

急性髓系白血病的分类

Authors: Charles A Schiffer, MD, Sandeep Gurbuxani, MBBS, PhD

Section Editor: Richard A Larson, MD

Deputy Editor: Rebecca F Connor, MD

翻译: 王建祥, 主任医师, 教授

Contributor Disclosures

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](#)而更新。

文献评审有效期至: 2019-09. | 专题最后更新日期: 2019-07-31.

There is a newer version of this topic available in [English](#). 该主题有一个新的[英文版本](#)。

引言

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)包含了一组定义相对明确的造血系统肿瘤, 这些肿瘤累及在细胞分化中将分化为髓系的前体细胞(即, 这些细胞会分化为粒细胞、单核细胞、红系细胞或巨核细胞)([表 1](#))。AML还被称为急性髓性白血病和急性非淋巴细胞白血病。

AML的特征为髓系前体细胞的克隆性增殖, 而向更成熟细胞分化的能力减弱。因此, 白血病原始细胞或未成熟细胞在骨髓和外周血中积聚, 有时也在其他组织中积聚, 而正常的红细胞、血小板和成熟粒细胞的生成则出现不同程度的减少。恶性细胞生成增加而成熟细胞减少, 使患者出现包括贫血、出血、感染风险增加等多种全身表现。(参见[“急性髓系白血病的临床表现、病理特征和诊断”](#)和[“急性髓系白血病的发病机制”](#))

诊断后, 参考世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的分类系统, 基于细胞形态、免疫表型、遗传学和临床特征的综合情况来确定AML的分类[\[1-3\]](#)。分类的目的在于识别不同生物学类型的AML, 以期未来能阐明或许能作为靶向治疗对象的分子途径。

该分型系统主要将AML分为6组[\[1,3-5\]](#):

- AML伴重现性遗传学异常
- AML伴与骨髓增生异常相关的特征
- 治疗相关的AML和骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)
- 非特殊类型(not otherwise specified, NOS)AML
- 髓肉瘤
- 与唐氏综合征(Down syndrome, DS)相关的骨髓增殖

母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤是一种罕见的血液系统肿瘤，源于骨髓来源的静息型浆细胞样树突状细胞的前体细胞。这将单独讨论。（参见[“Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm”](#)）

利用WHO诊断分类系统对AML进行分类见此专题。AML的主诉症状和体征、诊断、预后、细胞遗传学、治疗和并发症均将单独讨论。急性早幼粒细胞白血病[(acute promyelocytic leukemia, APL)，AML-M3]这一种AML变异型的相关问题也将单独讨论。（参见[“急性髓系白血病的临床表现、病理特征和诊断”](#)和[“成人急性早幼粒细胞白血病的临床表现、病理特征和诊断”](#)和[“急性髓系白血病的预后”](#)和[“急性髓系白血病的细胞遗传学”](#)和[“年轻成人急性髓系白血病的诱导治疗”](#)和[“老年人急性髓系白血病的治疗”](#)）

AML伴重现性遗传学异常

WHO分类中“AML伴重现性遗传学异常”占AML病例的20%-30%[\[1,3,4\]](#)。它囊括了最常见的AML变异型，这些变异型含有有预后意义的明显遗传学异常。部分患者除了存在主要典型的遗传异常外，还存在其他染色体或分子异常。9种明确的遗传学结构或分子异常确定了特定的AML亚型，此外，还有2个在分子水平上界定的暂定亚型(AML伴*RUNX1*突变和AML伴*BCR-ABL1*)。

明确的遗传学结构异常

AML伴t(8;21)(q22;q22)；*RUNX1-RUNX1T1* – t(8;21)(q22;q22)平衡易位形成*RUNX1-RUNX1T1*(以前称为*AML1-ETO*)融合基因，约见于7%新诊断为AML的成人

([图1](#))[5]；也是AML儿童患者最常见的遗传学异常[6]。它是AML的3种细胞遗传学异常之一，一旦发现存在该异常，则不管骨髓原始细胞计数如何，诊断为AML[2]。

t(8;21)AML是一种在形态学和临床表现上独特的分型，具有以下特点[7,8]：

- 原始粒细胞常有凹陷的核。
- 细胞质通常为嗜碱性，核周凹陷(paranuclear hof)突出并可能含少许嗜天青颗粒。
- 早幼粒、中幼粒和晚幼粒细胞通常比较突出且可能较大，对标本进行罗氏染色时细胞质呈蜡样、橙色外观且无颗粒状结构。
- Auer小体易识别，单个细胞内可有数个Auer小体。
- 骨髓嗜酸性粒细胞增多较常见。
- 大多数病例在形态学上被归类为AML部分分化型，法国、美国 and 英国 (French, American, and British, FAB)形态学分型为M2型。(参见下文‘[AML未分化型\(FAB分型M1\)](#)’)
- 若存在易位，即使骨髓原始细胞计数小于20%，也应诊断为AML。
- 诊断时可存在肿瘤表现，如髓肉瘤。

能提示此诊断的其他形态学特征包括：原始细胞具有细长的Auer小体，原始细胞成熟过程中变为异常的成熟粒细胞(细胞质呈橙红色，边缘为蓝色，有细胞质小球，或Chediak-Higashi样颗粒)。这种白血病通常具有髓系标记性抗原，但也可同时表达淋巴样标记性抗原，如CD19、PAX5和细质抗原CD79。这不应被理解为混合表型的证据。有一小部分病例表达CD56。偶尔，恶性细胞遗传学检查结果在部分此类患者中似乎正常，或仅含有可检测的-Y或del(9q)[9]。然而，荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)或逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)可发现隐匿的RUNX1-RUNX1T1重排。

患者预后相对较好。c-KIT突变的出现是t(8;21)患者预后不良的一个特征。令人吃惊的是，即使患者已持续缓解多年，应用RT-PCR仍可能检测到RUNX1-RUNX1T1的转录产物。关于该易位更详细的内容参见其他专题。（参见[“急性髓系白血病的细胞遗传学”，关于‘AML中8;21易位’一节](#)）

AML伴inv(16)(p13.1q22)或t(16;16)(p13.1;q22)；CBFB-MYH11 — 16号染色体异常约见于5%的新诊断为AML的成人患者([图 1](#))[5]。AML伴inv(16)(p13.1q22)或t(16;16)(p13.1;q22)为16号染色体异常的一种情况，它曾被归类为有嗜酸性粒细胞增多的急性粒单核细胞白血病[acute myelomonocytic leukemia, AMML)，FAB分型为M4Eo]。此类白血病见于较年轻患者，可表现为髓外髓肉瘤。

形态学检查可见此类白血病有原始粒细胞和数量不等的异常不成熟嗜酸性粒细胞；原始粒细胞可能为非特异性酯酶反应阴性单核系细胞的重要成分；嗜酸性粒细胞的细胞质里除了有嗜酸性颗粒外，还含有不典型的紫罗兰色颗粒([图片 1](#))。典型病例的骨髓除显示AML典型形态学特征外，还可显示嗜酸性粒细胞异常。特别是，可见到处于任何成熟阶段的嗜酸性粒细胞，无成熟停滞的显著特征，但不成熟嗜酸性颗粒可见于早幼粒和中幼粒细胞阶段[2]。不成熟嗜酸性颗粒通常大于正常的嗜酸性颗粒，呈紫罗兰色。嗜酸性颗粒可能很显著，甚至影响对细胞形态的观察。

此类白血病预后较好，不过有额外c-KIT突变患者的预后可能较差[10]。关于该易位更详细的内容参见其他专题。（参见[“急性髓系白血病的细胞遗传学”，关于‘inv\(16\)与t\(16;16\)’一节](#)）

APL伴PML-RARA — 有PML-RARA的APL(以前称为AML-M3)是一种独特的临床病理类型，特征为骨髓中早幼粒细胞浸润伴PML-RARA融合基因，该基因连接17号染色体上的视黄酸受体α(retinoic acid receptor alpha, RARA)基因与15号染色体上的早幼粒细胞白血病(promyelocytic leukemia, PML)基因[3]；其在新诊断的AML病例中占比多达13%[5]。该疾病以前被称为APL伴t(15;17)(q24.1;q21.2)([图 1](#))；目前的命名表明PML-RARA也可能是复杂细胞遗传学重排的结果[11,12]。（参见[“急性髓系白血病的细胞遗传学”，关于‘APL中的15;17易位’一节](#)）

APL通常存在弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)和纤维蛋白溶解的临床和实验室证据，在由化疗引起的初始细胞溶解反应期间可能

加重。部分早幼粒细胞中总是可见特征性的折叠、肾形或双叶核，也常见粗大嗜天青颗粒和多个Auer小体([图片 2](#)) [8,11]。APL微粒变异型不同于更常见的颗粒增多型，因为微粒变异型白血病细胞中的细胞质颗粒较小，有时低于光学显微镜分辨率的范围[8,11]。关于APL诊断更详细的内容见其他专题。(参见[“成人急性早幼粒细胞白血病的临床表现、病理特征和诊断”](#))

APL属于医疗急症且早期死亡率高，但如果治疗得当，预后通常非常好。关于该易位更详细的内容和APL的治疗参见其他专题。(参见[“成人急性早幼粒细胞白血病的初始治疗”](#))

AML伴t(9;11)(p21.3;q23.3)；MLLT3-KMT2A – 11q重排约见于6%的初诊AML年轻成人，在AML儿童患者中比例高达12%[2,5]。t(9;11)易位见于约1%的成人，可表现为DIC、高白细胞计数伴牙龈或皮肤浸润。形态学检查常显示以原始单核细胞和幼单核细胞为主，这些细胞表现为非特异性酯酶染色强阳性。原始单核细胞常常缺乏髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)反应性。AML伴t(9;11)(p22;q23)，*MLLT3-KMT2A*(以前称为*MLLT3-MLL*)患者具有中等预后。

*KMT2A*已证实与超过80种不同的易位有关。伴*KMT2A*重排并接受过既往治疗的病例应被归类为治疗相关AML。涉及*KMT2A*的易位更详细内容参见其他专题。(参见[“急性髓系白血病的细胞遗传学”，关于‘11q23.3重排’一节](#))

AML伴t(6;9)(p23;q34.1)；DEK-NUP214 – 该病约见于1%的新诊断为AML的成人和10%的新诊断为AML的儿童[5,13]。该AML亚型的细胞学表现通常形态多样，嗜碱性粒细胞增多、全血细胞减少及一系或多系增生异常(multilineage dysplasia, MLD)[2,14]。肿瘤细胞一般表达CD13、CD33、CD38、CD45和HLA-DR。*FLT3*内部串联重复发生率较高。此类AML预后较差。关于该易位更详细的内容参见其他专题。(参见[“急性髓系白血病的细胞遗传学”，关于‘t\(6;9\)’一节](#))

AML伴inv(3)(q21.3q26.2)或t(3;3)(q21.3;q26.2)；GATA2，MECOM – t(3;3)和inv(3)型在AML病例中约占1%([图 1](#))[5]，可见于原发性AML，并在某些病例中源于一种已知的骨髓增殖性肿瘤。GATA2增强子的迁移导致MECOM的过表达和GATA2的功能性单倍剂量不足[15,16]。可见于原发性AML，亦可见于治疗相关性MDS/AML。患者通常处于贫血状态，但血小板计数可能正常或增多。该病常与增生异常有关，巨核细胞系尤为明显。三号染色体长臂细胞遗传异常时，骨髓中

非典型的巨核细胞会增多[17-19]。此类细胞遗传异常病情进展快且生存时间短。关于该易位更详细的内容参见其他专题。(参见[“急性髓系白血病的细胞遗传学”，关于‘伴血小板增多AML的t\(3;3\)与inv\(3\)’一节](#))

GATA2单等位基因突变引起的家族性AML是不同，并将单独作更详细的讨论。(参见[“家族性急性白血病及骨髓增生异常综合征”，关于‘GATA2突变的家族性MDS/AML’一节](#))

AML(成巨核细胞型)伴t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 — 此类AML罕见，在新诊断的AML病例中所占比例低于0.5%[2,5]。该病通常为成巨核细胞增殖过程，在婴儿期起病，但未见于DS患者。大部分患者表现为肝脾显著肿大、贫血、血小板减少及白细胞计数中度升高[20]。也有时表现为肿块或类似于肉瘤。形态学检查显示，细胞与急性成巨核细胞白血病的细胞类似。(参见[“急性髓系白血病的细胞遗传学”，关于‘t\(1;22\)’一节](#)和[‘急性巨核细胞白血病\(FAB分型M7\)’](#))

AML伴BCR-ABL1 — 费城染色体t(9;22)(q34;q11.2)，或其基因产物BCR-ABL1，见于较小比例的AML患者(2%)中，而在有混合表型的急性白血病患者中占比较高(38%)，且其与临床结局较差有关[21]。2016年的WHO分类将AML伴BCR-ABL1纳入其中作为一个临时分型[3]。

基因组分析发现，这些病例显示出一些也见于急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)伴BCR-ABL1中的异常，包括IKZF1和CDNK1A/B基因缺失[22]。与任何阶段的慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)不同，AML伴BCR-ABL1和ALL伴BCR-ABL1显示同时缺失IGH/VDJ和TARP区域。这些发现可支持识别AML伴BCR-ABL1为与CML髓系急变期不同的一种亚型。

AML伴基因突变

AML伴NPM1突变 — 2016年WHO分类将AML伴核仁磷酸蛋白基因(NPM1)突变作为AML伴重现性遗传学异常的一种亚型[3,20]。有NPM1突变的患者预后较好，但同时还有FLT3突变时，预后比仅有NPM1突变患者的更差。具有MLD证据的NPM1突变患者的结局似乎与没有MLD的NPM1突变患者相似[23]。因此，这些病例被归类为AML伴NPM1突变，而不是被归类为AML伴MDS相关特征。NPM1突变的预后影响将单独作更详细的讨论。(参见[“急性髓系白血病的预后”，关于‘NPM1基因’一节](#))

AML伴双等位CEBPA基因突变 – 2016年WHO分类将AML伴CEBPA(CCAAT/增强子结合蛋白α)基因的双等位基因突变作为AML伴重现性遗传学异常的一种亚型[3,20]。具有双等位CEBPA基因突变的病例预后良好，但同时还有FLT3突变时，预后较仅有CEBPA基因突变的患者更差。具有MLD证据的双等位CEBPA基因突变患者的结局似乎与没有MLD的双等位CEBPA基因突变患者相似[23]。因此，这些病例被归类为AML伴双等位CEBPA基因突变，而不是被归类为AML伴MDS相关特征。CEBPA基因突变的预后影响将单独作更详细的讨论。(参见[“急性髓系白血病的预后”，关于‘CEBPA基因’一节](#))

有一种家族性AML伴CEBPA突变的亚型。分子遗传学研究通常显示，双等位CEBPA基因突变伴有两种突变，一种突变见于种系中，另一种突变在进展为AML时获得。家族性AML伴CEBPA突变将单独作更详细的讨论。(参见[“家族性急性白血病及骨髓增生异常综合征”，关于‘CEBPA突变的家族性AML’一节](#))

AML伴RUNX1突变 – 2016年WHO分类纳入了AML伴RUNX1突变这一亚型作为一个临时分型[3]。已在10%-33%的原发性MDS和AML患者中识别出了位于染色体带21q22上的RUNX1基因的获得性突变[24-27]。

相比之下，有髓系恶性肿瘤倾向的家族性血小板疾病是一种常染色体显性遗传综合征，由种系的单等位RUNX1基因突变导致，该突变通常表现为长期存在的轻至中度血小板减少(由阿司匹林样功能性血小板缺陷所致的轻度出血倾向)，以及出现MDS、AML和T细胞ALL的终生风险增加。有髓系恶性肿瘤倾向的家族性血小板疾病将单独作更详细的讨论。(参见[“家族性急性白血病及骨髓增生异常综合征”，关于‘具髓系恶性肿瘤倾向的家族性血小板疾病’一节](#))

AML伴MDS相关特征

AML伴骨髓增生异常相关特征(以前被称为“AML伴MLD”)病例应符合以下条件：AML诊断标准(原始细胞≥20%)、无非相关疾病细胞毒性治疗既往史、具备以下3个骨髓增生异常相关特征中1个或多个[3,20,28]。(参见[“骨髓增生异常综合征的临床表现和诊断”](#))

- AML由既往被证实的MDS发展而来。

- AML显示有MDS相关细胞遗传学异常(-5或5q-、-7或7q-以及17q等臂染色体)([表 2](#))。虽然del(9q)在之前版本的WHO分类中被认为是MDS相关的细胞遗传学异常，但由于其与*NPM1*和双等位*CEBPA*基因突变相关，所以不再认为其是MDS相关的细胞遗传学异常[\[3,29,30\]](#)。
- AML伴形态学检查证实的MLD(定义为两系或更多造血系中不少于50%的细胞增生异常)。有一种例外情况，具有MLD证据的*NPM1*突变或双等位*CEBPA*基因突变患者的结局似乎与没有MLD而有这些突变的患者相似[\[23\]](#)。因此，这些病例被归类为AML伴*NPM1*突变或AML伴双等位*CEBPA*基因突变，而不是被归类为AML伴MDS相关特征。

AML伴MDS相关特征患者可能具有增生异常性改变，例如：

- 增生异常的中性粒细胞表现为细胞质颗粒减少，低分叶核(如假Pelger-Huet细胞)和/或怪异的分叶核([图片 3](#)和[图片 4](#))。
- 增生异常的红细胞表现为巨幼红细胞样变、核碎裂、核不规则、核断裂、多核化、环形铁粒幼红细胞、细胞质空泡和/或过碘酸-希夫反应阳性([图片 5](#))。
- 增生异常的巨核细胞较小(即微小巨核细胞)，或者大小为正常至较大伴细胞核不分叶或为多个广泛分开的小核([图片 6](#))。

如果AML患者有MDS既往史或有MDS相关细胞遗传学异常，则常规治疗的预后较差，这类患者常伴MLD。相反，在无前述两种特征的情况下，患者若被识别有MLD，可能并不预示预后较差。

一项纳入了408例AML伴MDS相关特征或AML-NOS患者的回顾性分析研究了这3种诊断性特征对预后的影响[\[31\]](#)。采用WHO分型系统，仅依据是否存在MLD被分为AML伴MDS相关特征的患者与AML-NOS患者，两组患者中位无事件生存(event-free survival, EFS)期相似(17个月 vs 16个月)，3年总生存率相似(57% vs 55%)。相比之下，MDS相关细胞遗传学改变预示预后较差。

治疗相关的AML

如果对既往暴露于细胞毒性药物和/或电离辐射患者的外周血和骨髓进行评估，若评估显示有细胞形态、免疫表型和细胞遗传性变化且变化符合AML、MDS或MDS/MPN的诊断，即可诊断为治疗相关的髓系肿瘤(therapy-related myeloid neoplasm, t-MN)。t-MN(包括t-AML)诊断和治疗的详情参见其他专题。(参见[“治疗相关性髓系肿瘤：急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征”](#))

非特殊类型AML

不符合上述分类标准的其他AML被归为AML-NOS。可遵循形态学标准将这些病例进一步分类，形态学标准与过去FAB分型系统所用的相似 [3,7,20]。以下章节将介绍该亚分类法。目前，对AML,NOS患者进行细分并不能提供额外的预后信息。

一项关于被纳入合作小组试验的5848例新诊断AML-NOS患者的分析报道了形态学FAB亚型的分布，具体如下[32]：

- AML微分化型(M0)–占AML,NOS的6%(<总AML的5%)
- AML未分化型(M1)–占AML,NOS的25%(总AML的5%-10%)
- AML部分分化型(M2)–占AML,NOS的28%(总AML的10%-14%)
- AMML(M4)–占AML,NOS的21%(总AML的5%-10%)
- 急性原始单核细胞和单核细胞白血病(M5)–占AML,NOS的15%(总AML的5%-10%)
- 纯红白血病(M6)–占AML,NOS的4%(<总AML的5%)
- 急性巨核细胞白血病(M7)–占AML,NOS的1%(<总AML的1%)

虽然初始评估表明M0亚型患者的预后较差，但在排除伴*NPM1*突变和/或*CEBPA*突变的AML病例后，此差异便不复存在。M0患者中*NPM1*突变的发生率明显较低，而该突变被认为有较好的预后。由于未获认证的治疗的疗效可能因分型而异，故出于研究目的，仍会细分AML,NOS病例。

AML微分化型(FAB分型M0) – AML微分化型(等同于FAB分型M0)在AML病例中的比例不到5%。此类白血病的原始细胞通常为中等大小，核圆形或略微凹陷，核染

色质分散，有1-2个核仁(图片 7) [33-35]。有无细胞质颗粒和Auer小体，仅从形态上无法与急性淋巴细胞白血病相区分。尽管原始细胞的MPO或苏丹黑B(Sudan black B, SBB)染色呈阴性，但可通过骨髓相关标记的出现确定髓系。大多数病例表达早期造血的抗原(如CD34、CD38和HLA-DR等)和髓系抗原CD13、CD117和CD33。他们缺乏CD14、CD15、CD11b和CD64等更成熟的髓系分化抗原，可以表达T细胞标志CD7。

AML未分化型(FAB分型M1) — AML未分化型(等同于FAB分型M1)占AML的5%-10%。此类AML的特征为原始细胞比例高(占有所有细胞的90%以上)，而已经历完原始细胞阶段的细胞不到10%[20]。此类白血病的原始细胞胞体大、核浆比高、细胞质为灰蓝色，核内有1-2个明显的核仁(图片 8)。与AML微分化型不同，至少有3%的原始细胞为MPO和/或SBB阳性，一些患者还可见嗜天青颗粒和/或Auer小体。许多病例表达早期造血的抗原(如CD34、CD38和HLA-DR)，但也表达1个或多个髓系相关抗原(如CD13、CD33和CD117)。大多数病例都不表达标志粒细胞成熟的抗原(CD15、CD65)。

AML部分分化型(FAB分型M2) — AML部分分化型(等同于FAB分型M2)占AML的10%。骨髓中的原始细胞有些含嗜天青颗粒，有些没有(图片 9) [20]。Auer小体多见。骨髓细胞中处于原始细胞阶段后的早幼粒、中幼粒和成熟阶段粒细胞比例至少为10%。人们推测这些逐渐成熟的细胞属于白血病克隆的一部分，不过难以证实该观点。嗜酸性粒细胞前体、嗜碱粒细胞和肥大细胞可能增多。部分原始细胞可能表达早期造血的抗原(如CD34、CD38和HLA-DR)，而大多数细胞表达髓系相关抗原(CD13、CD33、CD65、CD11b和CD15)。单核细胞标志物(CD14、CD64)常为阴性。

急性粒单核细胞白血病(FAB分型M4) — AMML(等同于FAB分型M4)占AML的5%-10%(图片 10)。此类白血病骨髓或血液中原始细胞(原始粒细胞、原始单核细胞和/或幼单核细胞)的比例至少为20%。除原始粒细胞外，单核细胞(包括单核细胞和单核细胞前体)也是重要组成部分，单核细胞在所有骨髓细胞中的比例不低于20%[20]。辨认单核细胞可通过形态学、非特异性酯酶染色或免疫表型(CD14、CD11c、CD64和溶菌酶的表达)而识别。

急性原始单核细胞和单核细胞白血病(FAB分型为M5) — 急性原始单核细胞白血病和急性单核细胞白血病(等同于FAB分型M5a和M5b)在AML病例中的比例均小于

5%。骨髓中有多种细胞，包括原始单核细胞、幼单核细胞、单核细胞及一小部分中性粒细胞[20]。计算原始细胞百分比时应包括幼稚单核细胞(计算时将其等同于原始细胞)。Auer小体罕见，噬血细胞现象可能会出现。

几乎病例都表达早期造血的HLA-DR抗原。髓系抗原表达情况不一，常表达至少2种标志单核细胞分化的抗原(如CD14、CD4、CD11b、CD11c、CD64、CD68、CD36和溶菌酶)。之所以被称为“原始单核和单核细胞白血病”，所依据的是主要的细胞成分：

- 急性原始单核细胞白血病的绝大多数细胞(>80%)为原始单核细胞。原始单核细胞胞体大，细胞质丰富，细胞质嗜碱性为中度至强度，可能显示有伪足形成，散在的嗜天青小颗粒及空泡。核圆形，染色质呈细丝状，有1个或多个大而明显的核仁(图片 11)。
- 急性单核细胞白血病的多数细胞为幼单核细胞和成熟单核细胞，而原始单核细胞所占比例远小于80%。幼单核细胞胞体大，弱嗜碱性，细胞质内颗粒有时更明显，偶见较大的嗜天青颗粒和空泡。核不规则，外形卷曲(图片 12和图片 13)[36]。

纯红白血病(FAB分型为M6) — 纯红白血病(等同于FAB分型M6、急性红白血病、红白血病或Di Guglielmo病)占AML的比例低于5%。原始红细胞不表达髓系标志抗原，MPO染色阴性[20]。它们可能会表达CD117，可与血红蛋白A和血型糖蛋白抗原反应。在既往版本的WHO分类系统中，识别了这种白血病的两种类型，红系/髓系白血病和“纯”红白血病[37]，如果红系细胞前体占骨髓细胞的50%以上和原始细胞占非红系细胞的20%及以上，则可诊断为红系/髓系AML。在2016年版本的WHO分类中，急性白血病的诊断要求原始细胞占骨髓细胞的20%或以上，不管红系细胞前体的数量如何。原始细胞不到20%的疾病被重新归类为其他类型的AML或MDS[3]。

如果患者没有暴露于细胞毒性药物暴露且没有AML相关的重现性遗传学异常，且有核红细胞占骨髓细胞的80%以上，则诊断为纯红白血病。有核红细胞主要存在于原始红细胞期，核周细胞质可能见空泡形成。这被称为“珍珠项链”，不应将其与Burkitt白血病/淋巴瘤中的空泡细胞混淆。

“红系/髓系型”以前定义为红系细胞前体占有核骨髓细胞的50%以上且原始粒细胞占非红系细胞的20%以上([图片 14](#))。这类病例中原始粒细胞的评估目前考虑总有核细胞的百分比，并且不限制非红系细胞的百分比。这些病例被归类为MDS或非红系AML,NOS亚型，这取决于原始粒细胞的百分比，细胞遗传异常的识别，以及是否存在异常增生。

急性巨核细胞白血病(FAB分型M7) — 急性巨核细胞白血病(等同于FAB分型M7)占AML的比例低于5%。骨髓中的原始细胞不低于20%，其中至少一半属于巨核细胞系[\[38-41\]](#)。可能有骨髓纤维化、成白红细胞血象而无脾肿大(过去成为“急性骨髓纤维化”)。原始巨核细胞与其他原始细胞区别方法如下：细胞分化为类似于正常巨核细胞的细胞，或者通过巨核系标志物(CD41或CD61)或者巨核细胞产物的特异性染色。巨核细胞产物包括：血管病性血友病因子或血小板血型糖蛋白等。原始巨核细胞为中等以上大小的嗜碱性细胞，细胞质常无颗粒，可能有明显的空泡或形成伪足。核圆型，稍不规则或有凹陷，染色质为细网状，有1-3个核仁([图片 15](#))。MPO、SBB和萘酚-ASD氯乙酸酯酶染色皆为阴性。原始巨核细胞不等同于微小巨核细胞，后者为增生异常的成熟巨核细胞。

婴儿和儿童急性巨核细胞白血病可能伴有t(1;22)[\[42\]](#)和DS(21三体)[\[43\]](#)，成人患者多有前趋血液病史、MDS和/或既往化疗史[\[40\]](#)。

伴t(1;22)的患者应归为重现性遗传学异常组，有DS的患者亦应单独分类。(参见上文‘[AML\(成巨核细胞型\)伴t\(1;22\)\(p13.3;q13.3\);RBM15-MKL1](#)’和‘[与唐氏综合征相关的髓系增生](#)’)

类似于红白血病，许多急性巨核细胞白血病成人患者有明显的MLD，宜归类为AML伴骨髓增生异常相关特征。这些患者一般也有骨髓增生异常相关的细胞遗传改变。

急性嗜碱性粒细胞白血病 — 急性嗜碱性粒细胞白血病占AML的比例小于1%。原始细胞中等大小，细胞质中度嗜碱性，内含数量不等的粗大嗜碱性颗粒(甲苯胺蓝染色阳性)[\[20\]](#)。核为圆型、卵圆型或双叶型，染色质分散，有1-3个明显的核仁，核浆比高。可出现增生异常的特点。原始细胞表达髓系标志性抗原(CD13、CD33)、CD123、CD203c和CD11b，但不表达其他单核细胞标志性抗原。CD117阴性。血清类胰蛋白酶水平通常升高。切勿将急性嗜碱性粒细胞白血病误诊为

CML或CML急变期，因为CML的嗜碱性粒细胞通常会增高。如果发现有t(6;9)，最好将患者归为具有重现性遗传学异常组。(参见上文[‘AML伴t\(6;9\)\(p23;q34.1\);_DEK-NUP214’](#))

急性全髓增生伴骨髓纤维化 — 急性全髓增生伴骨髓纤维化为一种罕见的AML亚型。该病具有高度侵袭性，患者的原始细胞会增多，故被合并入AML。骨髓细胞过多，广泛纤维化，红系、粒系和巨核系前体细胞增多(全骨髓增生)[20]。原始细胞增多，但因骨髓取材困难而难以定量。原始细胞可为原始粒细胞、原始红细胞和原始巨核细胞等多种髓系细胞。与慢性或原发性骨髓纤维化不同，由于起病突然，患者无脾肿大、髓外造血等表现，血涂片中亦无髓外造血的征象(如泪滴型红细胞和成白红细胞血象)。

髓肉瘤

“髓肉瘤”这个术语是指一种髓外肿块，由部分分化或未分化的无正常组织结构髓系原始细胞组成[3,37]。虽然髓肉瘤列在WHO分类中，但其并不是一种AML亚型，而是任意AML亚型的一种特殊的临床表现。髓肉瘤可能与骨髓疾病同时出现或先于其出现，并可能见于既往MDS或骨髓增生性肿瘤复发时或进展时。值得注意的是，骨髓活检显示无AML证据的髓肉瘤患者的治疗与有显性AML患者的相似。治疗前评估应包括病理学和遗传学分析以使得其归类为一种其他WHO亚型。(参见[“急性髓系白血病的临床表现、病理特征和诊断”，关于‘髓肉瘤’一节](#))

与唐氏综合征相关的髓系增生

WHO分类“与DS相关的髓系增生”包括在21三体情况(原始细胞群体中体质性三体、嵌合三体或体细胞三体)下发生的两种疾病[3]：

- 一过性骨髓增生性疾病(transient myeloproliferative disorder, TMD，也称为一过性异常骨髓细胞生成)–TMD是一种髓系增生疾病，见于10%-30%的DS新生儿。这种疾病的特征为循环中有原始细胞，该细胞通常为巨核细胞，且在具有21三体和编码造血转录因子的基因(GATA-1)获得性体细胞突变的情况下，于胎儿发育期间出现该原始细胞。TMD通常在出生时或接近出生时被诊断，并且大多数部分病例在1-2个月内消退，但存在早期死亡和随后发生

AML的风险。这将单独作更详细的讨论。(参见[“唐氏综合征的一过性骨髓增生性疾病”](#))

- DS-AML—约20%的TMD儿童在出生后前4年内会出现AML。在约1/3的病例中，DS-AML在出现MDS(特征为慢性血细胞减少)的前驱症状后出现[44]。大多数病例被归类为急性巨核细胞白血病。这将单独作更详细的讨论。(参见[“儿童和青少年急性髓系白血病”，关于‘唐氏综合征和急性髓系白血病’一节](#))

总结

- 急性髓系白血病(AML)包含了一组定义相对明确的造血系统肿瘤，这些肿瘤累及在细胞分化中将分化为髓系的前体细胞(即这些细胞会分化为粒细胞、单核细胞、红系细胞或巨核细胞)。
- 诊断后，参考世界卫生组织(WHO)分类系统，基于细胞形态、免疫表型、遗传学和临床特征的综合情况来确定AML的分类。分类的目的在于识别不同的生物学异常，以期未来能阐明或许可作为靶向治疗对象的分子途径。
- AML伴重现性遗传学异常包括9个特定的亚型(具有确定的遗传学结构或分子异常)和2个在分子水平上界定的暂定亚型(AML伴RUNX1突变和AML伴BCR-ABL1)。(参见上文[‘AML伴重现性遗传学异常’](#))
 - t(8;21)AML是一种在形态学和临床表现上独特的分型，以原始粒细胞中细胞质嗜碱性、凹陷核和明显的Auer小体为特征。(参见上文[‘AML伴t\(8;21\)\(q22;q22\); RUNX1-RUNX1T1’](#))
 - AML伴inv(16)(p13.1q22)或t(16;16)(p13.1;q22)以具有显著单核细胞成分的原始粒细胞以及嗜酸性粒细胞异常为其特点。(参见上文[‘AML伴inv\(16\)\(p13.1q22\)或t\(16;16\)\(p13.1;q22\); CBFB-MYH11’](#))
 - PML-RARA描述的是急性早幼粒细胞白血病(APL)，其特征是患者骨髓中早幼粒细胞浸润，常为折叠、肾形或双叶核，并伴与弥漫性血管内凝血(DIC)和纤维蛋白溶解症的临床和实验室证据。(参见上文[‘APL伴PML-RARA’](#))

- t(9;11)易位可表现为白细胞计数较高、DIC以及牙龈或皮肤浸润。形态学检查常显示以原始单核细胞和幼稚单核细胞为主。(参见上文'[AML伴t\(9;11\)\(p21.3;q23.3\); MLLT3-KMT2A](#)')
- AML伴t(6;9)(p23;q34)，*DEK-NUP214*通常表现为嗜碱性粒细胞增多、全血细胞减少、循环血中原始单核细胞和幼单核细胞增生异常。(参见上文'[AML伴t\(6;9\)\(p23;q34.1\); DEK-NUP214](#)')
- t(3;3)和inv(3)的患者常伴有增生异常，巨核系细胞增生尤为明显(参见上文'[AML伴inv\(3\)\(q21.3q26.2\)或t\(3;3\)\(q21.3;q26.2\); GATA2, MECOM](#)')
- AML伴t(1;22)(p13;q13)，*RBM15-MKL1*比较罕见，一般见于有明显的肝脾肿大、贫血和血小板减少，以及白细胞计数中度升高的婴儿患者。(参见上文'[AML\(成巨核细胞型\)伴t\(1;22\)\(p13.3;q13.3\); RBM15-MKL1](#)')
- AML伴*NPM1*突变和AML伴双等位*CEBPA*基因突变的预后较好，但当同时还存在*FLT3*突变时，预后比仅存在*NPM1*突变和双等位*CEBPA*基因突变患者的更差。(参见上文'[AML伴NPM1突变](#)'和'[AML伴双等位CEBPA基因突变](#)')
- AML伴骨髓增生异常相关特征[以前亦称为AML伴多系增生异常(MLD)]病例包括有既往证实的骨髓增生异常综合征(MDS)、有MDS相关细胞遗传学异常([表2](#))和/或证实有MLD但无细胞毒性治疗既往史的AML患者。(参见上文'[AML伴MDS相关特征](#)')
- 如果既往暴露于细胞毒性药物的患者被诊断AML、MDS或MDS/MPN，即可诊断为治疗相关的髓系肿瘤(t-MN)。(参见"[治疗相关性髓系肿瘤：急性髓系白血病和骨髓增生异常综合征](#)")
- 大多数AML病例不符合上述分类标准，他们被归类为非特殊类型急性髓系白血病(AML,NOS)。可遵循形态学标准进一步对这些病例分类，形态学标准与过去法国、美国和英国(FAB)分型系统所用的相似。(参见上文'[非特殊类型AML](#)')

致谢

UpToDate感谢对这一专题的早期版本做出贡献的John Anastasi, MD。

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. Blood 2009; 114:937.](#)
2. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
3. [Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127:2391.](#)
4. [Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. Blood 2012; 119:34.](#)
5. [Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood 2010; 116:354.](#)
6. [Nucifora G, Rowley JD. AML1 and the 8;21 and 3;21 translocations in acute and chronic myeloid leukemia. Blood 1995; 86:1.](#)
7. [Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. Ann Intern Med 1985; 103:620.](#)

8. [Bitter MA, Le Beau MM, Rowley JD, et al. Associations between morphology, karyotype, and clinical features in myeloid leukemias. Hum Pathol 1987; 18:211.](#)
9. [Peniket A, Wainscoat J, Side L, et al. Del \(9q\) AML: clinical and cytological characteristics and prognostic implications. Br J Haematol 2005; 129:210.](#)
10. [Schwind S, Edwards CG, Nicolet D, et al. inv\(16\)/t\(16;16\) acute myeloid leukemia with non-type A CBFB-MYH11 fusions associate with distinct clinical and genetic features and lack KIT mutations. Blood 2013; 121:385.](#)
11. [Larson RA, Kondo K, Vardiman JW, et al. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. Am J Med 1984; 76:827.](#)
12. [Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. Blood 1999; 93:3167.](#)
13. [Forestier E, Heim S, Blennow E, et al. Cytogenetic abnormalities in childhood acute myeloid leukaemia: a Nordic series comprising all children enrolled in the NOPHO-93-AML trial between 1993 and 2001. Br J Haematol 2003; 121:566.](#)
14. [Chi Y, Lindgren V, Quigley S, Gaitonde S. Acute myelogenous leukemia with t\(6;9\)\(p23;q34\) and marrow basophilia: an overview. Arch Pathol Lab Med 2008; 132:1835.](#)
15. [Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, et al. A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia. Cell 2014; 157:369.](#)
16. [Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, et al. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in inv\(3\)\(q21;q26\) by activating EVI1 expression. Cancer Cell 2014; 25:415.](#)

17. [Pintado T, Ferro MT, San Román C, et al. Clinical correlations of the 3q21;q26 cytogenetic anomaly. A leukemic or myelodysplastic syndrome with preserved or increased platelet production and lack of response to cytotoxic drug therapy. Cancer 1985; 55:535.](#)
18. [Bitter MA, Neilly ME, Le Beau MM, et al. Rearrangements of chromosome 3 involving bands 3q21 and 3q26 are associated with normal or elevated platelet counts in acute nonlymphocytic leukemia. Blood 1985; 66:1362.](#)
19. [Chang VT, Aviv H, Howard LM, Padberg F. Acute myelogenous leukemia associated with extreme symptomatic thrombocytosis and chromosome 3q translocation: case report and review of literature. Am J Hematol 2003; 72:20.](#)
20. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
21. [Atfy M, Al Azizi NM, Elnaggar AM. Incidence of Philadelphia-chromosome in acute myelogenous leukemia and biphenotypic acute leukemia patients: And its role in their outcome. Leuk Res 2011; 35:1339.](#)
22. [Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, et al. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? Br J Haematol 2013; 161:541.](#)
23. [Falini B, Maciejewski K, Weiss T, et al. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin \(NPM1\). Blood 2010; 115:3776.](#)
24. [Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2013; 368:2059.](#)
25. [Chen CY, Lin LJ, Tang JL, et al. RUNX1 gene mutation in primary myelodysplastic syndrome--the mutation can be detected early at](#)

diagnosis or acquired during disease progression and is associated with poor outcome. Br J Haematol 2007; 139:405.

26. Tang JL, Hou HA, Chen CY, et al. AML1/RUNX1 mutations in 470 adult patients with de novo acute myeloid leukemia: prognostic implication and interaction with other gene alterations. Blood 2009; 114:5352.
27. Schnittger S, Dicker F, Kern W, et al. RUNX1 mutations are frequent in de novo AML with noncomplex karyotype and confer an unfavorable prognosis. Blood 2011; 117:2348.
28. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood 2009; 113:1906.
29. Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S, et al. AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. Blood 2009; 114:3024.
30. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. Blood 2013; 122:1576.
31. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). Blood 2010; 116:2742.
32. Walter RB, Othus M, Burnett AK, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. Blood 2013; 121:2424.

33. [Lee EJ, Pollak A, Leavitt RD, et al. Minimally differentiated acute nonlymphocytic leukemia: a distinct entity. Blood 1987; 70:1400.](#)
34. [Béné MC, Bernier M, Casasnovas RO, et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. Br J Haematol 2001; 113:737.](#)
35. [Roumier C, Eclache V, Imbert M, et al. M0 AML, clinical and biologic features of the disease, including AML1 gene mutations: a report of 59 cases by the Groupe Français d'Hématologie Cellulaire \(GFHC\) and the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique \(GFCH\). Blood 2003; 101:1277.](#)
36. [Haferlach T, Schoch C, Schnittger S, et al. Distinct genetic patterns can be identified in acute monoblastic and acute monocytic leukaemia \(FAB AML M5a and M5b\): a study of 124 patients. Br J Haematol 2002; 118:426.](#)
37. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.
38. [Tallman MS, Neuberg D, Bennett JM, et al. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. Blood 2000; 96:2405.](#)
39. [Dastugue N, Lafage-Pochitaloff M, Pagès MP, et al. Cytogenetic profile of childhood and adult megakaryoblastic leukemia \(M7\): a study of the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique \(GFCH\). Blood 2002; 100:618.](#)
40. [Oki Y, Kantarjian HM, Zhou X, et al. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D. Anderson Cancer Center. Blood 2006; 107:880.](#)
41. [Gruber TA, Downing JR. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. Blood 2015; 126:943.](#)

42. [Ma Z, Morris SW, Valentine V, et al. Fusion of two novel genes, RBM15 and MKL1, in the t\(1;22\)\(p13;q13\) of acute megakaryoblastic leukemia. Nat Genet 2001; 28:220.](#)
43. [Zipursky A. Transient leukaemia--a benign form of leukaemia in newborn infants with trisomy 21. Br J Haematol 2003; 120:930.](#)
44. [Sorrell AD, Alonzo TA, Hilden JM, et al. Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 2012; 118:4806.](#)

专题 86098 版本 10.0.zh-Hans.1.0