

# 惰性B细胞淋巴瘤继发第二肿瘤研究进展

周书霞

青海大学研究生院, 青海 西宁  
Email: 1399654401@qq.com

收稿日期: 2021年8月14日; 录用日期: 2021年9月6日; 发布日期: 2021年9月18日

## 摘要

惰性B细胞淋巴瘤属于非霍奇金淋巴瘤, 整体约占非霍奇金淋巴瘤的46%, 且有继续增长的趋势。临床上主要表现为肿瘤细胞生长速度和疾病进展缓慢, 常于化疗后有残余淋巴结, 难以达到完全缓解, 易出现复发的特点。随着治疗方式的改变, 新的靶向药物的应用, 生存率虽然有所提高, 但并发第二肿瘤的报道也越来越多, 尤其是慢性淋巴细胞白血病和滤泡淋巴瘤发生率较高, 第二肿瘤的发生影响了患者的预后并逐渐成为其死亡的主要原因, 掌握第二肿瘤的发病率及危险因素, 对高危人群做好监测及随访, 及早发现并予以合适的治疗方案非常重要。因此本文主要对其继发第二肿瘤的风险及其危险因素进行综述。

## 关键词

非霍奇金淋巴瘤, 惰性淋巴瘤, 第二恶性肿瘤

# Research Progress in Secondary Tumors of Indolent B-Cell Lymphoma

Shuxia Zhou

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai  
Email: 1399654401@qq.com

Received: Aug. 14<sup>th</sup>, 2021; accepted: Sep. 6<sup>th</sup>, 2021; published: Sep. 18<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Indolent B-cell lymphoma is non-Hodgkin's lymphoma, accounting for about 46% of all non-Hodgkin's lymphomas, and is on the rise. Clinically, the main manifestations are slow growth rate of tumor cells and slow progression of the disease, often with residual lymph nodes after chemotherapy, which is difficult to achieve complete remission and easy to relapse. With the application

of targeted drugs, the survival rate has been improved, but there are more and more reports of complication of second tumor. Especially chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma, the occurrence of the second tumor affects the prognosis of patients and gradually becomes the main cause of their death. It is very important to master the incidence and risk factors of the second tumor, monitor and follow up the high-risk population, and make early detection and appropriate treatment plan. Therefore, this paper mainly reviews the risk and risk factors of secondary tumors.

## Keywords

Non-Hodgkin's Lymphoma, Indolent Lymphoma, Secondary Malignancies

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

惰性 B 细胞淋巴瘤主要包括慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)、滤泡性淋巴瘤(Follicular lymphoma, FL)、边缘区淋巴瘤(Marginal zone lymphoma, MZL)、华氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia, WM)、毛细胞白血病(Hairy cell lymphoma, HCL), 整体约占非霍奇金淋巴瘤(Non-hodgkinlymphoma, NHL)的 46.2% [1]。继发性第二肿瘤通常指治疗之后出现的第二肿瘤, 随着淋巴瘤诊治的规范化, 惰性 B 细胞淋巴瘤生存期得到显著延长, 但是其相关的迟发性, 尤其是第二肿瘤发生率也逐渐升高, 针对惰性 B 细胞淋巴瘤继发第二肿瘤的总风险, 很少有关于它的报告。Nathalie 等人评估了 FCR (氟达拉滨环磷酰胺利妥昔单抗)治疗惰性 B 细胞淋巴瘤的风险, 继发性肿瘤 5 年的累及发病率为 26%, 8 年可达到 42%, 但是由于亚型的差异和治疗方式的不同, 其继发癌症的总发病率仍不能确定[2]。所有组织学非霍奇金淋巴瘤亚型的第二肿瘤风险都会增加, 不同类型继发肿瘤风险及肿瘤类型有所差异, 第二肿瘤的类型主要为实体瘤占 89%和血液系统肿瘤占 11% [3], 实体瘤主要见于肺、支气管、胃肠道等部位, 而血液系统肿瘤以骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病(Myelodysplastic syndromes/Acutemyeloidleukemia, MDS/AML)为著。继发性第二肿瘤的危险因素主要包括性别、年龄以及治疗方式等, 诊断时的中位年龄与继发第二肿瘤的关系仍有所争议, 但可以确定的是男性患者继发肿瘤的风险增加。

## 2. 惰性 B 细胞淋巴瘤继发第二肿瘤的风险

### 2.1. 滤泡淋巴瘤

FL 是一种最常见的惰性淋巴瘤, 约占所有非霍奇金淋巴瘤的四分之一, 具有良好的长期生存率。一项基于美国人群的研究评估了 FL 患者继发第二肿瘤的风险, 有 1540 名患者约 9.9%出现了第二原发性肿瘤(Second primary malignant, SPM), 10 年累计发病率为 11.06%, 接受放射治疗的患者风险增加显著[4], 然而可能由于治疗方式的差异, 与普通人群相比, 接受一线化疗的 FL 患者实体瘤的风险并没有增加[5]。继发实体瘤的部位可见于口腔、肺、气管、皮肤、乳腺、结肠、膀胱等部位, 相对于其他类型的惰性淋巴瘤相比, FL 患者胃肠道肿瘤发生率较低[3], 而 MZL 淋巴瘤观察到的胃癌、肝癌风险增加, 这与胃癌和胃 MZL 中的幽门螺杆菌感染的共同病因学一致, 可能是因为幽门螺杆菌感染引起的慢性炎症, 而同样

与乙型病毒性肝炎相关的慢性炎症和免疫激活可能有助于肝癌、胃癌、某些非霍奇金淋巴瘤亚型的风险[6]，然而这种共同的病因学对淋巴瘤幸存者二次癌症风险的影响尚未得到全面研究。MDS/AML 是继发性恶性肿瘤的重要亚型，大多与治疗方式有关，细胞毒性药物氟达拉滨和嘌呤类似物可以抑制 DNA 修复，增强烷化剂损伤 DNA 的细胞毒性作用，是惰性 B 细胞淋巴瘤继发髓系肿瘤的危险因素[7]，尤其是氟达拉滨联合治疗时，发病率可达到 11% [2]。Roosa 等人评估了 FL 中继发性血液恶性肿瘤(haematological malignancy, SHM)的风险，一线治疗后继发 SHM 的风险较低，可能是由于骨髓抑制的副作用，使用含蒽环类药物的疗法时，MDS 风险会增加，同时与急性髓系白血病的高风险相关[8]。接受放射免疫治疗(Radioimmunotherapy, RIT)的患者中 SPM 风险似乎不会显著增加，但是与化疗药物联合应用时，与更高的血液肿瘤风险相关，约是一线化疗的 2.7 倍[9]，尤其是与用氟达拉滨等细胞毒性药物联合使用，风险更高。目前还没有一项研究来比较各种治疗方式的有效性和继发肿瘤的风险，大多数都是单个队列研究，所以最佳的治疗选择及具体的风险我们仍不能确定，但可以明确的是多种治疗方式的联合应用，毒性作用更大。

## 2.2. 慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病是一种进展缓慢的成熟 B 细胞增殖性肿瘤，其继发第二肿瘤的发生率约在 9%~36% [10] [11] [12]，主要包括血液系统肿瘤、皮肤癌和实体瘤。接受 CLL 治疗的患者中，髓样瘤的形成很少见，Chavez 等人评估了 CLL 患者继发髓系肿瘤的发病率，在总共 1269 名被诊断为 CLL 的患者中，有 2.4% 被发现患有第二髓样肿瘤(Second myeloid disorder, SMD)，在接受氟达拉滨或烷化剂治疗的患者中，发生 SMD 的风险更高[7]。但在最近一项来自全国癌症中心的回顾性研究，有 103 例患者约 4% 发生了 SHM，治疗相关的髓样瘤只有 15 名患者，中位年龄为 60 岁[13]。我们猜测是由于老年 CLL 患者的生存期较短，存活时间长到足以发展为治疗相关髓系肿瘤的患者较少，导致 CLL 患者的髓系肿瘤发生率可能比预期的低，所以在 65 岁以上的老年患者我们仍需警惕髓系肿瘤的发生。此外皮肤癌和 CLL 之间的联系已经被广泛报道[14] [15]，Ishdorj 等人[14]评估了慢性淋巴细胞性白血病患者皮肤癌和实体瘤的风险，与普通人群相比，未经治疗和治疗的 CLL 患者患皮肤癌(skin cancer, SC)的风险分别增加了 3 倍和 5 倍，SC 总体发病率可达 28%，同时证实了 SC 的发生的独立预测因子是既往化疗。但是由于治疗方式的差异，不能确定哪种治疗方式与低 SC 有关，需要我们进一步评估不同药物与 SC 发生的相关性。CLL 的实体瘤风险也被广泛报道，Stephen 等人研究了实体瘤(solid tumor, ST)的发病率大约是普通人群发病率的两倍[15]，Ishdorj 等人的研究[14]证实了这一发病率，并证明了 ST 的发展是生存的独立预测因子，CLL 中 43% 的死亡与 ST 有关，研究发现皮肤癌和化学疗法都没有增加 ST 的风险，这与来自 Maurer 等人[10]，和德国 CLL 的一项研究[11]结果相似，化疗似乎不会引起 ST 的发生。皮肤癌的发生不能作为实体瘤发生的预测因素，但实体瘤的发生与死亡率有关，所以需要我们进一步研究实体瘤发生的预测因素。此外对接受新型靶向药物治疗的 CLL 患者继发第二肿瘤风险的分析中发现，吸烟仍然与较高的 SPM 风险密切相关，较高的 CD8 数值与较低的 SPM 风险相关，进一步支持免疫监测受损是 CLL 患者侵袭性恶性肿瘤发展的主要因素，并确定淋巴细胞计数的定量变化是 SPM 风险的潜在生物标志物。而且在这项研究中也发现，年龄大于 50 岁、男性、血小板减少是继发肿瘤的独立预测因素[12]。

## 2.3. 其他类型

胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤是结外边缘区 B 细胞淋巴瘤最常见的部位，目前对胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas, GML)发生第二肿瘤的风险仍有争议，最近一项基于美国 3379 名 GML 患者中有 416 名 12.3% 患者发生了 SPM，与美国普通人群相比，GML 患者

发生 SPM 的风险显著增加,年龄小于 50 岁,使用化学疗法和放射疗法的患者发生 SPM 的风险更高[16]。与之前 Amiot 等人[17]的研究和 Tajika 等人[18]的研究结果相一致,SPM 的发生率分别为 16.5%和 15.1%,化学疗法和放射疗法的患者发生 SPM 的风险更高。WM 是一种罕见的疾病,由骨髓中的淋巴浆细胞浸润引起,伴有 IgM 单克隆  $\gamma$  病,患者的生存期延长,以及相关免疫调节障碍,都会影响 WM 患者的 SPM 发生率。最近的一项研究是基于美国人群的数据库评估了 WM 患者继发性恶性肿瘤的发病率,与普通人群相比,恶性肿瘤增加了 49% [19]。HCL 是一种罕见的慢性 B 细胞淋巴细胞增殖性疾病,接受氟达拉滨治疗有较高的应答率,但这也导致了继发性恶性肿瘤的发病率增加[20] [21],目前核苷酸类似物(Purine nucleoside analogues, PNA)与第二肿瘤的关系仍有争议,有研究报道 PNA 并非第二恶性肿瘤的危险因素,而家族和个人癌症史是发生恶性肿瘤的危险因素[21]。

### 3. 危险因素

#### 3.1. 个人因素

多项研究表明高龄男性惰性淋巴瘤患者继发第二肿瘤的风险较高, Giri 等人[4]评估了美国人群 FL 患者继发肿瘤的风险,65 岁以上患者第二肿瘤发病率较高,且男性高于女性,与 Maurer 等人的[10]分析相一致,年龄大于 65 岁的男性患者对 SPM 的生存有独立的不良预后影响。最近一项关于 CLL 患者继发性血液型肿瘤的研究中发现,中位年龄为 66 岁的 SHM 的风险高于中位年龄为 72 岁的患者,男性继发 SHM 的风险高于女性[13],但由于 CLL 一般发生于年龄较大的患者,高龄的患者生存期短,我们不排除中位年龄为 72 岁以上 CLL 患者的继发其他肿瘤的高风险。Ishdorj 等人的[14]研究也证明了 CLL 发生皮肤癌的独立预测因子是男性,年龄大于等于 70 岁的患者。然而在一项非霍奇金的荟萃分析中,年龄越小继发实体瘤的风险越高[22],可能由于 GML 的第二癌症主要是实体瘤,年龄小于 50 岁的患者发生 SPM 的风险更高[16]。我们猜测这种差异可能由于惰性淋巴瘤类型的不同,所以在未来的研究中我们有必要根据第二肿瘤的类型评估与年龄之间的风险。

#### 3.2. 治疗因素

随着 CD20 抗体利妥昔单抗的引入,导致了惰性非霍奇金淋巴瘤预后的改善,然而继发第二肿瘤的风险也逐渐升高,特别是血液系统恶性肿瘤 MDS/AML 的发生,具体的第二肿瘤的发病率因治疗方式而异。R-CHOP (利妥昔单抗环磷酰胺阿霉素长春新碱泼尼松)方案是惰性 B 细胞淋巴瘤的诱导方案。在一项 FOL05 试验长期随访中, R-CHOP 或 R-FM (利妥昔单抗氟达拉滨米托蒽醌)与 R-CVP (环磷酰胺长春新碱泼尼松)比较,可以提高患者的无进展生存期(Progression free survival, PFS),并且 R-CVP 显示出最低的毒性[23], Bright 研究中,在一线治疗的完全缓解率方面, BR (苯达莫司汀利妥昔单抗)并不比 R-CHOP 或 R-CVP 差,但是 BR 与 RCHOP/RCVP 相比与更严重的淋巴细胞减少症、显著更高的 SPM 发生率相关[24]。Hiddemann 等人也发现用苯达莫司汀联合治疗的患者发生继发性恶性肿瘤的发病率高于用 CHOP 或 CVP 治疗的患者[25]。然而可能由于淋巴瘤类型的差异,最近一项研究比较了苯达莫司汀或环磷酰胺为基础的惰性 B 细胞淋巴瘤一线化疗的结果, BR 的无病生存率优于 RCHOP/RCVP,继发性肿瘤似乎没有增加,但在临床实践中从 RCHOP/RCVP 转向 BR 并不能改善惰性 B 细胞淋巴瘤的老年患者的总生存期[26]。总之 BR 与 RCHOP 或 RCVP 方案相比,可提高 FL 淋巴瘤的无病生存率,可安全用于 B 细胞惰性淋巴瘤的治疗,但继发性恶性肿瘤的发病率仍然是一个重要的问题,应通过长期随访进行监测。RCVP 有较小的毒性, R-CVP 方案的轻微毒性使其成为诱导治疗的合理选择,苯达莫司汀等其他活性剂用于二线治疗。

长期的免疫功能障碍可能是导致第二肿瘤的原因,对于核苷酸类似物,它们不仅具有抗肿瘤作用,



还能影响免疫细胞, 氟达拉滨在治疗惰性 B 细胞淋巴瘤时与第二肿瘤发生存在相关性, Federico 等人比较晚期 FL 的一线免疫化疗方案的报告表明, 根据恶性肿瘤发生率, 氟达拉滨结合方案具有最坏的结果[27]。氟达拉滨联合治疗也可增加继发性 MDS/AML 的发生率, 其机制可能是氟达拉滨抑制 DNA 修复, 增加 DNA 损伤剂的细胞毒性作用, 通过影响骨髓祖细胞产生造血干细胞毒性, 使血细胞减少、免疫监测受损, 导致 MDS/AML 风险增加[28]。Carney 等人总共随访了 176 例接受氟达拉滨联合治疗的患者, 总共鉴定出 19 例 MDS/AML, 总发生率为 10.8% [29]。与 Nathalie 等人的研究结果相一致, 自接受 FCR 治疗之日起, 经过 7 年的中位随访, 约 40% 患者出现继发性癌症, 其中 MDS/AML 占 11% [2]。氟达拉滨和嘌呤类似物可以抑制 DNA 修复, 增强烷化剂损伤 DNA 的细胞毒性作用, 与烷化剂联合应用时与 MDS/AML 发生有关[7]。此外氟达拉滨在联合放射免疫治疗时, 非氟达拉滨治疗与氟达拉滨治疗的 MDS/AML 10 年风险估计分别为 13% 和 29%, 由此可见, 氟达拉滨可显著增加 SPM 的风险[30]。

新的靶向药物布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂是一种新的靶向治疗方法, 多用于前期和复发的治疗, 在 CLL 和 WM 中有令人印象深刻的应答率[31], BTK 抑制剂对免疫反应有潜在的有害影响, 可能会增加继发肿瘤的风险。对涉及依鲁替尼治疗的 94 名 CLL 患者的研究显示, 15 例患者有第二种癌症, 有 7 名患者在依鲁替尼治疗的第一年就被诊断出第二种恶性肿瘤[32]。Bond 等人最近报告了一项回顾性研究, 在 691 名接受依鲁替尼或阿卡替尼治疗的患者中, 有 9% 被诊断患有 SPM, 是普通人群预期发生率的 2.2 倍, 肺癌是最常见的 SPM, 多因素分析时较低的 CD8 计数似乎与较高的二次恶性肿瘤风险相关[12]。鉴于疾病相关免疫功能障碍对 CLL 病患者第二次癌症风险的重要性, 因此需要进一步研究, 以确定对 BTK 抑制剂治疗获得长期应答的患者 SPM 发生率以及危险因素。依鲁替尼在 WM 中也非常活跃, 但长期随访数据很少。在一项依鲁替尼单药治疗的 2 期试验中, 有 2 名患者 3.1% 出现实体肿瘤, 1 名患者出现 MDS 1.6% [33]。在 HCL 患者中, BRAF 基因的 V600E 突变激活了丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径, BRAF 抑制剂可用于不能接受嘌呤类似物治疗的患者, 最近一项涉及难治性或复发性 HCL 患者的 2 期试验中评估了 BRAF 抑制剂维罗非尼加上利妥昔单抗的安全性和有效性, 在 30 名 HCL 患者中, 有 26 名患者 87% 观察到完全缓解, 无微小残留病变和以前没有 BRAF 抑制剂治疗与更长的无复发生存率相关[34], 在 Tiacchi 及其同事报告的维罗非尼治疗 54 名 HCL 患者的 2 期试验中, 13% 出现皮肤癌[35], 而相对于维罗非尼, 达拉非尼没有发生皮肤瘤的报道, 可能具有更好的安全性。

#### 4. 结语

惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤继发肿瘤的风险整体增加, 具体发病率因分型而异, CLL 和 FL 患者发升继发性第二肿瘤的发病率最高, 男性和高龄患者与继发肿瘤的风险显著相关, 而治疗方式是继发肿瘤的主要危险因素, 尤其是联合治疗时继发肿瘤的风险较高, 氟达拉滨与 MDS/AML 的发生显著相关, 应避免与其他药物联合应用, 新的靶向药物, 继发肿瘤的风险较低, 由于仅用于少数惰性淋巴瘤的治疗, 所以具体的风险我们仍不能确定。

#### 参考文献

- [1] Al-Hamadani, M., Habermann, T.M., Cerhan, J.R., Macon, W.R., Maurer, M.J. and Go, R.S. (2015) Non-Hodgkin Lymphoma Subtype Distribution, Geodemographic Patterns, and Survival in the US: A Longitudinal Analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *American Journal of Hematology*, **90**, 790-795. <https://doi.org/10.1002/ajh.24086>
- [2] Denizon, N., Baugier de Materre, A., Alani, M., Ghnaya, H., Farhi, J., Besançon, A., *et al.* (2018) Significant Impact of Immunosuppression on the Incidence of Secondary Malignancies Following Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) Treatment in Patients with Indolent B-Cell Neoplasms. *Leukemia & Lymphoma*, **59**, 2711-2714. <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1452214>

- [3] Rossi, C., Jégu, J., Mounier, M., Dandoit, M., Colonna, M., Daubisse-Marliac, L., *et al.* (2015) Risk Assessment of Second Primary Cancer According to Histological Subtype of Non-Hodgkin Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, **56**, 2876-2882. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1007505>
- [4] Giri, S., Bhatt, V.R., Verma, V., Pathak, R., Gregory Bociek, R., Vose, J.M., *et al.* (2017) Risk of Second Primary Malignancies in Patients with Follicular Lymphoma: A United States Population-Based Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, **17**, 569-574. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.028>
- [5] Sorigüe, M., Prusila, R.E.I., Jauhainen, J., Mercadal, S., Postila, A., Salmi, P., *et al.* (2019) Incidence of Solid Cancer in Patients with Follicular Lymphoma. *Acta Oncologica*, **58**, 1564-1569. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1643918>
- [6] Herr, M.M., Schonfeld, S.J., Dores, G.M., Engels, E.A., Tucker, M.A., Curtis, R.E., *et al.* (2019) Risk for Malignancies of Infectious Etiology among Adult Survivors of Specific Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. *Blood Advances*, **3**, 1961-1969. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019030924>
- [7] Chavez, J.C., Dalia, S., Sandoval-Sus, J., Kharfan-Dabaj, M.A., Al-Ali, N., Komrokji, R., *et al.* (2015) Second Myeloid Malignancies in a Large Cohort of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, **15**, S14-S18. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.03.013>
- [8] Prusila, R.E.I., Sorigüe, M., Jauhainen, J., Mercadal, S., Postila, A., Salmi, P., *et al.* (2019) Risk of Secondary Haematological Malignancies in Patients with Follicular Lymphoma: An Analysis of 1028 Patients Treated in the Rituximab Era. *British Journal of Haematology*, **187**, 364-371. <https://doi.org/10.1111/bjh.16090>
- [9] Shadman, M., Li, H., Rimsza, L., Leonard, J.P., Kaminski, M.S., Braziel, R.M., *et al.* (2018) Continued Excellent Outcomes in Previously Untreated Patients with Follicular Lymphoma after Treatment with CHOP Plus Rituximab or CHOP Plus <sup>131</sup>I-Tositumomab: Long-Term Follow-Up of Phase III Randomized Study SWOG-S0016. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 697-703. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.5083>
- [10] Maurer, C., Langerbeins, P., Bahlo, J., Cramer, P., Fink, A.M., Pflug, N., *et al.* (2016) Effect of First-Line Treatment on Second Primary Malignancies and Richter's Transformation in Patients with CLL. *Leukemia*, **30**, 2019-2025. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.113>
- [11] Falchi, L., Vitale, C., Keating, M.J., Lerner, S., Wang, X., Elhor Gbito, K.Y., *et al.* (2016) Incidence and Prognostic Impact of Other Cancers in a Population of Long-Term Survivors of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Annals of Oncology*, **27**, 1100-1106. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw072>
- [12] Bond, D.A., Huang, Y., Fisher, J.L., Ruppert, A.S., Owen, D.H., Bertino, E.M., *et al.* (2020) Second Cancer Incidence in CLL Patients Receiving BTK Inhibitors. *Leukemia*, **34**, 3197-3205. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0987-6>
- [13] Lenartova, A., Johannesen, T.B. and Tjønnfjord, G.E. (2020) Chronic Lymphocytic Leukemia and Secondary Hematological Malignancies: A Nation-Wide Cancer Registry Study. *European Journal of Haematology*, **104**, 546-553. <https://doi.org/10.1111/ejh.13396>
- [14] Ishdorj, G., Beiggi, S., Nugent, Z., Streu, E., Banerji, V., Dhaliwal, D., *et al.* (2019) Risk Factors for Skin Cancer and Solid Tumors in Newly Diagnosed Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and the Impact of Skin Surveillance on Survival. *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 3204-3213. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1620941>
- [15] Mulligan, S.P., Shumack, S. and Guminski, A. (2019) Chronic Lymphocytic Leukemia, Skin and Other Second Cancers. *Leukemia & Lymphoma*, **60**, 3104-3106. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1665669>
- [16] Yang, Y., Yang, Y. and Yan, S. (2021) Risk and Survival of Second Primary Malignancies Following Diagnosis of Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas: A Population-Based Study. *Current Problems in Cancer*, Article ID: 100735. (In Press) <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2021.100735>
- [17] Amiot, A., Jooste, V., Gagniere, C., Lévy, M., Copie-Bergman, C., Dupuis, J. *et al.* (2017) Second Primary Malignancies in Patients Treated for Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, **58**, 2057-2064. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1283033>
- [18] Tajika, M., Matsuo, K., Ito, H., Chihara, D., Bhatia, V., Kondo, S., *et al.* (2014) Risk of Second Malignancies in Patients with Gastric Marginal Zone Lymphomas of Mucosa Associate Lymphoid Tissue (MALT). *Journal of Gastroenterology*, **49**, 843-852. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0844-8>
- [19] Castillo, J.J., Olszewski, A.J., Hunter, Z.R., Kanan, S., Meid, K. and Treon, S.P. (2015) Incidence of Secondary Malignancies among Patients with Waldenström Macroglobulinemia: An Analysis of the SEER Database. *Cancer*, **121**, 2230-2236. <https://doi.org/10.1002/cncr.29334>
- [20] Wiber, M., Maitre, E., Poncet, J.M., Duchenet, V., Damaj, G., Cornet, E., *et al.* (2020) A Population-Based Study of Hairy Cell Leukemia over a Period of 20 Years. *Cancer Treatment and Research Communications*, **25**, Article ID: 100236. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100236>
- [21] Paillassa, J., Cornet, E., Noel, S., Tomowiak, C., Lepretre, S., Vaudaux, S., *et al.* (2020) Analysis of a Cohort of 279 Patients with Hairy-Cell Leukemia (HCL): 10 Years of Follow-Up. *Blood Cancer Journal*, **10**, Article No. 62.

- <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0328-z>
- [22] Pirani, M., Marcheselli, R., Marcheselli, L., Bari, A., Federico, M. and Sacchi, S. (2011) Risk for Second Malignancies in Non-Hodgkin's Lymphoma Survivors: A Meta-Analysis. *Annals of Oncology*, **22**, 1845-1858. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq697>
- [23] Luminari, S., Ferrari, A., Manni, M., Dondi, A., Chiarenza, A., Merli, F., *et al.* (2018) Long-Term Results of the FOLL05 Trial Comparing R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the Initial Treatment of Patients with Advanced-Stage Symptomatic Follicular Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 689-696. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1652>
- [24] Flinn, I.W., van der Jagt, R., Kahl, B., Wood, P., Hawkins, T., MacDonald, D., *et al.* (2019) First-Line Treatment of Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma with Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 984-991. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00605>
- [25] Hiddemann, W., Barbui, A.M., Canales, M.A., Cannell, P.K., Collins, G.P., Dürig, J., *et al.* (2018) Immunochemotherapy with Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2395-2404. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8960>
- [26] Olszewski, A.J., Butera, J.N., Reagan, J.L. and Castillo, J.J. (2020) Outcomes of Bendamustine- or Cyclophosphamide-Based First-Line Chemotherapy in Older Patients with Indolent B-Cell Lymphoma. *American Journal of Hematology*, **95**, 354-361. <https://doi.org/10.1002/ajh.25707>
- [27] Federico, M., Luminari, S., Dondi, A., Tucci, A., Vitolo, U., Rigacci, L., *et al.* (2013) R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the Initial Treatment of Patients with Advanced-Stage Follicular Lymphoma: Results of the FOLL05 Trial Conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1506-1513. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.0866>
- [28] Colovic, M., Suvajdzic, N., Jankovic, G., Tomin, D., Čolović, N., Denčić Fekete, M., *et al.* (2011) Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Fludarabine and Cyclophosphamide. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **65**, 319-321. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2011.04.006>
- [29] Carney, D.A., Westerman, D.A., Tam, C.S., Milner, A., Prince, H.M., Kenealy, M., *et al.* (2010) Therapy-Related Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Following Fludarabine Combination Chemotherapy. *Leukemia*, **24**, 2056-2062. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.218>
- [30] Epperla, N., Pham, A.Q., Burnette, B.L., Wiseman, G.A., Habermann, T.M., Macon, W.R., *et al.* (2017) Risk of Histological Transformation and Therapy-Related Myelodysplasia/Acute Myeloid Leukaemia in Patients Receiving Radioimmunotherapy for Follicular Lymphoma. *British Journal of Haematology*, **178**, 427-433. <https://doi.org/10.1111/bjh.14688>
- [31] Byrd, J.C., Hillmen, P.O., O'Brien, S., Barrientos, J.C., Reddy, N.M., Coutre, S., *et al.* (2019) Long-Term Follow-Up of the RESONATE Phase 3 Trial of Ibrutinib vs Ofatumumab. *Blood*, **133**, 2031-2042. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-870238>
- [32] Coutre, S.E., Byrd, J.C., Hillmen, P., Barrientos, J.C., Barr, P.M., Devereux, S., *et al.* (2019) Long-Term Safety of Single-Agent Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in 3 Pivotal Studies. *Blood Advances*, **3**, 1799-1807. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028761>
- [33] Treon, S.P., Tripsas, C.K., Meid, K., Warren, D., Varma, G., Green, R., *et al.* (2015) Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*, **372**, 1430-1440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548>
- [34] Tiacci, E., DeCarolis, L., Simonetti, E., Capponi, M., Ambrosetti, A., Lucia, E., *et al.* (2021) Vemurafenib plus Rituximab in Refractory or Relapsed Hairy-Cell Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1810-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031298>
- [35] Tiacci, E., Park, J.H., DeCarolis, L., Chung, S.S., Broccoli, A., Scott, S., *et al.* (2015) Targeting Mutant BRAF in Relapsed or Refractory Hairy-Cell Leukemia. *New England Journal of Medicine*, **373**, 1733-1747. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506583>