

网络出版时间: 2018-4-27 9:40 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180426.1411.018.html>

◇ 临床医学研究 ◇

JAK2、CALR 及 MPL 基因突变检测对 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤的诊断价值

杨 艳 熊术道 陶千山 王极宇 刘 军 李曼曼 翟志敏

摘要 目的 探究 JAK2、CALR 及 MPL 突变对 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤(MPN)的诊断价值。方法 对 171 例外周血细胞计数异常且临床表现疑似 MPNs 的患者进行回顾性分析,其中 106 例 BCR-ABL 阴性 MPN 患者作为病例组,65 例非 BCR-ABL 阴性 MPN 患者作为对照组,分析 JAK2、CALR 及 MPL 突变检测诊断 BCR-ABL 阴性 MPN 患者的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及符合率情况。结果

① 与对照组相比,病例组 JAK2、CALR 及 MPL 突变总的阳性率明显升高($P < 0.01$);相比于单独检测,当 3 种基因突变联合检测时灵敏度、阴性预测值及符合率分别提高至 84.9%、79.2%、88.3%,特异度为 93.9%,Kappa 值为 0.76;② 选取病例组中经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 患者为对象,以 WHO 诊断标准作为参考,基因突变检测、骨髓病理诊断与 WHO 诊断标准一致的符合率分别为 85.1%、90.1%,两种方法比较符合率差异无统计学意义;而基因突变检测与骨髓病理之间的诊断符合率为 75.2% ($P > 0.05$)。结论 3 种基因联合检测比单独检测对 BCR-ABL 阴性 MPN 诊断的灵敏度、符合率升高,同时可保持一定特异度;3 种基因突变联合检测与骨髓病理对诊断经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 的准确率存在高度一致性。

关键词 BCR-ABL 阴性骨髓增殖性肿瘤; JAK2; CALR; MPL
中图分类号 R 559

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)05-0750-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.018

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPNs),也称慢性骨髓增殖性疾病(chronic myeloproliferative diseases, CMPDs),指分化相对成熟的一系或多系骨髓细胞恶性增殖所致的一组造血系统肿瘤性疾病,各病症之间可共存或相互转化,最终进展为骨髓衰竭或转化为急性白血病^[1-2]。2001 年 WHO 分类将 CMPDs 分为四种经典疾病,即 BCR-

ABL 阳性慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)、真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)、原发性血小板增多症(essential thrombocytosis, ET)、原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)及其它非经典疾病,包括慢性中性粒细胞白血病(chronic neutrophilic leukemia, CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒细胞综合征(chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome, CEL/HES)、不能分类的骨髓增殖性疾病(CMPD-unclassifiable, CMPD-U)^[1]。随着分子生物学的不断研究,2008 年 WHO 分型即根据疾病的肿瘤性特征,将其更名为 MPNs,并包含肥大细胞增生症(mastocytosis),而 CEL/HES 则重新分为三大类,即慢性嗜酸性粒细胞白血病-非特指型(CEL not otherwise specified, CEL-NOS)、HES 和伴有嗜酸细胞增多和 PDGFRA、PDGFRB 和 FGFR1 异常的髓系或淋系肿瘤,前两类仍属于 MPNs,而第三种则划分为髓系肿瘤的一种新亚型^[2]。MPNs 以中老年人常见,近年来发病率呈上升趋势^[3-4],因而需高度重视、及早诊治。临床上一度亟待找到像 BCR-ABL 融合基因这样敏感性高、特异性高的分子标志物来协助诊断 BCR-ABL 阴性 MPN。直到 2005 年 JAK2 V617F 突变被在 PV 患者中首先发现^[5],接着 JAK2 基因 12 号外显子、MPL 及 CALR 等突变也在 BCR-ABL 阴性 MPN 中被相继发现,现有研究^[6]显示这四种突变基因在 BCR-ABL 阴性 MPN 的临床诊断等方面有重要作用。该研究旨在探讨这几种突变基因在 BCR-ABL 阴性 MPN 临床诊断的运用价值。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2013 年 1 月~2017 年 8 月于安徽医科大学第二附属医院就诊的 345 例外周血细胞计数异常且临床表现疑似 MPNs 患者的临床资料进行回顾性分析。排除标准:① 年龄小于 18 岁;② 没法获取组织病理学诊断结果;③ 未将这四种突变基因均检测的;④ 精神障碍者。

2018-02-05 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81670179)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院血液科,安徽医科大学血液病研究中心,合肥 230601

作者简介:杨 艳,女,硕士研究生;

翟志敏,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者, E-mail: zzzm889@163.com

符合入组条件者 171 例,其中符合 WHO 诊断标准最终确诊的 106 例 BCR-ABL 阴性 MPN 患者作为病例组:包括经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 101 例、MPN-U 4 例、IHES 1 例,其中 10 例骨髓病理检查结果不符合 WHO 诊断标准,但结合其他诊断条件最终仍确诊为 MPN;65 例非 BCR-ABL 阴性 MPN 患者作为对照组:BCR-ABL 阳性 CML 19 例;非 MPN 患者 53 例,其中骨髓增生异常综合征 5 例、骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤 10 例、急性髓系白血病 1 例、缺铁性贫血 4 例、再生障碍性贫血 1 例、巨幼细胞性贫血 1 例、继发性骨髓纤维化 2 例、其他血液系统恶性疾病继发的血细胞增多 2 例;非血液系统恶性肿瘤 2 例、感染、炎症及免疫性等相关的血细胞增多症 18 例。所有病例符合 2001 年 WHO 诊断标准^[1]。本研究获得了医院伦理委员会批准,所有受试者签署知情同意书。

1.2 主要仪器和试剂 实时定量 PCR 仪(西安天隆科技有限公司,TL988);Ezup 柱式基因组 DNA 抽提试剂盒(上海生工生物工程有限公司);骨髓增殖性肿瘤相关基因突变检测试剂盒(PCR 荧光探针法)(上海源奇生物医药科技有限公司);Premix-TaqTM(日本 TaKaRa 公司,TaqTMVersion2.0plusdye);引物和探针由上海源奇生物医药科技有限公司合成。

1.3 基因组 DNA 提取及基因检测

1.3.1 基因组 DNA 提取 取患者骨髓 2 ml,ED-TA-K₂ 抗凝,使用 DNA 抽提试剂盒提取基因组 DNA,具体操作参照说明书。

1.3.2 基因检测 使用 qRT-PCR(Taqman 探针法)检测 JAK2 V617F、JAK2 12 号外显子、MPL 及 CALR 突变。PCR 扩增反应体系为 25 μ l,扩增条件:预变性 42 $^{\circ}$ C 5 min,变性 94 $^{\circ}$ C 3 min;退火 94 $^{\circ}$ C 15 s,60 $^{\circ}$ C 1 min,50 个循环;延伸 25 $^{\circ}$ C 5 min,在 60 $^{\circ}$ C 时采集荧光信号,扩增结束后直接使用实时定量 PCR 仪分析软件分析检测结果。

1.4 统计学处理 使用荧光定量 PCR 仪系统分析软件分析荧光扩增曲线,记录每个样本的突变型和野生型 Ct 值,通过计算 Δ Ct 值来判定基因突变情况。使用 SPSS 21.0 软件进行分析,计数资料以百分数(%)表示,组间对比采取 χ^2 检验或 McNemar-Bowker 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。一致性分析采用 Kappa 检验,Kappa > 0.4 提示有一致性,Kappa > 0.75 提示有很好的一致性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组临床特征 最终入组患者 171 例,其中病例组 106 例,选择同期年龄、性别比例相匹配的 65 例患者设为对照组。研究结果显示,JAK2 V617F 及 CALR 突变阳性率在两组中有显著性差异($P < 0.01$),提示这两种基因突变检测对于鉴别 BCR-ABL 阴性 MPN 有一定特异性。最终入组患者中 MPL 突变仅检出 3 例,故其发生率及临床意义仍需进一步探讨,而本研究未检测到 JAK2 12 号外显子突变。见表 1。

表 1 病例组与对照组临床特征

项目	病例组 ($n = 106$)	对照组 ($n = 65$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.05 $\pm$ 13.85	58.69 $\pm$ 16.76	1.418	0.158
年龄 > 60 岁 [n (%)]	69(65.1)	31(47.7)	5.025	0.025
男/女(n)	55/51	37/28	0.411	0.521
JAK2V617 阳性 [n (%)]	73(68.9)	3(4.6)	67.369	0.000
MPL 阳性 [n (%)]	2(1.9)	1(1.3)	0.028	1.000
CALR 阳性 [n (%)]	15(14.2)	0(0.0)	10.083	0.001

2.2 单独和联合检测 JAK2 V617F、MPL 及 CALR 突变在 BCR-ABL 阴性 MPN 诊断中的价值 研究显示,JAK2 V617F 突变与 MPL 和 CALR 突变相比,诊断 BCR-ABL 阴性 MPN 的灵敏度、阴性预测值、约登指数、诊断符合率均最高,Kappa 检验显示 Kappa = 0.590,提示 JAK2 V617F 突变在诊断上与 WHO 诊断标准一致性和准确度最高,但其特异度及阳性预测值稍低。CALR 与 JAK2 V617F 及 MPL 突变相比,特异度及阳性预测值最高,提示应用 CALR 突变误诊率最低。当 3 种突变基因联合检测时,灵敏度、阴性预测值分别进一步提高至 84.9%、79.2%,且符合率升高(88.3%),Kappa 检测 Kappa = 0.76,提示与金标准有较强的一致性,同时可保持一定特异度(93.9%)。见表 2。

2.3 101 例经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 患者临床特征为进一步验证 JAK2 V617F、MPL 及 CALR 突变在 BCR-ABL 阴性 MPN 患者的临床意义,选取 PV、ET、PMF 3 组患者分别比较基因突变、骨髓病理的诊断结果与 WHO 诊断标准的符合率情况。由于 MPN-U 及 IHES 病例数少暂不予进一步分析。见表 3。

2.4 101 例经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 患者 JAK2、MPL、CALR 3 种突变基因联合检测和骨髓病理诊断与 WHO 诊断符合率比较在对疾病诊断的

准确性判断方面,以 WHO 诊断标准的结果为参考,基因突变诊断总的符合率为 85.1%,其中 PV 组患者的符合率最高为 96.0% (24/25);其次是 ET 组患者 83.6% (51/61);PMF 组患者符合率稍低为 73.3% (11/15)。单独骨髓病理诊断总符合率为 90.1%,其中以 PMF 组最高为 100%,其次是 ET 组 (90.2%)、PV 组 (84.0%)。基因突变、骨髓病理诊断分别与 WHO 诊断标准的符合率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示两种诊断方法准确性高度一致。见表 4。

2.5 101 例经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 患者 JAK2、MPL、CALR 3 种突变基因联合检测、骨髓病理之间诊断一致符合率比较基因突变、骨髓病理诊断分别与 WHO 诊断标准的符合率比较大致相同,故为进一步验证这两种方法诊断价值,再次比较了基因诊断与骨髓病理诊断之间的符合度情况。结果两种方法对 101 例 BCR-ABL 患者诊断结果相同共 76 对,诊断符合率为 75.2%。其中 PV 组两种方法诊断一致的符合率最高为 80.0%;其次是 ET 组为 73.8%;PMF 组符合率最低为 73.3%。提示两种方法对诊断经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 患者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

3 讨论

特定的基因突变能够提高诊断的准确性并为靶

向性药物的研制提供依据,而在 MPNs 中迄今为止没有发现如 BCR-ABL 融合基因这类对疾病诊断及治疗起到决定性作用的新基因。但在 2005 年, JAK2 V617F 的发现被认为是继 BCR-ABL 融合基因后对 MPNs 最具临床价值的异常基因^[5], JAK2 V617F 突变发生于 JAK2 蛋白的假激酶激活区 (JH2 区) 使 JAK2 磷酸化增强导致 STAT 等信号转导通路持续激活,参与调节血细胞异常增殖、分化、调亡、迁移等能力,导致 MPNs 的发生^[7]。这个突变的发现对了解 MPNs 的分子发病机制有里程碑意义,也为 MPNs 的分子诊断提供了有力的依据。然而,单一的突变并不能完全解释疾病发生、发展及转化的机制^[8]。随着高通量测序技术的应用,越来越多的基因突变在 MPNs 患者中被发现。文献^[9-10]报道在 JAK2 V617F 阴性的 PV 患者中检测出 JAK2 外显子 12 突变,其发生于 src 同源区 2 结构域 (SH2) 使配体依赖的 JAK2 下游信号激活,以及蛋白水平的 JAK2、ERK1 和 ERK2 磷酸化,导致以红系增生为主的骨髓增殖,从而导致 PV 的发生,目前外显子 12 突变被认为是 PV 较特异性的分子标志物。除了 JAK2 基因突变外, MPL 的遗传改变主要为第 10 号外显子突变 (MPLW515L 和 MPLW515K),研究^[11-12]显示 ET 和 PMF 患者中检测出 MPL 10 号外显子突变, MPL 也可使 JAK2 磷酸化和活化,导致 STAT 和胞外信号反应激酶 (ERK) 激活,多表现为

表 2 病例组与对照组基因突变阳性检测结果

项目	病例组 (n)	对照组 (n)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	符合率 (%)	约登指数	Kappa 值
JAK2 V617F	73	3	68.9	95.4	96.1	65.3	78.9	0.642	0.590
MPL	2	1	1.9	98.5	66.7	38.1	38.6	0.004	0.003
CALR	15	0	14.2	100.0	100.0	41.7	46.8	0.142	0.111
联合检测	90	4	84.9	93.9	95.7	79.2	88.3	0.788	0.760

表 3 101 例经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 患者临床特征

项目	PV (n=25)	ET (n=61)	PMF (n=15)	合计
年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$)	60.6 $\pm$ 12.5	62.4 $\pm$ 15.4	63.3 $\pm$ 9.4	62.1 $\pm$ 13.9
年龄 > 60 岁 [n(%)]	13 (52.0)	42 (68.9)	10 (66.7)	65 (64.4)
男/女 (n)	11/14	35/26	7/8	53/48
JAK2 V617F [n(%)]	24 (96.0)	38 (62.3)	7 (46.7)	69 (68.3)
MPL [n(%)]	0	1 (1.6)	1 (6.7)	2 (2.0)
CALR [n(%)]	0	12 (19.7)	3 (20.0)	15 (14.9)

表 4 101 例经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 患者 JAK2、MPL、CALR3 种基因突变联合检测和骨髓病理诊断符合率分析 [n(%)]

组别	n	基因突变与 WHO 诊断符合	骨髓病理与 WHO 诊断符合	χ^2 值	P 值	基因突变与骨髓病理诊断符合
PV	25	24 (96.0)	21 (84.0)	0.889	> 0.05	20 (80.0)
ET	61	51 (83.6)	55 (90.2)	1.151	> 0.05	45 (73.8)
PMF	15	11 (73.3)	15 (100)	2.596	> 0.05	11 (73.3)
总计	101	86 (85.1)	91 (90.1)	1.141	> 0.05	76 (75.2)

以巨核系增生为主的骨髓增殖。Klampfl et al^[13]和 Nangalia et al^[14]报道了 CALR 突变在 JAK2V617F-/MPL 的 ET 和 PMF 患者中检出率较高,但在 PV 患者中未发现,CALR 基因编码钙网蛋白,钙网蛋白通过维持细胞内钙离子平衡、协助蛋白质正确折叠的功能来参与细胞增殖、凋亡等过程,同时研究显示,CALR 与 JAK2 基因突变可能存在类似的发病机制,CALR 基因突变可激活 JAK-STAT5 信号通路,而这种激活作用可被 JAK2 抑制剂阻滞。

从本研究中可以得出,BCR-ABL 阴性 MPN 患者 60% 以上为老年人,与国内外相关研究结果大致相仿,本研究患者主要以 ET 为主,其次为 PV,PMF、MPN-U、IHES 患者较少,JAK2 V617F 突变阳性率在 PV、ET、PMF 分别为 96.0%、62.3%、46.7%,MPL 和 CALR 突变在 ET、PMF 中阳性率分别为 1.6%、6.7% 和 19.7%、20.0%,在 BCR-ABL 阳性 CML 患者及其他非 MPN 患者中,共检测出 3 例 JAK2 V617F 突变、1 例 MPL 突变,未检测到 CALR 突变,与国内外研究^[13-17]结果相仿。而本组 4 例 MPN-U 均检出 JAK2 V617F 突变,与 Singdong et al^[15]研究相一致,但仍高于部分国内外研究水平^[16-17],考虑原因为病例数较少、随访时间短,故其发生率及临床意义仍需进一步探讨。以上研究结果揭示 BCR-ABL 阴性 MPN 患者 JAK2 V617F、CALR 基因突变阳性率与引起血细胞增多的其他血液系统疾病或非血液系统疾病有显著性差异,可以作为筛查 BCR-ABL 阴性的 MPN 患者的重要指标。因此为证实基因突变诊断价值,本研究对这几种基因诊断的真实性及可靠性做了相关实验,结果显示,相比于单独检测,当联合检测这 3 种突变时,灵敏度、阴性预测值分别进一步提高,同时可以保持一定的特异度,且联合检测与 WHO 诊断标准的符合率最高,Kappa 检测 Kappa=0.76,提示与 WHO 诊断标准有较强的一致性。因此基因突变检测有助于早期临床识别本病,提高诊断率,降低误诊及漏诊率,从而及时干预,减少并发症的发生,提高患者生活质量。

另外对于 MPNs,骨髓病理有很大的诊断及鉴别诊断价值,因此以 WHO 诊断标准的诊断结果为参考,比较在经典的 BCR-ABL 阴性 MPN 患者中,单独使用基因突变诊断和单独骨髓病理诊断结果与 WHO 诊断标准的诊断结果一致的符合率情况,结果显示两种方法比较诊断符合率无显著差异,提示两者与 WHO 诊断标准诊断的准确性高度一致。接着本研究继续比较了基因诊断与骨髓病理诊断结果一

致的符合率情况,从而进一步验证基因突变检测的临床诊断意义。结果显示,两种方法诊断一致符合率为 75.2% ($P>0.05$),仍提示两种方法准确性高度一致。但两种方法各有缺点很难互相替代,骨髓病理判断可能存在人为的主观臆断,部分早期患者骨髓病理表现不典型;而 JAK2 V617F、CALR、MPL 突变难以明确判断 MPNs 具体亚型,故临床需两种方法协助诊断,可能会使临床诊断、早期治疗干预、预防并发症、改善预后等方面取得更大获益。如今,随着高通量技术的广泛应用,已有更多基因突变类型在 MPNs 中被检测到^[8],期待未来能发现如 BCR-ABL 融合基因一样对疾病具体亚型有高度特异性的分子标志。

本研究仍存有一定局限性:① 虽然纳入 345 例患者,但最终符合入组条件者仅 171 例,且仅 4 例 MPN-U、1 例 IHES,也无其他 MPN 亚型,需要继续随访及补充;② 本研究的样本均来自本院,缺乏多中心数据,后续还需要联合多中心研究、扩大样本量继续验证此研究结论。

参考文献

- [1] Michiels J J, De R 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]. *Se-min Thromb Hemost*, 2006, 32(2): 307-40.
- [2] Vardiman J W, Thiele J, Arber D A, 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): 937-51.
- [3] Srouf S A, Devesa S S, Morton L M, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12 [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(3): 382-96.
- [4] Byun J M, Kim Y J, Youk T, et al. Real world epidemiology of myeloproliferative neoplasms: a population based study in Korea 2004-2013 [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(3): 373-81.
- [5] Kralovics R, Passamonti F, Buser A S, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(17): 1779-90.
- [6] 张文霞, 韩艳秋. 骨髓增殖性肿瘤发病机制及治疗的最新研究 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2017, 40(1): 46-50.
- [7] Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea J J. Janus kinases in immune cell signaling [J]. *Immunol Rev*, 2009, 228(1): 273-87.
- [8] 邢飞, 蔺亚妮, 孙琦, 等. Ph 阴性骨髓增殖性肿瘤患者的基因突变特点 [J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(9): 626-30.
- [9] Scott L M, Tong W, Levine R L, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis [J]. *N Engl J Med*,

- 2007, 356(5): 459–68.
- [10] Martínez-Avilés L, Besses C, Alvarez-Larrán A, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera or idiopathic erythrocytosis[J]. *Haematologica* 2007, 92(12): 1717–8.
- [11] Pikman Y, Lee B H, Mercher T, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia[J]. *PLoS Medicine*, 2006, 3(7): e270.
- [12] Pardanani A D, Levine R L, Lasho T et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1 182 patients[J]. *Blood*, 2006, 108(10): 3472–6.
- [13] Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan A S, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms[J]. *N Engl J Med* 2013, 369(25): 2379–90.
- [14] Nangalia J, Massie C E, Baxter E J, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2[J]. *N Engl J Med* 2013, 369(25): 2391–405.
- [15] Singdong R, Siriboonpiputtana T, Chareonsirisuthigul T, et al. Characterization and prognosis significance of JAK2 (V617F), MPL, and CALR mutations in philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(10): 4647–53.
- [16] Lin Y, Liu E, Sun Q, et al. The Prevalence of JAK2, MPL, and CALR mutations in Chinese patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 144(1): 165–71.
- [17] Kim S Y, Im K, Park S N, et al. CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable[J]. *Am J Clin Pathol*, 2015, 143(5): 635–44.

The diagnostic significance of JAK2, CALR and MPL mutations in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms

Yang Yan, Xiong Shudao, Tao Qianshan, et al

(Dept of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hematologic Diseases Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the diagnostic value of JAK2, CALR and MPL mutations in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms (MPNs). **Methods** A total of 171 patients with blood cells abnormality suspected MPNs were analyzed retrospectively, including 110 BCR-ABL negative MPN patients were enrolled as the case group, 65 patients non BCR-ABL negative MPNs were enrolled as the control group. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and coincidence rate of mutation detection were analyzed for the diagnosis of BCR-ABL negative MPNs. **Results** ① Compared with the control group, the positive rate of JAK2, CALR and MPL mutation were significantly increased ($P < 0.01$). The sensitivity, negative predictive value and coincidence rate of the combined detection were increased to 84.9%, 79.2% and 88.3%, respectively (specificity rate: 93.9, Kappa = 0.76). ② Selected the classic BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasm (MPN) patients as the object. With WHO diagnosis standard as the reference, the coincidence rates of single gene mutation or bone marrow pathological diagnosis were 85.1% and 90.1% respectively, and there was no significant difference between the two methods. The coincidence rate between gene detection and bone marrow pathology was 75.2% ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of JAK2, CALR and MPL mutation will remarkably increase the sensitivity and coincidence rate of diagnosis on BCR-ABL negative MPNs, and will relatively maintain a high specificity. There is a high consistency between mutation detection and bone marrow pathology for diagnosing the classic BCR-ABL negative MPN.

Key words BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms; JAK2; CALR; MPL