

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Сравнительный анализ результатов лечения миелофиброза руксолитинибом либо руксолитинибом с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Comparative Analysis of Myelofibrosis Treatment Outcomes with the Use of Ruxolitinib Versus Ruxolitinib with Subsequent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, Ю.Ю. Власова, Т.Л. Гиндина, А.В. Евдокимов, И.М. Бархатов, В.В. Байков, И.О. Иванова, Т.А. Рудакова, Е.А. Бакин, И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин

MV Barabanshchikova, EV Morozova, YuYu Vlasova, TL Gindina, AV Evdokimov, IM Barkhatov, VV Baikov, IO Ivanova, TA Rudakova, EA Bakin, IS Moiseev, AD Kulagin

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

RM Gorbacheva Scientific Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation; IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Сравнительный анализ результатов лечения миелофиброза руксолитинибом либо руксолитинибом с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), а также оценка эффективности применения руксолитиниба в пред- и посттрансплантационный периоды.

Aim. To comparatively analyze myelofibrosis treatment outcomes with the use of ruxolitinib versus ruxolitinib with subsequent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) as well as to assess the efficacy of ruxolitinib in pre- and post-transplantation periods.

Материалы и методы. В исследование включено 78 пациентов с миелофиброзом, которые направлялись в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой для определения показаний к проведению аллоТГСК. АллоТГСК выполнена у 33 больных, в т. ч. у 32 с предтрансплантационной подготовкой руксолитинибом (группа руксолитиниба + аллоТГСК). Использовался режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (флударабин 180 мг/м², бусульфан 10 мг/кг). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала циклофосфамид 50 мг/кг в Д+3, Д+4, руксолитиниб 10 мг/сут в Д+5–Д+100 ($n = 31$), кроличий антиtimoцитарный глобулин, такролимус и микофенолата мофетил ($n = 2$). Терапия руксолитинибом без аллоТГСК использовалась у 45 больных (группа руксолитиниба). Статистически значимых различий по полу, возрасту, диагнозу и молекулярно-генетическому варианту между группами не наблюдалось.

Materials & Methods. The study enrolled 78 myelofibrosis patients who were referred to the RM Gorbacheva Scientific Research Institute to determine the indications for allo-HSCT. Allo-HSCT was performed in 33 patients, among them 32 patients with ruxolitinib pre-conditioning (ruxolitinib + allo-HSCT group). They received reduced intensity conditioning (fludarabine 180 mg/m² and busulfan 10 mg/kg). Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis included cyclophosphamide 50 mg/kg on Day +3 and Day +4, ruxolitinib 10 mg per day from Day +5 to Day +100 ($n = 31$), rabbit anti-thymocyte globulin, tacrolimus, and mycophenolate mofetil ($n = 2$). Ruxolitinib without allo-HSCT was administered to 45 patients (ruxolitinib group). Between the groups there were no significant differences with respect to gender, age, diagnosis, and molecular genetic variant.

Результаты. Медиана длительности терапии в группе руксолитиниба составила 16 мес. (диапазон 2–78 мес.). У 2 (4 %) пациентов получен частичный ответ, у 8 (20 %) — клиническое улучшение (КУ), у 16 (39 %) — зафиксирована стабилизация (СЗ), у 15 (37 %) — прогрессирование (ПЗ). У 8 (20 %) больных удалось достичь уменьшения размеров селезенки по сравнению с исходными, у 16 (39 %) — уменьшения симптомов заболевания. Кумулятивная 3-летняя частота прогрессирования составила

Results. Median therapy duration in ruxolitinib group was 16 months (range 2–78 months). In 2 (4 %) patients partial response was achieved, 8 (20 %) patients showed clinical improvement, in 16 (39 %) patients stable disease (SD) was reported, in 15 (37 %) patients disease progression (DP) was detected. The treatment succeeded in reducing the spleen size in 8 (20 %) patients and in relieving disease symptoms in 16 (39 %) patients. Cumulative incidence of progression within 3 years was 44 % (95% confidence interval [95% CI] 27–60 %). In ruxolitinib + allo-HSCT group median ruxolitinib therapy duration was 7 months (range 3–22 months). As a result, clinical improvement in 9 (28 %) cases, SD in 17 cases

44 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 27–60 %). В группе руксолитиниба + аллоТГСК медиана длительности терапии руксолитинибом составила 7 мес. (диапазон 3–22 мес.). В 9 (28 %) случаях наблюдалось КУ, в 17 (53 %) — СЗ, в 6 (19 %) — ПЗ. Острая РТПХ II–IV степени зарегистрирована у 5 (20 %) пациентов, острая РТПХ III–IV степени — у 3 (12 %), хроническая РТПХ средней степени тяжести — у 6 (24 %). Летальность, не связанная с рецидивом, в течение 1-го года составила 28 % (95% ДИ 14–44 %). Кумулятивная 3-летняя частота рецидивов в группе руксолитиниба + аллоТГСК была 12 % (95% ДИ 3–28 %). 3-летняя общая выживаемость пациентов с аллоТГСК по результатам ландмарк-анализа за 6 мес. от даты обращения в центр составила 80 %, тогда как в группе руксолитиниба — 41 % ($p = 0,022$); за 12 мес. — 77 и 43 % ($p = 0,028$), за 18 мес. — 86 и 46 % ($p = 0,015$) в этих группах соответственно.

Заключение. Несмотря на эффективность терапии ингибитором JAK1/2 руксолитинибом, риск прогрессирования миелофиброза остается существенным. В связи с этим требуется своевременное решение вопроса о выполнении аллоТГСК у пациентов с промежуточным-2 и высоким риском по DIPSS.

Ключевые слова: миелофиброз, руксолитиниб, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Получено: 28 сентября 2020 г.

Принято в печать: 15 декабря 2020 г.

Для переписки: Мария Владимировна Барабаншикова, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; тел.: +7(911)164-01-57; e-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com

Для цитирования: Барабаншикова М.В., Морозова Е.В., Власова Ю.Ю. и др. Сравнительный анализ результатов лечения миелофиброза руксолитинибом либо руксолитинибом с последующей трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):22–30.

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-22-30

(53 %), and DP in 6 (19 %) cases were observed. In 5 (20 %) patients acute GVHD of grade 2–4, in 3 (12 %) patients acute GVHD of grade 3–4, and in 6 (24 %) patients chronic medium severity GVHD were identified. Within 1 year non-relapse mortality was 28 % (95% CI 14–44 %). The 3-year cumulative incidence of relapse was 12 % (95% CI 3–28 %) in ruxolitinib + allo-HSCT group. According to the landmark analysis performed throughout 6 months from the first visit to the center, the 3-year overall survival in the group with allo-HSCT was 80 %, whereas in ruxolitinib group it was 41 % ($p = 0.022$), 12-month landmark analysis resulted in 77 % and 43 % ($p = 0.028$), and 18-month landmark analysis showed 86 % and 46 % ($p = 0.015$) in two groups, respectively.

Conclusion. Despite the efficacy of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib, the risk of myelofibrosis progression is not to be underestimated. Therefore, in DIPSS intermediate-2 and high-risk patients the issue about performing allo-HSCT should be promptly clarified.

Keywords: myelofibrosis, ruxolitinib, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Received: September 28, 2020

Accepted: December 15, 2020

For correspondence: Mariya Vladimirovna Barabanshchikova, 6/8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; Tel.: +7(911)164-01-57; e-mail: maria.barabanshikova.spb@gmail.com

For citation: Barabanshchikova MV, Morozova EV, Vlasova YuYu, et al. Comparative Analysis of Myelofibrosis Treatment Outcomes with the Use of Ruxolitinib Versus Ruxolitinib with Subsequent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical oncohematology. 2021;14(1):22–30. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-22-30

ВВЕДЕНИЕ

Первичный миелофиброз, миелофиброз (МФ) в исходе истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии входят в группу хронических Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний [1]. В основе патогенеза этих заболеваний лежит повреждение гемопоэтической стволовой клетки, приводящее к неконтролируемой пролиферации одного или более ростков кроветворения без нарушения клеточной дифференцировки [2]. Представление о патогенезе МФ за последние 15 лет претерпело существенные изменения благодаря открытию новых молекулярных маркеров, а именно мутаций в генах Янус-киназы 2 (JAK2), рецептора тромбопоэтина (MPL), кальретикулина (CALR). В первую очередь это позволило не только улучшить диагностику МФ, но и способствовало появлению группы новых препаратов — специфических ингибиторов Янус-киназ.

Первым и единственным препаратом, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), с доказанной эффективностью в терапии МФ стал руксолитиниб (INCBO18242). В 2013 г. препарат прошел регистрацию в Российской Федерации. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с Rh-негативными миелопролиферативными заболеваниями, препарат используется в качестве второй линии терапии у пациентов с истинной полицитемией и МФ с непереносимостью и резистентностью к интерферонам и гидроксикарбамиду, в качестве первой линии у пациентов с промежуточным-2 и высоким риском, а также при подготовке к выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [3].

Руксолитиниб позволяет уменьшить объем опухолевой массы, улучшить качество жизни пациентов [4]. В исследовании S. Verstovsek и соавт. было пока-

зано, что терапия руксолитинибом связана с более высокими показателями общей выживаемости (ОВ) по сравнению с наилучшей доступной терапией [5]. Известно, что руксолитиниб не приводит к излечению от заболевания, поэтому улучшение ОВ, скорее всего, объясняется уменьшением риска тромботических осложнений, осложнений, связанных с портальной гипертензией. Эрадикации опухолевого клона при МФ можно добиться только с помощью аллоТГСК [6]. Однако аллоТГСК сопровождается риском, связанным с осложнениями самой трансплантации. До появления руксолитиниба аллоТГСК была единственным методом лечения, позволяющим улучшить ОВ при МФ [7].

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ результатов аллоТГСК в комбинации с руксолитинибом и терапии руксолитинибом без последующей аллоТГСК, а также оценка эффективности применения руксолитиниба в пред- и посттрансплантационный периоды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика пациентов

В исследование включено 78 пациентов, которые были направлены для определения тактики лечения и выявления показаний к проведению аллоТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период с 2010 по 2020 г. Диагноз ставили на основании критериев ВОЗ 2016 г. [1]. Группа риска оценивалась согласно Международной динамической прогностической шкале (DIPSS) [8].

АллоТГСК с предтрансплантационной подготовкой руксолитинибом (группа руксолитиниба + аллоТГСК) выполнена у 32 больных. Во всех случаях применялся режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз: флударабин 180 мг/м², бусульфан 10 мг/кг [9]. В качестве профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовался протокол на основе циклофосфида 50 мг/кг в Д+3, Д+4, руксолитиниба 15 мг/сут в Д+5–Д+100 ($n = 30$) [10]. В 1 случае применялся такролимус 0,03 мг/кг со Д+5, микофенолата мофетил 30 мг/кг со Д+5 в комбинации с циклофосфамидом 50 мг/кг в Д+3, Д+4. У 2 пациентов применялся кроличий антитимоцитарный глобулин 2,5 мг/кг в Д–4, Д–3, такролимус 0,03 мг/кг со Д+5, микофенолата мофетил 30 мг/кг со Д+5.

Гистологическое исследование костного мозга выполнялось до и после аллоТГСК. Степень фиброза в костном мозге оценивалась согласно критериям European consensus on grading bone marrow fibrosis [11].

У 45 больных аллоТГСК не выполнена в связи с отказом больного, отсутствием донора или поздним направлением для решения вопроса о трансплантации. В этой группе пациенты получали руксолитиниб (группа руксолитиниба). Начальная доза препарата зависела от показателей периферической крови, коррекция дозы проводилась согласно инструкции по применению руксолитиниба. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Оценка результатов лечения

Оценка ответа на терапию руксолитинибом проводилась с помощью критериев ELN и IWG-MRT [12]. Для оценки ответа по размеру селезенки применяли ультразвуковое исследование. При гематологической ремиссии наблюдалось исчезновение всех клинических проявлений МФ, при молекулярно-генетической ремиссии — достижение негативного молекулярно-генетического статуса после аллоТГСК. Химеризм определяли молекулярно-генетическим методом с исследованием STR-последовательностей и последующим фрагментным анализом. Определение мутаций в гене *CALR* выполняли с помощью фрагментного анализа, мутаций в гене *MPL* — прямого секвенирования, *JAK2V617F* — количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Токсичность определялась согласно критериям CTCAE ver. 5.0. Сепсис и тяжелый сепсис устанавливали на основании рекомендаций по лечению сепсиса [13], диагноз инвазивного микоза — на основании критериев, разработанных EORTC/MSG [14]. Веноокклюзионную болезнь печени устанавливали на основании критериев G.V. MacDonald и соавт., разработанных в Сिएтле [15].

Приживление трансплантата расценивалось как достижение количества лейкоцитов крови более 1×10^9 /л, нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$ /л без необходимости введения колониестимулирующего фактора в течение 3 дней, тромбоцитов более 20×10^9 /л в течение 3 дней. Первичное неприживление определялось при отсутствии полного донорского химеризма в Д+40. Тяжелая гипофункция трансплантата (тГФТ) определялась при уровне нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов менее 20×10^9 /л, гемоглобина менее 70 г/л в течение как минимум 2 нед. после Д+30 от даты аллоТГСК при наличии полного донорского химеризма.

Для построения кривых ОВ использовалось время периода наблюдения от даты обращения пациента в центр до даты последнего контакта или смерти. Пациенты, которым аллоТГСК была выполнена позднее 12 мес. от момента обращения в центр, были исключены из группы руксолитиниба + аллоТГСК. Больные, которым проводилась повторная аллоТГСК в связи с первичным неприживлением или рецидивом, были цензурированы датой повторной аллоТГСК. Кумулятивная частота прогрессирования заболевания рассчитывалась от даты аллоТГСК или даты обращения в центр в группе руксолитиниба до даты рецидива (группа руксолитиниба + аллоТГСК) либо прогрессирования в фазу акселерации (ФА) или бластного криза (БК). Смерть по любой причине была конкурирующим риском при анализе кумулятивной частоты прогрессирования.

Статистический анализ

Номинальные переменные оценивались с помощью тестов χ^2 , точного теста Фишера. Для непрерывных показателей использовались тесты Манна—Уитни. Построение графиков выживаемости выполняли с помощью метода Каплана—Мейера. Статистическая значимость различий кривых выживаемости оценивалась с помощью лог-рангового теста с порогом значимости $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Группа		p
	Руксолитиниб + аллоТГСК	Руксолитиниб	
Число пациентов	33	45	
Терапия руксолитинибом, n (%)			
Да	32 (97)	41 (91)	0,642
Нет	1 (3)	4 (9)	
Медиана (диапазон) возраста, лет	51 (29–61)	53 (32–62)	0,159
Пол, n (%)			
Мужчины	18 (55)	30 (67)	0,069
Женщины	15 (45)	15 (33)	
Диагноз, n (%)			
ПМФ	21 (64)	38 (84)	0,190
ЭТ-МФ	6 (18)	1 (2)	
ИП-МФ	6 (18)	6 (14)	
Медиана (диапазон) длительности заболевания, мес.	62 (1–347)	50 (1–349)	0,673
Группа риска по DIPSS+, n (%)			
Низкий/промежуточный-1	1 (3)	5 (11)	0,394
Промежуточный-2/высокий	28 (85)	40 (89)	
Бластный криз	4 (12)	—	
Молекулярно-генетический вариант, n (%)			
JAK2V617F	20 (61)	31 (69)	0,284
CALR	10 (30)	10 (22)	
MPL	3 (9)	1 (2)	
Тройной негативный	—	3 (7)	
Статус по ECOG, n (%)			
0 баллов	1 (3)	4 (9)	0,800
1 балл	17 (52)	21 (47)	
2 балла	13 (39)	18 (40)	
3 балла	2 (6)	2 (4)	
Конституциональные симптомы, n (%)			
Да	24 (73)	32 (71)	0,504
Нет	9 (27)	13 (29)	
Медиана (диапазон) лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	8,9 (2,8–30,0)	9,7 (1,2–33,6)	0,643
Медиана (диапазон) тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	144 (23–769)	240 (8–900)	0,129
Медиана (диапазон) гемоглобина, г/л	97 (52–161)	90 (41–181)	0,730
Медиана (диапазон) размера селезенки, см ²	198 (85–660)	264 (55–576)	0,640
Медиана (диапазон) времени от постановки диагноза до аллоТГСК, годы	4 (1–19)	—	
Медиана (диапазон) клеток CD34+, $\times 10^6/\text{кг}$ массы тела	7,2 (1,4–11,9)	—	
Степень HLA-совместимости, n (%)			
Полная	20 (61)	—	
Частичная	6 (18)		
Гаплоидентичная	7 (21)		
Донор, n (%)			
Родственный	10 (30)	—	
Неродственный	23 (70)		
НСТ-С1, n (%)			
0 баллов	20 (61)	—	
1 балл	8 (24)		
2 балла	3 (9)		
3 балла	2 (6)		
Источник трансплантата, n (%)			
Костный мозг	1 (3)	—	
Стволовые клетки периферической крови	32 (97)		

DIPSS+ — Международная динамическая прогностическая шкала; ECOG — Восточная объединенная группа онкологов; НСТ-С1 — ТГСК-специфический индекс коморбидности; аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ИП-МФ — миелофиброз в исходе истинной полицитемии; ПМФ — первичный миелофиброз; ЭТ-МФ — миелофиброз в исходе эссенциальной тромбоцитемии.

При анализе выживаемости использовался метод лэндмарк-анализа, в котором за начальную точку был выбран момент обращения пациента в клинику [16]. Поскольку к настоящему времени в литературе отсутствуют обоснованные рекомендации по выбору

времени лэндмарка при исследовании МФ, применялся анализ чувствительности [17]. Таким образом, сравнение функций выживаемости было проведено методом Каплана—Мейера при трех различных значениях лэндмарка: 6, 12 и 18 мес.

При оценке кумулятивной частоты рецидивов/прогрессирования в ФА или острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) смерть, не связанная с рецидивом/прогрессированием, была конкурирующим риском.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы SPSS STATISTIC v.26 (SPSS, Inc., США) и программного обеспечения EZR 1.41 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты терапии в группе руксолитиниба

Медиана длительности терапии в группе руксолитиниба составила 16 мес. (диапазон 2–78 мес.). У 31 (76 %) больного удалось достичь увеличения дозы до 30 мг и более. У 2 (4 %) пациентов получен частичный ответ, у 8 (20 %) — клиническое улучшение, у 16 (39 %) — зафиксирована стабилизация, у 15 (37 %) — прогрессирование. У 8 (20 %) больных удалось достичь уменьшения размеров селезенки по сравнению с исходными, у 16 (39 %) — уменьшения симптомов заболевания. В связи с неудовлетворительным ответом 14 (34 %) пациентов дополнительно к руксолитинибу получали терапию цитарабином ($n = 11$; 27 %), гидроксикарбамидом ($n = 2$; 5 %), преднизолоном ($n = 1$; 2 %). Данные о токсичности в этой группе отсутствуют. Кумулятивная частота прогрессирования в ФА или трансформации в ОМЛ в течение 3 лет составила 44 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 27–60 %).

Результаты терапии в группе руксолитиниба + аллоТГСК

Ответ на предтрансплантационную терапию

В группе руксолитиниба + аллоТГСК медиана длительности терапии руксолитинибом составила 7 мес. (диапазон 3–22 мес.). У 26 (82 %) пациентов удалось достичь дозы 30 мг в сутки, 3 (9 %) пациента получали 15 мг в сутки, 3 (9 %) — 10 мг в сутки.

Клиническое улучшение, стабилизация и прогрессирование заболевания установлены у 9 (28 %), 17 (53 %) и 6 (19 %) больных соответственно. Ответ по размеру селезенки известен у 31 пациента, из них у 18 (58 %) наблюдался ответ, у 2 (6 %) — уменьшение селезенки на 50 % и более (рис. 1, А). Данные об ответе по симптомам заболевания были доступны у 28 пациентов, из них у 20 (71 %) был достигнут ответ, у 6 (21 %) — снижение выраженности симптомов на 50 % и более (рис. 1, Б). Дополнительную к руксолитинибу терапию в связи с недостаточным эффектом со стороны селезенки получало 15 (46 %) пациентов, в т. ч. 7 — цитарабин, 5 — глюкокортикостероиды, 3 — препараты интерферона. В то же время из-за недостаточного эффекта 10 (31 %) пациентам была выполнена спленэктомия.

Гематологическая токсичность руксолитиниба наблюдалась в 9 случаях (анемия I степени — 1, II степени — 1, III степени — 3; тромбоцитопения II степени — 2, III степени — 3).

Приживление трансплантата и частота тяжелой гипофункции трансплантата

Приживление трансплантата достигнуто у 25 (76 %) пациентов. У 4 (12 %) пациентов наблюдалось первичное неприживление трансплантата. Во всех случаях неприживления была выполнена повторная аллоТГСК, после которой только у 1 пациентки было достигнуто приживление. Медиана времени до приживления по уровню нейтрофилов составила 31 день (диапазон 16–75 дней), тромбоцитов — 38 дней (диапазон 15–219 дней), до достижения независимости от гемотрансфузий — 65 дней (диапазон 20–540 дней).

У 14 (56 %) пациентов отмечалась тГФТ, которая разрешилась у 13 (93 %). В связи с этим у 12 больных доза руксолитиниба снижалась до 10–5 мг в сутки. У 3 пациентов тГФТ разрешилась на фоне инфузии донорских лимфоцитов, еще 3 пациента получили дополнительное введение клеток CD34+. В 1 случае ГФТ

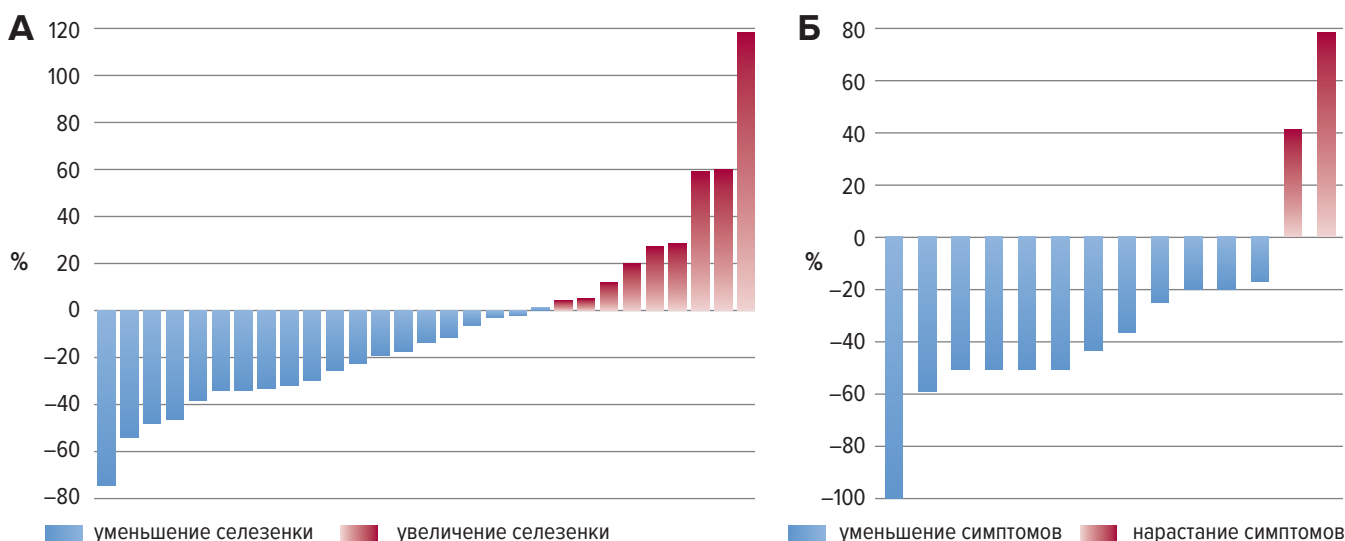


Рис. 1. (А) Разница между размерами селезенки перед аллоТГСК и до начала терапии руксолитинибом. (Б) Разница между суммой баллов согласно опроснику MPN10 перед аллоТГСК и до начала предтрансплантационной терапии руксолитинибом

Fig. 1. (A) The difference between spleen sizes before allo-HSCT and prior to ruxolitinib treatment. (B) The difference between MPN10 scores before allo-HSCT and prior to pre-transplant ruxolitinib therapy

не разрешилась, и пациент умер от инфекционных осложнений. Во всех остальных случаях ($n = 5$) ГФТ разрешилась только на фоне снижения дозы руксолитиниба. Медиана длительности тГФТ составила 65 дней (диапазон 4–470 дней).

Осложнения после аллоТГСК и частота рецидивов

Токсический гепатит III–IV степени наблюдался у 7 (21 %) пациентов, мукозит III–IV степени — у 5 (15 %), тяжелый сепсис — у 10 (30 %), вено-окклюзионная болезнь печени — у 1 (3 %), вирусная инфекция (цитомегаловирус [ЦМВ], вирус простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, полиомавирус ВК, вирус Эпштейна—Барр) — у 17 (52 %). Среди них в 8 (24 %) случаях наблюдалась реактивация ЦМВ-инфекции. Острая РТПХ II–IV степени зарегистрирована у 5 (20 %) больных, острая РТПХ III–IV степени — у 3 (12 %). Хроническая РТПХ диагностирована у 10 (40 %) больных, в т. ч. средней степени тяжести — у 6 (24 %), легкой степени — у 4 (16 %).

После аллоТГСК умерло 11 (33 %) пациентов. Причиной смерти были инфекционные осложнения ($n = 8$), острые нарушения мозгового кровообращения ($n = 1$), желудочно-кишечное кровотечение ($n = 1$), вторая опухоль ($n = 1$). Летальность, не связанная с рецидивами, составила 24 (95% ДИ 12–41 %) и 28 % (95% ДИ 14–44 %) в течение 100 и 365 дней после трансплантации соответственно.

У 25 пациентов с достигнутым приживлением трансплантата были подтверждены клинико-гематологическая и молекулярная ремиссии, полный донорский химеризм. У 18 (72 %) больных отмечалась регрессия фиброза в костном мозге до 0–I степени. Остальные 7 (28 %) пациентов находятся в ремиссии заболевания, однако недостаточный срок наблюдения не позволяет подтвердить полную регрессию МФ.

В 3 случаях наблюдался рецидив заболевания после аллоТГСК, по поводу чего пациенты получали инфузии донорских лимфоцитов, однако эффект не достигнут. У 2 пациентов выполнена повторная аллоТГСК от другого донора, 1 пациентка начала получать препараты интерферона. Кумулятивная 3-летняя частота рецидивов составила 12 % (95% ДИ 3–28 %) (рис. 2).

Сравнение результатов лечения в группах руксолитиниба и руксолитиниба + аллоТГСК

В исследовании не наблюдалось статистически значимых различий между группами по основным характеристикам, таким как возраст, пол, диагноз, молекулярно-генетический вариант. Однако в группе руксолитиниба отсутствовали пациенты в фазе БК (см. табл. 1). Медиана наблюдения в группах руксолитиниба + аллоТГСК и руксолитиниба составила 32,7 (0,7–57 мес.) и 27 мес. (14,4–95,6 мес.) соответственно.

Кумулятивная 3-летняя частота рецидивов в группе руксолитиниба + аллоТГСК составила 12 % (95% ДИ 3–28 %). 3-летняя ОВ пациентов с аллоТГСК по результатам лэндмарк-анализа, выполненного за 6 мес. от даты обращения в центр, составила 80 %, тогда как в группе руксолитиниба — 41 % ($p = 0,022$); в 12 мес. — 77 и 43 % ($p = 0,028$), в 18 мес. — 86 и 46 % ($p = 0,015$) в этих группах соответственно (рис. 3).

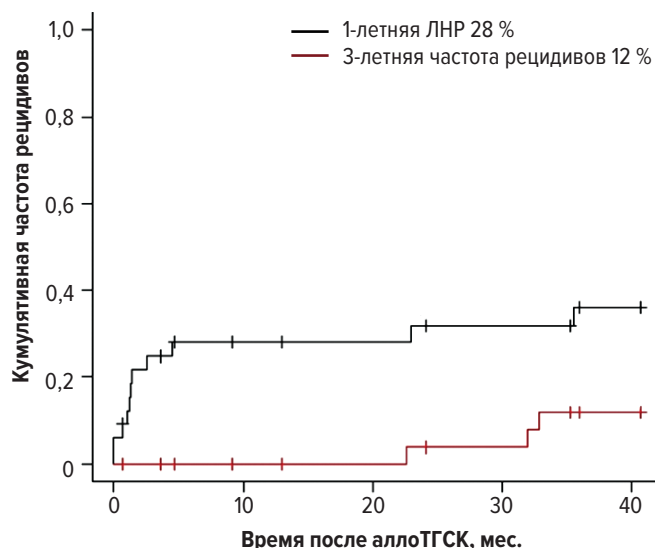


Рис. 2. Кумулятивная 3-летняя частота рецидивов и 1-летняя летальность, не связанная с рецидивами

аллоТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ЛНР — летальность, не связанная с рецидивами.

Fig. 2. The 3-year cumulative incidence of relapse and 1-year non-relapse mortality

аллоТГСК — allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; ЛНР — non-relapse mortality.

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам данного исследования применение руксолитиниба в комбинации с аллоТГСК было более эффективным по сравнению с монотерапией руксолитинибом у пациентов, которые являются кандидатами на аллоТГСК. При выполнении лэндмарк-анализа за 12 мес. наблюдения 5-летняя ОВ в группах руксолитиниба + аллоТГСК и руксолитиниба составила 77 и 43 % соответственно. Следует отметить, что прогрессирование и трансформация в ОМЛ — одна из наиболее частых причин смерти пациентов с МФ и составляет 49–66 % в структуре летальности при этом заболевании [18].

N. Kroger и соавт. одни из первых провели сравнительный анализ результатов аллоТГСК и лекарственной терапии у пациентов с первичным МФ. В этом исследовании показано, что результаты лечения в группе промежуточного-2 и высокого риска были выше при выполнении аллоТГСК [7]. Однако в данной работе пациенты в группе лекарственной терапии не получали руксолитиниб. Известно, что руксолитиниб приводит к улучшению ОВ. При объединении данных исследований COMFORT-I и -II медиана ОВ в группе руксолитиниба составила 5,3 года, в то время как в группе с наилучшей доступной терапией или плацебо она была 2,4 года ($p = 0,0013$) [5]. В связи с этим преимущество аллоТГСК перед лекарственным лечением может быть поставлено под сомнение, поэтому возникает необходимость сравнить эффективность терапии руксолитинибом либо руксолитинибом с последующей аллоТГСК.

В последнем наиболее крупном многоцентровом исследовании в группу лекарственной терапии было включено 1377 пациентов с МФ, а в группу аллоТГСК — 551.

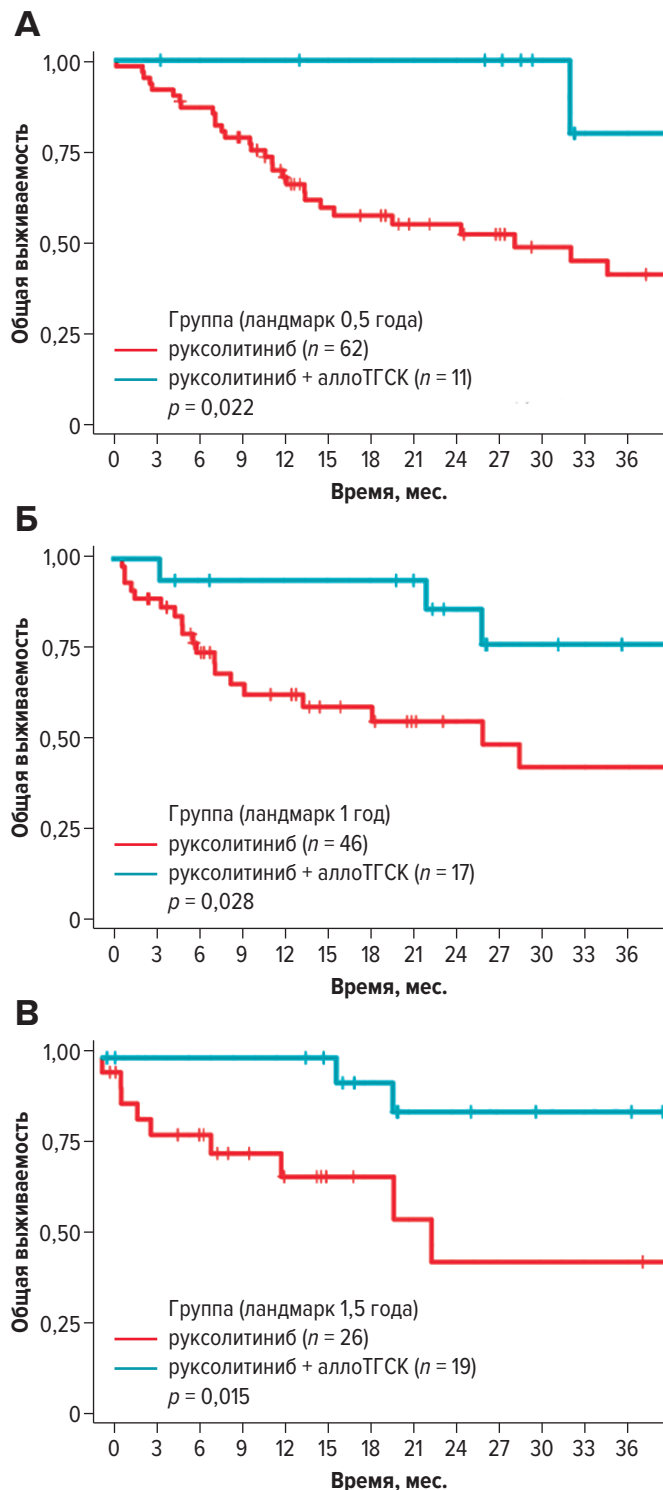


Рис. 3. (А–В) Ландмарк-анализ: 3-летняя общая выживаемость в группах руксолитиниба и руксолитиниба + аллоТГСК

Fig. 3. (A–B) Landmark analysis: the 3-year overall survival in ruxolitinib group and ruxolitinib + allo-HSCT group

Данные получены из регистра CIBMTR и Myeloproliferative Neoplasm Research Consortium. В группе аллоТГСК 10 % пациентов получали руксолитиниб, в группе без аллоТГСК — 30 %. При этом выполнение аллоТГСК было связано со значительно более высоким уровнем 10-летней ОВ по сравнению с лекарственной терапией не только в группе промежуточного-2 и высокого риска (38 vs 16 %), но и промежуточного-1 риска (47 vs 39 %) [19].

Следует отметить, что в нашем исследовании в группу руксолитиниба + аллоТГСК были включены

пациенты в фазе БК с наиболее неблагоприятным прогнозом. По результатам работы М. Ruggiu и соавт. применение аллоТГСК в фазе БК значимо не улучшало исход пациентов с МФ по сравнению с химиотерапией [20].

Известно, что пациенты с МФ имеют активную фазу заболевания на момент аллоТГСК. В большинстве случаев имеют место тромбоцитопения, персистенция бластных клеток, спленомегалия, конституциональные симптомы (лихорадка, ночная потливость, потеря массы тела). Применение руксолитиниба в нашем исследовании позволило достичь клинического улучшения у 28 % пациентов, у 58 % больных уменьшились размеры селезенки. В исследовании М. Shanavas и соавт. в группе из 100 пациентов с МФ было показано, что достижение ответа на терапию руксолитинибом значимо улучшает результаты аллоТГСК [21]. В этом исследовании у 23 % пациентов достигнуто клиническое улучшение. Однако у пациентов с выраженной спленомегалией не всегда удается достичь значимого уменьшения размеров селезенки. Так, в нашем исследовании только у 6 % больных наблюдалось уменьшение размеров селезенки на более 50 % от таковых перед аллоТГСК. Известно, что спленомегалия может увеличивать риск развития тГФТ [22]. В 18 % случаев не удавалось достичь дозы 30 мг и более по причине тромбоцитопении. В связи с этим у 10 пациентов была выполнена спленэктомия.

Следует отметить, что степень выраженности спленомегалии влияет на эффективность аллоТГСК. По нашим данным, наблюдалась довольно высокая частота тГФТ. Для миелопролиферативных заболеваний характерен более высокий риск тГФТ по сравнению с другими опухолями системы крови [23]. По результатам исследования Н. Alchalby и соавт. частота тГФТ при МФ составила 17 % и значимо не влияла на ОВ. При этом частота тГФТ зависела от размеров селезенки после аллоТГСК и составила 33 vs 12 % при наличии спленомегалии более 10 см из-под края нижней реберной дуги [22]. В нашем исследовании частота тГФТ была более высокой, возможно, в связи с тем, что случаи тГФТ, обусловленные реактивацией вирусов, также учитывались при определении частоты тГФТ в отличие от упомянутого выше исследования. Как правило, тГФТ разрешалась самостоятельно, в результате снижения дозы руксолитиниба или инфузии донорских лимфоцитов, дополнительного введения клеток CD34+.

Первичное неприживление трансплантата наблюдалось у 12 % пациентов. Следует отметить, что при миелопролиферативных заболеваниях частота этого осложнения выше, чем при других гематологических опухолях, например острых лейкозах [24]. Так, в исследовании V. Gupta частота первичного неприживления составила 16 % [25]. В этом исследовании также оценивалась эффективность предтрансплантационного руксолитиниба, однако оно было закрыто в связи с высокой частотой первичного неприживления и токсичности.

В настоящей работе руксолитиниб применялся не только в пред-, но и в посттрансплантационный период. Известно, что руксолитиниб обладает имму-

носупрессивным свойством и может применяться для лечения острой РТПХ [26]. Так, частота острой РТПХ III–IV степени в нашем исследовании была небольшой и составила 12 %. При сравнении с результатами аллоТГСК с режимами профилактики на основе анти-тимоцитарного глобулина частота острой РТПХ III–IV степени не различалась (12 vs 11 %), при этом доля пациентов с частично HLA-совместимым донором в нашем исследовании была значительно выше — 39 vs 20 % [9].

Иммуносупрессивный эффект руксолитиниба может сопровождаться реактивацией герпетической инфекции [4]. В настоящем исследовании частота реактивации ЦМВ-инфекции составила 24 %, в то время как для режимов профилактики РТПХ с применением анти-тимоцитарного глобулина этот показатель равен 30 %. В нескольких других исследованиях авторами был сделан вывод о том, что руксолитиниб может безопасно применяться в посттрансплантационный период [27, 28].

Помимо иммуносупрессивного эффекта руксолитиниб может способствовать сохранению эффекта «трансплантат против лейкоза», что было обнаружено в исследовании J. Choi и соавт. в экспериментальной модели [29]. Вероятно, это одна из причин невысокой 3-летней частоты рецидивов (12 %) у пациентов из неблагоприятной по DIPSS группы риска. Следует, тем не менее, отметить ограниченный характер нашего ретроспективного исследования с небольшим числом пациентов, хотя группы значимо не различались по основным характеристикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Руксолитиниб позволяет уменьшить спленомегалию, выраженность конституциональных симптомов, улучшить гематологические показатели и выживаемость пациентов с МФ. Однако риск прогрессирования заболевания остается одной из основных причин, ухудшающих выживаемость пациентов с МФ. Данные настоящего исследования подтверждают преимущество комбинации аллоТГСК и руксолитиниба перед монотерапией руксолитинибом у пациентов, являющихся кандидатами на аллоТГСК. Применение руксолитиниба в пред- и посттрансплантационный периоды является одним из методов, позволяющих улучшить результаты аллоТГСК.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» в соответствии с внутренней политикой ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова.

Сбор и обработка данных: М.В. Барабанщикова, И.О. Иванова.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: М.В. Барабанщикова, Е.В. Морозова, И.С. Моисеев, А.Д. Кулагин.

Подготовка рукописи: М.В. Барабанщикова, И.О. Иванова.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам ГБУЗ «Городская больница № 15» (Санкт-Петербург), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» (Москва), ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (Санкт-Петербург).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635–42. doi: 10.1182/blood-2014-07-575373.
- Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.). *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(3):275–315.
[Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (edition of 2018). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018;63(3):275–315. (In Russ)]
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799–807. doi: 10.1056/nejmoa1110557.
- Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):156. doi: 10.1186/s13045-017-0527-7.
- Morozova E, Barabanshikova M, Gindina T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation and other therapeutic options in primary myelofibrosis: a review and two case reports. *Cell Ther Transplant*. 2016;5(2):21–32. doi: 10.18620/1866-8836-2016-5-2-21-32.
- Kroger N, Giorgino T, Scott B, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood*. 2015;125(21):3347–50. doi: 10.1182/blood-2014-10-608315.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi A, 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*. 2010;115(9):1703–8. doi: 10.1182/blood-2009-09-245837.
- 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.
- Morozova E, Barabanshikova M, Moiseev I, et al. A Prospective Pilot Study of Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post-Transplantation Cyclophosphamide and Ruxolitinib in Patients with Myelofibrosis. *Acta Haematologica*. 2020;1–8. doi: 10.1159/000506758.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90(8):1128–32.
- Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;122(8):1395–8. doi: 10.1182/blood-2013-03-488098.

13. Singer M, Deutschman C, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813–21. doi: 10.1086/588660.
15. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993;118(4):255–67. doi: 10.7326/0003-4819-118-4-199302150-00003.
16. Gowin K, Ballen K, Ahn K, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2020;4(9):1965–73. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001084.
17. Dafni U. Landmark Analysis at the 25-Year Landmark Point. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(3):363–71. doi: 10.1161/circoutcomes.110.957951.
18. Барабанщикова М.В. Клинико-морфологические особенности и факторы прогноза при Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваниях: Автореф. дис. ... мед. наук. СПб., 2016.
[Barabanshchikova MV. Kliniko-morfologicheskie osobennosti i faktory prognoza pri Ph-negativnykh khronicheskikh mieloproliferativnykh zabolevaniyakh. (Clinical morphological characteristics and prognostic factors in Ph-negative chronic myeloproliferative diseases.) [dissertation] Saint Petersburg; 2016. (In Russ)]
19. Gowin K, Ballen K, Ahn K, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2020;4(9):1965–73. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001084.
20. Ruggiu M, Cassinat B, Kiladjian J, et al. Should Transplantation Still Be Considered for Ph1-Negative Myeloproliferative Neoplasms in Transformation? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1160–70. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.02.019.
21. Shanavas M, Popat U, Michaelis L, 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.
22. Alchalby H, Yunus D, Zabelina T, et al. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(9):1223–7. doi: 10.1038/bmt.2016.98.
23. Рудакова Т.А., Кулагин А.Д., Климова О.У. и др. Тяжелая гипофункция трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых пациентов: частота, факторы риска, исходы. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(3):309–18. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-309-318.
[Rudakova TA, Kulagin AD, Klimova OU, et al. Severe “Poor Graft Function” after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Clinical oncohematology*. 2019;12(3):309–18. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-309-318. (In Russ)]
24. Rashidi A, Hamadani M, Zhang M, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Blood Adv*. 2019;3(12):1826–36. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000050.
25. Gupta V, Kosiorek HE, Mead A, et al. Ruxolitinib Therapy Followed by Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation for Myelofibrosis: Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):256–64. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.001.
26. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1800–10. doi: 10.1056/nejmoa1917635.
27. Pu JJ, Poulouse J, Malysz J, et al. Impact of ruxolitinib on myelofibrosis patients post allogeneic stem cell transplant—a pilot study. *Br J Haematol*. 2019;186(5):e130–e133. doi: 10.1111/bjh.15967.
28. Kroger N, Shahnaz Syed Abd Kadir S, Zabelina T, et al. Peritransplantation Ruxolitinib Prevents Acute Graft-versus-Host Disease in Patients with Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):2152–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.023.
29. Choi J, Cooper ML, Alahmari B, et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e109799. doi: 10.1371/journal.pone.0109799.