

성공적인 급성전골수구백혈병 치료 후 발생한 치료관련 골수종양 1예

A Case of Therapy-related Myeloid Neoplasm after Successful Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia

권애린¹ · 박지영¹ · 권정혜² · 송현호² · 신규성¹ · 이영경¹ · 조현찬¹

Aerin Kwon, M.D.¹, Ji-Young Park, M.D.¹, Jung Hye Kwon, M.D.², Hun Ho Song, M.D.², Kyu Sung Shin, M.D.¹, Young Kyung Lee, M.D.¹, Hyoun Chan Cho, M.D.¹

한림대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 내과학교실²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Acute promyelocytic leukemia (APL) is considered as a curative disease after combined chemotherapy based on all-trans retinoic acid (ATRA) and anthracycline. However, as long-term survivors continue to increase, reports on sporadic cases of therapy-related myeloid neoplasm (t-MN) after successful APL treatment are also increasing. Recently, we have experienced one patient who developed t-MN 7 yr after APL diagnosis. Even though he had not been exposed to alkylating agents at all, he showed alkylating agents-associated features such as long latency period (> 5 yr), first presentation as myelodysplastic phase (multilineage dysplasia with increased blasts), and complex karyotype including monosomy 5 and 7. He received only supportive care and expired 3 months after the diagnosis of t-MN (6 months of survival after the onset of cytopenias). t-MN after complete remission of APL is a rare but fatal complication, and patients with complex karyotypes show ominous prognosis in particular. For the early diagnosis of t-MN, long-term and close monitoring of the patient is needed. One should suspect this late complication whenever any unknown cytopenia develops, and should perform bone marrow biopsy and cytogenetic analysis.

Key Words: Therapy-related myeloid neoplasm, Acute promyelocytic leukemia, Alkylating agents

서론

급성전골수구백혈병은 *PML-RAR α* 유전자 재배열에 의해 발생하는 급성골수성백혈병의 아형으로, 전골수구의 분화를 유도하는 all-*trans* retinoic acid (ATRA)와 함께 anthracycline을 기반으로 하는 복합항암화학요법을 실시하면 높은 완치율과 생존율을 얻을 수 있다[1, 2].

Corresponding author: Ji-Young Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Hallym University College of Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, 445 Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea

Tel: +82-2-2224-2336, Fax: +82-2-2224-2214, E-mail: parkjy@hallym.or.kr

Received: May 23, 2011

Revision received: June 2, 2011

Accepted: June 7, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

치료관련 골수종양은 세포독성 화학요법이나 방사선치료 후 발생하는 후기합병증 중 하나로, 주로 고형종양이나 림프종 치료 후에 발생하고 원발성 급성골수성백혈병 치료 후 발생한 치료관련 골수종양은 드물다[3]. 하지만 최근 급성전골수구백혈병 완치 후 발생한 치료관련 골수종양에 대한 증례보고들이 점차 늘고 있다 [4-27]. 저자들 또한 성공적인 급성전골수구백혈병 치료 후 발생한 치료관련 골수종양 1예를 경험하였고 이는 현재까지 한국인에서 유일하게 보고된 증례[4]와는 다른 양상을 보였기에 보고하는 바이다.

증례

2003년 7월, 기저질환이 없던 46세 남자 환자가 내원 5일 전부터 전신에 생긴 자반을 주소로 내원하였다. 발열, 오한, 두통도 호소하였다. 일반혈액검사에서 혈색소 7.1 g/dL, 백혈구 수 2,920/ μ L, 혈소판 수 32,000/ μ L이었으며, 백혈구 감별검사에서 골수모세포와 전골수구가 80%로 계산되었다. 전골수구의 세포질에서 풍부한 과립과 다수의 Auer rod가 관찰되었다. 골수천자도말검사에서 말초혈

액에서 보였던 골수모세포와 전골수구가 87% 관찰되었으며, 골수 흡인검체로 유세포분석을 실시한 결과 CD13과 CD33은 각각 91%, 99%로 양성되었고, HLA-DR, CD3, CD5, CD7, CD10, CD19, CD20, CD22, CD61은 음성으로 급성전골수구백혈병에 합당한 소견을 보였다. 세포유전학 검사에서 분석 가능한 11개의 분열세포 중 5개에서 t(15;17)(q22;q12)이 관찰되었고(46,XY,t(15;17)(q21;q22)[5]/46,XY[6]), 중합효소연쇄반응검사로 *PML-RARα* 유전자재배열을 확인하였다.

환자는 급성전골수구백혈병으로 진단받고 ATRA를 14일간 복용하여(70 mg/day) 백혈병세포의 분화를 유도함과 동시에 idarubicin (20 mg/day, 3일간)과 cytarabine (160 mg/day, 7일간) 복합항암화학치료를 받았다. 추적 골수검사에서 백혈병이 관해되지 않아 다시 idarubicin (20 mg/day, 3일간)과 cytarabine (3,200 mg/day, 3일간)을 증량하여 관해유도요법을 재실시하였다. 추적 골수검사에서 형태학적, 세포유전학적, 분자유전학적으로 완전관해의 판정을 받은 후 idarubicin으로 공고요법을 3차례 실시하였고, 지속적으로 ATRA 유지요법을 실시하였다. 주기적인 외래추적관찰을 통해 일반혈액검사, 일반화학검사 및 *PML-RARα* 유전자재배열 중합효소연쇄반응검사를 실시하였고, 2009년 11월까지 모두 정상소견을 보였다.

2010년 5월에 정규 외래방문일에 실시한 일반혈액검사에서 혈색소 14.4 g/dL, 백혈구 수 2,560/μL, 혈소판 수 135,000/μL로 백혈구와 혈소판 수가 약간 감소되어 있었고, 2주 후 실시한 추적검사에서 혈색소 12.7 g/dL, 백혈구 수 2,080/μL, 혈소판 수 119,000/μL로 혈구감소증이 진행된 양상을 보여 골수검사를 실시하였다. 골수흡인검체로 실시한 세포유전학검사는 정상핵형을 보였고, 실시간 중합효소연쇄반응검사와 형광제자리부합법검사에서 *PML-RARα* 유전자재배열은 검출되지 않았다. 골수의 세포충실도는 약 20%였고 골수모세포와 전골수구는 증가되어 있지 않았으며, 적혈

구계세포와 거대핵세포는 수와 모양에서 정상이었고 골수구계세포가 매우 감소되어 있었다. 지속적인 외래추적관찰에서 환자는 범혈구감소증이 더 진행하여 2010년 8월에 추적 골수검사를 실시하였다. 골수검사 당일 혈색소는 7.4 g/dL, 백혈구 수 800/μL, 혈소판 수 15,000/μL였으며 말초혈액도말검사에서 경미한 적혈구부동증과 변형적혈구증이 관찰되었다. 골수검사에서 적혈구계세포와 거대핵세포가 증가되어 있었고 다양한 형성이상이 관찰되었다(Fig. 1). 골수구계세포는 상대적으로 감소되어 있었으며, 세포충실도는 90% 이상이었고 골수섬유화가 동반되어 있었다. 골수세포감별계산에서 골수모세포가 9.5%로 계산되었고 전골수구는 증가되어 있지 않았다. 골수흡인검체로 실시한 실시간 중합효소연쇄반응검사와 형광제자리부합법검사에서 *PML-RARα* 유전자재배열은 검출되지 않았으나, 세포유전학검사에서 42,XY,-3,-5,-7,-12,der(17)t(11;17)(p10;q10)[9]/41~43,XY,inv(2)(p16q11.2),-3,-5,-7,-12,-19,-20,dmin[3]/46,XY[8]의 복합염색체이상이 관찰되었다(Fig. 2). 2개월 후, 말초혈액에서 유핵적혈구와 골수모세포가 관찰되기 시작하여 실시한 추적골수검사에서 골수모세포가 14.7%로 증가되어 있었으며, 골수섬유화가 더 심해진 양상을 보였다. 세포유전학검사에서 이전에 보였던 세포군에 t(2;3)(q32;q29)이 추가된 복합염색체이상이 관찰되었다(42,XY,t(2;3)(q32;q29),-3,-5,-7,-12,der(17)t(11;17)(p10;q10)[15]/41~43,XY,inv(2)(p16q11.2),-3,-5,-7,-12,-19,-20[2]/46,XY[3]).

환자는 치료관련 골수종양으로 진단받고 골수이식을 계획 중에 있었으나 전신상태가 좋지 않고 지속적인 호중구감소성 발열이 있어 항생제치료 등의 보존적인 치료만 받다가 치료관련 골수종양 진단 3개월 후인 2010년 11월, 조절되지 않는 감염으로 사망하였다(Table 1).

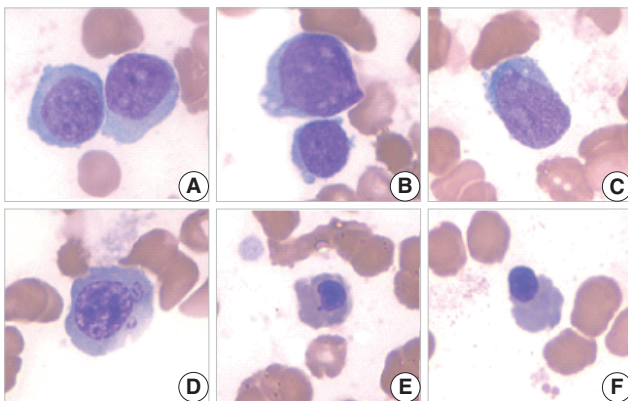


Fig. 1. Bone marrow aspirate smear showing blasts (A to C) and dyserythropoiesis (D to F) at the diagnosis of therapy-related myeloid neoplasm (Wright-Giemsa stain, $\times 1,000$).

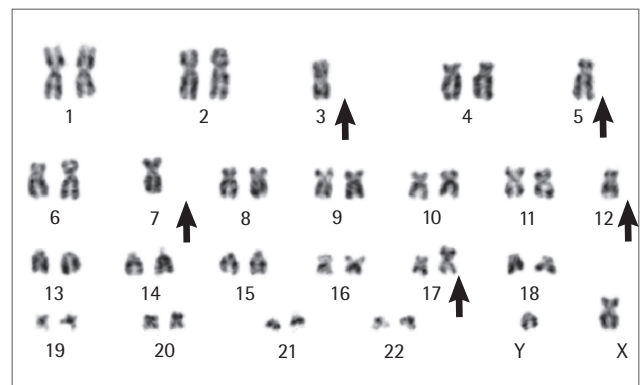


Fig. 2. Giemsa-banded karyotype of bone marrow cells showing 42,XY,-3,-5,-7,-12,der(17)t(11;17)(p10;q10) at the diagnosis of therapy-related myeloid neoplasm (arrows).

Table 1. Summary of patient's laboratory findings during disease progression

Date (Y/M)	Hb (g/dL)	WBC (x 10 ⁶ /L)	PLT (x 10 ⁹ /L)	BM morphology	Cytogenetics	Molecular genetics	Diagnosis
2003/07	7.1	2,920	32	Blasts + abnormal promyelocytes 87%	46,XY,t(15;17)(q21;q22)[5]/46,XY[6]	PML-RARα PCR (+)	APL
2003/12	10.5	1,970	250	Normal findings	46,XY[20]	PML-RARα PCR (-)	CR
2006/10	16.5	6730	209	Normal findings	46,XY[20]	PML-RARα PCR (-)	Continuous CR
2010/05	14.4	2,560	135	ND	ND	PML-RARα PCR (-)	Bicytopenia
2010/06	12.7	2,080	119	Hypocellularity (20%) Granulocytic hypoplasia Absence of abnormal promyelocytes No myelodysplastic change	46,XY[20]	PML-RARα PCR (-) PML-RARα FISH (-)	1) Continuous CR 2) R/O Transient BM suppression of granulocytic precursors
2010/08	7.4	800	15	Hypercellularity (>90%), BM fibrosis (+) Erythroid and megakaryocytic hyperplasia, Blasts 9.5% Absence of abnormal promyelocytes Myelodysplastic change (+)	42,XY,-3,-5,-7,-12,der(17)t(11;17)(p10;q10)[9]/41~43,XY,inv(2)(p16q11.2),-3,-5,-7,-12,-19,-20,dmin[3]/46,XY[8]	PML-RARα PCR (-) PML-RARα FISH (-) MLL FISH (-) RUNX FISH (-)	t-MN
2010/10	9.8	780	49	Peripheral leukoerythroblastosis Increased BM fibrosis Blasts 14.7%	42,XY,t(2;3)(q32;q29),-3,-5,-7,-12,der(17)t(11;17)(p10;q10)[15]/41~43,XY,inv(2)(p16q11.2),-3,-5,-7,-12,-19,-20[2]/46,XY[3]	PML-RARα PCR (-) PML-RARα FISH (-)	t-MN
2010/11	10.4	600	38	ND	ND	ND	Expire

Abbreviations: Y, year; M, month; WBC, white blood cell; PLT, platelet; BM, bone marrow; APL, acute promyelocytic leukemia; CR, complete remission; ND, not done; R/O, rule out; t-MN, therapy-related myeloid neoplasm.

고찰

급성전골수구백혈병은 파종혈관내응고를 잘 동반하고 빠르게 진행하여 치명적인 질병으로 여겨졌으나, 표적치료제인 ATRA와 함께 anthracycline을 기반으로 하는 복합항암치료요법을 실시하면 완전관해율이 90-95%에 달해 완치가 가능한 질환이 되었다[1, 2]. 그러나 장기생존환자가 증가함에 따라 성공적인 급성전골수구백혈병 치료 후 발생한 치료관련 골수종양에 대한 산발적인 사례 보고가 점차 늘고 있다[4-27].

치료관련 골수종양은 나타나는 염색체이상과 임상양상에 따라 알킬레이팅 제제 또는 이온화 방사선치료와 연관된 유형과 국소이성화효소저해제(topoisomerase II inhibitor) 치료와 연관된 유형으로 나누어 흔히 분류한다[28]. 전자는 5-10년의 잠복기를 거쳐 발생하고 골수형성이상증후군소견을 보이며, 5번 또는 7번 염색체의 전체 혹은 장완의 결실과 이를 포함한 복합염색체이상을 흔히 동반한다. 후자는 1-5년의 짧은 잠복기를 거쳐 발생하고 골수형성이상증후군 기간을 거치지 않고 처음부터 급성골수성백혈병을 보이는 경우가 많으며, 11q23 (MLL)이나 21q22 (RUNX1)을 포함하는 균형전좌를 흔히 동반한다.

하지만 본 환자의 경우 치료에 국소이성화효소저해제만 사용하고 알킬레이팅 제제에는 노출되지 않았음에도 불구하고 급성전골수구백혈병 진단 후 치료관련 골수종양이 발생하기까지 7년의 긴 잠복기를 거쳤고, 골수형성이상 소견을 보였으며, 5번과 7번 염색체 전체의 결실을 포함하는 복합염색체이상을 보이는 등 모두 알

킬레이팅 제제와 관련된 양상을 보였다. MLL과 RUNX1 유전자 재배열은 형광제자리부합법검사를 실시한 결과 검출되지 않았다.

급성전골수구백혈병 완치 후 발생한 치료관련 골수종양 중 한 국인에서의 첫 번째 보고[4]를 포함하여 국소이성화효소저해제 치료 후 이에 합당한 양상을 보인 사례도 있었으나[5, 6, 24], 저자들과 마찬가지로 국소이성화효소저해제만 사용했음에도 불구하고 알킬레이팅 제제와 관련된 양상을 보인 경우도 있었다[12-14].

알킬레이팅 제제를 사용하지 않고도 이와 관련된 치료관련 골수종양 양상을 보이는 이유는 급성전골수구백혈병 치료에 주로 사용되고 있는 항암화학치료제인 anthracycline이 국소이성화효소저해제의 역할을 할 뿐만 아니라 DNA intercalator로도 작용하여 알킬레이팅 제제와 같은 기전으로 DNA에 손상을 주고 돌연변이를 일으키기 때문일 것으로 생각되고 있다[29]. 또한, 사용한 치료 약제에 따라 나타나는 염색체이상과 임상양상이 항상 일치하지 않고 서로 경계가 불분명한 경우가 있기 때문에[23, 26, 27], 골수세포의 형태나 노출된 치료약제에 상관없이 치료관련 골수종양을 하나의 고유한 질환군으로 다루자는 의견이 제시되었다[14, 22, 27, 28].

본 사례는 항암화학치료제에 노출된 과거력과 다계열 형성이상 소견, 치료관련 골수종양에서 자주 나타나는 염색체이상 및 빠르게 진행하고 예후가 좋지 않은 임상양상을 토대로 급성전골수구백혈병 완치 후 발생한 치료관련 골수종양으로 진단하였다. 하지만, 급성전골수구백혈병 발병 당시 소집단으로 공존하고 있던 골수형성이상 클론이 급성전골수구백혈병 치료 후 점차 증가했을 가능성과, 우연히 시간차를 두고 급성전골수구백혈병과 골수형성

이상증후군이 *de novo*로 각각 발생했을 가능성, 급성전골수구백혈병이 치료 후 골수형성이상증후군으로 핵형이 바뀌면서 재발했을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다[13, 20, 24, 30].

급성전골수구백혈병 진단 후 치료관련 골수종양이 발생하기까지의 잠복기의 중앙값은 약 33개월이며[4-27], 길게는 14년까지도 보고된 바 있다[21]. 중앙생존기간은 약 12개월[4], 2년 생존율은 19% [27]로 다른 치료관련 골수종양과 마찬가지로 예후가 좋지 않아 문헌보고된 대다수의 환자가 항암화학치료나 골수이식술과 같은 적극적인 치료 또는 보존적인 요법과 상관없이 2년이내에 사망하였다[4-7, 12-14, 22-24, 26, 27]. 본 환자의 잠복기는 85개월이었으며, 환자는 치료관련 골수종양 진단 3개월 후(혈구감소증이 처음 발견된 지 6개월 후) 보존적인 치료만 받다가 사망하였다.

치료관련 골수종양의 예후에 영향을 미치는 가장 중요한 인자는 염색체이상이며, 5번 또는 7번 염색체의 이상이나 복합염색체 이상을 보일 경우 특히 더 예후가 불량하여 생존기간이 1년 미만으로 짧다[28]. 본 환자 역시 5번과 7번 염색체 전체의 결실을 동반한 복합염색체 이상이 치명적인 예후와 관련이 있었을 것으로 생각된다.

결론적으로 급성전골수구백혈병 치료 후 발생한 치료관련 골수종양은 드물지만 점차 사례보고가 증가하고 있고 예후가 매우 불량하다. 조기진단을 위해서는 장기간 주의 깊은 추적관찰이 필수적이며, 원인을 알 수 없는 혈구감소증이 나타나면 반드시 이러한 후기합병증을 의심하고 골수검사와 세포유전학검사를 실시해야 할 것이다. 급성전골수구백혈병 치료 후 발생하는 치료관련 골수종양의 위험인자와 조기진단방법 및 합당한 치료방향을 결정하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

요 약

급성전골수구백혈병은 *all-trans* retinoic acid (ATRA)와 anthracycline을 기반으로 하는 복합항암치료요법을 실시하면 완치가 가능한 질환이며, 최근 장기생존환자가 증가함에 따라 성공적인 급성전골수구백혈병 치료 후 발생한 치료관련 골수종양에 대한 산발적인 사례보고가 점차 늘고 있다. 저자들 또한 성공적인 급성전골수구백혈병 치료 후 7년의 잠복기를 거쳐 발생한 치료관련 골수종양 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다. 본 환자는 알킬레이팅 제제에 노출되지 않았음에도 불구하고 5년 이상의 긴 잠복기, 골수형성이상 소견, 5번과 7번 염색체 전체의 결실을 동반한 복합염색체 이상 등 모두 알킬레이팅 제제와 연관된 양상을 보였고, 보존적인 치료만 받다가 치료관련 골수종양 진단 3개월 후(혈구감소증이 처음 발견된 지 6개월 후) 사망하였다. 치료관련 골수종양은 급성전골수구백혈병 완치 후 발생할 수 있는 드물지만 치명적인 합병

증이며, 복합염색체 이상을 보이는 경우 예후가 특히 불량하다. 조기진단을 위해서는 장기간 주의 깊은 추적관찰이 필수적이며, 원인을 알 수 없는 혈구감소증이 나타나면 반드시 이러한 후기 합병증을 의심하고 골수검사와 세포유전학검사를 실시해야 할 것이다.

참고문헌

- Warrell RP Jr, de Thé H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:177-89.
- Wang ZY and Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111:2505-15.
- Leone G, Fianchi L, Pagano L, Voso MT. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 2010;184:39-45.
- Park TS, Choi JR, Yoon SH, Song J, Kim J, Kim SJ, et al. Acute promyelocytic leukemia relapsing as secondary acute myelogenous leukemia with translocation t(3;21)(q26;q22) and *RUNX1-MDS1-EVII* fusion transcript. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;187:61-73.
- Jubashi T, Nagai K, Miyazaki Y, Nakamura H, Matsuo T, Kuriyama K, et al. A unique case of t(15;17) acute promyelocytic leukemia (M3) developing into acute myeloblastic leukemia (M1) with t(7;21) at relapse. *Br J Haematol* 1993;83:665-8.
- Miyazaki H, Ino T, Sobue R, Kojima H, Wakita M, Nomura T, et al. Translocation (3;21)(q26;q22) in treatment-related acute leukemia secondary to acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;74:84-6.
- Hatzis T, Standen GR, Howell RT, Savill C, Wagstaff M, Scott GL. Acute promyelocytic leukemia (M3): relapse with acute myeloblastic leukaemia (M2) and dic(5;17)(q11;p11). *Am J Hematol* 1995;48:40-4.
- Felice MS, Rossi J, Gallego M, Zubizarreta PA, Cygler AM, Alfaro E, et al. Acute trilineage leukemia with monosomy of chromosome 7 following an acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1999;34:409-13.
- Sawada H, Morimoto H, Wake A, Yamasaki Y, Izumi Y. Therapy-related acute myeloid leukemia with t(10;11)(q23;p15) following successful chemotherapy for acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q22;q21). *Int J Hematol* 1999;69:270-1.
- Stavroyianni N, Yataganas X, Abazis D, Pangalos C, Meletis J. Acute promyelocytic leukemia relapsing into FAB-M2 acute myeloid leukemia with trisomy 8. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;117:82-3.
- Zompi S, Legrand O, Bouscary D, Blanc CM, Picard F, Casadevall N, et al. Therapy-related acute myeloid leukaemia after successful therapy

- for acute promyelocytic leukaemia with t(15;17): a report of two cases and a review of the literature. *Br J Haematol* 2000;110:610-3.
12. Au WY, Lam CC, Ma ES, Man C, Wan T, Kwong YL. Therapy-related myelodysplastic syndrome after eradication of acute promyelocytic leukemia: cytogenetic and molecular features. *Hum Pathol* 2001;32:126-9.
13. Pecci A and Invernizzi R. A therapy-related myelodysplastic syndrome with unusual features in a patient treated for acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2001;86:102-3.
14. Athanasiadou A, Saloum R, Zorbas I, Tsompanakou A, Batsis I, Fassas A, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome with monosomy 5 and 7 following successful therapy for acute promyelocytic leukemia with anthracyclines. *Leuk Lymphoma* 2002;43:2409-11.
15. Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Kornblau S, Estey E. Therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia in patients with acute promyelocytic leukemia (APL). *Leukemia* 2002;16:1888.
16. Latagliata R, Petti MC, Fenu S, Mancini M, Spiriti MA, Breccia M, et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome-acute myelogenous leukemia in patients treated for acute promyelocytic leukemia: an emerging problem. *Blood* 2002;99:822-4.
17. Drake M, Humphreys MW, Alexander HD, Morris TC. Early second leukaemia in a patient with successfully treated acute promyelocytic leukaemia. *Leuk Lymphoma* 2003;44:895-6.
18. Lobe I, Rigal-Huguet F, Vekhoff A, Desablens B, Bordessoule D, Mounier C, et al. Myelodysplastic syndrome after acute promyelocytic leukemia: the European APL group experience. *Leukemia* 2003;17:1600-4.
19. Panizo C, Patiño A, Lecumberri R, Calasanz MJ, Otero MD, Bendandi M, et al. Secondary myelodysplastic syndrome after treatment for promyelocytic leukemia: clinical and genetic features of two cases. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;143:178-81.
20. Lee GY, Christina S, Tien SL, Ghafar AB, Hwang W, Lim LC, et al. Acute promyelocytic leukemia with *PML-RARA* fusion on i(17q) and therapy-related acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;159:129-36.
21. Pawarode A, Finlay E, Sait SN, Barcos M, Baer MR. Isochromosome 1q in a myelodysplastic syndrome after treatment for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;167:155-60.
22. Gündüz E, Akay OM, Durak B, Gülbaş Z. Therapy-related myelodysplastic syndrome following acute promyelocytic leukemia and biphenotypic acute leukemia following stem cell transplantation in the same patient. *Türk J Hematol* 2007;24:85-7.
23. Snijder S, Mellink CH, van der Lelie H. Translocation (2;11)(q37;q23) in therapy-related myelodysplastic syndrome after treatment for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;180:149-52.
24. Bao L, Lu X, Lai Y, Zhang X, Zhu H, Liu Y, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia after successful therapy for acute promyelocytic leukemia with t(15;17): A case report and literature review. *Leuk Res* 2009;33:e64-8.
25. Batzios C, Hayes LA, He SZ, Quach H, McQuilten ZK, Wall M, et al. Secondary clonal cytogenetic abnormalities following successful treatment of acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 2009;84:715-9.
26. Imagawa J, Harada Y, Shimomura T, Tanaka H, Okikawa Y, Hyodo H, et al. Clinical and genetic features of therapy-related myeloid neoplasms after chemotherapy for acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2010;116:6018-22.
27. Montesinos P, González JD, González J, Rayón C, de Lisa E, Amigo ML, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3872-9.
28. Vardiman JW, Arber DA, et al. Therapy-related myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008:127-9.
29. Lo Coco F, Latagliata R, Diverio D, Breccia M, Chiusolo P, Mandelli F. Independent clonal origin of therapy-related MDS-AML developing after treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2002;100:1929.
30. Andersen MK and Pedersen-Bjergaard J. Therapy-related MDS and AML in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2002;100:1928-9.