

# 真性红细胞增多症诊断与治疗 中国专家共识(2016 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 polycythemia vera (2016)** *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

近十年来,真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)的诊治认识有了长足的进步。为给我国血液科医师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,广泛征求国内专家意见,结合我国现况,反复多次修改,从 PV 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本共识。

## 一、诊断程序

1. 病史采集:必须仔细询问患者年龄,有无血管栓塞病史,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其持续时间,家族有无类似患者,有无长期高原生活史等。建议在患者初诊时及治疗过程中评估疗效时采用骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表(MPN-10)<sup>[1]</sup>进行症状负荷评估。

2. 实验室检查:以下实验室检查为疑诊 PV 患者的必检项目<sup>[2-5]</sup>: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骨髓活检切片病理细胞学分析和网状纤维(嗜银)染色;④血清红细胞

生成素(EPO)水平测定;⑤JAK2 V617F 和 JAK2 第 12 外显子基因突变检测。有家族病史者建议筛查 EPOR、VHL、EGLN1/PHD2、EPAS1/HIF2 $\alpha$ 、HGBB、HGBA 和 BPGM 等基因突变;⑥肝脏、脾脏超声或 CT 检查。有条件单位可行骨髓细胞体外 BFU-E ( $\pm$  EPO)和 CFU-E ( $\pm$  EPO)培养确认是否有内源性红系集落形成。

## 二、诊断标准

1. PV 诊断标准:建议采用 WHO(2008)标准。

主要标准:①男性 HGB>185 g/L,女性 HGB>165 g/L,或其他红细胞容积增高的证据[HGB 或红细胞比容(HCT)大于按年龄、性别和居住地海拔高度测定方法特异参考范围百分度的第 99 位,或如果血红蛋白比在无缺铁情况下的基础值肯定且持续增高至少 20 g/L 的前提下男性 HGB>170 g/L,女性 HGB>150 g/L];②有 JAK2 V617F 突变或其他功能相似的突变(如 JAK2 第 12 外显子突变)。

次要标准:①骨髓活检:按患者年龄来说为高度增生,以红系、粒系和巨核细胞增生为主;②血清 EPO 水平低于正常参考值水平;③骨髓细胞体外培养有内源性红系集落形成。

符合 2 条主要标准和 1 条次要标准或第 1 条主要标准和 2 条次要标准则可诊断 PV。

最近,在 WHO(2008)诊断标准的基础上提出的 2014 年修订建议标准<sup>[6-7]</sup>如下:主要标准:①男性 HGB>165 g/L、女性>160 g/L,或男性 HCT>49%、女性>48%;②骨髓活检示三系高度增生伴多形性巨核细胞;③有 JAK2 突变。次要标准:血清 EPO 水平低于正常参考值水平。PV 诊断需符合 3 条主要标准或第 1、2 条主要标准和次要标准。

2. 真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)诊断标准:采用骨髓纤维化研究和治疗国际工作组(IWG-MRT)标准<sup>[8]</sup>。

主要标准(以下 2 条均需满足):①此前按 WHO 诊断标准确诊为 PV;②骨髓活检示纤维组织分级为 2/3 级(按 0~3 级标准)或 3/4 级(按 0~4 级标准)。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.001

通信作者:肖志坚,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、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

次要标准(至少符合其中 2 条):①贫血或无需持续静脉放血(在未进行降细胞治疗情况下)或降细胞治疗来控制红细胞增多;②外周血出现幼稚粒细胞、幼稚红细胞;③进行性脾脏肿大(此前有脾脏肿大者超过左肋缘下 5 cm 或新出现可触及的脾脏肿大);④以下 3 项体质性症状中至少出现 1 项:过去 6 个月内体重下降 > 10%,盗汗,不能解释的发热(> 37.5 ℃)。

### 三、预后判断标准

PV 患者确诊后,为了更好地指导治疗选择,应对患者的预后分组作出判断。采用 Tefferi 等<sup>[9]</sup>提出的预后分组积分系统:依年龄( $\geq 67$  岁为 5 分,57~66 岁为 2 分)、WBC >  $15 \times 10^9/L$  (1 分)和静脉血栓(1 分)分为低危组(0 分)、中危组(1 或 2 分)和高危组( $\geq 3$  分)。

### 四、治疗

1. 治疗目标:PV 的治疗目标是避免初发或复发的血栓形成、控制疾病相关症状、预防 post-PV MF 和(或)急性白血病转化。多血症期治疗目标是控制 HCT < 45%<sup>[10]</sup>。

#### 2. 一线治疗选择

(1)对症处理:静脉放血和骨髓抑制药物对皮肤瘙痒常无效。由于热水洗澡可使之加重,应告诫患者减少洗澡次数或避免用过热的水洗澡。阿司匹林和塞庚定有一定疗效,但抗组胺药物无效。

(2)血栓预防:由于栓塞是 PV 患者的主要死亡原因,因此,确诊患者均应进行血栓预防。首选口服低剂量阿司匹林(100 mg/d),不能耐受的患者可选用口服潘生丁<sup>[11]</sup>。

(3)静脉放血:一般来说,开始阶段每 2~4 d 静脉放血 400~500 ml, HCT 降至正常或稍高于正常值后延长放血间隔时间,维持红细胞数正常(HCT < 45%)。HCT > 64% 的患者初期放血间隔期应更短,体重低于 50 kg 的患者每次放血量应减少,合并心血管疾病的患者应采用少量多次放血的原则。静脉放血可使头痛等症状得到改善,但不能降低血小

板和白细胞数,对皮肤瘙痒和痛风等症状亦无效。年龄 < 50 岁且无栓塞病史患者可首选此种治疗方法。红细胞单采术可在短时间内快速降低 HCT,在必要时可以采用此治疗。反复静脉放血治疗可出现铁缺乏的相关症状和体征,但一般不进行补铁治疗。

(4)降细胞治疗:高危患者应接受降细胞治疗。对静脉放血不能耐受或需频繁放血、有症状或进行性脾脏肿大、有严重的疾病相关症状、PLT >  $1500 \times 10^9/L$  以及进行性白细胞增高亦为降细胞治疗指征。

羟基脲或  $\alpha$  干扰素(IFN- $\alpha$ )为任何年龄 PV 患者降细胞治疗的一线药物<sup>[2,12]</sup>。在年轻患者(< 40 岁)中,羟基脲应慎用。年长患者(> 70 岁)可考虑间断口服白消安<sup>[13]</sup>。

羟基脲起始剂量为  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,口服,1 周后改为  $5 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,需维持给药并调整用药剂量,联合静脉放血治疗(必要时采用红细胞单采术)可降低栓塞并发症。

IFN- $\alpha$  用量为  $(9 \sim 25) \times 10^6 \text{ U/周}$ (分 3 次皮下注射)。用药 6~12 个月后,70% 患者的 HCT 可获控制,20% 的患者可获部分缓解,10% 无效。此外,还可使血小板计数、皮肤瘙痒和脾脏肿大得到显著改善。

3. 二线治疗选择:约 25% 的患者对羟基脲耐药或不耐受(表 1),20%~30% 的患者对干扰素不耐受,这些患者可采用二线治疗。

(1)<sup>32</sup>P:静脉给予 <sup>32</sup>P 2~4 mCi 治疗 1 次常可使疾病得到很好的控制,间隔 6~8 周后可依首剂疗效再次给予。<sup>32</sup>P 治疗最大的不良反应是远期发生治疗相关性白血病或骨髓增生异常综合征(MDS)及肿瘤。<sup>32</sup>P 治疗后 10 年的白血病/MDS 风险率为 10%,肿瘤风险率为 15%。20 年时白血病或 MDS 发生风险率可增高至 30%。

(2)白消安:2~4 mg/d,口服,几周后常可同时使血小板和白细胞计数下降至正常,停药后血细胞计数维持正常几个月至几年不等。一个大系列研究

表 1 真性红细胞增多症患者羟基脲治疗耐药或不耐受的判断标准<sup>[14-15]</sup>

- ①至少 2 g/d 羟基脲治疗 3 个月后,仍需放血以维持红细胞比容 < 45%
- ②至少 2 g/d 羟基脲治疗 3 个月后,仍不能控制骨髓增殖(PLT >  $400 \times 10^9/L$ 、WBC >  $10 \times 10^9/L$ )
- ③至少 2 g/d 羟基脲治疗 3 个月后,触诊的巨大脾脏未能缩小 50% 以上或脾大相关的临床症状未能完全缓解
- ④在使疾病达到完全或部分临床血液学反应所需的羟基脲最小剂量下,ANC <  $1 \times 10^9/L$  或 PLT <  $100 \times 10^9/L$  或 HGB < 100 g/L
- ⑤任何剂量羟基脲治疗下,出现小腿溃疡或其他不能接受的羟基脲相关非血液学不良反应(皮肤黏膜表现、胃肠道症状、肺炎、发热等)

显示白消安治疗患者的中位首次缓解期为 4 年。白消安可致严重骨髓抑制,用量不宜超过 4 mg/d。

(3) 芦可替尼: 在一项国际、随机、开放标签、多中心Ⅲ期临床试验<sup>[16]</sup>中, 依赖静脉放血治疗伴有脾脏肿大的 PV 患者随机接受芦可替尼(110 例, 起始剂量 20 mg/d) 或标准治疗(112 例, 医师根据情况选用羟基脲、干扰素、阿拉格雷、来那度胺、沙利度胺或不予任何治疗), 32 周时芦可替尼和标准治疗组患者的 HCT 控制率(HCT<45%) 分别为 60% 和 20%, 脾脏容积减少 35% 的比例分别为 38% 和 1%, 完全血液学缓解率分别为 24% 和 9%, 症状下降 50% 的患者比例分别为 49% 和 5%。据此结果, 2014 年 12 月芦可替尼被 FDA 批准用于治疗羟基脲疗效不佳或不耐受的 PV 患者。推荐起始剂量为 20 mg/d, 在开始治疗的前 4 周不进行剂量调整, 每次剂量调整间隔不应少于 2 周, 最大剂量不超过 50 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, 但极少导致治疗中断<sup>[16-17]</sup>。治疗过程中外周血 PLT<50×10<sup>9</sup>/L 或中性粒细胞绝对值<0.5×10<sup>9</sup>/L、HGB<80 g/L 应停药。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)。

4. post-PV MF 和白血病变患者的治疗: post-PV MF 的治疗按原发性骨髓纤维化治疗原则, 具体参考“原发性骨髓纤维化诊断和治疗中国专家共识(2015 版)”<sup>[18]</sup>。白血病变患者参照相应指南处理。

五、疗效判断标准

根据欧洲白血病网和骨髓增殖性肿瘤研究和治疗国际工作组 2013 年修订的 PV 疗效评价标准<sup>[19]</sup>(表 2), 主要包括临床血液学及骨髓组织学评价两方面。分子生物学疗效对于评价完全缓解(CR)或部分缓解(PR)不是必需的。完全分子生物学缓解(CRm)定义为: 原先存在的异常完全消失。部分分子生物学缓解仅用于基线的等位基因突变负荷≥20% 且等位基因突变负荷下降≥50% 的患者。

(执笔: 肖志坚)

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)

参考文献

[1] 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.

[2] 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. doi:10.1200/JCO.2010.31.8436.

[3] Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in

表 2 真性红细胞增多症的疗效标准

| 疗效标准     | 定义                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 完全缓解(CR) | 以下 4 条必须全部符合:<br>①包括可触及的肝脾肿大等疾病相关体征持续(≥12 周)消失, 症状显著改善(MPN-SAF TSS 积分下降≥10 分);<br>②外周血细胞计数持续(≥12 周)缓解, 未行静脉放血情况下 HCT<45%、PLT≤400×10 <sup>9</sup> /L、WBC<10×10 <sup>9</sup> /L;<br>③无疾病进展, 无任何出血或血栓事件;<br>④骨髓组织学缓解, 按年龄校正后的骨髓增生程度正常, 三系高度增生消失, 和无>1 级的网状纤维(欧洲分级标准) |
| 部分缓解(PR) | 以下 4 条必须全部符合:<br>①包括可触及的肝脾肿大等疾病相关体征持续(≥12 周)消失, 症状显著改善(MPN-SAF TSS 积分下降≥10 分);<br>②外周血细胞计数持续(≥12 周)缓解, 未行静脉放血情况下 HCT<45%、PLT≤400×10 <sup>9</sup> /L、WBC<10×10 <sup>9</sup> /L;<br>③无疾病进展和任何出血或血栓事件;<br>④未达到骨髓组织学缓解, 存在三系高度增生。                                     |
| 无效(NR)   | 疗效未达到 PR                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 疾病进展(PD) | 演进为真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)、骨髓增生异常综合征或急性白血病                                                                                                                                                                                                                     |

注: MPN-SAF TSS: 骨髓增殖性肿瘤总症状评估量表; HCT: 红细胞比容

- polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis [J]. N Engl J Med, 2007, 356(5):459-468. doi: 10.1056/NEJMoa065202.
- [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] 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.
- [6] Barbui T, Thiele J, Carobbio A, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification [J]. Am J Hematol, 2014, 89(2):199-202. doi: 10.1002/ajh.23617.
- [7] Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, et al. Rethinking the diagnostic criteria of polycythemia vera [J]. Leukemia, 2014, 28(6):1191-1195. doi: 10.1038/leu.2013.380.
- [8] Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post- polycythemia vera and post- essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment [J]. Leukemia, 2008, 22(2):437-438. doi:10.1038/sj.leu.2404914.
- [9] Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study [J]. Leukemia, 2013, 27(9):1874-1881. doi: 10.1038/leu.2013.163.
- [10] Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera [J]. N Engl J Med, 2013, 368(1):22-33. doi: 10.1056/NEJMoa1208500.
- [11] Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera [J]. N Engl J Med, 2004, 350(2):114-124. doi: 10.1056/NEJMoa035572.
- [12] Silver RT, Kiladjan JJ, Hasselbalch HC. Interferon and the treatment of polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis [J]. Expert Rev Hematol, 2013, 6(1):49-58. doi: 10.1586/ehm.12.69.
- [13] Alvarez- Larrán A, Martínez- Avilés L, Hernández- Boluda JC, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea [J]. Ann Hematol, 2014, 93(12):2037-2043. doi: 10.1007/s00277-014-2152-7.
- [14] Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process [J]. Br J Haematol, 2010, 148(6):961-963. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08019.x.
- [15] McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythemia vera: a critical review of current data [J]. Br J Haematol, 2016, 172(3):337-349. doi: 10.1111/bjh.13812.
- [16] Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera [J]. N Engl J Med, 2015, 372(5):426-435. doi: 10.1056/NEJMoa1409002.
- [17] Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 Inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea [J]. Cancer, 2014, 120(4):513-520. doi: 10.1002/cncr.28441.
- [18] 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.
- [19] Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project [J]. Blood, 2013, 121(23):4778-4781. doi: 10.1182/blood-2013-01-478891.

(收稿日期:2016-02-13)

(本文编辑:徐茂强)

## ·读者·作者·编者·

## 作者投稿须知

1. 按本刊要求写作: 登录《中华血液学杂志》网站 (<http://www.hematoline.com>), 参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。
2. 作者注册: 请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息, 请牢记! 忘记密码可通过电子信箱索取)。
3. 投稿: 注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】, 相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”, 按要求填写内容, 摘要在字数允许范围内尽可能详细, 并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》, 并点击“投稿”。
4. 邮寄纸稿及介绍信: 请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书, 签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部