

# 35例治疗相关血液肿瘤患者的临床特征及预后分析

卢绮思 许娜 周璇 蔡耿喜 李琳 李玉玲 陆紫媛 黄继贤 刘启发 刘晓力

**【摘要】** 目的 探讨治疗相关血液肿瘤的临床特征及预后。方法 采用细胞形态学、流式细胞术、间期荧光原位杂交技术(I-FISH)、染色体核型分析对35例治疗相关血液肿瘤患者进行诊断和分型并回顾性分析其临床特征及预后。结果 35例患者中,治疗相关急性髓系白血病(t-AML)20例,治疗相关急性淋巴细胞白血病(t-ALL)4例,治疗相关急性混合细胞白血病1例,治疗相关非霍奇金淋巴瘤(t-NHL)8例,治疗相关骨髓增生异常综合征(t-MDS)2例。第一肿瘤至治疗相关恶性血液肿瘤的中位发病间隔期为29(16~90)个月,中位生存时间14(1~60)个月,3年累积生存率为17.1%。在25例治疗相关性急性白血病患者中,40.0%(10/25)合并复杂核型,36.0%(9/25)合并MLL断裂基因重排,12.0%(3/25)合并AML-ETO融合基因阳性,1例合并NPM1点突变,1例合并P16基因缺失。结论 治疗相关血液肿瘤患者的预后差。

**【关键词】** 肿瘤,继发原发性; 血液肿瘤; 疾病特征; 预后

**基金项目:**国家自然科学基金(81170521);南方医科大学南方医院院长基金(2012z013)

## Clinical characteristics and prognosis of 35 patients with therapy-related hematological neoplasms

Lu Qisi\*, Xu Na, Zhou Xuan, Cai Gengxi, Li Lin, Li Yuling, Lu Ziyuan, Huang Jixian, Liu Qifa, Liu Xiaoli\*.  
\*Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, 510515 Guangzhou, China  
Corresponding author: Liu Xiaoli, Email: lx12405@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the morbidity, treatment outcomes and prognosis of 35 therapy-related hematological neoplasms patients. **Methods** A total of 35 cases of therapy-related hematological neoplasms were examined genetically and immunologically using flow cytometry, karyotype analysis and FISH, and their clinical data were retrospective analyzed and literatures were reviewed. **Results** Among 35 patients, there were 20 cases of therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML), 4 cases of therapy-related acute lymphoblastic leukemia (t-ALL), 1 case of acute mixed leukemia, therapy-related non-hodgkin's lymphoma (t-NHL) in 8 cases and myelodysplastic syndrome (t-MDS) in 2 cases. The median onset of t-HN was 29(16-90) months, the median OS of t-HN was 14(1-60) months, and 3 years of OS was 17.1%. Among therapy-related acute leukemia (t-AL) patients, 40% (10/25) patients had combined complex karyotype, 36% (9/25) patients with MLL gene rearrangement, 12% (3/25) patients with combined AML/ETO fusion gene, 1 case with NPM1 point mutation and 1 case with P16 gene deletion. **Conclusions** Therapy-related hematological neoplasms had a worse prognosis.

**【Key words】** Neoplasms, second primary; Hematologic neoplasms; Disease attributes; Prognosis

**Fund program:** National Natural Science Fund of China (81170521); Presidential Foundation of the Nanfang Hospital, Southern Medical University (2012z013)

随着现代医学技术的进步,肿瘤患者生存期逐

渐延长,抗肿瘤药物所引起的长期不良反应得到重视。2008年WHO发布的造血和淋巴组织肿瘤分类中特别提出治疗相关髓系肿瘤(therapy related myeloid neoplasm, t-MN)的分类,包括治疗相关急性髓系白血病(t-AML)和治疗相关骨髓增生异常综合征(t-MDS)<sup>[1]</sup>。近年来除t-AML和t-MDS以外的其他治疗相关血液系统肿瘤(therapy related

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.03.009

作者单位:510515 南方医科大学南方医院血液科(卢绮思、许娜、周璇、李琳、李玉玲、陆紫媛、黄继贤、刘启发、刘晓力),乳腺科(蔡耿喜)

通信作者:刘晓力,Email:lx12405@126.com

hematopoietic neoplasms)也引起人们的重视<sup>[2]</sup>。本研究我们回顾性分析我院收治的35例治疗相关血液肿瘤患者的临床特征及疗效,现报告如下。

### 病例与方法

1. 病例资料:2002年至2012年我院血液科共收治治疗相关血液肿瘤患者35例,男14例,女21例,中位年龄50(13~84)岁。第一肿瘤起病时均无放射性物质、有毒物质接触史,所有病例均接受病理检查明确诊断。收入血液科后所有病例均依据临床表现、骨髓细胞形态学、免疫组化和细胞遗传学检测结果进行诊断,均符合2008WHO标准<sup>[3]</sup>。

2. 骨髓形态学:按常规进行。

3. 流式细胞术检测细胞免疫表型:取新鲜骨髓细胞,肝素抗凝,采用直接免疫标记三色荧光检测方法,所用抗体包括干/祖细胞系、髓细胞系、T淋巴细胞系、B淋巴细胞系标记抗体。试剂购自美国BioLegend和eBioscience公司,使用流式细胞仪(FACS Calibur)为美国BD公司产品。CellQuest软件分析结果。白血病免疫分型参考欧洲白血病免疫分型协助组(EGIL)标准。

4. 间期荧光原位杂交(I-FISH):预包被式多探针诊断系统购自英国Cytocell公司,包括急性髓系白血病(AML)预包被式探针及急性淋巴细胞白血病(ALL)预包被式探针。按试剂盒操作说明处理标本后荧光显微镜下观察。

5. 染色体核型分析:取新鲜骨髓细胞,用直接培养法和短期培养法制备骨髓细胞染色体,收获细胞后制片及G显带,按《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN 2009)》标准进行描述,分析20个分裂象。

6. 免疫组化:淋巴瘤患者取活检组织按SP法行免疫组化染色,所用抗体包括B淋巴细胞及T淋巴细胞、中心母细胞标记抗体,必要时加行其他染色以明确诊断。

7. 随访:所有患者均接受定期门诊或电话随访,t-MDS患者随访6个月,治疗相关非霍奇金淋巴瘤(t-NHL)患者随访36个月,治疗相关急性白血病(t-AL)患者随访60个月;随访终点为无病生存、复发、死亡、失访,随访截至2015年6月1日。总生存期为治疗相关血液肿瘤首次确诊至死亡的时间;无病生存时间为首次缓解至复发的时间。

8. 统计学处理:总生存曲线、无病生存曲线均

采用SPSS19.0软件进行Kaplan-Meier法分析。

### 结 果

1. 第一肿瘤:35例患者中,32例第一肿瘤为实体肿瘤,3例为血液肿瘤。实体肿瘤包括乳腺癌11例(31.4%),胃肠道肿瘤6例(17.1%,结肠癌2例,肝癌、食管癌、胃癌、直肠癌各1例),生殖系统肿瘤5例(14.3%,卵巢癌、宫颈癌各2例,子宫内膜癌1例),鼻咽癌4例,肺癌3例,甲状腺癌2例,膀胱癌1例;血液肿瘤包括淋巴瘤2例、急性早幼粒细胞白血病(APL)1例。35例患者中27例(77.1%)有烷化剂治疗史,19例(54.3%)有拓扑异构酶抑制剂治疗史,13例(34.3%)有抗代谢药物治疗史,14例(40.0%)有放疗史。

2. 治疗相关血液肿瘤发生情况:35例患者中,治疗相关ALL(t-ALL)4例,t-AML 20例(M<sub>2</sub> 9例、M<sub>3</sub> 2例、M<sub>4</sub> 2例、M<sub>5</sub> 4例、未定型3例),治疗相关急性混合细胞白血病1例,t-MDS 2例,t-NHL 8例(B细胞淋巴瘤6例、T细胞淋巴瘤2例)。第一肿瘤至治疗相关恶性血液肿瘤的中位发病间隔期(第一肿瘤末次治疗结束至治疗相关血液肿瘤确诊时间):全部35例患者为29(17~90)个月,t-AML患者为32.5(17~90)个月,t-ALL患者为24(21~61)个月,t-NHL患者为41.5(16~88)个月。其中11例乳腺癌患者治疗相关血液肿瘤的中位发病间隔期为22(17~90)个月。

3. 治疗相关恶性血液肿瘤总体生存分析:全部35例患者的中位生存时间为14(1~60)个月,3年累积生存率为17.1%。

4. t-AL患者的临床特征及转归:在25例t-AL患者中,9例(36.0%)起病时WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ ,其中2例患者WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ ;中重度以上贫血(HGB $\leq 90 g/L$ )11例(44.0%);血小板明显减少(PLT $\leq 60 \times 10^9/L$ )15例(60.0%)。9例(36.0%)患者合并MLL断裂重排阳性(t-AML 8例,t-ALL 1例),3例(12.0%)合并AML-ETO融合基因阳性,1例合并NPM1点突变,1例合并P16基因缺失,10例(40.0%)合并复杂核型。

t-AML患者首疗程完全缓解(CR)率为50.0%(10/20),最终获得CR的14例患者中10例(71.4%)发生t-AML复发。1例t-AML患者在化疗过程中出现第一肿瘤(肝癌)复发。t-AML患者中位生存时间14为(1~60)个月,3年累积生存率为16.0%;14

例获得CR的t-AML患者中位无病生存时间为12(3~59)个月,3年累积无病生存率为32.1%。

4例t-ALL患者中,1例疾病迅速进展(生存期1个月),其余3例患者第1疗程化疗均获得CR,其后分别死于移植后慢性移植物抗宿主病、第一肿瘤(乳腺癌)复发和t-ALL复发。

25例t-AL患者的临床特征、治疗及转归见表1。

5. t-NHL患者的临床特征及转归:8例t-NHL患者中,I期1例、II期4例、III期2例、IV期1例,2例患者合并B症状(发热、盗汗、体重减轻)。2例T细胞NHL病情进展迅速,治疗反应差,生存时间分别为5、6个月。B细胞NHL 6例,3例弥漫大B细胞淋

表1 25例治疗相关急性白血病患者临床特征、治疗及转归

例号	性别	年龄(岁)	第一肿瘤	治疗相关急性白血病					
				发病间隔期(月)	诊断	核型及分子生物学特征	诱导治疗	首疗程CR	生存期(月)
1	女	50	乳腺癌	17	AML-M <sub>2</sub>	MLL断裂重排+44-46,XX,-X,add(3)(q27),-6,t(9;11)(q22;p11)[CP10]	IA,LD-Ara-C	否	11
2 <sup>a</sup>	女	37	乳腺癌	34	AML-M <sub>2</sub>	AML1-ETO融合基因+46,XX,t(8;21)(q22;q22)[10]	-	否	4
3	男	13	淋巴瘤	51	AML-M <sub>2</sub>	MLL断裂重排+46,XY,t(10;11)(p12;q23)[5]/46,XY,+8,-1[8]	IA,FA	否	10
4 <sup>a</sup>	女	28	甲状腺癌	53	AML-M <sub>2</sub>	42-45,XX,-X,-3,del(5),-6,-17[cp10]	IA	否	1
5	男	74	肝癌	19	AML-M <sub>2</sub>	46,XY,t(3;22)[9]/45,XY,-7[10]	DAC+HAG	是	8
6	女	34	卵巢癌	41	AML-M <sub>2</sub>	MLL断裂重排+46,XX,+8,-17,del(11)(q23)[11]	IA	是	14
7 <sup>a</sup>	男	84	结肠癌	21	AML-M <sub>2</sub>	NPM1点突变+46,XY[20]	LD-Ara-C	否	4
8	女	40	乳腺癌	19	AML-M <sub>2</sub>	AML1-ETO融合基因+46,XX,t(8;21)(q22;q22)[12]	MD-Ara-C	是	22
9	女	56	乳腺癌	21	AML-M <sub>2</sub>	AML1-ETO融合基因+46,XX,t(8;21)(q22;q22)[3]/47,XX,+8,-17p[5]	TA	是	32
10 <sup>b</sup>	女	41	乳腺癌	20	AML-M <sub>3</sub>	PML-RARα融合基因+46,XX,t(15;17)(q22;q21)[10]	DA	是	60
11	男	83	食管癌	60	AML-M <sub>3</sub>	45,XY,-17[3]/45,XX,-19,t(5;17)[5]/46,XY[8]	ATRA+ATO	是	17
12	女	50	子宫内膜癌	47	AML-M <sub>4</sub>	MLL断裂重排+46,XX,t(11;19)(q23;p13)[11]/46,XX[9]	IA,CAG	否	18
13 <sup>a</sup>	男	65	直肠癌	26	AML-M <sub>4</sub>	MLL断裂重排+46,XY,t(11)q23[3]/46,XY,-3,+8,t(17)(p12)[8]	-	否	2
14 <sup>a</sup>	女	40	乳腺癌	24	AML-M <sub>5</sub>	MLL断裂重排+46,XX,del(11)(q23)[8]	DAC+HAG+Vp16	否	10
15	男	57	淋巴瘤	33	AML-M <sub>5</sub>	MLL断裂重排+46,XY,t(9;11)(p21;q23)[5]	IA	是	7
16 <sup>b</sup>	女	43	乳腺癌	65	AML-M <sub>5</sub>	PML-RARα融合基因+46,XX,t(15;17)(q22;q21)[8]	DA	是	60
17	女	34	宫颈癌	32	AML-M <sub>5</sub>	45,XX,-7,5q-[3]/45,XX,-17[3]/46,XX[5]	IA	否	24
18	男	69	结肠癌	54	AML未定型	46,XY[20]	HA	是	17
19 <sup>a</sup>	女	55	乳腺癌	90	AML未定型	46,XX[20]	IA	否	6
20 <sup>b</sup>	男	28	AML-M <sub>3</sub>	25	AML未定型	MLL断裂重排+46,XY[20]	IA	是	60
21	女	34	乳腺癌	22	ALL	MLL断裂重排+46,XX,t(8,16)[3]/47,XX,+8,t(9;11)(p21;q23)[8]	VICLP	是	30
22	女	45	乳腺癌	21	ALL	46,XX[20]	VIP	是	20
23	女	46	鼻咽癌	61	ALL	46,XX[15]	VDLP	是	15
24 <sup>a</sup>	男	49	肺癌	26	ALL	42-46,XY,add(1)(p36),+der(1)t(1;?) (p10;?),-3,-7,-8,-9,del(9)(q22),add(11)(p15)×2,del(13)(q14q22),add(14)(q24),+mar1,+mar2[cp6]	-	否	1
25 <sup>a</sup>	男	50	鼻咽癌	23	急性混合细胞白血病	P16缺失,46,XY[15]	VILP	否	2

注: a:至随访终点未获得缓解;b:至随访终点时存活。AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病。IA:去甲氧柔红霉素+阿糖胞苷;LD-Ara-C:小剂量阿糖胞苷;MD-Ara-C:中剂量阿糖胞苷;FA:氟达拉滨+阿糖胞苷;DAC:地西他滨;HAG:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷+G-CSF;TA:吡喃阿霉素+阿糖胞苷;DA:柔红霉素+阿糖胞苷;ATRA:全反式维甲酸;ATO:三氧化二砷;Vp16:依托泊苷;CAG:阿克拉霉素+阿糖胞苷+G-CSF;HA:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷;VICLP:长春地辛+去甲氧柔红霉素+环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+泼尼松;VIP:长春地辛+去甲氧柔红霉素+泼尼松;VDLP:长春地辛+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松;VILP:长春地辛+去甲氧柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+泼尼松。-:未化疗;CR:完全缓解



淋巴瘤患者生存时间分别为36、35、36个月,2例套细胞淋巴瘤患者生存时间分别为14、7个月,1例滤泡性淋巴瘤患者生存时间为36个月(表2)。

6. t-MDS患者的临床特征及转归:2例t-MDS患者均为女性,分别为42、53岁,第一肿瘤分别为卵巢癌和鼻咽癌,发病间隔分别为29、78个月。2例患者发病后疾病迅速进展,其中1例合并高白细胞伴中度贫血,另1例表现为粒细胞缺乏伴重度贫血,二者均合并复杂核型,生存时间分别为10 d及3个月。

### 讨 论

目前认为,治疗相关血液肿瘤是第一肿瘤(或非恶性疾病)治疗所用细胞毒性药物引起的晚期并发症<sup>[4]</sup>。本组35例治疗相关血液肿瘤患者中,t-AML占较大比例,第一肿瘤以乳腺癌居多。在相关报道中,t-MN以继发于乳腺癌及淋巴瘤最为常见<sup>[5-10]</sup>,继发于卵巢癌、鼻咽癌、肺癌、胃癌、APL、多发性骨髓瘤及其他自身免疫性疾病也偶见报道<sup>[2,11-14]</sup>。与其他报道不同的是,本组病例中第一肿瘤为鼻咽癌的患者比例(4/35)高于其他报道,可能与接受包含烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药及放疗在内的综合治疗有关,但同时不能排除广东省为鼻咽癌高发区的原因。

前期放疗和化疗对骨髓的累积毒性、白血病干细胞耐药性及分子生物学异常导致治疗相关恶性肿瘤患者长期生存率较低。Bhatia<sup>[15]</sup>报道治疗相关恶性血液肿瘤中位发病间隔期为3~5年。本组35例患者中位发病间隔期为29(16~90)个月。t-MN患者的5年生存率约10%<sup>[16]</sup>,本组患者的3年累积

生存率为17.1%。烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药物、苯及其衍生物以及放疗可增加t-MN的发生率,并呈剂量相关性<sup>[2,6,17-18]</sup>,而多种药物的联合治疗是否增加t-MN的风险仍需进一步研究。烷化剂所致t-MN潜伏期较长且前期多有MDS表现,而拓扑异构酶抑制剂所致t-MN潜伏期较短且多无MDS表现<sup>[19]</sup>。在本组病例中,2例单独使用拓扑异构酶抑制剂患者中位发病时间分别为21、25个月;8例患者单独应用烷化剂后约31.5(16~41)个月发病。最近,Leone等<sup>[17]</sup>报道应用G-CSF可能增加t-MN的发生风险,但由于G-CSF在肿瘤治疗中的应用往往伴随大剂量化疗,因此t-MN的发生与G-CSF的相关性尚不明确。在同等G-CSF治疗下,只有部分患者发生t-MN,因此并不能排除家族易感性在t-MN中发挥的作用<sup>[20-21]</sup>。

本研究中的大部分患者白细胞计数明显升高,贫血及血小板减少多见,与文献<sup>[2,19]</sup>报道基本一致。我们亦发现部分t-AL患者合并粒细胞缺乏,因此,在第一肿瘤治疗结束后出现与放化疗无关的血液学改变时应警惕t-MN的发生。本组t-AML病例中,M<sub>2</sub>占45%(9/20),其中4例继发于乳腺癌;9例患者中3例MLL基因阳性,3例AML1-ETO融合基因阳性,有5例患者伴复杂核型,此类患者发病间隔时间短,治疗效果差,与Praga等<sup>[22]</sup>的研究结果相似。

基因多态性及分子生物学的改变在治疗相关恶性血液肿瘤中扮演着重要的角色<sup>[4,17,20,23-24]</sup>。t-MN患者往往合并染色体异常,且多为预后不良的复杂核型<sup>[13]</sup>。本组25例t-AL患者中10例合并复杂核型。Kern等<sup>[25]</sup>分析了121例t-AML和1511例原发

表2 8例治疗相关非霍奇金淋巴瘤(t-NHL)患者的临床特征、治疗及转归

例号	性别	年龄(岁)	t-NHL类型	第一肿瘤	发病间隔期(月)	分期	B症状	诱导化疗	3个疗程化疗后疾病状态	生存期(月)
1 <sup>a</sup>	男	47	DLBCL	膀胱癌	31	II	无	R-CHOP	CR	36
2	男	77	MCL	肺癌	27	II	无	R-hyper-CVAD	CR	14
3	女	65	DLBCL	宫颈癌	16	II	无	R-CHOP	CR	35
4	男	62	MCL	鼻咽癌	57	III	有	R-EPOCH	PR	7
5 <sup>a</sup>	女	65	DLBCL	甲状腺癌	85	II	无	R-CHOP	CR	36
6 <sup>a</sup>	男	51	FL	肺癌	22	I	无	R-CVP	CR	36
7	女	65	T-NHL	胃癌	88	IV	无	VICLP	NR	5
8	女	58	T-NHL	乳腺癌	52	III	有	VICLP	PR	6

注: a:至随访结束存活。B症状:发热、盗汗、体重减轻;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;MCL:套细胞淋巴瘤;FL:滤泡性淋巴瘤;T-NHL:T细胞性非霍奇金淋巴瘤。CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解。R-CHOP:利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松;R-hyperCVAD:利妥昔单抗+环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+地塞米松;R-EPOCH:利妥昔单抗+依托泊苷+多柔比星+长春新碱+泼尼松;R-CVP:利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+地塞米松;VICLP:长春地辛+去甲氧柔红霉素+环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+泼尼松。8例患者第一肿瘤均未复发

AML患者,发现t-AML中高危核型比例更高,并伴有较低的总生存率及CR率。在使用了拓扑异构酶抑制剂的患者中,MLL基因(11q23)的检出最为常见<sup>[26]</sup>。原发AML患者MLL基因阳性率约5%<sup>[27]</sup>。本组病例MLL基因阳性率为40.0%(8/20)。

研究表明,具有预后好的遗传学或分子学变化或正常核型伴有NPM1突变t-AL患者的预后与原发白血病无异,且t-AML-M<sub>3</sub>患者对全反式维甲酸反应良好,生存期与原发AML-M<sub>3</sub>患者无明显差异<sup>[2, 28-29]</sup>。本研究中4例AML1-ETO融合基因及NPM1基因突变阳性患者预后均较差(生存时间分别为4、22、37、4个月)。2例t-AML-M<sub>3</sub>患者中,1例在发病1年后因AML-M<sub>3</sub>复发而死亡,与患者发病年龄较大、并发症较多有关。本研究中2例t-MDS患者均进展迅速,比t-AML患者的预后更差,与文献<sup>[15]</sup>结果一致。

目前对于t-MN尚无标准化的治疗方案,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)被认为是t-MN的唯一治愈手段<sup>[5, 13, 15, 29-30]</sup>,但由于既往放、化疗对造血干细胞的损伤、药物对脏器的累积毒性作用及供者选择使患者接受allo-HSCT治疗受到限制,即使接受allo-HSCT治疗,t-MN患者的预后仍差强人意<sup>[30]</sup>。因此,t-MN的治疗应遵循个体化原则。

#### 参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008:130-131.
- [2] Zhang L, Wang SA. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7):3512-3523.
- [3] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114(5):937-951. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [4] Gale RP, Bennett JM, Hoffman FO. Therapy-related AML: a slip of the lip can sink a ship[J]. Leuk Res, 2014, 38(3):418-420. doi: 10.1016/j.leukres.2013.12. 023.
- [5] Fianchi L, Pagano L, Piciocchi A, et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias [J]. Am J Hematol, 2015, 90(5):E80-85. doi: 10.1002/ajh.23966.
- [6] Renella R, Verkooijen HM, Fioretta G, et al. Increased risk of acute myeloid leukaemia after treatment for breast cancer [J]. Breast, 2006, 15(5):614-619. doi:10.1016/j.breast.2005.11.007.
- [7] Dong C, Chen L. Second malignancies after breast cancer: the impact of adjuvant therapy [J]. Mol Clin Oncol, 2014, 2(3): 331-336. doi: 10.3892/mco.2014.250.
- [8] Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study[J]. Haematologica, 2008, 93(3):398-404. doi: 10.3324/haematol.12120.
- [9] Chen Y, Estrov Z, Pierce S, et al. Myeloid neoplasms after breast cancer: "therapy-related" not an independent poor prognostic factor [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(4):1012-1019. doi: 10.3109/10428194.2014.946023.
- [10] Balduzzi A, Castiglione-Gertsch M. Leukemia risk after adjuvant treatment of early breast cancer[J]. Womens Health (Lond Engl), 2005, 1(1):73-85. doi: 10.2217/17455057.1.1.73.
- [11] Vay A, Kumar S, Seward S, et al. Therapy-related myeloid leukemia after treatment for epithelial ovarian carcinoma: an epidemiological analysis[J]. Gynecol Oncol, 2011, 123(3):456-460. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.07.097.
- [12] Pemmaraju N, Shah D, Kantarjian H, et al. Characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma who develop therapy-related myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukemia, or acute myeloid leukemia[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(2):110-114. doi: 10.1016/j.clml.2014.07.001.
- [13] Huh HJ, Lee SH, Yoo KH, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in 39 Korean patients: a single institution experience [J]. Ann Lab Med, 2013, 33(2):97-104. doi: 10.3343/alm.2013.33.2.97.
- [14] Zhang YC, Zhou YQ, Yan B, et al. Secondary acute promyelocytic leukemia following chemotherapy for gastric cancer: a case report[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(14):4402-4407. doi: 10.3748/wjg.v21.i14.4402.
- [15] Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia[J]. Semin Oncol, 2013, 40(6):666-675. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
- [16] Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series [J]. Blood, 2003, 102(1):43-52. doi: 10.1182/blood-2002-11-3343.
- [17] Leone G, Fianchi L, Pagano L, et al. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms [J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1-2):39-45. doi: 10.1016/j.cbi.2009.12.013.
- [18] Koklu H, Tufan A, Erkul Y, et al. Secondary acute myeloid leukemia arising early after cyclophosphamide treatment[J]. Int J Clin Pharm, 2015, 37(2):289-291. doi: 10.1007/s11096-015-0069-4.
- [19] 徐皓,魏旭东,尹青松,等.乳腺癌治疗相关性急性白血病12例报告并文献复习[J].中华血液学杂志,2014,35(11):1018-1021. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.016.
- [20] Ganzel C, Devlin S, Douer D, et al. Secondary acute lymphoblastic leukaemia is constitutional and probably not related to prior therapy [J]. Br J Haematol, 2015, 170(1):50-55. doi: 10.1111/

bjh.13386.

[21] Padmanabhan A, Baker JA, Zirpoli G, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following breast cancer: increased frequency of other cancers and of cancers in multiple family members [J]. *Leuk Res*, 2008, 32 (12):1820-1823. doi: 10.1016/j.leukres.2008.03.032.

[22] Praga C, Bergh J, Bliss J, et al. Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (18):4179-4191. doi: 10.1200/JCO.2005.05.029.

[23] Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next generation sequencing, a comparison with de novo diseases [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(3):348-354. doi: 10.1016/j.leukres.2014.12.006.

[24] Voso MT, D' Alò F, Greco M, et al. Epigenetic changes in therapy-related MDS/AML [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184 (1-2):46-49. doi: 10.1016/j.cbi.2009.10.013.

[25] Kern W, Haferlach T, Schnittger S, et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (12):2510- 2511. doi: 10.1200/JCO.2004.99.301.

[26] Saito M, Mori A, Irie T, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia with 11q23 abnormality due to paclitaxel coexisting with bone marrow metastasis of breast cancer [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2009, 50(3):192-196. doi:10.11406/rinketsu.50.192.

[27] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2010, 115 (3):453-474. doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.

[28] Aldoss I, Pullarkat V. Therapy-related acute myeloid leukemia with favorable cytogenetics: still favorable? [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(12):1547-1551. doi: 10.1016/j.leukres.2012.09.008.

[29] Churpek JE, Larson RA. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(4):309-317. doi: 10.1016/j.beha.2013.09.001.

[30] Yakoub-Agha I, de La Salmonière P, Ribaud P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(5):963-971.

(收稿日期:2015-07-26)  
(本文编辑:徐茂强)

### 《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 崔久崑 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