

第 5 版世界卫生组织造血淋巴瘤 MDS 和 AML 分类更新解读

叶向军¹, 卢兴国²

(1. 浙江大学附属第四医院检验科, 浙江 义乌 322000; 2. 云康血液病整合诊断中心, 广东 广州 510700)

[摘要] 基于修订的第 4 版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)造血淋巴瘤分类之后相关领域积累的研究成果和临床应用进展, WHO 在 2022 年提出了第 5 版造血淋巴瘤分类(以下简称第 5 版分类)。第 5 版分类中骨髓增生异常性肿瘤/综合征(myelodysplastic neoplasms/syndrome, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)与第 4 版分类有较大更新, 在临床实践中对疾病诊断和治疗, 乃至疾病登记、科研等都具有重要意义。本文根据发表于 *Leukemia* 杂志出版的第 5 版分类和国际癌症研究机构官方网站上发布的第 5 版分类测试版进行解读。

关键词: 第 5 版 WHO 造血和淋巴瘤分类; 骨髓增生异常肿瘤; 急性髓系白血病

中图分类号: R735.3; R446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-2870(2023)05-0421-08

DOI: 10.16150/j.1671-2870.2023.05.002

Interpretation of the 5th edition of the WHO classification of haematolymphoid tumours on MDS and AML

YE Xiangjun¹, LU Xingguo²

1. Department of Laboratory Medicine, The Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Yiwu 322000, China; 2. Yunkang Hematologic Diseases Integrated Diagnosis Center, Guangdong Guangzhou 510700, China

[Abstract] In 2022, the World Health Organization (WHO) proposed the 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours (referred to as the 5th ed. WHO classification) based on the accumulated research results and clinical application progress in related fields after the revised 4th Edition of the WHO classification. Myelodysplastic neoplasms/syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML) in the 5th ed. edition of the WHO classification. In practice in WHO classification has major changes from the revised 4th, it is of great significance for clinical disease diagnosis and treatment, as well as disease registration and scientific research. This article is interpreted based on the fifth edition of the classification published in the journal *Leukemia* and online ahead of print version on the official website of the International Agency for Research on Cancer.

Key words: 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours; Myelodysplastic neoplasms; Acute myeloid leukemia

2022 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)造血淋巴瘤分类更新至第 5 版(以下简称第 5 版分类), 反映了自 2017 年修订第 4 版分类至今后的相关领域研究和临床应用进展。新的肿瘤分类更新有助于提高诊断准确性, 区分有治疗价值的患者, 故很有必要掌握并尽早使用这一分类。髓系肿瘤中的骨髓增生异常肿瘤(myelodysplastic neoplasms/syndrome, MDS)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)分类, 变化内容更新多, 且意义明显, 有必要进行专门解读。

1 一般原则

第 5 版分类更新特点主要包括疾病分类层次结构更规范, 遗传学异常重要性持续提升和更明确的诊断标准。

1.1 层次与结构更规范

第 5 版分类加强了疾病分类的层次结构设计, 更加规范。新分类尽可能系统地应用细胞系列(细胞分化)+临床特征+生物学特征这 3 种属性, 将造血淋巴瘤自上而下分为类别(category)、种类(family/class)、实体/类型(entity/type)和亚型(sub-

type)4个层级。生物学属性主要包括基因融合、重排和突变等遗传学异常。其中一些类别根据遗传学异常,或者形态学,或细胞分化特征进行二分类,如:MDS类别中伴遗传学异常定义(Defining genetic abnormalities, DGA)以及由形态学定义类型,AML类别中伴DGA和细胞分化定义类型;混合或不明系列急性白血病类别中的不明系列急性白血病伴DGA、不明系列急性白血病由免疫表型定义。AML类别中,髓系肉瘤种类中只有一个类型——髓系肉瘤,这种只含一个同名的下一层级结构在修订第4版中是没有的。这种没有明确的4级结构,故单一内容时无需再分。第5版分类需要对应到每一个层级(尤其是前3个层级)。这一分类体系与其他系统的肿瘤的第5版分类相统一,是一种系统性更新(见图1)。

1.2 遗传学重要性进一步提升

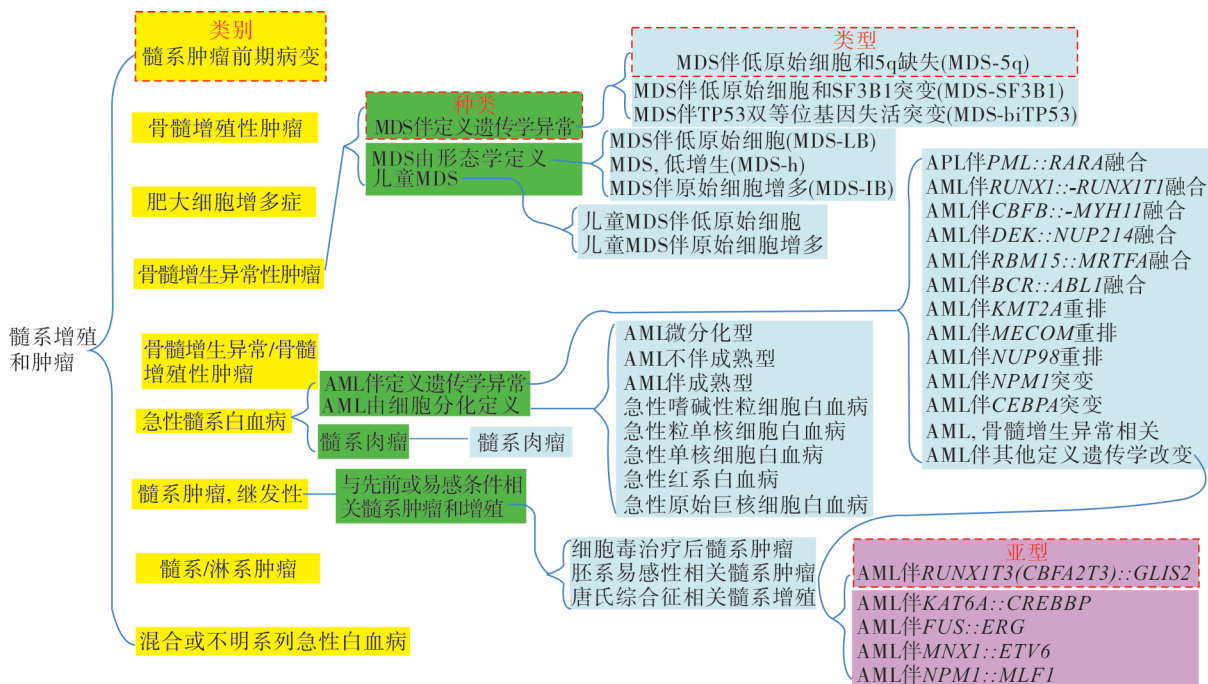
DGA作为类别名从AML扩展到MDS和混合或不明系列急性白血病。AML伴DGA作为疾病种类名称,不仅包括了修订第4版中的几乎所有AML伴重现性遗传学异常(在第5版分类中也称AML伴DGA),还包括了AML-骨髓增生异常相关(AML-myelodysplasia-related, AML-MR)和AML伴其他遗传学改变定义的类型,AML伴DGA拥有更多的相关遗传学异常类型或亚型^[1-2]。

AML的诊断,除了伴BCR::ABL1融合、CEBPA突变和AML-MR,原始细胞比例仍需≥20%,以及伴

其他遗传学改变定义的类型,原始细胞也需要≥20%之外,原始细胞≥20%的AML诊断阈值被取消。虽然为了强调遗传学特征,第5版分类将修订的第4版分类中AML伴骨髓增生异常相关改变(AML with myelodysplasia related changes, AML-MRC)并入了AML-DGA,并更名为AML-骨髓增生异常相关(myelodysplasia-related, MR)。实际上,AML-MR类型中还包括了少量由MDS相关病史诊断而无MDS相关细胞遗传学和(或)分子学异常的AML病例,即继发于MDS或MDS/骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)者^[1-3]。

1.3 诊断标准的变化

第5版分类改进了造血淋巴瘤疾病的诊断标准,并强调了生物标志物在疾病治疗和(或)患者预后评估中的意义。新分类仍基于整合临床、形态学(细胞学和组织学)、免疫表型、分子和细胞遗传学数据,增加了分子定义的疾病类型和亚型的数量。为了提高分类的适用性和及时性,改进的分类层次结构可用于最初将疾病分类到特定诊断类别,同时进行额外的检测。当详细的分子遗传分析不可用时,允许返回到种类层次定义者(即MDS由形态学定义或AML由细胞分化定义)。每个实体(疾病)的诊断标准还分为基本的和理想的诊断标准,前者被认为是必要的特征,而理想的诊断标准是支持诊断但非必需的特征^[1]。WHO国际癌症研究机构网络版WHO分类中基本的和理想的诊断标准



注:4个层次中用黄色底色代表类别,绿色底色代表种类,蓝色底色代表类型,紫色底色代表亚型

图1 第5版WHO造血淋巴瘤分类的MDS、AML层次结构图

作为每一疾病类型中的固定栏目被醒目标出,而之前的版本中诊断标准没有统一栏目,有时甚至需要自己总结不同。

1.4 细胞毒治疗后髓系肿瘤

治疗相关髓系肿瘤改称细胞毒治疗后髓系肿瘤(myeloid neoplasms post cytotoxic therapy, MN-pCT),并放置于“髓系肿瘤,继发性”新类别和“与先前或易感条件相关的髓系肿瘤和增殖”新种类之下。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(poly ADP ribose polymerase 1, PARP1)抑制剂被纳入为细胞毒药物之一,而氨甲蝶呤被剔除出细胞毒药物列表。MN-pCT描述,建议尽可能详细说明髓系肿瘤的类型,并附上附录“细胞毒治疗后”,例如 AML 伴微分化型,细胞毒治疗后。大多数 AML-pCT 和 MDS-pCT 与 *TP53* 突变有关。

1.5 融合基因书写规范和计量单位使用的改进

融合基因遵循人类基因组组织基因命名委员会的书写建议,基因继续使用斜体,融合基因的 2 个基因间由原来的“-”(如 *BCR-ABL1*),改为双冒号“:”(如 *BCR::ABL1*)。计量单位也将统一使用国际单位^[1,4],如白细胞用 $\times 10^9/L$,血红蛋白用 g/L,但从目前网络版中血红蛋白仍用 g/dL。

2 MDS

第五版分类, MDS 在名称和分类规则上变化较大,遗传学异常在分类中的作用增强,病态造血系列不再作为分类的主要依据。

2.1 名称及定义

第 5 版分类将原来“骨髓增生异常综合征”改称为“骨髓增生异常性肿瘤(myelodysplastic neoplasms, MDN)”,以强调其肿瘤性质并使术语与 MPN 相对应。但由于考虑到新名称的英文缩写 MDN 与 MPN 在读音和拼写上容易混淆,故仍使用 MDS 缩写。第 5 版分类将 MDS 视为一类由血细胞减少和形态上的病态造血定义的、具有进行性无效造血和 AML 风险增加特征的克隆性造血干细胞肿瘤^[1]。

2.1.1 血细胞参考范围增加 CCUS

血细胞减少的定义与意义未明克隆性血细胞减少症(clonal cytopenia of undetermined significance, CCUS)及 MDS/MPN 中定义的一致,即贫血为,血红蛋白男性 <130 g/L、女性 <120 g/L;中性粒细胞减少为,中性粒细胞绝对计数 $<1.8 \times 10^9/L$;血小板减少为血小板 $<150 \times 10^9/L$ 。MDS 的诊断需要至

少一系血细胞减少,如果存在明确的形态学和细胞遗传学所见,则贫血程度较轻的患者仍可诊断为 MDS。在确定患者是否存在血细胞减少时,重要的是要了解每个实验室的较低参考范围,并考虑这些值的条件变异,包括种族和性别。伴有血细胞减少和病态造血的患者,有持续性中性粒细胞增多、单核细胞增多、红细胞增多或血小板增多时,通常需要归类为 MDS/MPN 或 MPN。不过, MDS 伴低原始细胞和 5q 缺失(MDS-5q)类型,血小板可以增多(血小板计数 $\geq 450 \times 10^9/L$)^[1]。

2.1.2 删除 MDS 不能分类型

MDS 与 CCUS 的区别是有病态造血或者原始细胞的增高。MDS 中所有系列的病态造血阈值仍推荐为 $\geq 10\%$ 。MDS 中病态造血的系列数通常是动态的,代表了克隆进展的临床和表型表现,而非本身定义特定的 MDS 类型,故对单系和多系病态造血之间的区别不作要求。第 5 版分类在更新的 MDS 分类方案中,加入了 CCUS,而原来的 MDS 不能分类型则被删除^[1,3]。

2.2 MDS 伴 DGA

2.2.1 *SF3B1* 突变

MDS 伴低原始细胞和 *SF3B1* 突变作为一种独特的疾病类型,需要有 *SF3B1* 突变^[5]。野生型 *SF3B1* 但环形铁粒幼细胞 $\geq 15\%$ 的低原始细胞 MDS,仍然可以称 MDS 伴低原始细胞和环形铁粒幼细胞。作为一种替代名称,这些病例可能包含其他 RNA 剪接组件中的驱动突变(调节染色体剪接,包括 *SRSF2*、*U2AF1*、*U2AF2*、*ZRSR2* 等)。

2.2.2 *TP53* 突变

TP53 双等位基因(biallelic *TP53*, bi*TP53*)改变可包括多重突变,或者突变同时伴另一个等位基因的缺失,这种突变导致肿瘤克隆缺乏任何残留的野生型 p53 蛋白。若患者的 *TP53* 变异等位基因频率 $\geq 50\%$,且可以排除体质性 *TP53* 变异时,可被视为反式等位基因拷贝丢失或拷贝中性杂合性丢失的推定(非确定性)证据^[6]。

2.3 MDS 形态学定义

低增生 MDS 作为新的独特的 MDS 类型,被认为与 T 细胞介导的对造血干细胞、祖细胞的免疫攻击,以及与过度产生 γ 干扰素和(或) α 肿瘤坏死因子的 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞的寡克隆扩增有关。根据环钻活检和(或)足够质量的凝块制备的切片评估,骨髓细胞构成显著降低(70 岁以下患者,占正常细胞构成 $<30\%$, 70 岁及以上患者低于 20%)时则判断为低增

生。这种细胞减少通常为弥漫性,但也可呈片状^[1]。

更新后,第5版分类中MDS伴原始细胞增多(MDS with increased blasts,MDS-IB)的基本诊断标准为符合以下所有条件:一系或多系血细胞减少;一系或多系病态造血改变,至少累及10%的细胞;骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 和(或)外周血原始细胞 $\geq 2\%$;不符合MDS伴TP53双等位基因失活突变或AML的诊断标准。理想的MDS诊断标准为,检测到克隆性细胞遗传学和(或)分子学异常。MDS-IB可以分为3种亚型,MDS-IB1型为骨髓原始细胞5%~9%和(或)外周血原始细胞2%~4%,无明显网状纤维化;MDS-IB2型为骨髓原始细胞10%~19%和(或)外周血原始细胞5%~19%,无明显网状纤维化,或有Auer小体;MDS伴原始细胞增多和骨髓纤维化(MDS with increased blasts and fibrosis,MDS-F)型为骨髓原始细胞5%~19%和(或)外周血原始细胞2%~19%,伴显著纤维化(定义为MF-2级或MF-3级)(见表1)^[7]。

表1 MDS分类和标准

Table 1 Classification and defining features of MDS

分类	原始细胞	细胞遗传学	基因突变
MDS伴遗传学异常定义(类型)			
MDS伴低原始细胞和孤立5q-	骨髓 $< 5\%$ 且外周血 $< 2\%$	仅有5q-,或伴有1个除-7或7q-以外的其他异常	无
MDS伴低原始细胞和SF3B1突变 ^{a)}	骨髓 $< 5\%$ 且外周血 $< 2\%$	无5q-、-7或复杂核型	SF3B1
MDS伴TP53双等位基因失活突变	骨髓和外周血 $< 20\%$	通常复杂核型	2个或多个TP53突变,或1个突变伴TP53拷贝丢失或cn-LOH证据
MDS,形态学定义(类型)			
伴低原始细胞MDS(MDS-ZB)	骨髓 $< 5\%$ 且外周血 $< 2\%$	-	-
低增生MDS ^{b)}	骨髓 $< 5\%$ 且外周血 $< 2\%$	-	-
伴原始细胞增多MDS	骨髓 $< 5\%$ 且外周血 $< 2\%$	-	-
MDS-IB1	骨髓5%~9%或外周血2%~4%	-	-
MDS-IB2	骨髓10%~19%或外周血5%~19%或有Auer小体	-	-
MDS伴显著纤维化	骨髓5%~19%或外周血2%~19%	-	-

a): 环形铁粒幼细胞 $\geq 15\%$ 可替代SF3B1突变。可接受的相关术语:伴低原始细胞和环形铁粒幼细胞MDS。b): 根据定义, $\leq 25\%$ 的年龄调整后骨髓细胞量。cnLOH:拷贝中性杂合性丢失。

表2 儿童期MDS基本和理想的诊断标准

Table 2 Essential and desirable diagnostic criteria of childhood MDS

诊断标准	儿童MDS伴低原始细胞	儿童MDS伴原始细胞增多
基本标准	<ul style="list-style-type: none"> ● 一系或多系血细胞减少。 ● 一系或多系病态造血改变,至少累及10%的细胞。 ● 骨髓原始细胞$< 5\%$和外周血原始细胞$< 2\%$。 ● 至少符合以下1项标准: <ul style="list-style-type: none"> 检测到克隆性细胞遗传学和(或)分子异常。 排除导致血细胞减少的其他原因(非肿瘤性和一些胚系突变)。 ● 如果骨髓细胞低增生,符合cMDS-LB,低增生的形态学标准 	<ul style="list-style-type: none"> ● 一系或多系血细胞减少。 ● 一系或多系病态造血改变,至少累及10%的细胞。 ● 骨髓原始细胞5%~19%和/或外周血原始细胞2%~19%。 ● 排除唐氏综合征、幼年型粒单核细胞白血病和AML伴定义遗传学异常的诊断标准。
理想标准	-	● 检测到克隆性细胞遗传学和(或)分子学异常。

注:诊断需符合所有基本标准。

第5版分类中定义AML的20%原始细胞阈值虽然保留,但目前普遍认为,MDS-IB2型在治疗上及大部分相关临床试验中可作为AML治疗^[8]。另外,在2022年ICC国际共识分类中,骨髓或外周血原始细胞在10%~19%,分类为MDS/AML,这些患者同时符合MDS和AML临床试验的条件^[9]。

2.4 儿童MDS

在第5版WHO分类的儿童MDS分类中,“儿童MDS伴低原始细胞”取代了之前“儿童难治性血细胞减少症”,并分为2个亚型,即“儿童MDS伴低原始细胞,低增生型”和“儿童MDS伴低原始细胞,非特定类型(not otherwise specified,NOS)型”。儿童MDS伴原始细胞增多与儿童MDS伴低原始细胞的遗传图谱相似,但均不同于成人MDS。而在第5版分类之前的WHO分类中,原始细胞增多的儿童MDS分类与成人MDS相同。第5版分类中儿童MDS基本和理想的诊断标准见表2^[7]。

3 AML

第 5 版分类将 AML 分为 AML-DGA 和 AML 伴细胞分化定义 2 个大类。在 AML-DGA 命名上,强调分子/基因组学特征而隐去了染色体核型(见表 3)。修订第 4 版 WHO 分类中 AML(原始巨核细胞)伴 t(1; 22)(p13.3; q13.1); RBM15-MKL1、AML 伴 inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3; 3)(q21.3; q26.2); GATA2, MECOM 分别改为 AML 伴 RBM15::MRTFA 融合、AML 伴 MECOM 重排,并新增了 AML 伴 NUP98 重排。修订第 4 版暂定的 AML 伴 RUNX1 突变,因与广泛的分子特征定义的重叠,也缺乏缺乏足够特异性,故在第 5 版分类中被取消。AML, NOS 改称 AML 由细胞分化定义类型,该大类中的急性原始单核细胞和单核细胞白血病、纯红系细胞白血病分别改称为急性单核细胞白血病、急性红系白血病,而 AML, NOS 中的急性骨髓增殖伴骨髓纤维化在第 5 版分类中被删除^[1,3]。

表 3 AML 分类类型及原始细胞比例(%)^a要求

Table 3 AML class/type and blast(%)^a requirements

AML-DGA 类型	AML 伴细胞分化定义类型
AML 伴 PML::RARA 融合(可<20%)	AML 伴微分化(≥20%)
AML 伴 RUNX1::RUNX1T1 融合(可<20%)	AML 不伴(细胞)成熟(≥20%)
AML 伴 CBFβ::MYH11 融合(可<20%)	AML 伴(细胞)成熟(≥20%)
AML 伴 DEK::NUP214 融合(可<20%)	急性嗜碱性粒细胞白血病(≥20%)
AML 伴 RBM15::MRTFA 融合(可<20%)	急性粒单核细胞白血病(≥20%)
AML 伴 BCR::ABL1 融合(≥20%)	急性单核细胞白血病(≥20%)
AML 伴 KMT2A 重排(可<20%)	急性红血病(≥30%,原始红细胞)**
AML 伴 MECOM 重排(可<20%)	急性原始巨核细胞白血病(≥20%)
AML 伴 NUP98 重排(可<20%)	
AML 伴 NPM1 突变(可<20%)	
AML 伴 CEBPA 突变(≥20%)	
AML, 骨髓增生异常相关(AML-MR)(≥20%)	

*: 包括规定的原始细胞等同意义细胞; **: 有核红细胞常>80%

3.1 AML 伴 DGA

AML 伴 DGA 类型中,除了明确的 AML 伴 BCR::ABL1 融合、AML 伴 CEBPA 突变、AML-MR 和 AML 伴其他定义遗传学改变类型[包括 AML 伴 RUNX1T3(CBFA2T3):: GLIS2、AML 伴 KAT6A:: CREBBP、AML 伴 FUS:: ERG、AML 伴 MNX1:: ETV6 和 AML 伴 NPM1:: MLF1]外,原始细胞 20% 这一阈

值被取消。原始细胞<20% 之前被诊断为 MDS 的患者,若检测到相关分子异常,应诊断为 AML。但取消原始细胞≥20% 的要求,形态学表现与分子遗传学表型之间需要有明确的相关性,以确保这些遗传学异常在疾病驱动的病理学机制中具有重要作用。

3.1.1 AML 伴 BCR::ABL1

诊断 AML 伴 BCR::ABL1 时,仍需要符合≥20% 的原始细胞计数,以避免与慢性髓细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)重叠[CML 患者数远多于 AML 伴 BCR::ABL1,且 CML 急变期(原始粒细胞转化)前原始细胞均<20%]。与 CML 急变期患者相比,AML 伴 BCR::ABL1 患者脾肿大频率较低(25% 比 65%),外周血嗜碱性粒细胞增多较低(0% 比 2.5%),骨髓细胞量和骨髓中髓系:红系细胞比率较低^[10]。

3.1.2 KMT2A、MECOM 和 NUP98 重排

这 3 种重排类型的 AML 具有特征性。研究表明,有这些基因重排且原始细胞<20% 的 MDS 患者其临床特征与原始细胞>20% 者,即较高的 AML 患者相似。需要注意的是,涉及这 3 种基因(特别是 NUP98)重排的染色体易位在常规核型分析中可能因隐蔽而检测不出。在第 5 版分类中 AML 伴 KMT2A 重排取代了之前的“AML 伴 t(9; 11)(p22; q23); KMT2A-MLL3”,该重排包括其他伙伴基因。目前已发现的 KMT2A 伙伴基因有 80 个以上,虽然识别伙伴基因不是必需的,但可提供患者预后信息,并可能影响疾病监测。AML 伴 KMT2A 重排的成年患者常表现为高原始细胞计数和单核细胞分化。AML 伴 KMT2A::MLL3 和 KMT2A::MLL10 患者的骨髓涂片可以巨核细胞分化和(或)低原始细胞计数为特点,尤其是儿童患者^[1]。

AML 伴 MECOM 基因重排代替了原来的 AML 伴 inv(3)(q21.3q26.2) 或 t(3; 3)(q21.3; q26.2); GATA2, MECOM。除了之前这一类最常见的 MECOM 易位外,还包括了与 30 多种其他伙伴基因的易位,如 2p21/THADA、3p24.3、6q25.3/ARID1B、7q21.2/CDK6、8q24.21/MYC、12p13/ETV6、21q11/NRIP 和 21q22/RUNX1。

AML 伴 NUP98 基因重排是新增的 AML-DGA 类型。已报告的融合伙伴基因有 40 多种,分为 HOX 和非 HOX 基因,其中非 HOX 伙伴基因 NSD1 最常见,尤其是在儿科患者中。AML 伴 NUP98 基因重排通常为正常核型,需要分子学检测。

3.1.3 基因突变定义的 AML

基因突变定义的 AML 包括 AML 伴 *NPM1* 突变和 AML 伴 *CEBPA* 突变。AML 伴 *NPM1* 突变的原始细胞可小于 20%，因修订第 4 版分类为 MDS 或 MDS/MPN 其中伴有 *NPM1* 突变的病例会在短时间内进展为 AML，且在获得性 *NPM1* 突变的克隆性造血患者中也可见类似表现。诊断 AML 伴 *CEBPA* 突变类型时，仍需要符合原始细胞计数 $\geq 20\%$ 的要求，因临床上没有数据支持需改变之前的阈值。

AML 伴 *CEBPA* 突变现包括双等位基因突变以及位于碱性亮氨酸拉链 (basic leucine zipper, bZIP) 结构域单突变 (single mutations bZIP - CEBPA, smbZIP-CEBPA)。在儿童和 70 岁以下成人 AML 患者队列研究中，已证实 smbZIP-CEBPA 与良好预后相关。研究显示，*CEBPA* 双突变和 *CEBPA*-bZip 患者的无事件生存率均为 64%，总生存率分别为 81% 和 89%；而 *CEBPA* 野生型患者的无事件生存率为 46%，总生存率我 61%。与修订的第 4 版分类中提出的预后良好仅限于 *CEBPA* 双等位基因突变以及国际共识分类的 (双等位基因或单等位基因) bZIP-CEBPA 突变不同^[1,9,11]。

3.1.4 AML-MR

AML 伴骨髓增生异常相关改变 (AML-MR) 定义为表达髓系免疫表型的原始细胞 $\geq 20\%$ ，并具有与 MDS 相关的特定细胞遗传学和 (或) 分子异常，以及原发或继发于 MDS 或 MDS/MPN 之后的肿瘤。第 5 版分类中对该类型诊断标准的主要变更包括以下几项：①取消形态学单独作为诊断 AML-MR 的诊断前提；②更新定义细胞遗传学标准；③引入基于一组 8 个基因突变定义骨髓增生异常相关突变，这些基因突变在诊断 MDS 或 MDS/MPN 后发生的 AML 中有 $>95\%$ 特异度。诊断 AML-MR 时，除了需要符合原始细胞 $\geq 20\%$ 外，还需要具有表 4 中列出的 ≥ 1 种细胞遗传学或分子异常和 (或) MDS 或 MDS/MPN 病史的证据^[1,3,12]。

3.1.5 AML 伴其他遗传学改变定义类型

这是新发现的和 (或) 不常见的 AML 亚型的落脚点。目前，该类型下的亚型只有 5 种罕见基因融合 AML，包括 AML 伴 *RUNX1T3 (CBFA2T3)::GLIS2*、AML 伴 *KAT6A::CREBBP*、AML 伴 *FUS::ERG*、AML 伴 *MNX1::ETV6* 和 AML 伴 *NPM1::MLF1*，其相对染色体异常分别为 inv(16)(p13q24)、t(8; 16)(p11.2; p13.3)、t(16; 21)(p11; q22)、t(7; 12)(q36; p13) 和 t(3; 5)(q25; q35)。该分类诊断的优先性排在 AML 伴 DGA

类型、AML-MR 和 AML-pCT 之后，且原始细胞计数需要 $\geq 20\%$ ^[7]。

表 4 定义 AML-MR 的细胞遗传学和分子学异常

Table 4 Cytogenetic and molecular abnormalities defining AML-MR

定义细胞遗传学异常	定义体细胞突变
复杂核型 (≥ 3 种异常)	<i>ASXL1</i>
5q 缺失或不平衡易位导致 5q 丢失	<i>BCOR</i>
单体 7、7q 缺失或不平衡易位导致 7q 丢失	<i>EZH2</i>
11q 缺失	<i>SF3B1</i>
12p 缺失或不平衡易位导致 12p 丢失	<i>SRSF2</i>
单体 13 或 13q 缺失	<i>STAG2</i>
17p 缺失或不平衡易位导致 17p 丢失	<i>U2AF1</i>
等臂染色体 17q	<i>ZRSR2</i>
idic(X)(q13)	

第 5 版分类保留了修订第 4 版中的许多遗传学类型和标准，但增加强调了采用高灵敏的可测量微小残留病 (measurable residual disease, MRD) 技术评估疾病的重要性，同时存在的分子学异常对患者管理和治疗决策具有影响。而第 5 版分类中预后因素方面，已经从 *KIT* 突变扩展到包括 *KIT* 突变之外的遗传学异常和诱导后的 MRD 状态^[1,3]。

3.2 AML, 细胞分化定义

这类 AML 缺乏明确的遗传学异常 (见表 5)。预计此类病例将随着新的可分类的遗传异常特征的发现而减少。对缺乏定义遗传学异常的 AML，可根据细胞分化进行分类，这种由来已久的分类范式，具有实用、预后甚至治疗意义。

3.2.1 细胞分化 (形态学和免疫表型)

这一类 AML 分类是基于细胞形态学和细胞分化标志物 (免疫表型) 设计的框架进行的，并与混合表型急性白血病和早期 T 前体淋巴细胞白血病/淋巴瘤相协调。研究表明，在 T 系与髓系混合表型急性白血病、早期 T 前体淋巴细胞白血病/淋巴瘤、系列不明急性白血病和 AML 伴微分化中发现了 *BCL11B* 重排，表明这些实体之间存在生物学连续性^[13]。

3.2.2 第 5 版分类不推荐使用 $M_0 \sim M_7$

第 5 版分类明确表示不推荐使用 $M_0 \sim M_7$ 这些术语，急性原始单核细胞和单核细胞白血病改称为急性单核细胞白血病。

3.2.3 急性红系白血病

虽然改称急性红系白血病 (acute erythroid leukaemia, AEL)，纯红系细胞白血病仍可继续使用 (可

表 5 细胞分化定义 AML 类型和标准

Table 5 Differentiation markers and criteria for AML types defined by differentiation

类型	诊断标准*
AML 伴微分化型	原始细胞 MPO 和 SBB 细胞化学染色阴性(<3%); 表达≥2 种髓系相关抗原, 如 CD13、CD33 和 CD117
AML 不伴成熟型	≥3% 原始细胞 MPO (免疫表型或细胞化学) 或 SBB 阳性且 NSE 细胞化学染色阴性; 成熟中粒细胞占骨髓有核细胞 <10%; 表达≥2 种髓系相关抗原, 如 MPO、CD13、CD33 和 CD117
AML 伴成熟型	≥3% 原始细胞 MPO (免疫表型或细胞化学) 或 SBB (细胞化学) 阳性; 成熟中粒细胞占骨髓有核细胞 ≥10%; 单核系细胞占骨髓有核细胞 <20%; 表达≥2 种髓系相关抗原, 如 MPO、CD13、CD33 和 CD117
急性嗜碱性粒细胞白血病	原始细胞和未成熟/成熟嗜碱性粒细胞伴甲苯胺蓝染色异常性阳性; 原始细胞 MPO、SBB 和 NSE 细胞化学染色阴性; 非强表达 CD117 及其他同类标记 (需要排除肥大细胞白血病)
急性粒单核细胞白血病	单核细胞及其前体细胞 ≥20%; 成熟中的粒细胞 ≥20%; MPO 阳性原始细胞 ≥3% (免疫表型或细胞化学染色)
急性单核细胞白血病	单核细胞和 (或) 其前体细胞 [原单核细胞和 (或) 幼单核细胞] ≥80%; 成熟中的粒细胞 <20%; 原始细胞和幼单核细胞表达 ≥2 种单核细胞标志物, 包括 CD11c、CD14、CD36 和 CD64, 或 NSE 细胞化学染色阳性
急性红白血病	原始红细胞 ≥30%; 骨髓以红系增生为主, 通常有核红细胞 ≥80%
急性原始巨核细胞白血病	原始细胞表达 ≥1 种血小板糖蛋白, 包括 CD41 (糖蛋白 II b)、CD61 (糖蛋白 III a) 或 CD42b (糖蛋白 I b)

*: AML 共同的诊断标准包括, ①骨髓和 (或) 血液中原始细胞 ≥20% (急性红白血病除外); ②不符合 AML 伴遗传学异常定义中的类型标准; ③不符合混合表型急性白血病标准 (与伴微分化型 AML 相关); ④不符合细胞毒治疗后髓系肿瘤诊断标准; ⑤无骨髓增殖性肿瘤既往史。MPO: 髓过氧化物酶, NSE: 非特异性酯酶, SBB: 苏丹黑 B。

以接受的相关病名)。AEL 是一种以伴成熟停滞和高频率 *TP53* 基因双等位改变的有核红细胞肿瘤性增殖为特征的疾病。AEL 诊断标准为, 以红系前体细胞为主, 通常占骨髓细胞 ≥80%, 其中原始红细胞占 ≥30%。有核红细胞 <80% (原始红细胞 ≥30%) 的 AEL 病例也被承认, 此类病例与其他 AEL 具有相同的临床病理学特征。第 5 版分类强调了 *TP53* 双等位基因突变, 在这一具有侵袭性疾病中的核心作用。原发的和 MDS 或 MDS/MPN 后发生的红白血病病例都具有独特的形态学特征, 原始红细胞显著增殖已被证明是治疗抵抗和不良预后的重要因素^[1]。

3.2.4 急性原始巨核细胞白血病

急性原始巨核细胞白血病 (acute megakaryoblastic leukaemia, AMKL) 可以由几种分子驱动而发生, 见于 3 个临床组, 即唐氏综合征患儿, 无唐氏综合征的儿童和成人患者。唐氏综合征患儿宜诊断为唐氏综合征相关髓系白血病, 预后好。无唐氏综合征的儿童 AMKL 占儿童 AML 的 4% ~ 15%, 预后呈异质性。成人 AMKL 患者占 AML 的 1% ~ 2%, 预后极差, 中位总生存期为 10.4 个月。诊断急性巨核细胞白血病需要检测巨核细胞分化标志物, 以及新描述的见于 AML 伴其他遗传学改变定义亚型 “*CBFA2T3::GLIS2*” 相关的 “RAM 免疫表型” (CD56 强表达和不表达 HLA-DR 和 CD38)^[14]。

4 小结

2022 年 WHO 造血淋巴肿瘤分类第 5 版, 作为

第 5 版 WHO 肿瘤分类系列之一, 与之前版本有极大变化。尤其是 MDS 和 AML 部分, 分类更有条理性、更实用。但是, 诊断的要求进一步提高, 如 AML 细胞分化定义类型, 需要完成流式免疫表型、细胞遗传学、白血病融合基因、特定的基因突变以及病史 (包括有无血细胞减少的家族史、细胞毒治疗史和 MDS 与 MDS/MPN 病史) 采集后才能进行评判。MDS, 尤其是 MDS-IB 诊断更是必须完成所有检查 (是血液肿瘤类型诊断中要求最高者) 排除遗传学异常定义 (包括 AML 相关的特定分子异常) 后才能明确评判。此外, 在 AML 细胞分化定义的类型 (见表 5) 中, AML 伴成熟型标准中 “单核系细胞占骨髓有核细胞 <20%” 的限定和急性单核细胞白血病标准中 “单核细胞和 (或) 其前体细胞 [原单核细胞和 (或) 幼单核细胞] ≥80%” 的限定, 主要在于区分急性粒单核细胞白血病, 但作为具体类型的诊断标准, 相当多的 “急性粒单核细胞白血病” 和 “急性单核细胞白血病” 病例得不到合理的归类, 因 “成熟中的粒细胞” 相当多是成熟阶段的中性粒细胞, 而不是白血病性原始幼稚细胞; 急性粒单核细胞白血病中 “成熟中的粒细胞” 百分比常会 <20%, 而急性单核细胞白血病中也会出现 “成熟中的粒细胞” 比例 >20% 的病例, 这是一个实际问题需要重视和探讨。

利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

伦理批准及知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本文不涉及伦理批准及知情同意。

作者贡献/Authors' Contributions

叶向军主要负责翻译和总结、撰稿,卢兴国负责审校、提供意见。

[参考文献]

- [1] KHOURY J D, SOLARY E, ABLA O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1703 - 1719.
- [2] HUBER S, HAFERLACH T, MÜLLER H, et al. MDS subclassification-do we still have to count blasts?[J]. *Leukemia*, 2023, 37(4): 942-945.
- [3] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th ed. Lyon: IARC, 2017.
- [4] CREE I A. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1701-1702.
- [5] MALCOVATI L, STEVENSON K, PAPAEMMANUIL E, et al. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS[J]. *Blood*, 2020, 136(2): 157-170.
- [6] BERNARD E, NANNYA Y, HASSERJIAN R P, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes[J]. *Nat Med*, 2020, 26(10): 1549-1556.
- [7] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours[M]// WHO classification of tumours series. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022.
- [8] ESTEY E, HASSERJIAN RP, DÖHNER H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal[J]. *Blood*, 2022, 139(3): 323-332.
- [9] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R P, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data[J]. *Blood*, 2022, 140(11): 1200-1228.
- [10] SOUPIR C P, VERGILIO J A, DAL CIN P, et al. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis[J]. *Am J Clin Pathol*, 2007, 127(4): 642-650.
- [11] TARLOCK K, LAMBLE A J, WANG Y C, et al. CEBPA-bZip mutations are associated with favorable prognosis in de novo AML: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Blood*, 2021, 138(13): 1137-1147.
- [12] GAO Y, JIA M, MAO Y, et al. Distinct Mutation Landscapes Between Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes and De Novo Acute Myeloid Leukemia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, 157(5): 691-700.
- [13] DI GIACOMO D, LA STARZA R, GORELLO P, et al. 14q32 rearrangements deregulating BCL11B mark a distinct subgroup of T-lymphoid and myeloid immature acute leukemia[J]. *Blood*, 2021, 138(9): 773-784.
- [14] WICK N, HITTO I, WELDER D, et al. Acute myeloid leukemia with RAM immunophenotype presenting with extensive mesenteric and retroperitoneal lymphadenopathy: A case report and review of the literature[J]. *Leuk Res Rep*, 2021, 17: 100287.

(收稿日期: 2023-03-07)

(本文编辑: 张 宁)