



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.02.010

· 论著 ·

# 慢性淋巴细胞白血病合并骨髓增殖性肿瘤 临床特征分析

刘雯 刘亚楠 赵磊 刘尚勤 吴三云 何莉

**[摘要]** **目的** 探究慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 和骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 共患病可能的发病机制并分析其临床特征。**方法** 回顾性纳入 2000 年 ~ 2020 年世界范围内报道的 CLL 合并 MPN 患者 112 例及本院 CLL 合并 MPN 患者 1 例。根据 MPN 类型将所有患者分为真性红细胞增多症 (PV) 合并 CLL 组 (35 例)、原发性血小板增多症 (ET) 合并 CLL 组 (53 例) 及原发性骨髓纤维化 (PMF) 合并 CLL 组 (25 例); 根据 JAK2V617F 突变情况将已知突变情况患者 95 例, 分为 JAK2V617F 阳性组 (66 例) 和 JAK2V617F 阴性组 (29 例); 根据疾病诊断顺序将所有患者分为先 MPN 后 CLL 组 (60 例)、同时诊断组 (27 例) 及先 CLL 后 MPN 组 (26 例)。收集所有患者性别、诊断年龄、两种疾病诊断间隔时间、疾病诊断类型、JAK2V617F 突变情况及其他类型突变情况、治疗及转归情况、存活状态、生存时间、MPN 类型、疾病诊断顺序等临床特征资料并分组进行比较。**结果** 3 个 MPN 合并 CLL 组中共患病以 ET 合并 CLL 最为常见 (46.9%)。PV 合并 CLL 组 JAK2V617F 阳性患者比例明显高于其他两组 ( $P < 0.05$ )。PV 合并 CLL 组患者 CLL 诊断年龄最大 ( $P < 0.05$ )。3 组患者中均以男性居多, 但 3 组患者性别、MPN 诊断年龄、两种疾病诊断间隔时间及生存时间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。113 例患者中 JAK2V617F 阳性 66 例 (58.4%), 阴性 29 例 (25.7%), 未提供突变情况者 18 例 (15.9%)。JAK2V617F 阴性组患者 CLL 诊断年龄小于 JAK2V617F 阳性组, 两种疾病诊断间隔时间长于 JAK2V617F 阳性组 ( $P < 0.05$ )。两组患者性别仍以男性居多, 但两组间性别、MPN 诊断年龄及生存时间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。先 MPN 后 CLL 诊断是最常见的共患病诊断顺序 (60 例, 53.1%)。先 MPN 后 CLL 组患者生存时间最长, 同时诊断组患者生存时间最短, 先 CLL 后 MPN 组两种疾病诊断间隔时间高于先 MPN 后 CLL 组 ( $P < 0.05$ )。JAK2V617F 阴性组 29 例患者中以男性居多, 其中 5 例患者 CALR 阳性, 1 例患者 MPL 阳性。各治疗方案中, 以两病均行治疗的患者存活时间最长, 但各治疗方案间患者存活时间比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** CLL 和 MPN 可能存在不同起源。不同类型的 MPN 及 CLL 共患病患者间临床特征存在差异, 共患病治疗方案目前仍无统一标准。

**[关键词]** 慢性淋巴细胞白血病; 骨髓增殖性肿瘤; JAK2V617F

**[中图分类号]** R551.3 **[文献标识码]** A

慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 是一种主要发生在中老年人群中的成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤<sup>[1]</sup>, 是西方最常见的慢性白血病类型。骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 是一组克隆性造血干细胞疾病, 经典的费城染色体阴性的 MPN 包括真性红细胞增多症 (PV)、原发性血小板增多症 (ET) 及原发性骨髓纤维化 (PMF)。JAK2V617F 作为 MPN 的一个重要诊断依据, 在绝大多数的 PV 患者和约 50% ~ 60% 的 ET 及 PMF 患者中均可检测到 JAK2V617F 突变<sup>[2]</sup>。MPN 和 CLL 罕见共

存于同一患者, 有研究提示两病可能存在遗传相关性, 但目前 MPN 和 CLL 共患病的发病率仍较低, 两者的关系仍需进一步的研究和探索。本文通过总结既往病例, 讨论两病共存可能的发病机制及临床特点。

## 对象与方法

1. 对象: 查询 PubMed、中国知网、万方数据库, 回顾性纳入 2000 年 ~ 2020 年世界范围内报道的 CLL 合并 MPN 患者 112 例, 另纳入本院 CLL 合并 MPN 患者 1 例。检索策略为主题词和自由词结合的方法, 数据库检索条件分别如下: PubMed: (“Polycythemia Vera” OR “Thrombocythemia, Essential” OR “Myelofibrosis” OR

“Myeloproliferative Disorders”) AND (“Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-cell” OR “Lymphoproliferative Disorders”)。中文数据库:(原发性血小板增多症 OR 真性红细胞增多症 OR 骨髓纤维化 OR 骨髓增殖性肿瘤)AND(慢性淋巴细胞白血病)。纳入患者需先后或同时诊断为 CLL 及 MPN(包括 PV、ET、PMF)。根据 MPN 类型将所有患者分为 PV 合并 CLL 组(35 例)、ET 合并 CLL 组(53 例)及 PMF 合并 CLL 组(25 例);根据 JAK2V617F 突变情况将已知突变情况患者 95 例分为 JAK2V617F 阳性组(66 例)和 JAK2V617F 阴性组(29 例);根据疾病诊断顺序将所有患者分为先 MPN 后 CLL 组(60 例)、同时诊断组(27 例)及先 CLL 后 MPN 组(26 例)。

2. 方法:收集所有患者临床特征资料,包括性别、诊断年龄、两种疾病诊断间隔时间、疾病诊断类型、JAK2V617F 突变情况及其他类型突变情况、治疗及转归情况、存活状态、生存时间、MPN 类型、疾病诊断顺序。描述本院诊断的 1 例 CLL 合并 MPN 患者诊治经过,使用一代测序及定量 PCR 对其 JAK2V617F 进行分析,由 Sequencing Analysis 5.1.1 软件进行一代碱基测序,PCR 扩增和检测在 ABI 7500 系统中进行。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用  $Kruskal-Wallis H$  检验或  $Mann-Whitney U$  检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同 MPN 合并 CLL 组患者临床特征比较:3 个

MPN 合并 CLL 组中共患病以 ET 合并 CLL 最为常见(46.9%)。3 组患者 JAK2V617F 突变情况比较差异有统计学意义,其中 PV 合并 CLL 组 JAK2V617F 阳性患者比例明显高于其他两组( $P < 0.05$ )。PV 合并 CLL 组患者 CLL 诊断年龄最大( $P < 0.05$ )。3 组患者中均以男性居多,但 3 组患者性别、MPN 诊断年龄、两种疾病诊断间隔时间及生存时间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. JAK2V617F 阳性组及阴性组患者临床特征比较:113 例患者中 JAK2V617F 阳性 66 例(58.4%),阴性 29 例(25.7%),未提供突变情况 18 例(15.9%)。JAK2V617F 阴性组 CLL 诊断年龄小于 JAK2V617F 阳性组,两种疾病诊断间隔时间长于 JAK2V617F 阳性组( $P < 0.05$ )。两组患者性别仍以男性居多,但两组间性别、MPN 诊断年龄及生存时间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

3. 不同疾病诊断顺序组患者临床特征比较:先 MPN 后 CLL 诊断是最常见的共患病诊断顺序(60 例,53.1%)。先 MPN 后 CLL 组患者生存时间最长,同时诊断组患者生存时间最短,先 CLL 后 MPN 组两种疾病诊断间隔时间高于先 MPN 后 CLL 组( $P < 0.05$ )。3 组患者性别、初病诊断年龄、JAK2V617F 突变情况比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

4. MPN 存在其他突变类型患者的临床特征分析:JAK2V617F 阴性组 29 例患者中以男性居多(男性 18 例,女性 3 例,性别不详者 8 例),其中 5 例存在 CALR 阳性,1 例存在 MPL 阳性;上述 6 例患者平均初病诊断年龄( $56.17 \pm 3.31$ )岁,中位两种疾病诊断间隔时间 13.55(10.02,16.25)年,其中 5 例(83.3%)患者进行了相应治疗,平均生存时间( $13.82 \pm 4.42$ )年。部分患者临床资料见表 4。

表 1 不同 MPN 合并 CLL 组患者临床特征比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女/不详)	MPN 诊断年龄 (岁)	CLL 诊断年龄 (岁)	两种疾病诊断间隔时间 [年, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	JAK2V617F 突变情况 (阳性/阴性/不详)	生存时间 (年)
PV 合并 CLL 组	35	27/6/2	70.10 $\pm$ 10.13	73.05 $\pm$ 8.72	3.00(0,6.10)	27/1/7	7.36 $\pm$ 6.53
ET 合并 CLL 组	53	30/20/3	65.98 $\pm$ 12.35	68.13 $\pm$ 10.93 <sup>a</sup>	3.00(0.20,8.50)	32 <sup>a</sup> /16/5	9.19 $\pm$ 5.26
PMF 合并 CLL 组	25	13/3/9	70.44 $\pm$ 11.25	66.88 $\pm$ 11.19 <sup>a</sup>	5.80(0,13.15)	7 <sup>a</sup> /12/6	8.84 $\pm$ 6.10
$\chi^2/t/F$ 值		5.304	1.948	3.316	1.271	20.676	0.459
$P$ 值		0.072	0.148	0.040	0.530	<0.001	0.634

注:与 PV 合并 CLL 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表 2 JAK2V617F 阳性组及阴性组患者临床特征比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女/不详)	MPN 诊断年龄 (岁)	CLL 诊断年龄 (岁)	两种疾病诊断间隔时间 [年, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	生存时间 (年)
JAK2V617F 阳性组	66	40/21/5	69.43 $\pm$ 10.76	70.99 $\pm$ 9.82	3.00(0,5.98)	7.98 $\pm$ 5.71
JAK2V617F 阴性组	29	18/3/8	65.35 $\pm$ 13.69	65.13 $\pm$ 12.36	6.75(1.12,13.48)	10.58 $\pm$ 5.62
$\chi^2/t/F$ 值		2.165	2.854	2.547	2.033	0.096
$P$ 值		0.141	0.121	0.015	0.042	0.114

表 3 不同疾病诊断顺序组患者临床特征比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女/不详)	初病诊断年龄 (岁)	两种疾病诊断间隔时间 [年, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	JAK2V617F (阳性/阴性/不详)	生存时间 (年)
先 MPN 后 CLL 组	60	37/17/ 6	65.32 $\pm$ 11.74	5.90(3.00, 9.00)	39/13/8	10.05 $\pm$ 5.37
同时诊断组	27	18/8/1	70.70 $\pm$ 11.00	—	16/7/4	4.48 $\pm$ 5.31 <sup>a</sup>
先 CLL 后 MPN 组	26	15/4/ 7	67.62 $\pm$ 11.60	6.50(4.00, 13.45)	11/9/6	9.13 $\pm$ 5.73 <sup>ab</sup>
$\chi^2/\nu/F$ 值		0.736	2.054	55.726	2.724	4.543
$P$ 值		0.730	0.133	<0.001	0.286	0.015

注:与先 MPN 后 CLL 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同时诊断组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 MPN 存在其他突变类型患者临床特征分析

研究者	疾病诊断 类型	初病诊断年龄 (岁)	性别	诊断间隔时间 (年)	突变类型	治疗方案	存活状态/时间 (年)
Todisco 等 <sup>[2]</sup>	先 CLL 后 PMF	50	不详	13.1	CALR	未治疗	存活/15.7
Todisco 等 <sup>[2]</sup>	先 ET 后 CLL	58	不详	0.8	CALR	羟基脲	存活/8.1
Todisco 等 <sup>[2]</sup>	先 ET 后 CLL	59	不详	19.0	CALR	来那度胺	存活/19.1
Salama 等 <sup>[3]</sup>	先 ET 后 CLL	58	男	9.0	CALR	羟基脲	存活/9.0
Salama 等 <sup>[3]</sup>	先 CLL 后 PMF	55	男	14.0	CALR	化疗	存活/14.0
Angotzi 等 <sup>[4]</sup>	先 CLL 后 PMF	57	男	17.0	MPL	FCR、V-R	存活/17.0

注:FCR:氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗;V-R:维奈托克、利妥昔单抗

5. 治疗及转归情况:在治疗方面,39 例患者未达 CLL 治疗标准,仅治疗 MPN,平均存活时间(8.16  $\pm$  5.78)年;11 例患者仅治疗 CLL,平均存活时间(9.01  $\pm$  6.59)年;CLL 与 MPN 均行治疗的患者 14 例,平均存活时间(10.09  $\pm$  6.77)年,30 例患者截至文献报道时未行特殊治疗,平均存活时间(7.00  $\pm$  6.90)年;另有 19 例患者治疗方案不详,平均存活时间(8.10  $\pm$  3.72)年。各治疗方案中,以两病均行治疗的患者存活时间最长,但各治疗方案间患者存活时间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。105 例患者截至文献报道时为存活状态,8 例患者死亡,其中 6 例患者死亡原因不详,2 例患者因白血病进展及肺部感染死亡。

6. 本院 CLL 合并 MPN 患者的诊治经过及 JAK2V617F 突变情况分析:患者,男,64 岁,既往有高血压病史,2012 年 8 月于外院同时诊断有脑梗死和 ET,血常规结果示 PLT 计数  $615 \times 10^9/L$ ,Hb 120 g/L, WBC 及淋巴细胞计数均正常,经羟基脲治疗后 PLT 计数降至正常。2017 年 4 月,患者外院复查血常规结果示 WBC 计数  $15.5 \times 10^9/L$ ,其中淋巴细胞占 48.3%,骨髓穿刺可见成熟淋巴细胞增多,骨髓细胞流式免疫分型结果示淋巴细胞占全部有核细胞 51.1%,其中 90.3% 的细胞表达 CD5、CD19、CD23、BCL-2,弱表达 CD20、CD22、 $\kappa$ 。流式免疫分型结果提示淋巴细胞占有核细胞的 51.1%,异常成熟小 B 淋巴细胞占有核细胞的 46.1%,影像学结果提示肝脾淋巴结无肿大,诊断为 CLL Binet A/Rai 0 期,随访观察。2020 年 12 月患者至我院血液科就诊,体检发现多处淋巴结肿大,脾肋下 3 指。患者外周血 WBC 计数  $29.3 \times 10^9/L$ ,其中淋巴细胞占 78.1%,Hb 120 g/L,PLT 计数  $200 \times 10^9/L$ 。

骨髓穿刺结果提示淋巴细胞比例增高,以成熟小 B 淋巴细胞为主。流式免疫分型结果提示淋巴细胞占有核细胞的 73.2%,其中 91.9% 为异常成熟小 B 淋巴细胞。基因检测提示 JAK2V617F 突变负荷 4.38%。有 IgH、IgK 基因单克隆性重排基因片段,荧光原位杂交(FISH)结果提示 13q14.3 缺失阳性,染色体核型正常。诊断为 CLL Binet B/Rai II 期,予以减量 CVP 方案(环磷酰胺 400 mg  $\times$  3 d、长春地辛 2 mg  $\times$  2 d、地塞米松 20 mg  $\times$  3 d)预化疗后,患者开始接受泽布替尼联合利妥昔单抗治疗 CLL,1 个月后复查血常规提示 WBC 计数  $2.6 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞计数  $1.2 \times 10^9/L$ ,Hb 71 g/L,PLT 计数  $71 \times 10^9/L$ 。骨髓象提示淋巴细胞比例下降,流式免疫分型提示淋巴细胞占有核细胞的 17.2%,异常成熟小 B 淋巴细胞降至有核细胞的 7.1%,JAK2V617F 突变负荷升至 13.88%,评估疗效部分缓解,治疗过程中患者有轻度肺部感染及皮下出血,对症治疗后 Hb 及 PLT 计数回升,后至血液科门诊规律复诊。

讨 论

MPN 与 CLL 均是起源于多能造血干细胞的疾病,两病共患的实际概率远超其理论概率,提示两病共患现象并非偶然。有研究表明 MPN 患者相较于普通人群有更大可能发展成淋巴细胞增殖性疾病,尤其是 CLL,有超过 12 倍的风险<sup>[3]</sup>。然而,CLL 与 MPN 均为慢性隐匿性疾病,其在人群中的发病率也有被低估的可能,从而影响统计学的判断。

现有针对共患病发病机制的主要假设如下:一是认为有髓系-淋巴系造血祖细胞的存在。细胞早期阶段发生的触发打击使多潜能祖细胞的基因趋向于不稳



定,之后特异的分子事件导致髓系或淋巴系一系或多系克隆性增殖<sup>[4]</sup>。二是认为两系细胞在不同的微环境下发生遗传学改变,独立地引起淋巴系和髓系克隆增殖。在 CLL 或 MPN 的骨髓环境下,慢性炎症等导致的微环境变化使两者存在相互促进的关系<sup>[5-6]</sup>。肿瘤引起的免疫监视功能缺陷也可促进第二肿瘤的发生与发展<sup>[7]</sup>。此外,MPN 治疗药物如芦可替尼<sup>[8]</sup>、羟基脲等的使用,也可能增加淋巴增殖性疾病的发病率,但具体机制尚未阐明。

本院共患病患者治疗 CLL 后,评估治疗效果达部分缓解,但治疗后 JAK2V617F 突变比例升高,该突变负荷的增加与高白细胞、巨脾、血栓形成等不良事件相关,且使 MPN 进展为骨髓纤维化及转化为白血病的风险升高,该结果在一定程度上提示 ET 疾病进展<sup>[9]</sup>。该患者曾使用羟基脲行降 PLT 治疗,但目前对羟基脲可致第二肿瘤发生存在争议,Wang 等<sup>[10]</sup>对 4 023 例 MPN 患者进行回顾性研究,发现使用和不使用羟基脲的患者继发实体肿瘤或血液肿瘤的累积发病率相似,该结论也能在瑞典的一项研究中得到印证<sup>[11]</sup>。考虑我院患者规律使用羟基脲,且治疗时间短,继发 CLL 为羟基脲引起的第二肿瘤可能性较小,推测该患者淋巴系和髓系的恶性克隆来自于不同的造血祖细胞。

既往研究表明,JAK2V617F 突变会增加患血液系统肿瘤的风险,包括 MPN (HR: 161)、淋巴瘤 (HR: 5.7)。JAK2V617F 突变在男性、女性间发生风险比约为 1.3 (0.3 ~ 5.4)<sup>[12]</sup>,而本研究中 JAK2V617F 阳性的患者也以男性居多。分析共患病患者 JAK2V617F 突变与患病顺序关系发现基因突变阳性比例在先诊断 MPN 后继发 CLL 的患者中最高,在先诊断 CLL 随后诊断为 MPN 的患者中比例最低,但组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),这也与 Marchetti 等<sup>[13]</sup>的研究结果一致。这可能意味着 JAK2V617F 突变不是共患病发生发展中所必需的分子改变。两病同时诊断的共病患者存活时间最短,且与另两组患者存在显著差异,可能与个体的肿瘤易感性及免疫功能损伤相关。另外,CALR、MPL 阳性患者与 JAK2V617F 阳性患者相比,其初病诊断时间提前,诊断间隔及生存时间延长,提示这两种突变相较于 JAK2V617F 突变可能有更惰性的临床过程,与 MPN 单病时一致。

在治疗方面,共患病的治疗尚无统一治疗方案,疗效及不良反应尚不明切。既往病例中,39 例患者使用羟基脲、放血、抗凝、切脾、免疫调节剂等疗法治疗 MPN,其中 11 例采用苯丁酸氮芥、氟达拉滨、苯达莫司汀、伊布替尼等化疗或靶向方案治疗 CLL,14 例患者进行了针对两病的治疗。本研究中不同治疗方案

组间生存时间比较差异无统计学意义,可能与病例随访时间不足有关。此外,引入 BTK 抑制剂、BCL-2 抑制剂等治疗方式的改变也对患者生存时间产生了影响。就目前病例总结,作者认为共患病的治疗可参照单发肿瘤分别进行针对性治疗,过程中可适当使用免疫调节剂等方法减缓疾病进展。

综上所述,MPN 及 CLL 共患病与两病单发时有相似的临床特征,但其发病机制、治疗及预后情况仍不明确,局限于既往文献报道内容不全面,患者治疗过程中血细胞计数、不良事件发生、疾病转归等情况仍有不详之处,难以进行系统研究。多中心、大样本基于分子水平的基础研究和临床研究将有利于进一步明确 MPN 及 CLL 共患的内在机制及发展过程,更好地指导治疗及评估预后。

## 参 考 文 献

- [1] 江燕婷,刘尚勤. 中西医结合治疗慢性淋巴细胞白血病一例[J]. 临床内科杂志,2023,40(8):533-534.
- [2] James C,Ugo V,Le Couédic JP,et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera[J]. Nature, 2005,434(7037):1144-1148.
- [3] Vannucchi AM,Masala G,Antonio E,et al. Increased risk of lymphoid neoplasms in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2009,18(7):2068-2073.
- [4] Tabaczkowski P,Nadesan S,Lim SH. Zap-70 positive chronic lymphocytic leukemia co-existing with Jak2V617F positive essential thrombocythemia;a common defective stem cell? [J]. Leuk Res,2009,33(6):854-855.
- [5] Uras IZ,Maurer B,Nivarthi H,et al. CDK6 coordinates JAK2(V617F) mutant MPN via NF- $\kappa$ B and apoptotic networks[J]. Blood,2019,133(15):1677-1690.
- [6] Manukyan G,Papajik T,Gajdos P,et al. Neutrophils in chronic lymphocytic leukemia are permanently activated and have functional defects[J]. Oncotarget,2017,8(49):84889-84901.
- [7] Catakovic K,Gassner FJ,Ratswohl C,et al. TIGIT expressing CD4 + T cells represent a tumor-supportive T cell subset in chronic lymphocytic leukemia[J]. Oncoimmunology,2017,7(1):e1371399.
- [8] Tefferi A,Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis[J]. Mayo Clin Proc,2011,86(12):1188-1191.
- [9] Bertozzi I,Bogoni G,Biagetti G,et al. Thromboses and hemorrhages are common in MPN patients with high JAK2V617F allele burden[J]. Ann Hematol,2017,96(8):1297-1302.
- [10] Wang R,Shallis RM,Stempel JM,et al. Second Malignancies among Older Patients with Classical Myeloproliferative Neoplasms Treated with Hydroxyurea[J]. Blood Adv,2023,7(5):734-743.
- [11] Björkholm M,Derolf AR,Hultcrantz M,et al. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms[J]. J Clin Oncol,2011,29(17):2410-2415.
- [12] Nielsen C,Birgens HS,Nordestgaard BG,et al. The JAK2V617F somatic mutation,mortality and cancer risk in the general population[J]. Haematologica,2011,96(3):450-453.
- [13] Marchetti M,Carobbio A,Capitoni E,et al. Lymphoproliferative disorders in patients with chronic myeloproliferative neoplasms:A systematic review[J]. Am J Hematol,2018,93(5):698-703.

(收稿日期:2022-08-25)

(本文编辑:余晓曼)