

# 《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版)》 解读——原发性骨髓纤维化从指南到实践

聂子元, 罗建民\*

(河北医科大学第二医院血液内科, 河北省血液病重点实验室, 河北 石家庄 050000)

[关键词] 原发性骨髓纤维化; 指南; 解读 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2019.07.001

[中图分类号] R551.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-3205(2019)07-0745-05



原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)是由异常造血干细胞的克隆性增殖,导致进行性骨髓纤维化的一种骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)<sup>[1]</sup>。PMF主要临床表现包括进行性血细胞减少、髓外造血导致脾肿大、全身症状(如疲劳,盗汗,发热)、恶液质、骨痛、脾梗塞、瘙痒、血栓形成和出血等<sup>[2]</sup>。与其他BCR-ABL1融合基因阴性的骨髓增殖性肿瘤(BCR-ABL1-negative MPN),如真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)相比,PMF向急性白血病转变的概率明显增加,约20%的PMF患者最终会转变为急性白血病,这些急变的患者预后极差;且PMF患者生活质量差,很多患者最终死于合并症,主要包括心血管事件、血细胞减少所致的感染和出血等<sup>[3]</sup>。2018年在美国血液学年会上梅奥诊所报告了从1967—2017年诊断的3 023例MPN患者疾病亚组间生存率,发现ET的中位总生存期为18年,PV为15年,而PMF只有4.4年,远远低于PV与ET。因此,近年来临床上对PMF的诊断与治疗极为重视。

2015年,由中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组牵头发布了《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国专家共识(2015年版)》,为PMF的诊断与治疗提供了可靠的依据。随着对疾病认识的不断深入,靶向药物临床使用及诊断水平的提高,2016年WHO更新了血液系统髓系肿瘤的分类与诊断。2019年,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组制定了《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南

(2019年版)》,现将新版指南加以解读并结合临床工作介绍笔者是如何诊断和治疗PMF的。

## 1 PMF 诊断

基于2016年WHO诊断标准,新版指南推荐PMF诊断涉及病史采集、实验室检查及骨髓病理学检查等多个方面。临床工作中,除了存在骨髓增殖性肿瘤典型的临床表现外,当外周血涂片中出现泪滴样红细胞时要高度怀疑PMF的可能;另外,PMF通常与JAK2V617F、CALR或MPL基因突变密切相关,故拟诊为PMF的患者必须进行以上3种基因突变的检查;而ASXL1、TET2、DNMT3a、SRSF2、U2AF1、EZH2、IDH1/2、SF3B1、TP53和CBL基因突变与PMF疾病进展和预后相关,有条件的单位可作为二线检测指标。PMF的诊断及纤维化程度依赖于骨髓活检,新版指南中纤维化程度与2016年WHO诊断标准相一致,根据骨髓病理的检测,将纤维化程度分为MF-0级、MF-1级、MF-2级和MF-3级。

2016年WHO诊断标准进一步将PMF分为纤维化前期PMF(prefibrotic PMF, prePMF)和明显纤维化期PMF(overt fibrotic PMF)。在新版指南中也将PMF细化为纤维化前期/早期PMF及明显纤维化期PMF。将已经出现JAK2V617F/CALR/MPL基因突变或其他相关基因突变而未发生明显骨髓纤维化定义为纤维化前期,为临床诊断及进一步认识疾病提供了依据。

在鉴别诊断方面,PMF应与包括慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)、PV、ET、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)、慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)和“急性骨髓纤维化”相鉴别。应用BCR-ABL1细胞遗传学或分子检测能够比较容易地区分CML与PMF。若患者临

[收稿日期]2019-04-20;[修回日期]2019-04-28

[作者简介]聂子元(1984—),女,河北石家庄人,河北医科大学第二医院主治医师,医学博士,从事血液内科疾病诊治研究。

\*通信作者。E-mail:ljm315@163.com

床上符合 PV 诊断标准,即使表现出明显的骨髓纤维化,也应诊断为 PV<sup>[4]</sup>;纤维化前期 PMF 临床表现及血常规与 ET 相似,且两者均可能存在 JAK2、CALR 或 MPL 突变,因而形态学差异在两者鉴别诊断中更为重要;ET 中的巨核细胞大而成熟,而 prePMF 巨核细胞成熟异常,伴有染色质过度和不规则折叠<sup>[5]</sup>;而当骨髓中出现病态造血时应怀疑 MDS 的诊断可能<sup>[6]</sup>;CMML 患者外周血单核细胞计数常 $>1 \times 10^9/L$ ,可作为与 PMF 的主要鉴别方法<sup>[7]</sup>;急性期患者骨髓纤维化(急性骨髓炎伴骨髓纤维化或急性巨核细胞白血病)通常伴有严重的全身症状,全血细胞减少,轻度或无脾肿大,以及外周血原始细胞增多,这些均有助于与 PMF 相鉴别<sup>[8]</sup>。

尽管越来越多的手段帮助临床医生逐步认清 PMF 的本质,增加诊断的准确性,但临床中 PMF 仍存在误诊、漏诊的现象。因此,对于怀疑骨髓增殖性疾病的患者,应完善基因检查,以防遗漏 PMF 尤其是 prePMF 的诊断。此外,PMF 骨髓易出现干抽现象,可用外周血代替。骨髓活检要注意取材的质量,才能尽可能避免误诊、漏诊每 1 例可疑患者。

## 2 PMF 预后评估及风险分层

2019 版指南仍然推荐国际预后评分系统(International Prognostic Scoring System, IPSS)、动态国际预后评分系统(Dynamic International Prognostic Scoring System, DIPSS)及修订的动态国际预后评分系统(Dynamic International Prognostic Scoring System-Plus, DIPSS-plus)作为预后评价系统。

PMF 的预后评估模型始于 2009 年的 IPSS 积分系统。IPSS 积分包含 5 个独立的预测因子:年龄 $>65$  岁(1 分)、血红蛋白 $<100$  g/L(1 分)、白细胞计数 $>25 \times 10^9/L$ (1 分)、外周血原始细胞 $\geq 1\%$ (1 分)以及存在体质症状(1 分);IPSS 积分系统将 PMF 患者分为:低危、中危-1、中危-2 和高危,中位总生存期分别为 11.3 年、7.9 年、4 年和 2.3 年<sup>[9]</sup>。IPSS 积分在临床上广泛应用,但只适用于初治的 PMF 患者。随后开发了一种动态预后模型即 DIPSS,该模型利用与 IPSS 相同预后变量,但可以在疾病过程中任何时间应用。DIPSS 将血红蛋白 $<100$  g/L 视为 2 分,风险分类相应地被修改为低危(0 分)、中危-1(1 或 2 分)、中危-2(3 或 4 分)和高危(5 或 6 分),中位总生存期分别是低危组未到观察终点,中危-1 为 14.2 年,中危-2 为 4 年,而高危组仅为 1.5 年<sup>[10]</sup>。

尽管上述预后评价体系能将 PMF 的预后进行较好的评价,但未能将分子生物学指标纳入其中,故存在一定的局限性。DIPSS-plus 预后评估系统又纳入另外 3 种不依赖 DIPSS 的风险因子:血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 、是否需要输血和有无不利的核型。DIPSS 积分系统将患者分为低危组(无风险因素)、中危-1 组(1 个风险因素)、中危-2 组(2~3 个风险因素)和高危组(大于 4 个风险因素),中位总生存期分别为 15.4 年、6.5 年、2.9 年和 1.3 年<sup>[11]</sup>。

近年来,新的预后积分系统也在临床上得以应用。MIPSS70、MIPSS70+2.0 和 GIPSS 的预后模型突出了驱动因子在 PMF 预后中的作用。MIPSS70 应用于 70 岁以下的患者,纳入 9 个变量,其中包括 3 个遗传(缺乏 CALR1 型或类似突变;存在高危突变,特别是 ASXL1、SRSF2、EZH2、IDH1 或 IDH2;存在 $\geq 2$  个高危突变)和 6 个临床危险因素(血红蛋白 $<100$  g/L;白细胞 $>25 \times 10^9/L$ ;血小板 $<100 \times 10^9/L$ ;外周血原始细胞 $\geq 2\%$ ;骨髓纤维化程度 $\geq 2$  级和存在体质症状)。MIPSS70+2.0 版本进一步修订细胞遗传学风险水平,将 U2AF1Q157 作为独立的高危风险突变,并调整性别相关的血红蛋白阈值。MIPSS70+2.0 预后系统包含 9 个危险因素,包括 5 个遗传因素和 4 个临床表现。5 个遗传变量包括非常高风险核型(4 分)、不利核型(3 分)、 $\geq 2$  个高危风险突变(3 分)、存在 1 个高危风险突变(2 分)、CALR 突变(2 分);MIPSS70+2.0 版中的 4 个临床变量包括全身症状(2 分)、严重贫血(女性血红蛋白水平 $<80$  g/L 和男性 $<90$  g/L)(2 分)、女性血红蛋白 8~9.9 g/L 和男性 9~10.9 g/L(1 分)、外周血原始细胞 $\geq 2\%$  为 1 分。该预后系统将患者分为很高危( $\geq 9$  分)、高危(5~8 分)、中危(3~4 分)、低危(1~2 分)、很低危(0 分)。中位总生存期分别为 1.8 年、4.1 年、7.7 年、16.4 年和未达到观察终点<sup>[12]</sup>。

GIPSS 预后评价体系完全依赖于突变和核型。将纳入研究的 641 例 PMF 患者的多变量分析仅限于遗传风险因素,包括:非常高风险核型(VHR)(2 分),不利核型(高分子风险)(1 分),CALR/ASXL1/SRSF2/U2AF1Q157 突变(1 分)作为独立危险因素。GIPSS 将患者分为低危(0 分)、中危-1(1 分)、中危-2(2 分)和高危( $\geq 3$  分)4 个危险分级,相应的中位总生存期为 24 年、8 年、4.2 年和 2 年<sup>[13]</sup>。

更多的预后评价体系的应用,对于临床上全面评估 PMF 的病情及进展提供的可靠手段,对于有

条件的单位,可以有选择地应用 MIPSS70 等包含驱动基因的预后评价体系,以便为患者提供最有益的治疗选择。

### 3 PMF 治疗

**3.1 常规药物治疗** 一般而言,细胞毒性药物(包括使用羟基脲或芦可替尼)治疗 PMF 相关性贫血是毫无意义甚至可能有害的。在治疗 PMF 相关贫血方面,笔者一般会用到的药物包括雄激素、糖皮质激素,二者联合或小剂量沙利度胺联合糖皮质激素。这些药物起效时间较长,1/3 至半数的患者贫血症状会得到改善或进展减缓,药物不良反应包括雄激素的肝毒性和雄性化作用,沙利度胺的周围神经损害,故需要门诊密切观察药物的不良反应并及时调整用药。笔者一般不建议使用促红细胞生成素,因为它们对输血依赖患者无效,并且可能加剧脾肿大。有研究者对已发表文献进行 Meta 分析,结果显示促红细胞生成素治疗 PMF 贫血的有效率为 30%~40%,故需要更多证据证实促红细胞生成素在 PMF 贫血中的作用<sup>[14]</sup>。

治疗 PMF 相关脾肿大既往首选药物是羟基脲,文献报道约 50%左右患者脾脏可有不同程度回缩<sup>[15]</sup>,但在长期的临床观察中发现,脾脏对羟基脲的持续反应短,最多 1 年,持续使用羟基脲的收效甚微。羟基脲主要不良反应是骨髓抑制,故临床上要密切监视患者血常规变化情况,调整羟基脲的使用。芦可替尼作为一种强有效的 JAK2/JAK1 抑制剂,是迄今为止唯一被美国食品和药物管理局批准的治疗骨髓纤维化的靶向治疗药物,并已在中国上市并被批准用于治疗骨髓纤维化及真性红细胞增多症。对羟基脲难治的 PMF 的脾肿大患者,芦可替尼提供了一种非常有效的替代方案,并且还具缓解全身症状并减轻疾病相关的症状,如疲劳、体重减轻、腹痛、剧烈瘙痒、盗汗和骨疼痛。在著名的 COMFORT-1 试验中,芦可替尼与安慰剂( $n=309$ )进行了比较,芦可替尼治疗组脾脏反应率约为 42%,而安慰剂则为 <1%;此外,约 46%的患者临床症状得到实质性改善<sup>[16]</sup>。在 COMFORT-2 试验中,将芦可替尼与最佳治疗方案( $n=219$ )进行比较,结果显示使用芦可替尼时脾脏反应为 28.5%<sup>[17]</sup>。芦可替尼主要不良反应包括贫血(31%)和血小板减少(34.2%),在芦可替尼治疗中止期间可出现明显戒断症状,包括脾肿大加速、血细胞减少症加重、血流动力失代偿及脓毒性休克样综合征<sup>[18]</sup>。

基于以上的研究报道,在临床实际应用中,对于脾脏重度肿大及伴有明显临床症状的 PMF 患者,存在芦可替尼使用适应证,首先推荐使用芦可替尼,同时作好芦可替尼应用过程中可能出现的小血小板减少、贫血、重度感染的治疗准备,建议芦可替尼尽量在三级综合医院使用,并且在有经验的医师指导下用药,以保证药物相关不良反应能够得到及时处理。

**3.2 异基因造血干细胞移植 (allo-hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)** 尽管 ASCT 是能够治愈 PMF 的唯一方法,但大多数中国 PMF 患者在行 ASCT 治疗前已经经历了数年甚至数十年的治疗,患者一般情况差,可能存在着输血依赖、铁过载、恶液质及心肺功能异常等情况,故应充分考虑 ASCT 所涉及的风险及患者的受益之间的关系。在 PMF 最大的 ASCT 研究发现,5 年无病生存和治疗相关死亡率分别为 33%和 35%,并且降低预处理方案并没有影响相关死亡率。在另一项降低预处理方案的 ASCT 临床研究显示,PMF 5 年无病生存为 51%,这是非常可喜的;但 49%的患者发生慢性移植植物抗宿主病,而脾切除史并未影响预后<sup>[19]</sup>。另外一项大型研究纳入 233 例接受 ASCT 的 PMF 患者,随访中位数为 8 年,可评价的 65 例患者 5 年生存率为 53%,单因素分析显示存活率受年龄、合并症指数、疾病分期与不良核型的影响;在多变量分析中,确定了疾病分期和合并症指数是主要不良因素;此外,不良染色体核型和输血依赖也与 ASCT 生存率相关<sup>[20]</sup>。

梅奥诊所总结 1996 年 1 月至 2014 年 12 月期间行 ASCT 的 67 例 PMF 患者,中位随访时间为 60 个月,28 例患者(42%)死亡,7 例患者(10%)复发;急性移植植物抗宿主病(II~IV 级)发生率为 68%,慢性移植植物抗宿主病发生率为 44%。3 例(4%)中性粒细胞患者植入失败,9 例(13%)血小板植入失败,9 例(13%)红细胞植入失败;中性粒细胞、血小板和红细胞的中位植入时间分别为 17 d、23 d 和 33 d;中位生存期为 118 个月,5 年无病生存为 62%,生存率不受高风险或不利核型的影响。

目前关于 ASCT 之前是否使用 JAK 抑制剂或脾切除术仍存在争论。目前尚无在 ASCT 之前使用 JAK 抑制剂能使患者受益的直接证据,而最近的研究表明 ASCT 前脾切除术可能使患者受益<sup>[21]</sup>。

上述研究证实,ASCT 能够使接近半数的 PMF 患者受益。因此,笔者建议,即使存在较高的移植相关死亡率,但对于存在高危基因异常及急变风险的患者,或者是 MIPSS70+2.0 版“高”或“非常高”风

险患者,ASCT可作为首选治疗方案。在可能接受造血干细胞移植的患者进行HLA配型,并及时进行ASCT的准备。

3.3 脾切除术 传统观念认为,作为髓外造血的重要器官,脾肿大是维持现有血细胞水平的代偿性反应,故以往对PMF患者实施脾切除术是相对禁忌的。但目前观点认为,脾脏切除术可以应用于药物难治的症状性脾肿大的PMF患者以减轻患者症状。脾切除术的适应证包括腹痛和不适、症状性门静脉高压症、严重血小板减少症和输血依赖。在一个包含314例脾切除PMF患者的报告中,脾切除术后的中位生存期为19个月,超过75%的患者从手术中获益,具体的益处包括减少输血和增加血小板计数;28%的患者出现围手术期并发症,包括感染、静脉血栓形成和出血,围手术期死亡率为9%;术后使用肝素抗凝可预防脾切除术后早期血栓发生;但仍有大约10%的患者在脾切除术后出现进行性肝肿大,29%患者出现的血小板增多<sup>[22]</sup>。梅奥诊所回顾了120例行脾切除的PMF患者,中位生存期为1.5年,但患者年龄>65岁,白细胞计数>25×10<sup>9</sup>/L,输血依赖和外周血原始细胞≥5%等因素对脾切除术后存活率有不利影响<sup>[23]</sup>。

因此,对于临床中存在明显脾梗死、严重门脉高压、腹水的PMF患者,需评估患者的一般情况及患者对手术的耐受性,酌情行脾切除术改善患者症状。

3.4 脾脏放射及经颈静脉肝内门体分流术治疗 脾脏照射可使脾脏暂时缩小,但也可能导致严重全血细胞减少。经颈静脉肝内门体分流(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)被证实可以缓解门静脉高压症状。随着技术的进步和特殊涂层支架的引入大大提高了TIPS的通畅性和临床疗效。目前的TIPS适应证包括复发性静脉曲张出血和难治性腹水。对于不能耐受脾脏切除的患者,以上2种治疗方法不失为改善临床症状的治疗选择,但应密切监测治疗的不良反应。

#### 4 小 结

目前,分子遗传标记在包括PMF在内的肿瘤的诊断、预后和治疗中发挥着重要作用。基因突变现已正式纳入WHO中PMF和其他MPN的诊断标准。然而,这些突变不是疾病特异性的,形态学诊断及临床表现对于PMF才是必需的。PMF中的遗传标记也被证实与预后相关,逐步成为预后评价系统的重要组成部分。

迄今为止能够延长PMF生存率或治愈PMF

的唯一方式是同种异体干细胞移植。然而PMF患者中存在着高达50%的移植相关死亡率。因此,对于患者个体而言,要全面评估ASCT的风险与ASCT的预期生存,作出有利于患者的最佳选择。另外,目前对PMF的药物疗法主要是姑息治疗和对症治疗,并不能有效地改变疾病自然史或延长生存期;JAK抑制剂治疗价值仅限于减轻症状和使脾脏回缩,尚未显示可逆转骨髓纤维化或诱导完全或部分缓解的作用,但对于脾脏重度肿大及临床症状明显且存在芦可替尼适应证的PMF患者,应首先推荐使用芦可替尼治疗,但应严密监视及积极处理药物相关不良反应。

总之,对于PMF的诊断和治疗,要依据指南,结合临床,充分评估患者预后作出对患者最有利的选择,尽可能延长患者的生存期及改善患者的生存质量,从而使患者更多受益。

#### [参考文献]

- [1] Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(33): 8520-8530.
- [2] 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.
- [3] Tefferi A, Mudireddy M, Mannelli F, et al. Blast phase myeloproliferative neoplasm: Mayo-AGIMM study of 410 patients from two separate cohorts[J]. Leukemia, 2018, 32(5): 1200-1210.
- [4] Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion[J]. Blood Cancer J, 2018, 8(2): 15.
- [5] 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.
- [6] Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Myelodysplastic syndromes: contemporary review and how we treat[J]. Am J Hematol, 2016, 91(1): 76-89.
- [7] Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2016 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2016, 91(6): 631-642.
- [8] Orazi A, O'Malley DP, Jiang J, et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia[J]. Mod Pathol, 2005, 18(5): 603-614.
- [9] 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.

(下转第752页)

- management of patients with thyroid cancer[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(3):147-159.
- [10] Cesur M, Corapcioglu D, Bulut S, et al. Comparison of palpation-guided fine-needle aspiration biopsy to ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the evaluation of thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2006, 16(6):555-561.
- [11] Lee YH, Baek JH, Jung SL, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules; a consensus statement by the Korean society of thyroid radiology[J]. *Korean J Radiol*, 2015, 16(2):391-401.
- [12] 中国医师协会. 超声引导下甲状腺结节细针穿刺活检专家共识及操作指南(2018 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(3):241-244.
- [13] Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults; The EU-TIRADS [J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(5):225-237.
- [14] 许敏, 邹学彬, 李安华. 国内外甲状腺结节超声诊治相关指南的比较与解读[J/CD]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2017, 14(4):245-249.
- [15] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System(TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee [J]. *J Am Coll Radiol*, 2017, 14(5):587-595.
- [16] Abu-Yousef MM, Larson JH, Kuehn DM, et al. Laroya AT. Safety of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of neck lesions in patients taking antithrombotic/anticoagulant medications[J]. *Ultrasound Q*, 2011, 27(3):157-159.
- [17] 中国医师协会超声医师分会. 中国浅表器官超声检查指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017:112-117.
- [18] 张波, 徐景竹, 吴琼. 2015 年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》解读: 超声部分[J]. *中国癌症杂志*, 2016, 26(1):19-24.
- [19] Kandil E, Khalek MA, Alabbas H, et al. Comparison of ultrasound-guided biopsy technique for thyroid nodules with respect to adequacy of cytological material [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2011, 73(4):177-181.
- [20] Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis [J]. *Acta Cytol*, 2012, 56(4):333-339.
- [21] Paschke R, Cantara S, Crescenzi A, et al. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics[J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(3):115-129.

(本文编辑: 赵丽洁)

## (上接第 748 页)

- [10] 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.
- [11] Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus; a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4):392-397.
- [12] 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.
- [13] Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis[J]. *Leukemia*, 2018, 32(7):1631-1642.
- [14] Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level[J]. *Eur J Haematol*, 2009, 83(2):154-155.
- [15] Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis; results in 40 patients[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(12):1233-1237.
- [16] 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.
- [17] Harrison C, Kiladjan 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.
- [18] Coltro G, Mannelli F, Guglielmelli P, et al. A life-threatening ruxolitinib discontinuation syndrome[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(8):833-838.
- [19] Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Blood*, 2009, 114(26):5264-5270.
- [20] Samuelson Bannow BT, Salit RB, Storer BE, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis: the Dynamic International Prognostic Scoring System Plus Risk Predicts Post-Transplant Outcomes[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(2):386-392.
- [21] Robin M, Zine M, Chevret S, et al. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(6):958-964.
- [22] Mudireddy M, Gangat N, Lasho TL, et al. Early thrombotic events and preemptive systemic anticoagulation following splenectomy for myelofibrosis[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(9):E235-238.
- [23] Tefferi A, Mudireddy M, Gangat N, et al. Risk factors and a prognostic model for postsplenectomy survival in myelofibrosis[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(11):1187-1192.

(本文编辑: 许卓文)