

• 临床研究 •

小剂量芦可替尼治疗 38 例急慢性
移植物抗宿主病的疗效观察

黄晓雯¹ 鲍协炳¹ 仇惠英¹ 林志红² 张剑¹ 吴小霞¹ 周莉莉¹ 陈君² 陈峰¹
吴德沛¹

¹苏州大学附属第一医院血液科 江苏省血液研究所, 江苏苏州 215006; ²苏州永鼎医院血液科, 江苏苏州

通信作者: 仇惠英, Email: qiuhuiying8303@suda.edu.cn

【摘要】目的 评价采用小剂量芦可替尼治疗急慢性移植物抗宿主病(GVHD)的疗效及其安全性。**方法** 回顾性分析 2017 年 8 月至 2018 年 9 月苏大附一院收治的 38 例急慢性 GVHD 受者, 自移植后 8 个月(1~56)个月开始加用芦可替尼(口服, 10 mg/d), 症状缓解后 5 mg/d, 逐步减量至 5 mg/2 d 维持治疗。随访期内观察临床疗效并记录药物不良反应。**结果** 38 例受者服药中位时间 63.5 d(7~316)d, 27 例(71.1%)完全缓解, 8 例(21.1%)部分缓解, 3 例(7.9%)无效, 总体有效率为 92.2%。服药后起效中位时间 7 d(3~90)d, 3 例受者停药复发, 继续芦可替尼治疗后完全或部分缓解。1 例受者出现巨细胞病毒(CMV)肺炎后死亡, 1 例受者移植后复发死亡, 余均存活。**结论** 小剂量芦可替尼作为二线药物治疗急慢性移植物抗宿主病受者耐受性良好, 并具有一定疗效。

【关键词】 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 疗效

基金项目: 江苏省社会发展面上项目(BE2018652)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.12.010

The clinical efficacy and safety of low-dose ruxolitinib in the treatment of 38 acute and chronic Graft-versus-host Disease Patients

Huang Xiaowen¹, Bao Xiebing¹, Qiu Huiying¹, Lin Zhihong², Zhang Jian¹, Wu Xiaoxia¹, Zhou Lili¹, Chen Jun², Chen Feng¹, Wu Depei¹

¹Hematology Department, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Suzhou 215006, China; ²Suzhou Yongding Hospital, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Qiu Huiying, Email: qiuhuiying8303@suda.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of low-dose ruxolitinib in the treatment of patients with acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD). **Methods** A retrospective analysis of 38 acute and chronic GVHD patients from August 2017 to September 2018 in our hospital. 8(1-56) months after transplantation, we give ruxolitinib 5 mg twice per day on the basis of original immunosuppressors. After remission, it was reduced to 5mg once per day to 5 mg every other day. During this period, clinical efficacy was observed and adverse drug reactions were recorded. **Results** The median time of taking ruxolitinib was 63.5 (7-316) days. In 38 patients, 27 of them (71.1%) gained complete response, 8 (21.1%) gained partial response, 3 (7.9%) were ineffective, so the overall effective rate was 92.2%. The effective time after taking ruxolitinib was 7 (3-90) days. Three patient had relapsed due to drug withdrawal and gained partial/complete remission after continuing treatment. One patient died in CMV pneumonia, one died in leukemia relapse and the rest survived. **Conclusions** Low-dose of ruxolitinib as a second-line drug for acute and chronic graft-versus-host patients are well tolerated and have certain efficacy.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Graft versus host disease; Efficacy

Fund program: Jiangsu Provincial Social Development Project(BE2018652)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.12.010

移植物抗宿主病(GVHD)是异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后的并发症之一,影响受者移植相关死亡率、远期存活率及移植后生活质量。糖皮质激素虽然是标准一线治疗方案用药,但不能有

效控制病情的受者,即使采用霉酚酸酯、雷帕霉素等二线用药,疗效仍不尽人意。目前芦可替尼作为酪氨酸激酶 2(JAK2)抑制剂,已被纳入原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019 年版)^[1],其中推荐

治疗前血小板 $>200 \times 10^9/L$ 的原发性骨髓纤维化 (PMF) 受者的推荐起始剂量为 40 mg/d。同时一些文献表明芦可替尼可通过调节相关分子机制减轻 GVHD 反应^[2-3], 虽然在治疗急慢性 GVHD 受者中取得了一定的疗效, 但也存在贫血、血小板减少、中性粒细胞减少等血液学不良反应^[1]。为治疗 GVHD, 减少移植相关死亡率, 提高 allo-HSCT 的成功率, 本研究中采用芦可替尼作为 GVHD 二线用药, 给予小剂量的芦可替尼治疗一线用药疗效不佳的急慢性 GVHD 受者 38 例, 现将临床疗效和不良反应的初步观察结果报道如下:

病例与方法

一、研究对象

本研究共纳入 2017 年 8 月至 2018 年 9 月苏州大学附属第一医院 38 例 allo-HSCT 后急性移植抗宿主病 (aGVHD) 及慢性移植抗宿主病 (cGVHD) 受者, 其中男 19 例, 女 19 例, 年龄 26 岁 (10~58) 岁。原发病为急性髓系白血病 15 例, 急性淋巴细胞白血病 17 例, 急性杂合细胞白血病 2 例, T 淋巴母细胞淋巴瘤 2 例, 骨髓增生异常综合征 2 例。所有纳入的受者在同种异体干细胞移植后均发生 II~III 度 aGVHD 及局限性/广泛性 cGVHD。本研究中 aGVHD 受者 19 例, cGVHD 受者 19 例, GVHD 累及皮肤 27 例, 肝脏 4 例, 肠道 5 例, 口腔 10 例, 肺部 4 例, 关节 1 例, 眼睛 3 例。纳入标准: 应用糖皮质激素 (甲泼尼龙 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗 3 d 后病情无改善的 aGVHD 受者以及应用糖皮质激素 (泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或等效剂量甲泼尼龙) 治疗 1 周后病情进展或泼尼松维持剂量 $>0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的 cGVHD 受者。疗效评定采用受者服药后截至末次随访的最佳应答反应进行评估。38 例研究对象的一般特征见表 1。

二、移植类型

供受者行 HLA-A、B、C、DR、DQ10 个位点配型, 根据供者来源, 其中同胞全相合移植 10 例, 无关全相合移植 2 例, 单倍体半相合移植 26 例。骨髓干细胞移植 2 例, 外周血干细胞移植 7 例, 骨髓+外周血干细胞移植 8 例, 骨髓+脐血移植 4 例, 脐血+骨髓+外周血干细胞移植 17 例, 37 例恶性血液病受者均采用 BUCY 为主的预处理方案, 1 例采用非清髓性 FBA 方案。GVHD 预防: 同胞全相合移植采用环孢素 A+短程甲氨蝶呤 (MTX), 无关全相合和单倍体半相合移植采用抗人类胸腺免疫球蛋白 (ATG)+环孢素 A+吗替麦考酚酯+短程 MTX。

表 1 38 例研究对象的一般特征 (例)

变量	急性 GVHD	慢性 GVHD
性别		
男	8	11
女	11	8
年龄 (中位年龄)	22 岁 (11~58 岁) 28 岁 (10~51 岁)	
疾病种类		
AML	8	7
ALL	9	8
HAL	1	1
T-LBL	0	2
MDS	1	1
干细胞来源		
骨髓	1	1
外周干	2	5
骨髓+外周干	3	5
骨髓+脐血	0	4
骨髓+外周干+脐血	13	4
供者类型		
亲缘半相合	15	11
无关全相合	1	1
同胞全相合	3	7
输注有核细胞中位数 (/kg)	10.1×10^8	10.3×10^8
输注 CD34+ 细胞中位数 (/kg)	4.2×10^6	4.5×10^6
aGVHD 达到 3 级及以上或 cGVHD 中重度	9	12
aGVHD 限于 2 级及以下或 cGVHD 轻度	10	7

注: ALL: 急性淋巴细胞白血病; AML: 急性髓系白血病; MDS: 骨髓增生异常综合征; T-LBL: T 淋巴母细胞淋巴瘤; HAL: 急性杂合细胞白血病; ATG: 抗胸腺细胞球蛋白; MMF: 霉酚酸酯; CsA: 环孢素; MTX: 甲氨蝶呤

三、治疗方法

芦可替尼起始剂量为 10 mg/d, 口服, 根据受者用药期间临床症状缓解情况及相关实验室检查结果如皮疹范围、每日腹泻量、转氨酶和胆红素水平等调整用药剂量及用药时间, 症状缓解后先减量至 5 mg/d 再减量至 5 mg/2 d 维持治疗, 部分受者在获得完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR) 后完全停药。为避免突然减停原免疫抑制剂使受者 GVHD 加重, 先不予停用或调整, 在其基础上加用芦可替尼以达到联合应用下 GVHD 快速控制, 待受者 GVHD 得到控制后可逐渐减量、停用原免疫抑制剂。在芦可替尼口服期间观察并记录有无药物不良反应。受者均按计划接受治疗并进行随访, 定期监测血常规、生化全套检查、移植嵌合度、骨髓生化和细胞学检查和残留病灶等。

四、疗效评估标准

对纳入研究的 GVHD 受者病情进行跟踪随访, 完全缓解 (CR) 指排异器官的 GVHD 症状完全消失或客观指标恢复正常; 部分缓解 (PR) 指受累器官症状改善或指标恢复 50% 以上; 无效 (NR) 是指 aGVHD 分级评分不变或升高, cGVHD 受累器官症

状或指标无改善或进展。CR 及 PR 均为有效。

结 果

一、疗效分析

中位随访时间为 8(1~15)个月。35 例受者的 GVHD 症状得到有效控制,其中 27 例(71.1%)获得 CR,8 例(21.1%)获得 PR,总体有效率为 92.2%。aGVHD 和 cGVHD 对芦可替尼的治疗反应有所不同,在 aGVHD 和 cGVHD 受者中缓解率分别达到 94.7%(18/19)和 89.5%(17/19)。aGVHD 受者起效较快,中位起效时间在 7 d(3~20 d),cGVHD 受者起效时间较长,中位起效时间在 15 d(7~90 d)。aGVHD 受者受累器官达到最大临床反应中位时间为 9d(7~28 d),cGVHD 则为 28d(14~55 d)。aGVHD 受者中,有 15 例接受芦可替尼治疗后原免疫抑制剂逐渐减量,cGVHD 受者中则有 12 例达到原免疫抑制剂的减量或减停。受者中位服用时间为 63.5 d(7~316)d,部分受者最佳疗效仍未达到,各器官对芦可替尼治疗反应性如下:皮肤 GVHD 有效例数 25 例、肝脏 GVHD 3 例、肠道 GVHD 5 例、口腔 GVHD 5 例、肺部 GVHD 4 例、关节 1 例、眼睛 GVHD 3 例。按受累器官评价疗效见表 2。

表 2 不同靶器官对芦可替尼的治疗应答(例)

受累器官	急性 GVHD		慢性 GVHD	
	CR	PR	CR	PR
皮肤	13	2	7	3
肠道	4	1	N	N
肝脏	1	0	2	0
口腔	N	N	1	4
肺部	N	N	3	1
眼睛	N	N	0	3
关节	N	N	1	0

注:N 表示该器官未在此型中受累;GVHD 为移植物抗宿主病;CR 为完全缓解;PR 为部分缓解

二、治疗相关不良反应

在此项回顾性分析中评估不良反应与芦可替尼之间的关系非常复杂,所有受者均未发现 3~4 级血液学不良反应。其中 2 例受者出现中性粒细胞下降,3 例出现血小板下降,1 例出现血红蛋白下降,全部为 1~2 级血液学不良反应,以上出现血液学不良反应的受者未予药物减停,不良反应无继续进展。1 例受者在治疗过程中出现轻度胃肠道反应,表现为腹胀、暖气,停药 3 d 后自行缓解,后继续按原剂量口服芦可替尼治疗,未再出现上述副作用。1 例受者在服药期间出现 CMV 激活,因 CMV 肺炎感染死亡,1 例受者急性 GVHD 症状完全缓解,后因急性淋巴细胞白血病复发死亡。(表 3)

三、复发事件

3 例受者停止服用芦可替尼后出现 GVHD 病情进展,继续芦可替尼治疗后依然获得症状控制。1 例受者在芦可替尼治疗达到部分缓解后停药,出现皮肤 GVHD 进展表现,皮疹范围扩大至 75%,继续予芦可替尼 10 mg/d 的剂量联合他克莫司治疗 2 个月,获得部分缓解。1 例在芦可替尼治疗达到完全缓解后停药,停药后 40 天出现皮肤 GVHD 进展,继续芦可替尼治疗 1 个月后皮肤排异反应完全缓解。1 例停药后肝脏排异反应进展,继续芦可替尼治疗两个月后肝脏排异反应达到部分缓解。其余受者停药后一般情况良好,未见 GVHD 症状反复。

讨 论

移植物抗宿主病目前仍然是异基因造血干细胞移植及供者淋巴细胞输注后的严重并发症之一,近年来随着二线治疗方法的逐渐应用,GVHD 受者的疗效和生存情况也有所改善,但不能达到让人满意的

表 3 38 例研究对象的 GVHD 分型及治疗结局

预处理方案	GVHD 累及部位	GVHD 预防	基础抗 GVHD 药物	不良反应	GVHD 结局/总结局	
急性 GVHD II 度 (10 例)	非清髓性 FBA(1 例)/BCUY(9 例)	皮肤/肠道	CsA + 短程 MTX (1 例)/ATG + CsA + MMF + 短程 MTX(9 例)	GC、CsA、PLT 下降 (1 例) FK506、MMF 例	8 例完全缓解,2 例部分缓解/1 例停药后排异进展,1 例 ALL 复发死亡,其余均存活	
急性 GVHD III 度(9 例)	BCUY	皮肤/肝 脏/肠道	CsA + 短程 MTX (3 例)/ATG + CsA + MMF + 短程 MTX(6 例)	GC、CsA、PLT 下降 (1 例) FK506、MMF 例	7 例完全缓解,1 例部分缓解,1 例无效/1 例停药后排异进展,1 例 CMV 感染死亡,其余均存活	
慢性局限型 GVHD(12 例)	BCUY	皮肤/肝脏/肺部/口腔/关节	CsA + 短程 MTX (5 例)/ATG + CsA + MMF + 短程 MTX(7 例)	GC、CsA、FK506、MMF	NE、PLT 下降 (1 例)/HB 下降(1 例)	10 例完全缓解,1 例部分缓解,1 例无效/1 例停药后排异进展。所有受者均存活。
慢性广泛型 GVHD(7 例)	BCUY	皮肤/口腔/眼睛/肝脏/肺部	CsA + 短程 MTX 2 例/ATG + CsA + MMF + 短程 MTX 5 例	GC、CsA、NE 下降及胃肠道反应(1 例)	FK506、MMF	2 例完全缓解,3 例部分缓解,1 例无效/所有受者均存活。

注:CsA:环孢素;MTX:甲氨蝶呤;MMF:霉酚酸酯;ATG:抗胸腺免疫球蛋白;GC:糖皮质激素;FK506:普乐可复;PLT:血小板;NE:中性粒细胞;CMV:巨细胞病毒

的疗效。芦可替尼自 2014 年被批准用于治疗中高危及原发性骨髓纤维化后, Teshima^[3] 发现芦可替尼可通过抑制 JAK1/2 信号传导, 阻断 T 淋巴细胞表达酪氨酸激酶-信号转导子和转录激活子 JAK-STAT 途径, 进而抑制供者 T 淋巴细胞扩增和炎性细胞因子生成, 促进调节性 T 淋巴细胞分化, 降低 GVHD 反应, 有效控制 GVHD。

本研究结果显示 JAK1/2 抑制剂芦可替尼为非常有效的二线治疗方法, 总体有效率为 92.2%, 在急性和慢性 GVHD 受者中都取得了良好疗效。以往回顾性研究也表现了良好的治疗反应, 欧美 19 家研究中心^[4] 的 95 例激素抵抗性 GVHD (SR-GVHD) 受者经芦可替尼治疗后的随访结果显示 aGVHD 受者的缓解率为 81.5%, 6 个月存活率为 79% (67.3%~90.7%), cGVHD 受者的缓解率为 85.4%, 6 个月存活率为 97.4% (92.3%~100%)。同时芦可替尼治疗缓解 GVHD 复发率低, aGVHD 的复发率为 6.8%; cGVHD 的复发率为 5.7%。但不同研究采用的给药剂量, 纳入研究对象的疾病状态、年龄、一般情况、给药时间不同, 总体有效率存在较大的差异。本研究给药时间距离 GVHD 发生较短, 同时为避免 GVHD 反跳, 未予减停原免疫抑制剂, 故芦可替尼治疗易达到快速控制, 减轻受者痛苦, 减少后续糖皮质激素使用剂量。在本研究中仅有 3 例受者停药后排斥反应进展, 复发率为 8.5%。

据报道, 国外一般采用芦可替尼 10~20 mg/d, 或者起始剂量 10 mg/d 后加量至 20 mg/d, 在此剂量下急性和慢性 GVHD 受者中分别有 33.3% 和 14.6% 出现 CMV 再激活^[4], 与其他二线治疗报道的 GVHD 受者巨细胞病毒再激活率相当^[5]。故我们采用较国外更小剂量的治疗量, 既避免大剂量(骨髓增殖性肿瘤治疗剂量, 30~40 mg/d)引起的药物不良事件, 也降低了经济成本。药物剂量不需作调整, 不良反应亦无进展。综上考虑, 小剂量芦可替尼治疗 GVHD 毒副作用较小。

在不同靶器官损害的治疗反应上, 我们发现芦可替尼对皮肤、肠道、肝脏、口腔、肺部、关节均达到有效控制, 对眼睛的治疗作用有限, 仅能达到部分缓解, 这部分受者仍遗留眼睛干涩、瘙痒、分泌物多等问题。皮肤 GVHD 受者如表现为皮疹、脱屑、红斑等, 芦可替尼作用明显, 但若表现为硬皮症, 则无显著效果。肠道 GVHD 受者通常表现为严重腹泻等

消化道症状, 口服药物的生物利用度偏低, 但仍取得了一定疗效。此外, 我们观察到肺部 GVHD 的治疗反应性良好, 对于当下高致死率的肺部 GVHD^[6] 来说, 拓宽了临床医生的药物选择范围。在相同靶器官的治疗反应上, aGVHD 和 cGVHD 基本相仿, 在口腔排斥反应受者中则表现出了一定差异, 口腔 cGVHD 对芦可替尼治疗应答弱于 aGVHD, 由于样本量有限, 不足以进行统计学分析得出结论。

综上所述, 小剂量芦可替尼治疗急、慢性 GVHD 受者疗效和耐受均较好。本研究为回顾性分析, 样本量小, 存在一定的回忆偏倚, 随访时间较短, 需要进一步的随访观察。芦可替尼作为新型的 GVHD 二线药物, 其对正常免疫功能的影响及更长期并发症的发生情况仍需评估, 最佳剂量和药物持续时间也尚无报道, 考虑到口服方便以及安全性和有效性, 芦可替尼为急慢性 GVHD 提供了一种新的可选择的治疗方案, 需要对照多中心前瞻性试验中进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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.
- [2] Betts BC, Bastian D, Jamsawat S, Nguyen H, Heinrichs JL, Wu Y, et al. Targeting JAK2 reduces GVHD and xenograft rejection through regulation of T cell differentiation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2018; 115(7): 218492317744902. DOI: 10.1073/pnas.1712452115.
- [3] Teshima T. JAK inhibitors; a home run for GVHD patients? [J]. Blood. 2014; 123(24): 3691-3693. Epub 2014/06/14. DOI: 10.1182/blood-2014-04-570325.
- [4] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey[J]. Leukemia. 2015; 29(10): 2062-8. Epub 2015/08/01. DOI: 10.1038/leu.2015.212.
- [5] Guglieri-Lopez, B., Perez-Pitarch, A., Garcia-Cadenas, I., Gimenez, E., Barba, P., & Rabella, N., et al. Effect of sirolimus exposure on the need for pre-emptive antiviral therapy for cmv infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biology of Blood and Marrow Transplantation. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.01.012.
- [6] Broglie L, Fretham C, Al-Seraihy A, George B, Kurtzberg J, Loren A, et al. Pulmonary Complications in Pediatric and Adolescent Patients Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Oct; 25(10): 2024-2030. Epub 2019 Jun 12. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.06.004.

(收稿日期: 2019-2-7)