

芦可替尼治疗骨髓纤维化的剂量优化及进展*

Advances and dose optimization of Ruxolitinib in myelofibrosis

朱晓琼¹ 黄健^{1,2}

[关键词] 芦可替尼;骨髓纤维化;最佳剂量

Key words Ruxolitinib;myelofibrosis;optimal dose

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.004

[中图分类号] R551.3 [文献标志码] C



专家简介:黄健,医学博士,主任医师,硕士生导师。浙江大学医学院附属第四医院血液内科执行主任,第五党支部书记。义乌市医学重点学科带头人,义乌市“133 创新人才工程”第一层次人才。澳大利亚西澳大学和加拿大阿尔伯塔大学留学回国。2014 年由人才引进从浙江大学医学院附属第一医院派驻到浙医四院援建。浙江大学临床实践骨干教师。中国抗癌协会血液肿瘤分会 MDS 和 MPN 工作组专家委员会委员,中国老年医学会血液病分会委员,中国民族医药学会血液病分会理事,浙江省中西医结合学会血液病分会常委,浙江省医学会血液学分会委员,浙江省医师协会血液科医师分会委员。已发表 SCI 论文 15 篇。主持国家自然科学基金等 7 项。以主要成员获得国家科技进步二等奖等 5 项。

原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)是骨髓增殖性肿瘤(MPN)的一种,是一组慢性克隆性髓系肿瘤。不同于真红细胞增多症、原发性血小板增多症,其突出的临床特点为体质性症状、贫血、脾肿大及髓外造血,向急性白血病转化^[1]而预后不佳,而 PMF 的整体中位生存期为 3.5~5.5 年^[2-3],是生活质量最低、预后最差的一种 Ph 染色体阴性的 MPN。目前常采取的经典治疗 PMF 的策略包括羟基脲、干扰素、沙利度胺、脾放射治疗等^[4-6],但是获益很小,而且对体质性症状改善不明显,对延长生存期收效甚微。而作为目前唯一可能治愈 PMF 的方法——异基因造血干细胞移植^[7],又因高移植相关死亡率而难以施行。芦可替尼(Ruxolitinib)是一种 JAK1/JAK2 抑制剂,通过阻断 JAK-STAT 通路下调 JAK 依赖的促炎因子,抑制肿瘤增殖,达到缩脾、控制体质性症状、稳定或逆转骨髓纤维化水平、延长生存的目的。2017 年 3 月 10 日获中国国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准用于中高危 PMF、真性红细胞增多症继发的骨髓纤维化或原发性血小板增多症继发的骨髓纤维化的成年患者。而对芦可替尼在治疗骨髓纤维化过程中的最佳剂量选择及不良事

件管理目前国内尚缺乏有效经验,本文将结合实例就以上两方面及目前国内外芦可替尼剂量优化新进展做一探讨。

1 病例资料

患者,男,46 岁,浙江人,干部,因“乏力伴左上腹胀痛 7 个月余”于 2012 年 6 月就诊。患者于 2011 年 12 月因乏力伴左上腹胀痛,并有低热,盗汗,消瘦就诊于浙江大学附属第一医院,查血常规提示白细胞(WBC) $22.1 \times 10^9/L$,原始细胞 2%,血红蛋白(Hb)95 g/L,血小板(PLT) $392 \times 10^9/L$,B 超提示脾肿大,骨髓活检提示重度纤维化,JAK2/V617F 阴性,BCR/ABL 阴性。于 2012 年 2 月至 5 月用干扰素 300 万单位隔日皮下注射治疗,干扰素治疗期间,患者乏力、腹胀、消瘦症状逐渐加重,脾脏缩小不明显,为求进一步治疗来院。患者既往体健,否认肝炎等传染性疾病史,否认饮酒史。入院体检:神清,精神软,轻度贫血貌,体温 37℃,ECOG 评分 0 分,浅表淋巴结未及肿大,胸骨中下段压痛(一),心肺听诊无殊,肝脏肋下未及,脾脏肋下 10 cm,质硬,边钝,无压痛,双下肢无浮肿,神经系统检查无殊。入院后完善辅助检查:血常规(2012 年 6 月 26 日):WBC $4.7 \times 10^9/L$,原始细胞 1%,Hb 91 g/L,PLT $310 \times 10^9/L$ 。生化乳酸脱氢酶(LDH)466 U/L,凝血功能、肝炎系列、甲状腺功能、风湿免疫相关指标均未见明显异常。心脏彩超及全身淋巴结彩超无异常。骨髓细胞学检查(2012 年 7 月 6 日):有核细胞数量明显减少,粒系增生明

* 基金项目:浙江省科技厅公益项目(No:2016C33160);义乌市科技公益项目(No:2016-S-05);义乌市医学重点学科建设资助

¹ 浙江大学医学院附属第四医院血液内科(浙江义乌,322000)

² 浙江大学医学院附属第一医院血液科

通信作者:黄健, E-mail:househuang@zju.edu.cn

显活跃,以杆分增生为主,原始粒细胞占 1%,红系增生减低,仅占 5%,成熟红细胞大小不一,呈多形性,巨核细胞偶见。骨髓活检(2012 年 7 月 12 日):造血细胞增生低下,粒、红、巨核三系散在分布,纤维组织增生明显,特染网状纤维中重度增生并胶原化,MF-3 级。染色体:46,XY[20]。JAK2/V617F,JAK2/EXON12,MPL,CALR 均阴性。确诊 PMF(重度,IPSS 高危;DIPSS 中危-2),MPN 总症状评估量表(MPN-SAF v2.0)31 分。于 2012 年 7 月 21 日起给予芦可替尼 20 mg bid 治疗。治疗第 4 周,患者 WBC $4.0 \times 10^9/L$,原始细胞 0,Hb 100 g/L,PLT $322 \times 10^9/L$ 。生化 LDH 458 U/L。耐受性好,无恶心、呕吐,无水肿,肝肾功能均正常,心电图正常,脾脏缩小至肋下 6 cm,症状明显改善,MPN-SAF v2.0 5 分。治疗第 8 周,患者 WBC $2.4 \times 10^9/L$,Hb 93 g/L,PLT $105 \times 10^9/L$,生化 LDH 450 U/L,症状进一步改善,MPN-SAF v2.0 3 分,脾脏继续缩小至肋下 4 cm,但白细胞下降达 2 级不良反应,剂量调整为 10 mg bid。治疗第 12 周,患者 WBC、PLT 正常,Hb 3 级不良反应,LDH 410 U/L,症状继续改善,MPN-SAF v2.0 1 分,脾脏继续缩小至肋下 2 cm,继续 10 mg bid 治疗。治疗第 16 周,患者 WBC、PLT 正常,Hb 75 g/L,Hb 继续 3 级不良反应但稳定,LDH 435 U/L,患者再次出现腹胀,MPN-SAF v2.0 3 分,再次增加剂量至 15 mg bid。治疗第 24 周,患者 WBC、PLT 正常,Hb 3 级不良反应稳定,LDH 405 U/L,症状改善,MPN-SAF v2.0 1 分,脾脏继续缩小至肋下 1.5 cm,病情稳定,继续 15 mg bid 治疗。至治疗第 56 周,患者 WBC $3.5 \times 10^9/L$,Hb 72 g/L,PLT $142 \times 10^9/L$,Hb 仍 3 级不良反应稳定,骨髓活检示纤维化程度改善 MF-2 级,生化 LDH 355 U/L 下降,肝功能和心电图正常,脾脏缩小至肋下 1 cm,症状持续稳定,MPN-SAF v2.0 1 分,继续 15 mg bid。至治疗第 196 周,患者 WBC $6.9 \times 10^9/L$,Hb 72 g/L,PLT $203 \times 10^9/L$,Hb 仍 3 级不良反应稳定,生化 LDH 251 U/L 继续下降,肝功能和心电图正常,脾脏缩小至肋下 0.5 cm,症状持续稳定,MPN-SAF v2.0 1 分,Hb 仍 3 级不良反应但稳定,改 20 mg bid 治疗至今,患者目前仍治疗随访中,病情稳定。

2 芦可替尼剂量调整及疗效评价

2.1 起始剂量

经 COMFORT-1 和 COMFORT-2 III 期临床试验、亚洲国际多中心 II 期临床试验证实,芦可替尼可显著改善不同阶段 PMF 患者的体质性症状,缩脾,并可显著延长患者的总生存,即使是 JAK2/V617F 突变阴性的患者依然有效^[8-12]。本例患者 PMF(重度),JAK2/V617F、JAK2/EXON12、

MPL、CALR 均阴性,使用芦可替尼治疗仍安全而有效。

芦可替尼治疗前 $PLT > 200 \times 10^9/L$ 的患者推荐起始剂量为 20 mg bid; $PLT(100 \sim 200) \times 10^9/L$ 的患者,推荐起始剂量为 15 mg bid; $PLT(50 \sim < 100) \times 10^9/L$ 的患者推荐起始剂量为 5 mg bid,且剂量应谨慎增加。治疗前 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 $PLT < 100 \times 10^9/L$,应考虑减量; $PLT < 50 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞绝对值 $< 0.5 \times 10^9/L$ 为停药指征。

接受芦可替尼治疗的患者,脾脏缩小与用药剂量有关^[13],芦可替尼剂量 < 10 mg bid 治疗 24 周,脾脏缩小 18.4%,而剂量 ≥ 20 mg bid 治疗的 2 组,脾脏缩小均超过 35%。而患者生存和脾脏缩小呈正相关,Miller 等^[14] 研究显示,脾脏缩小 $\geq 50\%$ 的患者 6 年死亡率为 33%,而脾脏缩小 $< 25\%$ 的患者死亡率高达 57%。脾脏缩小越多,生存获益越多。故在治疗中应根据患者 PLT 计数,尽早使用有效剂量,推荐至少使用 10 mg bid 剂量。本例患者起始剂量为 20 mg bid,在治疗第 4 周,症状改善率 83.87%,脾脏缩小达 40%;到治疗第 8 周,症状改善率 90.32%,脾脏缩小达 60%;到治疗第 12 周,症状改善率 96.77%,脾脏缩小达 80%,由于出现白细胞减少和贫血,剂量调整为 10 mg bid 后患者腹部症状再次出现,再次调整为 15 mg bid 后患者再次达到症状改善和脾脏缩小,并且病情持续稳定,故 15 mg bid 是本患者的最佳治疗剂量。

2.2 剂量调整和优化

开始芦可替尼治疗后每 2~4 周应进行全血细胞计数(包括白细胞分类计数)检测,直至剂量稳定,随后根据临床指征检测。当 PLT 低于 $50 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞绝对计数(ANC)低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时,中断治疗。当 PLT 恢复至 $50 \times 10^9/L$ 以上且 ANC 恢复至 $0.75 \times 10^9/L$ 以上时,可重新给药。

根据 PLT 计数剂量调整或重新治疗起始大剂量, $PLT \geq 125 \times 10^9/L$,原有剂量无需调整;而重新治疗或剂量减少后,确定的最大剂量为 20 mg bid。当 $PLT(100 \sim 125) \times 10^9/L$,原有剂量 ≤ 15 mg bid 的患者无需调整;而 > 15 mg bid 的患者推荐减少 5 mg bid 治疗;重新治疗患者确定的最大剂量为 15 mg bid。 $PLT(75 \sim 100) \times 10^9/L$,原有剂量 ≤ 10 mg bid 的患者无需调整,而 > 10 mg bid 的患者推荐调整 10 mg bid 治疗,重新治疗患者确定的最大剂量为 10 mg bid; $PLT(50 \sim 75) \times 10^9/L$,均调整至 5 mg bid 治疗,而重新治疗患者至 5 mg bid 开始。需要关注的是,当重新开始治疗时,起始剂量应至少低于中断时剂量 5 mg bid。

因 ANC 低于 $0.5 \times 10^9/L$ 中断治疗后,当 ANC 恢复至 $\geq 0.75 \times 10^9/L$, 从比治疗中断的前 1 周给药大剂量低 5 mg bid 的剂量、或从 5 mg qd 的剂量开始重新给药,以剂量高者为准。

如果疗效不足并且 PLT 和中性粒细胞计数都不低,可在治疗最初 4 周后增加剂量,按 5 mg bid 的增量逐渐增加剂量,加量间隔时间不应小于 2 周。芦可替尼的最大剂量为 25 mg bid。

2.3 疗效评价

2.3.1 脾脏缩小 芦可替尼的缩脾作用显著, COMFORT-1 和 COMFORT-2 III 期临床试验^[10,13]中,芦可替尼组患者脾脏缩小迅速,脾脏体积缩小 $\geq 35\%$ 中位时间为 12.3 周,在继续服药的随访患者中,59% 随机至芦可替尼组患者脾脏体积缩小超过 35%,且脾脏反应中位持续时间为 168.3 周。亚洲国际多中心 II 期临床试验 A2202 中国亚组^[15],芦可替尼用于亚洲人群的缩脾效果与欧美人群相似,研究第 24 周,脾脏体积缩小超过 35% 的患者比例为 27%,首次达到脾脏体积缩小 $\geq 35\%$ 的中位时间为 12.71 周。

2.3.2 症状和生活质量改善 COMFORT I/II 临床试验中核心总症状评分降低超 50%,比例显著高于安慰剂组,且芦可替尼组所有症状改善^[10,16],COMFORT I 改善最明显的是盗汗、瘙痒、早饱感、骨骼或肌肉疼痛,而 COMFORT II 则为疲乏和失眠。IA2202 研究第 24 周时,患者全身症状好转显著,49% 患者总体症状评分(MF-SAF v2.0)较基线变化 $\geq 50\%$,最突出改善的症状为盗汗(49.9%),随着治疗时间延长,更多患者症状得到改善。中国患者随访 1 年,所有症状均有持续性改善,而单项症状,盗汗、瘙痒、早饱感、骨骼或肌肉疼痛、腹部不适感的中位症状评分改善均 $\geq 50\%$ 。

2.3.3 生存延长 芦可替尼可为患者带来生存获益,COMFORT I/II 5 年汇集分析,芦可替尼组中位生存时间 5.3 年,对照组为 3.8 年,芦可替尼组较对照组可显著降低死亡风险 30% ($P=0.0065$)。排除交叉入组影响,采用 RPSFT 模型分析,芦可替尼的生存优势更加明显,较对照组可显著降低死亡风险 65%。提示骨髓纤维化患者越早接受芦可替尼治疗,生存优势可能越大。

2.3.4 骨髓病理改变 COMFORT I 5 年数据显示,82% 接受芦可替尼治疗患者骨髓纤维化改善或稳定,随访 5 年,随机至芦可替尼组和交叉至芦可替尼组患者中,骨髓纤维化改善的患者比例为 33%,稳定的患者为 49%,骨髓纤维化改善的中位时间为 216 周,中位持续时间为 192 周,芦可替尼可以改善和稳定骨髓纤维化患者的骨髓纤维化,而且效果持久;如希望达到骨髓纤维化改善,建议长期持续治疗(至少 48 周)。中国患者随访 1 年中

77.1% 接受芦可替尼治疗患者骨髓纤维化稳定或改善。本例患者在持续治疗 56 周后开始出现纤维化程度改善(MF-2 级)并伴有外周血 LDH 下降(LDH 355 U/L),也进一步说明芦可替尼在有效剂量下的长期持续治疗是改善骨髓纤维化程度和降低外周血 LDH 水平所必须的。

3 芦可替尼不良反应及管理

芦可替尼所致不良事件以血液学不良事件为主,最常见的为贫血和血小板减少,且剂量依赖,由于贫血和血小板减少造成的治疗终止十分少见,且可以通过剂量调整和输血管理防止治疗中断。

3.1 血液学不良反应

在 III 期临床试验 COMFORT-1 用芦可替尼进行治疗的患者中^[17],Hb 平均水平和 PLT 平均计数在前 8~12 周下降,Hb 平均水平在此时间段内到达低点,随后在第 24 周时升至新的稳态并在较长时间保持稳定,同样,在初始下降后,PLT 平均计数在较长随访期间保持稳定。新发或恶化的 3/4 级贫血和血小板减少发生率在治疗前 6 个月内最高(约 50% 发生于前 8 周),且随芦可替尼治疗时间延长而下降。在芦可替尼组,伴或不伴贫血的患者,症状改善及脾脏缩小均显著,故基线的贫血对芦可替尼疗效没有影响^[10],芦可替尼可消除贫血对于患者不利预后的影响,不是芦可替尼使用的禁忌证。

早期出现贫血,前 12~16 周不根据 Hb 水平减少剂量,仅根据 PLT 情况调整^[14,18];必要时以浓缩输注进行支持治疗;对于输血依赖型患者,建议以较低芦可替尼剂量开始治疗,并缓慢增加剂量,检测血常规(每 1~2 周 1 次)。血小板和中性粒细胞减少是调整及中断治疗的关键,如果 PLT 降低至 $50 \times 10^9/L$ 以下或 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$,中断给予芦可替尼,如果 PLT 降低至 $125 \times 10^9/L$,应考虑减少剂量,待恢复后可选择重新启动或继续之前的剂量,当 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 或 ANC 为 $1 \times 10^9/L$ 时,建议至少每周监测 1 次血常规;当 PLT 为 $50 \times 10^9/L$ 或 ANC 为 $0.5 \times 10^9/L$ 时则每周至少监测 2 次。

血小板减少症和贫血常见,特别在启动治疗后前 6 个月,患者和医生应了解血液学不良事件,起始剂量应取决于基线 PLT,避免预防性的低剂量,尽量在早期应用最大安全剂量,以达到脾脏最大化的缩小,应正确治疗贫血并排除造成贫血的其他原因。

3.2 非血液学不良反应

在 III 期临床试验 COMFORT-1^[17] 中芦可替尼组患者观察到的不良事件^[10],包括疲乏、腹泻、外周性水肿、瘀斑、呼吸困难、头晕、恶心、头痛、便秘、腹痛、失眠、呕吐、发热、咳嗽、关节痛、上呼吸道感

染等。总的来说,2组非血液学不良事件发生率类似,芦可替尼组更常见的事件为瘀斑、头晕和头痛,但主要为1/2级,常见的3/4级非血液学不良事件(腹痛、疲乏和呼吸困难)在安慰组发生频率更高。且在芦可替尼暴露量调整后,非血液学不良事件发生率经过较长期治疗后下降, ≥ 3 级的非血液学不良事件发生率同样下降,未观察到长期芦可替尼治疗后感染风险增加,没有证据表明白血病转化风险增加^[17]。

3.3 其他

3.3.1 心血管事件 应谨慎观察下列患者:基线心率较低(< 60 次/min)、晕厥或心律失常病史、病态窦房结综合征、窦房或房室传导阻滞、缺血性心脏病或充血性心力衰竭。芦可替尼治疗期间应尽可能避免使用会导致心率下降和(或)PR间期延长的药物,对于正在接受芦可替尼治疗的患者,应监测脉率和血压。应进行基线心电图评估并在芦可替尼治疗期间定期评估,以监测心率下降和PR间期延长。

3.3.2 感染 研究认为芦可替尼能够影响免疫相关的细胞因子效力,干扰免疫细胞功能,使发生感染的概率增加^[19]。但在COMFORT II研究中^[20],认为芦可替尼治疗不会增加重症感染的风险,在观察中大部分感染患者并不严重且很少导致研究药物停用,感染主要为1/2级,发生率在前6个月治疗期内最高,且通常随芦可替尼治疗时间延长(中位随访151周)而下降。一项意大利回顾性研究表明^[21],芦可替尼组感染发生率更高,但趋向于随着芦可替尼治疗时间的延长而下降,在治疗初6个月内发生率最高。5例(1%)患者由于感染而导致芦可替尼停药。感染主要为细菌性(75.2%)和累及呼吸道(50%的患者)。此外,还发生过病毒(14.9%)和真菌感染(2%)。在多变量分析中,只有感染史和较高的IPSS分级与感染风险增高存在显著相关性。同时,根据芦可替尼起始剂量、12周时的调整剂量以及末次随访时的累积剂量分层后,没有观察到感染风险存在差异,因此不应单纯因为潜在的感染风险而降低芦可替尼剂量。

4 芦可替尼剂量优化新进展

4.1 预测芦可替尼治疗效果的因素

Gupta等^[22]进行了一项多中心JUMP研究,对可能影响芦可替尼疗效的因素进行了预测,该研究显示接受芦可替尼治疗的患者均有不同程度的脾脏缩小,单变量分析结果显示,IPSS(中危-1组/低危组)、Hb水平(≥ 10 g/L)、PLT($\geq 100 \times 10^9$ /L)、确诊骨髓纤维化后时间(≤ 2 年)、首选治疗(首选芦可替尼)、原始细胞($< 1\%$)及第12周时药物剂量(≥ 10 mg bid)为治疗有效的因素;而年龄(≤ 65 岁)、性别、脾脏大小($< 肋下 10$ cm)、输血

依赖、白细胞计数($\leq 25 \times 10^9$ /L)、骨髓纤维化类别(原发性)6个因素则与芦可替尼缩小脾脏的疗效无关。而在多变量分析中显示,IPSS低危组,第12周时药物剂量 ≥ 10 mg bid,以芦可替尼作为首选治疗的患者,为缩脾反应率较高的相对独立因素。这一结果与之前的观察结果一致,即IPSS严重程度增加,芦可替尼治疗延迟,以及低剂量芦可替尼均提示疗效更差。研究同时以症状改善作为疗效评估指标,进行单因素分析显示第12周时药物剂量 ≥ 10 mg bid为症状是否改善的唯一影响因素。

4.2 芦可替尼治疗低危组患者剂量选择的有效性和安全性

对JUMP试验中的60例DIPSS低危组骨髓纤维化患者进行分析显示^[23],中位日剂量均超过25mg,在治疗的第24周和48周,脾脏缩小较基线水平 $> 50\%$ 的患者分别占67.4%(31/46)和61.0%(25/41)。在血液学不良事件中,贫血的发生率为50%(3/4级为20%),血小板减少为33.3%(3/4级为6.7%),中性粒细胞减少为6.7%(3/4级为5%)。而在非血液学不良事件中,常见症状包括发热、腹泻、头痛、咳嗽、疲劳、衰弱、体重增加、腹痛,而3/4级不良事件发生率均不超过5%。低危组患者因3/4级不良事件而中止治疗的概率明显低于中高危组患者。非血液学不良事件主要为1/2级,且没有观察到新的不良事件。这表明芦可替尼对低危组骨髓纤维化患者缩脾治疗有效,且患者耐受性良好,很少因不良事件导致停药。

综上所述,芦可替尼可快速持久地缩小脾肿大、显著改善骨髓纤维化患者症状并提高生活质量,同时也能引起贫血,但治疗相关的感染、血小板减少及其他不良事件并未增加。如何剂量优化是治疗期间管理剂量依赖性血细胞减少的重要因素。为优化芦可替尼的治疗效果,医生应根据预测芦可替尼治疗效果的因素,了解血液学不良事件,掌握剂量调整,避免预防性的低剂量,尽早并维持使用最大安全剂量,为骨髓纤维化患者提供最大的获益。

参考文献

- [1] Mughal TI, Vaddi K, Sarlis NJ, et al. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes [J]. *Int J Gen Med*, 2014, 7: 89-101.
- [2] Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders [J]. *Leukemia*, 2008, 22: 905-914.
- [3] Xu Z, Gale RP, Zhang Y, et al. Unique features of primary myelofibrosis in Chinese [J]. *Blood*, 2012, 119: 2469-2473.

- [4] 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.
- [5] Ianotto JC, Kiladjian JJ, Demory JL, et al. PEG-IFN-alpha-2a therapy in patients with myelofibrosis: a study of the French Groupe d'Etudes des Myelofibroses (GEM) and France Intergroupe des syndromes Myeloproliferatifs (FIM) [J]. Br J Haematol, 2009, 146: 223-225.
- [6] Barosi G, Ambrosetti A, Centra A, et al. Splenectomy and risk of blast transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Italian Cooperative Study Group on Myeloid with Myeloid Metaplasia [J]. Blood, 1998, 91: 3630-3636.
- [7] Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors [J]. Blood, 2012, 120: 1367-1379.
- [8] Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study [J]. Blood, 2014, 123: 2157-2160.
- [9] Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts [J]. Blood, 2014, 123: 1833-1835.
- [10] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis [J]. N Engl J Med, 2012, 366: 799-807.
- [11] Mazza P, Specchia G, Di Renzo N, et al. Ruxolitinib: better prognostic impact in low-intermediate 1 risk score: evaluation of the 'rete ematologica pugliese' (REP) in primary and secondary myelofibrosis [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58: 138-144.
- [12] 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: 418-420.
- [13] Verstovsek S, Gotlib J, Gupta V, et al. Management of cytopenias in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib and effect of dose modifications on efficacy outcomes [J]. Onco Targets Ther, 2013, 7: 13-21.
- [14] Miller CB, Komrokji RS, Mesa RA, et al. Practical measures of clinical benefit with ruxolitinib therapy: an exploratory analysis of COMFORT-I [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017, 17: 479-487.
- [15] 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.
- [16] Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis [J]. N Engl J Med, 2012, 366: 787-798.
- [17] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I [J]. Haematologica, 2015, 100: 479-488.
- [18] Harrison C, Mesa R, Ross D, et al. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib [J]. Exp Rev Hematol, 2013, 6: 511-523.
- [19] Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? [J]. Blood, 2013, 122: 3843-3844.
- [20] Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis [J]. Blood, 2013, 122: 4047-4053.
- [21] Polverelli N, Breccia M, Benevolo G, et al. Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment. A multicenter study of 507 patients [J]. Am J Hematol, 2017, 92: 37-41.
- [22] Gupta V, Griesshammer M, Martino B, et al. Poster presentation at 23rd congress of the European Hematology Association [M]. Stockholm, Sweden, 14-17 June, 2018; poster PF616.
- [23] Guglielmelli P, Raanani P, Tavares R, et al. Poster presentation at 23rd congress of the European Hematology Association [M]. Stockholm, Sweden, 14-17 June, 2018; poster PF623.

(收稿日期: 2018-08-08)