

原发性骨髓纤维化诊断与治疗 中国专家共识(2015年版)

中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of primary myelofibrosis (2015)

Leukemia and Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Xiao Zhijian, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China, Email: zjxiao@hotmail.com; Ma Jun, Harbin Institute of Hematology & Oncology, Harbin 150010, China, Email: majun0322@126.com

近年来原发性骨髓纤维化(PMF)的研究进展迅猛,为给我国血液科医生提供规范化的临床实践指导,由中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组牵头组织国内相关专家,从循证医学角度出发,经广泛征求意见并反复多次修改,在PMF的诊断程序、实验室检查、诊断标准和治疗原则等方面最终达成共识。

一、名词和术语

按骨髓纤维化(MF)研究和治疗国际工作组(IWG-MRT)达成的术语共识^[1],推荐使用PMF、真性红细胞增多症后MF(Post-PV MF)和原发性血小板增多症(ET)后MF(Post-ET MF)。

二、诊断程序

1. 病史采集:必须仔细询问患者年龄、有无栓塞病史、有无心血管高危因素(如高血压、高血脂、

糖尿病、吸烟和充血性心力衰竭),有无疲劳、早饱感、腹部不适、皮肤瘙痒和骨痛,有无活动力、注意力、此前1年内体重下降情况,有无不能解释的发热(>37.8℃)或重度盗汗及其持续时间,家族有无类似患者等。建议采用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-SAF-TSS)^[2]对患者进行症状负荷评估。

2. 实验室检查:以下实验室检查应作为疑诊PMF患者必检项目:①外周血细胞计数;②骨髓穿刺涂片和外周血涂片分类计数;③骨髓活检病理细胞学分析和网状纤维(嗜银)染色;④染色体核型分析;⑤JAK2、MPL和CALR基因突变和BCR-ABL融合基因检测,TET2、ASXL1、SRSF2、EZH2、IDH1/2、DNMT3A等基因突变作为备选检查推荐^[3];⑥血清EPO水平测定;⑦肝脏、脾脏超声或CT检查。有条件单位推荐应用MRI测定患者脾脏容积。

三、诊断标准

1. MF分级标准:MF的诊断有赖于骨髓活检,为了保证准确病理分析,活检组织长度至少应1.5 cm,采用石蜡包埋,切片厚度为3~4 μm。MF分级标准采用欧洲MF分级共识标准^[4](表1)。

2. PMF的诊断标准:采用2014年修订的WHO(2008)诊断标准^[5-6](表2)。由于80%~90%的PMF患者有JAK2 V617F、CALR或MPL基因突变,因此,修订标准中将WHO(2008)PMF主要诊断标准中第3条修订为“有JAK2、CALR或MPL突变”,在

表1 欧洲骨髓纤维化(MF)分级共识标准

分级	描述
MF-0	散在线性网状纤维,无交叉,相当于正常骨髓
MF-1	疏松的网状纤维,伴有很多交叉,特别是血管周围区
MF-2	弥漫而且浓密的网状纤维增多,伴有广泛交叉,偶尔仅有局灶性胶原纤维和(或)局灶性骨硬化
MF-3	弥漫而且浓密的网状纤维增多,伴有广泛交叉,有粗胶原纤维束,常伴有显著的骨硬化

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.001

通信作者:肖志坚,中国医学科学院血液学研究所、血液病医院,Email:zjxiao@hotmail.com;马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所,Email:majun0322@126.com

表 2 原发性骨髓纤维化诊断标准

主要标准	①有巨核细胞增生和异型巨核细胞,常常伴有网状纤维或胶原纤维,或无显著的网状纤维增多(≤MF-1),巨核细胞改变必须伴有以粒细胞增生且常有红系造血减低为特征的骨髓增生程度增高;②不能满足真性红细胞增多症、慢性髓性白血病(BCR-ABL 融合基因阴性)、骨髓增生异常综合征(无粒系和红系病态造血)或其他髓系肿瘤的 WHO 诊断标准;③有 JAK2 V617F、CALR、MPL 基因突变
次要标准	①有一个克隆性标志(如克隆性染色体核型异常)或无继发性骨髓纤维化证据;②贫血或可触及的脾脏肿大;③幼粒幼红血象或血清乳酸脱氢酶水平增高

注:诊断需符合 3 条主要标准,或第 1 和第 2 条主要标准和所有 3 条次要标准

次要诊断标准增加“有克隆性标志(如异常染色体核型)或无反应性骨髓纤维化证据”。

导致反应性骨髓纤维化的常见原因有感染、自身免疫性疾病或其他慢性炎症性疾病、毛细胞白血病或其他淋巴瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、转移性肿瘤或中毒性(慢性)骨髓疾患^[7]。

纤维化前期(prefibrotic)PMF 应与 ET 进行鉴别,二者的鉴别主要是依靠骨髓活检病理细胞学形态分析:“真正”ET 患者年龄调整后的骨髓增生程度无或轻微增高,髓系和红系造血无显著增生,巨核细胞胞质和细胞核同步增大,体积大至巨大,细胞核高度分叶(鹿角状),嗜银染色纤维化分级常为 MF-0;纤维化前期 PMF 患者年龄调整后的骨髓增生程度显著增高,髓系造血显著增生,红系造血减低,巨核细胞细胞核体积的增大超过胞质,体积小至巨大,成簇分布,细胞核低分叶呈云朵状,嗜银染色纤维化分级常为 MF-0 或 MF-1。

有血细胞减少的纤维化前期和纤维化期 PMF 应与 MDS 合并 MF 进行鉴别诊断^[8]:近 50%的 MDS 患者骨髓中有轻~中度网状纤维增多(MF-0 或 MF-1),其中 10%~15%的患者有明显纤维化(MF-2 或 MF-3),与 PMF 不同的是,MDS 合并 MF 常为全血细胞减少,异形和破碎红细胞较少见,骨髓常示明显三系发育异常,胶原纤维形成十分少见,而且常无肝脾肿大。

四、预后判断标准

PMF 患者确诊后应根据国际预后积分系统(IPSS)^[9]、动态国际预后积分系统(DIPSS)^[10]或 DIPSS-Plus 预后积分系统^[11](表 3)对患者进行预后分组。IPSS 适合初诊患者,而 DIPSS 和 DIPSS-Plus 则适合患者病程中任一时间的预后判定。IPSS 和 DIPSS 均不适合 Post-PV MF 和 Post-ET MF 患者的预后判定,国际上迄今尚无适合 Post-PV MF 和 Post-ET MF 患者预后判定的积分系统。

针对中国 PMF 患者特征修订的 IPSS (IPSS-Chinese) 或 DIPSS (DIPSS-Chinese) 积分^[12]如下:① IPSS 或 DIPSS 低危组积 0 分;② IPSS 或 DIPSS 中危-1、触诊脾脏肿大或 PLT < 100×10⁹/L 积 1 分;③ IPSS 或 DIPSS 中危-2 积 2 分;④ IPSS 或 DIPSS 高危积 3 分。依据积分分为低危(0~1 分)、中危(2~3 分)和高危(4~5 分)三组。

表 3 国际预后积分系统(IPSS)和动态国际预后积分系统(DIPSS)

预后因素	IPSS 积分	DIPSS 积分	DIPSS-Plus 积分
年龄 > 65 岁	1	1	-
体质性症状	1	1	-
HGB < 100 g/L	1	2	-
WBC > 25×10 ⁹ /L	1	1	-
外周血原始细胞 ≥ 1%	1	1	-
PLT < 100×10 ⁹ /L	-	-	1
需要红细胞输注	-	-	1
预后不良染色体核型 ^a	-	-	1
DIPSS 中危-1	-	-	1
DIPSS 中危-2	-	-	2
DIPSS 高危	-	-	3

注:^a不良预后染色体核型包括复杂核型或涉及+8、-7/7q-、i(17q)、-5/5q-、12p-、inv(3)或 11q23 重排的单个或 2 个异常。IPSS 分组:低危(0 分)、中危-1(1 分)、中危-2(2 分)、高危(≥3 分)。DIPSS 分组:低危(0 分)、中危-1(1 或 2 分)、中危-2(3 或 4 分)、高危(5 或 6 分)。DIPSS-Plus 分组:低危(0 分)、中危-1(1 分)、中危-2(2 或 3 分)、高危(4~6 分)

五、治疗

PMF 患者面临一系列临床问题,如贫血、脾脏肿大、体质性症状、症状性髓外造血等,应尽早确认这些临床问题并给予适当处理^[13-15]。

1. 如何治疗贫血:HGB < 100 g/L 时应开始贫血治疗。现今已证实对 PMF 贫血有效的药物有糖皮质激素、雄激素、EPO 和免疫调节剂,但所有这些药物均有不足之处,目前尚未进行临床对照试验。

雄激素可使 1/3~1/2 患者的贫血得到改善,糖皮质激素可使 1/3 严重贫血或血小板减少的患者得到改善,因此,伴贫血和(或)血小板减少的患者初治时可联合雄激素(司坦唑醇 6 mg/d 或达那唑 200 mg 每日 3 次口服)和糖皮质激素(泼尼松 30 mg/d),至少 3 个月。如果疗效好,雄激素继续使用,糖皮质激素逐渐减量。

EPO 治疗 PMF 的观点尚不统一。有作者对已发表文献进行 Meta 分析的结论是 EPO 治疗 PMF 贫血的有效率为 30%~40%。主要适用于血清 EPO < 100 U/L 的贫血患者,常用剂量为每周 30 000~50 000 U。

沙利度胺单药用量为 100~400 mg/d。小剂量沙利度胺(50 mg/d)联合泼尼松($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)较单用沙利度胺能提高疗效并减少不良反应。来那度胺单药治疗 MF 的 II 期临床试验结果表明,贫血、脾大和血小板减少的有效率分别为 22%、33% 和 50%。在来那度胺(PLT < $100 \times 10^9/\text{L}$ 患者起始剂量为 5 mg/d, PLT $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 患者起始剂量为 10 mg/d, 连续服用 21 d、停药 7 d, 28 d 为 1 周期)联合泼尼松(30 mg/d)的 II 期临床试验中,贫血和脾大的有效率分别为 30% 和 42%。

2. 如何治疗脾大:有症状的脾脏肿大患者的首选药物是羟基脲,该药也用于控制有症状的血小板增多和(或)白细胞增多。脾区照射只能暂时获益。脾切除术仍为药物治疗无效的脾脏肿大患者可行的治疗选择。

羟基脲缩脾的有效率约为 40%。羟基脲治疗无效的患者可改用其他骨髓抑制剂,如静脉克拉屈滨($5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 输注 2 h, 连用 5 d, 1 个月为 1 个疗程, 重复 4~6 个疗程), 口服马法兰(2.5 mg 每周 3 次)或口服白消安(2~6 mg/d, 密切监测血常规)。相对而言,在 PMF 治疗中,干扰素- α 的耐受性差且疗效有限。

受累区放射治疗可缓解肝、脾肿大所致的饱胀症状,但症状缓解时间较短(中位期间 3~6 个月)。脾区照射的总剂量为 0.1~0.5 Gy(分为 5~10 次照射),可出现因血细胞减少而致的 10% 以上的死亡率。对于药物治疗无效的有症状的脾脏肿大患者可考虑脾切除术。

3. 如何治疗体质性症状:当前推断细胞因子的异常产生与 PMF 相关体质性症状和恶病质有因果关系。PMF 患者的体质性症状可很严重,须视为一个重要的治疗指征。针对脾脏肿大的治疗常可部

分缓解体质性症状。芦可替尼(Ruxolitinib)可显著改善 PMF 的体质性症状。

4. 如何治疗非肝脾内的造血:胸椎椎体是 PMF 患者非肝脾骨髓外造血(EMH)的最常见部位。其他的部位包括淋巴结、肺、胸膜、小肠、腹膜、泌尿生殖道和心脏。当出现临床症状时,可采用低剂量病灶局部放疗(0.1~1.0 Gy,分为 5~10 次照射)。目前,低剂量放疗是 PMF 相关非肝脾 EMH 的治疗选择。

5. 脾切除术:PMF 脾切除术的围手术期死亡率为 5%~10%,术后并发症见于约 50% 的患者。并发症包括手术部位出血、血栓形成、膈下脓肿、肝脏加速肿大、血小板极度增多和伴原始细胞过多的白细胞增多。考虑脾切除的患者须体能状况良好且无弥漫性血管内凝血的临床或实验室证据。

脾切除术的指征包括有症状的门脉高压(如静脉曲张出血、腹水),药物难治的显著脾肿大伴疼痛或合并严重恶病质,以及依赖输血的贫血。相反,严重的血小板减少是即将发生白血病转化的标志,切脾对此类患者的总体预后不会有良好的影响。脾切除术前推荐的预防性措施包括给予降细胞药物和抗凝药物。应维持 PLT < $400 \times 10^9/\text{L}$, 因为术后可能出现极度血小板增多。建议由有经验的外科小组进行手术。

6. JAK2 抑制剂:2010 年首次报道芦可替尼对 MF 患者有效。2 个大系列的 III 期临床试验 COMFORT-1 和 COMFORT-2 进一步肯定了芦可替尼在缩脾和改善 MF 相关症状的疗效,而且证实芦可替尼与现有常规 MF 治疗药物相比,可显著延长患者的总体生存期。2011 年 11 月和 2012 年 8 月,美国 FDA 和欧盟 EMA 分别批准芦可替尼用于治疗 MF 患者。中国(63 例)、韩国、日本和中国台湾地区的国际多中心 II 期临床试验结果基本与 COMFORT-1 和 COMFORT-2 相似。英国骨髓纤维化研究和诊治指南(2014)^[16]推荐 MF 患者在以下情况首选芦可替尼治疗:①症状性脾脏肿大;②影响生活质量的 MF 相关症状;③MF 导致的脾脏肿大和门脉高压。治疗前 PLT > $200 \times 10^9/\text{L}$ 患者推荐起始剂量为 20 mg 每日 2 次;PLT ($100 \sim 200$) $\times 10^9/\text{L}$ 患者推荐起始剂量为 15 mg 每日 2 次;PLT ($50 \sim < 100$) $\times 10^9/\text{L}$ 患者推荐起始剂量为 5 mg 每日 2 次。前 4 周不应增加剂量,调整剂量间隔至少 2 周,最大用量为 25 mg 每日 2 次。治疗过程中 PLT < $100 \times 10^9/\text{L}$ 应考虑减量;PLT < $50 \times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞绝对值 < $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 应停药。芦可替尼最常见的血液学不良反应

为3/4级的贫血、血小板减少以及中性粒细胞减少,但极少导致治疗中断。治疗过程中出现贫血的患者可加用EPO或达那唑。停药应在7~10 d内逐渐减停,应避免突然停药,推荐停药过程中加用泼尼松20~30 mg/d。

7. 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT): allo-HSCT是目前唯一可能治愈PMF的治疗方法,但有相当高的治疗相关死亡率和罹病率。常规强度预处理的allo-HSCT患者的1年治疗相关死亡率约30%,总体生存率为50%。减低强度预处理者,5年中位生存率约为45%,与治疗相关和复发相关死亡率相近。与之相比,最近的一项研究显示,符合移植条件(IPSS高危或中危-2患者,<60岁)但未行HSCT的PMF患者,1年和3年生存率分别为71%~95%和55%~77%。

对于预计中位生存期短于5年且符合移植条件者,应权衡allo-HSCT相关合并症的风险。这将包括IPSS高危(中位生存期约27个月)或中危-2(中位生存期约48个月)患者,以及输血依赖(中位生存期约20个月)或有不良细胞遗传学异常(中位生存期约40个月)的患者。还必须考虑其他可导致allo-HSCT失败的不良因素:红细胞输注负荷,重度脾大,使用非HLA相合的同胞供者,HSCT合并疾病指数(HCT-CI)评分高,高龄,疾病晚期和非HLA完全相合的无关供者。如选择allo-HSCT,应咨询有丰富HSCT经验的医生。

8. 急变期的治疗^[17]:该期患者的任何治疗效果都很差,应考虑试验性或姑息性治疗。应考虑对有选择的患者进行强烈诱导化疗,然后行allo-HSCT进行巩固。对于拟行HSCT的患者,HSCT前只要疾病逆转至慢性期,也许不需达完全缓解。

六、疗效判断标准

2005年欧洲骨髓纤维化网(EUMNET)提出了一项疗效判断标准,将疗效分为临床血液学疗效、骨髓组织学疗效和细胞遗传学疗效3个层面进行判断。2006年IWG-MRT针对该疗效判断标准的不足,又提出了一个疗效判断标准^[18]。本共识疗效标准采用2013年的EUMNET和IWG-MRT共识标准^[19](表4)。

参加共识讨论的专家(按姓氏笔画排列):哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);四川大学华西医院(刘霆);上海第二医科大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民);苏州大学附属第一医院(吴德沛);中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(肖志坚、王建祥、汝昆);南京大学第一医院(李建勇);广东省人民医院(杜欣);北京协和医院(周道斌);天津医科大学总医院(邵宗鸿);华中科技大学同济医学院附

属协和医院(胡豫);浙江大学医学院附属第一医院(金洁);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、刘开彦、江倩)

(执笔:肖志坚)

参考文献

- [1] Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT) [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(6):737-740.
- [2] Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(33):4098-4103.
- [3] 肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤和骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤:开启分子诊断新时代[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(5):385-386.
- [4] 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.
- [5] Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms [J]. *Leukemia*, 2008, 22(1):14-22.
- [6] Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, et al. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms [J]. *Leukemia*, 2014, 28(7):1407-1413.
- [7] 肖志坚. 规范和重视原发性骨髓纤维化的诊断和治疗[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19(9):513-516.
- [8] 肖志坚. 骨髓增生异常综合征和骨髓增殖性肿瘤的诊断分型应重视的一些问题[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(4):217-218.
- [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.
- [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] Xu Z, Gale RP, Zhang Y, et al. Unique features of primary myelofibrosis in Chinese [J]. *Blood*, 2012, 119(11):2469-2473.

表4 原发性骨髓纤维化疗效评价标准

完全缓解	①骨髓:符合年龄校准的正常增生等级,原始细胞<5%,骨髓纤维化分级≤1级(欧洲分级标准);②外周血:HGB≥100 g/L、PLT≥100×10 ⁹ /L,ANC≥1×10 ⁹ /L,且上述指标均不高于正常值上限;幼稚髓系细胞<2%;③临床症状、体征(包括肝、脾肿大)完全消失,无髓外造血的证据
部分缓解	①外周血 HGB≥100 g/L,PLT≥100×10 ⁹ /L,ANC≥1×10 ⁹ /L,上述指标均不高于正常值上限;不成熟髓系细胞<2%;临床症状、体征(包括肝、脾肿大)完全消失,无髓外造血的证据。②骨髓符合年龄校准的正常增生等级,原始细胞<5%,骨髓纤维化分级≤1级;外周血:HGB(85~<100)g/L,PLT(50~<100)×10 ⁹ /L,ANC≥1×10 ⁹ /L但低于正常值上限;不成熟的髓系细胞<2%;临床症状、体征(包括肝、脾肿大)完全消失,无髓外造血的证据
临床改善	贫血、脾大或症状改善,无疾病进展或贫血、血小板减少、中性粒细胞减少加重。 贫血疗效:非输血依赖患者HGB升高≥20 g/L,输血依赖患者脱离输血(在治疗期间连续12周以上未输注红细胞且HGB≥85 g/L)。 脾脏疗效:①基线时脾肿大为肋缘下5~10 cm者变为肋缘下不可触及;②基线脾肿大为肋缘下>10 cm者减少≥50%;③基线脾肿大为肋缘下<5 cm者,不进行脾脏疗效评估;④脾脏疗效需要通过MRI或CT证实脾脏容积减少≥35%。 症状疗效:MPN症状评估表-症状总积分(MPN-SAF TSS)减少≥50%
疾病进展	符合以下条件之一:①基线脾肿大肋缘下<5 cm者出现新的进行性脾肿大;②基线脾肿大肋缘下5~10 cm者,可触及的长度增加≥100%;③基线脾肿大肋缘下>10 cm者可触及的长度增加>50%;④骨髓原始细胞>20%,证实为向白血病转化;⑤外周血原始细胞≥20%,且原始细胞绝对值≥1×10 ⁹ /L并持续至少2周
疾病稳定	不符合疾病进展的任何一项
复发	符合以下条件之一:①取得完全缓解、部分缓解或临床改善后,不再能达到至少临床改善的标准;②失去贫血疗效持续至少1个月;③失去脾脏疗效持续至少1个月
细胞遗传学缓解	在评价细胞遗传学疗效时至少要分析10个中期分裂细胞,并且要求在6个月内重复检测证实。①完全缓解:治疗前存在细胞遗传学异常,治疗后消失;②部分缓解:治疗前异常的中期分裂细胞减少≥50%(部分缓解仅用于基线至少有10个异常中期分裂细胞的患者)
分子生物学缓解	分子生物学疗效评价必须分析外周血粒细胞,并且要求在6个月内重复检测证实。①完全缓解:治疗前存在的分子生物学异常,治疗后消失;②部分缓解:等位基因负荷减少≥50%(部分缓解仅限用于基线等位基因负荷至少有20%突变的患者)
细胞遗传学/分子生物学复发	重复检测证实既往存在的细胞遗传学/分子生物学异常再次出现

注:ANC:中性粒细胞绝对值;MPN:骨髓增殖性肿瘤

- [13] Barosi G, Ambrosetti A, Finelli C, et al. The Italian Consensus Conference on Diagnostic Criteria for Myelofibrosis with Myeloid Metaplasia[J]. Br J Haematol, 1999, 104(4):730-737.
- [14] Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia- negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6):761-770.
- [15] Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis[J]. Br J Haematol, 2012, 158(4):453-471.
- [16] Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012 [J]. Br J Haematol, 2014, 167(3):418-420.
- [17] Mascarenhas J, Heaney ML, Najfeld V, et al. Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase (MPN-BP): formal recommendations from the post- myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium [J]. Leuk Res, 2012, 36(12):1500-1504.
- [18] Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)[J]. Blood, 2006, 108(5): 1497-1503.
- [19] Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report [J]. Blood, 2013, 122(8):1395-1398.

(收稿日期:2015-07-22)

(本文编辑:徐茂强)