

JAK2於骨髓增生性腫瘤的 基因診斷與治療之最新發展

賴冠如¹、張正雄¹

¹財團法人彰化基督教醫院內科部血液腫瘤科，彰化，台灣

摘要

骨髓增生性腫瘤 (Myeloproliferative Neoplasm; MPN) 在2002年以前世界衛生組織 (WHO) 稱之為慢性骨髓增生性疾病 (Chronic Myeloproliferative Diseases; CMPDs)。這是一群具有類似臨床表現的單株性造血幹細胞疾病總稱。依據2008年世界衛生組織的分類 (WHO classification of tumour)，骨髓增生性腫瘤主要可分為：慢性骨髓性白血病 (Chronic Myelogenous Leukaemia; CML)、本態性血小板增多症 (Essential Thrombocythemia; ET)、真性紅血球增生症 (Polycythaemia Vera; PV)、原發性骨髓纖維化 (Primary Myelofibrosis; PMF) 等疾病。因為2005年詹納斯氏激酶2基因突變 (Janus Kinase 2 mutation; JAK2 mutation) 的發現，接著開始有許多種JAK2抑制劑 (JAK2 inhibitor)，依著過去標靶藥物於慢性骨髓性白血病治療研究的模式進行臨床試驗，雖然目前得到的結果不如原先預期，但是其中幾種藥物於原發性骨髓纖維化已顯示初步療效，我們將於文中一一做介紹，因為它們未來可能是此病中高度危險組的主要治療方法，也可能改變過去的治療原則，真正走向根據預後評估系統與分子生物檢驗所做的個別化醫療。(生醫2011;4(2):91-99)

關鍵字：骨髓增生性腫瘤 (Myeloproliferative Neoplasm; MPN)、本態性血小板增多症 (Essential Thrombocythemia; ET)、真性紅血球增生症 (Polycythaemia Vera; PV)、原發性骨髓纖維化 (Primary Myelofibrosis; PMF)、詹納斯氏激酶2基因突變 (Janus Kinase 2 mutation; JAK2 mutation)、JAK2抑制劑 (JAK2 inhibitor)

骨髓增生性腫瘤簡介

骨髓增生性腫瘤 (Myeloproliferative Neoplasm; MPN) 在2002年以前世界衛生組織 (WHO) 稱之為慢性骨髓增生性疾病 (Chronic Myeloproliferative

Diseases; CMPDs)。這是一群具有類似臨床表現的單株性造血幹細胞疾病總稱。這些疾病主要表現一種或多種骨髓系列細胞 (myeloid lineage) 的大量增生¹，包括顆粒性細胞 (granulocyte)，紅血球細胞 (erythroid) 和巨核細胞 (megakaryocyte)。相

通訊作者：張正雄 醫師

電話：886-4-7238-595 ext 5791

傳真：886-4-7200-931

地址：500 彰化縣彰化市南校街135號 財團法人彰化基督教醫院 內科部血液腫瘤科

E-mail：15120@cch.org.tw

較於骨髓增生不良疾病（Myelodysplastic disorder; MDS），是因無效性造血而造成周邊血球細胞減少。骨髓增生性腫瘤則是有效性造血及成熟，結果常會造成各種血球細胞（包括紅血球、白血球和血小板）的增加。

依據2008年世界衛生組織的分類（WHO classification of tumour），骨髓增生性腫瘤主要可分為：慢性骨髓性白血病（Chronic Myelogenous Leukaemia; CML）、本態性血小板增多症（Essential Thrombocythemia; ET）、真性紅血球增生症（Polycythaemia Vera; PV）、原發性骨髓纖維化（Primary Myelofibrosis; PMF）、慢性嗜中性球性白血病（Chronic Neutrophilic Leukaemia）、巨球細胞增多症（Mastocytosis）、慢性嗜伊紅球性白血病（Chronic Eosinophilic Leukaemia）等疾病²。這些疾病的臨床表現有相似之處，例如血球增生、骨髓外造血症狀、肝脾腫大、以及容易產生血栓等等³。近年來由於分子生物學的進步，增加了我們對這些疾病致病機制的瞭解，也因而大大改變了骨髓增生性腫瘤的診斷及治療方針。

於1960年代，慢性骨髓性白血病被發現和所謂的費城染色體（Philadelphia chromosome）有關，而致癌基因：BCR-ABL-1也隨之發現並成功地發展出對抗此一致癌基因的標靶藥物-基立克（Glivec），從十多年前開始被運用於全球病患中，並且達到了令人鼓舞的治療成果。在美國血液病學會（American Society of Hematology; ASH）2009年年會發表了第一線使用基立克在慢性骨髓性白血病病人的長期治療追蹤報告，結果顯示只有7%的病人因慢性骨髓性白血病惡化或是相關併發症而死亡。這樣卓越的治療成效，鼓舞了科學家們，針對其他的骨髓增生性疾病，尋找相

似的治療模式，期望能找到致病基因並從而發展出相對的標靶藥物。

JAK2與MPN的致病機制

在2005年，有四篇著名的期刊雜誌（包括NEJM、Lancet、Nature、Cancer cells）同時報導，真性紅血球增生病中有相當比例的病人帶有詹納斯氏激酶2（Janus Kinase 2; JAK2）的突變⁴⁻⁷。隨後在其他骨髓增生性腫瘤中也發現了此現象。

這個突變主要是發生在JAK2的第14個外顯子（exon）上，其第1849個核苷酸序列由原本的G轉為T（1849 G>T），造成V617F，亦即第617位置上的胺基酸由纈胺酸（valine; Val; V）轉變為苯丙胺酸（phenylalanine; Phe; F），而此一點突變（point mutation）也造成了JAK2之作用加強⁸。目前研究顯示超過95%的真性紅血球增生症病患及50%~60%的本態性血小板增多症或原發性骨髓纖維化病患帶有此突變⁹，直接暗示了此一基因變異和此類疾病有相當大的關連性。

JAK2屬於Janus家族（包括JAKs 1-3和Tyk2等）的一員，除了JAK3只存在造血細胞中之外，其他成員在所有細胞中均可被發現。它是一個位在細胞質內帶有酪氨酸激酶（Tyrosine kinase）功能的蛋白醱素。必須結合於特定的接受器才能發生作用，例如：紅血球生成素接受器（EPO receptor）、血小板生成素接受器（TPO receptor）等。而當JAK2和接受器的結合受到特定激素（如：EPO、TPO）等的刺激時，即啟動此一開關，藉由磷酸化的過程來活化下游的訊號傳遞物質（如STAT等）。而被活化的STAT會兩兩結合在一起，並且進入細胞核中來影響細胞的生長^{10,11}。

正常情況下的JAK2和接受器均須有特定的激素刺激，才能活化並開啟下游訊息傳遞的功能，若是一個擁有JAK2突變（JAK2 V617F）的骨髓細胞，此一細胞變成不須特定激素刺激（例如EPO或TPO），也能不斷地活化下游基因，因此造成骨髓造血細胞不斷增生。用基因轉殖技術把此一突變基因植入老鼠的骨髓造血細胞內，可發現老鼠會有骨髓細胞增生的情形出現，如紅血球增生、白血球增生、脾腫大等。正類似人類骨髓增生性腫瘤的情形，由此而知，JAK2突變和骨髓增生疾病的產生有相當大關係，至於為何同樣是JAK2 V617F的突變，會有本態性血小板增多症、真性紅血球增生症、原發性骨髓纖維化等不同疾病的表現，以及JAK2突變是否會影響到此類疾病轉為急性白血病的機率，或者跟此類疾病產生動靜脈血栓的危險性相關與否？則是未來值得研究及探討之處。

骨髓纖維化的臨床表現診斷及預後

骨髓纖維化是骨髓增生疾病中造成最多併發症及死亡的一種，它的組織學特色是骨髓有不同程度的纖維化，在週邊血液可以發現淚滴狀的紅血球（teardrop red cells）以及紅白血球病（leukoerythroblastosis）。而臨床特色是骨髓外的造血、脾腫大、貧血等等。至於骨髓產生纖維化的原因，目前是認為由於骨髓內某些造血細胞進行不正常的增生，在增生的過程中這些細胞釋放出數種細胞激素（cytokine）以及生長激素，導致骨髓產生纖維化的變化，雖然我們對此疾病的致病機轉越來越了解，然而目前並沒有一個特定的標記可以用來確定診斷，診斷的依據主要還是得排除其他疾病的可能性。

2008年世界衛生組織在原發性骨髓纖維化的診斷標準做了修正¹²，確立診斷至少須符合三項主要及兩項次要診斷標準，其中三項主要標準指的是：（1）骨髓出現纖維化合併存在非典型巨核細胞（megakaryocyte）或是骨髓細胞密度增加但不伴隨纖維化；（2）必須排除其他骨髓增生性腫瘤的可能性；（3）具JAK2及其他單株的基因標記（例如MPLW515K/L）的突變。至於次要診斷標準則包括：（1）出現不正常週邊血液相的紅白血球病（2）乳酸脫氫酶（lactate dehydrogenase; LDH）增加（3）貧血（4）脾臟腫大。這也是第一次JAK2被放入診斷標準中。

根據過去的研究和統計，此疾病在西方國家的發生率約為0.4-0.7/十萬人，主要是發生在老年人身上，但有約1/5（22%）的病人發病年齡是在55歲或是更早。病人常常因為無效造血及髓外造血而產生許多問題，例如周邊血球低下，高代謝症候群（hypercatabolic symptoms）引起的發燒、盜汗、疲倦和體重減輕，脾臟腫大伴隨的疼痛不適，甚至脾臟梗塞或破裂，以及門脈高壓併發食道靜脈瘤出血及腹水及易栓塞等問題。另外，病人轉化成急性白血病的危險性也比正常人增加。在過去，由於骨髓纖維化病人的臨床表現差異很大，有的症狀輕微或是沒有明顯症狀的病人甚至能存活十五年以上。而那些轉化為急性白血病的病人，存活則少於二個月。過去我們對於骨髓纖維化的治療方式，從最保守的定期檢查周邊血液相到積極的給予異體幹細胞移植，主要是根據預後評估系統，因此對病人不良預後的正確評估攸關著正確治療方式的選擇。

临床上我們常使用的預後評估系統是IPSS評分¹³（如表一），包括以下五個不良預後分子：（1）

年齡>65歲；(2) 全身症狀(診斷前1年內體重減輕>10%或不能解釋的發熱或明顯盜汗，持續>1個月)；(3) Hb<10 g/dL；(4) WBC>25×10⁹/L；(5) 週邊血原始細胞≥1%；各種1分，分為4組：低風險組(low risk)：0分，中位生存期135個月；中度風險-1組(intermediate-1)：1分，中位生存期95個月；中度風險-2組(intermediate-2)：2分，中位生存期48個月；高風險組(high risk)：≥3分，中位生存期27個月。

另外還有DIPSS plus評分¹⁴，包括了IPSS評分項目之外的三個獨立預後因素，包括：(1) 不利的染色體核型：複雜核型或包括+8、-7/7q-、i(17q)、-5/5q-、12p-、inv(3)或11q23重組(rearrangement)的染色體異常；(2) 輸注紅血球的必要性；(3) 血小板減少的程度<100×10⁹/L。

由於此疾病的臨床表現多樣化，預後不同，目前僅有少部份的病人適合進行骨髓移植達到治癒疾病的目標，大部份病人治療的目標為症狀的控制與併發症的處理，故根據不同病人本身病情的嚴重程度，與不良預後因子的有無，來訂定適合個人的治療計畫是非常重要的。

雖然截至目前的治療方式除了異體幹細胞移植之外，沒有一種治療可以完全治癒且延長病人的存活。而異體幹細胞移植的風險又大，將移植所造成的死亡及併發症考慮在內，整體的效益很難評估。因此目前治療時會根據不同的症狀嚴重程度及預後因子，選擇給予觀察、症狀治療、化學治療、免疫調節藥物，並選擇適當的病人進行異體幹細胞移植。

表一、IPSS評分及DIPSS plus評分兩個預後系統的項目

| 項目 | IPSS | DIPSS-Plus |
|----------------------------|------|------------|
| 年齡>65歲 | ✓ | ✓ |
| 全身症狀 | ✓ | ✓ |
| 血紅素<10g/dL | ✓ | ✓ |
| 白血球>25×10 ⁹ /L | ✓ | ✓ |
| 芽細胞≥1% | ✓ | ✓ |
| 血小板<100×10 ⁹ /L | | ✓ |
| 輸注紅血球的必要性 | | ✓ |
| 不利的染色體核型 | | ✓ |

骨髓纖維化的治療

傳統上我們使用的治療有以下幾種：

(一)、Hydroxyurea¹⁵

是骨髓纖維化的首選藥物，用來控制骨髓的過度增生，包括白血球增多症、血小板增多症或進行性脾腫大，此藥物也被應用在其他的骨髓增生性疾病包括本態性血小板增多症、真性紅血球增生症等等。另外有一項研究顯示，具有JAK2 V617F突變的病人使用Hydroxyurea比沒有突變的病人有效。其他作用類似但效果較差的用藥包括Busulfan、Melphalan。

(二)、雄性激素製劑和皮質類固醇¹⁶

雄性激素製劑(Fluoxymesterone 10毫克每天兩次)和皮質類固醇(Prednisone 30毫克/天)可改善部分患者貧血。通常是經過一個月左右的治療，再慢慢減少類固醇的用量。另外由於雄激素會造成前列腺癌與增生，而類固醇會造成肝炎病毒於細胞內活化影響肝功能，所以接受此種治療前，對男性應進行前列

腺癌篩檢。並在治療時病患應定期監測肝功能，根據過去的統計研究大約有三分之一的病患對此治療有反應（30-60%）。

(三)、Thalidomide¹⁷

屬於免疫調節和血管生成抑制劑的Thalidomide（賽得）被用來治療脾腫大、細胞減少和全身症狀。小劑量Thalidomide合併類固醇（Prednisolone）使67%患者貧血改善，75%患者血小板數量改善，33%脾臟縮小。另外有研究顯示，Thalidomide聯合干擾素（Interferon）治療，可明顯降低原發性骨髓纖維化患者血清血管內皮生長因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）水平。但Thalidomide的臨床應用受限於神經毒性，往往無法長期使用。

(四)、脾臟切除¹⁸

幾乎所有的骨髓纖維化病人都有脾腫大的症狀，而手術切除脾臟可以改善某些症狀包括反覆發作的疼痛、脾梗塞、依賴性輸血、頑固性血小板減少或門靜脈高壓症。但沒有證據顯示脾臟切除術可改善存活。手術相關死亡率約為9%，主要的死亡原因是感染，心臟或血栓事件，出血和白血病轉化（發生率在百分之11至16），有高達25%的患者術後出現嚴重肝腫大和血小板增多。脾臟放射治療用於不能進行脾臟切除者，但是療效差。

直到2010年為止，除了異體幹細胞移植，還沒有任何一種治療符合美國國家食品管理局認證可改善骨髓纖維化的自然病史。但隨著我們對致病機制的瞭解，慢慢有一些新藥包括JAK2抑制劑，免疫調節劑（Immunomodulatory drug, IMiD）包括Lenalidomide、

Pomalidomide被開發並在近幾年陸續進入臨床試驗。

骨髓纖維化的新藥臨床試驗

(一)、JAK2抑制劑

在JAK2 V617F基因發現後，科學家們對於尋找針對此基因的標靶藥物產生興趣，兩年後（2007年）開始有了第一個JAK2抑制劑，目前有正在進行臨床試驗的如下表（表二）：

表二、正在進行臨床試驗的JAK2抑制劑

| 藥物 | 病患數 | 臨床試驗期別 | 引用文獻 |
|-------------------------------|-----|--------|------|
| Ruxolitinib (INCB018424) | 628 | 3 | 未發表 |
| TG10134824 | 59 | 1 | 19 |
| CYT387 | 36 | 1/2 | 20 |
| Lestaurtinib (CEP-701) | 22 | 2 | 21 |
| SB1518 | 31 | 1/2 | 22 |

(a) INCB018424 (Ruxolitinib)²³

研究最多的藥物是INCB018424，已在美國及歐洲作第三期臨床試驗。它是一種口服的JAK1和JAK2抑制劑，並同時對Tyk2有中等強度的抑制，也對JAK3有強烈選擇性。INCB018424會抑制從真性紅血球增生症病人身上分離出來的，帶有CD34+的造血幹細胞株的複製。但對正常人的造血幹細胞株的複製抑制較少。另外在老鼠的實驗上發現，INCB018424可以縮小脾臟並延長生存。這樣的治療同時可以減低發炎相關的細胞激素包括血中白血球間質-6（interleukin-6; IL-6）跟腫瘤壞死因子 α （tumor necrosis factor- α ; TNF- α ），而這兩個細胞激素已有研

究指出跟骨髓纖維化的致病機轉相關。從2007年下半年進入早期臨床試驗的研究發現，骨髓纖維化患者使用INCB018424治療後脾腫大顯著縮小、全身症狀和體重明顯改善。骨髓纖維化程度在治療3-6個月後輕微減低。

根據Verstovsek S等科學家發表的第二期臨床研究結果顯示，在155個病人中，35%使用10毫克每天兩次、或50毫克每天一次劑量，和59%使用25毫克每天兩次劑量治療的脾腫大患者脾臟縮小一半以上，脾臟多在治療的第一個月內迅速縮小，此後緩慢縮小，脾臟持續縮小時間和持續用藥時間有關。此治療方法的耐受性良好，主要毒性是劑量相關的可逆性血小板減少，在使用劑量10毫克每天兩次、50毫克每天一次劑量和25毫克每天兩次時，發生率分別為0%、18%和32%。病人同時也能獲得其他症狀的改善，包括不同次族群的骨髓纖維化病人（原發性骨髓纖維化或次發於紅血球增生症，血小板過多症或真性紅血球增生症）及不同JAK2基因突變狀態的病人，都能得到不等程度的治療效果。副作用包括腸胃不適、盜汗、發燒等等。其中，血中白血球間質（interleukin; IL）的減低可以解釋部分跟JAK2基因無關的藥物療效。這群病人的平均治療時間是14.7個月而當中115個病人仍在持續使用此藥物中。藥物的主要血液學副作用為貧血及血小板降低，其中，血小板降低是藥物劑量相對性的副作用（Dose-limiting toxicity）。這些主要都是因為藥物抑制了其他正常造血而產生的，另外，突然停止此藥物使用也會造成血球數反彈上升的現象。目前有兩個第三期的臨床研究正在進行，COMFORT-I在美國、加拿大和澳洲，而COMFORT-II在歐洲，比較INCB018424跟安慰劑及支持性療法的差異。

(b) TG10134824²⁴

TG10134824選擇性地抑制存在V617F、MPLW515K或JAK2外顯子12突變的造血細胞的生長，跟INCB018424有類似的效果，可以改善脾腫大及其他一些全身症狀，且對於JAK2 allele有更顯著的降低效果，在組織學上也可看到骨髓纖維化程度的改善，一項對15例骨髓纖維化患者的第一期臨床試驗結果證實TG101348耐受力好，能明顯縮小脾臟。其副作用除了貧血之外還包括腸胃不適。

(二)、哺乳類動物雷帕黴素標靶蛋白（mammalian target of rapamycin; mTOR）抑制劑

有一些藉著抑制細胞和血管增生的訊息傳導藥物也被試著用來治療骨髓纖維化如Imatinib（基立克）、Tipifarnib、Sunitinib（紓癌特）、PTK787，反應似乎很有限。倒是在PI3K/Akt/mTOR路徑的抑制上有令人興奮的發現，Akt是一種絲氨酸/蘇氨酸激酶（serine/threonine kinase），並且已知是JAK2訊息傳導路徑的下游產物，有一種mTOR抑制劑：癌伏妥（everolimus; RAD001），可以抑制具有JAK2 V617F突變的細胞株增生，並造成細胞週期停滯的效果，一項第二期的臨床試驗顯示，16個病人經過癌伏妥治療1-2月後，包括脾腫大、白血球增加和其他全身性症狀皆有改善²⁵。

(三)、免疫調節劑（Immunomodulatory drug, IMiD）

(1) 來那度胺（Lenalidomide）²⁶

來那度胺是一種Thalidomide的衍生物，來那度胺治療貧血和脾腫大的反應率約20%-30%。來那度胺對於存在del(5q)染色體異常患者有更好、更持久的效應，目前被認為有此染色體異常患者的首選藥物。兩個第二期的臨床試驗評估在68個骨髓纖維化的病人療效，貧血的反應率22%，脾腫大33%，血小板缺乏50%及其他代謝症狀40%。另一個第二期的臨床試驗顯示於40個骨髓纖維化病人的療效，包括貧血的反應率30%，脾腫大42%，所有具有JAK2突變與具藥物反應者，皆可觀察到JAK2突變減少的現象，而這些人中，有11/12的病人可觀察到骨髓當中纖維化的程度有改善，然而因為其明顯的骨髓抑制副作用而限制了其實用性。

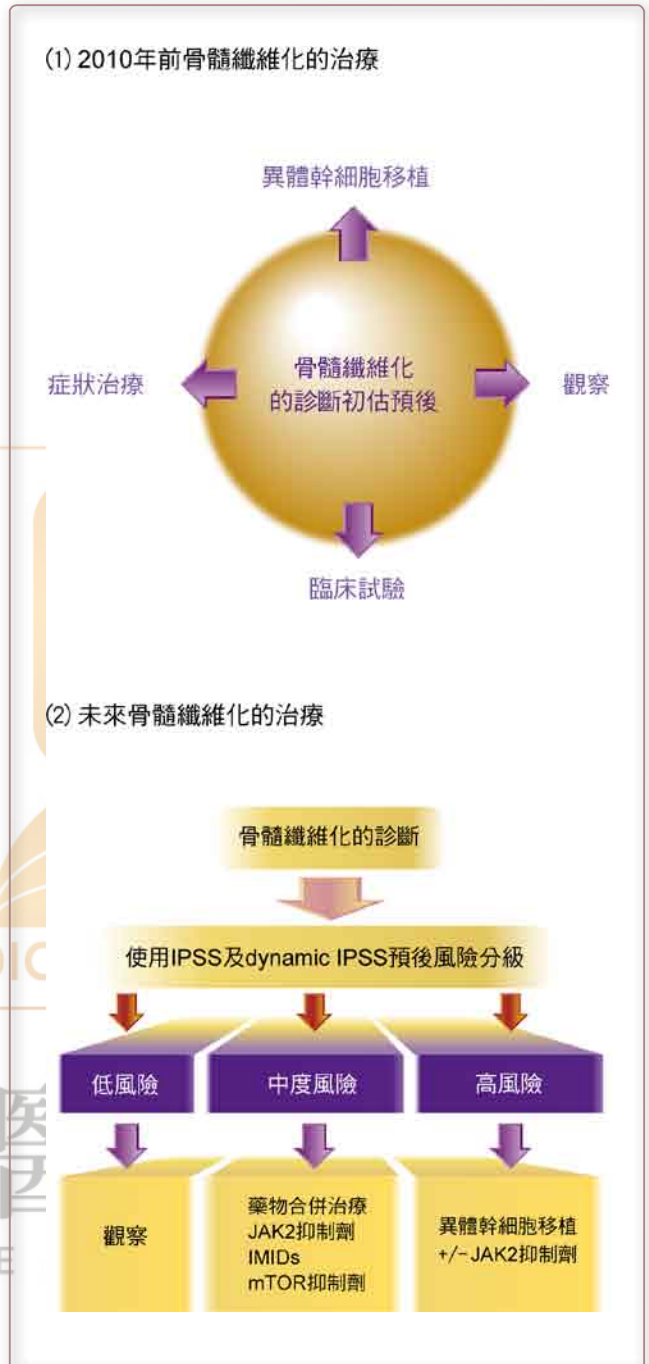
(2) Pomalidomide²⁷

另外一種Thalidomide的類似物Pomalidomide，在一個大型第二期的臨床試驗裡，顯示其可以改善骨髓纖維化病人的貧血。同時在相對低（0.5 mg）的劑量下，也能減少輸血的依賴性。目前正在進行改善骨髓纖維化病患貧血的第三期臨床試驗。

未來方向

相較於過去標靶治療藥物對於慢性骨髓性白血病的成功經驗，JAK2抑制劑對於骨髓纖維化病患的療效可以說是不如預期。也因為這些不是全面性的臨床療效，讓骨髓纖維化的治療方向，於新藥的運用，更指向個人化的重要。隨著可使用藥物的增加，如何運用預後系統區隔不同預後的病患，來選擇不同的治療方案，包括如何併用已知的不同類藥物，何時機進入骨髓移植？應是未來治療骨髓纖維化的重要方向。

(圖一)²⁸



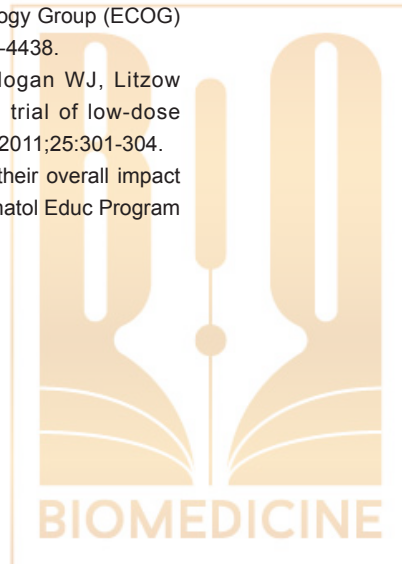
圖一、骨髓纖維化治療方向的改變：

(1) 2010年之前因新藥的臨床試驗結果不明朗，所以都是根據病況選擇不同的治療方案；(2) 未來因為對JAK2突變的了解與新藥臨床試驗的成功療效，將能利用預後評估系統進行個別化的診療，於高風險組使用JAK2抑制劑。（彩圖詳見本刊網頁）

引用文獻

- McCulloch EA. Stem cell renewal and determination during clonal expansion in normal and leukaemic haemopoiesis. *Cell Prolif* 1993;26:399-425.
- Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. *Cancer* 2009;115:3842-3847.
- Johansson P, Kutti J, Andréasson B, Safai-Kutti S, Vilén L, Wedel H, Ridell B. Trends in the incidence of chronic Philadelphia chromosome negative (Ph-) myeloproliferative disorders in the city of Göteborg, Sweden, during 1983-99. *J Intern Med* 2004;256:161-165.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, Vassiliou GS, Bench AJ, Boyd EM, Curtin N, Scott MA, Erber WN, Green AR; Cancer Genome Project. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-1061.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-1790.
- James C, Ugo V, Le Couédic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-1148.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, Boggon TJ, Wlodarska I, Clark JJ, Moore S, Adelsperger J, Koo S, Lee JC, Gabriel S, Mercher T, D'Andrea A, Fröhling S, Döhner K, Marynen P, Vandenberghe P, Mesa RA, Tefferi A, Griffin JD, Eck MJ, Sellers WR, Meyerson M, Golub TR, Lee SJ, Gilliland DG. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer cell* 2005;7:387-397.
- Ihle JN. Cytokine receptor signalling. *Nature* 1995;377:591-594.
- Lieu CH, Wu HS, Hon YC, Tsai WH, Yang CF, Wang CC, Lin YC, Shih CH, Hsu HC. Prevalence of the JAK2-V617F mutation in Taiwanese patients with chronic myeloproliferative disorders. *Intern Med J* 2008;38:422-426.
- 吳懿峰、沈銘鏡、張正雄。骨髓增生性疾病的基因學與臨床探討。 *生物醫學* 2008;1:190-197。
- Jatiani SS, Baker SJ, Silverman LR, Reddy EP. JAK/STAT Pathways in Cytokine Signaling and Myeloproliferative Disorders: Approaches for Targeted Therapies. *Genes Cancer* 2010;1:979-993.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Press, 2008:44.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113:2895-2901.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397.
- Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005;128:583-592.
- Brubaker LH, Brière J, Laszlo J, Kraut E, Landaw SA, Peterson P, Goldberg J, Donovan P. Treatment of anemia in myeloproliferative disorders: a randomized study of fluoxymesterone v transfusions only. *Arch Intern Med* 1982;142:1533-1537.
- Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-2541.
- Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood* 2000;95:2226-2233.
- Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, Cortes JE, Talpaz M, Stone RM, Silverman MH, Gilliland DG, Shorr J, Tefferi A. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2011;29:789-796.
- Pardanani A, George G, Lasho T, Hogan WJ, Litzow MR, Begna K, Hanson CA, Fida R, Burns C, Smith GD, Tefferi A. A phase I/II study of CYT387, an oral JAK-1/2 inhibitor, in myelofibrosis: significant response rates in anemia, splenomegaly, and constitutional symptoms. *ASH Annu Meet* 2010. (Abstract 460)
- Santos FP, Kantarjian HM, Jain N, Manshouri T, Thomas DA, Garcia-Manero G, Kennedy D, Estrov Z, Cortes J, Verstovsek S. Phase 2 study of CEP-701, an orally available JAK2 inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis. *Blood* 2010;115:1131-1136.
- Verstovsek S, Odenike O, Scott B, Estrov Z, Cortes J, Thomas DA, Wood J, Ethirajulu K, Lowe A, Zhu HJ, Kantarjian H, Deeg HJ. Phase I dose-escalation trial of SB1518, a novel JAK2/FLT3 inhibitor, in acute and chronic myeloid diseases, including primary or post-essential thrombocythemia/polycythemia vera myelofibrosis. *ASH Annu Meet* 2009. (Abstract 3905)
- Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, Pardanani AD, Cortes-Franco J, Thomas DA, Estrov Z, Fridman JS, Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K, Levy R, Tefferi A. Safety and

- efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:1117-1127.
24. Pardanani A, Vannucchi AM, Passamonti F, Cervantes F, Barbui T, Tefferi A. JAK inhibitor therapy for myelofibrosis: critical assessment of value and limitations. *Leukemia* 2011;25:218-225.
25. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Lupo L, Finazzi MC, Tozzi L, Biamonte F, Masciulli A, Susini MC, Pancrazzi A, Finazzi G, Paratore S, Marchioli R, Alberto B, Barbui T, Rambaldi A, and Barosi G. A Phase 1/2 Study of RAD001, a mTOR Inhibitor, In Patients with Myelofibrosis: Final Results. *ASH Annu Meet Abst* 2010;116:314.
26. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, Rowe JM, Tefferi A, Tallman MS. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* 2010;116:4436-4438.
27. Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, Hogan WJ, Litzow MR, McClure RF, Tefferi A. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. *Leukemia* 2011;25:301-304.
28. Mesa RA. Assessing new therapies and their overall impact in myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:115-121.



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL

JAK2於骨髓增生性腫瘤的基因診斷與治療之最新發展

田蕙芬（台大醫學院內科教授兼台大醫院內科部主治醫師）

自從2005年JAK2基因突變被報告存在於許多骨髓增生性腫瘤（Myeloproliferative Neoplasm; MPN）患者的造血細胞後，JAK2這個酪氨酸激酶（tyrosine kinase）即被寄望成為一個治療的標靶，目前已有幾個JAK2抑制劑被製造出來，也已完成或正在進行對骨髓纖維化病人的臨床試驗。賴醫師及張醫師這篇文章即在介紹MPN病人JAK2基因的突變，並著重在MPN中骨髓纖維化病人以JAK2抑制劑治療的現況。

相對於酪氨酸激酶抑制劑基立克（Glivec, imatinib）在慢性骨髓性白血病（Chronic Myelogenous Leukaemia; CML）突破性的治療效果，JAK2抑制劑顯得遜色許多；截至目前為止，JAK2抑制劑，包括INCB018424、CYT387（此二者為JAK1/2抑制劑）及TG101348等，雖可改善骨髓纖維化病患的脾臟腫大（反應率約40%），及體質性症狀，如夜間盜汗、皮癢、腹痛、疲倦等（反應率約50%），但均無法使疾病得到完全或部分緩解；停藥後，脾腫大及體質性症狀會再度復發。副作用為胃腸不適，有些有貧血及血小板低下的副作用。為何JAK2抑制劑對骨髓纖維化無法像基立克對CML有那麼好的效果？可能的原因在於MPN不像CML慢性期那樣致病的基因變異很清楚，單純是BCR/ABL異常之融合基因所引起，MPN的致病基因變異尚不清楚，雖然大部分病人有JAK2基因的突變，但這個突變似乎並不是MPN發病的起始原因。很多MPN病人往往還有其他基因突變，如ASXL1、IDH1/2、CBL、EZH2、TET2及DNMT3A等，因此JAK2抑制劑的效果不如預期就可以理解了。

JAK2抑制劑的臨床試驗目前多集中在骨髓纖維化的病患，對真性紅血球增生症（Polycythaemia Vera; PV）及本態性血小板增多症（Essential Thrombocythemia; ET）較少著墨，主要原因是PV及ET病人的病程非常久，平均存活為10至20年，甚至更長，大多數病人靠現有的治療方式即可控制疾病，僅少數病人（約30%）會發生次發性骨髓纖維化，更少的病人（約5%）會轉化為急性白血病。因此在新藥長期的安全性還不確定前，不太適當也不需要用到JAK2抑制劑，但原發或次發性骨髓纖維化病人的問題較多，目前亦無有效的治療方式，現有的JAK2抑制劑雖然無法改變疾病，但可改善骨髓纖維化病患的脾臟腫大及體質性症狀，對這種病人應有幫助。至於是否會改善病人的預後則尚不可知。