоколы лечения.

Первоначальные попытки внедрения поддерживающей терапии были предприняты протокольной группой AML-BFM 83 и включали курсы цитарабина, 6-меркаптопурина и доксорубина. Однако более поздние исследования показали отсутствие преимущества поддерживающей терапии, а также развитие в последующем рефрактерности к проводимой более интенсивной терапии [12–14].

Более обнадеживающие результаты получены после широкого внедрения в клиническую практику таргетных препаратов (например, FLT3) и моноклональных антител, чье применение резко ограничено наличием терапевтической мишени и не подходит для массового использования. Проводились успешные попытки применения клеточной терапии, такой как донорские лимфоциты, но этот метод имеет ряд существенных ограничений: невозможность стандартизации, высокий риск иммунологических осложнений и низкая результативность терапии при наличии МРБ.

За последние годы ингибитор BCL-2 венетоклакс стал эффективной терапевтической опцией для пациентов, которым не показаны высокодозные курсы ХТ. По данным портала clinicaltrials.gov, в настоящее время проводится не менее 300 клинических исследований по использованию венетоклакса в различных комбинациях при ОМЛ. Его высокий терапевтический потенциал привел к расширению спектра применения. Схемы лечения, основанные на комбинации антагониста рецептора BCL-2 и гипометилирующих агентов, активно применяются в качестве альтернативы для пациентов с продвинутыми или осложненными формами заболевания, а также у тех, кому противопоказано проведение высокодозных схем терапии.

Наш собственный опыт применения венетоклакс-содержащих схем терапии у пациентов после ТГСК продемонстрировал ограниченную эффективность при применении на этапе появления детектируемой МРБ или при лечении рецидивов. Учитывая неблагоприятный прогноз, резистентность к стандартной терапии, а также отсутствие альтернативных куративных опций в случае развития рецидива, это сподвигло нас к проведению представленной схемы консолидирующей терапии, не дожидаясь прогрессирования заболевания.

После завершения мультифазного лечения, включающего высокодозную ПХТ и двухэтапное кондиционирование с последующей гаплоидентичной трансплантацией, достигнутой МРБ-негативной ремиссии, был разработан индивидуальный протокол консолидирующей терапии с учетом крайне неблагоприятного прогноза и минимальных возможностей при развитии рецидива. Данный метод посттрансплантационной консолидации ремиссии продемонстрировал удовлетворительную переносимость и обеспечил достижение устойчивой ремиссии в долгосрочной перспективе.

Заключение

Лечение данной категории пациентов остается сложной задачей из-за предшествующей миелотоксической нагрузки при лечении НБ, генетически детерминированной или приобретенной химиорезистентности, а также высокого риска серьезных инфекционных осложнений. Тем не менее представленный клинический случай демонстрирует возможность достижения и закрепления ремиссии через проведение консолидирующей терапии, основанной на комбинации венетоклакса и гипометилирующих агентов.

Эта комбинированная стратегия не только поддерживает терапевтический эффект, но и хорошо переносится пациентами, обладает удовлетворительным профилем безопасности, способствуя долгосрочному «консервированию» ремиссии. Оценка клинической эффективности и безопасности данной комбинации, адаптированной к уникальным характеристикам нашего больного, подтвердила ее ценность в сни-

жении риска рецидива и повышении вероятности достижения стойкой ремиссии и требует дальнейшего изучения.

Настоящее исследование подчеркивает необходимость разработки новых консолидирующих стратегий для пациентов с осложненным ОМЛ.

Венетоклакс в комбинации с гипометилирующими агентами продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и возможность длительного контроля заболевания. Дальнейшие исследования необходимы для оптимизации дозирования и оценки отдаленной эффективности данного подхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Berthold F, Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs*. 2017;19(6):577–93. doi: 10.1007/s40272-017-0251-3.
- Zhang X. EVI1 Disruption Post Neuroblastoma Treatment: A Case Analysis of Treatment-Associated Acute Myeloid Leukemia in a Pediatric Patient. *Case Rep Oncol*. 2023;16(1):893–9. doi: 10.1159/000533571.
- Kushner B.H., Cheung N.K., Kramer K., Heller G., Jhanwar S.C. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan–Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol*. 1998;16(12):3880–9. doi: 10.1200/JCO.1998.16.12.3880.
- Vyas C., Jain S., Kapoor G. Therapy Related AML/MDS Following Treatment for Childhood Cancer: Experience from a Tertiary Care Centre in North India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018;34(1):78–82. doi: 10.1007/s12288-017-0840-x.
- Spitzer B., Rutherford K.D., Gundem G., McGovern E.M., Millard N.E., Arango Ossa J.E., Cheung I.Y., Gao T., Levine M.F., Zhang Y., Medina-Martínez J.S., Feng Y., Ptashkin R.N., Bolton K.L., Farnoud N., Zhou Y., Patel M.A., Asimomitis G., Cobbs C.C., Mohibullah N., Huberman K.H., Arcilla M.E., Kushner B.H., Modak S., Kung A.L., Zehir A., Levine R.L., Armstrong S.A., Cheung N.K.V., Papaemmanuil E. Bone Marrow Surveillance of Pediatric Cancer Survivors Identifies Clones that Predict Therapy-Related Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2022;28(8):1614–27. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2451.
- Farhi D.C., Odell C.A., Shurin S.B. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after treatment for solid tumors of childhood. *Am J Clin Pathol*. 1993;100(3):270–5. doi: 10.1093/ajcp/100.3.270.
- Whittle S.B., Punia J.N., López-Terrada D., Gaikwad A., Hampton O.A., Heczey A. Therapy-related Acute Leukemia With Mixed Phenotype and Novel t(1:6)(q25;p23) After Treatment for High-risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(8):e486–8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000956.
- Fabozzi F., Carrozzo R., Lodi M., Di Giannatale A., Cipri S., Rosignoli C., Giovannoni I., Stracuzzi A., Rizza T., Montante C., Agolini E., Di Nottia M., Galaverna F., Del Baldo G., Del Bufalo F., Mastronuzzi A., De Ioris M.A. Case report: A safeguard in the sea of variants of uncertain significance: a case study on child with high risk neuroblastoma and acute myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2024;13:1324013. doi: 10.3389/fonc.2023.1324013.
- Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Qin L.X., Yataghena K., Jhanwar S.C., Cheung N.K. Reduced risk of secondary leukemia with fewer cycles of dose-intensive induction chemotherapy in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(1):17–22. doi: 10.1002/pbc.21931.
- Michmerhuizen N.L., Klco J.M., Mullighan C.G. Mechanistic insights and potential therapeutic approaches for NUP98-rearranged hematologic malignancies. *Blood*. 2020;136(20):2275–89. doi: 10.1182/blood.2020007093.
- Fan S., Huo W.X., Yang Y., Shen M.Z., Mo X.D. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:954268. doi: 10.3389/fimmu.2022.954268.
- Creutzig U., Zimmermann M., Ritter J., Reinhardt D., Hermann J., Henze G., Jürgens H., Kabisch H., Reiter A., Riehm H., Gadner H., Schellong G. Treatment strategies and long-term results in paediatric patients treated in four consecutive AML-BFM trials. *Leukemia*. 2005;19(12):2030–42. doi: 10.1038/sj.leu.2403920.
- Senapati J., Kadia T.M., Ravandi F. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: advances and controversies. *Haematologica*. 2023;108(9):2289–304. doi: 10.3324/haematol.2022.281810.
- Sievers E.L., Lange B.J., Sondel P.M., Krailo M.D., Gan J., Tjoa T., Liu-Mares W., Feig S.A. Children's cancer group trials of interleukin-2 therapy to prevent relapse of acute myelogenous leukemia. *Cancer J Sci Am*. 2000;6 Suppl 1:S39–44. PMID: 10685657.

Статья поступила в редакцию: 07.03.2025. Принята в печать: 20.06.2025.

Article was received by the editorial staff: 07.03.2025. Accepted for publication: 20.06.2025.