

从一例AML的重新分类谈 2017年WHO急性髓细胞白血病及其前体 细胞肿瘤的诊断程序

山东省立医院 武焕玲

2019年7月28日

【简要病史】

患者，女，52岁

既往体健，查体发现全血细胞减少1年余

WBC $2.13 \times 10^9/L$ ， HB72 g/L， PLT $70 \times 10^9/L$ ；

体征：皮肤轻微黄染、浅表淋巴结未触及肿大，肝脾肋下未触及

其他病史：胃炎、胆囊炎、肾结石

家族史：无

治疗史：无有关疾病的化疗史、放疗史

【骨髓常规】

BM:

- 增生明显活跃；
- **原始细胞6.5%**（ANC），具有原始髓细胞形态学特点；
- 粒系增生减低，无嗜酸粒细胞增高；
- 红系增生明显活跃，各期**幼红细胞77%**（原红5%），可见幼红巨幼样变、双核、多核和核畸形；
- 巨核细胞16个，无明显病态造血；PLT散在可见。

PB:

- 白细胞减少
- **原始髓细胞31%**，幼粒细胞4%，幼红11个/100WBC

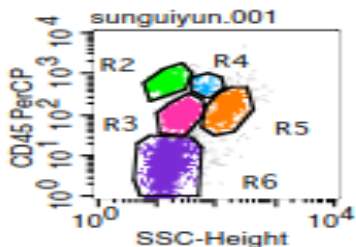
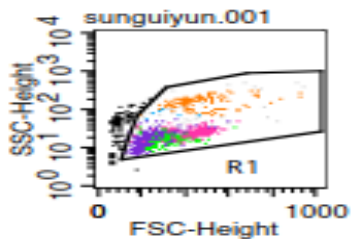
【化学染色】

原始细胞**POX(<3%)**, AS-DCE(阴性), NAE(弱阳性), NBE(阴性)

【免疫分型】 PB

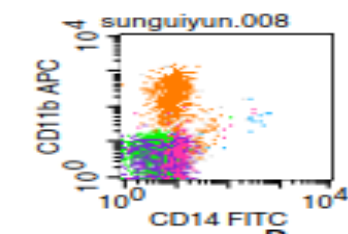
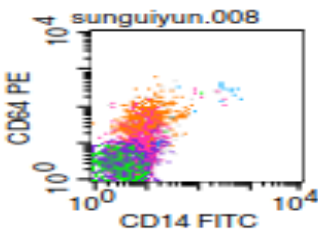
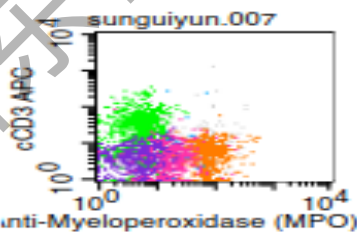
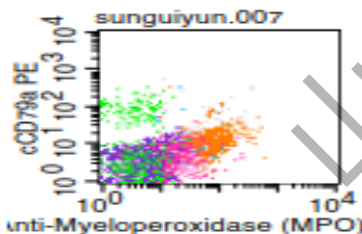
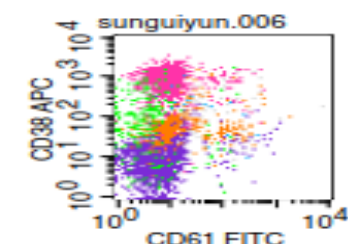
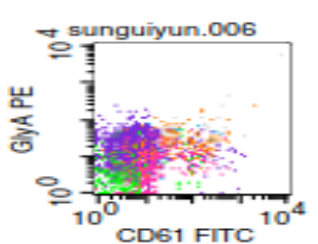
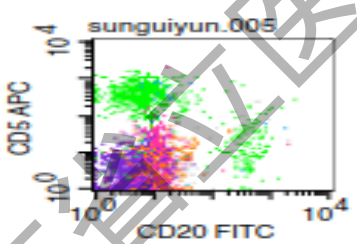
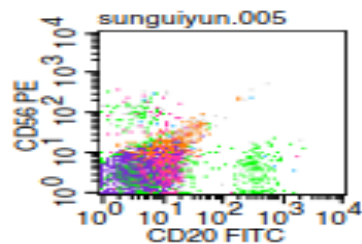
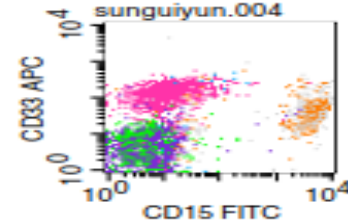
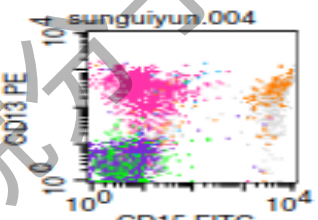
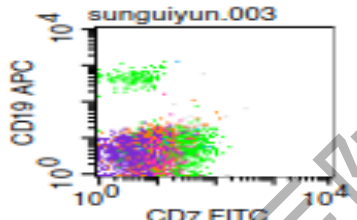
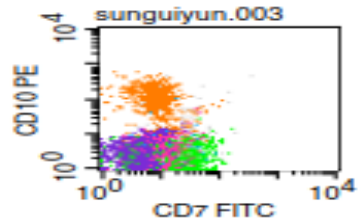
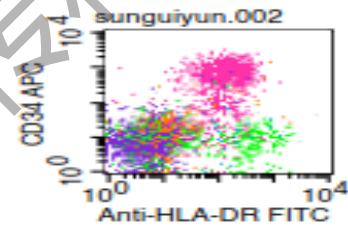
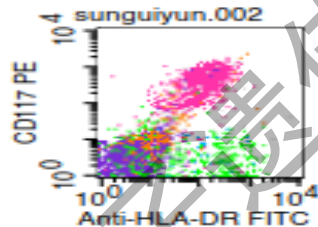
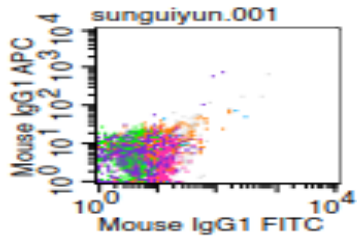
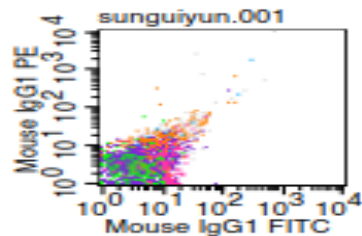
- 原始细胞**23.76%**
- 表达**早期髓系标志**: CD34、CD38、CD117、CD13、CD33; 部分表达CD64
- 不表达淋系抗原: CD3、CD5、CD7; cCD79a、CD19、CD20、CD10
- 不表达红系和巨核系抗原: CD36、GLYA、CD61、CD71

原始细胞表型支持形态学原始髓细胞的判定。

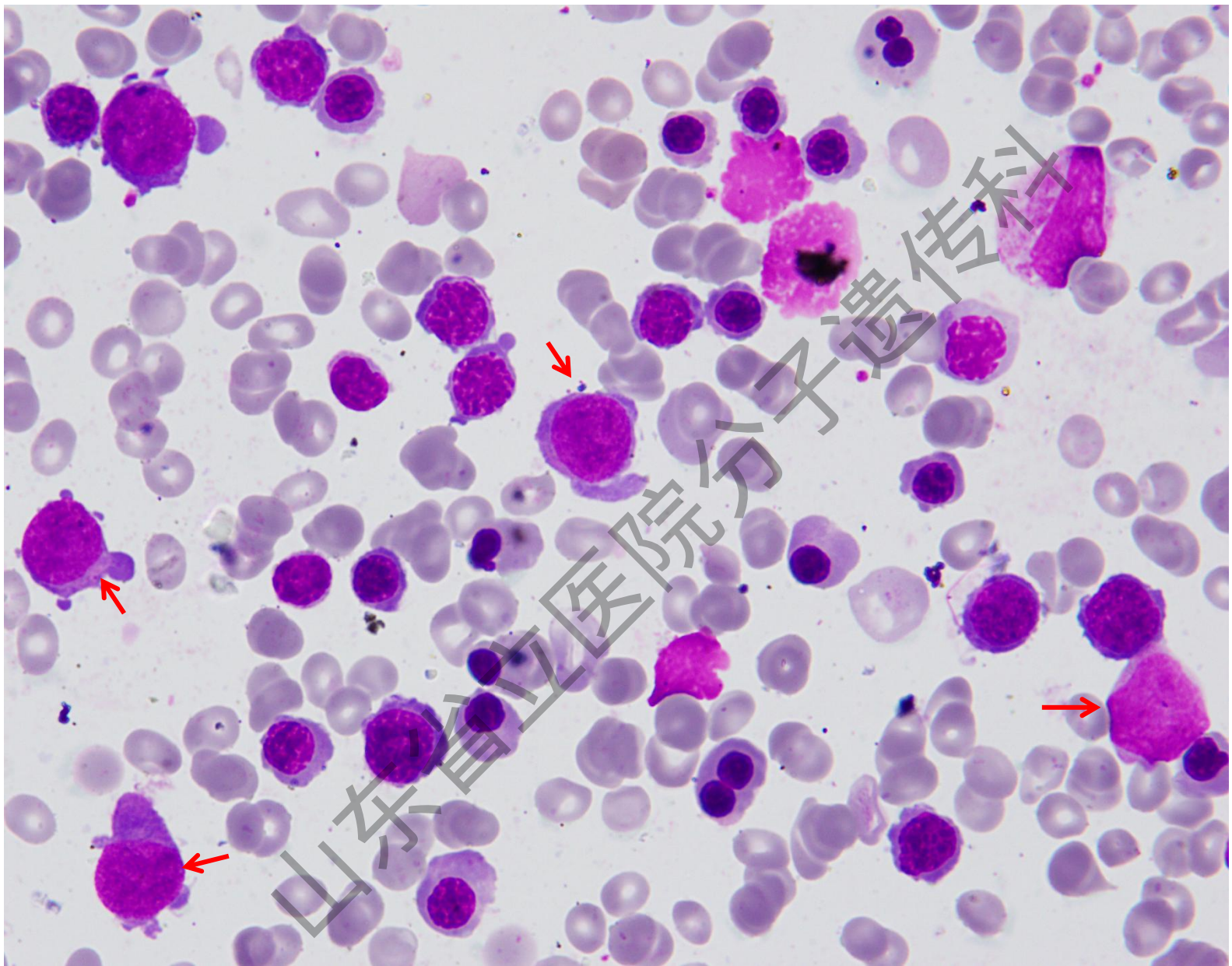


File: sunguiyun.001

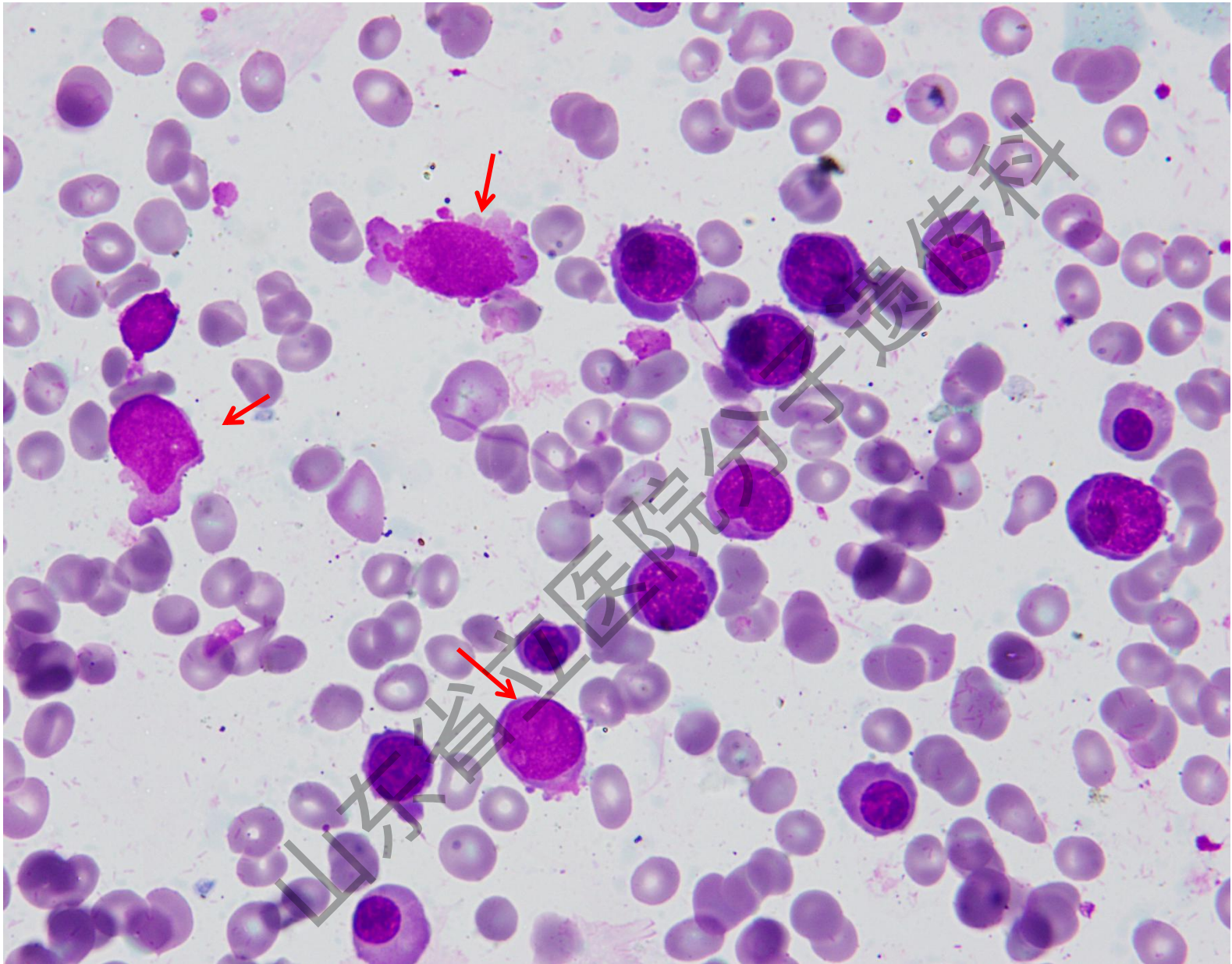
Region	% Gated
R1	100.00
R2	18.46
R3	23.76
R4	1.11
R5	16.13
R6	35.97



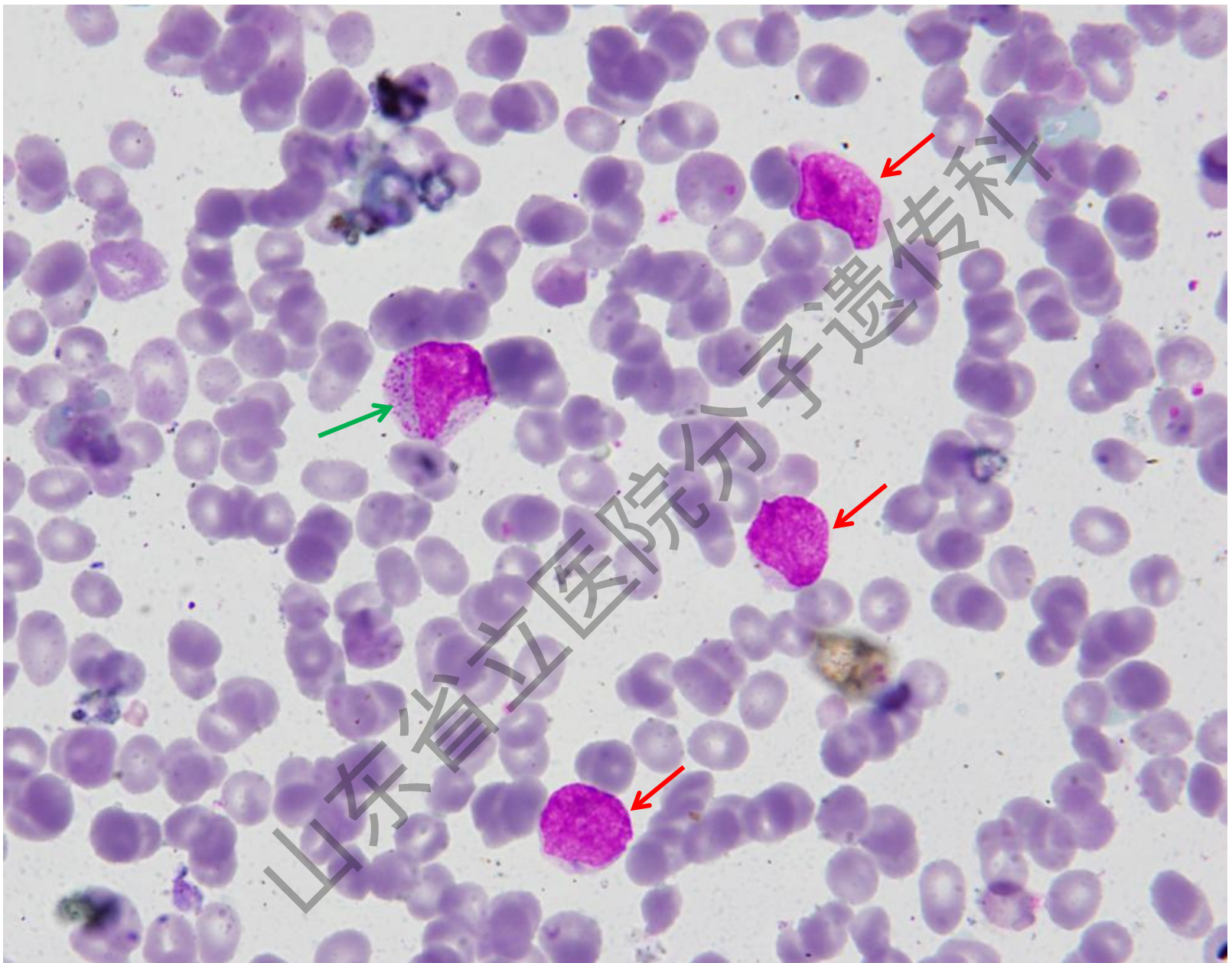
R3群：原始细胞23.73%，符合早期髓细胞免疫标记



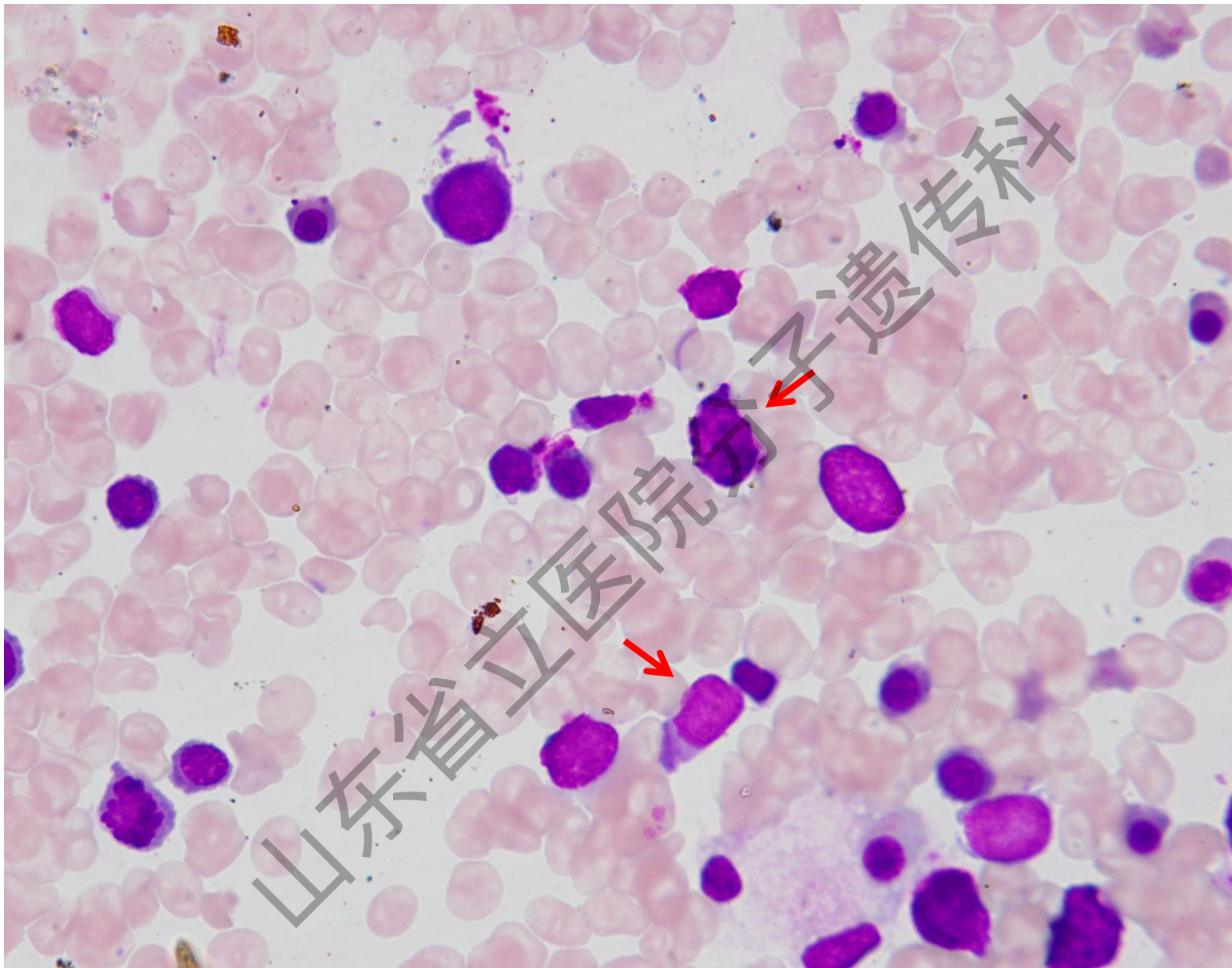
BM: 原始细胞具有骨髓细胞的特征；幼红细胞明显增生（瑞姬染色×1000）



BM: 原始髓细胞; 幼红细胞明显增生 (瑞姬染色×1000)



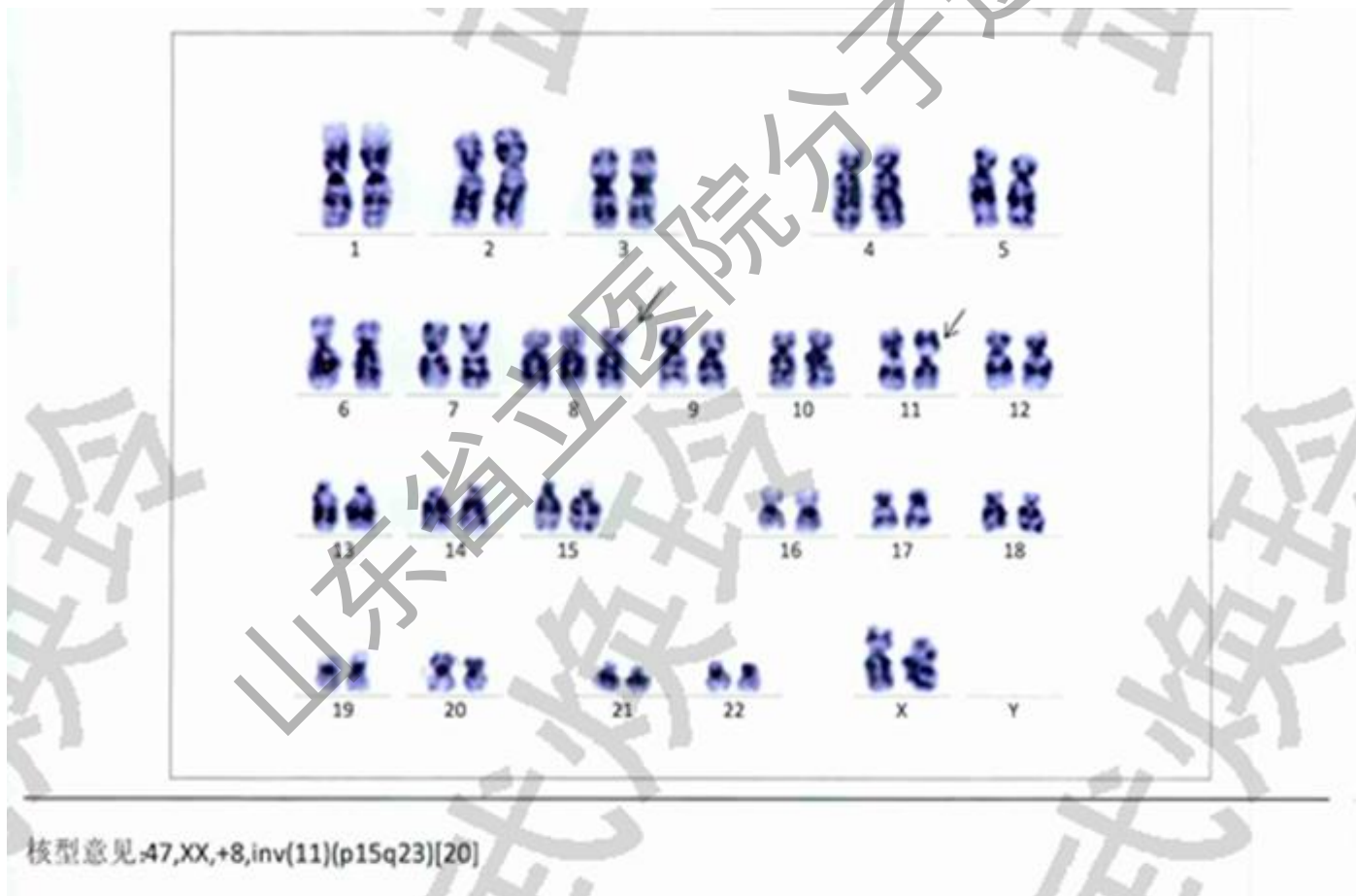
外周血：原始细胞31%；幼粒细胞（瑞姬染色×1000）



BM: POX染色, 原始细胞POX 阳性率<3%

【细胞遗传学】

47, XX, +8, inv(11)(p15q23)[20], **非重现性异常、非复杂核型**, 预后中等



【分子生物学】

13种髓系常见融合基因阴性

检测结果:

CBF β -MYH11	阴性
BCR-ABL1	阴性
AML1-ETO	阴性
PML-RAR α	阴性
DEK-CAN	阴性
MLL-AF9	阴性
NPM-MLF1	阴性
PLZF-RAR α	阴性
STAT5B-RAR α	阴性
NPM-RAR α	阴性
PIP1L1-RAR α	阴性
PRKARIA-RAR α	阴性
NUMA1-RAR α	阴性
ABL1内参基因	阳性
空白对照	阴性
阴性对照	阴性
临界对照	阳性
阳性对照	阳性

注:以上检验结果仅对所检测标本负责,供临床医生参考。

结论: 送检标本中髓系13种白血病相关融合基因定性检测结果为阴性或低于最低检测限。

请结合临床及其他实验室检查。

【分子生物学】

检测与血液系统疾病密切相关的112个基因全部外显子

ABCB1	ABL1	ADAMTS	AKT1	ALAS2	ARID1A	ASXL1	ATM
BCL2	BCL6	BIRC3	BRAF	CALR	CBL	CCND1	CCND3
CDKN1A	CEBPA	MAF	MYC	CREBBP	CRLF2	CSF3R	CUX1
CXCR4	CYLD	DDX3X	DIS3	DNM2	DNMT3A	ECT2L	EED
EGFR	EP300	EPIA7	EZH2	FAM46C	FANCA	FANCC	FANCG
FAT1	FBXW7	FGFR3	FLT3	GATA2	GATA3	IDH1	IDH2
IKZF1	IL7R	ITK	JAK1	JAK2	JAK3	KIT	KRAS
SH2B3	LYST	MAFB	MAPPK3	MLL2	MPL	MUM1	MYD88
MYH11	NF1	NOTCH1	NOTCH2	NPM1	NRAS	PAX5	PDGFRB
PHF6	PIK3CA	PRDM1	PRF1	PRMT5	PRPF40B	PTEN	PTPN11
RAB27A	RBI	RELN	RUNX1	SAMHD1	SETBP1	SF1	SF3A1
SF3B1	SH2D1A	SMC1A	SMC3	SRSF2	STX11	STXBP2	SUZ12
TAL1	TEL	TET2	TNFAIP3	TP53	TRAF3	U2AF1	U2AF2
UNC119D	WAS	WHSC1	WT1	XIAP	XPO1	ZMYM3	ZRSR2

【分子生物学】

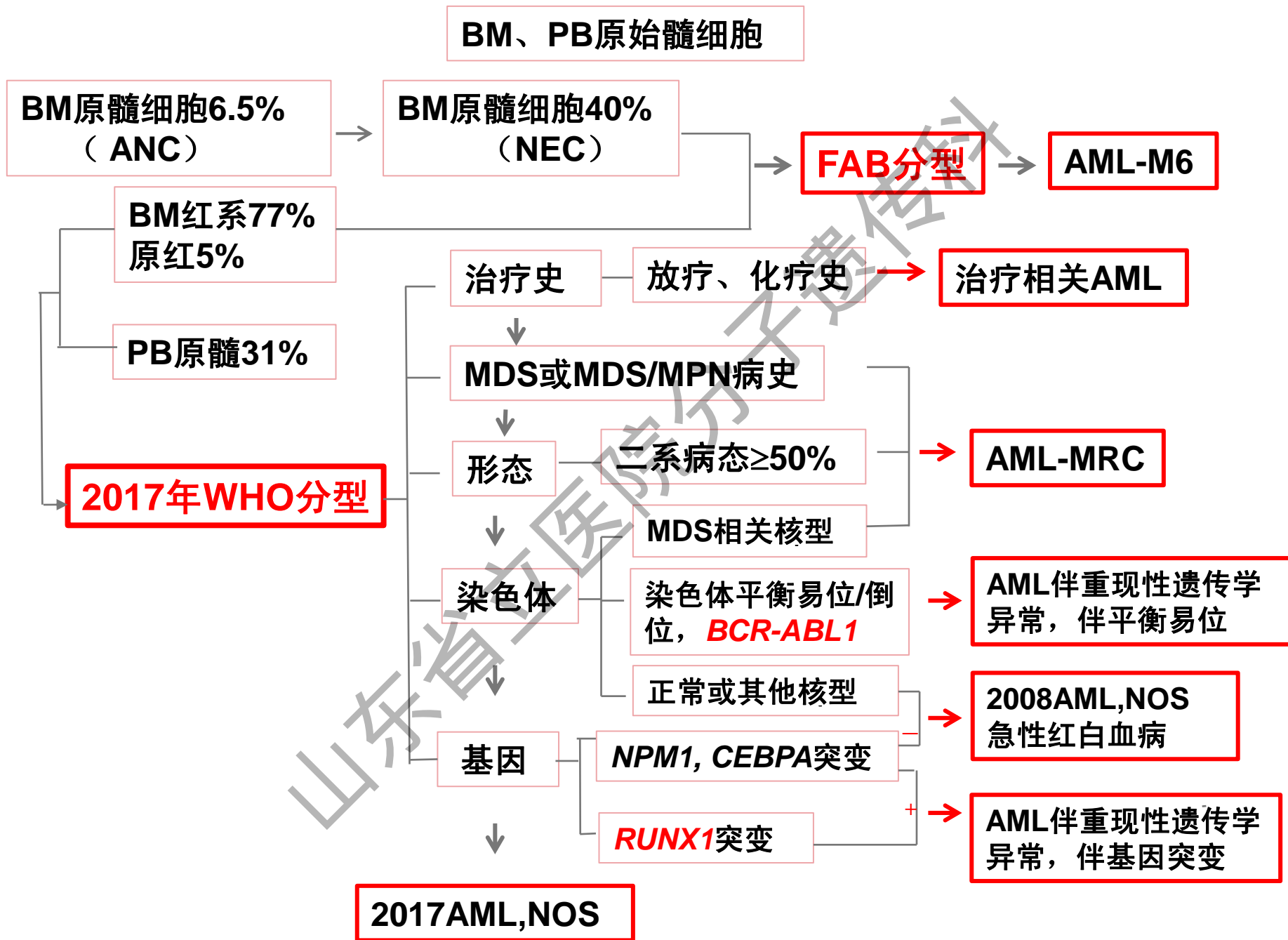
SETBP1、ASXL1、TET2、KRAS和 RUNX1突变；

送检标本中检测到以下基因突变：

- 1) TET2 基因编码序列发现 V1417F 和 Q1603X 突变。V1417F 突变在 MPN 中报道过，功能预测此突变很可能影响蛋白功能，癌症数据库显示 Q1603X 突变在血液系统肿瘤患者中检测到。2) TET2 基因突变主要见于 AML 患者，在 CML、MDS、MPN 及淋巴瘤患者中亦存在，目前 TET2 基因突变在 CMML 中是预后较好的指标，而在 MDS/MPN、继发性 AML 中预后不良。
- 1) KRAS 基因编码序列发现 A146V 突变，此突变在 CML 中报道过，功能预测此突变很可能影响蛋白功能。2) RAS 突变尚不足以成为 AML 中的独立预后因素，但是最近的研究提示，对于携带 RAS 突变的 AML 患者，在缓解后使用高剂量的阿糖胞苷进行巩固治疗可能是有益的。
- 1) RUNX1 基因编码序列发现 S291fs 突变，癌症数据库显示此突变在血液系统肿瘤患者中检测到。2) RUNX1 突变主要见于髓系肿瘤患者，尤其多见于 AML 患者。

此病例如何分析和诊断？

山东省立医院分子遗传科



Acute Myeloid Leukaemia and related precursor neoplasms

Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities

Introduction

Acute myeloid leukaemia with balanced translocations/inversions

AML with t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11

Acute promyelocytic leukaemia with PML-RARA ▲

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A-MLLT3 ▲

AML with t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 ▲

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.1); RBM15-MKL1 ▲

AML with BCR-ABL1

AML with gene mutations

AML with mutated NPM1

AML with biallelic mutation of CEBPA

AML with mutated RUNX1

Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

Acute myeloid leukaemia, not otherwise specified

Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation

Acute myeloid leukaemia without maturation

Acute myeloid leukaemia with maturation

Acute myelomonocytic leukaemia

Acute monoblastic and monocytic leukaemia

Pure erythroid leukaemia

Acute megakaryoblastic leukaemia

Acute basophilic leukaemia

Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations associated with Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome

Myeloid leukaemia associated with Down syndrome

复习：

2017年WHO分型方案AML及其前体细胞肿瘤（6）

- 治疗相关的AML (t-AML)
- 伴骨髓增生异常相关改变的AML (AML-MRC)
 - 形态病态造血；MDS或MDS-MPN病史；MDS相关核型
- 伴重现性遗传学异常AML
 - AML伴平衡易位/倒位：7种常见平衡易位；BCR-ABL1
 - AML伴基因突变：NPM1, CEBPA双等位基因, RUNX1
- AML, NOS (9)：不是以上3种亚型；PEL (参考文献2)
- 髓肉瘤
- Down综合征相关的髓系增生

2017WHO分型方案:

**AML伴重现性遗传学异常,
伴*RUNX1*基因突变阳性**

山东省立医院分子遗传科

AML及其前体细胞肿瘤的诊断程序的注意事项

1. 形态学:

- 形态学计数BM和PB原始细胞数量，是诊断AML的唯一标准；
- 能够确定大多数白血病细胞的系列来源、分化程度
- 原始细胞低比值的时候，注意
 - 骨髓稀释、骨纤：外周血；参考骨髓切片原始细胞计数；重新穿刺
 - 部分伴细胞遗传学重现性异常的病例（4种）
- 确定AML-MRC亚型：判定病态造血是否达到诊断标准

2. 免疫标记检查

- 协助形态确认白血病细胞系列的来源
- 帮助确定白血病系列来源：形态学无分化特征、形态不典型的AL、混合系列等

3. 遗传学（细胞遗传和分子遗传学）

- **AML伴重现性遗传学异常：某些原始细胞低比例病例**
 - AML伴染色体平衡易位/倒位；融合基因（包括**BCR-ABL1**融合基因）
 - AML伴基因突变：**NPM1, CEBPA, RUNX1**突变
- **AML-MRC：复杂核型、MDS相关核型**

强烈提示AML及前体细胞肿瘤的不同的预后结局、生存时间，提示病情的变化

Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)

Unbalanced abnormalities

Loss of chromosome 7 or del(7q)
del(5q) or t(5q)
Isochromosome 17q or t(17p)
Loss of chromosome 13 or del(13q)
del(11q)
del(12p) or t(12p)
idic(X)(q13)

Balanced abnormalities

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)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

4. 临床信息

要求具有一定的血液病临床知识，重视临床病史、治疗史的问询和临床表现观察，对AML及其前体细胞肿瘤的诊断、鉴别诊断有重要意义。

AML和其他血液系统疾病诊断工作面临的挑战和机遇

- 打好形态学基础，并善于应用多种技术手段，充实和扩展形态学的认知，对形态学工作即是机遇也是挑战；
- 构建完整的血液病诊断体系，对诊断和鉴别诊断血液系统疾病至关重要；
- 提高临床思维能力，学会循证、善于积累、总结，进一步提高对疾病的诊断和认知水平。

病例分享到这里，谢谢大家！

山东省立医院分子遗传科