

我如何治疗原发性骨髓纤维化

肖志坚

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020

通信作者:肖志坚,Email:zjxiao@ihcams.ac.cn

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

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.002

How I treat primary myelofibrosis

Xiao Zhijian

Blood Diseases Hospital and Institute of Hematology, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@ihcams.ac.cn

原发性骨髓纤维化(PMF)属BCR-ABL1(-)骨髓增殖性肿瘤(MPN),其主要特征是骨髓纤维组织增生、髓外造血、贫血、肝脾肿大、体质性症状、进展为白血病和生存缩短^[1-2]。PMF患者寻求医师帮助解决的问题分为近期和远期需求,前者包括贫血和血小板减少所致的乏力和出血、严重的皮肤瘙痒等症状,以及由于严重脾脏和(或)肝脏肿大所致的早饱感、左上腹疼痛等,有时还有严重的盗汗、不能解释的发热、体重下降等体质性症状;后者主要有预防血栓、延缓(阻止)白血病转化和改善患者总体生存和生存质量。

例1,男,63岁,主因“头晕、乏力4个月”入院。入院时查体:轻度贫血貌,脾左肋缘下8cm,无其他阳性体征。血常规:HGB 70 g/L, WBC $2.8 \times 10^9/L$, PLT $55 \times 10^9/L$,早幼粒细胞0.010,中幼粒细胞0.140,晚幼粒细胞0.140,中性粒细胞杆状核0.170,中性粒细胞分叶核0.150,成熟淋巴细胞0.360,单核细胞0.030,计数100个白细胞可见有核红细胞4个,泪滴样成熟红细胞易见。骨髓穿刺涂片:增生活跃,粒系0.800,红系0.040,原始粒细胞0.020,泪滴形成成熟红细胞易见。骨髓病理:粒系增生为主,巨核系易见,多为分叶核,纤维组织广泛增生,网状纤维染色MF-2级。染色体核型:46,XY[20]。基因突变检测:JAK2V617F(-),CALR-EXON9(+),MPL-EXON10(-),TET2基因c.T2604G突变(突变负荷52.8%,突变导致编码蛋白氨基酸改变为p.F868L)。血清红细胞生成素(EPO) > 774 mIU/ml,

铁蛋白112.9 $\mu\text{g/L}$ 。骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-SAF-TSS,简称MPN-10)总评42分,单项评分均未超过6分。确诊为明显纤维化期PMF,国际预后积分系统(IPSS)评分1分(中危-1),动态国际预后积分系统(DIPSS)评分2分(中危-1),DIPSS-Plus 2分(中危-2)。

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是迄今唯一可能治愈PMF的方法,那么该患者是否可以考虑allo-HSCT?由于PMF allo-HSCT存在较高的移植相关死亡率,仅那些IPSS高危或中危-2、或输血依赖、或有不良细胞遗传学异常[复杂核型或涉及+8、-7/7q-、i(17q)、-5/5q-、12p-、inv(3)或11q23重排的1个或2个异常],且年龄 < 60岁的患者方才考虑allo-HSCT^[3]。该患者63岁,IPSS中危-1,不考虑选择allo-HSCT。

PMF非移植一线治疗包括传统药物治疗和JAK抑制剂芦可替尼。现今国际上关于芦可替尼治疗PMF的基本共识^[4-7]:以缩脾为主要治疗目的时,芦可替尼可作为有脾脏肿大的IPSS/DIPSS中危-2和高危患者或有严重症状性脾肿大(如左上腹疼或由于早饱而影响进食)的中危-1患者的一线治疗;当以减低症状负荷为主要治疗目的时,芦可替尼可作为那些MPN-10总积分 > 44分或难治性严重(单项评分 > 6分)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的一线治疗。该患者临床症状主要表现为“头晕、乏力”等贫血相关症状,IPSS和DIPSS评

分为中危-1组,MPN-10总评分42分,单项评分均未超过6分,因此,不宜将芦可替尼作为该患者的首选治疗。

我为该患者选择的治疗方案是PTD方案(泼尼松30 mg/d,沙利度胺50 mg/d,达那唑600 mg/d)。治疗4周血常规:HGB 96 g/L, WBC $4.80 \times 10^9/L$, PLT $135 \times 10^9/L$ 。治疗8周血常规:HGB 106 g/L, WBC $4.09 \times 10^9/L$, PLT $155 \times 10^9/L$ 。泼尼松逐渐减量,治疗3个月时停药,其他治疗药物不变。治疗4个月血常规:HGB 111 g/L, WBC $7.49 \times 10^9/L$, PLT $237 \times 10^9/L$ 。目前已治疗24个月,HGB 113 g/L, WBC $13.92 \times 10^9/L$, PLT $155 \times 10^9/L$,脾脏较治疗前无明显变化(肋缘下7.8 cm),MPN-10总评分26分。

治疗PMF贫血的药物有EPO、司坦唑醇、沙利度胺、达那唑等。一项低剂量沙利度胺(50 mg/d)联合泼尼松($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)治疗有症状的骨髓纤维化(MF)患者的II期临床试验共入组21例患者,20例(95%)完成治疗,贫血、血小板减少的有效率分别为62%、75%,改善脾肿大有效率为19%。最近我们回顾性分析了88例有贫血的PMF患者,46例接受小剂量沙利度胺(50 mg/d)+泼尼松(30 mg/d,3个月后逐渐减停)方案,42例接受PTD方案治疗。PTD方案治疗贫血的有效率(71%)显著高于小剂量沙利度胺+泼尼松治疗组(46%),PTD方案治疗组的中位反应持续时间(30个月)亦显著长于小剂量沙利度胺+泼尼松治疗组(11个月),两组中位起效时间均为2个月^[8]。本例患者治疗4周时贫血疗效达临床改善(CI)且已维持2年。PTD方案的主要不良反应包括沙利度胺所致皮疹和大便干燥、达那唑所致肝功能受损和肌肉痉挛,但一般为I/II级,经对症处理和(或)减低剂量后可逆转。

例2,女,54岁,主因“发现脾大19年,乏力伴间断发热半年”就诊。患者于19年前行肝血管瘤介入治疗时发现脾大,无其他不适,未予诊治。6年前查体时再次确认脾大。在当地医院查血常规:HGB 107 g/L, WBC $13.84 \times 10^9/L$, PLT $249 \times 10^9/L$ 。骨髓病理:网状纤维染色(++++)。染色体核型为46,XX[20],BCR-ABL(P190、P210、P230)融合基因(-),基因突变检测示JAK2V617F(+). B超检查:脾长22.2 cm,厚7.2 cm,肋缘下11.4 cm。确诊为PMF。患者间断口服羟基脲治疗,病情稳定,未行进一步检查。近半年来,自觉头晕、乏力、伴间断发热,体温37.5℃左右,同时伴有盗汗、消瘦,体重明显下降。入院查体:重度贫血貌,肝肋缘下未触及,脾脏

甲乙线24 cm、甲丙线27 cm、丁戊线10 cm,双下肢无水肿。血常规:HGB 61 g/L, WBC $17.36 \times 10^9/L$, PLT $50 \times 10^9/L$,原始粒细胞0.010,早幼中性粒细胞0.010,中幼中性粒细胞0.150,晚幼中性粒细胞0.110,中性粒细胞杆状核0.240,中性粒细胞分叶核0.380,嗜酸粒细胞0.010,嗜碱粒细胞0.020,成熟淋巴细胞0.060,成熟单核细胞0.010,计数100个白细胞可见有核红细胞3个,泪滴样成熟红细胞易见。骨髓原始粒细胞0.050。骨髓病理:纤维组织广泛增生,网状纤维染色MF-3级。染色体核型:46,XX, del(13)(q12q14), del(20)(q11,2q13.3)[20]。TEL-PDGFRB和FIP1L1-PDGFRa融合基因均阴性;基因突变检测:JAK2V617F(+)(突变负荷56.7%), JAK2-EXON12(-), CALR-EXON9(-), MPL-EXON10(-)。确诊为明显纤维化期PMF, DIPSS评分4分(中危-2), DIPSS-Plus评分4分(高危), MPN-10评分56分。

我建议患者行HAL配型,可以将allo-HSCT作为整体治疗的一部分来加以考虑。患者拒绝接受allo-HSCT,同意接受芦可替尼治疗。

2011年11月FDA批准芦可替尼用于IPSS中危-2和高危组PMF患者治疗。与传统治疗药物相比,芦可替尼治疗MF(包括PMF、真性红细胞增多症后MF、原发性血小板增多症后MF)具有以下优势^[4-7]:①缩脾效果肯定;②可显著改善患者的体质性症状负荷;③可延长患者总体生存;④约1/3患者可获得骨髓纤维化程度逆转。芦可替尼治疗MF存在以下几个主要问题:①由于芦可替尼是一个JAK抑制剂,而不是始动基因突变JAK2 V617F的选择性抑制剂,尽管有部分患者芦可替尼治疗后JAK2V617F突变负荷有不同程度下降,但并不能清除MPN干细胞,达到根治的目的;②在治疗的前半年,约1/3的患者有3/4级贫血、血小板减少以及中性粒细胞减少,但用药前有贫血的患者并不影响是否可选用芦可替尼治疗;③治疗3年时出现耐药的概率约为30%。芦可替尼治疗MF的疗效在我国参与的一项亚太地区临床试验结果中得到了肯定^[9]。

该患者当时存在贫血(HGB 61 g/L)和血小板减少(PLT $50 \times 10^9/L$),我给该患者制定如下治疗方案:芦可替尼10 mg/d,泼尼松30 mg/d,沙利度胺50 mg/d,达那唑600 mg/d。嘱患者动态监测血糖、血压和肝功能。治疗4周血常规:HGB 75 g/L, WBC $21.1 \times 10^9/L$, PLT $141 \times 10^9/L$;脾脏甲乙线20 cm、甲丙线20 cm、丁戊线5 cm,MPN-10总评分32分。因血

小板计数明显上升,芦可替尼渐加量至30 mg/d,其他治疗不变。治疗12周血常规:HGB 82 g/L,WBC $8.04 \times 10^9/L$,PLT $138 \times 10^9/L$;脾脏甲乙线20 cm、甲丙线14.5 cm、丁戊线6 cm;MPN-10总评分27分。治疗过程中患者出现轻度转氨酶升高,经护肝治疗后好转。该患者目前仍在继续治疗随访中。

在接受治疗的前半年,芦可替尼治疗MF失败原因主要是3/4级的贫血、血小板减少以及中性粒细胞减少而导致停药^[10-11]。贫血常见于前8~12周,但在治疗过程中新发3/4级贫血患者症状负荷减低和脾脏缩小程度与那些未发生芦可替尼治疗相关贫血患者没有差别。芦可替尼治疗相关3/4级贫血的处理是红细胞输注,国外有加用达那唑或EPO的报道^[10]。血小板减少的主要处理是依据血小板计数水平调整芦可替尼剂量。我按照如下原则选择伴血小板减少患者的芦可替尼剂量:PLT $(50 \sim <100) \times 10^9/L$ 患者起始剂量为10 mg/d;PLT $>75 \times 10^9/L$ 时,可增加至20 mg/d,如果血小板计数降至 $(25 \sim 35) \times 10^9/L$,将剂量减至5 mg/d,若PLT $<25 \times 10^9/L$ 则必须停药。此外,芦可替尼具有免疫抑制作用,用药过程中会增加患者感染的机会,常见的有肺炎、尿道感染和带状疱疹。我诊治的1例乙型肝炎病毒携带者,在芦可替尼治疗过程中出现病毒拷贝数增高。因此,在使用芦可替尼前我常规给患者筛查病毒,特别是HIV和肝炎病毒。如果患者因芦可替尼治疗相关严重不良反应需停药时,应在7~10 d内逐渐减停,停药过程中推荐加用泼尼松20~30 mg/d。

在—项前期探索性研究^[12]中,我们采用芦可替尼联合PTD方案治疗7例MF患者,3例既往接受单药芦可替尼治疗出现血红蛋白下降或血小板减少等血液学不良反应的患者,在应用芦可替尼联合PTD治疗后均显著提高了血红蛋白和血小板水平,所有7例应用芦可替尼联合PTD治疗的患者不仅避免了芦可替尼所致的血液学不良反应,而且使血红蛋白和血小板计数明显上升,使3例红细胞输注依赖的患者脱离输血,并且3例患者在血小板升高的基础上提高了芦可替尼的治疗剂量,使芦可替尼的缩脾和改善全身症状达到最佳疗效。芦可替尼联合PTD方案治疗MF并未使非血液学不良反应发生率增加,患者耐受性好。本例患者在开始芦可替尼前有贫血和血小板减少,芦可替尼治疗过程中均得到改善,从而增加了芦可替尼的剂量,并且获得了满意的临床疗效。

参考文献

- [1] Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (15):1416-1430. DOI: 10.1056/NEJMoa1716614.
- [2] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (12): 1551-1560. DOI: 10.1002/ajh.25230.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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
- [10] 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.
- [11] Pardanani A, Tefferi A. How I treat myelofibrosis after failure of JAK inhibitors [J]. *Blood*, 2018, 132 (5):492-500. DOI: 10.1182/blood-2018-02-785923.
- [12] 徐泽锋, 秦铁军, 张宏丽, 等. 芦可替尼联合泼尼松、沙利度胺和达那唑治疗骨髓纤维化的探索性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (1): 24-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.005.

(收稿日期:2019-01-19)

(本文编辑:徐茂强)