

# Allogeneic stem cell transplantation in myelofibrosis patients with intermediate-2 and high DIPSSplus risk

Maria V. Barabanshikova, Elena V. Morozova, Vadim V. Baikov, Ludmila S. Zubarovskaya, Boris V. Afanasyev  
Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation  
First I. Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia

Contact: Dr.Maria V.Barabanshikova  
E-mail: mashaprian@mail.ru

## Introduction

Myelofibrosis (MF) is BCR-ABL–negative myeloproliferative disorder with progressive clinical course and usually poor prognosis. Current therapeutic options for patients with MF do not demonstrate a significant impact upon the disease course. Allogeneic stem cell transplantation (alloHCT) is currently the only treatment option with curative potential in patients with MF, especially in case of intermediate and high risk categories. Patients and methods. We analyzed the results of alloHCT in 10 patients aged 30 to 49 (a median of 41) years. 3 patients were diagnosed with post-PV (Polycythemia Vera) myelofibrosis; 7, with primary myelofibrosis. According to the DIPSSplus score, three patients belonged to intermediate-risk group (2 points), and five patients had a high-risk disease. Two patients received alloHCT for MF in blast phase. Five patients were positive for JAK2V617F mutation before alloHCT; one patient had a calreticulin (CALR) mutation. Two patients were pretreated with ruxolitinib for 4 and 6 months, respectively. One patient experienced stabilization and the other, disease progression. A reduced intensity conditioning regimen (fludarabine 180 mg/m<sup>2</sup> plus busulfan 8 mg/kg, or FLAMSABu 8 mg/kg) followed by alloHCT from related (3) and unrelated donors (7) was performed. 7 patients with unrelated donors received ATGAM (lymphocyte immune globulin). Graft-versus-host prophylaxis was performed with Tacrolimus/ Methotrexate in eight patients, Tacrolimus/ Mycophenolate, in one patient, and Cyclosporine A/ Methotrexate, in two cases. The hematopoietic stem cell (HSC) sources were either G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for five patients, and bone marrow in five other cases. Median number of CD34+cells was  $4,3 \times 10^6$  (1,95 – 8,0) per kg weight. Results. Primary HSC engraftment was documented in 8 of 10 patients. One patient developed acute GVHD on day 86 after transplantation, one patient, chronic GVHD, one patient, disease progression. Bone marrow fibrosis regression, development of full donor chimerism, and JAK2V617F-negativity were achieved in four patients after HSCT (Fig. 1). One-year overall survival was 46,7% (Fig. 2).

## Conclusion

AlloHCT is effective treatment modality for myelofibrosis. Patient- and disease- related factors should be taken into account in deciding the optimal time to consider alloHCT in order to gain the greatest benefit to the patient from such a high-risk procedure. Pretransplant JAK2-inhibitors administration may have beneficial effect on the transplant outcome.

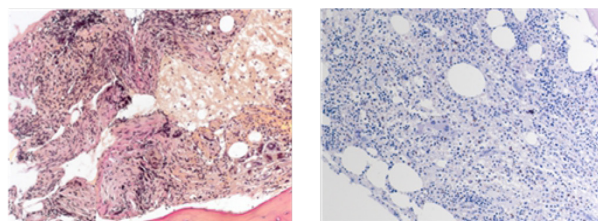


Figure 1. Bone marrow fibrosis before alloHCT. Collagen fibrosis grade 3, megakaryocyte proliferation with cluster formation (a).

Bone marrow histology day 365 after transplantation. Normal megakaryocytes. No signs of bone marrow fibrosis. Magnification X 400. H&E (b).

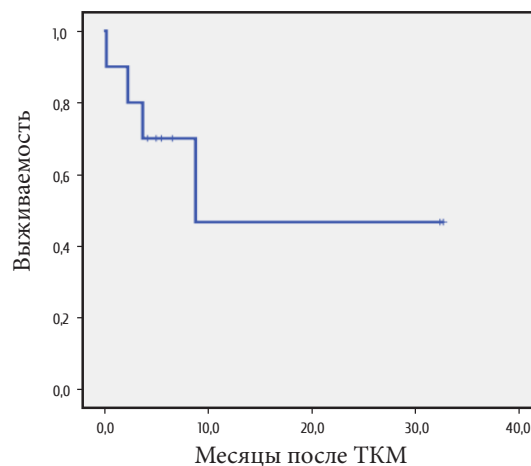


Fig. 2. Overall survival in patients with myelofibrosis after alloHCT

## Keywords

Myelofibrosis, allogeneic stem cell transplantation, prognostic factors, JAK2-inhibitors.

# Опыт применения аллогенной трансплантации костного мозга у больных первичным миелофиброзом с промежуточным-2 и высоким риском по прогностической шкале DIPSSplus

Мария В. Барабанщикова, Елена В. Морозова, Ильдар М. Бархатов, Вадим В. Байков, Людмила С. Зубаровская, Борис В. Афанасьев.

ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Санкт-Петербург, Россия

Ул. Л. Толстого д 6-8, тел 234-34-06  
mashaprian@mail.ru

## Вступление

Первичный миелофиброз (ПМФ) – хроническое миело-пролиферативное заболевание, характеризующееся непрерывно прогрессирующим течением, прогноз ПМФ определяют факторы риска. Для терапии пациентов с промежуточным-2 и высоким риском по шкале DIPSSplus используются гидроксимочевина, ингибиторы JAK-2. Однако единственным радикальным методом лечения является аллогенная трансплантация костного мозга (аллоТКМ). Цель работы: оценить эффективность аллогенной трансплантации костного мозга у больных с ПМФ у пациентов с промежуточным-2 и высоким риском по прогностической шкале DIPSSplus. Материалы и методы. В НИИДОГиТ им. Р. М. Горбачевой с 2005 по 2015 год выполнена аллоТКМ у 10 пациентов с ПМФ. Медиана возраста составила 46 год (30-57). Из них 5 пациентов относились к высокому риску, 3 пациента к промежуточному-2 по шкале DIPSSplus. 2 пациентам аллоТКМ проведена в фазе трансформации в острый лейкоз. У 5 пациентов отмечалась мутация JAK2V617F, 5 пациентов были JAK2V617F-негативными, у одного пациента отмечалась мутация в гене кальретикулина. Медиана времени от постановки диагноза до аллоТКМ составила 4,1 лет (0,7-16,8). Двое пациентов получали терапию руксолитинибом перед трансплантацией в течение четырех и шести месяцев. Эффект расценивался как стабилизация и прогрессия заболевания. У 6 пациентов аллоТКМ выполнена от совместимого неродственного донора, у 1 пациента – от частично несовместимого донора, у 3 – от родственного. В качестве источника трансплантата костный мозг (КМ) использовался у 5 пациентов, периферические стволовые клетки – у 4 пациентов (ПСКК), КМ и ПСКК у 1 пациента. Медиана количества CD34 + клеток/кг веса реципиента

составила  $4,7 \times 10^6$  (1,95 – 8,0). Во всех случаях проводился режим кондиционирования со сниженной токсичностью (бусульфан 8-10 мг/кг, флударабин 180 мг/м<sup>2</sup> – 3, FLAMSAВu 8 мг/кг – 4), профилактика острой РТПХ – такролимус, метотрексат/селл-септ с использованием АТТАМ 60 мг/кг при неродственной аллоТКМ. Результаты. Медиана наблюдения составила 5 месяцев (0,23-32,4). Восстановление кроветворения наблюдали у 8 пациентов в среднем на Д+30. Из них 4 пациента достигли полного донорского химеризма на Д+30 и Д+51 с последующим регрессом фиброза костного мозга до стадии МФ-0, МФ-1 на Д+365 после аллоТКМ (рис. 1). Однолетняя общая выживаемость составила 46,7% (рис. 2). Осложнения – оРТ-ПХ -1, хрРТПХ -1, инфекция -1, прогрессия -1.

## Выводы

АллоТКМ является единственным методом, приводящим к излечению больных ПМФ. Необходимо активное наблюдение в зависимости от группы риска и раннее решение вопроса о сроках выполнения аллоТКМ у пациентов промежуточного-2 и высокого риска по прогностической шкале DIPSSplus. Предтрансплантационная терапия ингибиторами JAK2 позволяет уменьшить спленомегалию, конституциональные симптомы и дает возможность улучшить результаты трансплантации.

## Ключевые слова

Миелофиброз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аллогенная, прогностические факторы, ингибиторы JAK2.