

原发性骨髓纤维化诊断与治疗 中国指南(2019年版)

中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组

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;

王建祥,中国医学科学院血液学研究所、血液病医院,Email:wangjx@ihcams.ac.cn

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-1-001);国家自然科学基金重点项目(81530008)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.001

Chinese guideline on the diagnosis and treatment of primary myelofibrosis (2019)

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; Wang Jianxiang, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)的诊治在近年又有了长足的进展,如WHO诊断标准的更新、芦可替尼临床试验数据的更新以及该药在我国的上市。为给我国血液科医生提供PMF的规范化临床实践指导,由中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组牵头,在《原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国专家共识(2015年版)》^[1]基础上制定了本指南。

一、诊断程序

(一)病史采集

必须仔细询问患者年龄、有无血栓栓塞病史、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,以及活动力、注意力、此前1年内体重下降情况,有无不能解释的发热或重度盗汗及持续时间,有无血制品输注史和家族有无类似疾病的患者等。采用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-SAF-TSS,简称MPN-10)^[2]对患者进行症状负荷评估。

(二)实验室检查

以下实验室检查应作为疑诊PMF患者必检项目^[3-8]: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骨髓活检活组织切片病理细胞

学分析;④染色体核型分析(\pm FISH)(如果骨髓“干抽”,可用外周血标本);⑤JAK2、MPL和CALR基因突变和BCR-ABL1融合基因检测(如果骨髓“干抽”,可用外周血标本),ASXL1、TET2、DNMT3a、SRSF2、U2AF1、EZH2、IDH1/2、SF3B1、TP53和CBL等基因突变作为二线检测;⑥血清红细胞生成素(EPO)水平、尿酸、乳酸脱氢酶、肝功能、血清铁、铁蛋白等生化检查;⑦肝脏、脾脏超声或CT检查,有条件单位推荐MRI检测测定患者脾脏容积;⑧有可能接受造血干细胞移植(HSCT)的患者进行HLA配型。

(三)骨髓活检活组织切片病理细胞学分析

1. 病理细胞学分析:PMF的诊断有赖于骨髓活检,为了保证准确病理分析,活检组织长度应至少1.5 cm,采用石蜡包埋,切片厚度为3~4 μ m。骨髓活检活组织切片染色应包括常规HE和(或)Giemsa、网状纤维(嗜银)染色外,尚须进行糖原(PAS)染色、氯乙酸AS-D萘酚酯酶染色(CE)和普鲁士蓝染色(铁染色)等细胞化学染色,以及用CD34和CD61单抗进行免疫组织化学染色。

光镜下分析至少应包括以下内容:①细胞增生程度:是减低、正常还是活跃,增生程度是否与患者年龄相符(20~30岁:造血组织70%~60%;40~60

岁:造血组织 50%~40%; 70~80岁:造血组织 40%~30%; >80岁:造血组织 20%~10%);②粒系细胞:增多、正常还是减低,有无核左移;③红系细胞:增多、正常还是减低,有无核左移;④粒/红比值(结合PAS和CE染色);⑤巨核细胞:增多还是减低,分布方式(随机分布、疏松成簇分布、密集成簇分布、骨小梁旁异常分布),细胞大小,细胞核的形态(正常/分叶过多/分叶减少/裸核);⑥CD34⁺细胞:比例(0~9%/10%~19%/≥20%),有无成簇(>3个细胞);⑦纤维分级[根据WHO(2016)标准]:纤维分级、胶原分级和骨硬化级别;⑧有无窦内造血细胞。综合分析以上参数后再作出可能诊断。

2. 骨髓纤维化分级标准:采用WHO(2016)标准^[9-10](表1)。

二、诊断与鉴别诊断

(一)诊断标准

采用WHO(2016)诊断标准^[10],包括纤维化前(prefibrotic)/早(early)期PMF(表2)和明显纤维化(overt fibrotic)期PMF(表3)。

(二)鉴别诊断

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、慢性炎性疾病、毛细胞白血病或其他淋巴系统肿瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、转移性肿瘤及中毒性(慢性)骨髓疾患。

纤维化前/早期PMF应与原发性血小板增多症(ET)进行鉴别,二者的鉴别主要是依靠骨髓活检病理组织学形态分析^[11-12]。“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

表1 WHO(2016)骨髓纤维化分级标准

分级	标准
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

表2 纤维化前/早期原发性骨髓纤维化诊断标准

诊断需符合3条主要标准和至少1条次要标准:	
主要标准	①有巨核细胞增生和异形巨核细胞,无明显网状纤维增多(≤MF-1),骨髓增生程度年龄调整后呈增高,粒系细胞增殖而红系细胞常减少 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、CALR或MPL基因突变,或无这些突变但有其他克隆性标志,或无继发性骨髓纤维化证据
次要标准	①非合并疾病导致的贫血 ②WBC≥11×10 ⁹ /L ③可触及的脾脏肿大 ④血清乳酸脱氢酶水平增高

表3 明显纤维化期原发性骨髓纤维化诊断标准

诊断需符合以下3条主要标准和至少1条次要标准:	
主要标准	①巨核细胞增生和异形巨核细胞,常伴有网状纤维或胶原纤维(MF-2或MF-3) 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、CALR或MPL基因突变,或无这些突变但有其他克隆性标志,或无继发性骨髓纤维化证据
次要标准	①非合并疾病导致的贫血 ②WBC≥11×10 ⁹ /L ③可触及的脾脏肿大 ④幼粒幼红血象 ⑤血清乳酸脱氢酶水平增高

维化分级常为 MF-0;纤维化前/早期 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 PMF 应与 MDS 合并骨髓纤维化进行鉴别诊断:近 50% 的 MDS 患者骨髓中有轻至中度网状纤维增多(MF-0 或 MF-1),其中 10% ~ 15% 的患者有明显纤维化(MF-2 或 MF-3)^[13]。与 PMF 不同的是,MDS 合并骨髓纤维化常为全血细胞减少,异形和破碎红细胞较少见,骨髓常显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。

三、预后判断标准

PMF 患者确诊后应根据国际预后积分系统 (IPSS)^[14]、动态国际预后积分系统 (DIPSS)^[15] 或 DIPSS-Plus 预后积分系统^[16](表 4)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点的预后判定。

表 4 国际预后积分系统 (IPSS) 和动态国际预后积分系统 (DIPSS)^[16]

预后因素	IPSS 积分	DIPSS 积分	DIPSS-Plus 积分
年龄 > 65 岁	1	1	-
有体质性症状	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)

针对中国 PMF 特征修订的 IPSS (IPSS-Chinese) 或 DIPSS (DIPSS-Chinese) 积分^[17]如下:①IPSS 或 DIPSS 低危组(0分);②中危-1、触诊无脾脏肿大或 PLT < 100 × 10⁹/L (1分);③IPSS 或 DIPSS 中危-2 (2分);④IPSS 或 DIPSS 高危(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。

近年,随着对 PMF 基因突变谱系的阐释,有关基因突变的预后意义也有了初步探讨。意大利一个研究组将 JAK2、CALR 和 MPL 基因突变与 IPSS 预后参数结合,提出了一个 PMF 新预后积分系统^[18]:有体质性症状(在确诊 PMF 前 1 年内体重下降 10% 和(或)不能解释的发热或重度盗汗持续超过 1 个月)、外周血原始细胞比例 > 1%、HGB < 100 g/L、JAK2V617F(+)各赋予 1 分,患者年龄 > 65 岁、WBC > 25 × 10⁹/L 和 MPL(+)、无 JAK2、CALR 和 MPL 基因突变各赋予 2 分,将患者分为极低危(0分)、低危(1分)、中危(2分或3分)、高危(4分或5分)和极高危(6分或以上)五组。研究证实该预后积分系统对患者的预后效应高于 IPSS 系统^[19-20]。新近又提出了 MIPSS70 和 MIPSS70-plus 预后积分系统^[21],但其临床实际应用价值尚待进一步验证。

四、治疗

PMF 的治疗策略可依据患者的预后分组来加以制定,IPSS/DIPSS/DIPSS-Plus 低危和中危-1 患者如果没有明显的临床症状并且无明显的贫血(HGB < 100 g/L)、无明显的脾脏肿大(触诊左缘肋下 > 10 cm)、白细胞计数增高(> 25 × 10⁹/L)或显著血小板计数增高(> 1 000 × 10⁹/L),可以仅观察、监测病情变化,如有降细胞治疗指征,首选羟基脲治疗,IFN- α 亦是一个有效的降细胞药物^[8]。

由于 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,现今 PMF 的治疗策略制定主要是根据患者是否存在前述临床问题,结合患者预后分组给予适当处理^[6-8]。

(一)如何治疗贫血

血红蛋白水平低于 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,目前尚缺乏随机对照临床试验。

雄激素可使 1/3 ~ 1/2 患者的贫血症状得到改善,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 8 h 1 次)和糖皮质激素(泼尼松 30 mg/d),至少 3 个月。如果疗效好,雄激素可继续使用,糖皮质激素逐渐减量。有前列腺疾患或有肝病患者不宜选用雄激素治疗。

EPO 治疗 PMF 的观点尚不统一,有研究者对已发表文献进行 Meta 分析,结果显示 EPO 治疗 PMF

贫血的有效率为30%~40%。EPO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。

传统剂量(>100 mg/d)沙利度胺单药治疗有效率较低且不良反应明显,不建议单药治疗。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,减少不良反应。在小剂量沙利度胺、泼尼松的基础上再联合达那唑可进一步提高疗效、延长有效期^[22]。有2度或以上外周神经病的患者不宜选用沙利度胺。

来那度胺单药治疗MF的Ⅱ期临床试验结果表明,贫血、脾大、血小板减少的有效率分别为22%、33%、50%。来那度胺(PLT< $100 \times 10^9/\text{L}$ 的患者起始剂量为5 mg/d,PLT $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 的患者起始剂量为10 mg/d,连续服用21 d后停用7 d,28 d为1个周期)联合泼尼松(30 mg/d)的Ⅱ期临床试验结果显示,贫血和脾肿大的有效率分别为30%、42%。

(二)如何治疗脾大

芦可替尼可作为有脾肿大的IPSS/DIPSS/DIPSS-Plus中危-2和高危患者的一线治疗,对那些有严重症状性脾肿大(如左上腹疼或由于早饱而影响进食量)的中危-1患者亦可以作为一线治疗,其他患者首选药物是羟基脲^[8]。脾区照射只能暂时获益。脾切除术仍为药物治疗无效的脾肿大患者的可行选择。

1. 芦可替尼:2个大系列的Ⅲ期临床试验COMFORT-1和COMFORT-2肯定了芦可替尼在缩脾和改善骨髓纤维化相关症状的疗效,而且证实芦可替尼与现有常规骨髓纤维化治疗药物相比,可显著延长患者的总生存(OS)期。COMFORT-1和COMFORT-2研究的5年随访数据表明,芦可替尼治疗组的死亡率较对照组降低30%,中位OS时间从对照组的45.9个月延长至芦可替尼组的63.5个月,此外,COMFORT-1试验还发现芦可替尼使33%的患者骨髓纤维化程度改善,49%的患者处于稳定,即82%的患者接受芦可替尼治疗后骨髓纤维化进程会停止,甚至好转。中国大陆(63例)、韩国、日本和中国台湾的国际多中心Ⅱ期临床试验结果与COMFORT-1和COMFORT-2相似^[23]。

芦可替尼的起始剂量主要依据患者的血小板计数水平:治疗前PLT> $200 \times 10^9/\text{L}$ 患者的推荐起始剂量为20 mg 每日2次,PLT($100 \sim 200$) $\times 10^9/\text{L}$ 患者的推荐起始剂量为15 mg 每日2次,PLT($50 \sim < 100$) $\times 10^9/\text{L}$ 患者的推荐起始剂量为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< $100 \times 10^9/\text{L}$ 时应考虑减量;PLT< $50 \times 10^9/\text{L}$ 或中性粒细胞绝对计数< $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 应停药。芦可替尼开始治疗前查血常规和包括尿酸和乳酸脱氢酶的详细代谢指标,此后,每2~4周复查1次,直至芦可替尼剂量稳定后,根据临床情况决定复查频率。在治疗前及治疗过程中用MPN-10评估患者临床症状负荷。此外,采用触诊或B超监测脾脏大小变化。停药应在7~10 d内逐渐减停,应避免突然停药,停药过程中推荐加用泼尼松20~30 mg/d。

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^[24]。3/4级的贫血可见于治疗的前6个月,主要发生在开始治疗的前8~12周,在24周左右达到稳态水平。治疗过程中出现贫血的患者除红细胞输注外,可加用EPO或达那唑。血小板减少是治疗开始8~12周内最常见的血液学不良反应,随后血小板计数处于稳态水平。血小板减少的主要处理方法是依据血小板计数水平调整芦可替尼用量。

芦可替尼最常见的非血液学不良反应是感染(特别是泌尿系感染和呼吸系统感染)以及病毒再激活^[24]。用药前应仔细询问既往感染史(特别是带状疱疹、结核和肝炎病毒感染史),常规筛查HIV和肝炎病毒,肝炎病毒携带者应在用药过程中动态监测病毒拷贝数定量。

2. 羟基脲:缩脾的有效率约为40%。羟基脲治疗无效的患者可用其他骨髓抑制剂替换,如静脉克拉屈滨($5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$,每次输注2 h,每月1个疗程,重复4~6个月)、口服美法仑(2.5 mg 每周3次)或口服白消安(2~6 mg/d,密切监测血常规)。

3. 脾区照射: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(中位时间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)。主要不良反应是血细胞减少,由此而导致的死亡率可达10%以上。

(三)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。芦可替尼可显著改善PMF的体质性症状,那些MPN-10总积分>44分或难治且严重(单项评分>6分)的皮肤瘙痒或不是由其他原因导致的超预期的体重

下降(过去 6 个月下降 > 10%)或不能解释的发热患者,芦可替尼可以作为一线治疗^[25]。

(四)如何治疗非肝脾内的造血

胸椎椎体是 PMF 非肝脾性髓外造血(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)。现时,低剂量放疗是 PMF 相关非肝脾 EMH 的治疗选择。

(五)异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[26-27]

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并发症发生率。常规强度预处理 allo-HSCT 的 1 年治疗相关死亡率约为 30%,OS 率约为 50%;减低强度预处理者,5 年中位 OS 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(高危或中危-1 患者, < 60 岁)但未行 HSCT 的 PMF 患者,1 年、3 年 OS 率分别为 71%~95%、55%~77%。

对于预计生存时间小于 5 年且符合造血干细胞移植条件者,应权衡 allo-HSCT 相关并发症的风险。allo-HSCT 候选患者包括 IPSS 高危(中位 OS 期 27 个月)或中危-2(中位 OS 期 48 个月)患者,以及那些输血依赖(中位 OS 期 20 个月)或有不良细胞遗传学异常(中位 OS 期 40 个月)的患者。是否最终选择 allo-HSCT 还必须考虑其他可导致 allo-HSCT 失败的不良因素,包括红细胞输注负荷、重度脾大、非 HLA 相合的同胞供者,造血干细胞移植合并疾病指数(HCT-CI)评分高、高龄、疾病晚期和非 HLA 完全相合无关供者。如选择 allo-HSCT,应当向有丰富造血干细胞移植经验的医生进行咨询。

(六)脾切除术

PMF 脾切除术的围手术期死亡率为 5%~10%,术后并发症发生率约为 50%。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、血小板计数极度增高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散性血管内凝血(DIC)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有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降细胞药物和抗

凝药物。血小板计数应维持在 $400 \times 10^9/L$ 以下,因为术后可能出现极度血小板计数增高,建议由有经验的外科小组进行手术。

(七)急变期的治疗^[28]

该期的任何治疗疗效都很差,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 allo-HSCT 的患者,移植前只需疾病逆转至慢性期也许不需达完全缓解。

五、疗效判断标准

2005 年欧洲骨髓纤维化网(EUMNET)提出的疗效判断标准从 3 个层面来进行疗效判断:临床血液学疗效、骨髓组织学疗效和细胞遗传学疗效。2006 年骨髓增殖性肿瘤研究和治疗国际工作组(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^[29]。本指南疗效标准采用 2013 年的 EUMNET 和 IWG-MRT 共识标准^[30](表 5)。

(执笔:肖志坚)

参加指南讨论的专家(按姓氏笔画排列):中国医学科学院血液病医院(王建祥、肖志坚、张培红);哈尔滨市血液肿瘤研究所(马军);南方医科大学南方医院(刘启发);四川大学华西医院(刘霆、潘峻);上海第二医科大学附属瑞金医院(李军民);苏州大学附属第一医院(吴德沛、陈苏宁);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、段明辉);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);福建医科大学附属协和医院(胡建达);浙江大学医学院附属第一医院(金洁);中国医科大学盛京医院(杨威);北京大学人民医院(黄晓军、刘开彦、江倩);上海市第六人民医院(常春康)

参考文献

- [1] 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专家共识(2015 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(9): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.001.
- [2] 徐俊卿, 徐泽锋, 王静雅, 等. 615 例 Ph 染色体/BCR-ABL 融合基因阴性骨髓增殖性肿瘤患者的症状负荷评估[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(1): 26-29. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.01.005.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.001.
- [4] Bench AJ, White HE, Foroni L, et al. Molecular diagnosis of the myeloproliferative neoplasms: UK guidelines for the detection of JAK2 V617F and other relevant mutations [J]. Br J Haematol, 2013, 160(1):25-34. DOI: 10.1111/bjh.12075.
- [5] Guglielmelli P, Pietra D, Pane F, et al. Recommendations for molecular testing in classical Ph1- neg myeloproliferative disorders- a consensus project of the Italian Society of Hematology [J]. Leuk Res, 2017, 58:63-72. DOI: 10.1016/j.

表 5 原发性骨髓纤维化(PMF)疗效评价标准

完全缓解(CR)	以下条件需全部符合: 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);和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%;和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(PR)	符合以下条件之一: 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;幼稚髓系细胞 < 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。或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,幼稚髓系细胞 < 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(CI)	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基线时脾脏肋缘下 5 ~ 10 cm 者变为肋缘下不可触及;②基线脾脏肋缘下 > 10 cm 者减少 ≥ 50%;③基线脾脏肋缘下 < 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(PD)	符合以下条件之一: ①基线脾脏肋缘下 < 5 cm 者出现新的进行性脾肿大;②基线脾脏肋缘下 5 ~ 10 cm 者,可触及的脾脏长度增加 ≥ 100%; ③基线脾脏肋缘下 > 10 cm 者,可触及的脾脏长度增加 > 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(SD)	不符合上述任何一项
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 个分裂中期细胞,并且要求在 6 个月内重复检测证实。①完全缓解(CR):治疗前存在细胞遗传学异常,治疗后消失;②部分缓解(PR):治疗前异常的中期分裂细胞减少 ≥ 50% (PR 限于基线至少有 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(CR):治疗前存在的分子生物学异常在治疗后消失;②部分缓解(PR):等位基因负荷减少 ≥ 50% (部分缓解仅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:每项符合指标需维持时间 ≥ 12 周方可判断所达疗效类型;ANC:中性粒细胞绝对计数

- leukres.2017.04.006.
- [6] Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome- negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2015, 26 Suppl 5: v85-99. DOI: 10.1093/annonc/mdv203.
- [7] Mesa RA, Jamieson C, Bhatia R, et al. NCCN Guidelines Insights: Myeloproliferative Neoplasms, Version 2.2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15 (10):1193- 1207. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0157.
- [8] Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome- negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet [J]. Leukemia, 2018, 32 (5):1057-1069. DOI: 10.1038/s41375-018-0077-1.
- [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] 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.
- [12] Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, et al. Problems and pitfalls regarding WHO-defined diagnosis of early/prefibrotic primary myelofibrosis versus essential thrombocythemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27(10):1953-1958. DOI: 10.1038/leu.2013.74.
- [13] 苏涛, 张培红, 徐泽锋, 等. 原发性骨髓增生异常综合征伴骨髓纤维化患者的临床特征和预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(5): 378- 382. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2012.05.007.
- [14] 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. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170449.
- [15] 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. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837.
- [16] 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. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
- [17] Xu Z, Gale RP, Zhang Y, et al. Unique features of primary myelofibrosis in Chinese [J]. *Blood*, 2012, 119(11):2469-2473. DOI: 10.1182/blood-2011-11-389866.
- [18] Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis [J]. *Blood*, 2014, 124(7):1062-1069. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578435.
- [19] Li B, Xu J, Wang J, et al. Calreticulin mutations in Chinese with primary myelofibrosis [J]. *Haematologica*, 2014, 99(11):1697-1700. DOI: 10.3324/haematol.2014.109249.
- [20] Li B, Zhang P, Feng G, et al. Bone marrow fibrosis grade is an independent risk factor for overall survival in patients with primary myelofibrosis [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(12): e505. DOI: 10.1038/bcj.2016.116.
- [21] Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4):310-318. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.4886.
- [22] Luo X, Xu Z, Li B, et al. Thalidomide plus prednisone with or without danazol therapy in myelofibrosis: a retrospective analysis of incidence and durability of anemia response [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(1):9. DOI: 10.1038/s41408-017-0029-4.
- [23] 金洁, 杜欣, 周道斌, 等. JAK抑制剂芦可替尼治疗中国骨髓纤维化患者的疗效和安全性: A2202随访一年结果 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 858- 863. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.007.
- [24] Saeed I, McLornan D, Harrison CN. Managing side effects of JAK inhibitors for myelofibrosis in clinical practice [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(7):617- 625. DOI: 10.1080/17474086.2017.1337507.
- [25] Marchetti M, Barosi G, Cervantes F, et al. Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN- SIE evidence-based recommendations [J]. *Leukemia*, 2017, 31(4): 882-888. DOI: 10.1038/leu.2016.283.
- [26] Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis [J]. *Blood*, 2015, 125(21):3347-3350. DOI: 10.1182/blood-2014-10-608315.
- [27] Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group [J]. *Leukemia*, 2015, 29(11):2126-2133. DOI: 10.1038/leu.2015.233
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.leukres.2012.08.013.
- [29] 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. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009746.
- [30] 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. DOI: 10.1182/blood-2013-03-488098.

(收稿日期:2018-08-16)

(本文编辑:徐茂强)