

# 芦可替尼治疗骨髓纤维化:不良反应及治疗失败对策研究

严欣 徐泽锋 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, 天津 300020

通信作者: 肖志坚, Email: zjxiao@hotmail.com

**【摘要】** 骨髓纤维化(MF)是一种骨髓增殖性肿瘤,目前针对该病的有效治疗方法很少。随着 JAK2V617F 基因突变的发现及非受体酪氨酸激酶 Janus 激酶(JAK)抑制剂的问世,为 MF 患者提供新的治疗选择。芦可替尼(ruxolitinib)是首个被美国食品与药品监督管理局(FDA)批准上市的选择性 JAK1/2 抑制剂,适用于国际预后积分系统(IPSS)中危-2 组及高危组 MF 患者,可有效改善患者体质性症状,缩小脾脏体积,延长患者生存期。但是,该药物在临床应用中,也存在药物相关不良反应,如血细胞减少、感染、继发第 2 肿瘤等,以及对部分患者治疗失败等问题。笔者拟主要从芦可替尼治疗 MF 患者的药物相关不良反应,芦可替尼对 MF 治疗失败的定义、原因、高危因素及预后,以及治疗失败后的挽救性治疗的最新研究进展进行综述。

**【关键词】** 原发性骨髓纤维化; Janus 激酶类; 治疗失败; 挽救疗法; 不良反应; 芦可替尼

**基金项目:** 国家自然科学基金(81530008, 81600098, 81770129)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2019.05.011

## Ruxolitinib in myelofibrosis: solutions for side effects and treatment failure

Yan Xin, Xu Zefeng, Xiao Zhijian

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Xiao Zhijian, Email: zjxiao@hotmail.com

**【Abstract】** Myelofibrosis(MF) is a type of myeloproliferative neoplasms which is difficult to be treated. With the discovery of V617F mutation in Janus kinase(JAK)2, JAK inhibitor provides a new treatment strategy for patients with myelofibrosis. Ruxolitinib is the first JAK1/2 inhibitor which approved by the Food and Drug Administration(FDA) for the treatment of patients with international prognostic scoring system (IPSS) intermediate-2 or high risk myelofibrosis. In clinical experiments, ruxolitinib demonstrates significant improvements in splenomegaly and disease-related constitutional symptoms, and prolongs patients' overall survival. However, the side effects of the drug (hematocytopenia, infections and secondary neoplasms) and treatment failure of some patients has been observed in treatments. The adverse reaction and solutions of ruxolitinib; the definition, reason, high risk factors and prognosis of treatment failure; the salvage therapy after treatment failure will be discussed in this review.

**【Key words】** Primary myelofibrosis; Janus kinases; Treatment failure; Salvage therapy; Adverse reaction; Ruxolitinib

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81530008, 81600098, 81770129)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2019.05.011

骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)包括原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF),真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-polycythemia vera myelofibrosis, post-PVMF)和原发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-essential thrombocythemia myelofibrosis, post-ETMF)。羟基脲等常规治疗仅可控制 MF 患者的部分症状,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT),则是目前唯一可能治愈 MF 的治疗选择,但是由于移植相关死亡风险较高限制该药在临床中的实际应用<sup>[1]</sup>。2005 年,骨髓增殖性肿瘤第 1 个致病基因突变 JAK2V617F 被发现,2011 年 11 月美国食

品与药品监督管理局(Food and drug Administration, FDA)批准首个 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂芦可替尼(ruxolitinib)用于国际预后积分系统(international prognostic scoring system, IPSS)中危-2 和高危组 PMF 患者的治疗。已有研究结果显示,与传统治疗药物相比,芦可替尼治疗 MF 具有缩小脾脏体积疗效好,显著改善患者体质性症状,如在确诊 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,而且可部分逆转 MF 和延长患者生存期的优点<sup>[2]</sup>。但该药在 MF 的临床治疗中,也存在血细胞减少、感染、继发第二肿瘤等药物相关不良反应,以及对部分患者治疗

失败等问题而导致患者停药和失效。笔者就芦可替尼治疗 MF 的药物相关不良反应、治疗失败原因及挽救治疗等问题及其相应解决方案的最新研究进展进行综述。

## 1 芦可替尼治疗骨髓纤维化的药物相关不良反应

### 1.1 血液学不良反应

芦可替尼治疗 MF 的血液学不良反应包括贫血、血小板减少和中性粒细胞减少<sup>[3]</sup>。Verstovsek 等<sup>[4]</sup>临床试验结果显示,芦可替尼治疗 MF 患者的 3/4 级贫血发生率为 45.2%, 3/4 级血小板减少发生率分别为 13%, 3/4 级中性粒细胞减少发生率为 7.1%。欧洲一项纳入 1 144 例 MF 患者的多中心 III 期临床试验结果显示,患者接受芦可替尼治疗后,3/4 级贫血发生率为 33% (378/1 144), 血小板减少发生率为 12.5% (143/1 144), 3/4 级中性粒细胞减少发生率为 3.9% (44/1 144)<sup>[5]</sup>。上述血液学不良反应常发生于治疗第 8~12 周,并随治疗时间延长而减少。若 MF 患者接受芦可替尼治疗后期(治疗时间≥6 个月)出现血细胞减少症状,则可能是疾病进展所致,与芦可替尼的使用无明显关系。对该类考虑可能系疾病进展所致血细胞减少的 MF 患者,建议行骨髓穿刺活组织检查和外周血血常规检查,以重新评估 MF 等级和急性白血病转化风险<sup>[6]</sup>。

**1.1.1 贫血** MF 患者接受芦可替尼治疗导致贫血,其平均血红蛋白(hemoglobin, Hb)值在治疗第 8~12 周时显著下降,并且降至最低值,随后逐渐恢复,约在治疗第 24 周达到稳定水平。因此,对于芦可替尼治疗过程中出现贫血的 MF 患者,无需调整芦可替尼剂量,除采用红细胞输注改善贫血症状外,还可以加用促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)或达那唑改善贫血症状。研究结果显示,在芦可替尼治疗过程中加用 EPO 治疗贫血更有效。EPO 与芦可替尼联用改善 MF 患者的贫血反应率为 87.9%,治疗有效持续时间为 31 个月<sup>[7]</sup>。2017 年第 2 版美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐,对于血清 EPO<500 mU/mL 的贫血患者,使用刺激红细胞生成药物(erythropoiesis-stimulating agents, ESA)治疗,包括 EPO $\alpha$  和达依泊汀(darbepoetin)  $\alpha$ <sup>[8]</sup>。有研究对采用 ESA 联合芦可替尼治疗血清 EPO 水平<125 U/L 与 EPO 水平>125 U/L 贫血性 MF 患者的疗效进行比较的结果显示,血清 EPO 水平<125 U/L 者贫血反应(anaemia response, AR)率为 63%,显著高于 EPO 水平>125 U/L 患者的 20% ( $P=0.008$ );而芦可替尼治疗过程中有脾脏缩小患者采用 ESA 治疗的 AR 率为 61%,显著优于没有脾脏缩小患者的 33% ( $P=0.008$ )<sup>[9]</sup>。肖志坚等<sup>[10]</sup>采用 PTD(达那唑+泼尼松+沙利度胺)方案治疗 MF 患者贫血的有效率为 71% (32/46),优于采用沙利度胺+泼尼松治疗者的 46% (19/42),差异有统计学意义 ( $P=0.014$ )。这提示,PTD 方案可以被尝试应用于芦可替尼所致贫血 MF 患者的治疗。徐泽锋等<sup>[11]</sup>采用芦可替尼联合 PTD 方案治疗 7 例 MF 患者的结果显示,所有患者 Hb 值和血小板计数有上升,Hb 值较治疗前升高 30 g/L (18~54 g/L),血小板计数较治疗前升高  $116 \times 10^9/L$  ( $13 \times 10^9/L \sim 369 \times 10^9/L$ );治疗过程中无一例患者发生 3/4 级非血液学不良反应。该研究提示,芦可替尼联合 PTD 方案治疗 MF,可减少治疗过程中芦

可替尼所致的血液学不良反应,但其确切疗效和安全性,尚需多中心、大样本量的临床研究加以证实。

**1.1.2 血小板减少** 芦可替尼治疗 MF 所致的血小板减少同样高发于治疗第 8~12 周,并且无法自行恢复,需调整芦可替尼剂量。在芦可替尼治疗前记录患者的血常规基线数据,治疗开始后每隔 2~4 周依据血常规变化调整药物剂量,直至芦可替尼达到可维持疗效的稳定剂量。若患者血小板计数下降较快,则需缩短复查血常规间隔,必要时以 2 次/周频率复查,并依据血小板计数及时调整药物用量。芦可替尼起始剂量需根据治疗前血小板计数决定,具体如下。①对治疗前血小板计数为  $(100 \sim 200) \times 10^9/L$  的患者,芦可替尼起始剂量为 15 mg/次 $\times$ 2 次/d。②对血小板计数 $\geq 200 \times 10^9/L$  者,起始剂量则为 20 mg/次 $\times$ 2 次/d,其中,若其治疗过程中血小板计数 $< 125 \times 10^9/L$  时,剂量减至 15 mg/次 $\times$ 2 次/d,若血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ ,则减为 10 mg/次 $\times$ 2 次/d,若其血小板计数 $< 75 \times 10^9/L$ ,则减为 5 mg/次 $\times$ 2 次/d,若血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ,则建议中断治疗,待血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$  再恢复治疗。③对治疗前血小板计数为  $(50 \sim 100) \times 10^9/L$  的患者,芦可替尼起始剂量为 5 mg/次 $\times$ 2 次/d,若治疗 4 周内患者血常规检查结果在安全范围(血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$ ),则可逐渐增加剂量,若其血小板计数 $< 25 \times 10^9/L$ ,则建议中断治疗,至血小板计数 $> 50 \times 10^9/L$  后方可继续治疗<sup>[12]</sup>。

**1.1.3 中性粒细胞减少** 芦可替尼治疗 MF 所致中性粒细胞减少的发生率低于贫血和血小板减少,多发于芦可替尼治疗的前 4 周,治疗 4 周后,患者中性粒细胞通常已达到稳定水平。若患者出现中性粒细胞减少,无需调整芦可替尼药物剂量,只有当其中性粒细胞绝对计数 $< 0.5 \times 10^9/L$ ,需暂时中断治疗,待中性粒细胞绝对计数 $> 0.75 \times 10^9/L$  则可恢复治疗<sup>[13]</sup>。

**1.1.4 停药综合征** 对于血细胞减少导致芦可替尼停药的 MF 患者,其停药 1 周后 MF 症状可再次出现,并且症状程度与治疗前相似,少数患者芦可替尼停药后会发生停药综合征。停药综合征是接受药物治疗的患者在长期、反复用药后突然停止药物使用后出现的一系列症状。芦可替尼所致的停药综合征包括呼吸窘迫、休克、肿瘤细胞溶解综合征、脾梗死、弥散性血管内凝血等危急生命的并发症,易导致严重不良后果发生<sup>[14-16]</sup>。为防止停药综合征发生,芦可替尼应在 7~10 d 内逐渐减量直至不使用,不能突然停药。有研究推荐芦可替尼停药过程中加用泼尼松 20~30 mg/d,以预防停药综合征的发生<sup>[1]</sup>。一旦 MF 患者在芦可替尼停药时发生停药综合征,则需进行对症紧急支持治疗,包括使用血管升压素类药物、机械通气、输注血液制品等,并且及时进行抢救。

### 1.2 非血液学不良反应

芦可替尼治疗 MF 所致的常见非血液学不良反应包括淤斑(18.7%),眩晕(14.8%)和头痛(14.8%)等<sup>[17]</sup>。其少见但易导致严重不良后果的非血液学不良反应为感染和继发第二肿瘤(淋巴瘤、非黑色素性皮肤癌)。

**1.2.1 感染** 芦可替尼治疗 MF 所致的感染可分为细菌性感染、病毒性感染和真菌性感染,其中发生率较高的感染事件包括泌尿系感染(24.6%)、肺炎(13.1%)、带状疱疹感染

(11.5%)、败血症及败血症性休克(7.9%)和肺结核(1%)<sup>[17]</sup>。感染常发生于芦可替尼治疗的前 6 个月,并且随着治疗时间延长,感染发生率逐渐降低,其中,1/2 级感染临床较为常见,3/4 级感染则不常见<sup>[17]</sup>。Polverelli 等<sup>[18]</sup>对 446 例接受芦可替尼的 MF 患者进行回顾性分析,多因素分析结果显示,既往有感染病史( $P < 0.001$ )和 IPSS 评分高危( $P = 0.021$ )为芦可替尼治疗 MF 患者后发生感染的高风险因素。

芦可替尼的免疫抑制作用是诱发感染的重要原因。芦可替尼引起免疫抑制的发生机制如下。①芦可替尼可降低血浆中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ ,白细胞介素(interleukin, IL)-6, C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等可调控免疫细胞功能的促炎症因子浓度,干扰体内调控免疫反应的关键性细胞因子网络,从而抑制免疫功能<sup>[19]</sup>。②芦可替尼可损伤树突状细胞(dendritic cell, DC),自然杀伤(natural killer, NK)细胞及 T 细胞的功能。芦可替尼通过影响 DC 分化、表型和功能而阻碍辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1 和 Th17 激活,抑制免疫反应,同时减少 NK 细胞与调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)数量,导致机体对病毒、真菌和原生物感染防控力降低,并影响机体炎症调节反应和自体耐受功能<sup>[20]</sup>。免疫抑制使接受芦可替尼治疗的 MF 患者感染的风险增高,有研究结果显示,接受芦可替尼治疗的 MF 患者机会性感染的发生风险较未接受者显著增高,因此为避免感染,接受芦可替尼治疗者需进行预防性监控感染<sup>[19]</sup>,接受芦可替尼治疗 MF 患者的推荐感染监测项目及预防方案见表 1。此外,对于该类患者,感染监控过程中应仔细防控肺、泌尿道和支气管的感染,若监控指标出现异常则需预防性使用抗病毒等针对性药物或注射相应抗体。

芦可替尼治疗 MF 所致的病毒性感染中,乙型肝炎病毒感染或者复发需特别重视,接受芦可替尼治疗的 MF 患者,在治疗前应行肝炎病毒检测,对于乙肝表面抗原(+)和核心抗体阳性(+)患者,建议行预防性抗病毒治疗,治疗药物包括恩替卡韦、替诺福韦和拉米夫定<sup>[21]</sup>。此外,在乙型肝炎症状出现前,可通过监测乙型肝炎病毒-DNA 拷贝数和肝转氨酶水平来判断病

毒复制水平和肝功能状况,以决定接受芦可替尼者是否需要接受预防性治疗,一旦开始预防性治疗,则在治疗过程中需严密监测,避免患者对预防性治疗药物产生耐药作用致使乙型肝炎发生或者复发<sup>[22]</sup>。

芦可替尼治疗 MF 所致的细菌性感染中,结核复发需被特别重视。结核复发与 Th 功能下调、 $\gamma$  干扰素和 TNF- $\alpha$  因子水平降低有关。芦可替尼治疗前,患者应进行结核菌素试验检测,对于生活在结核流行区或既往有结核感染史患者,应进行重点筛查。对疑似结核感染患者,若条件允许,可进行外周淋巴结活组织检查以明确诊断。对有实验室证据确诊为活动性肺结核的患者,在接受芦可替尼治疗时应进行单独隔离<sup>[23]</sup>。对接受芦可替尼治疗患者若出现结核复发,则应同时进行异烟肼、利福平、沙丁醇胺和链霉素的四药联用标准抗结核治疗,并且在抗结核治疗期间需对芦可替尼减量,若患者抗结核治疗效果良好,则可逐渐增加芦可替尼剂量<sup>[24]</sup>。

**1.2.2 继发第二肿瘤** 长期接受芦可替尼治疗的患者可能继发第二肿瘤,例如非黑色素性皮肤癌及淋巴瘤<sup>[25-26]</sup>。Ritchie 等<sup>[25]</sup>研究结果显示,接受芦可替尼治疗组( $n = 128$ )MF 患者中,13 例(10.2%, 13/128)患者继发非黑色素性皮肤癌,而性别/年龄匹配对照组( $n = 122$ )继发第二肿瘤患者为 6 例(4.9%, 6/122),2 组比较,差异有统计学意义( $P = 0.0006$ )。该研究结果还显示,接受芦可替尼治疗的女性患者继发第二肿瘤的相对危险度为 6.897 1,远高于男性患者的 0.438 5( $P = 0.0311$ )<sup>[25]</sup>

Porpaczky 等<sup>[26]</sup>对 626 例 MF 患者进行回顾性病例分析结果显示,JAK1/2 抑制剂治疗组( $n = 69$ )继发淋巴瘤的发生率为 5.8%(4/69),显著高于传统方案治疗组( $n = 557$ )的 0.36%(2/557),2 组比较,差异有统计学意义( $P = 0.0017$ )。该研究者推测,由于芦可替尼可通过影响 T 细胞功能和循环中 Treg 数量以发挥芦可替尼的免疫抑制作用,因此导致继发淋巴瘤发生<sup>[26]</sup>。但是,该研究结果显示,治疗前芦可替尼组( $n = 54$ )存在恶性前体 B 细胞克隆患者为 9 例(16.7%, 9/54),其中 4 例患者继发淋巴瘤,但是第 2 代测序技术检测结果显示其肿瘤细胞无 JAK2V617F 基因突变,亦未发现与 MF 发病相关的基因突

表 1 芦可替尼治疗 MF 患者的推荐感染监测项目及预防方案

推荐监测项目	最佳检验时间	有效结果	推荐预防方法
巨细胞病毒(IgG, IgM)	芦可替尼治疗前	IgG(+), IgM(-)	无推荐预防方法,每 3 个月进行 1 次巨细胞病毒 PCR 检验
EB 病毒(IgG, IgM)	芦可替尼治疗前	IgG(+), IgM(-)	无推荐预防方法,每 3 个月进行 1 次 EB 病毒的 PCR 检验
带状疱疹病毒(IgG, IgM)	芦可替尼治疗前	IgG(+), IgM(-)	预防性使用阿昔洛韦(400 mg/次×2 次/d)
单纯疱疹病毒(IgG, IgM)	芦可替尼治疗前	IgG(+), IgM(-)	预防性使用阿昔洛韦(400 mg/次×2 次/d)
刚地弓形虫(IgG, IgM)	芦可替尼治疗前	IgG(+), IgM(-)	复方磺胺甲异恶唑(每周 3 次/周,首次 800 mg,其余 2 次;160 mg/次,每 2 次间隔 1 d 使用)
卡氏肺孢菌	无需预防性监测	无	无推荐预防方法,依据感染类型治疗
乙型肝炎	芦可替尼治疗前	乙肝表面抗原(+)	持续监测乙型肝炎病毒-DNA 1 次/月,拉米夫定(100 mg/次×1 次/d)
丙型肝炎	芦可替尼治疗前;在治疗期间每个月监测丙型肝炎病毒-DNA	丙型肝炎病毒(-), IgG(+)	无推荐预防方法
结核分枝杆菌	芦可替尼治疗前	QuantiFERON 试验(+)	异烟肼(300 mg/次×1 次/d)
泌尿道和支气管感染	持续监测	无	若白细胞计数 $< 1 \times 10^9/L$ , 则使用环丙沙星(500 mg/次×2 次/d)

注:MF 为骨髓纤维化,Ig 为免疫球蛋白

变,其余5例患者未继发第二肿瘤。该研究结果无法证明,接受芦可替尼治疗患者的继发淋巴瘤细胞与MF肿瘤细胞来源于同一祖细胞。因此,该研究者建议接受芦可替尼治疗患者在治疗前应进行骨髓恶性前体B细胞克隆检测,对检测结果证实有恶性前体B细胞克隆存在的患者,其继发淋巴瘤的发生风险高,需慎重考虑是否接受芦可替尼治疗。

## 2 芦可替尼对骨髓纤维化治疗失败的定义、原因、高危因素及预后

### 2.1 治疗失败的定义

芦可替尼治疗MF过程中,部分患者可由于治疗失败或接受造血干细胞移植而终止治疗,其中治疗失败是芦可替尼终止治疗的最常见原因。有研究结果显示,芦可替尼治疗MF患者3年内的终止治疗率约为50%<sup>[27]</sup>,5年内的终止治疗率为75%<sup>[28]</sup>。

芦可替尼治疗失败的定义,目前尚无统一标准。2018年美国血液学会(American Society of Hematology,ASH)提出的芦可替尼治疗失败的判断标准<sup>[7]</sup>为:①患者体质性症状无改善,脾脏体积无明显缩小,并对生活质量有消极影响;②实施改善贫血症状的对症支持治疗,患者却仍有药物相关性贫血或需输注红细胞;③因患者血小板计数减少、持续严重出血、血肿而需将芦可替尼剂量调整至低于正常治疗剂量( $<5\text{ mg/次} \times 2\text{次/d}$ )。对接受芦可替尼治疗时间 $\geq 2$ 个月的MF患者,若符合上述任意一条标准,则可判断为芦可替尼治疗失败<sup>[7]</sup>。

### 2.2 治疗失败的原因

芦可替尼对MF患者治疗失败的潜在原因如下<sup>[29]</sup>。①MF患者对芦可替尼产生耐药性,其耐药主要表现为芦可替尼治疗24周后体质性症状未缓解而且有加重趋势,脾脏体积缩小 $<35\%$ 或脾增大。②患者出现药物相关不良反应,包括血细胞减少、感染、继发第二肿瘤等。③患者病情进展,包括MF进展和转化为急性白血病。④患者发生短暂或持续停药导致的停药综合征。⑤治疗过程中患者死亡<sup>[29]</sup>。

### 2.3 治疗失败的高危因素

研究结果显示,治疗前MF患者动态国际预后积分系统(dynamic international prognostic scoring system,DIPSS)评分为高危( $P=0.01$ ),治疗前患者有输血依赖( $P=0.01$ ),治疗中患者新发高风险基因突变(ASXL1、EZH2、IDH1/2、SRSF2基因突变)数目 $\geq 2$ 个( $P=0.01$ )、治疗中患者基因突变总数目 $>3$ 个( $P<0.001$ )为芦可替尼治疗失败的高危因素<sup>[30-31]</sup>。对出现以上高危因素的MF患者,芦可替尼治疗持续时间短,治疗失败风险高。

### 2.4 治疗失败者的预后影响

芦可替尼治疗失败的MF患者通常预后不良。Newberry等<sup>[32]</sup>对86例接受芦可替尼治疗的MF患者在终止治疗后的随访结果显示,终止治疗后患者的中位生存时间为14个月;开始芦可替尼治疗前血小板计数 $<260 \times 10^9/\text{L}$ ( $HR=2.7$ , $P=0.006$ )或终止芦可替尼治疗后血小板计数 $<100 \times 10^9/\text{L}$ ( $HR=4.1$ , $P=0.001$ )是与患者总体生存(overall survival,OS)期较短相关的临床因素。该研究结果还显示,治

疗过程中产生新基因突变者终止治疗后OS期为6个月,显著短于未发生新基因突变者的16个月( $P=0.006$ )<sup>[32]</sup>。

## 3 芦可替尼对骨髓纤维化治疗失败的挽救性治疗

芦可替尼对MF治疗失败患者可采用挽救性治疗。挽救性治疗包括异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT),其他JAK抑制剂治疗和对症挽救性治疗。Kuykendall等<sup>[33]</sup>研究结果表明,接受挽救性治疗MF患者的OS期为15个月,显著长于未接受挽救性治疗患者的4.9个月( $P=0.02$ )。

### 3.1 异基因造血干细胞移植

芦可替尼治疗失败的MF患者,若符合移植条件,并且有合适供者,建议优先接受allo-HSCT治疗。移植前应使用芦可替尼缩小MF患者脾脏体积、改善体质性症状,可降低allo-HSCT中的患者病死率<sup>[34]</sup>。因此,欧洲血液和骨髓移植小组(European Group for Blood and Marrow Transplantation,EBMT)<sup>[34]</sup>建议,对该类患者,至少在allo-HSCT前2个月开始使用芦可替尼,药物剂量从低剂量开始,逐渐增加至最大耐受剂量,并且在移植预处理前5~7d开始逐渐减量,至预处理前1d停用,以避免allo-HSCT前突然停药所导致的停药综合征发生。

### 3.2 其他JAK抑制剂治疗

由于芦可替尼耐药所致治疗失败的MF患者,可考虑使用其他JAK抑制剂治疗。一项选择性JAK2抑制剂fedratinib的II期临床试验结果显示,97例对芦可替尼耐药的MF患者采用fedratinib 400 mg/次 $\times 1$ 次/d方案治疗6个周期(以28d为1个周期)后,46例(55%,46/83)患者脾脏体积较治疗前缩小 $>35\%$ ,23例(25.5%,23/90)患者总体症状评分(total symptom score,TSS)下降 $>50\%$ <sup>[35]</sup>。研究显示,选择性JAK1/2抑制剂momelotinib针对芦可替尼耐药患者的III期临床试验结果虽未达到预期疗效,但其在缓解患者贫血、脾大及体质性症状方面有一定效果<sup>[36]</sup>。选择性JAK2/FLT3抑制剂pactritinib治疗芦可替尼耐药的MF患者的III期临床试验结果显示,经pactritinib治疗24周后,试验组( $n=220$ )脾脏缩小 $>35\%$ 患者比例为19%(42/220),显著高于对照组( $n=107$ )的5%(5/107),并且差异有统计学意义( $P=0.0003$ );试验组中25%(55/220)患者TSS下降 $>50\%$ ,与7%(7/107)比较,差异具有统计学意义( $P<0.001$ )<sup>[37]</sup>。总之,其他JAK抑制剂对芦可替尼治疗失败的MF患者有一定疗效,但是其临床疗效仍需多中心、大样本量的临床试验进一步证实。

### 3.3 对症挽救性治疗

芦可替尼治疗失败后患者出现的贫血,血小板减少,脾大等症状可采用对症挽救性治疗,主要治疗方法包括泊马度胺、来那度胺等药物治疗和脾切除术。Andrei等<sup>[38]</sup>研究结果显示,采用泊马度胺(0.5 g/次 $\times 1$ 次/d)联合小剂量芦可替尼(5 mg/次 $\times 2$ 次/d)治疗2例血小板计数 $<50 \times 10^9/\text{L}$ 的芦可替尼耐药MF患者,可有效提升其血小板计数水平,并且对缩小脾脏体积和缓解体质性症状疗效良好。研究结果显示,采用来那度胺单药治疗芦可替尼耐药MF患者的有效率为

23%(10/42),其中19%(8/42)患者贫血症状改善,10%(4/42)患者脾脏体积缩小,但是该药治疗过程中具有严重骨髓抑制作用<sup>[39]</sup>。此外,脾切除术可在一定程度上缓解芦可替尼治疗失败后MF患者的血小板减少。研究结果显示,接受脾切除术后,血小板计数水平较术前上升(50~70)×10<sup>9</sup>/L的MF患者的术后生存时间更长,但是,由于脾切除术所致的病死率较高,因此该治疗方法仅适用于脾大导致严重贫血和体质性症状,并且不适用于其他治疗方案的患者<sup>[40]</sup>。

### 3.4 进展期挽救性治疗

由于芦可替尼治疗失败等原因而导致病情进展,并且使MF患者进入进展期。对进展期MF患者应采用进展期挽救性治疗。其中,对符合移植条件并有合适供者,应优先考虑allo-HSCT。对暂不符合移植条件,但有合适分子靶点患者,可采用药物治疗,例如IDH1/2基因突变阳性的进展期MF患者可采用ivosidenib或enasidenib治疗,CD33阳性的患者可采用靶向药gemtuzumab治疗。对暂不符合移植条件,亦无合适靶点的进展期MF患者,可采用标准方案诱导化疗或地西他滨、阿扎胞苷等去甲基化药物治疗。有研究显示,阿扎胞苷+芦可替尼联合治疗进展期MF的治疗反应率为72%(28/44),脾脏体积缩小比例为79%(23/29),高于单独使用芦可替尼治疗者的25%(7/28),这提示芦可替尼联合使用较单药治疗疗效更佳。进展期MF患者经上述治疗后,若症状改善,需再评估是否可以进行allo-HSCT。对不符合移植和靶向治疗条件,亦不适合化疗和去甲基化药物治疗的患者,可采用羟基脲和输血等对症支持治疗<sup>[7]</sup>。对已转化为急性白血病患者,首选allo-HSCT,若不符合移植条件,则可使用克拉屈滨或柔红霉素进行姑息性化疗,不推荐转化为急性白血病的患者继续使用芦可替尼。

## 4 结语

尽管芦可替尼治疗MF所致的不良反应,如血细胞减少等血液学不良反应和感染等非血液学不良反应,已具有有效预防和治疗方案,但是,芦可替尼治疗后继发第二肿瘤(淋巴瘤等)的发生机制目前尚未明确,如何监测和预防芦可替尼治疗期间继发第二肿瘤,仍有待进一步研究。针对芦可替尼治疗失败并且不符合移植条件的患者,虽然有相应的挽救治疗方案,但疗效有限,因此仍需进一步探索其他更为有效的挽救治疗方法。对于进展期MF患者,芦可替尼单药治疗难以取得理想疗效,而与去甲基化药物等联合使用,将有望成为进展期MF患者的新治疗方向。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 5 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指南(2019年版)[J]中华血液学杂志,2019,40(1):1-7. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.001. Leukemia and Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and treatment of primary myelofibrosis (2019)[J] Chin J Hematol, 2019, 40(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.001.

[2] Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis[J]. Leukemia, 2017, 31(3): 775. DOI:10.1038/leu.2016.323.

[3] Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. N Engl J Med, 2012, 366(9): 787-798. DOI: 10.1056/NEJMoa1110556.

[4] 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(9): 799-807. DOI: 10.1056/NEJMoa1110557.

[5] Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial[J]. Haematologica, 2016, 101(9): 1065-1073. DOI:10.3324/haematol.2016.143677.

[6] Mesa RA, Komrokji RS, Verstovsek S. Ruxolitinib dose management as a key to long-term treatment success[J]. Int J Hematol, 2016, 104(4): 420-429. DOI: 10.1007/s12185-016-2084-1.

[7] Scherber RM, Mesa RA. Managing myelofibrosis (MF) that "blasts" through: advancements in the treatment of relapsed/refractory and blast-phase MF[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 118-126. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.118.

[8] Mesa R, Jamieson C, Bhatia R, et al. Myeloproliferative neoplasms, version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(12): 1572-1611. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0169.

[9] Crisà E, Cillonì D, Elli EM, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib[J]. Br J Haematol, 2018, 182(5): 701-704. DOI: 10.1111/bjh.15450.

[10] Luo XP, Xu ZF, 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.

[11] 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. Xu ZF, Qin TJ, Zhang HL, et al. Ruxolitinib combined with prednisone, thalidomide and danazol for treatment of myelofibrosis: a pilot study[J] Chin J Hematol, 2019, 40(1): 24-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.01.005.

[12] Mesa RA, Cortes J. Optimizing management of ruxolitinib in patients with myelofibrosis: the need for individualized dosing[J]. J Hematol Oncol, 2013, 6(1): 79. DOI: 10.1186/1756-8722-6-79.

[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. DOI: 10.2147/OTT.S53348.

[14] Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis[J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(12): 1188-1191. DOI: 10.4065/mcp.

- 2011.0518.
- [15] Dai T, Friedman EW, Barta SK. Ruxolitinib withdrawal syndrome leading to tumor lysis[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): e430-e432. DOI:10.1200/JCO.2012.47.6473.
- [16] Beauverd Y, Samii K. Acute respiratory distress syndrome in a patient with primary myelofibrosis after ruxolitinib treatment discontinuation[J]. *Int J Hematol*, 2014, 100(5): 498-501. DOI:10.1007/s12185-014-1628-5.
- [17] 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.
- [18] Polverelli N, Palumbo GA, Binotto G, et al. Epidemiology, outcome, and risk factors for infectious complications in myelofibrosis patients receiving ruxolitinib: a multicenter study on 446 patients[J]. *Hematol Oncol*, 2018,36(3):561-569. DOI: 10.1002/hon.2509.
- [19] Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound; is it time for anti-infective prophylaxis? [J]. *Blood*, 2013, 122(23): 3843-3844. DOI: 10.1182/blood-2013-10-531103.
- [20] Manduzio P. Ruxolitinib in myelofibrosis: to be or not to be an immune disruptor[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 169-177. DOI:10.2147/TCRM.S121683.
- [21] Law MF, Ho R, Cheung CK, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(28): 6484-6500. DOI: 10.3748/wjg.v22.i28.6484.
- [22] Caooci G, Murgia F, Podda L, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following ruxolitinib treatment in a patient with myelofibrosis[J]. *Leukemia*, 2014, 28(1): 225-227. DOI: 10.1038/leu.2013.235.
- [23] Abidi MZ, Haque J, Varma P, et al. Reactivation of pulmonary tuberculosis following treatment of myelofibrosis with ruxolitinib [J]. *Case Rep Hematol*, 2016, 2016: 2389038. DOI:10.1155/2016/2389038.
- [24] Hopman RK, Lawrence SJ, Oh ST. Disseminated tuberculosis associated with ruxolitinib[J]. *Leukemia*, 2014, 28(8): 1750-1751. DOI:10.1038/leu.2014.104.
- [25] Ritchie EK, Krichevsky S, Roboz GJ, et al. Incidence of infections and second cancers in philadelphia chromosome negative patients with myeloproliferative neoplasms treated with ruxolitinib [J]. *Blood*, 2017, 130(1):2910.
- [26] Porpacz E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy[J]. *Blood*, 2018, 132(7): 694-706. DOI: 10.1182/blood-2019-01-895136.
- [27] 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(4): 479-488. DOI:10.3324/haematol.2014.115840.
- [28] 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(25): 4047-4053. DOI: 10.1182/blood-2013-02-485888.
- [29] Pardanani A, Tefferi A. Definition and management of ruxolitinib treatment failure in myelofibrosis[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4: e268. DOI:10.1038/bcj.2014.84.
- [30] Spiegel JY, McNamara C, Kennedy JA, et al. Impact of genomic alterations on outcomes in myelofibrosis patients undergoing JAK1/2 inhibitor therapy[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(20): 1729-1738. DOI:10.1182/bloodadvances.2017009530.
- [31] Patel KP, Newberry KJ, Luthra R, et al. Correlation of mutation profile and response in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib[J]. *Blood*, 2015, 126(6): 790-797. DOI: 10.1182/blood-2015-03-633404.
- [32] Newberry KJ, Patel K, Masarova L, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation [J]. *Blood*, 2017, 130(9): 1125-1131. DOI: 10.1182/blood-2017-05-783225.
- [33] Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(3): 435-441. DOI:10.1007/s00277-017-3194-4.
- [34] 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.
- [35] Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(7): e317-e324. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30088-1.
- [36] Winton EF, Kota V. Momelotinib in myelofibrosis: JAK1/2 inhibitor with a role in treating and understanding the Anemia [J]. *Future Oncol*, 2017, 13(5): 395-407. DOI: 10.2217/fon-2016-0417.
- [37] Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(5): e225-e236. DOI:10.1016/S2352-3026(17)30027-3.
- [38] Andrei M, Sindhu H, Wang JC. Two cases of myelofibrosis with severe thrombocytopenia and symptomatology successfully treated with combination of pomalidomide and ruxolitinib [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(2): 524-526. DOI: 10.3109/10428194.2014.924121.
- [39] Mesa RA, Yao XP, Cripe LD, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: eastern cooperative oncology group (ECOG) phase 2 trial E4903[J]. *Blood*, 2010, 116(22): 4436-4438. DOI:10.1182/blood-2010-05-287417.
- [40] 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.