

• 急性白血病少见亚型专栏 •

急性髓系白血病分型的演变

王建祥¹



专家介绍:王建祥,北京协和医学院首批长聘教授,中国医学科学院血液病医院主任医师,博士生导师。中华血液学会前任主任委员,中国医师协会血液科医师分会副会长,内科医师分会副会长, *J Hematol & Oncol* 副主编, *Blood* 杂志编委。主要从事白血病的临床与基础研究。

[摘要] 急性髓系白血病的分型历经多年的发展,从单纯的形态学分型,逐步发展为集形态学、免疫学、细胞及分子遗传学、临床特征为一体的分型体系,尤其是以遗传学为驱动,认知出许多疾病类型,并得到临床应用。本文将对急性髓系白血病分型的发展演变进行简要概述。

[关键词] 急性髓系白血病;分型

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.03.001

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Evolution of classification in acute myeloid leukemia

WANG Jianxiang

(Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, 300020, China)

Corresponding author: WANG Jianxiang, E-mail: wangjx@ihcams.ac.cn

Abstract The classification of acute myeloid leukemia has been developed for many years, from sole morphological classification to a system that integrates morphology, immunology, cellular and molecular genetics, and clinical features. Especially driven by genetics, many entities have been identified, and adopted in clinical practice. This paper will provide a brief overview of the development and evolution of the classification of acute myeloid leukemia.

Key words acute myeloid leukemia; classification

急性白血病的分型经历了多年的发展。在上世纪 70 年代以前,业界对于急性白血病的分型和命名缺乏统一的体系,在许多的临床报道中,由于分型使用的标准不一样,在所采纳的病例之间缺乏相应的可比性,对于临床研究结论就缺乏科学性。为解决这个困局,上世纪 70 年代,来自法国、美国和英国的血液病临床和病理专家汇聚一起,商讨白血病分型的共识,集中阅读大量的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的骨髓片。通过各自对于这些白血病细胞的形态的描述、比例

计数,从而总结分析出一套关于急性白血病的分型建议,称之为 FAB 分型。这个分型主要的贡献是建立了区分髓系和非髓系的客观标准,在髓系、非髓系两组中认知较好的类型之间制订形态学界限。这个分型采取的标准主要是依赖于形态学,在一些条件下需要进行细胞化学来完善。对于染色的质量和阅片的位置很重要,另外这个分型,也是仅仅适用于新诊断的患者。这个分型中提出了要关注的几个要点,一是急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)L2 与 AML-M1 不易区分;二是在怀疑 ALL 时,需要加做 POX 和苏丹黑染色,在少数 ALL-L2 中,会有散在的嗜天青颗粒,但是 POX 为阴性,即使有少量 POX 阳性细胞,但

¹中国医学科学院 血液学研究所 血液病医院(天津, 300020)

通信作者:王建祥, E-mail: wangjx@ihcams.ac.cn

小于 3%；三是少数 ALL-L2 与分化差的单核细胞白血病(AML-M5)易混淆,非特异性酯酶氟化钠抑制试验有助于区分。在 1976 年,这个分型将 AML 分为 6 型:M1 型,原始粒细胞白血病未成熟型;M2 型,原始粒细胞白血病成熟型;M3 型,多颗粒早幼粒细胞白血病;M4 型,粒单核细胞白血病;M5 型,单核细胞白血病;M6 型,红白血病。

我国白血病的分型工作,在改革开放之后亦紧跟国际步伐。在 1980 年就推出了我国的白血病分型建议。M1-M6 基本上和 FAB 一致,将 M3 又细分为粗颗粒型和细颗粒型。需要特别提出的是,在我国的分型中,列入了 M7 型,称为亚急性粒细胞白血病。对于这种白血病的认知,在 1959 年我国学者杨崇礼教授在分析急性白血病病例时,发现了一类特殊的急性白血病,其自然病程较长,贫血较重。在白血病细胞形态学上有它独特的特点,主要表现为核浆发育不平衡,在细胞核上的表现为原始粒细胞的形态特点,而在胞浆中已经出现了典型的中性颗粒,呈现核浆发育不平衡,当时将这类白血病细胞命名为异常中幼粒细胞,这类白血病定义为亚急性粒细胞白血病。后来证明,这类白血病细胞不但在形态上有特点,在细胞遗传学上和分子学上都有特定的异常,携带 t(8;21)和 AML1-ETO (RUNX1::RUNX1T1)融合基因。因此早在上世纪 50 年代,我国学者就认知了这类特殊类型的白血病。

1985 年 FAB 提出了急性巨核细胞白血病的诊断标准,并将此型白血病定义为 AML-M7 型。1 个月后 FAB 工作组对 AML 的分型做了更新。这次分型的主要进展是对 AML 的诊断标准和各个亚型的标准有了客观界定。对于 M1-M5 型,要求白血病细胞占有核细胞(ANC)比例大于 30%。M6 型,有核红细胞(NEC)大于 50%,计算白血病细胞比例时,需去除 NEC,白血病细胞占 NEC 比例大于 30%。具体各类型 AML 的白血病细胞比例见表 1。

为适应国际上对 AML 分型的更新,中华血液学会于 1986 年 9 月在天津召开会议,重新讨论了我国急性白血病的分型。由于国际上将 M7 型定

义为巨核细胞白血病,而我国第 1 版的分型方案中,M7 型为亚急性粒细胞白血病,为将国内标准和国际标准接轨,在这次分型方案中,亚急性粒细胞白血病定义为 M2b 型,FAB 分型 M2 中的其它病例定义为 M2a,M7 型为巨核细胞白血病,在 M4 白血病中,依据原幼粒细胞、单核细胞的比例、形态,将 M4 型又划分为 M4a、M4b、M4c,依此国内与国际标准接近,又有特色。

1973 年国际上著名的细胞遗传学家 Janet Rowley 在 AML 中发现了 t(8;21),1983 年发现了 inv(16),1977 年在急性早幼粒细胞白血病中发现了 t(15;17)。其意义一是助力揭示白血病的发病机制,二是为将来白血病的遗传学分型提供了基础。随着单克隆抗体技术的出现,识别出造血细胞上的表面抗原,尤其是 T 细胞和 B 细胞,使得白血病免疫分型成为可能。因此白血病免疫分析首先是在淋巴细胞白血病上开始的。由于有了白血病细胞遗传学改变的认知,在 1985 年,FAB 分型的学者主导成立 MIC 协作组在比利时的鲁汶召开了第 1 次研讨会,讨论了 ALL 的形态学、免疫学和细胞遗传学分型,即 MIC 分型。第 2 次 MIC 的研讨会 AML 的 MIC 分型提出了建议。在这个分型中,列出了一些形态类型和特定的染色体核型异常相关,如 M2 与 t(8;21),M3 与 t(15;17),M4Eo 与 inv(16)相关,对于这类形态和细胞遗传学相关联的 MIC 分型见表 2,同时也将形态与核型无关联的 AML 进行了分型,见表 3。

表 1 各类型 AML 的白血病细胞比例 %

BM	M1	M2	M4	M5	M6
原始细胞比例					
占 ANC 比例	>30	>30	>30	>30	>或<30
占 NEC 比例	90	>30	>30	>80 ^s	>30
红系/ANC 比例	<50	<50	<50	<50	>50
粒系细胞/NEC [#]	<10	>10	>20 ⁺	<20 ⁺	数量不等
单核细胞/NEC [*]	<10	<20	>20	>80 ^s	数量不等

[#] 早幼粒及以下阶段粒细胞; ^{*} 幼稚单核细胞及单核细胞; ⁺ 包括原始粒细胞; ^s M5a 主要为原始单核细胞, M5b 主要为幼稚、成熟单核细胞。

表 2 核型与形态有关联性 AML 的 MIC 分型

核型	比例/%	FAB 分型	MIC 分型
t(8;21)(q22;q22)	12	M2	M2/t(8;21)
t(15;17)(q22;q12)	10	M3, M3v	M3/t(15;17)
t/del(11)(q23)	6	M5a(M5, M4)	M5a/t(11q)
inv/del(16)(q22)	5	M4Eo	M4Eo/inv(16)
t(9;22)(q34;q11)	3	M1(M2)	M1/t(9;22)
t(6;9)(p21-22;q34)	1	M2, M4 with basophilia	M2/t(6;9)
inv(3)(q21;q26)	1	M1(M2, M4, M7) with thrombocytosis	M1/inv(3)
t(8;16)(p11;p13)	<0.1	M5b with phagocytosis	M5b/t(8;16)
t/del(12)9p11-13)	<0.1	M2 with basophilia	M2 Baso/t(12p)
+4	<0.1	M4(M2)	M4/+4

表3 核型与形态无关联性 AML 的 MIC 分型

核型	比例/%	MIC 分型
+8	8	M? /+8
-7	4	M? /-7
7q-	3	M/7q-
5q-	3	M? /5q-
-Y	1	M? /-Y
+21	1	M? /+21
9q-	<0.1	M? /9q-
i(17q)	<0.1	M? /I(17q)
20q-	<0.1	M? /20q-
+22	<0.1	M? /+22

在白血病 MIC 工作的促进下,淋巴瘤的分型取得了重要进步,继而又促进了 AML 的分型进展。淋巴瘤分型体系数种并存,病名、诊断标准存在较大差异。1994 年美国 and 欧洲的病理学家对淋巴瘤的分型进行了重新的梳理分析,以 MIC 分型为基础,注重结合了临床表现、特征,对淋巴瘤的分型重新修订和分类,就是现在大家所熟知的 REAL 分类,并为 WHO 造血和淋巴系统肿瘤分型提供了坚实基础。在此之前,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)下属的国际癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)已经出版两版人类肿瘤组织和遗传学分型的系列丛书。自第三版丛书开始,造血和淋巴系统肿瘤分型加入其中,因此,造血和淋巴系统肿瘤分型以第三版为开局。该项工作开始于 1995 年,来自世界各地,主要是欧美的病理学医生基于形态、免疫表型、遗传学、临床特征对淋巴瘤、白血病进行分型,并同意以此分型作为标准。40 余名血液科医生和肿瘤科医生组成了临床顾问委员会,其职责是审查建议的分类,并对其临床实用性向病理学家提供建议,形成共识,最终形成 WHO 造血和淋巴组织肿瘤分型,1999 年于杂志发表,2001 年出版书籍,2002 年又对此进行了修订。第三版有关 AML 的诊断标准由之前的原始细胞 30% 降至为 20%,如果伴有重现性遗传学异常,则对原始细胞的比例不做要求。当时的 AML 分型如下:

AML 伴重现性遗传学异常

AML 伴 $t(8;21)(q22;q22)$, AML1(CBF α)/ETO

APL[AML 伴 $t(15;17)(q22;q11-12)$ 及其变异体,PML/RAR α]

AML 伴骨髓嗜酸粒细胞异常 [inv(16)(p13q22) or $t(16;16)(p13;q11)$, CBF β /MYH11X]

AML 伴 11q23(MLL)异常

AML 伴多系发育异常

具有前驱骨髓异常综合征(MDS)病史
无 MDS 病史

治疗相关性 AML

烷化剂相关性
鬼臼毒素类相关性
其它类型药物相关性

AML 非特指型

AML 微分化型
AML 未成熟型
AML 成熟型
急性粒单核细胞白血病
急性单核细胞白血病
急性红白血病
急性巨核细胞白血病
急性嗜碱细胞白血病
急性髓增生伴骨髓纤维化

AML 中约半数患者染色体核型正常,在研究 AML 发病机制中,自 1996 年起,陆续在核型正常的 AML 中发现了许多基因突变,如 FLT3-ITD、NPM1、CEBPA 等,从而认识到更多的遗传学异常的 AML 种类。2007 年 WHO 对第四版造血和淋巴组织肿瘤分型进行了讨论制定,2008 年在杂志发表,同年出版书籍。在第四版的分型方案中,将 AML 分为 AML 伴重现性遗传学异常、AML 伴骨髓发育异常相关改变、治疗相关性髓系肿瘤、AML 非特指型、髓系肉瘤、唐氏综合征相关髓系增生、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤。伴重现性遗传学异常中增加了 AML 伴 $t(6;9)(p23;q34)$; DEK-NUP214、AML 伴 $inv(3)(q21q26.2)$ 或 $t(3;3)(q21;q26.2)$; RPN1-EVI1、AML(巨核细胞白血病)伴 $t(1;22)(p13;q13)$; RBM15-MKL1,并将 AML 伴 NPM1 突变、AML 伴 CEBPA 突变列为暂定类型。

2014 年对第四版进行了讨论修订,2016 年修订版发表。在 AML 分型中,逐渐凸显出以疾病生物学性质,包括遗传学异常为驱动的分型模式,AML 伴 NPM1 突变、AML 伴 CEBPA 突变正式列入 AML 的类型。同时将 AML 伴 BCR-ABL1、AML 伴 RUNX1 突变列入暂定类型。

之后,造血和淋巴组织肿瘤分型的专家组发生重大变化,2022 年发表了第五版分型,而原专家组同年则制定发表了另外一部分型,称之为髓系和淋巴组织肿瘤分型国际专家共识,简称 ICC 分型。WHO 与 ICC 分型既有相同之处,也有区别。欧洲白血病协作组(ELN)2022 年制定的 AML 指南中,诊断分型采用的是 ICC 分型,这使业者在临床工作中产生一些困惑,需要更多的交流认识。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

(收稿日期:2024-02-06)