·综 述·

芦可替尼治疗费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤的临床研究进展

刘梦琳,赵艳红*
(哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤(Ph⁻MPN)主要包括原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(PT)3种类型。自2011年,Janus激酶1/2(JAK1/2)抑制剂芦可替尼(ruxolitinib)已成为治疗PMF核心药物。此前异基因造血干细胞移植是唯一可能治愈PMF的治疗方法,但因没有配型或费用昂贵让多数患者却步。Ruxolitinib作为PMF的靶向药物,可以针对PMF的发病机制进行治疗,从根本上控制疾病,改善患者临床症状。Ruxolitinib除了可治疗PMF外,对羟基脲耐药或不耐药PV或PT患者亦起良好的作用。

【关键词】 芦可替尼;费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤;原发性骨髓纤维化;真性红细胞增多症;原发性血小板增多症
【中图分类号】 R551 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.06.106

Clinical research progress of ruxolitinib in treatment of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms

LIU Meng-Lin, ZHAO Yan-Hong*
(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms (Ph⁻MPN) mainly include 3 types, that is, primary myelofibrosis (PMF), polycythemia vera (PV), and primary thrombocythemia (PT). The Janus kinase1/2 (JAK1/2) inhibitor ruxolitinib has been at the heart of PMF treatment since 2011. Before this, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the only possible treatment for PMF, but it is prohibitive for most patients because of lack of matching or expensive aspects. As the targeted drug for PMF, ruxolitinib aims at the pathogenesis of PMF, so as to fundamentally control the disease and improve the clinical symptoms of patients. In addition to treating PMF, it also plays a good role in PV or PT patients with hydroxyurea resistance or intolerance.

【Key words】 ruxolitinib; Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms; primary myelofibrosis; polycythemia vera; primary thrombocythemia
This work was supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (D201252).
Corresponding author: ZHAO Yan-Hong, E-mail: cityhrb@163.com

费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤(Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms, Ph⁻MPN)是一系或多系髓系细胞异常增殖引起的一组肿瘤,临床表现为一种或多种血细胞质和量异常、脾肿大、有出血倾向及血栓形成[1]。Ph⁻MPN主要包括原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)、真性红细胞增多症(polycythemia vera, PV)和原发性血小板增多症(primary thrombocythemia, PT)3种类型。传统治疗Ph⁻MPN可采用羟基脲等化疗药物、干扰素及血细胞去除术方法,但其不论在控制疾病进展还是改善临床症状方面均效果欠佳。2011年Janus激酶1/2(Janus kinase 1/2, JAK 1/2)抑制剂芦可替尼(ruxolitinib)被批准为治疗PMF的核心药物。作为靶向药,ruxolitinib的出现使骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)的治疗发生了变化,其不仅在改善患者临床症状方面具有显著效果,而且表现出控制疾病进展的特殊优势。本文旨在对ruxolitinib的作用机理及其治疗Ph⁻MPN的研究作一综述,以期为临床用药提供参考依据。

1 疾病特点

Ph⁻MPN是以多系髓系细胞(红系、粒系和巨核系)增殖为主要特征的造血干细胞肿瘤,特点如下。

收稿日期:2017-12-05;修回日期:2018-04-12
基金项目:黑龙江省自然科学基金(D201252)
通信作者:赵艳红,E-mail:cityhrb@163.com

(1)骨髓有核细胞增多，增殖的细胞可向终末分化成熟，多不伴发育异常；(2)外周血一系或多系细胞增多，外周器官浸润，常伴肝脾肿大。Ph⁻MPN包括PMF、PV和PT3种类型。由于Ph⁻MPN患者血细胞过度增殖，可导致血液淤滞，黏稠度增加，后者可成为各种心脑血管疾病的高危因素，因而该类患者有并发高血压、脑卒中的可能。研究表明，1973～2015年，PMF的发病率从0.1%增加至1%，中位发病年龄为70岁；PV从0.4%增至2.8%，中位发病年龄为65岁；PT从0.38%增长到1.7%，中位发病年龄为68岁[2]。但生存率与之前比较有显著改善，其原因可能与人们对疾病认识的深入、诊断技术的发展等有关，更重要的是，靶向药物ruxolitinib的出现在Ph⁻MPN疾病治疗与控制方面展现出其独特优势。

2 Ph⁻MPN发病机制及芦可替尼作用机制

2005年研究表明，约50%的Ph⁻MPN患者存在*JAK2V617F*突变[3]。JAK 2是定位于9号染色体短臂2区4带(9p24)的胞内酪氨酸蛋白激酶，与JAK 1、JAK 3及酪氨酸激酶2(tyrosine kinase 2，TYK 2)同属Janus激酶家族。作为非受体型酪氨酸激酶，JAK 2在红系、粒系、巨核系造血祖细胞分化及增殖相关信号传导过程中起关键作用。*JAK2V617F*突变是一种获得性突变，是因位于假激酶结构域(JAK homology domain，JH)617位密码子(GTC)第一位碱基发生G-T的替换，导致编码的缬氨酸被苯丙氨酸替代，使JAK 2激活表达，从而使JAK－信号转导子和转录激活因子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription，JAK-STAT)信号通路激活，使造血祖细胞在缺乏促造血因子的情况下仍能持续增殖，最终导致疾病的发生。其中，在*JAK2V617F*突变阴性的PMF患者中，证实存在JAK 2-STAT通路的异常活化，而外周血的单个核细胞内同时存在JAK 1的高度活化。另一方面，PMF患者体内存在高水平的循环炎症因子，如白细胞介素－6和肿瘤坏死因子－α，这些细胞因子可能与骨髓纤维化患者出现高分解代谢状态及体质症状(如体质量减轻、乏力等)有关，因这些炎症因子大多通过JAK 1传导信号激活而增加。

Ruxolitinib是JAK 1、JAK 2的选择性抑制剂，亦是一种三磷酸腺苷(adenosine triphosphate，ATP)类似物，可通过竞争性抑制JAK 1/2激酶结构域，催化亚基上的ATP结合位点来实现对JAK活性的抑制作用，即从发病机制上治疗疾病；另外，ruxolitinib还可抑制炎症因子的JAK 1信号传导，减轻患者相关临床症状，且ruxolitinib对于野生型及突变型的JAK 2均有抑制作用。

3 治疗

在用于治疗Ph⁻MPN患者5年多之后，ruxolitinib仍然是唯一被批准用于治疗MPN的JAK 1/2抑制剂。在此期间，研究者已经了解到许多关于ruxolitinib的功效和安全性概况，认为其具有改善相关性症状和控制疾病进展的独特性。ruxolitinib给患者带来巨大益处的同时，其引起的不良反应亦应引起我们的注意。目前异基因造血干细胞移植仍然是唯一具有治疗潜力的治疗模式，可供给所有高危Ph⁻MPN患者。接受ruxolitinib的患者进行造血干细胞移植的时机虽然尚不确定，但国外已有研究证实，使用ruxolitinib治疗并不影响异基因造血干细胞移植的结果，并且该药物应持续到异基因造血干细胞移植后。以下针对ruxolitinib治疗PMF、PV及PT的治疗近况进行具体探讨分析，以期为临床指导用药提供参考。

3.1 PMF的治疗

PMF属于恶性血液肿瘤疾病，是一种较罕见的骨髓增殖性肿瘤，会影响人体造血系统，继而引起一系列和造血异常相关的症状如贫血、明显的脾肿大、腹胀、早饱，以及一些相关的全身症状如明显的消瘦及盗汗，部分患者甚至转化为急性白血病，这不仅影响了患者寿命，且严重降低了患者生活质量。

2011年ruxolitinib被批准用于PMF的治疗。国外文献报道[4]，在治疗中危或高危PMF患者时，接受ruxolitinib治疗24和48周的患者脾脏体积减少≥35%。且COMFORT-Ⅰ试验[5]中有一半患者骨髓纤维化症状评估表中总症状评分[6]24周内降低50%以上，而COMFORT-Ⅱ[7]试验亦出现类似结果，并随着随访时间延长，ruxolitinib被证明在缓解疾病症状方面是持久的。但ruxolitinib能否延长PMF患者生存时间尚不可知。研究表明，对COMFORT-Ⅰ试验随访3年后发现，与安慰剂相比，ruxolitinib组患者生存率显著增加，且脾脏体积平均缩小了34%，尽管大部分安慰剂组患者最终转而使用药物治疗，但总体生存率仍低于ruxolitinib组。而对COMFORT-Ⅱ试验随访1、2及5年后[8-10]亦发现，给予ruxolitinib治疗的患者生存率显著高于安慰剂组，提示ruxolitinib可能会改善患者机体功能，提高生活质量。而这可能与ruxolitinib改善了骨髓的纤维化及减少了*JAK* 2等位基因的突变负担有关。鉴于此，有研究人员认为在COMFORT试验中，ruxolitinib提高高风险PMF患者的生存率可归因于

其对炎症细胞因子产生的广泛抑制作用，从而改善食欲、体质量、恶病质以及低胆固醇血症[11]，进而从根本上控制疾病进展。

3.2 PV的治疗

PV是一种多能造血干细胞克隆性紊乱的、以红系细胞异常增殖为主的骨髓增殖性肿瘤，这种克隆性紊乱可导致形态正常的血小板、红细胞、白细胞及其祖细胞在缺乏特异性刺激因素条件下异常累积。PV的传统治疗方法有静脉放血、羟基脲及干扰素等一种或多种联合治疗，而对羟基脲耐药或不耐药的PV患者来说，ruxolitinib不论在血细胞比容控制、减少脾脏体积还是在控制疾病症状等方面都优于其他药物，同时还可减少血栓事件，与应用羟基脲的PV患者相比，接受ruxolitinib治疗可显著减轻患者疲劳、瘙痒、肌肉疼痛、盗汗等症状[12]。但目前关于ruxolitinib治疗PV的相关研究还较少，有待进一步研究与探讨。

3.3 PT的治疗

PT是骨髓增殖性肿瘤的一种。其特征是骨髓巨核细胞过度增生，外周血中血小板数量明显增多且伴有质量异常。临床上主要表现为自发性出血倾向和(或)血栓形成，约半数患者有脾肿大。

PT的传统治疗方法有羟基脲、干扰素、血小板单采等方法。来自美国白血病研究中心的Ⅱ期试验[13]对39例难治/羟基脲不耐药患者给予ruxolitinib治疗，发现患者生存期平均延长至205.6周，研究认为这与ruxolitinib可解决大多数患者骨痛、盗汗、乏力、感觉异常等临床症状有关。部分患者继续给予ruxolitinib治疗后，其血象、症状和脾脏大小等亦有一定的改善。而在ruxolitinib治疗的头12个月内[4]，PT患者的疲劳、瘙痒、肌肉疼痛、夜间盗汗等症状与安慰剂组比较显著改善。

总之，ruxolitinib的效果是理想的。不同于传统治疗手段，ruxolitinib是一种强效的JAK 1/2抑制剂，可针对骨髓增殖性肿瘤的发病机制达到靶向治疗。对缩小脾脏、降低疾病负荷、改善生活质量、延长生存期有较好作用。

4 展望

在MPN的发病机制中，*JAK2V617F*基因突变对进一步明确PMF、PV、PT的发病机制非常重要，并对此类疾病的诊断、分类及探索有效的靶向治疗等方面有重大意义。PMF、PV、PT目前的治疗主要是非特异性抑制造血干细胞，但其疗效有限，而ruxolitinib是基于对此类疾病发病机制的认识而研发的靶向治疗药物，其通过阻断异常的JAK-STAT信号通路达到控制疾病的目的，具有广阔的应用前景。

【参考文献】

[1] Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms[J]. Blood, 2017, 129(6): 680-692. DOI: 10.1182/blood-2016-10-695957.

[2] Moulard O, Mehta J, Fryzek J, *et al*. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union[J]. Eur J Haematol, 2014, 92(4): 289-297. DOI: 10.1111/ejh.12256.

[3] Srour SA, Devesa SS, Morton LM, *et al*. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States[J]. Br J Haematol, 2016, 174(3): 382-396. DOI: 10.1111/bjh.14061.

[4] Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, *et al*. Ruxolitinib *vs* best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide[J]. Blood, 2017, 130(17): 1889-1897. DOI: 10.1182/blood-2017-05-785790.

[5] Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, *et al*. Long-term results from a phase Ⅱ open-label study of ruxolitinib in patients with essential thrombocythemia refractory to or intolerant of hydroxyurea[J]. Blood, 2014, 124(21): 1847.

[6] Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(33): 4098-4103. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.3863.

[7] 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(9): 787-798. DOI: 10.1056/NEJMoa1110556.

[8] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-Ⅰ[J]. Haematologica, 2013, 98(12): 1865-1871. DOI: 10.3324/haematol.2013.092155.

[9] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, *et al*. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-Ⅰ trial[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 55. DOI: 10.1186/s13045-017-0417-z.

[10] Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, *et al*. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis[J]. N Engl J Med, 2010, 363(12): 1117-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1002028.

[11] 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.

[12] Barosi G, Besses C, Birgegard G, *et al*. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group[J]. Leukemia, 2007, 21(2): 277-280. DOI: 10.1038/sj.leu.2404473.

[13] 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.

（编辑：张芙）