· 专家论坛 ·

妇科肿瘤及乳腺癌继发治疗相关髓系肿瘤的临床特征与预后进展

吴安，欧阳桂芳，盛立霞，陈苏宁

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.01.001
【中图分类号】 R733　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)01-0001-04

治疗相关髓系肿瘤（therapy-related myeloid neoplasms，t-MNs）是指不相关恶性肿瘤在细胞毒性治疗或放疗后出现的晚期髓系肿瘤并发症，包括急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）、骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndromes，MDS）和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤[1]。根据 2022 年欧洲白血病网（European leukemia net，ELN）的定义，“治疗相关”被视为诊断限定词而非独立疾病[2]，因此本文继续使用“治疗相关髓系肿瘤”这一术语。t-MNs 通常表现为高频的 *TP53* 突变和不良细胞遗传学特征，预后较差[3]。随着治疗手段的进步，妇科肿瘤和乳腺癌继发的 t-MNs 发病率逐年上升，但仍缺乏系统梳理。本文拟总结妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的流行病学、遗传学特征及预后研究进展。

1　妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的流行病学

根据 2022 年中国癌症中心数据，女性乳腺癌年发病人数为 35.72 万，连续多年位居女性恶性肿瘤发病率前三。宫颈癌在妇科肿瘤中发病率最高，位列女性恶性肿瘤第 5 位，子宫内膜癌和卵巢癌紧随其后，三者占妇科恶性肿瘤的 99%以上，外阴癌和阴道癌等罕见类型的发病率均低于 2/10 万[4]。随着精准诊疗技术的发展，恶性肿瘤尤其是乳腺癌患者的总体生存时间延长，t-MNs 的发病率逐渐上升[3]。

治疗相关性急性髓系白血病（therapy-related acute myeloid leukemia，t-AML）是 t-MNs 中最主要的疾病类型，占新诊断 AML 的 10%～15%，中位诊断年龄为 52 岁，以女性居多[2,5-6]。在中国 t-AML 患者的原发恶性肿瘤中，实体瘤中最常见的为乳腺癌（30.7%）和女性生殖系统肿瘤（11.8%），血液系统恶性肿瘤中最常见为非霍奇金淋巴瘤（8.8%）。确诊原发肿瘤到 t-AML 获得诊断的中位潜伏期为 38.9 个月[5]，且潜伏期与初始治疗类型有关，拓扑异构酶 II 抑制剂治疗者潜伏期为 2～3 年，烷化剂和/或放疗者为 5～7 年，免疫抑制治疗则因治疗类型和个体差异而不同[7]。此外，非血液系统恶性肿瘤患者继发 t-MNs 的风险在初期 5 年内风险较高，10 年后显著降低[8]。

多项基于美国 SEER 肿瘤数据库的研究显示，妇科肿瘤中 0.13%患者发展为 t-AML，卵巢癌患者为 0.15%，其潜伏期中位数分别为 40 个月和 48 个月[9-10]。放疗后，妇科恶性肿瘤患者发展到 t-MNs 中位潜伏期为 7.7 年[11]。研究显示，SEER 数据库中 306 691 例乳腺癌继发 t-AML/MDS 发生率为 0.15%，而韩国 153 565 例患者发生率为 0.16%（AML 与 MDS 各占 0.08%）[12-13]。乳腺癌确诊到继发 AML 和 MDS 的中位潜伏期分别为 35～60 个月和 26 个月[14-15]，接受放疗的患者继发 t-MNs 的中位潜伏期为 6 年[11]。乳腺癌继发 t-AML 患者中位年龄为 57.5 岁，15～49 岁和 50～64 岁的年轻女性 AML 发病风险增加，而 65 岁及以上人群无明显变化，显示出与其他原发性

基金项目：浙江省基础公益研究计划项目（BY24H180064，LBY24H180004）；浙江省“尖兵”“领雁”科技计划项目[2025C02247（SD2）]

作者单位：315010 宁波，宁波大学附属第一医院（吴安，欧阳桂芳，盛立霞）；苏州大学附属第一医院（陈苏宁）

通信作者：陈苏宁，主任医师，博士研究生导师，教授。中华医学会血液学分会副主任委员，江苏省医学会血液学分会主任委员，江苏省医师协会血液科医师分会候任会长。Email：chensuning@suda.edu.cn

恶性肿瘤中 t-MNs 风险随年龄增长的不同[15-16]。我国尚无妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的大样本流行病学数据，上述研究为远期血液系统继发肿瘤风险评估提供了重要参考。

2　妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的遗传学特征

t-MNs 患者群体呈现“三高一多”特点，即年龄普遍更大、女性占比更高、合并症更多，且复杂核型、单体核型、不平衡易位等不良细胞遗传学特征发生率显著升高[17-18]。妇科肿瘤与乳腺癌治疗后继发的 t-MNs，在细胞遗传学及分子遗传学层面既与普通 t-AML 存在一定相似性，又呈现出了显著的独特性。

2.1　细胞遗传学特征　在 t-AML 患者中，不良预后核型占 46%，复杂核型占 26.8%[3]。乳腺癌继发的 t-AML 不良预后核型占比更高，占 54.2%；复杂核型为 23.8%[15]。此外，在 *11q23* 重排的 t-AML 患者中，有乳腺癌原发病史者占比达 45%，表明该重排可能与乳腺癌治疗后的 t-AML 发生存在特定关联[19]。另有个案报道显示，乳腺癌患者经表柔比星为基础的放化疗后，出现罕见 *t（10；17）（p15；q21）* 易位导致 *ZMYND11::MBTD1* 融合基因的 AML，既往放化疗可能与该亚型 AML 的不良预后相关[20]。对于妇科肿瘤继发 t-MNs，目前缺乏大样本核型分析数据，但已有研究指出，卵巢癌患者接受聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂（PARP 抑制剂）治疗后发生的 t-MNs 中，常伴随复杂核型等不良细胞遗传学特征，且这类特征通常与较差预后相关[21]。

2.2　分子遗传学特征　t-AML 中 *TP53* 是最常见的突变基因，突变频率达 25%～ 58%，其次为 *FLT3* 突变（15%～ 18%）、*NPM1* 突变（7%～ 9%）和 *IDH1/2* 突变（9%～ 15%），其中 *NPM1* 和 *FLT3* 突变频率均显著低于新发 AML，成为两者基因突变层面的关键鉴别点[6]。一项针对 77 例妇科肿瘤及乳腺癌继发的 t-MNs 患者的研究显示，确诊时高频突变基因依次为 *TP53*（31%）、*DNMT3A*（19%）、*IDH1/2*（13%）、*NRAS*（13%）、*TET2*（12%）、*NPM1*（10%）、*PPM1D*（9%）和 *PTPN11*（9%）[22]，与普通 t-AML 相比，该群体中 *TP53* 仍为高频突变，但 *DNMT3A*、*NRAS*、*TET2* 等基因的突变占比相对更高，提示肿瘤原发类型（妇科肿瘤、乳腺癌）可能通过特定机制调控 t-MNs 的基因突变谱，其潜在影响及调控机制有待进一步探究。在曾患乳腺癌的 t-AML 患者中，检测到 21% 存在胚系突变，其中以 *BRCA1/2*、*TP53* 基因突变频率最高[23]，提示 t-MNs 的发展也可能与遗传性癌症易感性有关。

妇科肿瘤与乳腺癌治疗后继发的 t-MNs 和普通 t-MNs 均表现出高频 *TP53* 突变及不良预后核型，但在特定染色体异常和基因突变占比上各有特点。这种相似性与独特性的表现表明原发肿瘤类型可能影响 t-MNs 的遗传特征，为个性化治疗和研究提供了重要参考。

3　妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的预后及治疗

3.1　t-MNs 总体预后　t-AML 患者的预后普遍较差，中位生存期为 8 ～ 13 个月，3 年总生存率（overall survival，OS 率）15%～ 30%，5 年 OS 率仅 10%～ 28%[7,17,24]。但我国研究显示，t-AML 患者 3 年生存率可达 58.3%，接受异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT）的患者生存率高达 86.0%[5]，这一差异可能与纳入患者较年轻和 allo-HSCT 应用占比高有关。影响 t-MNs 预后的因素包括未缓解状态、多线治疗、不良预后分层等不利因素，以及 *NPM1* 突变和 *CBF* 突变等有利因素[5,17,25]。研究表明，强化治疗下，t-AML 患者预后总体差于新发 AML，但 ELN 显示预后良好的 t-AML 患者预后与新发 AML 相近，而非强化治疗的 t-AML 患者预后极差，1 年生存率仅 19%，中位生存期仅 2.6 个月[17,26]。

3.2　妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的预后　卵巢癌继发的 AML 患者中位生存期仅为 3 ～ 4 个月[9-10]，尤其在接受 PARP 抑制剂治疗后，预后更差且骨髓复发风险显著增加[21]。20 ～ 64 岁接受化疗的卵巢癌继发 AML 患者死亡风险较高（风险比 1.91），而≥65 岁且有宫颈癌病史的患者死亡风险最高（风险比 2.42），显示妇科肿瘤患者发展为 AML 后预后较差[18]。相比之下，乳腺癌继发 AML 患者预后更优，中位生存期达 40 个月[15]，接受 allo-HSCT 治疗者中位生存期高达 47 个月，而单独化疗患者中位生存期仅为 7 个月[15, 27]。乳腺癌继发 MDS/AML 患者 allo-HSCT 后的 2 年总 OS 率和无复发生存率分别

为 50%和 45%，t-MNs 完全缓解是高生存率的关键因素，但乳腺癌复发仍需警惕[28]。此外，乳腺癌继发 t-AML 患者的预后受遗传学特征影响，携带复杂核型（complex karyotype，CK）患者生存率显著低于无 CK 者[15]，且三阴性乳腺癌中的 *SYTL4* 基因突变与 AML 预后呈负相关[29]。携带 *BRCA1/2* 基因突变的患者在乳腺癌和卵巢癌治疗中虽表现出更高的血液毒性风险，但该突变对 t-MNs 预后的具体影响仍需进一步探索[30-31]。总体而言，妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的预后受多种因素影响，allo-HSCT 显示出显著临床价值。

3.3　妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的治疗策略　传统治疗方法主要包括化疗以及造血干细胞移植，化疗虽为基础手段，但 t-MNs 的分子异质性及骨髓微环境的衰老和异常，导致对传统疗法的耐药性[32]。有报道显示，阿扎胞苷联合口服维奈克拉治疗 AML 伴乳腺癌转移的患者，其乳房肿块较治疗前缩小[33]。但是现有治疗难以根除 *TP53* 突变克隆，且多次治疗后患者免疫功能进一步受损，复发风险显著增加[34]。靶向 *TP53* 突变的抑制剂正处于临床前及早期临床试验阶段，旨在克服传统治疗的耐药问题[35]，为妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的患者提供新的治疗思路。免疫治疗方面，免疫检查点抑制剂（如 PD-1/PD-L1 抗体）及细胞治疗（包括 CAR-T 细胞）在 t-MNs 的应用也具有较大的前景。研究表明，免疫环境的调控及肿瘤微环境的重塑是实现免疫治疗成功的关键，针对 t-MNs 患者中免疫抑制状态的逆转，有望提高免疫治疗的疗效[36]。

综上所述，已有研究比较 t-AML/MDS 与原发性 AML/MDS 的差异，但针对妇科肿瘤及乳腺癌继发 t-MNs 的研究仍较少。近年来，这两类女性高发肿瘤的预后改善，继发 t-MNs 的发病率也在上升，未来需进一步探索针对这一部分人群的新的治疗方案，以实现个体化治疗。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Arber D A, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.

[2] Dohner H, Wei A H, Appelbaum F R, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN[J]. Blood, 2022, 140(12): 1345-1377.

[3] Nilsson C, Linde F, Hulegardh E, et al. Characterization of therapy-related acute myeloid leukemia: Increasing incidence and prognostic implications[J]. Haematologica, 2023, 108(4): 1015-1025.

[4] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.

[5] Tang F F, Wang Y Q, Zhang Y, et al. The characteristics and prognostic analysis of therapy-related acute myeloid leukemia patients in China[J]. Sci China Life Sci, 2026, 69(1): 214-223.

[6] Strickland S A, Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 171: 103607.

[7] Kotsiafti A, Giannakas K, Christoforou P, et al. Progress toward better treatment of therapy-related AML[J]. Cancers, 2023, 15(6): 1658.

[8] Morton L M, Dores G M, Tucker M A, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975-2008[J]. Blood, 2013, 121(15): 2996-3004.

[9] Nasioudis D, Lontos K, Tsagianni A, et al. Acute myeloid leukemia following gynecologic cancer in the era of platinum-based chemotherapy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(8): 1639-1642.

[10] 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.

[11] Patel A A, Rojek A E, Drazer M W, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in 109 patients after radiation monotherapy[J]. Blood Adv, 2021, 5(20): 4140-4148.

[12] Kaplan H G, Malmgren J A, Calip G S, et al. MDS/AML risk post-breast cancer and association with age: SEER data 2001-2009[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15_suppl): 554.

[13] Lee J W, Oh H, You J Y, et al. Therapy-related myeloid neoplasm in early breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy[J]. Eur J Cancer, 2023, 191: 112952.

[14] Rosenstock A S, Niu J G, Giordano S H, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after adjuvant chemotherapy: A population-based study among older breast cancer patients[J]. Cancer, 2018, 124(5): 899-906.

[15] Adamska M, Kowal-Wisniewska E, Baranska M, et al. Acute myeloid leukemia post cytotoxic therapy in breast cancer survivors-over 23 years of single center analysis[J]. J Clin Med, 2024, 13(4): 989.

[16] Martin M G, Welch J S, Luo J Q, et al. Therapy related acute myeloid leukemia in breast cancer survivors, a population-based study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 118(3): 593-598.

[17] Gross S, Ihlow J, Busack L, et al. Therapy-related AML: Long-term outcome in a large cohort of AML-patients with intensive and non-intensive therapy[J]. Blood Cancer J, 2024, 14(1): 160.

[18] Sedeta E, Jemal A, Nisotel L, et al. Survival difference between secondary and de novo acute myeloid leukemia by age, antecedent

cancer types, and chemotherapy receipt[J]. Cancer, 2024, 130(11): 1952-1963.
[19] Menghrajani K, Zhang Y, Famulare C, et al. Acute myeloid leukemia with 11q23 rearrangements: A study of therapy-related disease and therapeutic outcomes[J]. Leuk Res, 2020, 98: 106453.
[20] Kawai H, Shiraiwa S, Ogiya D, et al. Acute myeloid leukemia with a *ZMYND11: : MBTD1* fusion gene following chemotherapy and radiotherapy for breast cancer: A case report[J]. Leuk Res Rep, 2024, 22: 100478.
[21] Verrou E, Koutoukoglou P, Kontana E, et al. Incidence, characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms in women with epithelial ovarian cancer after exposure to poly-ADPribose polymerase inhibitors: A cancer center experience[J]. Int J Cancer, 2025, 156(9): 1686-1691.
[22] Khalife-Hachem S, Saleh K, Pasquier F, et al. Molecular landscape of therapy-related myeloid neoplasms in patients previously treated for gynecologic and breast cancers[J]. Hemasphere, 2021, 5(9): e632.
[23] Churpek J E, Marquez R, Neistadt B, et al. Inherited mutations in cancer susceptibility genes are common among survivors of breast cancer who develop therapy-related leukemia[J]. Cancer, 2016, 122 (2): 304-311.
[24] 徐旭升,丁虹,张昕,等.肿瘤治疗相关骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的临床特征及预后[J].中华血液学杂志,2023,44(9): 742-748.
[25] Kida M, Usuki K, Uchida N, et al. Outcome and risk factors for therapy-related myeloid neoplasms treated with allogeneic stem cell transplantation in Japan[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(8): 1543-1551.
[26] Lalayanni C, Gavriilaki E, Athanasiadou A, et al. Secondary acute myeloid leukemia (sAML): Similarly dismal outcomes of AML after an antecedent hematologic disorder and therapy related AML[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22(4):e233-e240.
[27] Aydogan M, Karakaya B, Ermis G Y, et al. The outcome of secondary aml patients with prior breast cancer undergoing allogeneic stem cell transplantation is as good as de novo AML[J]. BMT,2023, 58 (SUPP1):181-182.
[28] Nabergoj M, Mauff K, Beelen D, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with therapy-related myeloid neoplasm after breast cancer: A study of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT[J]. Bone Marrow Transplant, 2022, 57(7): 1072-1078.
[29] Xie K Y, Wei J. Prognostic analysis of SYTL4 in acute myeloid leukemia[J]. Transl Cancer Res, 2024, 13(11): 5995-6003.
[30] Hu-Heimgartner K, Lang N, Ayme A, et al. Hematologic toxicities of chemotherapy in breast and ovarian cancer patients carrying BRCA1/BRCA2 germline pathogenic variants. A single center experience and review of the literature[J]. Fam Cancer, 2023, 22(3): 283-289.
[31] Franco S, Godley L A. Myeloid neoplasms in individuals with breast and ovarian cancer and the association with deleterious germline variants[J]. Gynecol Oncol, 2024, 187: 235-240.
[32] Singhal D, Kutyna M M, Hahn C N, et al. Therapy-related myeloid neoplasms: Complex interactions among cytotoxic therapies, genetic factors, and aberrant microenvironment[J]. Blood Cancer Discov, 2024, 5(6): 400-416.
[33] Xing L N, Tian T, Li Y, et al. Newer combination treatments for breast cancer coexisting with acute myeloid leukemia in the novel regimens era: A case report and literature review[J]. Oncol Lett, 2024, 28(4): 451.
[34] Bertrums E J M, de Kanter J K, Derks L L M, et al. Selective pressures of platinum compounds shape the evolution of therapy-related myeloid neoplasms[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 6025.
[35] Chung J, Sallman D A, Padron E. TP53 and therapy-related myeloid neoplasms[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2019, 32(1): 98-103.
[36] Shah S A, Oakes R S, Kapnick S M, et al. Mapping the mechanical and immunological profiles of polymeric microneedles to enable vaccine and immunotherapy applications[J]. Front Immunol, 2022, 13: 843355.

收稿日期:2025-12-20
(本文编辑:钟美春)

· 编读往来 ·

医学伦理问题及知情同意

须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

(本刊编辑部)