

早期或纤维化前原发性骨髓纤维化与原发 性血小板增多症鉴别的研究进展

白雪¹ 赵一帆¹ 冯志金¹ 苏永忠¹ 陶红芳¹

[关键词] 早期或纤维化前原发性骨髓纤维化;原发性血小板增多症;核因子 E2;慢性炎症;巨核细胞

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.03.016

[中图分类号] R551.3 [文献标志码] A

Prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia: clinical, laboratory, morphological, inflammatory status, molecular, prognostic and therapeutic comparisons

Summary The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloproliferative neoplasms defines 2 stages of primary myelofibrosis (PMF): the prefibrotic/early (pre-PMF) phase and the overt fibrotic (overt PMF) phase. Pre-PMF mimicks essential thrombocythemia (ET) in clinical presentation and routine laboratory examination, but shows higher rates of progression to overt-PMF, leukemic evolution and shorter overall survival comparing with ET. Thus, it is critical to distinguish pre-PMF from ET for both prognostic implications and therapeutic decisions. The current review provides an overview on how to diagnose and treat pre-PMF comparing with ET, according to clinical and laboratory parameters, bone marrow morphological changes, inflammatory status and gene mutation, with the aim of preventing the progress of the disease and improving the prognosis.

Key words early/prefibrotic primary myelofibrosis; essential thrombocythemia; NF-E2; chronic inflammation; megakaryocyte

骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplasms, MPN) 是起源于异常克隆性增殖的造血干细胞、以髓系一系或多系过度增殖为主要特征的一组疾病。原发性血小板增多症 (essential thrombocythemia, ET) 与原发性骨髓纤维化 (primary myelofibrosis, PMF) 同属于 BCR-ABL 融合基因阴性的 MPN。2016 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 将 PMF 分为 2 个阶段: 早期或纤维化前原发性骨髓纤维化 (early/prefibrotic primary myelofibrosis, pre-PMF) 和骨髓纤维化明显期 (overt primary myelofibrosis, overt-PMF)。依据 2016 年 WHO 对 pre-PMF 的诊断标准, 诸多研究对既往诊断为 ET 的患者重新进行骨髓评估, 发现 14%~18% 的 pre-PMF 被误诊为 ET^[1-4], 且预后分析结果表明 pre-PMF 与 ET 预后差异较大^[2,5-6]。基于近年来对 pre-PMF 与 ET 的回顾性研究成果, 本文就二者在临床及实验室指标、骨髓细胞形态学、炎症负荷、基因突变、预后方面的差异性 & 近年来 pre-PMF 治疗进展作如下综述。

1 临床特征及预后差异

MPN 研究和治疗国际工作组 (international

working group for MPN research and treatment, IWG-MRT) 2011 年的一项大型多中心研究对 1104 例初步诊断为 ET 患者的骨髓片重新进行审查, 其中 180 例 (16%) 患者被修正诊断为 pre-PMF^[2]。其研究显示: 与 ET 患者比较, pre-PMF 患者具有更高的血小板及白细胞计数 (WBC), 更低的血红蛋白 (Hb) 水平, 更高的乳酸脱氢酶 (LDH) 水平以及更高的脾肿大发生率, 而 2 组患者年龄及性别分布相似, 血栓事件发生率的差异无统计学意义^[2]。基于上述临床及实验室特征, Schalling 等^[7] 提出了一种逻辑回归模型, 该模型在 Carobbio 等^[8] 的研究基础上加入脾大这一变量 (其他变量包括 Hb, WBC 及 LDH), 得出一种当计算值大于 0.438 时即可诊断为 pre-PMF 的算法 (其灵敏度近似于特异度), 并指出 LDH 是区分 pre-PMF 与 ET 患者最有价值的实验室指标。该算法若能在大样本的前瞻性试验中得到验证, 将更好的协助临床医师早期、客观的识别 pre-PMF 并行干预措施, 改善疾病预后。2016 年 WHO 修订的 pre-PMF 诊断标准中也将 WBC 增多、LDH 增高及脾大作为次要诊断标准^[9]。IWG-MRT 研究显示, pre-PMF 和 ET 患者 10 年进展为 overt-PMF 的发生率分别为 12.3% 和 0.8%, 15 年进展为 overt-PMF 的发生率分别为 16.9% 和 9.3%; 10 年

¹ 汕头大学医学院第一附属医院血液内科 (广东汕头, 515041)

通信作者: 陶红芳, E-mail: taohongfangchn@163.com

白血病转化率分别为 5.8% 和 0.7%, 15 年白血病转化率分别为 11.7% 和 2.1%; 10 年生存率分别为 76% 和 89%, 15 年生存率分别为 59% 和 80%^[2]。Gisslinger^[1] 团队也发现, pre-PMF 患者总体生存期较 ET 明显缩短, 而与真性红细胞增多症相近^[10]。鉴于 pre-PMF 与 ET 具有截然不同的预后, 进一步的骨髓细胞形态学检查、分子生物学等检测及确诊后进行精确地分层治疗显得尤为重要。

2 骨髓细胞形态学表现的差异性

骨髓细胞学检查是正确诊断 pre-PMF 与 ET 的重要手段。WHO 2016 年对 pre-PMF 骨髓形态学诊断标准包括: 可见巨核细胞增殖和异型性(主要为云雾状或气球状细胞核及巨核细胞聚集成簇), 伴有年龄调整后的骨髓增生程度增高、粒细胞增生且常有红系造血减低, 嗜银染色下骨髓纤维化分级常为 0 或 1 级^[9], 其中巨核细胞异型性显著及骨髓增生程度明显增高是与 ET 相区别最主要的特征^[11]。

Gong 等^[12] 研究发现, 中国 pre-PMF 患者更容易出现粒细胞增多, 较少出现气球状巨核细胞、巨大的鹿角形巨核细胞、伴细胞核的不典型增生及核深染的巨核细胞, 这与 Brousseau 等^[13] 报道的 pre-PMF 巨核细胞主要的形态学改变有所不同。还有学者研究了基因突变与骨髓细胞形态学改变的关系, 发现与 JAK2 V617F 突变阴性的 ET 相比, JAK2 V617F 突变阳性的 ET 患者骨髓标本中鹿角核的巨核细胞检出率较高; 与 CALR 突变阴性的 PMF 相比, CALR 突变阳性的 PMF 中云雾状核的巨核细胞检出率较高^[14]。

核因子 E2 (nuclear factor-erythroid2, NF-E2) 是一种造血转录因子, 属于碱性亮氨酸拉链家族, 对血小板的形成和红系造血的调控至关重要^[15]。不少研究表明 NF-E2 基因在 PMF 中发生突变或其转录产物过表达^[16-18]。Aumann 等^[19] 对 MPN 患者骨髓活检组织行 NF-E2 免疫组织化学染色后发现, pre-PMF 组患者红细胞核 NF-E2 染色比例在诊断时已明显高于 ET 组并且这一比例在随访期间保持稳定, 提出红细胞核 NF-E2 染色比例 > 20% 可作为 pre-PMF 的辅助诊断。鉴于该病理检查方法避免了不同病理医师由于主观判断差异带来对疾病的误诊, 今后将有望应用于临床并在一定程度上协助病理医师对二者的鉴别。

3 慢性炎症在克隆演变中的驱动差异性

Hasselbalch^[20] 认为, 慢性炎症反应可上调 NF-E2 的表达, 过表达的 NF-E2 与抗氧化基因核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid2 related factor 2, Nrf2) 的失衡引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度积累, 促进了白细胞、血小板的活化, 活化的白细胞和血小板进一步产生

更多的炎症产物, 这种持续存在的慢性炎症引发了慢性氧化应激的恶性循环, 引发 DNA 损伤和基因组的不稳定最终导致骨髓纤维化和白血病转化的 MPN 克隆性演变。该假说将 MPN 患者体内慢性炎症状态与 NF-E2 相关联, 提出慢性炎症可能作为 MPN 克隆演变的触发和驱动因素。意味着 NF-E2 过表达的 pre-PMF 患者体内可能存在更高的炎症水平, 这与一些研究发现 PMF 或 pre-PMF 较 ET 患者外周血炎症细胞因子升高更为明显似乎是一致的^[21-24]。

目前, 有关 pre-PMF 与 ET 骨髓中炎症状态的评估, 尤其是除巨核细胞之外的炎症背景细胞的研究尚未见有报道, 联合检测二者外周血各细胞因子水平, 可能为今后的研究提供一个新的方向。

4 基因突变定性及定量的差异性

二代基因测序的发展使基因组数据的获得成为了可能, 结合相关临床数据, 可为 MPN 患者的个体化预后评估提供依据。近期, Grinfeld 等^[25] 提出了一个 MPN 的基因组学分型, 依据 EZH2、IDH1、IDH2、ASXL1、PHF6、CUX1、ZRSR2、SRSF2、U2AF1、KRAS、NRAS、GNAS、CBL、RUNX1、STAG2、Chr7/7qLOH、Chr4qLOH 和 BCOR 共 18 种遗传学异常将 MPN 共分为 8 个亚型, 该分型与患者的骨髓纤维化转化、急性髓性白血病转化和总体生存期有很好的相关性, 可为下一步个体化治疗策略的实施奠定基础。

4.1 驱动基因及其负荷量

Hussein 等^[26] 在一项研究中指出, 在常规检查发现血小板升高, 骨髓病理提示纤维化 0 级或 1 级的初诊 BCR-ABL 融合基因阴性的 MPN 患者中, 当 JAK2 V617F 基因负荷量 > 50% 时, 应考虑 pre-PMF 可能性大。

与上述研究不同, Risum 等^[27] 和 Edahiro 等^[28] 对 pre-PMF 与 ET 基因突变的比较研究显示, pre-PMF 患者的 JAK2 V617F 等位基因的负荷量仅略高于 ET 患者, 差异无统计学意义。Edahiro 团队还分析了 ET 与 pre-PMF 的基因突变谱: 2 种疾病中 JAK2 V617F 基因的突变率分别为 52.9%、53.7%, CALR 突变率分别为 26.4%、15.4%, MPL 基因突变率分别为 6.9%、15.4%, 三阴性患者比例分别为 13.8%、15.4%^[28]。pre-PMF 患者 MPL 基因突变频率明显高于 ET 患者^[27-28], 且其突变谱较窄 (MPLW515L/K 为 100%)^[11]; 而 MPL 基因突变阳性的 2 组患者在骨髓纤维化程度、骨髓纤维化进展率、白血病转化率、总体生存期的差异无统计学意义^[11]。因此, Szuber 等^[11] 指出临床上部分 MPL 基因突变阳性的 ET 实质上是 pre-PMF, 这应当引起临床工作者的注意。此外, Hussein 等^[26] 发现 MPL515L 基因负荷

量在 pre-PMF 高于 ET。pre-PMF 的发病是否需要驱动基因的负荷量达到一定的阈值这种假说仍需今后更广泛的研究检验,上述不同的研究结果也可能是样本量及种族的差异性导致的。

4.2 伴随基因的改变

近年来,新的预后评分系统,如突变增强国际预后评分系统(Mutation Enhanced International Prognostic Score System, MIPSS70)、MIPSS70 2.0 版、基因启发预后评分系统(Genetically Inspired Prognostic Scoring System, GIPSS)也突出了基因突变在 PMF 预后中的作用,将伴有高危分子突变(high molecular risk mutation, HRM),如 ASXL1、EZH2、SRSF2、IDH1、IDH2 及 U2AF1 作为患者预后评估的重要参考因素^[29-30]。

Edahiro 等^[28]依据 2016 年 WHO 最新诊断标准,对既往诊断为 ET 的患者审查并二次诊断后发现,与真正的 ET 患者比较,pre-PMF 患者伴随更多的与预后相关的基因突变(ASXL1、EZH2、SRSF2、IDH1、IDH2)。与该研究类似,Skov 等^[31]对既往诊断为 ET 和 PMF 的患者重新诊断,对修正诊断为 pre-PMF 伴 LDH 值增高者进行全血基因谱的检测,发现 7 个标志基因(MPO、CEACAM8、CRISP3、Ms4A3、CEACAM6、HEGN 及 MMP8 基因)突变可作为 pre-PMF 的辅助诊断(其灵敏度为 100%,特异度为 89%)。目前对于伴随基因突变的检测,国际尚未形成共识,建议有条件的单位可以选择性的检测伴随基因突变尤其是预后相关基因,并结合临床危险因素为患者提供最有益的治疗。

5 治疗

5.1 ET 患者的治疗

ET 治疗的主要目标是预防血栓形成和出血事件的发生,具体治疗应参照原发性血小板增多症血栓国际预后积分^[32](International Prognostic Score of thrombosis in Essential Thrombocythemia, IPSET-thrombosis)制定个体化的治疗方案:非常低风险的 ET 患者可暂时密切观察病情变化,无需特殊治疗;低风险组建议使用低剂量阿司匹林(75~100 mg/d);高风险组患者推荐低剂量阿司匹林联合降细胞治疗,治疗的首选药物为羟基脲^[33];对于中危组降细胞治疗不是必须的。治疗过程中需注意药物不良反应,定期监测血常规变化,必要时调整药物剂量、予以止血及输血等处理以防出血事件的发生。另外,新药端粒酶抑制剂 Imetelstat 可使 89% 的 ET 患者达到血液学缓解,88% 的 JAK2 V617F 阳性者达到分子学缓解,CALR 和 MPL 的突变负荷也有 15%~66% 的降低,血液学及分子学缓解率均高于羟基脲、阿那格雷或干扰素 α (IFN- α)^[34]。

5.2 pre-PMF 患者的治疗

根据 PMF 的标准预后系统,如国际预后评分系统(International Prognostic Scoring System, IP-SS)对 pre-PMF 患者进行分组后发现,这些患者大多属于低危组,可暂给予密切观察、监测病情变化;中危组患者可予以对症治疗,但值得注意的是,IP-SS 对于评分为中危-1 和中危-2 组的 pre-PMF 患者并未显示出良好的预测价值^[1,35]。而 IPSET 评分对于 pre-PMF 患者的血栓形成风险分层仍然有良好的预测价值^[36]。虽然欧洲白血病网(European LeukemiaNet, ELN)关于 PMF 治疗的最新修订版建议中并未单独列出针对 pre-PMF 的治疗方案^[37],但 Finazzi 等^[35]认为,应该依据 IPSS 对患者进行个体化的评估,并根据预期寿命、出血和血栓形成的风险进行治疗干预。

5.2.1 新兴药物治疗 近年来,一些新药在 PMF 患者的临床试验中取得了较好的临床效果,如 JAK 抑制剂、端粒酶抑制剂及 Aurora-A 激酶抑制剂等^[38-39]。芦可替尼^[40-42]作为一种强有效的 JAK2/JAK1 抑制剂,是迄今为止唯一被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于骨髓纤维化的靶向治疗药物,常用于 IPSS/动态国际预后评分系统(Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS)/修订的动态国际预后评分系统(Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus, DIPSS-plus)预后评分为中危-2 和高危且伴有脾肿大 PMF 患者的一线治疗,具有明显缩减脾脏大小、改善全身症状、提高生活质量的作用。也有临床试验表明免疫调节剂如来那度胺通过多种机制下调炎症细胞因子的表达在 PMF 的治疗中显现出了较好的疗效^[43],如来那度胺联合泼尼松治疗 PMF 可以降低骨髓纤维化程度、减少新生血管密度、降低 JAK2 V617F 突变负荷,达到持续的临床、病理和分子学反应^[44-45],提示异常细胞因子的产生或细胞因子失调可能参与了 PMF 发病。能否在 pre-PMF 患者中早期应用 JAK 抑制剂和(或)免疫调节剂延缓疾病进展使患者获益,是现今 PMF 治疗中的聚焦问题,也是本综述的宗旨所在。Jutzi 等^[15]最近一项新的研究发现,通过骨髓移植或内源性位点的转基因表达引入突变型 NF-E2 这两种不同的小鼠模型均可导致急性髓系白血病的发生,将 NF-E2 异常表达在 MPN 中的病理生理学作用扩展到了白血病发生中,也为今后的治疗提供一种可能性,抑制造血干/祖细胞 NF-E2 过表达使其正常化,可能会阻止 MPN 疾病进展^[18]。

5.2.2 造血干细胞移植 异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前唯一可能治愈 PMF 的方法,主要适用于 DIPSS-plus 为中危-2 组或更高的

患者,对于有输血依赖或有不良细胞遗传学异常的中危-1组患者也可以考虑行 allo-HSCT^[46]。对于多数处于低危组的 pre-PMF 患者,可结合有无 HRM 等因素决定是否接受 allo-HSCT^[47]。值得注意的是,allo-HSCT 有相当高的治疗相关死亡率和罹病率,常规强度预处理的 allo-HSCT 患者的1年治疗相关死亡率约30%,总体生存率为50%;减低强度预处理者,5年中位生存率约为45%,与治疗相关和复发相关死亡率相近。对于预计中位生存期短于5年且符合移植条件者,应仔细权衡 allo-HSCT 相关合并症的风险^[46]。

6 结语

pre-PMF 是 PMF 的早期阶段,其预后与 ET 及 overt-PMF 相比,差异较大,若能早期识别并进行有效干预,就可能通过延缓疾病进展达到改善患者预后的目的。现有的 IPSS 对于 pre-PMF 的预测价值有限,探索能够较为准确地评估 pre-PMF 预后的系统对于后续治疗意义重大,也将是今后需深入研究的方向之一。目前 MPN 的发病机制尚未完全明确,可能存在多种机制协同致病,对外周血、骨髓中炎症水平及针对异常炎症水平的药物治疗效果的研究有望进一步揭示该病的发病机制。

参考文献

- [1] Gisslinger H. Pre-PMF emerging as important subgroup of MPN[J]. *Blood*, 2017, 129(24): 3142-3144.
- [2] Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(23): 3179-3184.
- [3] Kamiunten A, Shide K, Kameda T, et al. Early/prefibrotic primary myelofibrosis in patients who were initially diagnosed with essential thrombocythemia[J]. *Int J Hematol*, 2018, 108(4): 411-415.
- [4] Rumi E, Boveri E, Bellini M, et al. Clinical course and outcome of essential thrombocythemia and prefibrotic myelofibrosis according to the revised WHO 2016 diagnostic criteria[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60): 101735-101744.
- [5] Thiele J, Kvasnicka HM, Mullauer L, et al. Essential thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification[J]. *Blood*, 2011, 117(21): 5710-5718.
- [6] Gisslinger H, Jeryczynski G, Gisslinger B, et al. Clinical impact of bone marrow morphology for the diagnosis of essential thrombocythemia: comparison between the BCSH and the WHO criteria[J]. *Leukemia*, 2017, 31(3): 774-775.
- [7] Schalling M, Gleiss A, Gisslinger B, et al. Essential thrombocythemia vs. pre-fibrotic/early primary myelofibrosis: discrimination by laboratory and clinical data[J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(12): 643.
- [8] Carobbio A, Finazzi G, Thiele J, et al. Blood tests may predict early primary myelofibrosis in patients presenting with essential thrombocythemia[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(2): 203-204.
- [9] 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.
- [10] 谷文静,付荣凤,鞠满凯,等.真性红细胞增多症患者生存现状及基因突变分析[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(9): 672-676.
- [11] Szuber N, Hanson CA, Lasho TL, et al. MPL-mutated essential thrombocythemia: a morphologic reappraisal[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(12): 121.
- [12] Gong X, Lu X, Xiao X, et al. Clinicopathologic characteristics of prefibrotic-early primary myelofibrosis in Chinese patients[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(3): 498-503.
- [13] Brousseau M, Parot-Schinkel E, Moles MP, et al. Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis[J]. *Histopathology*, 2010, 56(6): 758-767.
- [14] Alvarez-Larran A, Martinez D, Arenillas L, et al. Essential thrombocythaemia with mutation in MPL: clinicopathological correlation and comparison with JAK2V617F-mutated and CALR-mutated genotypes[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(11): 975-980.
- [15] Jutzi JS, Basu T, Pellmann M, et al. Altered NFE2 activity predisposes to leukemic transformation and myeloid sarcoma with AML-specific aberrations[J]. *Blood*, 2019, 133(16): 1766-1777.
- [16] Jutzi JS, Bogeska R, Nikoloski G, et al. MPN patients harbor recurrent truncating mutations in transcription factor NF-E2[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(5): 1003-1019.
- [17] Wang W, Schwemmers S, Hexner EO, et al. AML1 is overexpressed in patients with myeloproliferative neoplasms and mediates JAK2V617F-independent overexpression of NF-E2[J]. *Blood*, 2010, 116(2): 254-266.
- [18] Peeken JC, Jutzi JS, Wehrle J, et al. Epigenetic regulation of NFE2 overexpression in myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2018, 131(18): 2065-2073.
- [19] Aumann K, Frey AV, May AM, et al. Subcellular mislocalization of the transcription factor NF-E2 in erythroid cells discriminates prefibrotic primary myelofibrosis from essential thrombocythemia[J]. *Blood*, 2013, 122(1): 93-99.
- [20] Hasselbalch HC. A role of NF-E2 in chronic inflammation and clonal evolution in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis? [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(2): 263-266.
- [21] Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, et al. Circulating interleukin(IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a

- comprehensive cytokine profiling study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):1356-1363.
- [22] Pourcelot E, Trocme C, Mondet J, et al. Cytokine profiles in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients; clinical implications[J]. *Exp Hematol*, 2014, 42(5):360-368.
- [23] Mambet C, Necula L, Mihai S, et al. Increased Dkk-1 plasma levels may discriminate disease subtypes in myeloproliferative neoplasms [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(8):4005-4011.
- [24] Cacemiro MDC, Cominal JG, Tognon R, et al. Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms as disorders marked by cytokine modulation[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2018, 40(2):120-131.
- [25] Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(15):1416-1430.
- [26] Hussein K, Bock O, Theophile K, et al. JAK2(V617F) allele burden discriminates essential thrombocythemia from a subset of prefibrotic-stage primary myelofibrosis[J]. *Exp Hematol*, 2009, 37(10):1186-1193. e7.
- [27] Risum M, Madelung A, Bondo H, et al. The JAK2V617F allele burden and STAT3- and STAT5 phosphorylation in myeloproliferative neoplasms; early prefibrotic myelofibrosis compared with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis[J]. *APMIS*, 2011, 119(8):498-504.
- [28] Edahiro Y, Araki M, Inano T, et al. Clinical and molecular features of patients with prefibrotic primary myelofibrosis previously diagnosed as having essential thrombocythemia in Japan[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(6):516-520.
- [29] Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(17):1769-1770.
- [30] 王琨, 张建华, 董春霞, 等. 伴分子学、遗传学演变进展为骨髓增生异常综合征的原发性血小板增多症后骨髓纤维化 1 例并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(11):884-887.
- [31] Skov V, Burton M, Thomassen M, et al. A 7-Genes Signature Depicts the Biochemical Profile of Early Prefibrotic Myelofibrosis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0161570.
- [32] Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) [J]. *Blood*, 2012, 120(26):5128-5133; quiz 5252.
- [33] Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(1):133-143.
- [34] Baerlocher GM, Oppliger Leibundgut E, Ottmann OG, et al. Telomerase Inhibitor Imetelstat in Patients with Essential Thrombocythemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10):920-928.
- [35] Finazzi G, Vannucchi AM, Barbui T. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(11):104.
- [36] Guglielmelli P, Carobbio A, Rumi E, et al. Validation of the IPSET score for thrombosis in patients with prefibrotic myelofibrosis[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(2):21.
- [37] 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.
- [38] Gangat N, Marinaccio C, Swords R, et al. Aurora Kinase A Inhibition Provides Clinical Benefit, Normalizes Megakaryocytes, and Reduces Bone Marrow Fibrosis in Patients with Myelofibrosis: A Phase I Trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(16):4898-4906.
- [39] Tefferi A, Lasho TL, Begna KH, et al. A Pilot Study of the Telomerase Inhibitor Imetelstat for Myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10):908-919.
- [40] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9):799-807.
- [41] Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9):787-798.
- [42] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):55.
- [43] Kastiris E, Dimopoulos MA. The evolving role of lenalidomide in the treatment of hematologic malignancies[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(4):497-509.
- [44] Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28):4760-4766.
- [45] Chihara D, Masarova L, Newberry KJ, et al. Long-term results of a phase II trial of lenalidomide plus prednisone therapy for patients with myelofibrosis [J]. *Leuk Res*, 2016, 48:1-5.
- [46] Farhadfar N, Cerquozzi S, Patnaik M, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Myelofibrosis: A Practical Review [J]. *J Oncol Pract*, 2016, 12(7):611-621.
- [47] Tiribelli M, Palandri F, Sant'Antonio E, et al. The role of allogeneic stem-cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors; a case-based review [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(4):708-716.