

急性早幼粒细胞白血病治疗相关性髓系肿瘤四例报告并文献复习

王哲 徐梅珍 陈云飞 薛峰 张磊 胡依民 李承文 李尚珠
王建祥 秘营昌

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:秘营昌,Email:yhmi@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨急性早幼粒细胞白血病(APL)患者继发治疗相关性髓系肿瘤(t-MN)的临床特点、诊断、治疗及预后。方法 回顾性分析中国医学科学院血液病医院2012年10月至2019年1月收治的4例APL继发t-MN患者的临床资料,并进行相关文献复习。结果 4例APL继发t-MN患者均为女性,中位年龄42(40~53)岁,3例接受了以维甲酸(ATRA)+亚砷酸(ATO)为基础联合蒽环/蒽醌类药物±阿糖胞苷的前期诱导缓解及巩固治疗方案,1例采用了ATRA联合蒽环/蒽醌类药物±阿糖胞苷的治疗方案,均没有使用烷化剂。在APL获得完全缓解(CR)后40~43个月出现t-MN,其中治疗相关性骨髓增生异常综合征(t-MDS)1例,治疗相关性急性髓系白血病(t-AML)3例,出现t-MN时PML-RAR α 融合基因均为阴性。3例t-AML患者接受了2~4个疗程再诱导治疗,其中有1例t-AML患者在获得CR后行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),1例t-MDS患者接受了去甲基化治疗。中位随访54.5(48~62)个月,2例t-AML患者死亡,出现t-MN后中位生存期为12(5~18)个月。1989至2018年文献共报道63例APL继发t-MN病例,与本次报道的4例汇总分析,67例患者中男27例,女40例;中位年龄为52.5(15~76)岁;中位潜伏期39(12~168)个月,确诊t-MN后中位生存时间为10(1~39)个月。结论 APL继发t-MN较为少见,目前缺乏有效的防治措施,预后不佳,在随访过程中(尤其是获得CR后39个月左右)若出现病情变化,应警惕t-MN的发生,对此类患者应尽快明确疾病的变化,给予合理的治疗。

【关键词】 白血病,早幼粒细胞,急性; 髓系肿瘤,治疗相关性; 治疗结果

基金项目:天津市科技计划项目(15ZXLSY00010);国家科技重大专项课题(重大新药创制,2017ZX09304024);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2018-I2M-AI-017)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.007

Therapy-related myeloid neoplasms after successful treatment for acute promyelocytic leukemia: a report of four cases and literature review

Wang Zhe, Xu Meizhen, Chen Yunfei, Xue Feng, Zhang Lei, Hu Yimin, Li Chengwen, Li Shangzhu, Wang Jianxiang, Mi Yingchang

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Mi Yingchang, Email: yhmi@ihcams.ac.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of therapy-related myeloid neoplasms(t-MNs) after successful treatment for acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** Clinical data of 4 patients, diagnosed as t-MNs secondary to APL at Hematology Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences from October 2012 to January 2019, were collected retrospectively. T-MNs related literature was reviewed. **Results** The 4 cases were all females, with the median age 42 (range 40–53) years old at the diagnosis of APL. Regarding the induction and consolidation regimens, 3 patients received all-trans retinoid acid (ATRA) and arsenic trioxide (ATO) combined with anthracycline/anthraquinone and/or cytosine. One patient only received ATRA and other auxiliary drugs. Alkylating agents were not administrated. The 4 patients developed t-MNs 40 to 43 months after complete remission (CR) of APL, including 1 case of therapy-related myelodysplastic syndrome

(t-MDS) and 3 cases of acute myeloid leukemia (t-AML). The PML-RAR α fusion genes were all negative when t-MNs developed. The three patients with t-AML were treated with 3 to 4 re-induction regimens, one of whom underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) after complete remission (CR). One patient with t-MDS received hypomethylating agents. After a median follow-up of 54.5 (48–62) months, 2 patients with t-AML died, the median overall survival after t-MN was 12 (5–18) months. From 1989 to 2018, a total of 63 t-MN cases were reported in the literature. Therefore, 67 cases were analyzed when four patients in our center were added, including 27 males and 40 females with median age 52.5 (15–76) years. The median latency was 39 (12–126) months and the median overall survival after diagnosis of t-MN was 10 (1–39) months. **Conclusions** Although rare, t-MNs may occur after successful control of APL. There are no existing guidelines for prevention and treatment of t-MNs, which have very poor prognosis. If cytopenia or other abnormalities of peripheral blood cells develop after 3 years of APL, t-MNs should be considered as a differential diagnosis.

【Key words】 Leukemia, promyelocytic, acute; Myeloid neoplasm, therapy-related; Treatment efficacy

Fund program: Tianjin Municipal Science and Technology Commission Grant (15ZXLSY00010); National Science and Technology Major project (2017ZX09304024); CAMS Innovation Fund for Medical Science (2018-I2M-AI-017)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.007

近20年来由于全反式维甲酸(ATRA)以及亚砷酸(ATO)的应用,急性早幼粒细胞白血病(APL)患者的完全缓解(CR)率及长期生存率大幅度提高,10年长期生存率可达到80%~90%^[1]。APL继发第二肿瘤,如泌尿系统肿瘤、血液系统肿瘤等被陆续报道^[2]。APL治疗相关的血液肿瘤主要为髓系肿瘤,本文报道我院诊断的4例APL治疗相关性髓系肿瘤(t-MN),并汇总分析文献报道的60余例^[3-36]APL CR后出现t-MN的病例。

病例资料

1. 基本临床特征:4例患者初诊时基本特征详见表1。4例患者为2012年10月至2019年1月在我院进行诊治的患者,均为女性,中位年龄42(40~53)岁,诊断时中位WBC 4.75(0.70~10.05) $\times 10^9/L$,中位PLT 62(9~80) $\times 10^9/L$,初诊时骨髓形态学符合APL特点,均存在t(15;17)和(或)PML-RAR α 融合基因阳性。

2. APL治疗及随访:4例患者中3例(例1~3)采用ATRA+ATO方案或联合蒽环类药物 \pm 阿糖胞苷的诱导缓解方案,1例患者(例4)采用ATRA+蒽环类药物诱导缓解方案,均达CR,获得CR后4例患者均接受了3~5个疗程的ATRA/ATO联合蒽环/蒽醌类药物(柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌) \pm 阿糖胞苷的方案巩固化疗,PML-RAR α 均转为阴性,随后予1~2年以ATRA+甲氨蝶呤(MTX)+6-巯基嘌呤(6-MP)为基础的维持治疗,2例患者(例1、4)在维持治疗中使用了复方黄黛片、ATO。在诱导缓解及

巩固治疗阶段,患者的随访与治疗平行进行,在维持治疗及停药后阶段患者每3~6个月于我院复查血常规、骨髓细胞形态学和PML-RAR α 融合基因等指标并进行随访,中位随访时间为54.5(48~62)个月。

3. t-MN的诊断:4例患者在APL获得CR后40~43个月出现t-MN表现,其中2例(例3、4)因发热就诊时发现血常规异常,2例(例1、2)在定期复查时血常规出现三系减低。4例患者从疑诊到确诊的时间为2d~8个月。在4例患者中,有3例患者(例1、3、4)诊断为治疗相关性急性髓系白血病(t-AML),FAB分型均为M₅,2例患者(例3、4)为正常染色体核型,1例患者(例1)染色体核型分析失败;1例患者(例2)诊断治疗相关性骨髓增生异常综合征(t-MDS),类型为MDS-EB-2,并出现了11号染色体三倍体异常,4例患者诊断t-MN时临床特征详见表2。

4. 治疗及结局:3例t-AML患者(例1、3、4)在确诊后接受了2~4次以蒽环/蒽醌类药物或氟达拉滨联合阿糖胞苷 \pm 地西他滨的诱导缓解及巩固化疗方案。例3缓解后行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),在准备造血干细胞移植阶段出现中枢神经系统白血病,移植后复发,最终因移植物抗宿主病(GVHD)及感染导致器官衰竭而放弃治疗;例4化疗1个疗程达部分缓解;例1持续未获得CR(放弃治疗)。例2在确诊后接受了以地西他滨为主的去甲基化治疗,持续CR,现仍在门诊规律随诊。4例患者t-MN的治疗方案及结局等详见表2。染色体核型及免疫分型演变见表3。

表 1 4 例患者诊断急性早幼粒细胞白血病 (APL) 时主要临床特征及治疗情况

例号	性别	年龄 (岁)	WBC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)	染色体核型	PML-RAR α	诱导及巩固治疗	维持治疗	APL 复发
1	女	40	7.60	80	46,XX	阳性 S 型	ATRA+ATO、ATRA+DA \times 2、 ATRA+MA \times 2、ATO+DNR	ATRA、MTX、6-MP、 ATO、复方黄黛片	无
2	女	53	1.90	9	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	阳性	ATRA+ATO+DNR、DA、MA \times 2、 ATO \times 2	ATRA、MTX、6-MP	无
3	女	44	0.70	70	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	阳性	ATRA+ATO+IA、ATRA+IA、IA、 MA	ATRA、MTX、6-MP	无
4	女	40	10.05	52	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	阳性 S 型	ATRA+IDA、IA、IA、MA	ATRA、MTX、6-MP、 ATO、复方黄黛片	无

注: ATRA: 全反式维甲酸; ATO: 亚砷酸; DA: 柔红霉素+阿糖胞苷; MA: 米托蒽醌+阿糖胞苷; DNR: 柔红霉素; IA: 去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷; 6-MP: 6-巯基嘌呤; MTX: 甲氨蝶呤

表 2 4 例患者诊断治疗相关性髓系肿瘤 (t-MN) 时的特征、治疗方案及结局

例号	潜伏期 (月)	WBC/PLT (×10 ⁹ /L)	骨髓细胞分类	染色体核型	PML-RAR α	转化类型	治疗	结局
1	41	1.42/25	原始粒细胞+早幼粒细胞占有核细胞 46%	NA	阴性	AML-M ₃	ATO+MTZ、ATRA+ ATO+MA、地西他滨+ AA、FA	骨髓持续不缓解, 白细胞计数持续升高, 出现 t-AML 后 5 个月死亡
2	43	1.70/12	原始粒细胞+早幼粒细胞占有核细胞 9%, 可见 Auer 小体	47,XX,+11	阴性	MDS-EB-2	地西他滨 \times 4	第 1 次地西他滨治疗后获得 CR, 现门诊随访, 自出现 t-MDS, 存活时间 > 18 个月
3	40	2.76/83	NA	46,XX	阴性	AML-M ₃	IA \times 2、 MA \rightarrow allo-HSCT	移植后复发, 并伴有 MLL 基因重排, 最终因多脏器衰竭而放弃治疗, 出现 t-AML 后 17 个月死亡
4	43	1.30/98	原始粒细胞占有核细胞 61%	46,XX	阴性	AML-M ₃	CAG	第 1 次 CAG 方案后获得 PR, 现规律化疗, 存活时间 > 7 个月

注: 潜伏期: 急性早幼粒细胞白血病患者首次获得完全缓解 (CR) 至出现 t-MN 相关血细胞异常的时间。NA: 未获得; AML: 急性髓系白血病; MDS-EB-2: 骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多-2; ATO: 亚砷酸; MTZ: 米托蒽醌; ATRA: 全反式维甲酸; MA: 米托蒽醌+阿糖胞苷; AA: 阿霉素+阿糖胞苷; FA: 氟达拉滨+阿糖胞苷; IA: 去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷; CAG: 阿克拉霉素+阿糖胞苷+ G-CSF; allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; PR: 部分缓解

讨论及文献复习

WHO 淋巴与造血组织肿瘤分类中自 2001 年版即把治疗相关性 AML 和 MDS 单独归类。APL CR 后 t-MN 的发病率为 0.97% ~ 6.50%^[15-16, 21, 29], 自 1989 年报道第 1 例 APL CR 后 t-MN 病例至今约 30 年, APL 的治疗方案从单纯化疗方案发展为 ATRA 联合化疗方案以及以 ATRA+ATO 为基础的方案, 接受不同治疗方案患者的 t-MN 发病率及潜伏时间的差异还需要更长时间的观察。我们检索 MEDLINE、EMBASE、中国生物医学文献数据库等数据库, 自 1989 至 2018 年发表 37 篇相关文献, 共报道 63 例 APL 治疗后继发 t-MN 的病例^[3-36], 与本文报道的 4 例病例汇总分析, 67 例患者中男 27 例, 女

40 例; 中位年龄为 52.5 (15 ~ 76) 岁; 中位潜伏期 39 (12 ~ 168) 个月。

1. 前期治疗阶段 (APL 阶段) 用药情况: 根据 APL 阶段诱导缓解及巩固治疗的用药情况将 67 例患者分为 3 组: ①化疗 (CT) 组, 即接受以蒽环/蒽醌类药物 \pm 阿糖胞苷的诱导及巩固化疗方案的患者, 共 11 例; ②ATRA+CT 组, 即采用以 ATRA+蒽环/蒽醌类药物 \pm 阿糖胞苷的诱导及巩固化疗方案的患者, 共 49 例; ③ATRA+ATO 组, 即采用维甲酸 ATRA+ATO \pm 蒽环/蒽醌类药物 \pm 阿糖胞苷的诱导及巩固化疗方案的患者, 共 7 例。三组患者的年龄、性别构成、潜伏期、染色体核型分层、生存等详见表 4。CT 组出现 t-MN 的潜伏期最长 (中位 48 个月), 但出现 t-MN 后生存期最短 (中位 5.5 个月), 而

表 3 4 例急性早幼粒细胞白血病 (APL) 治疗相关性髓系肿瘤患者染色体核型及免疫分型演变

例号	检测日期 (年-月)	病程阶段	PML-RAR α	核型	免疫分型
1	2012-10	APL	阳性	46,XX[20]	异常细胞群占有核细胞 82.6%, 表达 CD38、CD13、CD33、CD64、CD9; 部分表达 CD11b、CD16; 弱表达 CD15; 不表达 CD34、CD117、HLA-DR
	2016-5	t-AML	0	NA	异常髓系原始细胞占有核细胞 30.2%, 表达 CD117、HLA-DR、CD33、CD13、CD123; 部分表达 CD64; 弱表达 CD9、CD38、CD34、CD7、CD10、CD19; 不表达 TdT、cCD79a、MPO、cCD3。幼稚单核细胞群占 12.1%, 表达 HLA-DR、CD33、CD123、CD64、CD11b、CD36、CD4、CD9; 部分表达 CD13; 弱表达 CD38、CD15、CD117、CD34、CD7、CD56、CD14、CD10、CD19、TdT; 不表达 cCD79a、MPO、cCD3
2	2014-3	APL	阳性	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	NA
	2018-1	t-MDS	0	47,XX,+11[6]/46,XX[14]	异常髓系原始细胞占有核细胞 8.70%, 强表达 CD117; 表达 CD34、HLA-DR、CD13、CD33、CD123; 部分表达 CD19、TdT、MPO; 弱表达 CD38、CD36、CD9; 不表达 CD15、CD11b、CD64、CD7、CD56、CD14、CD10、cCD79a、cCD3
3	2014-5	APL	阳性	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	NA
	2017-9	t-AML	0	46,XX[20]	异常细胞占有核细胞 64.7%, 强表达 CD64; 表达 CD117、HLA-DR、CD33、CD123、CD56; 部分表达 CD36; 弱表达 CD38、CD4、CD9; 不表达 CD34、CD13、CD7、CD14、MPO、TdT、CD19、CD10、cCD3
	2018-2	allo-HSCT	NA	NA	NA
	2018-10	allo-HSCT 后复发	0	CK[18]/46,XY[2]	异常细胞占有核细胞 67.2%, 表达 CD117、HLA-DR、CD33、CD123、CD64、CD5, 部分表达 CD11b; 弱表达 CD38、CD4、CD13、CD15; 不表达 CD3、CD36、CD7、CD14、MPO、TdT、cCD79a、CD19、cCD3
4	2015-4	APL	阳性	46,XX,t(15;17)(q22;q21)	NA
	2019-1	t-AML	0	46,XX[20]	NA

注:CK(复杂核型):47,XX,add(1)(p34),add(1)(p13),add(2)(p11.2),+8,del(11)(q23)[18];t-AML:治疗相关性急性髓系白血病;NA:未获得;t-MDS:治疗相关性骨髓增生异常综合征

表 4 接受不同急性早幼粒细胞白血病初始治疗方案的治疗相关性髓系肿瘤(t-MN)患者的基本临床特征

初始治疗方案	例数 (男/女)	年龄 [岁, M(范围)]	潜伏期[月, M(范围)]	转化类型	染色体核型分层(良好/中危/不良/失败/NA)	allo-HSCT 比例 (%)	t-MN 后生存期 [月, M(范围)]
				(t-AML/t-MDS/t-MDS-AML/t-MPN ^a)			
CT	11(7/4)	43(15~62)	48(23~168)	5/2/3/1	0/5/6/0/0	9.1	5.5(2~26)
ATRA+CT 组	49(19/30)	52(20~73)	35(12~111)	15/14/19/1	0/10/34/3/2	30.6	10(1~39)
ATRA+ATO 组	7(1/6)	53(40~76)	31.5(12~84)	5/1/1/0	0/3/3/0/1	14.3	10(3~18)
合计	67(27/40)	52.5(15~76)	39(12~168)	25/17/23/2	0/18/43/3/3	17/67	10(1~39)

注:CT:化疗;ATRA:全反式维甲酸;ATO:亚砷酸;t-AML:治疗相关性急性髓系白血病;t-MDS:治疗相关性骨髓增生异常综合征;t-MPN:治疗相关性骨髓增殖性肿瘤;^a包括 t-MDS/MPN 患者

表 5 不同类型相关性髓系肿瘤(t-MN)患者的基线特征

组别	例数 (男/女)	年龄[岁, M(范围)]	前期治疗方案 (CT/ATRA+CT/ATRA+ATO \pm CT)	最终转化亚型 ^a	潜伏期 [月, M(范围)]	MDS 转化 AML 时间 [月, M(范围)]	t-MN 后中位生存期(月)
t-AML 组	25(10/15)	42.5(15~76)	5/15/5	0/1/3/4/10/0/0/5	39(12~84)	-	8(2~39)
t-MDS 组	17(5/12)	50(26~70)	2/14/1	3/0/4/5/5	40(20~168)	-	12(2~38)
t-MDS-AML 组	23(10/13)	52(31~73)	3/19/1	3/1/3/1/0/1/0/12	37(23~74)	6(1~22)	7(1~31)
t-MDS/MPN 及 t-MPN 组	2(2/0)	61.5(61~62)	1/1/0	1/1	39.5(19~60)	-	-
合计	67(27/40)	52.5(15~76)	11/49/7		39(12~168)	-	10(1~39)

注:CT:化疗;ATRA:全反式维甲酸;ATO:亚砷酸;^at-AML 组和 t-MDS-AML 组指 M₀/M₁/M₂/M₃/M₄/M₅/M₆/M₇/NA, t-MDS 组指 RA/RAS/RAEB-1/RAEB-2/NA, t-MDS/MPN 及 t-MPN 组指 CMML/CML; -:不适用或未获得

ATRA+CT组及ATRA+ATO组潜伏期相近(中位35个月及31.5个月),确诊t-MN后中位生存时间均为10个月。另外在67例患者中有9例(13.4%)使用过鬼臼类药物,4例(5.9%)应用过烷化剂。

2. t-MN的诊断情况:在67例患者中,48例最终诊断t-AML,17例诊断t-MDS,1例诊断骨髓增殖性肿瘤(MPN),1例诊断MDS/MPN。自APL首次获得CR至发生t-MN的中位时间为39(12~168)个月。最终诊断t-AML的患者中23例有MDS的病史,这23例患者经历了中位6(1~22)个月的前驱期后进展为t-AML。根据t-MN的诊断分为四组:①t-AML组,即在APL获得CR后继发t-AML,无明确前期MDS,共25例;②t-MDS组,即在APL获得CR后继发t-MDS,在随访期间未转化为AML,共17例;③t-MDS-AML组,即APL达CR再发MDS,在随访期间出现了AML转化,此组患者共23例;④t-MDS/MPN及t-MPN组,即在APL获得CR后再发MDS/MPN综合征或MPN的患者,此组病例只有2例。四组的年龄、性别构成、化疗药物暴露情况、潜伏期、转化类型详见表5。t-AML组患者更趋于年轻化(中位42.5岁),而t-MDS组(中位50岁)及t-MDS-AML组(中位52岁)患者年龄较大,t-MDS/MPN及t-MPN组病例较少可能不具有代表性;出现t-MN后,四组中t-AML组(中位8个月)及t-MDS-AML组(中位7个月)的生存期均较短,t-MDS组在诊断t-MN后生存期较长(中位12个月)。

在一项单中心研究中,多因素分析显示年龄>35岁、低危患者与APL缓解后出现t-MN相关^[29],也有学者认为年龄>40岁、化疗累积剂量的升高、复发次数的增多是APL患者发生t-MN的危险因素^[36]。但APL继发t-MN主要和哪些药物相关目前尚无定论。随着APL疗效的提高及生存期延长,t-MN的问题会逐渐增多,需要引起我们的重视,并进一步对诱因进行分析。目前报道的APL治疗后出现的t-AML病例以M₂最多(10/63),其次为M₃(7/63);t-MDS以EB阶段最多。本中心报道的4例患者中3例发生了t-AML,全部为AML-M₃;1例出现了t-MDS,为EB-2。

汇总的67例患者中,61例在t-MN阶段有染色体核型结果,参照2017年欧洲白血病网(ELN)提出的细胞遗传学危险分层标准^[37],46例为高危核型,15例为中危核型,无良好核型;21例为复杂核型(34.4%),最常见的核型异常为-7(17/61,27.9%),其次为del(5q)(13/61,21.3%)、MLL基因重排和

(或)11q23异常(8/61,13.1%);41例(67.2%)符合MDS样的细胞遗传学异常(WHO标准)。本文报道的4例患者诊断t-MN时3例有染色体核型结果,其中2例为正常核型,1例为11号染色体三体。

3. 诊断t-MN后的治疗情况:在所有患者中,多数患者采用标准化疗或维持治疗;17例行allo-HSCT治疗,其中12例(70.6%)患者移植失败;1例行自体HSCT,最终也失败。出现t-MN后的中位生存期为10(1~39)个月,除部分移植成功的患者外,t-MN患者很难获得长期生存(表5)。

APL患者获得CR后出现MN的机制存在多种假说,大致分为三种:①在APL发病初期就已伴发MN,但其未获得克隆生存的优势而被APL掩盖,化疗、ATRA及ATO使异常早幼粒细胞凋亡、分化,MN克隆逐渐获得生存优势;②由于肿瘤干细胞的表型可塑性,APL干细胞在疾病发展过程中发生了谱系的转变而出现MN;③APL在治疗过程中由于细胞毒药物或放射线的暴露而诱发的t-MN。第三种假说被大多数学者所认可。

尽管APL是一种预后良好的疾病,但继发的t-MN疗效却很差,目前仍缺乏有效的防治措施,无细胞毒药物的治疗方案(如ATRA+ATO方案)能否降低t-MN发病率还需要更多的临床研究证明。对于此类患者,及时发现t-MN、早期治疗干预可能会改善其预后,故强调APL患者获得CR后定期随访,尤其是在可能出现t-MN的高危时期(即获得CR后3年左右),可增加监测血常规的频率以达到早发现、早治疗的目的。t-MN合理的再诱导治疗方案仍无充分的循证医学证据,对于此类患者的治疗参考既往t-AML/MDS的治疗建议,应综合考虑年龄、基础疾病、危险因素等情况,对于有移植条件的患者诊断后应积极寻找干细胞移植的供者,尽早接受allo-HSCT^[38]。

参考文献

- [1] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(2):111-121. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874.
- [2] Giri S, Pathak R, Aryal MR, et al. Second primary malignancy in acute promyelocytic leukemia: a Surveillance, Epidemiology and End Results database study [J]. *Future Oncol*, 2017, 13(17): 1455-1457. DOI: 10.2217/fon-2017-0077.
- [3] Jubashi T, Nagai K, Miyazaki Y, et al. A unique case of t(15;17) acute promyelocytic leukaemia (M3) developing into acute myeloblastic leukaemia (M1) with t(7;21) at relapse [J]. *Br J Haematol*, 1993, 83(4): 665-668. DOI: 10.1111/j.1365-2141.

- 1993.tb04709.x.
- [4] Miyazaki H, Ino T, Sobue R, et al. Translocation (3;21)(q26;q22) in treatment-related acute leukemia secondary to acute promyelocytic leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 1994, 74(2):84-86. DOI: 10.1016/0165-4608(94)90002-7.
- [5] Todisco E, Testi AM, Avvisati G, et al. Therapy-related acute myelomonocytic leukemia following successful treatment for acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 1995, 9(9):1583-1585.
- [6] Hatzis T, Standen GR, Howell RT, et al. Acute promyelocytic leukaemia (M3): relapse with acute myeloblastic leukaemia (M2) and dic(5;17)(q11;p11) [J]. *Am J Hematol*, 1995, 48(1):40-44. DOI: 10.1002/ajh.2830480108.
- [7] Akamatsu N, Nakajima H, Ono M, et al. Increase in acetyl CoA synthetase activity after phenobarbital treatment [J]. *Biochem Pharmacol*, 1975, 24(18):1725-1727. DOI: 10.1016/0006-2952(75)90013-1.
- [8] Bseiso AW, Kantarjian H, Estey E. Myelodysplastic syndrome following successful therapy of acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 1997, 11(1): 168-169. DOI: 10.1038/sj.leu.2400539.
- [9] Meloni G, Diverio D, Vignetti M, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene [J]. *Blood*, 1997, 90(3):1321-1325.
- [10] Felice MS, Rossi J, Gallego M, et al. Acute trilineage leukemia with monosomy of chromosome 7 following an acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 1999, 34(3-4):409-413. DOI: 10.3109/10428199909050968.
- [11] Sawada H, Morimoto H, Wake A, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(10;11)(q23;p15) following successful chemotherapy for acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q22;q21) [J]. *Int J Hematol*, 1999, 69(4):270-271.
- [12] Stavroyianni N, Yataganas X, Abazis D, et al. Acute promyelocytic leukemia relapsing into FAB-M2 acute myeloid leukemia with trisomy 8 [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2000, 117(1):82-83. DOI: 10.1016/s0165-4608(99)00132-6.
- [13] Pecci A, Invernizzi R. A therapy-related myelodysplastic syndrome with unusual features in a patient treated for acute promyelocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2001, 86(1):102-103.
- [14] Au WY, Lam CC, Ma ES, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome after eradication of acute promyelocytic leukemia: cytogenetic and molecular features [J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(1):126-129. DOI: 10.1053/hupa.2001.21128.
- [15] Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Kornblau S, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia in patients with acute promyelocytic leukemia (APL) [J]. *Leukemia*, 2002, 16(9):1888. DOI: 10.1038/sj.leu.2402616.
- [16] Latagliata R, Petti MC, Fenu S, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome-acute myelogenous leukemia in patients treated for acute promyelocytic leukemia: an emerging problem [J]. *Blood*, 2002, 99(3):822-824. DOI: 10.1182/blood.v99.3.822.
- [17] Athanasiadou A, Saloum R, Zorbas I, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome with monosomy 5 and 7 following successful therapy for acute promyelocytic leukemia with anthracyclines [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(12):2409-2411. DOI: 10.1080/1042819021000040143.
- [18] Drake M, Humphreys MW, Alexander HD, et al. Early second leukaemia in a patient with successfully treated acute promyelocytic leukaemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(5):895-896. DOI: 10.1080/1042819021000029975.
- [19] Panizo C, Patiño A, Lecumberri R, et al. Secondary myelodysplastic syndrome after treatment for promyelocytic leukemia: clinical and genetic features of two cases [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2003, 143(2):178-181. DOI: 10.1016/s0165-4608(02)00859-2.
- [20] Annunziata M, Palmieri S, Pocali B, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(9;11)(p12;q23) in a patient treated for acute promyelocytic leukemia [J]. *Hematol J*, 2003, 4(4):289-291. DOI: 10.1038/sj.thj.6200256.
- [21] Lobe I, Rigal-Huguet F, Vekhoff A, et al. Myelodysplastic syndrome after acute promyelocytic leukemia: the European APL group experience [J]. *Leukemia*, 2003, 17(8):1600-1604. DOI: 10.1038/sj.leu.2403034.
- [22] Lee GY, Christina S, Tien SL, et al. Acute promyelocytic leukemia with PML-RARA fusion on i(17q) and therapy-related acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2005, 159(2):129-136. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2004.09.019.
- [23] Pawarode A, Finlay E, Sait SN, et al. Isochromosome 1q in a myelodysplastic syndrome after treatment for acute promyelocytic leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2006, 167(2):155-160. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2005.11.013.
- [24] Gündüz E, Akay OM, Durak B, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome following acute promyelocytic leukemia and biphenotypic acute leukemia following stem cell transplantation in the same patient [J]. *Turk J Haematol*, 2007, 24(2):85-87.
- [25] Snijder S, Mellink CH, van der Lelie H. Translocation (2;11)(q37;q23) in therapy-related myelodysplastic syndrome after treatment for acute promyelocytic leukemia [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 180(2):149-152. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2007.10.003.
- [26] Park TS, Choi JR, Yoon SH, et al. Acute promyelocytic leukemia relapsing as secondary acute myelogenous leukemia with translocation t(3;21)(q26;q22) and RUNX1-MDS1-EV11 fusion transcript [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 187(2):61-73. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2008.06.015.
- [27] Batzios C, Hayes LA, He SZ, et al. Secondary clonal cytogenetic abnormalities following successful treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(11):715-719. DOI: 10.1002/ajh.21528.
- [28] Betancourt-García RD, Castro J, Fernández AC, et al. Acquired

acute myelogenous leukemia after therapy for acute promyelocytic leukemia with t(15;17): a case report and review of the literature[J]. P R Health Sci J, 2009, 28(2):146-150.

[29] Montesinos P, González JD, González J, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic Acid and anthracycline-based chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(24):3872-3879. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.2268.

[30] Ojeda-Urbe M, Schneider A, Luquet I, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) with poor-risk cytogenetics in two patients with persistent molecular complete remission of acute promyelocytic leukemia[J]. Eur J Haematol, 2012, 89(3): 267-272. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2012.01805.x.

[31] Sahoo RK, Kumar L, Kumar R, et al. Acute promyelocytic leukemia relapsing into acute myeloid leukemia- M2 with normal cytogenetics[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2013, 34(4):327-329. DOI: 10.4103/0971-5851.125261.

[32] Park SH, Chi HS, Cho YU, et al. A case of therapy-related acute myeloid leukemia with a normal karyotype after sustained molecular complete remission of acute promyelocytic leukemia [J]. Ann Lab Med, 2014, 34(1): 68- 70. DOI: 10.3343/alm.2014.34.1.68.

[33] 刘金霞, 任金海, 郭晓玲, 等. 急性早幼粒细胞白血病转化急性髓系白血病M4一例 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(12): 1052. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.009.

[34] 王峥, 李叶, 党辉, 等. t(15;17)急性早幼粒细胞白血病向t(11;17)急性单核细胞白血病转化一例[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2): 276- 279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003- 9406.2018.02.030.

[35] Gaut D, Sasine J, Schiller G. Secondary clonal hematologic neoplasia following successful therapy for acute promyelocytic leukemia (APL): A report of two cases and review of the literature[J]. Leuk Res Rep, 2018, 9: 65-71. DOI: 10.1016/j.lrr.2018.04.005.

[36] Zompi S, Vigiú F. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after successful treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2002, 43(2):275-280. DOI: 10.1080/10428190290006044.

[37] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.

[38] Rund D, Ben-Yehuda D. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: evolving concepts of pathogenesis and treatment [J]. Hematology, 2004, 9(3):179- 187. DOI: 10.1080/10245330410001701503.

(收稿日期:2019-08-20)
(本文编辑:王叶青)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

- 顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿
- 名誉总编辑 王建祥
- 总 编 辑 黄晓军
- 副 总 编 辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎
- 编 辑 委 员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡
- 通 讯 编 委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久嵬 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲