

世界卫生组织 2016 急性白血病分型解读

张瑞东 王林娅 郑胡镛

自 2008 年世界卫生组织 (WHO) 更新造血与淋巴组织肿瘤分类^[1]后,许多与急性白血病相关的独特生物标志相继被发现,这些生物标志绝大部分来源于基因表达分析和二代测序,显著地改善了 WHO 分类中亚型的诊断标准以及与预后的相关性。2014 年春,由 100 位国际病理学家、血液病学家、肿瘤科医生和遗传学家组成的临床顾问委员会 (CAC) 提出了新的修改意见。修订版仍遵循旧分类的原则,按形态学、免疫表型、细胞遗传学和分子基因来定义具有临床意义的独立病种。因此,2016 年 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类^[2]仅是对原有类型做了必要的修正和补充,增加了近年来被认识和明确的新类型。现仅对其中的急性白血病部分,包括急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性髓系白血病 (AML) 及相关肿瘤和混合表型急性白血病 (MPAL) 的修订内容进行简要解读。

一、ALL

(一) B 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 和 (或) 淋巴瘤

在 B-ALL 中,亚二倍 B-ALL 的分型突出了低亚二倍 ALL 和 TP53 突变之间的独特关联。以下伴有重现性基因异常的两种类型已得到了认可并被纳入分型。

1. 伴有 21 号染色体内部扩增的 B-ALL: 此类白血病的特点是 21 号染色体部分扩增,即荧光原位杂交 (FISH) 的 RUNX1 基因探针检测到 5 个或更多的基因拷贝 (或在单个异常的 21 号染色体中检测到 3 个或更多的拷贝)。这种类型在儿童 ALL 中大约占 2%,特别是在年长伴有低白细胞的患儿中易见,在成人白血病中不常见,与不良预后相关。

2. 伴有易位涉及酪氨酸激酶以及细胞因子受

体的 B-ALL (BCR-ABL 样 ALL): 该新类型因为伴不良预后且一些患儿对酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗有效而受到重视。BCR-ABL 样 ALL 患儿有高频率的 IKZF1 和 CDKN2A/B 基因缺失。BCR-ABL 样 ALL 的常见染色体易位涉及酪氨酸激酶及细胞因子受体因子 2 (CRLF2) 或重组导致红细胞生成素受体 (EPOR) 的截断和激活。伴有 CRLF2 易位的患儿往往与 JAK 基因突变有关,在患有唐氏综合征的患儿中尤其常见。酪氨酸激酶基因易位的患儿涉及许多不同的基因包括 ABL1 (与 BCR 以外的其他伙伴基因易位) 以及其他激酶 (ABL2、PDGFRB、NTRK3、TYK2、CSF1R 和 JAK2)。伴有 EBF1-PDGFRB 易位的患儿对 TKI 有显著的治疗反应,甚至在常规治疗失败之后,也对 TKI 治疗有效。

(二) T 淋巴细胞白血病 (T-ALL) 和 (或) 淋巴瘤

过去 10 年,关于 T-ALL 基因机制研究很多,但大部分分化阶段的亚型未被正式纳入分型。早前体 T (ETP) ALL 是新增的一个亚型,具有独特的免疫表型和基因组成,在免疫分型和基因水平上保留一些骨髓干细胞的特征。在 ETP ALL 中肿瘤细胞表达 CD7 但缺乏 CD1a 和 CD8 表达,至少表达 1 个以上的髓系和 (或) 干细胞标志 CD34、CD117、HLADR、CD13、CD33、CD11b 或 CD65。典型的 ETP ALL 肿瘤细胞表达 CD2 和胞质 CD3,也可能表达 CD4,但 CD5 表达常常是阴性。ETP ALL 具有高频率的髓系相关基因突变如 FLT3、NRAS/KRAS、DNMT3A、IDH1 和 IDH2,而典型的 T-ALL 相关突变如 NOTCH1 活化突变或 CDKN1/2 突变则不常见。虽然最初的一些小数据的 ETP ALL 患者的预后极差,但最近较大数据显示,采用合理有效的治疗后,ETP ALL 分型没有预后意义^[3]。

二、AML 及相关肿瘤

(一) AML 伴重现性遗传异常

WHO 仍根据重要的细胞遗传学和分子基因定义特殊类型的 AML。2008 年和 2016 年 WHO 髓系肿瘤及系列不明白血病的比较见表 1^[1-2]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.01.003

基金项目:北京市医院管理局临床医学发展专项 (ZY201404);北京市医院管理局登峰计划 (DFL20151101)

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院血液肿瘤中心 儿童血液病与肿瘤分子分型北京市重点实验室 儿科学国家重点学科 教育部儿科重大疾病研究重点实验室

通信作者:郑胡镛,Email: zhenghuyong@vip.sina.com

1. WHO (2016) 分类中更新的基因名称: (1) “MLL”更新为“KMT2A”。(2) “AML 伴 inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2); RPN1-EVI1”更新为“AML 伴 inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM”:研究发现 inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2) 并非融合基因,而是通过复位远端 GATA2 增强子激活 MECOM 的表达,同时引起 GATA2 单倍剂量不足,因此新分类中将“AML 伴 inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2); RPN1-EVI1”重新命名为

“AML 伴 inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM”。(3) “APL 伴 t(15;17)(q22;q12); PML-RARA”更新为“APL 伴 PML-RARA”:因 PML-RARA 融合基因可隐匿或产生于除 t(15;17)(q24.1;q21.2) 以外的复杂基因重排,这样更改是为了突显 PML-RARA 融合基因的重要性。(4) “AML 伴 CEBPA 突变(暂命名)”更新为“AML 伴 CEBPA 双等位基因突变”:研究发现,改善预后相关的 AML 伴 CEBPA 突变与双等位基因相关,而与过去认为的单基因无关^[4]。

表 1 2008 年和 2016 年 WHO 髓系肿瘤及系列不明白血病的比较以及基因亚型与预后意义

WHO(2008)分类 ^[1]	WHO(2016)分类 ^[2]
AML 及相关肿瘤	AML 及相关肿瘤
AML 伴重现性遗传学异常	AML 伴重现性遗传学异常
AML 伴 t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	AML 伴 t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
AML 伴 inv(16)(p13.1 或 t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11	AML 伴 inv(16)(p13.1q22) t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
APL 伴 t(15;17)(q22;q12); PML-RARa	APL 伴 PML-RARA
AML 伴 t(9;11)(p22;q23); MLL-MLLT3	AML t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
AML 伴 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	AML 伴 t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
AML 伴 inv(3)(q21.3q26.2) t(3;3)(q21.3;q26.2); RPN1-EVI1	AML 伴 inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
AML(原始巨核细胞性)伴 t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	AML(原始巨核细胞性)伴 t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
AML 伴 NPM1 突变(暂命名)	AML 伴 BCR-ABL1(暂命名)
AML 伴 CEBPA 突变(暂命名)	AML 伴 NPM1 突变
	AML 伴 CEBPA 双等位基因突变
	AML 伴 RUNX1(暂命名)
AML 伴骨髓增生异常相关改变治疗相关的髓系肿瘤	AML 伴骨髓增生异常相关改变治疗相关的髓系肿瘤
非特殊类型 AML	非特殊类型 AML
AML 微分化型	AML 微分化型
AML 未分化型	AML 未分化型
AML 部分分化型	AML 部分分化型
急性粒单核细胞白血病	急性粒单核细胞白血病
急性单核细胞白血病	急性单核细胞白血病
急性红白血病	纯红白血病
红白血病	急性巨核细胞白血病
纯红白血病	急性嗜碱性粒细胞白血病
急性巨核细胞白血病	急性全髓增生伴骨髓纤维化
急性嗜碱性粒细胞白血病	
急性全髓增生伴骨髓纤维化	
髓系肉瘤	髓系肉瘤
唐氏综合征相关的髓系增殖	唐氏综合征相关的髓系增殖
短暂性异常骨髓增殖(TAM)	短暂性异常骨髓增殖(TAM)
唐氏综合征相关的髓系白血病	唐氏综合征相关的髓系白血病
母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤	
系列不明的急性白血病	系列不明的急性白血病
急性未分化细胞白血病	急性未分化细胞白血病
混合表型急性白血病伴 t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1	混合表型急性白血病伴 t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
混合表型急性白血病伴 t(v;11q23.3); KMT2A 重排	混合表型急性白血病伴 t(v;11q23.3); KMT2A 重排
混合表型急性白血病伴 B 系或髓系特征(NOS)	混合表型急性白血病伴 B 系或髓系特征(NOS)
混合表型急性白血病伴 T 系或髓系特征(NOS)	混合表型急性白血病伴 T 系或髓系特征(NOS)
NK 细胞淋巴瘤/母细胞白血病/淋巴瘤(暂命名)	

注:WHO:世界卫生组织;AML:急性髓系白血病

2. WHO(2016)分类中新增的亚型:(1) AML 伴 BCR-ABL1(暂命名):即新诊断 AML 伴 BCR-ABL1,该亚型患者可能会从 TKI 治疗中获益。研究显示抗原受体基因(IGH、TCR)、IKZF1 和(或)CDKN2A 的缺失支持初发 AML 伴 BCR-ABL1 的诊断,有助于伴 BCR-ABL1 的 CML 鉴别^[5]。(2) AML 伴 RUNX1 突变(暂命名):该亚型与 MDS 相关的细胞遗传学异常无关,因此在分类中增加了 AML 伴 RUNX1 突变(暂命名)。相比较 AML 其他亚型而言,它代表了生物学上一种特殊的亚型,提示可能存在较差的预后^[6]。

(二) AML 伴骨髓增生异常相关改变

新的 WHO 分类保留了“AML 伴骨髓增生异常相关改变”亚型,且对该亚型进行了完善,使其更好地体现预后不良的病例。当伴 NPM1 突变或 CEBPA 双等位基因突变时,如果只有骨髓多系发育不良,则不能诊断“AML 伴骨髓增生异常相关改变”。但在缺乏这些基因突变时,伴有多系发育异常的形态学表现(定义为至少两系以上存在 $\geq 50\%$ 增生异常细胞)就可以做出“AML 伴骨髓增生异常相关改变”的诊断,且预后不良。骨髓增生异常综合征(MDS)病史和 MDS 相关的细胞遗传学异常仍然作为该分类的一个纳入标准,但 MDS 相关的细胞遗传学异常 9q-例外,因为该异常被发现与 NPM1 或 CEBPA 双等位基因突变有关,因此不再认为是 AML 伴 MDS 相关的细胞遗传学异常。WHO(2016)定义的“AML 伴骨髓增生异常相关改变”亚型见表 2。

表 2 AML 伴 MDS 相关改变的细胞遗传学异常^[2]

复杂核型(≥ 3 种异常)
非平衡性遗传异常
-7/del(7q)
del(5q)/t(5q)
i(17q)/t(17p)
-13/del(13q)
del(11q)
del(12p)/t(12p)
idic(X)(q13)
平衡性遗传异常
t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21.2)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

注:AML:急性髓系白血病;MDS:骨髓增生异常综合征

(三) 治疗相关的髓系肿瘤(t-MNs)

WHO(2016)仍保留“t-MNs”亚型。t-MNs 可进一步细分为治疗相关的 MDS 或治疗相关的 AML(t-MDS 或 t-AML),由于相关的细胞遗传学异常对治疗决策和预后至关重要,所以应该在最终的诊断中被识别出来。研究证实多数 t-MN 患者的胚系细胞存在易感癌基因的突变;为发现癌基因的易感性,详细的家族史询问非常必要。

(四) 非特殊类型 AML

尽管以 NPM1 突变和 CEBPA 双等位基因突变为基础分类时,非特殊类型 AML 缺乏预后意义,但是 CAC 同意保留该亚型,仅有一项改变:在红白血病分类中,仅保留“纯红白血病”亚型(骨髓中幼稚红细胞 $> 80\%$,原始粒细胞 $< 20\%$)而去除了“急性红白血病”分型。在新的分类中,原始粒细胞被记入骨髓总细胞百分数,当原始粒细胞 $< 20\%$ 时,应被诊断为 MDS;当骨髓中幼稚红细胞 $\geq 50\%$,原始粒细胞 $\geq 20\%$ 且通常伴有 AML 伴骨髓增生异常相关改变,应该诊断为“AML 伴骨髓增生异常相关改变”。原始粒细胞 $\geq 20\%$ 但不符合“AML 伴骨髓增生异常相关改变”诊断或 AML 伴重现性遗传学异常,应诊断为“AML 非特殊类型”中的其他亚型。

(五) 髓系肉瘤

髓系肉瘤仍作为 AML 中一种独特的临床亚型。髓系肉瘤可能是初发的,也可能伴外周血和骨髓的浸润,还可能是 AML 复发或 MDS、骨髓增生性肿瘤(MPN)或 MDS、MPN 前期的一个进展。虽然在分类中单独列出了髓系肉瘤,但是为了更加明确的 AML 亚型,对于没有骨髓浸润证据的髓系肉瘤应进行全面检查后才能诊断。

(六) 唐氏综合征相关的髓系增殖

唐氏综合征相关的髓系增殖包括短暂性异常骨髓增殖(TAM)和唐氏综合征相关的髓系白血病。两者通常都是巨核细胞增生,在出生时或出生后数天内发生 TAM,多在 1~2 个月内确诊,其后(通常在 3 岁内)出现髓系白血病,伴或不伴有前期的 TAM 和未经治疗持续存在的 TAM。唐氏综合征相关的髓系肿瘤具有相似的特点,即不依赖原始细胞计数且不再细分为 MDS 或 AML。TAM 和唐氏综合征相关的髓系白血病均以 GATA1 突变和 JAK-STAT 通路突变及髓系白血病中额外基因突变为特征。

三、MPAL

WHO(2016)分型中定义 MPAL 的谱系特异性标志与 2008 版相比并无变化(表 3),但值得强调的

表 3 MPAL 的谱系诊断标准^[1]

髓系
MPO(流式细胞分析、免疫组织化学、细胞化学)或单核细胞分化标志物(至少包括两种相关标志物:非特异性酯酶细胞化学、CD11c、CD14、CD64、溶菌酶)
T 淋巴系
细胞质 CD3(CD3ε 链的抗体)或膜表面 CD3 强阳性
B 淋巴系
CD 19 强阳性伴至少下列中一项标志物强表达:CD79a、细胞质 CD22 或 CD10 或
CD 19 弱表达伴至少下列中 2 项标志物强表达:CD79a、细胞质 CD22 或 CD10

注:MPAL:混合表型急性白血病;MPO:髓过氧化物酶;“强阳性”定义为等同或更加明亮于正常 B 或 T 细胞样本

是,除非需要进一步定义是 B 系、T 系或者髓系白血病,否则当存在 2 种不同幼稚细胞群时,MPAL 的诊断并不一定需要这些特异性标志物。同样,由于这些标准仅用于诊断 MPAL,并不广泛用于 AML 和 ALL,因此,在不考虑 MPAL 的 ALL 和 AML 患者中,不需要为了明确细胞系列而满足更加严格的 MPAL 诊断标准。目前,某些典型的均一表达淋系标志的 B-ALL 幼稚细胞群可低水平表达髓过氧化物酶(MPO),但无其他髓系分化证据,因此建议:当幼稚细胞群低水平表达 MPO 时,需谨慎诊断 B 系或髓系 MPAL。此外,多参数流式细胞术可用于识别 MAPL;即使没有两种不同的幼稚细胞群,一些特异性表达的抗原也可用于识别 MAPL,如 MPO 在髓系幼稚细胞群中高表达而在 B 系中弱表达。另外,初步研究表明,MPAL 伴 t(9;22)对 TKI 的治疗反应很敏感,可以作为治疗的策略。

四、小结

总之,WHO(2016)分类在原来基础上更加关注疾病的预后,主要有以下重要改变:(1)增加了 ALL 分型中的 2 个亚型,即 ALL 伴 21 号染色体内部扩增和 ALL 伴涉及酪氨酸激酶及细胞因子受体的易位;(2)更新了 AML 伴重现性遗传异常中的 4 个基

因名称,新增 2 个暂命名的亚型:AML 伴 BCR-ABL1(暂命名)和 AML 伴 RUNX1 突变(暂命名);(3)对无 MDS 相关细胞遗传学异常的多系不良,但伴有 NPM1 突变或 CEBPA 双等位基因突变的患者,不再分类成 AML 伴骨髓增生异常改变;(4)非特殊类型 AML 中的急性红白血病仅保留了纯红白血病亚型;(5)取消了“母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤”分类;(6)MAPL 的谱系特异性标志没有改变,但需注意抗原表达的异质性,切忌拘泥于谱系标志而过度诊断;此外还取消了“NK 细胞淋巴瘤/淋巴瘤(暂命名)”分类。

参 考 文 献

- [1] 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 [J]. Blood, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [2] Arber DA, 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. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [3] Patrick K, Wade R, Goulden N, et al. Outcome for children and young people with Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003[J]. Br J Haematol, 2014, 166(3):421-424. DOI: 10.1111/bjh.12882.
- [4] Wouters BJ, Löwenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, et al. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome [J]. Blood, 2009, 113(13):3088-3091. DOI: 10.1182/blood-2008-09-179895.
- [5] Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? [J]. Br J Haematol, 2013, 161(4):541-550. DOI:10.1111/bjh.12301.
- [6] Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features[J]. Leukemia, 2016, 30(11):2282. DOI:10.1038/leu.2016.207.

(收稿日期:2016-09-21)

(本文编辑:孙艺倩 李伟)

· 编辑部公告 ·

谨防非法网站冒用本刊名义进行征稿、收费的声明

近期我们发现一些网站冒用《中华儿科杂志》名义征稿,或通过发送“录用通知”收取作者版面费。已有多位作者上当受骗。为维护广大读者和作者的权益及杂志声誉,本刊特别声明,本刊不收取审稿费,关于退修、录用、缴费等事

宜均请务必通过中华医学会远程稿件管理系统(可通过中华医学会网站首页:<http://www.cma.org.cn> 或本刊官方网站:<http://www.cmaped.org.cn> 进入)进行查询。本刊联系电话:010-85158220。