Клиническая онкогематология. 2016;9(3):279–86
ОНКО клиническая ГЕМАТОЛОГИЯ

Clinical oncohematology. 2016;9(3):279–86
ONCO clinical HEMATOLOGY

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелофиброзе

М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, В.В. Байков, И.М. Бархатов, Н.Н. Мамаев, С.Н. Бондаренко, А.Л. Алянский, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis

MV Barabanshchikova, EV Morozova, VV Baykov, IM Barkhatov, NN Mamaev, SN Bondarenko, AL Alyanskii, LS Zubarovskaya, BV Afanas'ev

R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation; Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) в настоящее время является единственным методом, позволяющим добиться излечения пациентов с миелофиброзом (МФ), особенно промежуточной и высокой группы риска. Цель исследования — провести ретроспективный анализ результатов аллоТГСК у пациентов с МФ.

Материалы и методы. В исследовании представлены результаты аллоТГСК у 11 пациентов с промежуточным-2 (n = 3) и высоким (n = 6) риском по динамической прогностической шкале DIPSSplus, проведенной в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2005 по 2015 г. Еще у 2 пациентов аллоТГСК выполнена в фазе трансформации в острый миелобластный лейкоз. Руксолитиниб до аллоТГСК получали 2 больных, 1 — до и после аллоТГСК. Медиана возраста составила 46 лет (диапазон 30–57 лет). Во всех случаях использовался режим кондиционирования сниженной интенсивности.

Результаты. Приживление трансплантата отмечено у 8 пациентов. У 72 % больных достигнута клинико-гематологическая ремиссия. Молекулярная ремиссия и уменьшение степени фиброза костного мозга подтверждены у 5 пациентов. Из 11 пациентов 5 ко времени подачи публикации оставались под наблюдением в ремиссии. Общая 2-летняя выживаемость составила 46 %.

Заключение. АллоТГСК — эффективный метод лечения больных МФ. Требуются дальнейшие исследования для определения оптимального времени выполнения аллоТГСК, а также роли ингибиторов Янус-киназ (JAK) в качестве пред- и посттрансплантационной терапии МФ.

Ключевые слова: миелофиброз, аллоТГСК, режим кондиционирования сниженной интенсивности, руксолитиниб.

ABSTRACT

Background & Aims. At present, the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only treatment option with curative potential in patients with myelofibrosis (MF), especially in intermediate and high risk categories. The aim of the study is to perform a retrospective analysis of allo-HSCT outcomes in MF patients.

Materials & Methods. Outcomes of allo-HSCT in 11 intermediate-2 (n = 3) and high (n = 6) risk patients (based on Dynamic International Prognostic Scoring Scale, DIPSSplus) performed in the R.M. Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Hematology and Transplantation over the period from 2005 till 2015 were analyzed in the study. Two more patients underwent allo-HSCT in MF blast phase. Two patients received ruxolitinib before allo-HSCT and 1 patient before and after allo-HSCT. Reduced intensity conditioning regimen was used in all cases.

Results. Primary engraftment was documented in 8 patients. 72 % of patients achieved complete hematological remission. Molecular remission and myelofibrosis regression were confirmed in 5 patients. 5 of 11 patients were still with remission and followed-up by the date of the paper submission. The overall two-year survival was 46 %.

Conclusion. Allo-HSCT is an effective treatment option for MF patients. Further trials are required to evaluate an optimal timing for allo-HSCT in MF patients and efficacy of Janus kinase (JAK) inhibitors as pre- and posttransplant therapy in MF.

Keywords: myelofibrosis, allo-HSCT, reduced intensity conditioning regimen, ruxolitinib.

© 2016 практическая медицина

Получено: 28 января 2016 г.
Принято в печать: 22 марта 2016 г.

Для переписки: Людмила Степановна Зубаровская, д-р мед. наук, профессор, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(812)338-62-64;
e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru

Для цитирования: Барабанщикова М.В., Морозова Е.В., Байков В.В. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелофиброзе. Клиническая онкогематология. 2016;9(3):279–86.
DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-279-286

Received: January 28, 2016
Accepted: March 22, 2016

For correspondence: Lyudmila Stepanovna Zubarovskaya, DSci, Professor, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(812)338-62-64; e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru

For citation: Barabanshchikova MV, Morozova EV, Baykov VV, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis. Clinical oncohematology. 2016;9(3):279–86 (In Russ).
DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-279-286

ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз (ПМФ) — хроническое миелопролиферативное заболевание, в основе патогенеза которого лежит клональная эволюция стволовой клетки, сопровождающаяся выделением большого количества цитокинов. Это приводит к формированию фиброза костного мозга, появлению экстрамедуллярных очагов кроветворения, в первую очередь в селезенке и печени. ПМФ наиболее часто наблюдается у пациентов старшей возрастной группы, медиана возраста ко времени постановки диагноза ПМФ составляет 65 лет, а группа больных моложе 50 лет не превышает 20 % [1]. Сходные клинические проявления и прогноз имеет миелофиброз (МФ), возникающий при других миелопролиферативных заболеваниях (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии), и называется постполицитемическим или посттромбоцитемическим миелофиброзом соответственно [2, 3].

МФ характеризуется разнообразием клинической картины, обусловленной анемией, тромбоцитопенией, т. е. признаками костно-мозговой недостаточности, а также конституциональными и связанными со спленомегалией и развитием портальной гипертензией симптомами. Продолжительность жизни больных варьирует от десятка до нескольких лет [1]. В связи с этим разработаны различные прогностические шкалы для оценки ожидаемой продолжительности жизни: Lille [4], International Prognostic Scoring System (IPSS) [1], Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) [5], DIPSSplus [6], Molecular International Prognostic Scoring System (MIPSS) [7], которые позволяют определить прогноз как в дебюте заболевания, так и на фоне проводимого лечения.

Открытие мутации в гене Янус-киназы *JAK2*V617F при МФ способствовало разработке новых таргетных препаратов — ингибиторов JAK, что значительно улучшило результаты терапии МФ [8]. По данным последних исследований, один из них — руксолитиниб, позволяет улучшить общую выживаемость больных МФ, уменьшить степень фиброза в костном мозге, но не приводит к излечению от заболевания [9]. В настоящее время единственным радикальным методом лечения больных МФ является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Она сопровождается исчезновением всех проявлений заболевания, достижением молекулярной, цитогенетической ремиссии, уменьшением степени фиброза в костном мозге. В то же время использование этого метода лечения ограничено риском трансплантационной летальности, пожилым возрастом пациентов, в некоторых случаях — отсутствием донора. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга (EBMT), при МФ аллоТГСК показана пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет, т. е. больным с промежуточным-2 и высоким риском. У данной категории больных потенциальный эффект от аллоТГСК выше, чем риск от лечения [10].

В последние годы результаты аллоТГСК у больных МФ значительно улучшились. Применение режимов сниженной (или редуцированной) интенсивности позволяет выполнять аллоТГСК у пожилых пациентов с предшествующим лечением. Кроме того, в настоящее время возрастает роль ингибиторов JAK2, применение которых рассматривается в качестве этапа предтрансплантационной терапии.

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ результатов аллоТГСК у пациентов с МФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2005 по 2015 г. аллоТГСК выполнена у 11 пациентов с МФ. Медиана возраста составила 46 лет (диапазон 30–57 лет). Из них 6 пациентов отнесены в группу высокого риска, 3 — промежуточного-2 по шкале DIPSSplus [6]. У 2 больных аллоТГСК выполнена в фазе трансформации в острый миелобластный лейкоз. У 5 пациентов выявлена мутация *JAK2*V617F, у 1 — мутация в гене кальретикулина (*CALR*). У 5 больных *JAK2*V617F не обнаружены, 1 пациент был *JAK2/MPL/CALR*-негативным. Медиана времени от постановки диагноза до аллоТГСК составила 4,1 года (диапазон 0,7–16,8 года). У всех 11 пациентов отмечалась выраженная спленомегалия на момент выполнения аллоТГСК (> 5 см ниже левой реберной дуги). Спленэктомия была выполнена 3 пациентам (2 — до трансплантации, 1 — после аллоТГСК). Руксолитиниб перед трансплантацией в течение 1, 4 и 6 мес. получали 3 пациента соответственно. Эффект у 2 пациентов расценен как стабилизация, у 1 — отмечено прогрессирование заболевания. У 7 больных аллоТГСК выполнена от совместимого неродственного донора (Human Leukocyte Antigen [HLA] 10/10), у 1 — от частично несовместимого неродственного донора (HLA 9/10, несовместимость в локусе A), у 3 — от родственного донора. В качестве источника трансплантата костный мозг (КМ) использовался у 5 пациентов, периферические стволовые клетки крови

(ПСКК) — у 5, КМ и ПСКК — у 1. Медиана количества клеток CD34+/кг массы тела реципиента составила 4,7 × 10^6 (диапазон 1,95–8,0 × 10^6). Во всех случаях использовался режим кондиционирования сниженной интенсивности доз:

- бусульфан 8–10 мг/кг,
- флударабин 180 мг/м^2 [11]

или

- флударабин 180 мг/м^2,
- цитарабин 8 г/м^2,
- даунорубицин 80 мг/м^2,
- бусульфан 8 мг/кг.

В качестве профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) использовался протокол на основе такролимуса в комбинации с метотрексатом/микофенолата мофетилом и антитимоцитарным иммуноглобулином 60 мг/кг или тимоглобулином 5 мг/кг при неродственной аллоТГСК. У 1 пациента при трансплантации от неродственного донора в качестве профилактики оРТПХ применялся циклофосфамид 50 мг/кг в Д+3, Д+4 после аллоТГСК и руксолитиниб по 45 мг/сут до Д-1, по 10 мг/сут с Д+5 до Д+50 (табл. 1). Гистологическое исследование КМ для оценки динамики фиброза выполнялось до и после аллоТГСК. Степень фиброза в КМ оценивалась согласно European consensus on grading bone marrow fibrosis [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения после аллоТГСК составила 8 мес. (диапазон 0,23–36,7 мес.). Приживление трансплантата было достигнуто у 8 пациентов, медиана времени до восстановления лейкоцитов более 1 × 10^9/л составила 30 дней (диапазон 17–55 дней), тромбоцитов более 20 × 10^9/л — 26 дней (диапазон 16–64 дня), до достижения гемотрансфузионной независимости — 34 дня (диапазон 18–202 дня). У 8 пациентов определялся полный донорский химеризм. Медиана времени до достижения полного химеризма составила 27 дней (диапазон 12–59 дней). В 1 наблюдении отмечался смешанный химеризм. У 8 пациентов была достигнута клинико-гематологическая ремиссия (уменьшение селезенки, исчезновение бластных клеток в крови, нормализация числа лейкоцитов, отсутствие конституциональных симптомов). У большинства больных уменьшение размеров селезенки происходило на фоне режима кондиционирования (табл. 2).

У 4 из 6 больных с молекулярными маркерами достигнута молекулярная ремиссия. Гистологическое исследование КМ после аллоТГСК выполнено у 6 пациентов. Уменьшение выраженности фиброза КМ с уровня МФ2–3 до МФ0–1 соответственно наблюдалось у 5 больных в Д+60, Д+100, Д+146, Д+365 и Д+958 соответственно, что сопровождалось достижением полного донорского химеризма и молекулярной ремиссии. Динамика гистологической картины КМ до и после аллоТГСК представлена у 2 больных в Д+100. После аллоТГСК наблюдались постепенная нормализация архитектоники КМ, уменьшение степени фиброза (рис. 1–5). У 1 пациента, имевшего смешанный химеризм и гипофункцию трансплантата, не было достигнуто существенного улучшения гистологической картины КМ. Этот пациент умер от инфекционных осложнений на фоне проявлений костно-мозговой недостаточности в Д+154.

Острая РТПХ I–II степени отмечалась у 2 пациентов, III–IV степени — у 2. Хроническая РТПХ наблюдалась у 2 больных средней степени тяжести по NIH [13]. Общая 2-летняя выживаемость составила 46 % (рис. 6). После аллоТГСК умерло 6 пациентов: прогрессирование заболевания — 1, инфекционные осложнения — 2, неприживление трансплантата — 1. У 2 больных развилась оРТПХ III–IV степени с присоединением инфекционных осложнений. Ко времени публикации статьи остаются под наблюдением в ремиссии заболевания 5 больных, в т. ч. 1 пациент с исходом МФ в ОМЛ на момент аллоТГСК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают эффективность аллоТГСК у больных МФ. Благодаря аллоТГСК существует возможность достижения длительной клинико-гематологической, молекулярной ремиссии и излечения от заболевания даже у пациентов с исходом МФ в ОМЛ. Следует отметить, что эффективность аллогенной трансплантации в последние годы значительно возросла в основном благодаря использованию режимов кондиционирования сниженной интенсивности, а также совершенствованию сопроводительной (поддерживающей) терапии. Такой подход позволяет уменьшить летальность, связанную с аллоТГСК, выполнять аллоТГСК больным с длительным анамнезом заболевания, наличием большой опухолевой массы, а также в старшей возрастной группе [11]. Большинство пациентов в нашем исследовании имели высокий риск, длительное течение заболевания с предшествующим лечением. По этой причине результаты аллоТГСК несколько ниже международных данных с использованием режимов кондиционирования сниженной интенсивности.

Одним из благоприятных признаков прогноза после аллоТГСК с точки зрения рецидивов и показателей общей выживаемости является степень регрессии фиброза КМ [14]. В нашем исследовании мы наблюдали постепенную регрессию фиброза у 5 пациентов, что сопровождалось достижением клинико-гематологической, молекулярной и цитогенетической ремиссии заболевания. Таким образом, наличие эффекта «трансплантат против миелофиброза» не вызывает сомнений. Косвенными его признаками являются улучшение гистологической картины КМ, а также уменьшение размеров селезенки, нормализация клеточного состава крови, исчезновение молекулярных цитогенетических маркеров заболевания.

Особенность трансплантации при МФ заключается в достаточно высоком уровне неприживления трансплантата (2–24 %), а также его гипофункции по сравнению с другими заболеваниями. Причины этого до настоящего времени недостаточно изучены. По некоторым данным, наличие выраженной спленомегалии перед трансплантацией, использование немиелоаблативных режимов кондиционирования увеличивают риск неприживления [15]. В некоторых случаях приживление носит замедленный характер и происходит в поздний срок после трансплантации — на 60–70-й день. Согласно N. Kroger и соавт., приживление наступало статистически значимо позже у больных со спленомегалией, чем без нее [11]. По данным нашего исследования, у 4 больных длительно сохранялась гипофункция трансплантата при отсутствии признаков рецидива заболевания. Через 2–3 мес. отмечались спонтанная нормализация показателей крови, исчезновение

Таблица 1. Характеристика больных до лечения

Пациент №	Возраст на момент ТГСК, лет	Диагноз	Длительность заболевания, мес.	Кариотип	Молекулярный маркер	Степень фиброза в КМ	DIPSSplus, группа риска	Предтрансплантационная терапия
1	41	ППМФ, трансформация в ОМЛ	133	46,XY	*JAK2*V617F-позитивный	3	—	ХТ
2	49	ПМФ	10	47,XY, +8	*JAK2*V617F-негативный	3	Высокий	—
3	41	ПМФ	21	46,XY	*JAK2*V617F-позитивный	3	Высокий	ХТ
4	48	ПМФ	19	45,XX, –7	*JAK2*V617F-негативный	3	Высокий	ХТ
5	46	ПМФ, трансформация в ОМЛ	8	46,XX	*JAK2*V617F-негативный	3	—	ХТ
6	30	ПМФ	128	46,XX	*JAK2*V617F-негативный	3	Промежуточный-2	ХТ
7	39	ППМФ	201	46,XX	*JAK2*V617F-позитивный	2	Высокий	ХТ
8	47	ПМФ	49	46,XX, t(3;3)	*JAK2*V617F-позитивный	2	Высокий	Руксолитиниб
9	57	ПМФ	51	46,XX, der(6)(1;6)(q21;p13)	*CALR*-позитивный	3	Промежуточный-2	Руксолитиниб
10	56	ПМФ	40	46,XY, t(1;6)	*JAK2*V617F-позитивный	3	Промежуточный-2	ХТ
11	36	ПЭТМФ	55	46,XY	*JAK2*V617F/*CALR*/*MPL*-негативный	3	Высокий	Руксолитиниб

КМ — костный мозг; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ПМФ — первичный миелофиброз; ППМФ — постполицитемический миелофиброз; ПЭТМФ — миелофиброз после эссенциальной тромбоцитемии; ХТ — химиотерапия.

Таблица 2. Характеристика больных после лечения

Пациент №	Режим кондиционирования	Профилактика РТПХ	Донор	Источник трансплантата	Приживление по лейкоцитам, дни	Приживление по тромбоцитам, дни	Химеризм	Максимальный ответ после ТГСК	Регрессия фиброза в КМ	Статус
1	FLUDAUNSAATG	Tx, MTX	Неродственный	КМ	17	17	Полный донорский	КГР, молекулярная ремиссия	МФ3→МФ0–1	Остается под наблюдением, в ремиссии, 36 мес. после ТГСК
2	BuFlu	Tx, MTX	Родственный	КМ	30	Не достигнуто	Смешанный	—	МФ3→МФ2	Смерть, гипофункция трансплантата, инфекция
3	FLUDAUNSAATG	Tx, MTX	Неродственный	КМ	Не достигнуто	Не достигнуто	Не достигнут	—	Не оценивался	Смерть до приживления, инфекция
4	FLUDAUNSA	Tx, MMF	Родственный	КМ	44	64	Полный донорский	КГР, ЦР	Не оценивался	Смерть от оРТПХ, инфекция
5	BuFluATG	CsA, MTX	Неродственный	КМ	20	22	Полный донорский	КГР	МФ3→МФ0–1	Смерть в ремиссии, 32 мес. после ТГСК, инфекция
6	BuFlu	CsA, MMF	Родственный	КМ + ПСКК	19	20	Полный донорский	КГР	Не оценивался	Смерть от РТПХ
7	FLUDAUNSAATG	Tx, MMF	Неродственный	ПСКК	Не достигнуто	Не достигнуто	Не достигнут	Прогрессия	Не оценивался	Смерть, прогрессирование
8	BuFluATG	Tx, MMF	Неродственный	ПСКК	55	26	Полный донорский	КГР, ЦР, МР	МФ2→МФ0–1	Остается под наблюдением, в ремиссии, 10 мес. после ТГСК
9	BuFluATG	Tx, MMF	Неродственный	ПСКК	33	35	Полный донорский	КГР, ЦР, МР	МФ3→МФ0–1	Остается под наблюдением, в ремиссии, 9,5 мес. после ТГСК
10	BuFluATG	Tx, MMF	Неродственный	ПСКК	17	16	Полный донорский	КГР, ЦР, МР	МФ3→МФ0–1	Остается под наблюдением, в ремиссии, 8 мес. после ТГСК
11	BuFlu	Cy, Ruxo	Неродственный	ПСКК	34	35	Полный донорский	КГР	Не оценивался	Остается под наблюдением, 4 мес. после ТГСК

CsA — циклоспорин А; Cy — циклофосфамид; MMF — микофенолата мофетил; MTX — метотрексат; Ruxo — руксолитиниб; Tx — такролимус; КГР — клинико-гематологическая ремиссия; КМ — костный мозг; МР — молекулярная ремиссия; оРТПХ — острая реакция «трансплантат против хозяина»; ПСКК — периферические стволовые клетки крови; ЦР — цитогенетическая ремиссия.

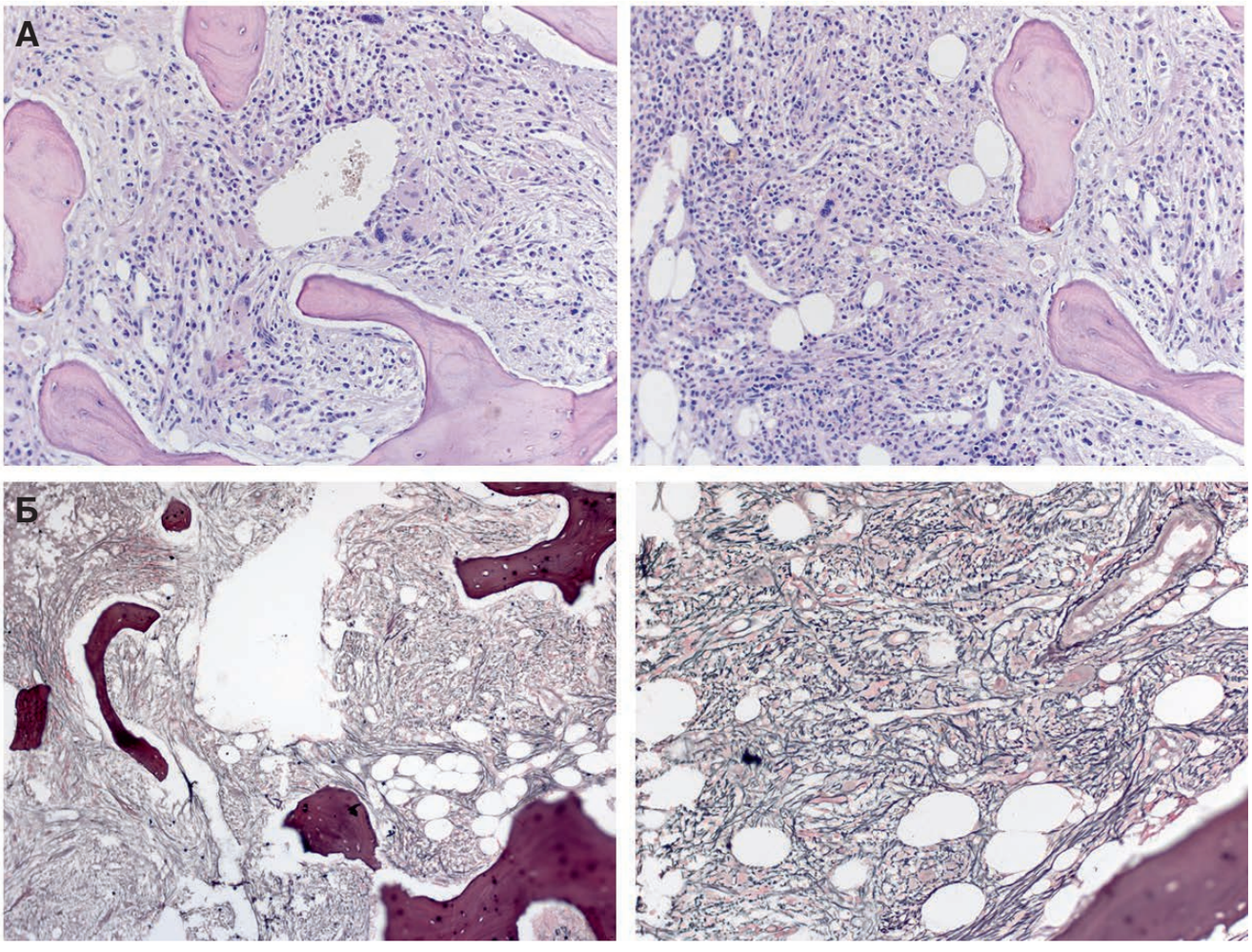

Рис. 1. Гистологическая картина костного мозга до аллоТГСК, пациент № 9:
А — пролиферация мегакариоцитов с атипией, образованием рыхлых и плотных кластеров, паратрабекулярная локализация, снижение числа клеток гранулоцито- и эритропоэза, клетки расположены рыхло. Окраска гематоксилином и эозином, ×100; *Б* — степень фиброза МФ2, очаги МФ3. Окраска по Гомори, ×200

Fig. 1. Histopathologic feature of the bone marrow prior to allo-HSCT, patient No. 9:
A — proliferation of megakaryocytes with atypia, formation of loose and dense clusters, paratrabecular location, decreased count of granulocytopoiesis and erythropoiesis cells; cells elements are friable. Hematoxylin and eosin stain, ×100; *Б* — MF2 fibrosis degree, MF3 foci. Gomori stain, ×200

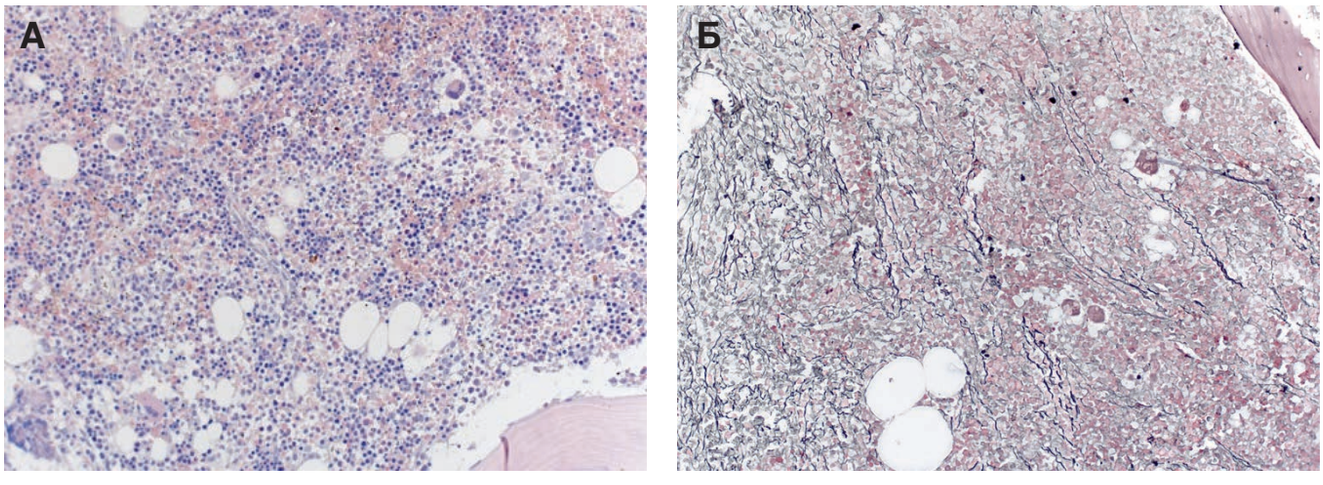

Рис. 2. Гистологическая картина костного мозга после аллоТГСК, Д+110, пациент № 9:
А — нормализация архитектоники костного мозга, структуры, количества и локализации мегакариоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ×100; *Б* — степень фиброза: очаги МФ2, на остальном протяжении МФ1 и участки костного мозга с МФ0. Окраска по Гомори, ×100

Fig. 2. Histopathologic feature of the bone marrow to allo-HSCT, D+110, patient No. 9:
A — normalization of the bone marrow architectonics, as well as megakaryocytes structure, count, and location. Hematoxylin and eosin stain, ×100; *Б* — fibrosis degree: MF2 foci, MF1 in the remaining part, and bone marrow areas with MF0. Gomori stain, ×40

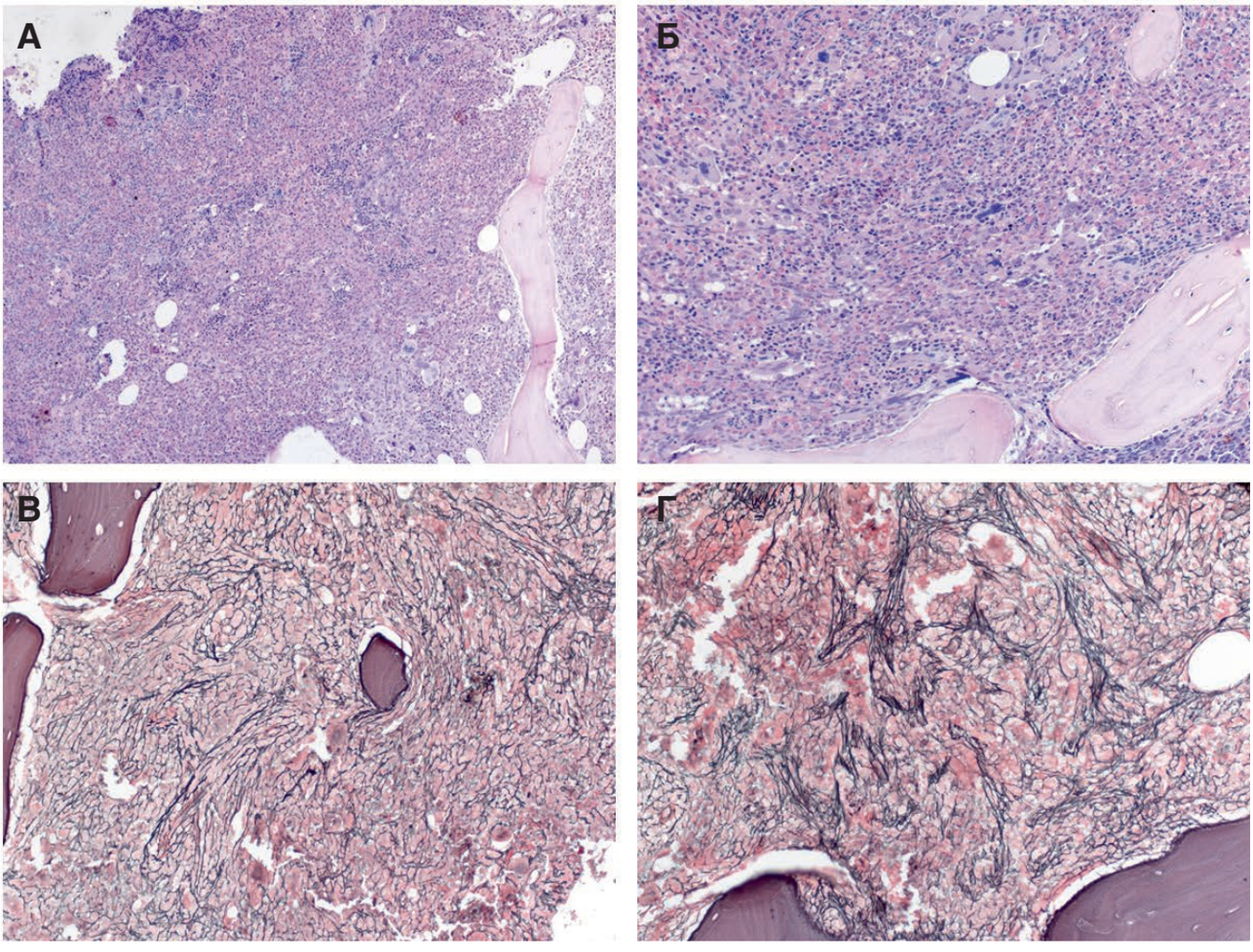

Рис. 3. Гистологическая картина костного мозга до аллоТГСК, пациент № 10:
А, *Б* — гиперклеточный костный мозг, пролиферация гранулоцитов, мегакариоцитов, атипичные мегакариоциты, кластеры мегакариоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ×40 (*А*), ×100 (*Б*); *В, Г* — степень фиброза МФ2 75 %, МФ3 — 25 %. Окраска по Гомори, ×100 (*В*), ×200 (*Г*)

Fig. 3. Histopathologic feature of the bone marrow prior to allo-HSCT, patient No. 10:
A, *Б* — hypercellular bone marrow, proliferation of granulocytes, megakaryocytes, megakaryocytes with atypia, megakaryocyte clusters. Hematoxylin and eosin stain, ×40 (*A*), ×100 (*Б*); *B, Г* — MF2 fibrosis degree 75 %, MF3 — 25 %. Gomori stain, ×100 (*B*), ×200 (*Г*)

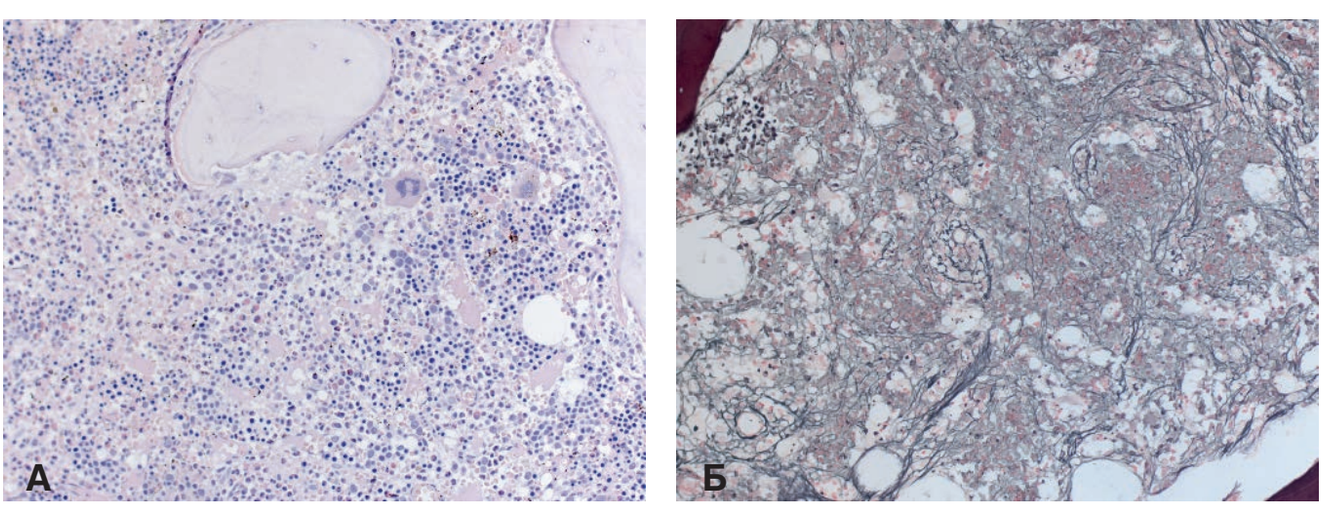

Рис. 4. Гистологическая картина костного мозга после аллоТГСК, Д+40, пациент № 10:
А — нормализация структуры костного мозга, немногочисленные зрелые мегакариоциты. Окраска гематоксилином и эозином, ×200; *Б* — степень фиброза: МФ0 — 10 %, МФ1 — 40 %, МФ2 — 40 %, МФ3 — 10 %. Окраска по Гомори, ×200

Fig. 4. Histopathologic feature of the bone marrow after allo-HSCT, D+40, patient No. 10:
A — normalization of the bone marrow structure, few mature megakaryocytes. Hematoxylin and eosin stain, ×200; *Б* — fibrosis degree: MF0 — 10 %, MF1 — 40 % , MF2 — 40 %, MF3 — 10 %. Gomori stain, ×200

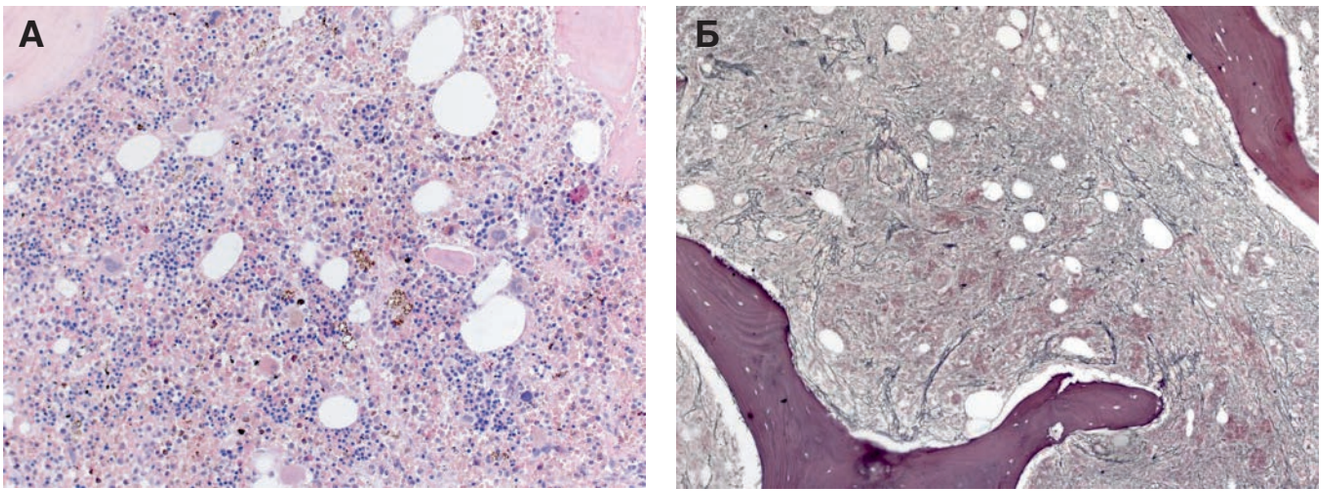

Рис. 5. Гистологическая картина костного мозга после аллоТГСК, Д+100, пациент № 10:
А — нормализация структуры костного мозга, немногочисленные зрелые мегакариоциты. Окраска гематоксилином и эозином, ×200;
Б — степень фиброза: МФ0 — 60 %, МФ1 — 20 %, МФ2 — 20 %, МФ3 — 0 %. Окраска по Гомори, ×100

Fig. 5. Histopathologic feature of the bone marrow after allo-HSCT, D+100, patient No. 10:
A — normalization of the bone marrow structure, few mature megakaryocytes. Hematoxylin and eosin stain, ×200; *Б* — fibrosis degree: MF0 — 60 %, MF1 — 20 % , MF2 — 20 %, MF3 — 0 %. Gomori stain, ×100

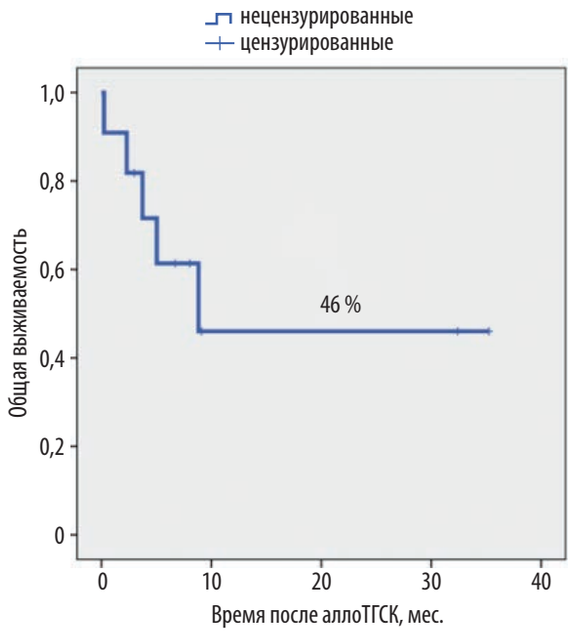

Рис. 6. Кривая общей выживаемости больных миелофиброзом после аллоТГСК (n = 11)

Fig. 6. The overall survival curve for patients with myelofibrosis after allo-HSCT (n = 11)

гемотрансфузионной зависимости. У 1 пациентки выполнена повторная трансплантация в связи с длительной гипофункцией первого трансплантата. Таким образом, отсутствие ремиссии перед аллоТГСК у большинства больных МФ ухудшает результаты трансплантации. Разработка протоколов предтрансплантационной терапии чрезвычайно актуальна для пациентов с МФ.

Благодаря появлению ингибиторов JAK2 открылись новые возможности подготовки больных МФ к аллоТГСК. Ингибиторы JAK2 у ряда больных позволяют уменьшить объем опухолевой массы, размеры селезенки, избавиться от конституциональных симптомов и, следовательно, улучшить результаты аллоТГСК [16]. Ингибиторы JAK способны снижать уровень провоспалительных и проангиогенных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе МФ [17]. В связи этим обсуждается потенциальная способность ингибиторов JAK уменьшать риск РТПХ, а также снижать уровень трансплантационной летальности и неприживления [18, 19].

В нашем исследовании 3 пациента получали руксолитиниб до аллоТГСК. Эффект оценен как стабилизация заболевания. Следует отметить, что какой-либо токсичности при использовании руксолитиниба, описанной в других исследованиях, не наблюдалось. Пациент, не достигший полного или частичного ответа (n = 1) на момент аллоТГСК, продолжал получать руксолитиниб в режиме кондиционирования и в режиме профилактики оРТПХ также без признаков токсичности. У этого пациента отмечалось уменьшение селезенки после аллоТГСК, достигнута клинико-гематологическая ремиссия и констатирован полный донорский химеризм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время аллоТГСК является единственным методом, позволяющим излечить больных МФ даже на поздних стадиях заболевания. Появление новых режимов кондиционирования, улучшение сопроводительной (поддерживающей) терапии, возможности подготовки пациентов к трансплантации с использованием ингибиторов JAK2 позволяют снизить уровень трансплантационной летальности и увеличить эффективность аллоТГСК. Требуются дальнейшие исследования с включением большего числа больных для определения роли ингибиторов JAK2 в качестве пред- и посттрансплантационной терапии. Кроме того, актуальным остается вопрос об оптимальном времени проведения аллоТГСК при МФ.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, В.В. Байков, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев.
Предоставление материалов исследования: М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, В.В. Байков, И.М. Бархатов, Н.Н. Мамаев, С.Н. Бондаренко, А.Л. Алянский.
Анализ и интерпретация данных: М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, В.В. Байков, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев.
Подготовка рукописи: М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, В.В. Байков, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев.
Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113(13):2895–901. doi: 10.1182/blood-2008-07-170449.

2. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. Blood. 2008;111(7):3383–7. doi: 10.1182/blood-2007-11-121434.

3. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. Haematologica. 2008;93(11):1645–51. doi: 10.3324/haematol.13346.

4. Dupriez BB, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. Blood. 1996;88(3):1013–8.

5. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2009;115(9):1703–8. doi: 10.1182/blood-2009-09-245837.

6. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. 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(4):392–7. doi: 10.1200/jco.2010.32.2446.

7. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Rotunno G, et al. Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for Primary Myelofibrosis: An AGIMM & IWG-MRT Project. ASH; 2014. Abstract 405.

8. Verstovsek S, Mesa R, 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. Haematologica. 2015;100(4):479–88. doi: 10.3324/haematol.2014.115840.

9. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Long-Term Effects of Ruxolitinib on Bone Marrow Morphology in Patients With Myelofibrosis and Comparison to Best Available Therapy. Haematologica. 2014;14: Abstract S155. doi:10.1016/j.clml.2014.06.098.

10. Giorgino T, Scott BL, Ditschkowski M, et al. CME Article Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. Blood. 2015;125(21):3347–51. doi: 10.1182/blood-2014-10-608315.

11. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2009;114(26):5264–70. doi: 10.1182/blood-2009-07-234880.

12. Thiele J, Kvasnica HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica. 2005;90(8):1128–32.

13. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(3):389–401. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.

14. Kroger N, Zabelina T, Alchalby H, et al. Dynamic of bone marrow fibrosis regression predicts survival after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(6):812–5. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.02.019.

15. Slot S, Smits K, van de Donk NW, et al. Effect of conditioning regimens on graft failure in myelofibrosis: a retrospective analysis. Bone Marrow Transplant. 2015;11;1424–31. doi: 10.1038/bmt.2015.172.

16. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(3):432–40. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.005.

17. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis. N Engl J Med. 2010;363(12):1117–27. doi: 10.1056/nejmoa1002028.

18. Stubig T, Alchalby H, Ditschkowski M, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. Leukemia. 2014;28(8):1736–8. doi: 10.1038/leu.2014.86.

19. Jaekel N, Behre G, Behning A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. Bone Marrow Transplant. 2014;49(2):179–84. doi: 10.1038/bmt.2013.173.