

Allogeneic stem cell transplantation in patients with primary and secondary myelofibrosis: a single center experience

Maria V. Barabanshikova, Elena V. Morozova, Ivan S. Moiseev, Julia J. Vlasova, Vadim V. Baykov, Ildar M. Barkhatov, Elena I. Darskaya, Sergey N. Bondarenko, Boris V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation, Chair of Hematology, Transfusionology and Transplantation, First I. Pavlov State Medical University of St. Petersburg

Contact: Dr. Maria V. Barabanshikova

E-mail: mashaprian@mail.ru

Introduction

Post-polycythemia vera, post-essential thrombocythemia and primary myelofibrosis (MF) are *BCR-ABL*-negative myeloproliferative disorders with progressive clinical course and usually poor prognosis. Allogeneic stem cell transplantation (alloHSCT) remains the only curative therapy in patients with MF. *JAK1/JAK2* inhibitors represent a new therapeutic option in MF patients. Despite significant progress after *JAK* inhibitors introduction, it is clear that they don't bear curative potential. Nonetheless they may improve the curative potential of alloHSCT. Here we evaluate our experience in alloHSCT in the patients with myelofibrosis treated during the last decade.

Patients and methods

We analyzed the results of alloHSCT in 27 patients aged 49 (30-61) years. Three patients were diagnosed with post-essential thrombocythemia myelofibrosis; four subjects had post-polycythemia vera myelofibrosis; 20 patients presented with primary myelofibrosis. By DIPSSplus, 46% (12) patients had intermediate-2, and 50% (13) patients had a high-risk disease. Two patients (4%) were transplanted in blast crisis. Molecular status was available in 22 patients. Among them, 72% (16 cases) harbored *JAK2V617F* mutation; 18% (4 patients) exhibited *CALR* mutation, and *MPL* mutation was found in 10% (2 cases) before alloHSCT. Seventeen patients were treated with *JAK1/2* inhibitors including 2 subjects (12%) who received the drugs only before alloHSCT, and 88% (15) treated before and after alloHSCT. Median treatment duration was 6.4 (2.6-22.0) months. The disease stabilization was observed in 65% (11) of the patients; disease progression was detected in 12% (2), and 23% (4) patients achieved clinical improvement. In six patients, splenectomy was performed due to poor spleen response. A reduced intensity conditioning (fludarabine 180 mg/m² plus busulfan 8-10 mg/kg) followed by alloHSCT was performed from unrelated (18), related (7), or haplo-

identical (2) donors. Fifteen patients received cyclophosphamide-based graft versus host prophylaxis (100 mg/kg at day +3, +4) and 12 patients have got antithymocytic globulin-based prophylaxis (ATGAM 60 mg/kg, or thymoglobulin 5 mg/kg) combined with tacrolimus/methotrexate, or tacrolimus/mophethyl-mycophenolate. Stem cell sources were G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells (19), and bone marrow (8). Median number of infused CD34+ cells was 6.5x10⁶/kg (1.4 to 11.9).

Results

Median follow-up was 10 months (1.2-56.1). Primary engraftment was documented in 24 patients. Median time to leukocyte engraftment was 27 (17-230) days, to the platelet engraftment, 30 days (17-230). Three patients experienced primary graft failure and died due to infection (2) and disease progression (1). In three cases, the stem cell "boost" was administered due to poor graft function. Severe sepsis was documented in 5 patients. Viral reactivation was registered in 37%. Moderate hemorrhagic cystitis occurred in 4 patients. Twenty nine percent experienced acute GVHD grade 2-4, chronic GVHD was documented in 41%, in 5 cases it was classified as moderate (NIH criteria). Two patients developed hematological relapse. One patient was treated with donor lymphocyte infusion and chemotherapy and died due to the disease progression. Another one received DLI and ruxolitinib and achieved disease stabilization. Nine patients died after alloHSCT: from acute GVHD (2), from infection (3), from poor graft function/infection (2), from disease progression (2).

Eighty nine percent of patients achieved hematological remission; 81%, full donor chimerism; 91%, molecular remission; 81%, bone marrow fibrosis regression from grade 2-3 to 0-1. The two-year overall survival was 73% whereas progression-free survival at two years was 69%. OS was significantly influenced by a year of transplantation: the 2-year OS over the 2005 to 2014 period versus the 2015 to 2017 was, respectively, 22% versus 100% (p=0.0001).

Conclusion

AlloHSCT is effective treatment modality for myelofibrosis. Pretransplant therapy and GVHD prophylaxis modification may improve the outcomes of alloHSCT.

Keywords

Myelofibrosis, allo-HSCT, JAK inhibitors, GVHD prophylaxis, outcomes.

Опыт применения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с первичным и вторичным миелофиброзом в НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой

Мария В. Барабанщикова, Елена В. Морозова, Иван С. Моисеев, Юлия Ю. Власова, Вадим В. Байков, Ильдар М. Бархатов, Елена И. Дарская, Сергей Н. Бондаренко, Борис В. Афанасьев

ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, кафедра гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Постполицитемический, посттромбоцитемический и первичный миелофиброз относятся к *BCR-ABL*-негативным миелопролиферативным новообразованиям (МПН), которые, как правило, сопровождаются агрессивным клиническим течением и плохим прогнозом. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным радикальным методом лечения. Значительный прогресс в терапии МПН достигнут благодаря появлению ингибиторов Янус-киназ (JAK1/JAK2). Однако эти препараты не приводят к излечению от заболевания. Комбинация ингибиторов JAK1/JAK2 и алло-ТГСК может существенно улучшить результаты трансплантации. В данном исследовании мы проанализировали опыт применения алло-ТГСК у пациентов с миелофиброзом в нашем центре за последние пятнадцать лет.

Пациенты и методы

Мы проанализировали результаты алло-ТГСК у 27 пациентов с 2005 по 2017 год. Медиана возраста составила 49 (30-61) лет. Трое пациентов наблюдались с диагнозом посттромбоцитемический миелофиброз, 4 – с постполицитемическим миелофиброзом, 20 – с первичным миелофиброзом. 46% (12) относились к промежуточному-2 риску, 50% (13) – к высокому риску согласно прогностической шкале DIPSSplus, 4% (2) алло-ТГСК была выполнена в фазе бластного криза. Данные о молекулярном статусе были доступны у 22 пациентов, из них у 72% (16) обнаружена мутация *JAK2V617F*, 18% (4) – мутация в гене *CALR*, 10% (2) – мутация в гене *MPL*. 63% (17) получали терапию ингибиторами JAK1/JAK2, 12% (2) – перед проведением алло-ТГСК, 88% (15) – до и после

алло-ТГСК. Медиана длительности терапии составила 6,4 (2,6-22,0) месяца. Стабилизация заболевания была достигнута у 61% (11), прогрессирование – у 12% (2), клиническое улучшение – у 23% (4). Ответ на терапию оценивался согласно критериям European Leukemia Net 2013. В шести случаях была выполнена спленэктомия в связи с выраженной спленомегалией несмотря на терапию ингибиторами JAK1/JAK2. Во всех случаях применялся режим кондиционирования со сниженной интенсивностью доз бусульфана 10 мг/кг, флударабин 180 мг/м², профилактика реакции трансплантат против хозяина – такролимус, метотрексат/селл-септ с использованием АТГАМ 60 мг/кг или тимоглобулина 5 мг/кг (12) и циклофосфида 100 мг/кг Д+3, +4 (15). У четырнадцати пациентов алло-ТГСК была выполнена от полностью HLA-совместимого неродственного донора, у 4 – от частично HLA-совместимого донора, у 7 – от родственного и у 2 – от гаплоидентичного. В качестве источника трансплантата применялись периферические стволовые клетки (19) и костный мозг (8). Медиана CD34+ клеток/кг веса реципиента составила 6,5 × 10⁶ (1,4 – 11,9).

Результаты

Медиана наблюдения составила 10 (1,2-56,1) месяцев. Приживление трансплантата зарегистрировано у 24 пациентов. Медиана времени до приживления по лейкоцитам составила 27 (17-230) дней, по тромбоцитам – 30 (17-230). У трех пациентов наблюдалось первичное неприживление трансплантата, один погиб от прогрессирования заболевания, 2 – от инфекционных осложнений. Трех больным дополнительно вводились CD34+ клетки “boost” в связи с гипофункцией трансплантата. Тяжелый сепсис наблюдался у 5 пациентов. Реактивация вирусов отмечалась у 37%. У четырех пациентов развились

ся геморрагический цистит средней степени тяжести. Острая РТПХ 2-4 степени наблюдалась в 29% случаев, хроническая РТПХ – 41%, у 5 пациентов она соответствовала средней степени тяжести (НИН). Рецидив заболевания отмечался у 2 пациентов. В первом случае проводилась химиотерапия в комбинации с инфузией донорских лимфоцитов (ИДЛ), однако пациент умер от прогрессирования заболевания. Во втором случае применялась ИДЛ в комбинации с руксолитинибом, что позволило достичь стабилизации заболевания. Девять пациентов умерли после алло-ТГСК: острая РТПХ 4 степени – 2, инфекция – 3, гиподисфункция трансплантата/инфекция – 2, прогрессирование заболевания – 2.

Восемьдесят девять процентов достигли гематологической ремиссии, 81% – полного донорского химеризма, 91% – молекулярной ремиссии, 81% – регресса фиброза в костном мозге с 2-3 степени до степени 0-1. Двухлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 73%, двухлетняя выживаемость без прогрессирования – 69%. Время проведения алло-ТГСК оказывало существенное влияние на ОВ. Так, 2-летняя ОВ при проведении алло-ТГСК в период 2005-2014 составила 22%, 2015-2017 – 100% ($p=0.0001$).

Заключение

Алло-ТГСК является эффективной терапевтической опцией при первичном и вторичном миелофиброзе. Модификация предтрансплантационной терапии, режимов профилактики РТПХ может улучшить результаты алло-ТГСК при данном заболевании.

Ключевые слова

Миелофиброз, алло-ТГСК, ингибиторы JAK, профилактика РТПХ, исходы лечения.