

· 综 述 ·

早前期原发性骨髓纤维化诊断的最新进展及其与原发性血小板增多症特点的比较

顾萌萌, 赵艳红*

(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科, 哈尔滨 150001)

【摘 要】 2016年修订的世界卫生组织(WHO)髓系肿瘤和急性白血病的分类将原发性骨髓纤维化(PMF)分为2个阶段:原发性骨髓纤维化早前期(Pre-PMF)和原发性骨髓纤维化明显期(Overt PMF)。血小板增多是Pre-PMF患者较常见的表现,起病时与原发性血小板增多症(ET)十分相似,但Pre-PMF和ET在存活率、白血病进展率和明显骨髓纤维化进展率方面均不同,因此对二者的鉴别至关重要。Pre-PMF的诊断主要是根据骨髓活检的组织病理学特征、纤维化等级以及临床参数(白细胞增多症、贫血、乳酸脱氢酶升高和脾肿大)。本文总结了Pre-PMF诊断的最新进展,并比较了其ET的临床特点、骨髓形态学改变、分子遗传学特征及预后。

【关键词】 骨髓增殖性疾病;血小板增多;早前期原发性骨髓纤维化;诊断;预后

【中图分类号】 R552 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.048

Latest progress in the diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis and its comparison with essential thrombocythemia

GU Meng-Meng, ZHAO Yan-Hong*

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Myeloid neoplasms and acute leukemia are categorized as early/prefibrotic primary myelofibrosis (Pre-PMF) and overt primary myelofibrosis (Overt PMF) in the revised World Health Organization classification in 2016. Thrombocytosis is a common manifestation in the patients with Pre-PMF and is similar to the essential thrombocythemia (ET) at onset. However, Pre-PMF and ET differ in survival rate, leukemic evolution and rates of progression to Overt PMF, and accurate differentiation is of vital importance. The diagnosis of Pre-PMF is mainly based on histopathological features of bone marrow biopsy, fibrosis grade and clinical parameters (leukocytosis, anemia, elevated lactate dehydrogenase and splenomegaly). The current article summarizes the latest advances in Pre-PMF diagnosis and compares its clinical features, morphological changes, molecular genetics and prognosis with those of ET.

【Key words】 myeloproliferative neoplasms; thrombocythemia; early/prefibrotic primary myelofibrosis; diagnosis; prognosis

This work was supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (D201252).

Corresponding author: ZHAO Yan-Hong, E-mail: cityhrb@163.com

随着基因表达分析和新一代测序技术的发展,识别髓系肿瘤和急性白血病相关的生物标志物方面取得了诸多进展。形态学参数的标准化和特征化改进,对于疾病的鉴别诊断有重要意义。2016年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对髓系肿瘤和急性白血病的分类进行了重新修订,修订后的分类标准中,骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)包括以下几类:BCR-ABL1阳

性慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)、慢性中性粒细胞白血病(chronic neutrophilic leukemia, CNL)、真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)、慢性嗜酸性粒细胞白血病-非特指型(chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified, CEL-NOS)及无法分类型MPN。其中PMF又被分为

收稿日期: 2018-10-22; 接受日期: 2018-11-12

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(D201252)

通信作者: 赵艳红, E-mail: cityhrb@163.com

2个阶段:原发性骨髓纤维化早前期(early/prefibrotic primary myelofibrosis, Pre-PMF)和原发性骨髓纤维化明显期(overt primary myelofibrosis, Overt PMF)。Pre-PMF作为PMF的早期阶段,其诊断标准依赖于骨髓活检的组织病理学特征、纤维化等级以及临床参数(白细胞增多、贫血、乳酸脱氢酶升高和可触及的脾肿大)^[1]。血小板增多是Pre-PMF患者较常见的表现,起病时与ET十分相似,但Pre-PMF和ET在存活率、白血病进展率和明显骨髓纤维化进展率方面均不同,因此对二者的鉴别至关重要。本文总结了Pre-PMF诊断的最新进展,并比较了其ET的临床特点、骨髓形态学、分子遗传学及预后。

1 发展历史

1976年,欧洲病理学家首次描述了一种慢性骨髓增殖性疾病的亚型,其特征为巨核细胞和粒细胞增生,伴有非典型的巨核细胞形态,但没有明显的骨髓纤维化^[2]。最初认为这是CML的一种变体,后来逐渐认识到它是PMF的早期增生期。在90年代,Thiele和他的同事们发现了一类新的患者群体,其特征是骨髓中有特征性的双巨核细胞和粒细胞增殖,但缺乏相关的网状蛋白纤维化^[3-5],这种发现被称为Pre-PMF,已于2001年正式引入WHO肿瘤分类手册^[6],于2008年确认和修订^[7],在2016年修订版中被定义为PMF早期阶段^[1]。

2 诊断

2.1 主要诊断标准

2.1.1 骨髓形态学及纤维化程度 Pre-PMF的诊断主要依赖于骨髓形态学。2016年WHO诊断标准显示:Pre-PMF患者骨髓可见巨核细胞增殖和异型性,伴有年龄调整后的骨髓细胞增多、粒细胞增殖及红细胞生成减少,嗜银染色纤维化分级常为0或1级。Pre-PMF患者尚无Overt PMF的典型表现(如外周血中出现泪滴状红细胞、中幼粒细胞、有核红细胞等)。血小板增多是Pre-PMF患者较常见的表现,起病时与ET十分相似,其与ET最重要的区别在于具有巨核细胞的形态扩张,骨髓中可见巨大多叶巨核细胞、巨核细胞分叶不全及裸核巨核细胞,往往经过数年发展为Overt PMF;而ET中虽然有巨核细胞数增加,但在骨髓中无形态异常^[8]。

2.1.2 分子遗传学-基因突变 2016年WHO分类在MPN驱动基因中引入了*CALR*突变,并将最常见的伴随突变(*ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *IDH1/2*, *SRSF2*, *SF3B1*)作为克隆标志物诊断Pre-PMF和Overt

PMF^[1]。Guglielmelli等^[9]根据2016年WHO诊断标准,对PMF患者骨髓组织标本进行了重新评估和诊断,并报道了Pre-PMF和Overt PMF的临床和分子特征。研究指出,Pre-PMF患者中*JAK2V617F*、*MPLW515x*、*CALR* 1型和*CALR* 2型突变的比例分别为67.2%、4.7%、12.2%和5.8%。无论在Pre-PMF还是Overt PMF中,*CALR* 1型均为最有利突变。10.1%的Pre-PMF为三阴性突变,即驱动突变基因(*JAK2V617F*, *MPLW515x*和*CALR*)均为阴性,代表预后不良。尽管驱动突变基因在Pre-PMF和Overt PMF间的分布无明显差异,但Pre-PMF患者出现异常/不利核型和高突变风险基因(*ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, *SRSF2*)的频率较低。

2.1.3 排除诊断 在Pre-PMF的诊断中排除CML, PV, PMF, 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)等其他髓系肿瘤尤为重要。当MDS合并骨髓纤维化时,易被误诊为Pre-PMF。与Pre-PMF不同的是,MDS合并骨髓纤维化时,胶原纤维形成少见,骨髓三系发育异常,常表现为全血细胞减少,且通常无肝脾肿大^[10]。

2.2 次要诊断标准

2.2.1 临床表现及实验室参数 2016年WHO分类将贫血、白细胞 $>11 \times 10^9/L$ 、乳酸脱氢酶升高、可触及的脾肿大作为Pre-PMF的4个次要诊断标准。外周血出现幼红、幼粒细胞是诊断Overt PMF的次要标准,而贫血、白细胞增多、乳酸脱氢酶升高和可触及的脾肿大在两种疾病中均可能存在。MPN研究和治疗国际工作组(international working group for MPN research and treatment, IWG-MRT)进行了一项大型多中心研究,对1104例诊断为ET的患者重新进行了病理检查,结果有180例(占16%)患者确诊为Pre-PMF,同时,此项研究证明,老龄和贫血是进展为明显纤维化的独立危险因素,血栓形成史和极端血小板增多是转化为白血病的独立危险因素^[11]。

2.2.2 实验室参数的研究进展 尽管骨髓活检是诊断过程中不可或缺的一步,但实验室参数可能会为临床医师的诊断提供额外信息。近年来,关于采用实验室参数鉴别Pre-PMF和ET的研究越来越多。Carobbio等^[12]通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线测试乳酸脱氢酶、血红蛋白和白细胞计数用于诊断ET及Pre-PMF的特异度及灵敏度,并应用这些参数生成了逐步的诊断算法,结果显示ET样表现的患者中近50%可正确地归为Pre-PMF。Schalling等^[13]在此基础上将潜在预测因子脾肿大和外周血核左移

2个临床参数纳入该算法,使 Pre-PMF 的灵敏度从 47%增加到 59%。此外,他们利用临床参数逻辑回归模型提出 Pre-PMF 概率预测公式,将其作为 Web 应用程序的主干,预测可更加快捷准确。总之,这些实验室参数使具有 ET 特征的 Pre-PMF 更易被识别,为临床工作中疾病的倾向性诊断提供了参考。

3 Pre-PMF 与 ET 特点的比较

3.1 临床特点

尽管 Pre-PMF 和 ET 患者均可能存在血小板增多,但与 ET 患者相比,Pre-PMF 患者血红蛋白水平较低,白细胞和血小板计数较高,乳酸脱氢酶值和循环血 CD34⁺ 细胞数也较高,并且更常出现脾肿大^[11,14]。

3.2 骨髓形态学

基于骨髓组织病理学特征的形态学检查是正确诊断 Pre-PMF 与 ET 的必要手段。在 ET 中,年龄调整后的骨髓增生程度不变或轻微增高,唯一增殖的细胞是巨核细胞,体积巨大,细胞核高度分叶呈鹿角状,嗜银染色纤维化分级常为 0 级。而在 Pre-PMF 中,年龄调整后的骨髓增生程度显著增高,粒细胞和巨核细胞显著增生,巨核细胞细胞核体积的增大超过胞质,核低分叶呈云朵状,染色质过度且不规则折叠,嗜银染色纤维化分级常为 0 或 1 级。有研究表明,在 Pre-PMF 和 ET 的鉴别诊断中,骨髓切片形态学参数的重要性依次为巨核细胞簇伴异型性、云雾状巨核细胞、大单个圆核巨核细胞、有核细胞总量增多、小裸核巨核细胞、骨小梁旁巨细胞及紧密型巨核细胞^[15]。

3.3 分子遗传学

除真性红细胞增多症 *JAK2* (*V617F* 或 *exon12*) 突变外,未证实 MPN 驱动突变基因 (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) 在 MPN 中具有特异性,因此不能用于区分 Pre-PMF 和 ET^[16-18]。既往研究显示,在疾病预后方面,1 型 *CALR* 突变与 PMF 生存率较高相关^[19,20],*JAK2* 突变与 ET 中的血栓形成相关^[21]。研究表明,除非涉及具有预后相关性的特定基因突变 (如 *SH2B3*, *IDH2*, *U2AF1*, *SF3B1*, *EZH2* 和 *TP53*), 突变基因的类型和数量都不一定对疾病结果有害^[22]。

3.4 预后

许多研究已经对 Pre-PMF 的临床过程进行了分析。IWG-MRT 的大型病例研究显示^[11],与 WHO 定义的 ET 相比,Pre-PMF 的生存率降低,白血病转化率和明显骨髓纤维化进展率明显升高。详细地

说,Pre-PMF 和 ET 患者 10 年生存率分别为 76%和 89%,15 年生存率分别为 59%和 80%;10 年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 年明显骨髓纤维化的发生率分别为 12.3%和 0.8%,15 年明显骨髓纤维化的发生率分别为 16.9%和 9.3%。上述结果表明准确区分 Pre-PMF 和 ET 具有预后相关性。

4 小结

Pre-PMF 作为 PMF 的早期阶段,其骨髓形态表现为巨核细胞增殖和异型性,伴有年龄调整后的骨髓细胞增多、粒细胞增殖及红细胞生成减少,嗜银染色纤维化分级常为 0 或 1 级。贫血、白细胞 > 11×10⁹/L、乳酸脱氢酶升高、可触及的脾肿大是 Pre-PMF 诊断的次要标准,可为临床医师的诊断提供额外信息。在临床特点、骨髓形态学、分子遗传学等方面准确区分 Pre-PMF 和 ET,对于疾病发展及预后判断具有重要的意义。

【参考文献】

- [1] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [2] Thiele J, Georgii A, Vykoupil KF. Ultrastructure of chronic megakaryocytic-granulocytic myelosis[J]. *Blut*, 1976, 32(6): 433-438.
- [3] Thiele J, Kvasnicka HM, Werden C, *et al.* Idiopathic primary osteo-myelofibrosis: a clinicopathological study on 208 patients with special emphasis on evolution of disease features, differentiation from essential thrombocythemia and variables of prognostic impact[J]. *Leuk Lymphoma*, 1996, 22(3-4): 303-317. DOI: 10.3109/10428199609051762.
- [4] Thiele J, Kvasnicka HM, Boeltken B, *et al.* Initial (prefibrotic) stages of idiopathic (primary) myelofibrosis (IMF) — a clinicopathological study[J]. *Leukemia*, 1999, 13(11): 1741-1748.
- [5] Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V, *et al.* Clinicopathological diagnosis and differential criteria of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders by histopathology, histochemistry and immunostaining from bone marrow biopsies[J]. *Leuk Lymphoma*, 1999, 33(3-4): 207-218. DOI: 10.3109/10428199909058421.
- [6] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms[J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2292-2302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
- [7] 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[J].

- Blood, 2009, 114(5): 937–951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [8] 吴文. 原发性骨髓纤维化的诊治进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(5): 1866–1870. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.05.009.
- Wu W. Progress in the diagnosis and treatment of primary myelofibrosis[J]. Chin J Clin (Electron Ed), 2013, 7(5): 1866–1870. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.05.009.
- [9] Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, *et al.* Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis[J]. Blood, 2017, 129(24): 3227–3236. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761999.
- [10] 朱雨, 何广胜. 世界卫生组织 2016 年骨髓增殖性肿瘤及骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤分类更新解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(8): 658–661, 667. DOI: 10.7504/nk2016070206.
- Zhu Y, He GS. Interpretation of updates the 2016 World Health Organization classification of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms[J]. Chin J Pract Intern Med, 2016, 36(8): 658–661, 667. DOI: 10.7504/nk2016070206.
- [11] 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.5298.
- [12] 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. DOI: 10.1002/ajh.22241.
- [13] 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. DOI: 10.1038/s41408-017-0006-y.
- [14] 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. DOI: 10.18632/oncotarget.21594.
- [15] 赵志杰, 张爱民. 原发性骨髓纤维化早期骨髓形态学特征研究[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(10): 1047–1048.
- Zhao ZJ, Zhang AM. Study on morphological characteristics of early bone marrow in patients with primary bone marrow fibrosis[J]. Chin J Med Guide, 2016, 18(10): 1047–1048.
- [16] Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, *et al.* A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders[J]. N Engl J Med, 2005, 352(17): 1779–1790. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
- [17] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, *et al.* Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. N Eng J Med, 2013, 369(25): 2379–2390. DOI: 10.1056/NEJMoa1311347.
- [18] 刘梦琳, 赵艳红. 芦可替尼治疗费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤的临床研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(6): 470–472. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.106.
- Liu ML, Zhao YH. Clinical research progress of ruxolitinib in treatment of Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(6): 470–472. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.106.
- [19] Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, *et al.* CALR *vs* JAK2 *vs* MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons[J]. Leukemia, 2014, 28(7): 1472–1477. DOI: 10.1038/leu.2014.3.
- [20] Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, *et al.* The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants[J]. Blood, 2014, 124(15): 2465–2466. DOI: 10.1182/blood-2014-07-588426.
- [21] 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. DOI: 10.1182/blood-2012-07-444067.
- [22] Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, *et al.* Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. Blood Adv, 2016, 61(1): 21–30. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016000216.

(编辑: 吕青远)