

Akutní myeloidní leukemie po předchozí protinádorové léčbě

Tomáš Szotkowski, Martin Čerňan, Jaromír Hubáček, Milena Holzerová, Tomáš Papajík

Hemato-onkologická klinika LF UP Olomouc

Dosažené pokroky v protinádorové léčbě jsou do jisté míry vykoupeny výskytem jejích nežádoucích účinků. K nejzávažnějším patří tzv. s léčbou související akutní myeloidní leukemie. Nárůst jejich incidence je v současnosti jedním z nejrychlejších mezi nádorovými chorobami. Příčiny vzniku nejsou přesně objasněny, předpokládá se účast několika patogenetických mechanismů. Prognóza těchto onemocnění je obecně velmi nepříznivá, na čemž se podílí jak toxicita předchozí protinádorové léčby, tak i nepříznivý biologický charakter leukemie. Volba léčebného přístupu závisí na celkovém stavu nemocného a na genetické prognóze konkrétního onemocnění. Pro většinu nemocných je jedinou potenciálně kurativní metodou léčby alogenní transplantace krvetvorných buněk. Snížení rizika vzniku těchto komplikací a rozšíření jejich léčebných možností patří k důležitým aktuálním úkolům onkologie a hematologie.

Klíčová slova: akutní myeloidní leukemie, sekundární leukemie, komplikace protinádorové léčby, prognostické faktory.

Anticancer therapy – related acute myeloid leukemias

Advances achieved in anticancer treatment are partly redeemed by adverse events. So called therapy-related acute myeloid leukemia belongs to the most serious ones. Their incidence growth is one of the most rapid among neoplastic disorders nowadays. Causes of development of these complications are not clearly clarified. Several pathogenetic mechanisms involvement is anticipated. Generally speaking, prognosis of these disorders is very poor, partly due to toxicity of previous antitumour treatment, partly due to adverse biological character of this leukemia group. The therapeutic approach depends on patient's performance status as well as genetic prognosis of the disease itself. Allogeneic hematopoietic cells transplantation is the only potentially curative option for majority of patients. Reduction of incidence of the disease and expansion of therapeutic possibilities are very important tasks of both oncology and hematology.

Key words: acute myeloid leukemia, secondary leukemia, anticancer treatment complications, prognostic factors.

Úvod

Pokroky v protinádorové léčbě, kterých bylo dosaženo v posledních desetiletích a které se projevují významným zlepšením přežití řady nemocných se zhoubnými nádory a také narůstajícím počtem vyléčených, jsou do jisté míry vykoupeny výskytem nežádoucích účinků této léčby. Mezi nejzávažnější pozdní nežádoucí účinky protinádorové terapie patří tzv. s léčbou související myeloidní neoplazie (therapy-related myeloid neoplasms – t-MN). Tato skupina nemocí zahrnuje akutní myeloidní leukemie (t-AML), myelodysplastické syndromy (t-MDS) a myelodysplastické/mye-

loproliferativní neoplazie (t-MDS/MPN), které vznikly u nemocných léčených v minulosti cytotoxickou chemoterapií a/nebo radioterapií. Tato práce se zaměřuje na problematiku akutních leukemií vzniklých v souvislosti s léčbou, tedy t-AML. Jedná se o velmi aktuální téma, protože nárůst incidence t-AML a t-MDS je v současnosti jedním z nejrychlejších mezi nádorovými chorobami (1). Téměř všechny práce, zabývající se s léčbou souvisejícími neoplazmiemi, referují o myeloidních malignitách (t-MN). Jen zcela výjimečně jsou zmiňovány případy t-ALL (2, 3), proto se jim v této práci nebudeme podrobněji věnovat.

Základní pojmy

Onemocnění t-AML jsou obvykle referovány jako jedna ze dvou podskupin tzv. sekundárních AML (sAML). Druhou podskupinu sAML pak tvoří případy, kdy ke vzniku AML došlo vývojem z předchozího klonálního onemocnění krvetvorby – MDS, MPN či jejich překryvné varianty MDS/MPN. Podle aktuální WHO klasifikace myeloidních neoplazií a akutních leukemií z roku 2016 tvoří tyto dvě podskupiny nemocí samostatné jednotky („therapy-related myeloid neoplasms“ a „AML with myelodysplasia-related changes“) (4). Někteří autoři používají označení sAML pouze pro nemocné s vývojem choroby z předcho-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph.D., tomas.szotkowski@fnol.cz

Hemato-onkologická klinika LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(3): 115–120

Článek přijat redakcí: 30. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 3. 5. 2017

Tab. 1. Skupiny t-AML podle předchozí cytotoxické terapie

Typ předcházející léčby	Alkylační látky Radioterapie	Inhibitory topoizomerázy II
Latence do vzniku t-AML	4–7 let	2–3 roky
MDS před AML	ano (2/3 nemocných)	ne
Genetické abnormality	-5/del(5q), -7/del(7q) komplexní karyotyp mutace <i>p53</i>	balancované translokace zahrnující 11q23, 17q21, 21q22
Morfologie blastů	bez specifické morfologie	monocytární/monoblastická

zí myeloidní neoplazie – sAML a t-AML, tedy podle nich tvoří samostatné etiopatogenetické skupiny (5).

Historie

Mezi prvními publikovanými případy t-AML byli začátkem 70. let 20. století čtyři nemocní s mnohočetným myelomem léčení melfalanem (6). S rostoucí účinností protinádorové léčby byly postupně publikovány další případy nemocných s akutní leukemií vzniklou zřejmě v souvislosti s prodělanou cytotoxickou léčbou (7–10). Společným rysem popisovaných případů byl nepříznivý průběh onemocnění, obvykle rezistence k chemoterapii a fatální zakončení během několika týdnů či měsíců.

Historický vývoj protinádorové terapie a jejích výsledků se projevil změnou spektra nemocných s t-MN podle primární diagnózy. Podle velké studie zahrnující 306 nemocných z univerzitního pracoviště v Chicagu (11), u kterých byla některá z forem t-MN diagnostikována od 70. let minulého století do roku 2001, tvořili 55 % souboru nemocní s primární hematologickou malignitou a 38 % nemocní se solidním nádorem. Mezi hematologickými pacienty dominovali nemocní s Hodgkinovým lymfomem (45 %), mezi onkologickými pak pacientky s karcinomem prsu (28 %). Naopak v multicentrické studii z nedávné doby (1993–2008) již mezi nemocnými s t-MN převažovali pacienti s primárním solidním nádorem (71 %) a primárně hematologických pacientů bylo „jen“ 27,5 %, navíc s převahou nehodgkinských lymfomů (12).

Významný pokles incidence t-MN u nemocných s Hodgkinovým lymfomem v průběhu času – z 2–6,7 % na 0–0,3 % – nejspíše souvisí se změnami v léčbě (13–15); od dřívějších potenciálně více leukemogenních chemoterapeutických režimů založených na mechlorethaminu a prokarbazinu s „extended field“ radioterapií ke dnešním, účinnějším a bezpečnějším režimům ABVD, BEACOPP a „involved field“ radioterapii.

Epidemiologie a etiopatogeneze

Nejčastěji se t-AML vyskytují ve věku 61 let (16), nicméně postihnout mohou nemocné v jakémkoliv věku, včetně dětí (17). Podíl t-AML z celkového počtu všech AML obvykle činí kolem 10 % (18, 19). Ve velké dánské populační studii tvořily případy t-AML 6,6 % všech případů AML (podle stejné práce činily t-AML a sAML dohromady cca 25 % ze všech AML) (5).

Riziko vzniku AML je podle údajů velkých registrů (USA, Švédsko, Itálie) přibližně 4,7x vyšší po předchozí cytotoxické léčbě ve srovnání s běžnou populací bez předchozí expozice (20–22). Toto riziko však není u všech nemocných stejné. Incidence t-MDS/AML je vyšší po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk než konvenční léčbě (1,1–24,3 % léčených nemocných po 5 letech od transplantace vs. 0,8–6,3 % po 20 letech od konvenční léčby), interval od prodělané léčby do vzniku t-MDS/AML je kratší po intenzivní léčbě (medián 1–2 roky) než po léčbě konvenční (medián 3–5 let) (23).

Podle typu předchozí léčby jsou historicky rozeznávány dvě základní skupiny t-AML (tabulka 1). Alkylační cytostatika (např. cyklofosfamid, melfalan) a radioterapie obvykle vedou ke vzniku AML po delší latenci (4–7 let), u 2/3 nemocných s předcházejícím myelodysplastickým syndromem. Cytogeneticky je tato skupina onemocnění charakterizována komplexními změnami karyotypu, abnormitami chromozomů 5 (-5/del(5q)) či 7 (-7/del(7q)), mutacemi genu *p53* (24). Naproti tomu případy t-AML vzniklé po terapii s použitím inhibitorů topoizomerázy II (např. etoposid, antracykliny) vznikají s kratší latencí (2–3 roky), bez předchozího myelodysplastického syndromu. Morfologicky jde často o monocytární/monoblastické formy. Cytogeneticky jsou charakteristické přítomností balancovaných translokací postihujících chromozomální oblasti 11q23 (gen *KMT2A*), 17q21 (*RARalpha*) a/nebo 21q22 (*RUNX1*) (25). Od revize z roku 2008 již WHO klasifikace toto dělení t-AML na dvě etio-

logické skupiny neobsahuje, nicméně je běžně používáno.

Jen zřídka popisované případy t-ALL jsou spojovány s expozicí jak alkylačním látkám, tak i inhibitorům topoizomerázy II. Charakteristické jsou častým výskytem balancovaných translokací postihujících gen *KMT2A* na 11q23, obvykle jde o t(4;11) (q21;q23) (26).

Označení „therapy-related“ – „související s léčbou“ je u konkrétního nemocného s AML provedeno na základě anamnestického údaje o předchozí expozici nemocného cytotoxické terapii. Za léčbu s možným leukemogenním potenciálem je považována chemoterapie, zejména pokud obsahuje alkylační látky, DNA-interkalační látky, inhibitory topoizomerázy II či purinová analogá. Také ionizující záření, případně jeho kombinace s chemoterapií, je považováno za potenciálně leukemogenní. Nelze samozřejmě vyloučit, že ke vzniku AML u konkrétního nemocného mohlo dojít i bez vlivu prodělané terapie, že tedy nejde o „sekundární“, ale „druhý“ nádor. Tuto možnost nelze ani jednoznačně potvrdit. Pravděpodobnost souvislosti podané léčby a následného rozvoje AML lze pouze odhadnout, na základě výsledků epidemiologických nebo retrospektivních kohortových studií. Situaci komplikuje předpoklad, že většina z více než 100 schválených a používaných protinádorových léků zřejmě nemá kancerogenní ani leukemogenní potenciál (27). Označení každé AML vzniklé u nemocného, který v minulosti prodělal cytotoxickou terapii, za t-AML, proto není zcela správné, především s ohledem na možné terapeutické konsekvence tohoto kroku. Ke správnému odhadu pravděpodobnosti příčinné souvislosti přispívá přesná znalost složení a dávkování cytotoxické léčby, přítomnost některé z látek se známým leukemogenním potenciálem a fenotyp či genetické změny v leukemických buňkách charakteristicky spojené s určitým použitým lékem.

Kromě samotné expozice potenciálně leukemogenní léčbou, s předpokládaným přímým mutagenním působením těchto látek na DNA krvetvorných buněk, ovlivňuje zřejmě riziko vzniku t-AML i geneticky podmíněná predispozice nemocného. Velký praktický význam zde nemají vrozená onemocnění se známou zvýšenou vnímavostí ke genotoxickým noxám, jako je syndrom Li-Fraumeni nebo Fanconiho anémie, vzhledem k nízkému výskytu v popu-

laci. Podstatně významnější jsou zřejmě polymorfismy v genech odpovědných za metabolismus a transport léků a reparaci DNA. Porušená schopnost reparace DNA vede k vyššímu riziku vzniku malignity *de novo*, bez expozice genotoxickou léčbou. Léčba způsobující narušení DNA pak velmi pravděpodobně riziko vzniku t-MN dále zvyšuje (28). Jedná se však stále jen o intenzivně studovaný předpoklad, přesný mechanismus vysvětlující zvýšenou vnímavost ke vzniku t-MN nebyl dosud nalezen. Identifikace predisponovaných nemocných před zahájením protinádorové léčby však může pomoci ke snížení jejich individuálního rizika, modifikací této terapie.

Dalším zvažovaným mechanismem je narušení funkcí imunitního systému navozené předchozí léčbou. Předpokládáné snížení schopnosti imunitního systému detekovat a odstraňovat maligní buňky se může podílet na vzniku a rozvoji t-MN, stejně jako jiných malignit (29).

Spekuluje se i o roli růstového faktoru pro granulocyty (G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) v indukci t-MN. Metaanalýza 25 studií našla statisticky významně zvýšené riziko vzniku t-MN u nemocných, u kterých byl k urychlení regenerace granulopoezy po chemoterapii různých nádorových onemocnění podáván G-CSF (RR = 1,9). Byla vyslovena hypotéza, že G-CSF může stimulovat množení poškozených progenitorových buněk krvetvorby ještě před případnou reparací poškozené DNA způsobené cytotoxickou terapií (29, 30).

Primární onemocnění

Primárním onemocněním je obvykle zhoubný nádor. Nejčastěji jde o karcinom prsu a lymfoproliferativní onemocnění (20–22). Chemoterapie či radioterapie jakéhokoliv, i nenádorového onemocnění však může teoreticky způsobit vznik t-AML. Nikoliv výjimečně t-AML postihuje nemocné s roztroušenou sklerózou léčenou mitoxantronem (31), nebo s autoimunitními chorobami léčenými azathioprinem, cyklofosfamidem či mitoxantronem (32).

t-AML po léčbě lymfoproliferativních onemocnění

Recentně publikovaná (v roce 2016) multicentrická studie kolektivu francouzských autorů podrobně analyzovala soubor 80 nemocných léče-

ných v období 1997–2012 pro lymfoproliferativní onemocnění (lymphoproliferative disease – LD), u kterých následně došlo k rozvoji t-AML (33). Tyto případy tvořily 2,3 % všech AML, medián doby od dg. LD do dg. AML byl 60 měsíců. Šlo o 22 nemocných s „high-grade“ B-lymfoproliferacemi (především difúzní B-velkobuněčný lymfom – DLBCL), 32 nemocných s „low-grade“ B-lymfoproliferacemi, 11 s Hodgkinovým lymfomem a 5 s T-buněčným lymfomem. U ostatních nebyla diagnóza specifikována. Do analýzy nebyli zahrnuti nemocní s mnohočetným myelomem a akutní lymfoblastickou leukemií.

Většina nemocných (46 %) měla pokročilé stadium onemocnění.

Pouze jeden nemocný byl léčen pouze radioterapií, všichni ostatní absolvovali buď chemoterapii s rituximabem (R-chemo), případně i s radioterapií (28 % / 6 %), chemoterapii bez rituximabu, sólo či s následnou radioterapií (21 % / 19 %). Zbývajících 5 nemocných nemělo léčbu specifikovanou. U 66 nemocných léčba obsahovala alkylační látky, u 34 rituximab, 34 nemocných absolvovalo CHOP-like režim terapie, 19 léčbu chlorambucilem a 11 fludarabinový režim. Celkem 16 nemocných podstoupilo autologní transplantaci krvetvorných buněk.

Mezi vzniklými t-AML se nevyskytl žádný případ akutní promyelocytární leukemie. U 3 nemocných byly v leukemických buňkách cytogenetické změny s příznivou prognózou, 24 nemocných mělo intermediární změny a 17 nepříznivé změny karyotypu. Dvakrát častěji než u *de novo* AML byly nalezeny přestavby genu *KMT2A* (6 %), komplexní (22 %) a monosomální (22 %) karyotyp. U 17 nemocných došlo před vznikem AML k rozvoji MDS.

U více než poloviny nemocných (n = 48) byla t-AML léčena intenzivní chemoterapií, ostatní byli léčeni nízcédávkovanou léčbou či léčbou podpůrnou.

Mezi nemocnými léčenými intenzivní chemoterapií, 54 % dosáhlo kompletní remise, medián celkového přežití (OS) byl 7,7 měsíců od dg. AML, na rozdíl od 26,1 měsíců u 663 nemocných s *de novo* AML léčených ve stejném období. Statisticky významně délku celkového přežití ovlivňoval věk nemocných (s hranicí 60 let) – 16,4 vs. 6 měsíců (p = 0,002), ECOG (Eastern Oncology Cooperative Group Performance Status) skóre (0–1 vs. 2–3) – 16,4 vs. 2,4 měsíců (p = 0,0002) a také primární diagnóza – nejdelší OS měli nemocní s DLBCL

– 73 měsíců, nejkratší nemocní s MALT lymfomy – 1,8 měsíců (p = 0,02). Výsledky neintenzivních léčebných přístupů nebyly podrobně uvedeny.

Zajímavé bylo porovnání s ostatními skupinami AML ze stejného časového období. 22 nemocných se sekundární AML z Ph-negativní myeloproliferace měli OS 4,2 měsíce, 64 nemocných s post-MDS AML 9,4 měsíce, 19 nemocných s AML vyvinuté z chronické myelomonocytární leukemie mělo OS 8,6 měsíců, 30 pacientek po léčbě pro karcinom prsu mělo OS 14,7 měsíců a 50 nemocných s ostatními nádory 13,4 měsíců.

t-AML po léčbě karcinomu prsu

Nedávno publikovaná práce z MD Anderson Cancer Center analyzovala soubor 235 pacientek, u kterých došlo po chemoterapii a/nebo radioterapii karcinomu prsu ke vzniku t-AML či t-MDS v letech 1983–2009, u 118 šlo o t-AML (34). Pro každou nemocnou v souboru byly nalezeny dvě kontrolní pacientky s *de novo* MN se srovnatelným věkem, datem dg. MN a v případě AML také subtypem dle FAB klasifikace.

U t-AML byl ve srovnání s *de novo* AML zaznamenán obecně významně častější výskyt cytogenetických změn (77,2 % vs. 50 %) a častější výskyt cytogenetických změn -5/del(5q), -7/del(7q) a komplexního karyotypu (25,4 % vs. 8,9 %).

Výsledky léčby t-AML a kontrolní skupiny *de novo* AML se překvapivě významně nelišily ani v procentu kompletních remisí (52 vs. 61 %, p = 0,14), ani v mediánu celkového přežití (8,7 vs. 10,2 měsíců, p = 0,17). Výsledky léčby se nelišily ani po rozdělení pacientek do 3 skupin podle cytogenetické prognózy.

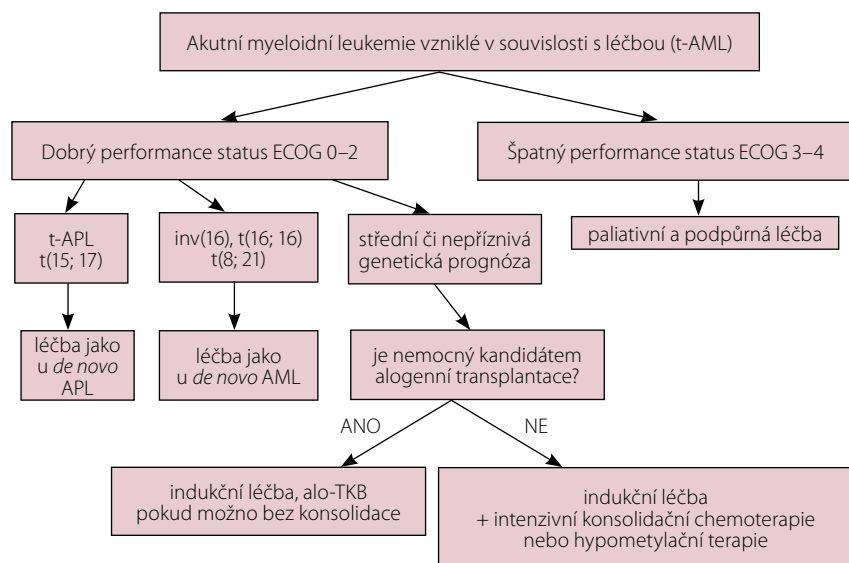
Jedná se o jednu z prací prokazujících, že samotný údaj o tom, že jde o leukemii způsobenou předchozí protinádorovou léčbou, není nezávislým nepříznivým prognostickým faktorem.

Léčba t-AML

t-AML patří obecně k vysoce rizikovým subtypům AML s velmi nepříznivými léčebnými výsledky (35).

Podobně jako u *de novo* AML mají zásadní prognostický význam věk, celkový stav nemocného (performance status) a karyotyp.

Významně horší výsledky jsou dány jak omezenými možnostmi terapie v důsledku snížení orgánových rezerv po prodělané protinádorové léčbě, tak i biologickým charakterem vzniklých leukemií. Častěji než u *de novo* AML jde o nemoci

Obr. 1. Algoritmus léčby t-AML (volně upraveno podle Churpek JE a Larson RA, 2013 (ref. 29))

s nepříznivými změnami karyotypu, jak již bylo uvedeno výše, což je příčinou větší rezistence leukemických blastů k chemoterapii. Dalším faktorem zhoršujícím dlouhodobé výsledky léčby t-AML je možný relaps primární malignity.

Jak ukázala výše uvedená analýza z MD Anderson Cancer Center, údaj o sekundaritě leukemie není nezávislým prognostickým faktorem, což potvrzují i výsledky dalších analýz (36–38). Samotná sekundarita (t-AML) ztrácí podle nich svůj prognostický význam po korekci výsledků na věk, cytogenetickou prognózu a performance status (29).

Podskupinou t-AML s velmi dobrými léčebnými výsledky je akutní promyelocytární leukemie (t-APL). Podle řady publikovaných výsledků se výsledky primárních APL a t-APL neliší (39–41), podle zkušeností jiných autorů má léčba t-APL horší výsledky v důsledku vyšší mortality během indukční léčby (36,4 % vs. 7,5 % u primární formy) (42), což je dááno do souvislosti s kumulací toxicity současné a v minulosti podané protinádorové léčby. Senzitivita ke standardní antileukemické terapii je nicméně stejná a riziko relapsu nízké. Podle našich zkušeností s léčbou starších a komorbidních nemocných s APL je jak redukce chemoterapie, tak použití oxidu arsenitého (u nemocných s kontraindikací chemoterapie) možným řešením snižujícím riziko závažné toxicity

antileukemické léčby bez zvýšeného rizika následného relapsu (43).

Na léčbu ostatních forem t-AML s příznivými změnami karyotypu není zcela jednotný názor. Převažuje doporučení (29, 44), že by Tito nemocní měli být léčeni stejně, jako kdyby šlo o primární formu AML a jejich prognóza by se od primárních forem neměla zásadním způsobem lišit. Podle jiných sdělení (45) je prognóza therapy-related forem s t(8;21) (q22; q22) horší než primárních, což je dááno do souvislosti s častějším výskytem *c-kit* mutací, vyšším věkem nemocných, přítomností myelodysplazie. Nic z uváděných příčin horší prognózy však není jednoznačným důvodem pro paušální indikaci alogenní transplantace u všech nemocných z této prognostické skupiny.

Jak nemocní s promyelocytární leukemií, tak i s ostatními prognosticky příznivými formami t-AML tvoří významně menší podíl z celkového počtu nemocných než u primárních forem a jejich výsledky léčby proto nemohou zásadním způsobem ovlivnit celkově značně neuspokojivé výsledky celé skupiny t-AML.

Pro nemocné s intermediární či nepříznivou cytogenetickou prognózou platí, stejně jako u primárních forem, že jedinou potenciálně kurativní metodou léčby je alogenní transplantace krevetvorných buněk (alo-TKB). Horší tolerance léčby sekundárních forem leukemií by měla být

zohledněna ve včasném provedení transplantace u vhodných nemocných. Pokud je nemocný k intenzivní léčbě podle svého věku a performance statusu indikován a dosáhne po indukční léčbě kompletní remise onemocnění, je doporučeno pokračovat přímo k alo-TKB bez předchozí konsolidační chemoterapie (29), která by významně zvyšovala riziko nežádoucích účinků u těchto nemocných s limitovanou orgánovou rezervou.

U nemocných v kompletní remisi bez vhodného dárce k alo-TKB by měla být zvážena indikace intenzivní či nízké dávkované konsolidační terapie, protože vzácně je možné i bez provedení transplantace dosáhnout dlouhodobé remise a snad i vyléčení onemocnění (46).

Nemocní nevhodní k intenzivní chemoterapii mohou profitovat (prodloužením OS) i z podání hypometylační terapie (29).

Přehledně je algoritmus léčebného postupu uveden na obrázku 1.

Závěr

Akutní myeloidní leukemie vzniklé po předchozí protinádorové léčbě patří k nejzávažnějším nežádoucím účinkům této léčby. Jejich incidence narůstá s prodlužujícím se přežitím a zvyšujícím se počtem vyléčených onkologicky nemocných. Kromě malé skupiny pacientů s příznivými změnami karyotypu jde o onemocnění vyléčitelná prakticky pouze alogenní transplantací krevetvorných buněk, která je často neproveditelná pro snížení orgánových funkcí a horší celkový stav nemocného, vyvolané toxicitou předchozí léčby.

Zlepšení této situace může spočívat v modifikacích současné protinádorové léčby, které povedou ke snižování jejího leukemogenního potenciálu, v identifikaci nemocných, geneticky predisponovaných ke vzniku maligního onemocnění, umožňující úpravu primární protinádorové terapie a také v nalezení cílené terapie dalších subtypů akutní leukemie, tak jako se to již podařilo u akutní promyelocytární leukemie.

Práce byla podpořena grantem

IGA_LF_2017_007.

Autoři této práce nemají v souvislosti s jejím obsahem žádný konflikt zájmů.

LITERATURA

1. Zahid MF, Parnes A, Savani BN, et al. Therapy-related myeloid neoplasms – what have we learned so far? *World J Stem Cells* 2016; 8(8): 231–242.
2. Pagano L, Pulsoni A, Tosti ME. Acute lymphoblastic leukaemia occurring as second malignancy: report of the GI-

MEMA archive of adult acute leukaemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *Br J Haematol.* 1999; 106(4): 1037–1040.

3. Pedersen-Bjergaard J. Acute lymphoid leukemia with t(4;11) (q21;q23) following chemotherapy with cytostatic agents

targeting at DNA-topoisomerase II. *Leuk Res* 1992; 16(8): 733–735.

4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391–2405.

5. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2015; 33(31): 3641–3649.
6. Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia: report of four cases possibly related to melphalan. *N Engl J Med* 1970; 283: 1121–1125.
7. Smit CGS, Meyler L. Acute myeloid leukemia after treatment with cytostatic agents. *Lancet* 1970; 2(7674): 671–672.
8. Foucar K, McKenna RW, Bloomfield CD, et al. Therapy-related leukemia: a panmyelosis. *Cancer* 1979; 43(4): 1285–1296.
9. Brenner B, Carter A, Sharon R, et al. Acute leukemia following chemotherapy and radiotherapy – a report of 15 cases. *Oncology* 1984; 41(2): 83–87.
10. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985; 65(6): 1364–1372.
11. 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. *Blood* 2003; 102(1): 43–52.
12. Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011; 117(7): 2137–2145.
13. Brusamolino E, Baio A, Orlandi E, et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Research* 2006; 12(21): 6487–6493.
14. Brusamolino E, Gotti M, Fiaccadori V. The risk of therapy-related myelodysplasia/acute myeloid leukemia in Hodgkin lymphoma has substantially decreased in the ABVD era abolishing mechlorethamine and procarbazine and limited volumes and doses of radiotherapy. *Med J Hematol Infect Dis* 2012; 4(1): e2012022.
15. Delwail V, Jais JP, Collona P, et al. Fifteen-year secondary leukaemia risk observed in 761 patients with Hodgkin's disease prospectively treated by MOPP or ABVD chemotherapy plus high-dose irradiation. *Br J Haematol* 2012; 118(1): 189–194.
16. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012; 119: 34–43.
17. Cho HW, Choi YB, Yi ES. Therapy-related myeloid neoplasms in children and adolescents. *Blood Res* 2016; 51: 242–248.
18. 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. *Blood* 2009; 114(5): 937–951.
19. Schoch C, Kern W, Schnittger S, et al. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia* 2004; 18(1): 120–125.
20. Morton LM, Dores GM, Tucker MA, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975–2008. *Blood* 2013; 121: 2996–3004.
21. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* 2015; 90: 208–214.
22. Fianchi L, Pagano L, Picocchi A, et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. *Am J Hematol* 2015; 90(5): E80–5.
23. Bhatia S. Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2013; 40: 666–675.
24. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol* 1986; 4(3): 325–45.
25. Pedersen-Bjergaard J, Philip P. Balanced translocations involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. *Blood* 1991; 78(4): 1147–1148.
26. Ishizawa S, Slovak ML, Popplewell L, et al. High frequency of pro-B acute lymphoblastic leukemia in adults with secondary leukemia with 11q23 abnormalities. *Leukemia* 2003; 17: 1091–1095.
27. Gale RP, Bennett JM, Hoffman FO. Therapy-related AML: A slip of the lip can sink a ship. *Leuk Res* 2014; 38: 418–420.
28. Berwick M, Vineis P. Markers of DNA repair and susceptibility to cancer in humans: an epidemiologic review. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 874–897.
29. Churpek JE, Larson RA. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26(4): 309–317.
30. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010; 28(17): 2914–2924.
31. Pascual AM, Tellez N, Bosca I, et al. Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis populations is required. *Mult Scler* 2009; 15(11): 1303–1310.
32. Ertu-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, et al. Association of therapy for autoimmune disease with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *JAMA Oncol* 2017 Feb 2. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6435. [Epub ahead of print]
33. Bertoli S, Sterin A, Tavitian S, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment of lymphoid malignancies. *Oncotarget* 2016; 7(52): 85937–85947.
34. Chen Y, Estrov Z, Pierce S, et al. Myeloid neoplasms after breast cancer: „therapy-related” not an independent poor prognostic factor. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(4): 1012–1019.
35. Szotkowski T, Rohoň P, Zapletalová J, et al. Secondary acute myeloid leukemia – a single center experience. *Neoplasma* 2010; 57(2): 170–178.
36. Ostgard LS, Kjeldsen E, Holm MS, et al. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol* 2010; 85(3): 217–226.
37. Kern W, Haeflrich T, Schnittger S, et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2510–2511.
38. Nardi V, Winkfield KM, Ok CY, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes after radiation therapy are similar to de novo disease and differ from other de novo therapy-related myeloid neoplasms. *J Clin Oncol* 2012; 30(19): 2340–2347.
39. Beaumont M, Sanz M, Carli PM. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2123–2137.
40. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood* 2009; 113: 1875–1891.
41. Duffield AS, Aoki J, Levis M, et al. Clinical and pathologic features of secondary acute promyelocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 395–402.
42. Elliot MA, Letendre L, Tefferi A, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: observations relating to APL pathogenesis and therapy. *Eur J Haematol* 2012; 88: 237–243.
43. Szotkowski T, Faber E, Hubáček J, et al. Acute promyelocytic leukemia successfully treated also in elderly patients with significant comorbidities: a 20-year single-center experience. *Neoplasma* 2015; 62(1): 146–151.
44. Quesnel B, Kantarjian H, Bjergaard JP, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;21), inv(16), and t(8;16): a report on 25 cases and review of the literature. *J Clin Oncol* 1993; 11(12): 2370–2379.
45. Gustafson SA, Lin P, Chen SS, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22) shares many features with de novo acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22) but does not have a favorable outcome. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 647–655.
46. Szotkowski T, Jarošová M, Zimmermannová O, et al. Long-term remission of therapy-related acute myeloid leukemia with a new t(11;18)(q23;q21.2) translocation and KMT2A-ME2 (MLL-ME2) fusion gene. *Cancer Genet* 2015; 208(12): 610–614.