

· 共识与指南 ·

BCR::ABL1 阴性骨髓增殖性肿瘤病理诊断 中国专家共识(2023 版)

中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组 中华医学会病理学分会 BCR::ABL1 阴性骨髓增殖性肿瘤病理诊断中国专家共识(2023 版)专家编写组

执笔人:孙琦[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)病理中心/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/细胞生态海河实验室/天津医学健康研究院,天津 300020];邓永键(南方医科大学南方医院病理科,广州 516006);张培红[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)病理中心/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/细胞生态海河实验室/天津医学健康研究院,天津 300020]

通信作者:肖志坚[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)病理中心/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/细胞生态海河实验室/天津医学健康研究院,天津 300020],Email:zjxiao@hotmail.com;王哲(空军军医大学西京医院病理科,西安 710032),Email:zhwang@fmmu.edu.cn;陈杰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院病理科,北京 100730),Email:xhblk@163.com

【摘要】 BCR::ABL1 阴性骨髓增殖性肿瘤(MPN)的诊断是“临床-病理-分子”综合诊断,临床表现、骨髓组织病理检查和分子检测是诊断的三大基石,进行准确、规范的 MPN 病理诊断对临床精准治疗及预后评估至关重要。本共识基于我国 MPN 病理诊断现状,结合 2022 版《WHO 淋巴与造血组织肿瘤分类》、MPN 相关诊疗指南、临床病理研究进展,对经典的 BCR::ABL1 阴性 MPN 各亚型的诊断标准、鉴别诊断要素、基因检测规范、病理申请单填写、综合诊断报告书写及诊断流程进行全面阐述和推荐,旨在提升我国 MPN 病理诊断的规范性、准确性及同质性,为临床精确诊疗及预后判断提供可靠的依据。

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2022-12M-1-022);国家血液系统疾病临床医学研究中心临床研究基金项目(2023NCRC-A0106)

Expert consensus on the pathological diagnosis of BCR::ABL1-negative myeloproliferative neoplasms in China (2023 version)

Leukemia and Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Pathology; Expert Group of Expert Consensus on the Pathological Diagnosis of BCR::ABL1-Negative Myeloproliferative Neoplasms in China(2023 version)

Corresponding author: Xiao Zhijian (Department of Pathology, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe

DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20230609-00383

收稿日期 2023-06-09 本文编辑 王世贤

引用本文:中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中华医学会病理学分会,BCR::ABL1 阴性骨髓增殖性肿瘤病理诊断中国专家共识(2023 版)专家编写组. BCR::ABL1 阴性骨髓增殖性肿瘤病理诊断中国专家共识(2023 版)[J]. 中华病理学杂志, 2023, 52(9): 891-901. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20230609-00383.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Laboratory of Cell Ecosystem, Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 300020, China), Email: zjxiao@hotmail.com; Wang Zhe (Department of Pathology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China), Email: zhwang@fmmu.edu.cn; Chen Jie (Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China), Email: xhblk@163.com

Fund program: The CAMS Innovation Fund for Medical Sciences(CIFMS 2022-12M-1-022); The Clinical Research Fund of National Clinical Research Center for Hematological Diseases (2023NCRCOA0106)

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)是一组克隆性的、起源于造血干细胞的髓系肿瘤,骨髓表现为髓系细胞一系或多系不受控制的增殖,外周血一系或多系细胞增多,疾病结局主要有高风险发生血栓、进展性骨髓纤维化和白血病转化^[1-2]。

经典的 MPN 包括慢性髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)、真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)和原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF),根据有无 Ph 染色体或 BCR::ABL1 融合基因,又可以将经典 MPN 分为 BCR::ABL1 阳性的 CML 和 BCR::ABL1 阴性 MPN,后者包括 PV、ET 和 PMF 3 种亚型。对于 3 种 BCR::ABL1 阴性 MPN 而言,明确诊断、精确分型和准确分期是决定临床精准治疗和预后评估最关键的因素。由于不同亚型之间在临床表现、病理形态及基因突变等实验室指标方面既有一定的相似性,又具有明显不同之处,因此,MPN 诊断应是整合“临床-病理-分子”的综合诊断,临床表现、骨髓组织病理学检查和分子检测是诊断 MPN 的三大基石^[3-4]。目前我国 MPN 的病理诊断尚存在诸多问题,如诊断流程不完善、检测项目不够全面、诊断水平参差不齐、诊断报告不够规范等。为了规范国内 MPN 病理诊断,从事 MPN 诊断的病理学家和临床专家共同协商,制定本共识,旨在进一步优化推广 MPN 诊断的标准化流程,提高我国 MPN 病理诊断的规范化、准确化及同质化水平,为临床精确诊疗及预后判断提供更可靠的循证依据。

一、骨髓活检申请单信息要素

患者的基本信息,应包括姓名、性别、年龄、送检科室、住院号、开单医师等。

申请单还应包括影响诊断的关键临床病史、必要的辅助检查结果及标本信息^[4]:(1)病情摘要(病史、家族史、治疗史)、临床情况(体质性症状、肝脾是否肿大等);(2)相关检查资料:辅助检查结果(血

常规、白细胞分类计数、B 超或影像学检查结果、血清学指标等)、初诊或复诊(如为后者,需填写既往病理号和/或诊断结果)、临床拟诊、治疗情况;(3)标本信息:采样时间、固定时间、送检时间及接收时间、标本类型、取材部位、标本件数等。MPN 骨髓活检申请单建议格式见表 1。

二、标本的制备:取材、制片和染色

对血细胞异常升高或减少[如血小板计数(PLT)≥450×10⁹/L,血红蛋白(Hb)男性>165 g/L、女性>160 g/L 或<100 g/L 等]、脾肿大或发生血栓事件等疑似 MPN 的患者都应进行骨髓活检检查^[5]。理想的骨髓活检取材要求长度≥1.5 cm,因为观察的区域越多,对疾病判断越准确,因此,应包含 10 个左右骨小梁区域;合格的骨髓活检长度应≥1.0 cm,至少包括 5~6 个骨小梁间区域。

按常规进行固定、脱钙、脱水、石蜡包埋和制片。推荐使用对组织抗原性和 DNA 损伤小的脱钙液进行脱钙;骨髓活检标本切片时应尽量薄切,以 3 μm 为宜,且要求切面完整、厚薄均一、无折痕。

所有骨髓活检标本均需进行 HE 染色和网状纤维染色,网状纤维染色骨髓纤维化(MF)≥2 级者,加做胶原纤维染色;必要时可进行铁染色以及免疫组织化学染色[可包括幼稚阶段细胞标志物 CD34/CD117、髓系标志物髓过氧化物酶(MPO)/溶菌酶、红系标志物 CD71/E-Cadherin/GPA 及巨核细胞标志物 CD42b/CD61 等]^[6]。

MPN 患者在确诊后 10 年左右,PV、ET 和原发性骨髓纤维化-纤维化前/早期(pre-PMF)向明显纤维化期的转化率分别为 9%、1% 和 12%;PV、ET、pre-PMF 和原发性骨髓纤维化-明显纤维化期(overt-PMF)向急性白血病转化率分别为 2%、1%、6% 和 23%,因此建议对疑似疾病进展的患者进行骨髓活检复检^[4]。

三、骨髓组织病理学评估要素

骨髓活检病理形态学分析需包括:(1)年龄校正的造血细胞增生程度。(2)粒系增生情况:①增生



表 1 骨髓活检病理申请单格式(建议)

基本信息:

姓 名: _____; 性 别: _____; 年 龄: _____;
 申请科室: _____; 申请医师: _____; 申请时间: _____; 执行科室: _____;
 曾做病理检查: ☐是 ☐否 既往病理诊断结果: _____;
 检测时期: ☐初诊 ☐治疗后 _____ 天 ☐复发 ☐其他
 检查目的: _____; 临床诊断: _____;

标 本:

取材部位: ☐髂前上棘 ☐髂后上棘
 标本件数(个): ☐1 ☐2 ☐3 ☐4 ☐5
 标本长度(cm): ☐ >1.5 ☐ 1.5 ☐ 1.0~1.5 ☐ 1.0 ☐ 0.5~1.0 ☐ 0.5

临床表现及病史:

☐出血 ☐发热 ☐肝肿大 ☐胸骨压痛
☐脾肿大(具体大小 _____ cm)
☐化学药物接触史 ☐放射线接触史 ☐其他
 既往病史及家族史: _____

血常规检查结果(或附血常规检查单):

检查日期: _____; WBC($\times 10^9/L$): _____; RBC($\times 10^{12}/L$): _____;
 Hb(g/L): _____; HCT(%): _____; MCV(fL): _____;
 网织红细胞(%): _____; PLT($\times 10^9/L$): _____; 淋巴细胞(%): _____;
 单核细胞(%): _____; 中性粒细胞(%): _____; 嗜酸性粒细胞(%): _____;
 嗜碱性粒细胞(%): _____;

生化指标检测结果:

血清 EPO 水平: ☐升高 ☐正常 ☐降低 LDH 水平: ☐升高 ☐正常 ☐降低

基因检测结果:

BCR::ABL1: ☐未检测 ☐阳性 ☐阴性 JAK2 V617F: ☐未检测 ☐突变型 ☐野生型
 JAK2 exon12: ☐未检测 ☐突变型 ☐野生型 CALR: ☐未检测 ☐突变型 ☐野生型
 MPL: ☐未检测 ☐突变型 ☐野生型 ☐其他基因: _____

注:WBC:白细胞计数;RBC:红细胞计数;Hb:血红蛋白;HCT:红细胞压积;MCV:平均红细胞体积;PLT:血小板计数;EPO:促红细胞生成素;LDH:乳酸脱氢酶

程度;②是否有核左移或核右移;③是否有异常前体细胞簇。(3)红系增生情况:①红系岛的分布位置和增生程度;②是否有核左移。(4)粒系/红系比值[可结合过碘酸雪夫染色(PAS)和MPO染色]。(5)巨核系增生情况:①数量;②分布状况;③胞体大小;④细胞核形态。(6)纤维组织增生程度分级(根据2022 WHO标准):网状纤维分级、胶原纤维分级和骨硬化分级。(7)是否有血窦扩张及窦内造血^[7-8]。

网状纤维染色推荐使用 Gomori 银氨法(图1),过染色或染色不足均会影响病理医师对分级的判断。染色质量评价标准^[9-10]:如果骨髓中小血管周围网状纤维染色阳性,说明染色有效,同时要求背景干净清晰、易评估,如果脂肪空泡周围或血细胞呈阳性反应,则为过染色,会导致评级偏高。胶原纤维染色推荐使用 Masson 三色染色法。网状纤

维、胶原纤维和骨硬化的精确组织学分级(表2)与预后有关,尤其对治疗后疗效评价很有帮助。均以最高级别的面积超过30%为最后分级。

四、诊断标准和骨髓组织病理学特征(根据2022 WHO标准)^[10-13]

1. PV:不依赖于正常红细胞调节的红细胞增殖是PV的特征。PV分为2个阶段:PV阶段(表3)和PV后骨髓纤维化(post-PV MF)阶段(表4)。诊断PV需要结合临床、实验室检查以及骨髓病理特征。

PV的骨髓活检常显示骨髓增生活跃(生理性皮质下低增生区同样增生活跃),三系造血细胞增生(即全髓增殖),其中红系和巨核细胞增生常比较突出,红系可形成较大的幼红细胞岛,靠近骨小梁分布;粒系形态大致正常,原始细胞不多;巨核细胞数量增多,疏松成簇或散在分布,可靠近骨小梁旁,



表2 网状纤维、胶原纤维及骨硬化分级标准

分级	网状纤维	胶原纤维	骨硬化
0	散在线性网状纤维,无交叉,相当于正常骨髓	仅血管周围可见胶原纤维(正常)	正常骨小梁(小梁旁界限清晰)
1	疏松的网状纤维,伴有很多交叉,特别是血管周围区	局灶性小梁旁或中央区域胶原纤维沉积,但没有连接成网	新生骨局灶性出芽、钩状、刺状,或在小梁旁沉积
2	弥漫而且浓密的网状纤维增多,伴有广泛交叉,偶见由胶原纤维构成的局灶性纤维束和/或局灶性骨硬化	小梁旁或中央区域胶原纤维沉积,局部连接成网,或小梁旁广泛的胶原纤维沉积	弥漫的小梁旁新骨形成伴骨小梁增厚,偶见灶性连接
3	弥漫且浓密的网状纤维增多,伴有广泛交叉,以及由胶原纤维构成的粗纤维束,通常伴有骨硬化	弥漫的胶原纤维沉积并连接成网,占据骨髓腔的30%以上	广泛的新生骨增生并连接成网,占据整个骨髓腔
备注	如果造血细胞分布不均,纤维化的评估仅在造血细胞区域进行		
	以最高级别的纤维化面积超过30%为最后分级	以最高级别的胶原纤维面积超过30%为最后分级	以最高级别的面积超过30%为最后分级

表3 骨髓增殖性肿瘤(MPN)各亚型诊断标准(2022 WHO)

标准	PV	ET	pre-PMF	overt-PMF
主要标准	1. 血红蛋白升高(男性>165 g/L,女性>160 g/L,)或红细胞比容/压积升高(男性>49%,女性>48%) 2. 骨髓活检显示年龄调整后的骨髓增生活跃,粒系、红系和巨核细胞三系增生(全髓增生),成熟巨核细胞大小不一、形态多样 3. 出现 JAK2 V617F 或 JAK2 exon12 突变	1. 血小板 $\geq 450 \times 10^9/L$ 2. 骨髓活检显示巨核细胞增生,胞体大、分叶多的成熟巨核细胞增多,粒、红系无明显的增多或核左移,网状纤维增多很罕见 3. 需除外 WHO 定义的 CML、PV、PMF 以及其他慢性髓系肿瘤	1. 巨核细胞增多伴异型;骨髓增生活跃,粒系增生,红系减少,网状纤维染色 ≤ 1 级 2. 除外其他类型的 MPN、MDS 以及其他慢性髓系肿瘤 3. JAK2、CALR 或 MPL 基因突变,或出现其他克隆性标记,或除外反应性网状纤维增生	1. 巨核细胞增多伴异型;网状纤维染色2级或3级 2. 除外其他类型的 MPN、MDS 以及其他慢性髓系肿瘤 3. JAK2、CALR 或 MPL 基因突变,或出现其他克隆性标记,或除外反应性网状纤维增多
次要标准	1. 血清 EPO 水平低于正常	1. 出现克隆性标记或者除外反应性血小板增多	1. 贫血 2. 白细胞计数 $\geq 11 \times 10^9/L$ 3. 可触及的脾肿大 4. LDH 升高 5. 外周血出现幼稚血细胞	1. 贫血 2. 白细胞计数 $\geq 11 \times 10^9/L$ 3. 可触及的脾肿大 4. LDH 升高 5. 外周血出现幼稚血细胞
备注	诊断需要满足3条主要标准或前2条主要标准加次要标准	诊断需要满足全部的主要诊断标准或前3条主要诊断标准加次要诊断标准	诊断需要满足3条主要诊断标准和至少1条次要诊断标准	诊断需要满足3条主要诊断标准和至少1条次要诊断标准

注:PV示真性红细胞增多症;ET示原发性血小板增多症;pre-PMF示原发性骨髓纤维化-纤维化前/早期;overt-PMF示原发性骨髓纤维化-明显纤维化期;EPO示促红细胞生成素;CML示慢性髓性白血病;PMF示原发性骨髓纤维化;MDS示骨髓异常增生综合征;LDH示乳酸脱氢酶

巨核细胞形态多样、大小不一,多数巨核细胞分化成熟,无明显异型性,但少数伴有轻度网状纤维增生的病例,可出现“气球样”核等核异型;血窦通常扩张且充满幼稚红细胞,此点与 ET 不同,有助于鉴别二者(图 2A);大部分病例无网状纤维增生(MF-0级),但有少部分(约 20%)可出现网状纤维增生,甚至轻至中度胶原纤维增生;反应性淋巴细胞灶可见于 20% 的病例。JAK2 exon12 突变的患者,骨髓活检中红系增生尤为突出,而粒系和巨核系增生不明显,巨核细胞胞体大小的差异性较小。

持续性的白细胞增多与 PV 进展为 post-PV MF 相关。post-PV MF 的病理特征是网状纤维染色

MF-2级或3级。骨髓活检显示纤维组织(网状纤维和/或胶原纤维)增生,骨髓增生程度高低不等,但通常增生减低,成簇分布的巨核细胞出现异型,总体病理特征与 PMF 相似,但有些病例仍保留 PV 样的形态特点。如果缺乏明确的 PV 病史,应诊断为 PMF,不能诊断为 post-PV MF(需除外首次诊断时外周血 Hb 水平达到 PV 的诊断标准这种情况)。

2.ET:ET 是主要累及巨核细胞系的 MPN,外周血血小板增多是由于骨髓中巨核细胞增多所致(表 3)。部分 ET 患者可进展为 ET 后骨髓纤维化(post-ET MF,表 4)。

骨髓活检显示:经年龄校正后的骨髓增生程度



表 4 post-PV/ET MF 诊断标准(2022 WHO)

标准	post-PV MF	post-ET MF
主要标准	1. 此前按 WHO 诊断标准确诊为真性红细胞增多症 2. 骨髓活检显示纤维组织增生,骨髓纤维化-2/3 级(按 0~3 级标准)	1. 此前按 WHO 诊断标准确诊为原发性血小板增多症 2. 骨髓活检显示纤维组织增生,骨髓纤维化-2/3 级(按 0~3 级标准)
次要标准	1. 贫血或无需持续静脉放血(在未进行降细胞治疗情况下)或降细胞治疗来控制红细胞增多 2. 外周血出现幼稚粒、红系细胞 3. 进行性脾肿大[此前有脾肿大者较基线(距左肋缘的距离)增加>5 cm 或出现新的可触及的脾肿大] 4. 以下 3 项体质性症状中至少出现 2 项:过去 6 个月内体重下降>10%,盗汗,无法解释的发热(>37.5 °C)	1. 贫血或血红蛋白含量较基线水平下降 20 g/L 2. 外周血出现幼稚粒、红系细胞 3. 进行性脾肿大[此前有脾肿大者较基线(距左肋缘的距离)增加>5 cm 或出现新的可触及的脾肿大] 4. 以下 3 项体质性症状中至少出现 2 项:过去 6 个月内体重下降>10%,盗汗,无法解释的发热(>37.5 °C)
备注	诊断需要满足 2 条主要标准和至少 2 条次要标准	

注:post-PV/ET MF 示真性红细胞增多症/原发性血小板增多症后骨髓纤维化;post-PV MF 示真性红细胞增多症后骨髓纤维化;post-ET MF 示原发性血小板增多症后骨髓纤维化

大致正常或活跃(少部分),主要特征为显著的巨核细胞增生,通常散在分布,也可以疏松成簇,罕见密集成簇,以胞体大或巨大、胞质丰富、核分叶增多的“鹿角样”巨核细胞为主(图 2B),与 pre-PMF 中怪异、高度异型的巨核细胞不同;粒系/红系比值大致正常,有出血症状时可出现红系增生;原始细胞少见,网状纤维增多非常罕见(<5%),且仅为轻度增生(MF≤1 级)。

3. 原发性骨髓纤维化-纤维化前/早期(primary myelofibrosis-prefibrotic/early stage, pre-PMF):通常骨髓增生活跃到极度活跃,初始发病的 pre-PMF,临床表现与 ET 相似,可以血小板增多为单一表现,即使通过驱动基因突变检测也无法区分两者,必须仔细观察骨髓形态学特征来进行鉴别。30%~50%的 PMF 就诊时处于 pre-PMF 阶段,无明显的网状纤维增多(MF≤1 级),主要表现为骨髓增生活跃,粒系细胞和不典型的巨核细胞增多,粒系可有轻度核左移,但原始细胞不多,红系细胞减少,无发育异常(表 3)。

巨核细胞分布和形态异常是识别 pre-PMF 的关键。巨核细胞数量增多,以胞体大的巨核细胞居多,但小巨核细胞也可见。巨核细胞形态异常表现为:胞核/胞质比增大,部分胞核染色质凝集、深染,部分胞核分叶少或不分叶,呈“云朵样”或“气球样”核,裸核巨核细胞易见;分布异常包括出现密集成簇或疏松成簇的巨核细胞簇(图 2C),常靠近血窦或骨小梁旁。20%的病例可见反应性淋巴细胞灶。与 JAK2 V617F 基因突变的患者相比,CALR 基因突变者其临床病理特点略有差异,多见于年轻人,临床表现为明显的血小板增多;骨髓增生程度大致正常。

4. 原发性骨髓纤维化-明显纤维化期(overt primary myelofibrosis, overt-PMF):overt-PMF 骨髓活检显示增生程度可以较活跃,但多数骨髓增生正常或减低,可见灶性的造血细胞区域,增生低下区多为网状/胶原纤维、结缔组织或脂肪组织;异型巨核细胞位于小梁旁、血窦旁或扩张的血窦内,呈大的、密集或疏松簇状分布(图 2D)。部分病例主要以网状纤维和胶原纤维增生为主,仅在血窦旁可见小片造血细胞,血窦扩张、扭曲,窦内可见造血细胞。骨小梁增宽、不规则,可见出芽及新骨形成,至明显的骨硬化期,骨髓腔明显缩小,造血细胞减少(表 3)。PMF 伴单核细胞增多提示疾病进展。

5. 骨髓增殖性肿瘤,非特指型(myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified, MPN-NOS):具有明确的 MPN 的临床、实验室指标、形态学及分子生物学特点但无法归入 MPN 各类型的病例,或者同时具有≥2 种 MPN 类型疾病特点的病例诊断为 MPN-NOS,通常包括 3 种情况:(1)疾病早期阶段,疾病特点尚不明显;(2)疾病晚期,如已进展为明显纤维化期、发生骨硬化或发生急性白血病等侵袭性疾病转化,原有疾病特点消失;(3)同时合并其他肿瘤或疾病,导致临床和/或形态学的诊断性特点被暂时掩盖,而导致无法明确分型。对于(1)和(3)应密切随访,待疾病特点典型时再行明确分型,尽量将 MPN-NOS 的诊断比例控制在所有 MPN 病例的 5% 以下。

五、骨髓病理鉴别诊断要点

1. PV 的鉴别诊断:(1)先天性、继发性或假性红细胞增多:吸烟、缺氧、促红细胞生成素(EPO)受体编码基因突变、肾脏肿瘤、TEMPI 综合征及脱水等多种原因均可导致红细胞计数或血红蛋白水平



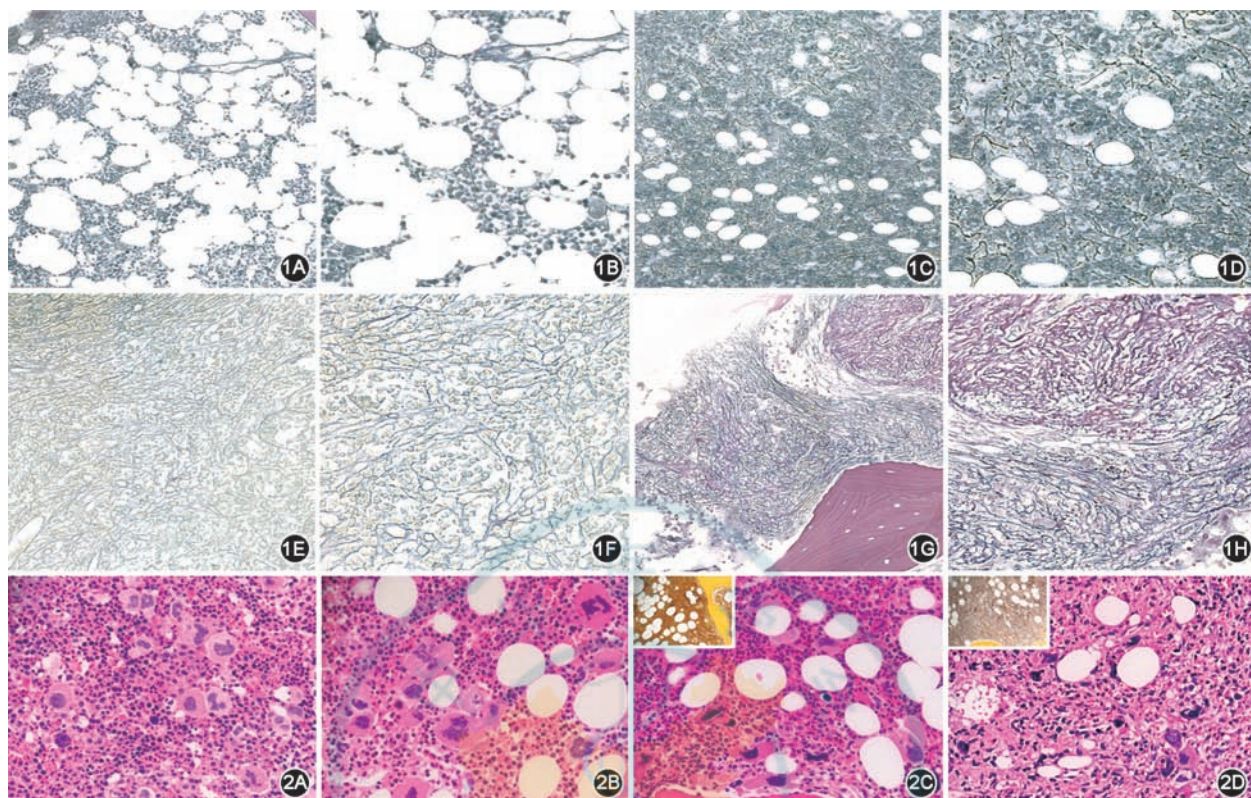


图1 骨髓增殖性肿瘤网状纤维分级;A示MF-0级 中倍放大;B示MF-0级 高倍放大;C示MF-1级 中倍放大;D示MF-1级 高倍放大;E示MF-2级 中倍放大;F示MF-2级 高倍放大;G示MF-3级 中倍放大;H示MF-3级 高倍放大 图2 经典BCR::ABL1阴性骨髓增殖性肿瘤的病理组织形态学;A示真性红细胞增多症:全髓增殖,红系和巨核系增生较突出,红系岛扩大,巨核细胞数量增多,形态多样、大小不一 高倍放大;B示原发性血小板增多症:显著的巨核细胞增生,胞体巨大、胞质丰富、核分叶增多 高倍放大;C示原发性骨髓纤维化-纤维化前期:巨核细胞增生,且胞核形态怪异 高倍放大,角图示网状纤维染色为MF-1级;D示原发性骨髓纤维化-纤维化期:胞核怪异的巨核细胞呈簇状分布 高倍放大,角图示纤维组织明显增生,网状纤维染色为MF-3级

升高。除通过临床、血清EPO水平和JAK2基因突变检测鉴别之外,继发性红细胞增多症患者的骨髓活检中通常仅见红系细胞增生,粒系和巨核细胞生成正常,巨核细胞形态无明显异常改变,无血窦增生和窦内造血,铁缺乏少见等特点也有助于从形态学进行鉴别^[13-14]。(2)其他MPN:隐匿期PV(masked PV)和PV早期,其血红蛋白水平升高不显著,可能处于诊断临界值,甚至部分患者出现血小板计数明显升高,易与ET混淆,鉴别点包括血清EPO水平降低,骨髓增生活跃、全髓增殖及巨核细胞大小不一、形态多样等;另外,ET患者通常血红蛋白水平正常,明显低于隐匿期PV。部分骨髓增生明显活跃的PV需与pre-PMF鉴别,后者形态学最突出的特点在于巨核细胞的分布及形态异型。post-PV MF与overt-PMF病理形态学高度相似,主要通过有无明确PV病史进行鉴别^[14-15]。

2.ET的鉴别诊断:(1)反应性血小板增多:其原因很多,如感染、缺铁性贫血、手术及脾脏切除术后

等,诊断时需注意排除。反应性血小板增多无JAK2、CALR或MPL基因突变,骨髓中巨核细胞数量可以增多,但巨核细胞形态正常,无“鹿角样”巨核细胞^[16-18]。(2)pre-PMF:由于pre-PMF患者常表现为血小板计数升高,从血象上极易被误诊为ET,但两者的总体生存、进展为overt-PMF和白血病转化率均显著不同,需要准确鉴别,骨髓活检形态学具有至关重要的鉴别意义^[18-20]:ET的骨髓增生程度和粒系/红系比值通常大致正常,巨核细胞增多,以胞体大、分叶多的“鹿角样”巨核细胞为主,密集成簇分布罕见,网状纤维染色通常为MF-0级;而pre-PMF的骨髓往往增生活跃,粒系/红系比例明显增大,巨核细胞增多伴形态学异型(胞核/胞质比增大、核染色质凝集、“气球样”或“云朵样”核、裸核),可见密集成簇分布,网状纤维增多(MF-1级)较常见。当两者形态学不典型时,需要参考更多的临床信息和实验室检查进行综合诊断,如pre-PMF的次要标准:脾脏肿大、白细胞计数增高、贫血、乳酸脱



氢酶(LDH)水平升高等。

3. 原发性骨髓纤维化的鉴别诊断:

(1)pre-PMF:其除需与PV及ET鉴别外,还需要与骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS/MPN)等其他可以引起血小板升高的慢性髓系肿瘤鉴别。首先是MDS伴5q-,骨髓增生活跃,可伴有红系明显增生,通常巨核细胞增多,胞体大小正常或偏小,核不分叶或分叶少(单圆核巨核细胞是相对比较典型的形态)。其次,MDS/MPN伴环形铁粒幼红细胞和血小板增多(MDS/MPN with ringsideroblasts and thrombocytosis, MDS/MPN-RS-T)可以有JAK2 V617F基因突变,骨髓增生活跃、巨核细胞增多、胞体增大等形态特点也与ET或pre-PMF相似,不同之处在于MDS/MPN-RS-T的红系增生明显伴发育异常,RS细胞(环形铁粒幼红细胞)≥15%,多伴有SF3B1基因突变,而pre-PMF通常粒系增生更明显,形态学无明显发育异常^[21]。(2)原发性骨髓纤维化-明显纤维化期:自身免疫性疾病、代谢性骨病(如甲状旁腺功能亢进等)、尿毒症、急性白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、转移瘤等均可继发骨髓纤维化,通常具有原发疾病典型的临床及病理形态学特征,鉴别并不困难。MDS伴纤维化常见于MDS伴原始细胞增多(myelodysplastic neoplasm with increased blasts, MDS-IB)亚型,依据原始细胞比例增高、巨核细胞胞体小、核分叶少、多个分离核,伴/不伴粒、红两系发育异常等特点可与overt-PMF鉴别,另外患者通常外周血血细胞减少、

无明显脾大、无MPN相关驱动基因突变等也有助于鉴别^[21-22]。

六、MPN相关基因检测

1. 基因概述及临床意义:MPN的致病机制主要是JAK/STAT通路相关基因(如JAK2、MPL、CALR)突变,驱动髓系细胞过度增殖而发病。除了血常规及特征性的骨髓病理表现之外,MPN诊断的主要标准之一是驱动基因JAK2、MPL或CALR的突变状态;85%~97%的MPN患者可检测到上述3种基因突变,其余未检出的患者称为三阴性MPN,后者预后较差^[10]。与信号转导相关(CBL、LNK/SH2B3)、表观修饰(TET2、EZH2、IDH1/2、ASXL1、DNMT3A)、RNA剪切(SF3B1、SRSF2、U2AF1)和TP53等非驱动基因突变在MPN中也可检出,常作为克隆性证据用于辅助诊断和预后评估等^[23]。MPN相关基因突变及临床意义见表5。

2. 基因检测时机及标本类型:疑似MPN患者,在开具骨髓活检病理检查的同时,需要进行驱动基因的检测。研究显示:在骨髓与外周血中分别检测JAK2 V617F突变,二者的灵敏度和特异度可以达到100%^[24];因此标本类型可以为骨髓或外周血,对于骨髓抽取困难的、复诊、随访或动态监测患者,外周血更为便捷^[25]。EDTA是常用的抗凝剂^[5]。

3. 检测方法:目前,临床用于MPN基因突变检测的方法主要有3种:(1)荧光定量PCR法(qPCR):针对JAK2、MPL、CALR的热点突变设计荧光探针,该方法具有灵敏度高、报告周期短、成本相对较低、方便快捷、便于在医院内开展的优点,但仅能检测已知突变;鉴于MPN驱动性突变位点分

表5 骨髓增殖性肿瘤(MPN)相关基因突变及临床意义

基因突变	发生率(%)	临床意义
JAK2 V617F 突变	PV ~95 ET 50~60 PMF 50~60	MPN 驱动性突变
JAK2 exon 12 突变	PV 1~3	主要驱动红系增殖,通常见于PV
CALR 突变	ET 20~25 PMF 25~30	MPN 驱动性突变;CALR 突变患者总体生存率较JAK2 V617F 或 MPL 突变患者更好,白血病转化率更低;type1 型预后更佳
MPL 突变	ET 3~5 PMF 5~10	MPN 驱动性突变,主要驱动巨核系过度增殖,PV 罕见;在PMF 中,MPL 突变与初诊更低的Hb 水平和更高的输血依赖风险相关
其他基因突变	1. 主要包括TET2、EZH2、IDH1/2、ASXL1、SF3B1、SRSF2等。驱动基因突变阴性时,检测出上述非驱动基因突变可作为克隆性证据用于辅助诊断 2. 高危分子突变(HMR)突变,主要包括ASXL1、EZH2、SRSF2、TP53、IDH1/2 基因突变 3. 在PMF 中,ASXL1、EZH2、SRSF2 及 RAS 突变与OS 缩短相关,ASXL1、SRSF2、IDH1/2 突变与白血病转化风险增高相关,U2AF1 Q157 突变与总生存率缩短相关 4. TET2、TP53 突变与总生存率缩短和白血病转化风险增高相关	

注:PV示真性红细胞增多症;ET示原发性血小板增多症;PMF示原发性骨髓纤维化



布较为集中,通过设计 10 余组探针即可覆盖 MPN 绝大部分突变位点,阳性检出率可达 90%~95%,可操作性强。因此,qPCR 法可常规用于 MPN 驱动基因突变的检测,协助 MPN 病理诊断分型。(2)Sanger 测序法(一代测序):针对 JAK2、MPL、CALR 热点丛集区设计一代测序引物,检测目标区域广,价格低,但具有一定的局限性,如引物设计覆盖突变位点不足和/或检测灵敏度过低(15%~20%)等。(3)二代测序法(NGS):高通量、高灵敏度(1%~5%),可检测出 98% 以上的基因突变,但报告周期相对较长,技术难度和费用均较高。对于临床疑似 MPN,尤其是三阴性 MPN 时,进行 NGS 检测非常重要,可检测 JAK2、MPL、CALR 基因之外的其他 JAK/STAT 通路相关或造血调控相关基因突变(如 SH2B3、NFE2 等),有利于发现新的 MPN 驱动基因突变、提示 MPN 分层诊断和判断预后^[26]。

总之,3 种检测方法各有优缺点,具体选择哪种方法需要结合检测目的、检测方法可及性及报告周期等综合考虑。

七、整合病理报告规范^[24]

诊断 MPN 必须综合临床、分子生物学及骨髓病理形态学进行综合诊断,诊断流程可参考图 3,MPN 骨髓病理报告除基本的患者和标本信息之外,应至少包括以下四部分内容:(1)临床信息^[27]:

包括血常规,血清 EPO 水平、LDH、体征(脾肿大程度)及 B 超影像学结果等。(2)分子生物学结果^[28-29]: BCR::ABL1、JAK2、MPL 和 CALR 驱动基因突变结果(必要);ASXL1、EZH2、IDH1/2、TET2、SF3B1、U2AF1、TP53 及 SRSF2 等非驱动基因突变结果可根据诊断及预后评估需求选择性整合。(3)骨髓病理形态学描述^[30]:骨髓病理形态学描述应详尽,重点突出疾病特点或形态学鉴别要点。描述内容须包括骨髓增生程度活跃/正常/低下(以百分比表述),粒系/红系比值,粒系细胞比例及有无原始细胞增多或核左移,红系细胞比例及有无核左移,巨核细胞数量、分布方式(靠近骨小梁或血窦、紧密/疏松簇状分布)、胞体大小、胞核/胞质比例、胞核形态(分叶多、分叶少、核异型、核染色质凝集、“气球样”核、“云朵样”核或裸核等),纤维组织有无增生及分级(网状纤维分级和胶原纤维分级),是否出现骨硬化及骨硬化分级,有无血窦增生扩张和窦内造血,特殊染色结果(Gomori 嗜银染色和 Masson 三色染色)等。(4)病理诊断意见:尽量明确诊断及分型,如无法确诊,可进行必要的小结和讨论,并提出适当的建议。MPN 骨髓活检病理诊断报告建议格式见表 6。

八、骨髓组织病理学分析质量控制

质量控制是保证病理诊断正确的重要前提,包

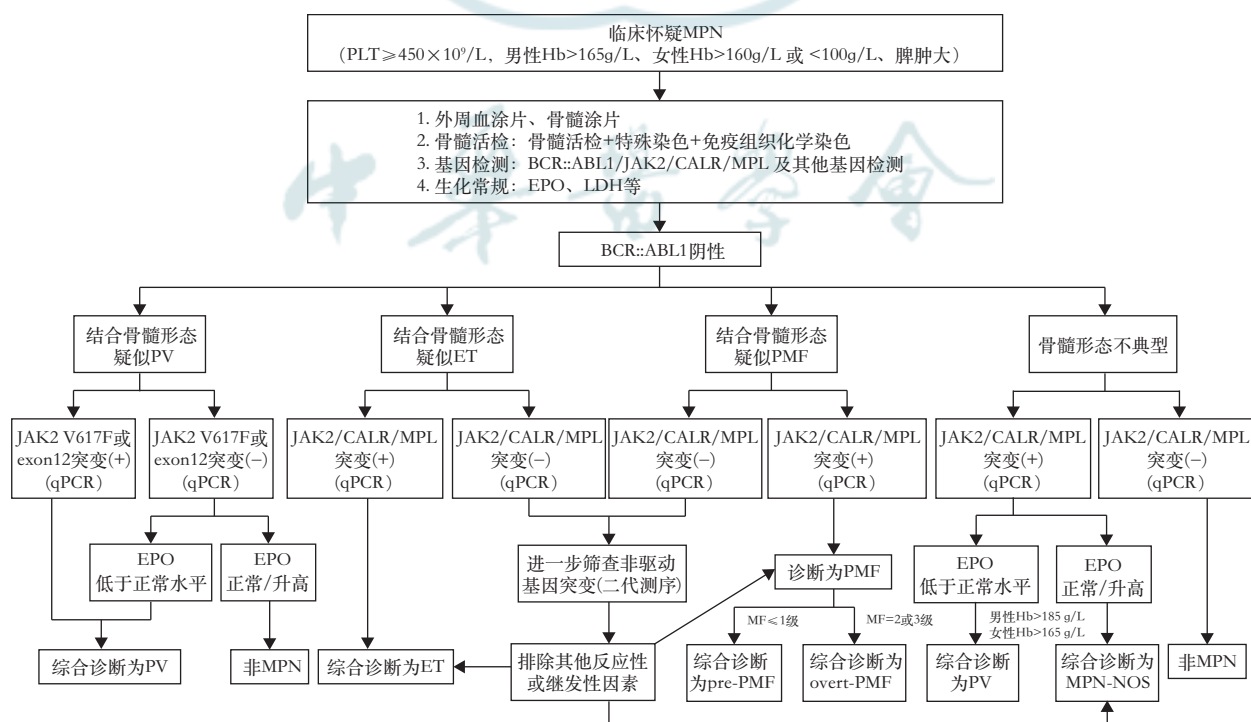


图3 骨髓增殖性肿瘤(MPN)病理诊断流程图;PLT:血小板计数;EPO:促红细胞生成素;LDH:乳酸脱氢酶;PV:真性红细胞增多症;ET:原发性血小板增多症;PMF:原发性骨髓纤维化



表 6 骨髓增殖性肿瘤骨髓活检病理诊断报告

基本信息:

姓 名: _____; 性 别: _____; 年 龄: _____;
 申请科室: _____; 申请医师: _____; 申请时间: _____;
 取样时间: _____; 临床诊断: _____; 门诊号/住院号: _____;

标本信息:

取样部位: ☐ 髂前上棘 ☐ 髂后上棘
 标本件数: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

标本长度: ☐ >1.5 cm ☐ 1.5 cm ☐ 1.0~1.5 cm ☐ 1.0 cm ☐ 0.5~1.0 cm ☐ 0.5 cm

常规/特殊染色: ☐ 常规 HE ☐ 姬姆萨(Giemsa)染色 ☐ 网状纤维(Gomori)染色 ☐ 糖原(PAS)染色

☐ 氯乙酸AS-D萘酚酯酶(CE)染色 ☐ 普鲁士蓝染色(铁染色) ☐ 胶原纤维(Masson)染色

免疫组织化学染色: ☐ CD34 ☐ CD42b/CD61 ☐ MPO ☐ 其他

生化指标检查: 血清EPO水平: ☐ 升高 ☐ 正常 ☐ 降低 乳酸脱氢酶(LDH)水平: ☐ 升高 ☐ 正常 ☐ 降低

骨髓增生程度: ☐ 减低 ☐ 正常 ☐ 活跃

粒系细胞: ☐ 增多 ☐ 正常 ☐ 减低; ☐ 有核左移 ☐ 无核左移

红系细胞: ☐ 增多 ☐ 正常 ☐ 减低; ☐ 有核左移 ☐ 无核左移

粒/红比(G/E): ____/____

淋巴细胞系: ☐ 增多 ☐ 正常 ☐ 减低

窦内造血: ☐ 有 ☐ 无

巨核细胞数量: ☐ 增多 ☐ 正常 ☐ 减少

巨核细胞分布方式: ☐ 随机散在分布 ☐ 疏松成簇分布 ☐ 密集成簇分布 ☐ 骨小梁旁成簇分布

巨核细胞大小: ☐ 大 ☐ 小

巨核细胞核形态: ☐ 正常 ☐ 分叶过多 ☐ 分叶减少 ☐ 裸核

网状纤维分级: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

胶原纤维分级: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

骨硬化分级: ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

基因检测结果:

BCR::ABL1: ☐ 阳性 ☐ 阴性 ☐ 未检测 JAK2 V617F: ☐ 突变型 ☐ 野生型 ☐ 未检测

JAK2 exon12: ☐ 突变型 ☐ 野生型 ☐ 未检测 CALR: ☐ 突变型 ☐ 野生型 ☐ 未检测

MPL: ☐ 突变型 ☐ 野生型 ☐ 未检测 其他基因: _____

最终诊断: ☐ CML ☐ ET ☐ PV ☐ pre-PMF ☐ overt-PMF ☐ post-PV MF ☐ post-ET MF ☐ MPN-NOS

(请附骨髓活检报告)

括室内质控与室间质评两个方面,涉及取材、制片、染色及诊断等多个环节。

1. 室内质控: (1)取材质量控制^[31]:骨髓活检长度应 ≥ 1 cm (最好 ≥ 1.5 cm),至少包含 5~6 个骨小梁间区,无组织破碎、挤压及混血等。取材后应立即(离体时间 < 30 min)进行固定。推荐使用一次性骨髓活检针,并由经过正规培训的医师进行规范的骨髓活检穿刺操作。(2)制片质量控制:骨髓活检脱钙应充分。切片时,组织切面应完整,无皱褶、刀痕及污染,厚度以 3 μ m 为宜,且厚薄均匀。(3)染色质量控制:HE 染色要求细胞核与细胞质染色清晰、对比鲜明。网状纤维和胶原纤维染色要求背景干净清

晰无杂质,同时以骨髓中小血管周围或骨小梁旁网状纤维/胶原纤维作为内对照,进行染色质量评估,以确保染色合格,避免假阴性或染色不足;若造血细胞和脂肪细胞着色,或背景非特异性着色,则为染色过度,会导致纤维组织评级过高。除此之外,活检大小、取材质量、切片厚度及染液质量等均会影响染色效果,导致评级不准确。(4)诊断质量控制:诊断为 MPN-NOS 的比例应尽量 $\leq 5\%$ ^[32-34]。应至少每半年对病理诊断医师进行一次人员比对,以确保诊断能力的一致性;对于既往采用 2008 版 WHO 标准诊断的 MPN 病例建议进行复审。

2. 室间质评:应定期参加国家病理质控中心等



行业认可的外部质量评价计划或能力验证活动。若无官方能力验证(proficiency testing)项目,则应进行替代性评估(至少每半年一次),通过与其他使用相同检测方法、同级别或更高级别实验室(如获得 ISO15189 认可或 CAP 认证的实验室)进行室内比对的方式,确定检测与诊断结果的准确性。

本共识对经典的 BCR::ABL1 阴性 MPN 各亚型的诊断标准、鉴别诊断要素、基因检测规范、病理申请单填写、综合诊断报告书写及诊断流程等方面进行了全面阐述和推荐,以指导和规范我国 MPN 病理诊断及临床应用,进一步提高国内 MPN 诊断的准确性及同质性,为临床精确诊疗及预后判断提供可靠依据。但随着 MPN 诊疗指南的不断更新及检测技术的发展,本共识内容可能不够全面或充分,尚需持续完善与更新。

共识编写专家组成员(按单位名称汉语拼音字母顺序排列):安徽医科大学第一附属医院(黄建尧);北京大学人民医院(石红霞);北京大学医学部/北京大学第三医院(刘翠苓);福建医科大学附属协和医院(陈鹭珊);复旦大学附属中山医院(谭云山);北京大学深圳医院(尹为华);广东省人民医院(张庆玲);广州医科大学附属第二医院(梅开勇);广西医科大学第一附属医院(顾永耀);贵州医科大学附属医院(杨文秀);哈尔滨医科大学附属第一医院(原琳);河北医科大学第二医院(潘玉夏);河南省人民医院(刘益民);华中科技大学同济医学院附属同济医院(沈克锋、王瑾、肖敏);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡间石);吉林大学第一医院(杜忠华);江苏省人民医院(王蓉);解放军总医院第一医学中心(李绵洋、孙璐);空军军医大学西京医院(王哲、高山);昆明医科大学第一附属医院(潘国庆);陆军军医大学第二附属医院(彭贤贵);南昌大学第一附属医院(梅金红);南方医科大学南方医院(邓永键、李小青);南方医科大学珠江医院(王瑜);宁波市临床病理诊断中心(黄春鑫);青岛大学附属医院(蒋艳霞);厦门大学附属第一医院(史连国);山东大学齐鲁医院(阎树昕);山西医科大学第二医院(李建兰);上海交通大学医学院附属仁济医院(方建晨);上海交通大学医学院附属瑞金医院(易红梅);深圳市第二人民医院(修英杰);四川大学华西医院(赵莎);四川省医学科学院·四川省人民医院(徐钢);苏州大学附属第一医院(王谦);天津医科大学肿瘤医院(翟琼莉);天津市第一中心医院(蔡文娟);同济大学附属同济医院(曾郁);温州医科大学附属第一医院(杨开颜);西安交通大学第一附属医院(关键虹);西南医科大学附属医院(黄娟);新疆医科大学第一附属医院(张巍);浙江大学医学院附属第一医院(王丽君);郑州大学第一附属医院(高娟);中国科学技术大学附属第一医院(李世兰);中国医科大学附属第一医院(富威);中国医科大学附属盛京医院(张继红);中国医学

科学院北京协和医院(陈杰、卢朝辉);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)(孙琦、肖志坚、张培红);中南大学湘雅医院(张国平);中山大学附属第一医院(彭挺生);中山大学肿瘤防治中心(黄雨华)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 史仲珣,张培红,李冰,等.骨髓增殖性肿瘤患者巨核细胞病理特征及其与起始基因突变的相关性[J].中华血液学杂志,2020,41(10):798-805. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.002.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data[J]. Blood, 2022, 140(11): 1200-1228. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
- [3] 肖志坚.我国骨髓增殖性肿瘤的诊治现状及挑战[J].诊断学理论与实践,2020,19(2):101-103. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2020.02.001.
- [4] 肖志坚.骨髓增殖性肿瘤的诊疗现状[J].中国实用内科杂志,2021,41(4):268-271. DOI:10.19538/j.cnk2021040102.
- [5] Busque L, Porwit A, Day R, et al. Laboratory investigation of myeloproliferative neoplasms (MPNs): recommendations of the Canadian MPN group[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 146(4): 408-422. DOI: 10.1093/ajcp/aqw131.
- [6] Lee SH, Erber WN, Porwit A, et al. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports[J]. Int J Lab Hematol, 2008, 30(5): 349-364. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2008.01100.x.
- [7] 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.
- [8] Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A. Bone marrow histopathology in myeloproliferative disorders--current diagnostic approach[J]. Semin Hematol, 2005, 42(4): 184-195. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.05.020.
- [9] Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity[J]. Haematologica, 2005, 90(8): 1128-1132.
- [10] 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.
- [11] Michiels JJ, De Raeye H, Berneman Z, et al. The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders[J]. Semin Thromb Hemost, 2006, 32(4 Pt 2): 307-340. DOI: 10.1055/s-2006-942754.
- [12] Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Changing concepts of diagnostic criteria of myeloproliferative disorders and the molecular etiology and classification of myeloproliferative neoplasms: from dameshek 1950 to vainchenker 2005 and beyond[J]. Acta Haematol, 2015,



- 133(1): 36-51. DOI: 10.1159/000358580.
- [13] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. *Leukemia*, 2022, 36(7):1703-1719. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- [14] Kvasnicka HM, Orazi A, Thiele J, et al. European LeukemiaNet study on the reproducibility of bone marrow features in masked polycythemia vera and differentiation from essential thrombocythemia[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(10): 1062-1067. DOI: 10.1002/ajh.24837.
- [15] Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(6): 588-590. DOI: 10.1002/ajh.23694.
- [16] Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R, et al. Relevance of bone marrow features in the differential diagnosis between essential thrombocythemia and early stage idiopathic myelofibrosis[J]. *Haematologica*, 2000, 85(11): 1126-1134.
- [17] 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.
- [18] Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, et al. Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes[J]. *Blood*, 2008, 111(1): 60-70. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091850.
- [19] Buhr T, Hebeda K, Kaloutsi V, et al. European Bone Marrow Working Group trial on reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis [J]. *Haematologica*, 2012, 97(3): 360-365. DOI: 10.3324/haematol.2011.047811.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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. DOI: 10.1038/s41408-018-0054-y.
- [23] Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. Myeloproliferative neoplasms, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(9):1033-1062. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0046.
- [24] Takahashi K, Patel KP, Kantarjian H, et al. JAK2 p.V617F detection and allele burden measurement in peripheral blood and bone marrow aspirates in patients with myeloproliferative neoplasms[J]. *Blood*, 2013, 122(23): 3784-3786. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515676.
- [25] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 恶性血液病诊疗指南(2022)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2022:300-301.
- [26] Maddali M, Venkatraman A, Kulkarni UP, et al. Molecular characterization of triple-negative myeloproliferative neoplasms by next-generation sequencing[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(9): 1987-2000. DOI: 10.1007/s00277-022-04920-w.
- [27] Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(1):166-179. DOI: 10.1002/ajh.26751.
- [28] Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasms: clinical and molecular advances[J]. *Blood Rev*, 2016, 30(6):453-459. DOI: 10.1016/j.blre.2016.06.001.
- [29] Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2017, 129(6): 667-679. DOI: 10.1182/blood-2016-10-695940.
- [30] Raya JM, Montes-Moreno S, Acevedo A, et al. Pathology reporting of bone marrow biopsy in myelofibrosis: application of the Delphi consensus process to the development of a standardised diagnostic report[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(7): 620-625. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202246.
- [31] Sanneman EH. Bone marrow aspiration and biopsy[J]. *J Ky State Med Assoc*, 1955, 53(5):402-403.
- [32] Deschamps P, Moonim M, Radia D, et al. Clinicopathological characterisation of myeloproliferative neoplasm-unclassifiable (MPN-U): a retrospective analysis from a large UK tertiary referral centre[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(4): 792-797. DOI: 10.1111/bjh.17375.
- [33] Gianelli U, Cattaneo D, Bossi A, et al. The myeloproliferative neoplasms, unclassifiable: clinical and pathological considerations[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(2): 169-179. DOI: 10.1038/modpathol.2016.182.
- [34] McLornan DP, Hargreaves R, Hernández-Boluda JC, et al. How I manage myeloproliferative neoplasm-unclassifiable: practical approaches for 2022 and beyond [J]. *Br J Haematol*, 2022, 197(4):407-416. DOI: 10.1111/bjh.18087.

