

MIPSS70-plus 预后积分系统评估中国原发性骨髓纤维化患者预后的评价

严欣 李冰 秦铁军 曲士强 潘丽娟 吴君颖 刘丹 肖志坚 徐泽锋

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:徐泽锋,Email: gbxzf@163.com

【摘要】 目的 评价 MIPSS70-plus 预后积分系统对中国原发性骨髓纤维化(PMF)患者的预后评估价值。方法 回顾性分析 113 例 PMF 患者的临床资料,应用 Log-rank 和 COX 回归模型进行预后相关因素分析;应用似然比检验比较 MIPSS70-plus 和动态国际预后积分系统(DIPSS)的预后评估效能。结果 113 例 PMF 患者中男 71 例,女 42 例,中位年龄 55(20~70)岁。依据 MIPSS70-plus 染色体核型分组标准,染色体核型预后良好组 90 例(79.6%),预后不良组 23 例(20.4%)。二代测序基因突变检测结果示,JAK2V617F 突变 63 例(55.8%),CALR 外显子 9 突变 20 例(17.7%)(其中 1 型 CALR 突变 15 例,2 型 CALR 突变 5 例),MPLW515 突变 5 例(4.4%),25 例(22.1%)未检测到 JAK2、MPL 和 CALR 基因突变(三阴性)。高分子风险(HMR)突变检出率依次为 ASXL1 突变 44 例(38.9%)、SRSF2 突变 8 例(7.1%)、IDH1/2 突变 5 例(4.4%)、EZH2 突变 4 例(3.5%);51 例患者(45.1%)有 1 种以上高危基因突变。MIPSS70-plus 预后积分低危组、中危组、高危组、极高危组分别为 28 例(26.7%)、20 例(19.0%)、41 例(39.0%)、16 例(15.3%),2 年预期总生存率分别为 100%、89.7%(95% CI 76.2%~100.0%)、64.8%(95% CI 47.0%~82.6%)、35.0%(95% CI 10.3%~59.7%)($P < 0.001$)。MIPSS70-plus 的 $-2\log$ 似然比显著低于 DIPSS(86.355 对 95.990, $P = 0.001$),表明 MIPSS70-plus 较 DIPSS 有更准确的预后分组预测效能。结论 MIPSS70-plus 较 DIPSS 预后积分系统对中国 PMF 患者有更好的预后评估效能。

【关键词】 原发性骨髓纤维化; 染色体核型; 基因突变; 预后; 预后积分系统

基金项目: 国家自然科学基金(81870104、81530008);天津市自然科学基金重点项目(18JCZDJC34900);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-001);重大新药创制国家科技重大专项(2017ZX09304024)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.004

Evaluation of the prognostic value of MIPSS70-plus in Chinese patients with primary myelofibrosis

Yan Xin, Li Bing, Qin Tiejun, Qu Shiqiang, Pan Lijuan, Wu Junying, Liu Dan, Xiao Zhijian, Xu Zefeng

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xu Zefeng, Email: gbxzf@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the prognostic value of MIPSS70-plus in Chinese patients with primary myelofibrosis (PMF). **Methods** A total of 113 Chinese patients with PMF were retrospectively analyzed. The Kaplan-Meier method, Log-rank test, and Cox proportional hazard regression model were performed to evaluate the prognostic factors. The likelihood ratio test was used to evaluate the predictive power between MIPSS70-plus and DIPSS systems. **Results** The median age of the Chinese patients was 55 (range: 20 - 70) years, including 71 males and 42 females. According to the standard of MIPSS70-plus system, 99 patients (79.6%) had a favorable karyotype and 23 patients (20.4%) had an unfavorable karyotype. JAK2V617F in 55.8% ($n = 63$), CALR exon9 in 17.7% (including 15 CALR type 1 and 5 CALR type 2, $n = 20$), MPLW515 in 4.4% ($n = 5$), and triple negative (no detectable JAK2, MPL, and CALR mutations) in 22.1% of patients in our cohort were found by target-specific next-generation sequencing approach. At least one high-molecular risk mutations were presented in 45.1% ($n = 51$) of

patients, with ASXL1 in 38.9% ($n=44$), SRSF2 in 7.1% ($n=8$), IDH1/2 in 4.4% ($n=5$), and EZH2 in 3.5% ($n=4$) of patients. A total of 28 patients (26.7%) were in low risk, 20 (19.0%) in intermediate risk, 41 (39.0%) in high risk, and 16 (15.3%) in very-high risk categories, which were delineated for the MIPSS70-plus model. A 2-year OS was 100% in low risk, 89.7% (95% CI 76.2% - 100.0%) in intermediate risk, 64.8% (95% CI 47.0% - 82.6%) in high risk, and 35.0% (95% CI 10.3% - 59.7%) in very-high risk categories, which had a significant difference ($P < 0.001$). A significantly higher predictive power for survival of the MIPSS70-plus group was observed compared with the DIPSS group ($P = 0.001$, -2 log-likelihood ratios of 86.355 vs 95.990 for the MIPSS70-plus and DIPSS systems, respectively).

Conclusion The MIPSS70-plus had significantly higher predictive power than the DIPSS.

【Key words】 Primary myelofibrosis; Karyotype; Gene mutation; Prognosis; Prognostic scoring system

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870104, 81470297); Natural Science Foundation of Tianjin (18JCZDJC34900); Medical and Healthy Science Innovative Program of Chinese Academy of Medical Sciences (2016-I2M-1-001); National Project For Essential Drug Research and Development (2017ZX09304024)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.004

原发性骨髓纤维化(PMF)是一种Ph染色体阴性的骨髓增殖性肿瘤(MPN),不同预后危度患者的预后差异较大。目前在临床上用于PMF患者的预后系统主要包括国际预后积分系统(IPSS)^[1]和动态国际预后积分系统(DIPSS)^[2]。IPSS适合初诊患者,DIPSS则适合患者病程中任一时点的预后判定。近年,随着对PMF细胞遗传学和基因突变谱系的阐释,有关细胞遗传学和基因突变的预后意义进行了较多探讨。新近Guglielmelli等^[3]提出了包含细胞遗传学和基因突变特征的MIPSS70-plus (Mutation-Enhanced International Prognostic Score System plus for Transplantation-Age ≤ 70)预后积分系统,但其临床实际应用价值尚待进一步验证^[4]。本研究通过比较MIPSS70-plus和DIPSS预后积分系统对我国PMF患者的预后判断效能,评估MIPSS70-plus预后积分系统是否适用于我国PMF患者。

病例与方法

1. 病例:2015年2月至2019年9月在我院就诊且具有完整临床资料、可供分析的细胞遗传学和二代测序基因突变结果的113例PMF患者纳入研究,其中包括110例明显纤维化期PMF(overt fibrotic PMF),3例纤维化前期PMF(pre fibrotic PMF)。所有PMF患者均符合WHO 2016诊断标准^[4]。

2. 研究参数:①患者性别、年龄等一般资料;②症状、体征及红细胞和血小板输注依赖情况等临床表现;③患者进行二代测序基因突变检测时的血细胞计数和分类计数、骨髓穿刺涂片和外周血涂片细胞形态学检查、骨髓活检组织切片病理学检查、

染色体核型分析等。

3. 染色体核型分析:短期培养法常规制备染色体标本,采用R显带法分析核型,并根据《人体细胞遗传学国际命名体制(ISCN2016)》进行核型描述。至少3个中期分裂象出现同一染色体缺失、至少2个中期分裂象出现同一染色体获得或同一结构异常判定为克隆性异常核型。

4. 基因突变分析:取患者骨髓,分离单个核细胞,常规提取DNA并制备DNA全基因组文库。使用PCR引物扩增目的基因组(137个血液肿瘤相关基因),将目标区域DNA富集后,采用Ion Torrent测序平台进行测序。等位基因突变频率(VAF) $\geq 2\%$ 的基因突变纳入分析,所有检测出的外显子区通过千人基因组计划、COSMIC(癌症中的体细胞突变目录)及Polymorphism Phenotyping 2 (PolyPhen-2)数据库筛选出致病基因。具体方法参见文献[5]。

5. 预后评估:采用DIPSS和MIPSS70-plus预后积分系统对所有患者分别进行预后分组评估。DIPSS预后积分^[2]:年龄 > 65 岁、WBC $\geq 25 \times 10^9/L$ 、有体质性症状(确诊PMF前1年内体重下降10%、不能解释的发热、重度盗汗持续超过1个月)、外周血原始细胞比例 $\geq 1\%$ 赋值1分,HGB < 100 g/L赋值2分。低危组:0分;中危-1组:1~2分;中危-2组:3~4分;高危组: ≥ 5 分。MIPSS70-plus^[3]预后积分:HGB < 100 g/L、体质性症状、外周血原始细胞比例 $\geq 2\%$ 、1个高分子风险(HMR,包括ASXL1、SRSF2、EZH2或IDH1/2)突变赋值1分,缺少1型CALR突变、 ≥ 2 个HMR突变赋值2分,预后不良染色体核型(预后良好:正常染色体核型或单独20q-、13q-、+9、-Y,包括-Y的单独的性染色体异常和单独1号

染色体易位;预后不良:预后良好染色体核型以外的其他异常核型)赋值3分。低危组:0~2分;中危组:3分;高危组:4~6分;极高危组: ≥ 7 分。

6. 治疗方案:共108例(95.6%)患者可追踪到治疗方案,其中32例(29.6%)接受芦可替尼或以芦可替尼为基础的联合治疗,其他患者治疗药物包括促造血药物(糖皮质激素、雄激素及类似物、促红细胞生成素)、免疫调节剂(沙利度胺或来那度胺)和降细胞治疗药物(羟基脲或干扰素),无异基因造血干细胞移植病例。

7. 随访:所有病历随访至2019年12月31日,随访资料来源于住院/门诊病历及电话随访记录。总生存(OS)时间按患者在我院首次进行二代测序基因突变检测DNA样本留取时间至死亡或随访截止日期计算。

8. 统计学处理:应用SPSS22.0统计软件包进行分析。生存分析采用Kaplan-Meier法,单因素分析采用Log-rank检验,多因素分析采用Cox等比例风险模型。采用似然比检验比较DIPSS和MIPSS70-plus预后积分系统的预测价值。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者临床和实验室特征:113例PMF患者中男71例,女42例,中位年龄55(20~70)岁。纳入研究时血常规:HGB 95(34~171)g/L, WBC 8.99(0.90~123.27) $\times 10^9$ /L, PLT 176(6~1314) $\times 10^9$ /L;乳酸脱氢酶(LDH)571.4(96.8~3362.0)U/L。26例(22.8%)外周血原始细胞 $\geq 2\%$, 41例(36.3%)伴有体质性症状,81例(71.7%)患者伴脾脏肿大,红细胞输注依赖(包括目前需要通过红细胞输注治疗的症状性贫血患者以及有输血史的贫血患者)35例(31.0%)。

依据MIPSS70-plus染色体核型分组标准,染色体核型预后良好组90例(79.6%),预后不良组23例(20.4%)。二代测序基因突变检测结果示,JAK2V617F突变63例(55.8%),CALR外显子9突变20例(17.7%)(其中1型CALR突变15例,2型CALR突变5例),MPLW515突变5例(4.4%),25例(22.1%)未检测到JAK2、MPL和CALR基因突变(三阴性);HMR突变检出率依次为:ASXL1突变44例(38.9%),SRSF2突变8例(7.1%),IDH1/2突变5例(4.4%),EZH2突变4例(3.5%)。51例患者(45.1%)有1种以上高危基因突变,其中1种高危基

因突变患者41例(36.3%), ≥ 2 种高危基因突变患者10例(8.8%)。

2. PMF患者生存预后因素分析:截至随访日期,113例患者存活79例,死亡26例,失访8例,中位随访时间18(1~58)个月,共105例患者纳入生存分析。

单因素分析显示:HGB < 100 g/L($P < 0.001$)、PLT $< 100 \times 10^9$ /L($P = 0.001$)、外周血原始细胞比例 $\geq 2\%$ ($P < 0.001$)、红细胞输注依赖($P = 0.004$)、预后不良染色体核型($P < 0.001$)、缺少1型CALR突变($P = 0.036$)为影响OS的预后不良因素。多因素分析显示:HGB < 100 g/L($HR = 5.570$, 95% CI 1.867~16.612, $P = 0.002$)和MIPSS70-plus预后不良染色体核型($HR = 3.004$, 95% CI 1.336~6.754, $P = 0.008$)是影响OS的独立不良预后因素。

3. 不同DIPSS预后分组PMF患者的生存分析:按照DIPSS预后积分系统进行分组,本研究纳入生存分析的105例PMF患者分为低危组27例(25.7%)、中危-1组34例(32.4%)、中危-2组42例(40.0%)、高危组2例(1.9%),2年预期OS率分别为100%、71.8%(95% CI 52.8%~90.8%)、58.2%(95% CI 41.9%~74.5%)、100%($P = 0.002$)(图1)。虽然OS率差异有统计学意义,但高危组仅有2例患者,与低危组2年预期OS率无差异;中危-1组和中危-2组间OS差异无统计学意义($P = 0.229$)。

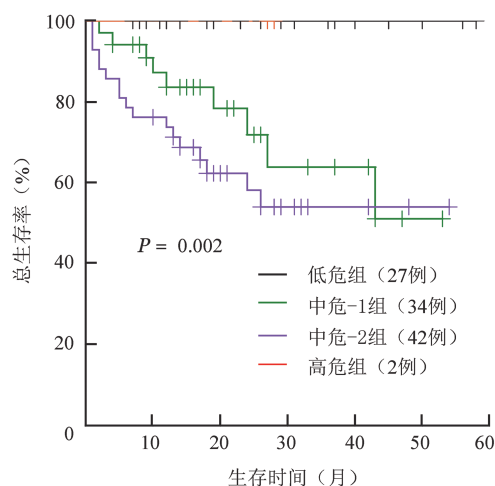


图1 105例完成随访原发性骨髓纤维化患者动态国际预后积分系统(DIPSS)预后分组生存曲线

4. 不同MIPSS70-plus预后分组PMF患者的生存分析:按照MIPSS70-plus预后积分系统进行分组,本研究纳入生存分析的105例PMF患者分为低危组28例(26.7%)、中危组20例(19.0%)、高危组

41例(39.0%)、极高危组16例(15.3%),2年预期OS率分别为100%、89.7%(95%CI 76.2%~100.0%)、64.8%(95%CI 47.0%~82.6%)、35.0%(95%CI 10.3%~59.7%)($P < 0.001$)(图2)。

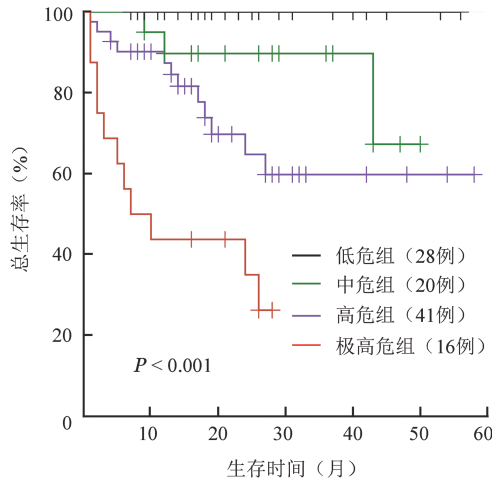


图2 105例完成随访原发性骨髓纤维化患者MIPSS70-plus预后分组生存曲线

5. MIPSS70-plus与DIPSS预后积分系统比较分析:通过似然比对MIPSS70-plus和DIPSS两种预后积分系统进行比较,MIPSS70-plus的-2log似然比显著低于DIPSS(86.355对95.990, $P = 0.001$),显示MIPSS70-plus较DIPSS有更准确的预后分组预测能力。

比较DIPSS和MIPSS70-plus预后积分系统分组重叠情况,有23例DIPSS较低危组(低危/中危-1组)患者被归入MIPSS70-plus较高危组(高危/极高危组),其中位生存时间为27.0(95%CI 21.2~32.8)个月,显著短于其他DIPSS较低危组患者(中位生存时间未达到, $P = 0.002$),表明这些患者更适合被归入MIPSS70-plus较高危组(表1)。7例DIPSS较高危组(中危-2组)患者被归入MIPSS70-plus较低危组(低危/中危组)。上述结果表明MIPSS70-plus预后积分系统相较于DIPSS预后积分系统能更准确地识别较高危PMF患者。

6. MIPSS70-plus预后积分系统对接受不同治疗PMF患者的生存分析:接受芦可替尼或以芦可替尼为基础的联合治疗的PMF患者共32例。应用MIPSS70-plus预后积分系统进行预后分组,低危组、中危组、高危组、极高危组患者分别为7例(21.9%)、9例(28.1%)、14例(43.7%)和2例(6.3%),2年预期OS率分别为100%、100%、88.9%(95%CI 78.4%~100%)、50%(95%CI 14.6%~

85.4%)($P = 0.05$)(图3)。因该组患者例数较少且中位随访时间仅为19(2~48)个月,低危组和中危组未观察到死亡患者。

应用MIPSS70-plus预后积分系统对接受传统方案(促造血药物、免疫调节剂/降细胞治疗药物)治疗的73例PMF患者进行分组,低危组、中危组、高危组、极高危组分别为21例(28.8%)、11例(15.1%)、27例(36.9%)、14例(19.2%),2年预期OS率分别为100%、80.8%(95%CI 68.6%~93%)、53.5%(95%CI 42%~65%)、32.1%(95%CI 18.5%~45.7%)($P < 0.001$)(图4)。

表1 113例原发性骨髓纤维化患者MIPSS70-plus预后分组与DIPSS预后分组结果[例(%)]

DIPSS分组	MIPSS70-plus分组			
	低危组 (29例)	中危组 (20例)	高危组 (46例)	极高危组 (18例)
DIPSS低危组	20(69.0)	5(25.0)	2(4.3)	0(0)
DIPSS中危-1组	7(24.1)	10(50.0)	17(37.0)	4(22.2)
DIPSS中危-2组	2(6.9)	5(25.0)	26(56.5)	12(66.7)
DIPSS高危组	0(0)	0(0)	1(2.2)	2(11.1)

注: DIPSS: 动态国际预后积分系统; MIPSS70-plus: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System plus for Transplantation-Age≤70

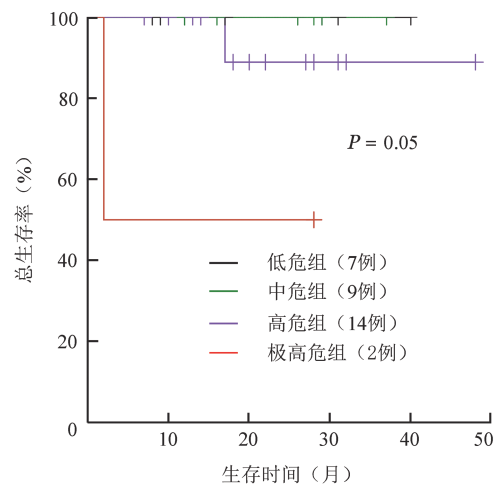


图3 32例接受芦可替尼治疗原发性骨髓纤维化患者MIPSS70-plus预后分组生存曲线

讨论

应用于PMF患者的DIPSS积分系统预后因素主要包括年龄、体质性症状、HGB水平、WBC水平和外周血原始细胞比例等易获取的简单指标,且DIPSS适合于患者病程中任一时点的预后判定,因此DIPSS被临床广泛用于PMF患者的预后判

断^[2]。但是,我们既往通过对 642 例中国 PMF 患者的预后研究表明,仅有约 1% 的患者被归入到 DIPSS 高危组,DIPSS 不能准确地鉴别出我国高危 PMF 患者^[6]。

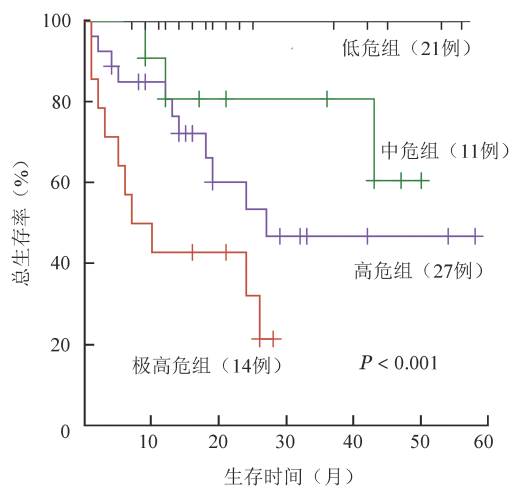


图4 73例接受传统方案治疗原发性骨髓纤维化患者MIPSS70-plus预后分组生存曲线

既往多项研究表明,一些不良染色体核型是PMF的独立不良预后因素;在这些研究的基础上,2011年国际上提出了以DIPSS为基础,增加不良染色体核型、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 和需要红细胞输注为预后因素的DIPSS-plus预后积分系统^[7]。2014年本中心的研究结果不仅证实了在中国PMF患者中,DIPSS-plus较DIPSS有更好的预测价值^[8],还发现中国PMF患者的细胞遗传学特征有别于欧美国家PMF患者^[9]。2018年Tefferi等^[10]进一步通过对1002例PMF患者的染色体核型与预后的研究,发现正常染色体核型或单独 $20q-$ 、 $13q-$ 、 $+9$ 、 $-Y$,包括 $-Y$ 的单独的性染色体异常和单独1号染色体易位是PMF患者的良好预后核型,并将其他染色体核型进一步分为不良预后核型和极高危(very high risk, VHR)染色体核型,进而提出了PMF患者修订的细胞遗传学危险分层。这一研究结果不仅阐明了染色体核型在PMF患者中的精准预后价值,还证实了染色体核型是独立于其他血液学参数和基因突变的预后因素。

近年来,随着对PMF基因突变谱系研究的深入,JAK2、CALR和MPL驱动基因突变不仅对PMF患者的诊断有重要作用,相关驱动基因突变对PMF的预后意义也得到证实。意大利一个研究组将JAK2、CALR和MPL基因突变与IPSS预后参数结合,提出了一个新的PMF预后积分系统对患者的

预后评估效能高于IPSS^[11]。2016年本中心对我国402例PMF患者的研究)亦证实JAK2、MPL和CALR基因突变类型是独立的预后因素(其中1型CALR突变是预后良好因素)并提出了包含上述驱动基因突变指标的DIPSS-Chinese分子预后积分系统,该系统有更好的预后评估能力^[12-13]。

随着二代测序技术应用的普及,越来越多的PMF预后相关基因被发现。有研究表明,约80%的PMF患者除了有驱动基因突变以外,还伴有其他髓系肿瘤相关基因突变(ASXL1、TET2、EZH2、SRSF2、DNMT3A、U2AF1和IDH1/IDH2等)^[14]。多项研究进一步表明ASXL1、SRSF2、EZH2和IDH1/IDH2突变是HMR突变^[15-16]。Guglielmelli等^[16]发现HMR数目是欧美PMF患者OS及无白血病生存的不良预后因素。在此基础上,Guglielmelli等^[3]提出了包含临床特征、细胞遗传学特征(不良预后染色体核型)和分子生物学特征(是否1型CALR突变和HMR数目)的MIPSS70-plus预后积分系统。

本研究中,中国PMF患者HMR突变检出率为45.1%,高于欧美PMF患者(31.1%)^[16]。本组患者最常见的HMR突变为ASXL1(38.9%),高于Vannucchi等^[15]报道的欧美白种人突变检出率(21.7%),与Gill等^[17]报道的我国香港人群ASXL1突变检出率(35.7%)相似,表明可能与种族遗传背景不同有关。本研究结果表明,DIPSS预后积分系统不能准确鉴别出较高危PMF患者;而增加了细胞遗传学特征(不良预后染色体核型)和分子生物学特征(是否1型CALR突变和HMR数目)的MIPSS70-plus预后积分系统对我国PMF患者有更准确的预后评估能力,能早期鉴别出较高危PMF患者。

PMF的治疗策略主要依据患者的预后分组来加以制定,低危和中危-1患者如果没有明显临床症状可以仅观察、监测病情变化;JAK抑制剂可作为有脾肿大的中危和高危患者的一线治疗,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一可能治愈PMF的治疗方法,可用于高危和中危-2患者^[18-20]。在本研究中有23例DIPSS较低危组(低危/中危-1组)患者被归入MIPSS70-plus较高危组(高危/极高危组),这些患者宜及早选择allo-HSCT或JAK抑制剂治疗。因此,MIPSS70-plus预后积分系统有利于较高危PMF患者尽早地采取更积极的治疗策略(allo-HSCT或JAK抑制剂),使患者有更好的临床获益。

本研究结果初步显示 MIPSS70-plus 较 DIPSS 预后积分系统对我国 PMF 患者有更准确的预后评估价值,有利于早期发现较高危 PMF 患者并给予更积极的干预措施。本研究为单中心回顾性研究,上述结果尚待多中心扩大样本量的长期随访研究进一步证实。

参考文献

- [1] Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment[J]. *Blood*, 2009, 113(13): 2895-2901. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170449.
- [2] Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG- MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment) [J]. *Blood*, 2010, 115(9): 1703-1708. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837.
- [3] Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 310-318. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.4886.
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.001.
- [5] Li B, Gale RP, Xu Z, et al. Non-driver mutations in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):99. DOI: 10.1186/s13045-017-0472-5.
- [6] Xu Z, Gale RP, Zhang Y, et al. Unique features of primary myelofibrosis in Chinese [J]. *Blood*, 2012, 119(11): 2469-2473. DOI: 10.1182/blood-2011-11-389866.
- [7] Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognosis Scoring System for primary myelofibrosis that incorporate prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4): 392-397. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
- [8] 李冰, 徐俊卿, 徐泽锋, 等. 细胞遗传学指标在439例原发性骨髓纤维化患者预后评估中的价值[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 990-994. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.008.
- [9] Li B, Xu JQ, Li CW, et al. Cytogenetic studies and their prognostic contribution in 565 Chinese patients with primary myelofibrosis [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(11): 1043-1046. DOI: 10.1002/ajh.23824.
- [10] Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients [J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1189-1199. DOI: 10.1038/s41375-018-0018-z.
- [11] Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis [J]. *Blood*, 2014, 124(7): 1062-1069. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578435.
- [12] Li B, Xu J, Wang J, et al. Calreticulin mutations in Chinese with primary myelofibrosis [J]. *Haematologica*, 2014, 99(11): 1697-1700. DOI: 10.3324/haematol.2014.109249.
- [13] 徐泽锋, 李冰, 刘晋琴, 等. JAK2、MPL 和 CALR 基因突变在中国原发性骨髓纤维化患者中的预后意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(7): 576-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.007.
- [14] Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis [J]. *Blood Adv*, 2016, 1(2): 105-111. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000208.
- [15] Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis [J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1861-1869. DOI: 10.1038/leu.2013.119.
- [16] Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9): 1804-1810. DOI: 10.1038/leu.2014.76.
- [17] Gill H, IP HW, Yim R, et al. Next-generation sequencing with a 54-gene panel identified unique mutational profile and prognostic markers in Chinese patients with myelofibrosis [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(4): 869-879. DOI: 10.1007/s00277-018-3563-7.
- [18] Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet [J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1057-1069. DOI: 10.1038/s41375-018-0077-1.
- [19] Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis [J]. *Blood*, 2015, 125(21): 3347-3350. DOI: 10.1182/blood-2014-10-608315.
- [20] Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group [J]. *Leukemia*, 2015, 29(11): 2126-2133. DOI: 10.1038/leu.2015.233.

(收稿日期:2020-10-20)

(本文编辑:徐茂强)