

首个原发性骨髓纤维化诊治中国共识发布

▲ 中国医学科学院血液病医院骨髓增生异常综合征诊疗中心 肖志坚



肖志坚 教授

2005年在BCR-ABL(-)骨髓增殖性肿瘤(MPN)发现JAK2V617F突变,使MPN从过去近半个世纪几乎是一个被血液学界遗忘的角落重新回归研究视野。2011年11月,FDA批准首个JAK抑制剂芦可替尼用于国际预后积分系统(IPSS)中危-2和高危组原发性骨髓纤

维化(PMF)患者治疗。2013年12月,两个研究组同时报道在无JAK2和MPL突变[JAK2/MPL(-)]的原发性血小板增多症(ET)和PMF患者发现有CALR基因突变。2014年12月,芦可替尼被FDA批准用于羟基脲疗效不佳或不能耐受的真性红细胞增多症(PV)患者治疗。这些在过去十年里BCR-ABL(-)MPN研究领域里程碑式的突破,改写了BCR-ABL(-)MPN的诊断标准、预后判断积分系统和治疗策略的制定。为此,中华医学会血液学分会白血病学·淋巴瘤学组组织撰写了MPN领域的首个中国专家共识“原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国专家共识(2015年版)”并于2015年9月发表在《中华血液学杂志》。

掌握 PMF 诊断标准与要点

PMF 诊断标准采用 WHO 诊断需符合 3 条主要标准和 2 条次要标准。

表 1 原发性骨髓纤维化诊断标准 (WHO 2014 修订建议)

主要标准
★有巨核细胞增生和异型巨核细胞,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 分级),巨核细胞的变化必须伴有骨髓有核细胞增多,且呈粒系细胞增殖而红系细胞减少(即纤维化前期的细胞期);
★不能满足真性红细胞增多症、慢性粒细胞白血病(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;
★有 JAK2, CALR 或 MPL 基因突变。
次要标准
★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;
★贫血或可触及的脾脏肿大;
★幼粒幼红血象或血清乳酸脱氢酶水平增高。

PMF 诊断应重点注意:
☆ 体质性症状是 PMF 常见主诉之一,建议在患者就诊时采用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-SAF-TSS)对患者进行症状负荷评估;
☆ 骨髓纤维化(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,通过网状纤维(嗜银)染色采用欧洲骨髓纤维化分级共识标准做出骨髓纤维化分级判定;
☆ 染色体核型分析, JAK2、MPL 和 CALR 基因突变和 BCR-ABL 融合基因检测已是必检项目。

PMF 预后差异大 三种积分系统可分组

PMF 患者预后差别极大,PMF 患者确诊后应根据国际预后积分系统(IPSS)、动态国际预后积分系统(DIPSS)或

DIPSS-Plus 预后积分系统(表 2)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。

表 2 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	
血红蛋白 <100 g/L	1	2	
白细胞 > 25 × 10 ⁹ /L	1	1	
外周血原始细胞 ≥ 1%	1	1	
血小板 <100 × 10 ⁹ /L			1
需要红细胞输注			1
预后不良染色体核型 *			1
DIPSS 中危 -1			1
DIPSS 中危 -2			2
DIPSS 高危			3

*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)、中危-2(2 或 3 分)、高危(4~6 分)

尽早确定临床问题 并给予适当处理

脾脏肿大治疗

脾脏肿大治疗有脾切除和脾区放射治疗,应严格把握其适应证和禁忌证。

脾脏切除的手术指征 疼痛性脾肿大、需要大量输血或合并难治性溶血性贫血、严重的血小板减少、门脉高压。

脾脏切除手术禁忌证 活动性肝炎、严重肺及心血管病、血小板计数较高者。

脾区放射治疗临床应用指征 严重的脾区疼痛(脾梗塞)、显

著的脾肿大而有切脾禁忌证、由腹膜髓样化生所致的腹水、局部严重骨骼疼痛、髓外纤维造血性肿瘤。

脾区照射剂量 200 cGy~300 cGy,分 10~15 次分次照射,局部照射 50 cGy~200 cGy 后即可使脾区疼痛明显缓解。

羟基脲 可使部分患者的脾和肝肿大缩小,用量为 20~30 mg·kg⁻¹ 体重/次,每周 2~3 次或 1.5 g,每天 1 次。

芦可替尼的使用

芦可替尼可显著延长 PMF 患者的总体生存,且可显著改善 MPN 相关症状。英国骨髓纤维化研究和诊治指南(2014)推荐 MF 患者治疗出现症状性脾脏肿大、影响生活质量的 MF 相关症状、MF 导致的肝脏肿大和门脉高压时首选芦可替尼。

对于治疗前血小板计数(PLT) >200 × 10⁹/L 的患者,推荐起始剂量为 20 mg, Bid; 100 × 10⁹/L ≤ PLT ≤ 200 × 10⁹/L 患者推荐起始剂量为 15 mg, Bid; 50 × 10⁹/L ≤ PLT <100 × 10⁹/L 患者推荐起始剂量为 5 mg, Bid。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, Bid。治疗过程中 PLT <100 × 10⁹/L 应考虑减低剂量; PLT <50 × 10⁹/L 或中性粒细胞绝对值计数 <0.5 × 10⁹/L 应停药。

芦可替尼最常见的不良反应为 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促红细胞生成素或达那唑。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)。

异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)是迄今唯一可望治愈 PMF 的方法。Allo-HSCT 适用于 IPSS 高危或中危-2,以及输血依赖或有不良细胞遗传学异常的患者,但 Allo-HSCT 有相当高的治疗相关死亡率和罹病率,对于预计中位生存期小于 5 年且符合移植条件者,应权衡 Allo-HSCT 相关合并症的风险。如选择 Allo-HSCT,应向有丰富移植经验的医生进行咨询。

血细胞减少患者的治疗选择

☆ 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,口服,q6h 或 q8h)和糖皮质激素(泼尼松,40 mg/d),至少 3 个月;

☆ 促红细胞生成素(EPO)治疗 PMF 贫血的有效率为 30%~40%,主要适用于血清 EPO <100 U/L 有贫血的患者,常用剂量为(30 000~50 000) U/wk;

☆ 沙利度胺单独(100 mg~400 mg/d)或小剂量沙利度胺(50 mg/d)联合泼尼松(0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。

医师报

社址:北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层 邮编:100044 广告经营许可证号:2200004000115

社长 王雁鹏

常务副社长兼执行总编辑 张艳萍

总编辑 邢远翔

副社长 黄向东

副总编 杨进刚

新闻人文中心主编 陈惠 转 6844

新闻人文中心助理 张雨 转 6869

新闻人文中心助理 杨萍 转 6847

学术中心主编 许奉彦 转 6866

学术中心助理 袁佳 转 6858

市场部总监 张新福 转 6692

市场部常务副总监 李顺华 转 6614

市场部副总监 陈亚峰 转 6685

公共关系部部长 于永 转 6674

公共关系部副部长 王蕾 转 6831

公共关系部副部长 林丽芬 转 6889

新媒体副主管 宋攀 转 6884

法律顾问 邓利强

首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员:殷大奎

编委会主任委员:张雁灵

名誉总编:杨民

执行总编:庄辉 蔡忠军 梁万年

胡大一 郎景和 王辰

马军 赵玉沛 张澍田

顾问:齐学进

卓信医学传媒集团《医师报》社出品 每周五出版 每期 24 版 每份 4 元 各地邮局均可订阅 北京国彩印刷有限公司 发行部电话:(010)58302970 总机:010-58302828

东北亚出版传媒主管、主办 网址:www.mdweekly.com.cn 邮箱:ysb@mdweekly.com 微信号:DAYI2006