

И.В. Грибкова¹, И.В. Ишматова², М.В. Давыдовская^{1,3}, К.А. Кокушкин¹

Возможности применения руксолитиниба для улучшения результатов аллоТГСК (обзор литературы)

¹ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ», Москва,

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург,

³Федеральное бюджетное образовательное учреждение «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель работы — систематизация и обобщение данных научных исследований, имеющих в современной литературе, о применении лекарственного препарата руксолитиниба у пациентов с первичным миелофиброзом (ПМФ) до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) для улучшения её результатов.

В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденные в базах данных PubMed и eLibrary.ru, описывающие результаты применения руксолитиниба у пациентов с ПМФ до аллоТГСК, включая клинические случаи, оригинальные научные исследования и обзоры.

Сообщается, что терапия руксолитинибом является безопасной, позволяет снизить летальность в раннем посттрансплантационном периоде, уменьшает частоту развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина», снижает вероятность рецидива. Клиническое улучшение на фоне терапии руксолитинибом в период до трансплантации можно рассматривать прогностически благоприятным фактором.

Ключевые слова: обзор литературы, миелофиброз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, руксолитиниб

Руксолитиниб, селективный ингибитор янускиназ 1 и 2 (JAK1/2), показал высокую эффективность в лечении больных с первичным миелофиброзом (ПМФ) [1]. Впервые он был зарегистрирован в США (в 2011 году), где он одобрен для пациентов с ПМФ среднего и высокого риска. Впоследствии он был одобрен в Европе (в 2012 году) для лечения связанных с заболеванием симптомов и спленомегалии у пациентов с ПМФ (независимо от группы риска), а позднее получил одобрение в других странах, включая Японию и Россию [2].

Препарат является пероральным обратимым ингибитором JAK тирозинкиназ, которые опосредуют передачу сигнала рядом цитоки-

нов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функционировании иммунной системы. JAK1/2 киназы конституционально связаны с цитокиновым рецептором, фосфорилируются после взаимодействия последнего с лигандом и запускают сигнальную трансдукцию и активацию транскрипции (JAK-STAT). Мутация JAK2V617F присутствует у 50-60% пациентов с ПМФ и вызывает гиперактивацию пути JAK-STAT [3-7]. У JAK2V617-отрицательных пациентов с ПМФ гиперактивацию пути JAK-STAT могут вызывать другие, менее распространенные, мутации [3-6, 8]. Подавление JAK-STAT сигнального пути приводит к угнетению провоспалительного статуса и неспецифической миелопролиферации [9]. Таким образом, открытие руксолитиниба — ингибитора JAK1/2 и, в свою очередь, пути JAK-STAT, представляет собой важный прогресс в лечении ПМФ, поскольку JAK-STAT играет существенную роль в патогенезе болезни. Оно дало возможность патогенетического лечения ПМФ (в отличие от симптоматического, применяемого ранее), позволяя повысить контроль течения заболевания и улучшить прогноз у пациентов.

Эффективность и безопасность руксолитиниба при терапии больных миелофиброзом была подтверждена в ключевых исследованиях, включая два регистрационных исследования III фазы (COMFORT-I и COMFORT-II) [10, 11].

Было продемонстрировано, что руксолитиниб значительно улучшает течение ПМФ, что проявляется в уменьшении спленомегалии, уменьшении выраженности инвалидирующих симптомов ПМФ и повышении выживаемости. Терапия препаратом приводила также к выраженному и стойкому улучшению качества жизни, функциональной активности и уменьшению симптоматики (снижение аппетита, одышка, усталость, бессонница и боль), частичному регрессу фиброза в костном мозге, снижению уровня провоспалительных и проангиогенных цитокинов [12, 13].

Однако руксолитиниб может вызывать серьезные побочные явления. Наиболее частыми негематологическими побочными эффектами (преимущественно 1 и 2 степени), ассоциированными с приемом руксолитиниба, являлись появление экхимозов, головокружение и головная боль. Сообщалось, что пациенты, получающие руксолитиниб, имели инфекционные осложнения. У некоторых больных на терапии руксолитинибом отмечалось возникновение туберкулеза. Наиболее распространенным гематологическим побочным эффектом лечения руксолитинибом было развитие анемии и тромбоцитопении. Появление ассоциированной с руксолитинибом анемии и тромбоцитопении, как правило, не становилось поводом для прекращения терапии препаратом и корректировалось назначением заместительной терапии, временным перерывом в лечении JAK1/2 ингибитором или модификацией его дозы [9].

Руксолитиниб включен в протоколы лечения миелофиброза как наилучшая доступная терапия при спленомегалии и конституциональных симптомах [14]. Однако, около 60% пациентов прекратили терапию руксолитинибом в течение 3 лет после ее начала из-за развившихся побочных эффектов или потери ответа на лечение [15, 16].

Таким образом, остается потребность в улучшенных стратегиях лечения при миелофиброзе. В настоящее время на стадии испытаний находятся препараты, нацеленные на JAK-STAT или другие пути, активирующиеся при миелопролиферативных новообразованиях [14, 17]. Изучается возможность комбинированной терапии руксолитинибом и другими препаратами, показавшими эффективность при миелофиброзе [18], а также применение руксолитиниба до аллогенной ТГСК для улучшения её результатов [19, 20].

Итак, первый препарат, одобренный для лечения пациентов с миелофиброзом, руксолитиниб, представляет собой важный прогресс в лечении этого заболевания. Руксолитиниб обеспечивает длительные клинические преимущества и улучшает выживаемость, но необходимы дальнейшие исследования для оптимизации его использования. В данном обзоре мы остановимся на особенностях применения руксолитиниба до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

Целью настоящего исследования был анализ и обобщение данных современных исследований об использовании терапии руксолитинибом у пациентов с ПМФ до аллоТГСК для улучшения её результатов.

Поиск исследований проводился в августе 2018 г. в базе данных elibrary.ru и в базе данных PubMed. Рассматривались все исследова-

ния, описывающие результаты применения руксолитиниба у пациентов с ПМФ до аллоТГСК, включая клинические случаи, оригинальные научные исследования и обзоры.

Предпосылки применения руксолитиниба в качестве подготовки к аллоТГСК

Несмотря на появление ингибиторов JAK1/2, которые значительно улучшили результаты терапии ПМФ, в настоящее время единственным радикальным методом лечения больных ПМФ является аллоТГСК. Она сопровождается исчезновением всех проявлений заболевания, достижением молекулярной, цитогенетической ремиссии, уменьшением степени фиброза в костном мозге. Однако, использование трансплантации ограничено возрастом больных, сопутствующей патологией, сопряжено с высокой смертностью, риском отторжения трансплантата, развитием острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [21, 22]. АллоТГСК может быть рекомендована ограниченной группе пациентов: в возрасте <65 лет с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет (группа высокого и промежуточного-2 риска по шкале IPSS или DIPSS, или DIPSSplus).

Трансплантация при ПМФ сопровождается высоким уровнем неприживления трансплантата (2–24%), а также его длительной гипофункцией в сравнении с другими заболеваниями системы кроветворения [23, 24]. В некоторых случаях приживление носит замедленный характер и происходит в поздний срок после трансплантации — на 60–70-й день. Большинство пациентов с ПМФ находятся в активной фазе заболевания на момент выполнения аллоТГСК, что, как правило, сопровождается наличием выраженной спленомегалии, конституциональных симптомов. Это значительно ухудшает результаты терапии и требует разработки и внедрения новых протоколов подготовки пациентов с ПМФ к аллоТГСК. [1, 23, 25–29].

Спленэктомия и облучение селезенки, использовавшиеся ранее с целью уменьшения неблагоприятного влияния спленомегалии на исход аллоТГСК, сопровождаются риском развития различных осложнений (инфекции, тромбозы, кровотечения) [25, 30, 31, 32]. Терапия руксолитинибом, в этом случае, представляет собой самый безопасный способ уменьшения размера селезенки.

Кроме того, снижение регуляции воспалительных цитокинов (IL-6, IL-1ra, MIP-1b, TNF-a и CRP) и модуляция ответа Т-клеток, наблюдаемые при использовании ингибиторов JAK1/2, может снизить частоту РТПХ после трансплантации [33].

В связи с этим в настоящее время в качестве этапа предтрансплантационной терапии рассматривается применение ингибиторов JAK1/2 [19, 20, 34, 35].

Потенциальными преимуществами данного подхода могут быть уменьшение конституциональных симптомов и спленомегалии и, вследствие этого, улучшение выживаемости после трансплантации и более быстрое гематологическое восстановление [34]. Обсуждается потенциальная способность этих ингибиторов уменьшать риск РТПХ- значительной причины заболеваемости и смертности.

Потенциальными недостатками применения руксолитиниба могут быть побочные эффекты, возникающие при отмене препарата, повышенный риск инфекций и снижение эффекта «трансплантат против лейкоза» [36].

Недавние исследования содержат противоречивые сообщения о безопасности и воздействии лечения ингибиторами JAK1/2 до аллоТГСК [23, 33, 37- 40].

Опасность нежелательных явлений, связанных с отменой руксолитиниба

В декабре 2013 г. французские исследователи опубликовали предварительные результаты проспективного исследования 23 пациентов, в котором сообщили о нескольких серьезных побочных эффектах после отмены руксолитиниба, включая синдром лизиса опухоли и кардиогенный шок, в результате чего погибли два человека [38]. Однако два исследования из Германии выявили обнадеживающие ранние результаты использования руксолитиниба до аллоТГСК у пациентов с миелофиброзом, хотя размер выборки был небольшим (14 и 22 пациента), и последующее наблюдение было относительно коротким (9 и 12 месяцев после аллоТГСК, соответственно) [19, 20].

В 2016 авторы из США опубликовали небольшое исследование [39] (10 пациентов), в котором сообщают об отсутствии каких-либо серьезных побочных эффектов, связанных с отменой руксолитиниба. В данном исследовании все пациенты получали руксолитиниб в качестве предварительной терапии перед трансплантацией, при этом за 6 дней до кондиционирования применялось стандартное снижение дозы (табл.).

Медиана наблюдения составила 14,5 мес. (диапазон 5-23 мес.). Авторы сообщают, что ни

один пациент не умер в результате трансплантации, не наблюдалось отторжения трансплантата. В работе делается вывод о том, что применение руксолитиниба у пациентов с миелофиброзом перед аллоТГСК оказывает благотворное влияние на размер селезенки и потенциально на приживление. Отсутствие токсичности авторы объясняют применением графика снижения доз руксолитиниба. В исследованиях [20, 34, 40], в которых не наблюдалось никаких нежелательных явлений при отмене руксолитиниба, также применяли стратегию снижения дозы в течение 5-14 дней.

В других исследованиях говорится о необходимости прекращения терапии ингибиторами JAK1/2 непосредственно до начала режима кондиционирования. Так, ретроспективное исследование [37] сообщает о 66 пациентах из нескольких центров, которые получали терапию ингибиторами JAK1/2 до аллоТГСК. Стратегии снижения дозы и интервалы между прекращением ингибиторной терапии JAK1/2 и началом терапии кондиционирования варьировались в зависимости от практики центра. Авторы сообщают о новых симптомах, связанных с прекращением приема препарата, у 10 (15%) пациентов. Симптомы отмены лекарственного средства чаще встречались у пациентов с более длительным интервалом между последней дозой ингибитора JAK1/2 и началом режима кондиционирования. У 6 (29%) пациентов из 21 с интервалом ≥ 6 дней наблюдались неблагоприятные симптомы; с другой стороны, среди 45 пациентов с интервалом < 6 дней только у 3 (7%) развились какие-либо нежелательные явления. У 2 пациентов наблюдались серьезные неблагоприятные явления, приведшие к перепланировке аллоТГСК. У обоих этих пациентов ингибиторная терапия JAK1/2 была прекращена ранее, чем за 6 дней до предполагаемого начала терапии кондиционирования.

Другие исследования, которые не наблюдали никаких неблагоприятных симптомов во время прекращения терапии, также использовали стратегию прекращения терапии руксолитинибом незадолго до аллоТГСК [19, 20, 34].

Опасность инфекционных осложнений

Существуют данные, свидетельствующие о том, что руксолитиниб оказывает существенное иммунодепрессивное действие. Недавно было

Таблица. Типичный график снижения дозы руксолитиниба до начала кондиционирования

Стационарная доза	6 дней до	96 часов до	72 часа до	48 часов до	24 часа до
20 мг 2 раза в сутки	15 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки	5 мг 2 раза в сутки	5 мг 1 раз в сутки	Нет терапии

показано, что руксолитиниб модулирует функции дендритных клеток и Т-клеток, что приводит к нарушению производства цитокинов, снижая тем самым контроль над инфекцией, что увеличивает риск реактивации и повышает восприимчивость к различным типам микроорганизмов (например, *Cryptococcus*, *Toxoplasma* или *Mycobacterium tuberculosis*) [41-45]. У пациентов, получавших руксолитиниб, наблюдались серии инфекционных осложнений, таких как реактивация гепатита В, криптококкоз (*Cryptococcus neoformans*), токсоплазмозный ретинит, диссеминированный туберкулез и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия [32].

Сообщались случаи пациентов с ПМФ, у которых развился острый нейтрофильный дерматоз (болезнь Свита) после прекращения лечения руксолитинибом [46, 47]. Авторы исследования [47], однако, сообщили, что наблюдаемая рецидивирующая подкожная болезнь Свита успешно лечилась введением системных глюкокортикоидов. АллоТГСК была проведена, как было запланировано ранее, что привело к хорошему клиническому течению без ухудшения состояния пациента.

В работах [32, 40] описана реактивация цитомегаловируса (ЦМВ) у пациентов, получавших руксолитиниб до аллоТГСК, у одного из них развился цитомегаловирусный колит. Реактивация ЦМВ после терапии руксолитинибом ранее была описана и другими исследователями [34, 48].

Таким образом, у пациентов, получающих терапию руксолитинибом должен проводиться тщательный и бдительный мониторинг инфекционных осложнений.

Результаты трансплантации

В исследовании [49], проведенном в нескольких центрах Европы и США с включением 95 пациентов, сообщается, что ингибитор JAK1/2 руксолитиниб показал свою эффективность не только в качестве таргетного препарата с противоопухолевой эффективностью, но и как препарат для лечения стероидрефрактерной острой и хронической РТПХ. N. Kröger et al. [40], наблюдавшие 12 пациентов, получающих терапию руксолитинибом до аллоТГСК, сообщили, что руксолитиниб обеспечивает безопасное и быстрое приживление и приводит к низкой частоте РТПХ.

Однако в работе [37], описывающей исследование, включающее 66 пациентов из нескольких центров, говорится, что не было выявлено каких-либо заметных сокращений частоты или тяжести РТПХ. Тем не менее, авторы сообщили о благоприятных результатах трансплантации у пациентов, которые имели клиническое улучшение на ингибиторной терапии JAK1/2: наличие ответа на предтрансплантационную терапию

достоверно улучшало общую выживаемость. В другом исследовании [19] также было высказано предположение о том, что выживаемость улучшалась у тех пациентов, у которых наблюдался хороший ответ на терапию руксолитинибом до трансплантации.

Авторы работы [39] сообщили, что терапия руксолитинибом оказывает благотворное влияние на размер селезенки и потенциально на приживление. После медианного наблюдения в 14,5 мес. (диапазон 5-23 мес.) все 10 наблюдаемых пациентов были живы, ни один пациент не нуждался в гемотрансфузиях, не наблюдалось отторжение трансплантата. По критериям Международной рабочей группы по изучению и лечению миелофиброза, четыре пациента достигли полной ремиссии, два достигли частичной ремиссии, у одного было клиническое улучшение, а у трех — стабилизация заболевания.

Описание клинических случаев представили исследователи из России [24, 50]. В работах сообщается об отсутствии случаев острой РТПХ тяжелой степени в раннем посттрансплантационном периоде на фоне профилактики с использованием руксолитиниба. Также говорится, что у пациентов не отмечалось существенной гематологической и негематологической токсичности, достигнуто приживление, независимость от гемотрансфузий, цитогенетическая, молекулярно-генетическая ремиссия заболевания.

В описанных выше исследованиях все наблюдаемые пациенты принимали руксолитиниб до аллоТГСК. В работе 2018 года [32] авторы из Германии сравнивали группу из 46 пациентов, принимающих руксолитиниб, с контрольной группой из 159 пациентов (без терапии руксолитинибом). В результате исследования не было выявлено значимой разницы между группами в общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессии, смертности, не связанной с рецидивом, среднем времени приживления лейкоцитов, тромбоцитов, во времени полного донорского химеризма, в первичном отторжении трансплантата. Однако в группе пациентов, принимающих руксолитиниб, большее количество пациентов достигало полного донорского химеризма, наблюдалась тенденция к снижению частоты рецидивов и увеличению ОВ. Авторы делают вывод, что предварительная терапия руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом не оказывает отрицательного влияния на результат аллоТГСК, более того, наблюдаются некоторые благоприятные тенденции.

Заключение

Сообщения об инфекционных осложнениях, а также о серьезных побочных эффектах от-

мены во время запланированного прекращения терапии руксолитинибом до аллотГСК подняли проблемы безопасности. В последних работах был продемонстрирован подход постепенного снижения дозы и полного прекращения терапии ингибиторами JAK1/2 в начале режима кондиционирования для преодоления этих побочных эффектов. При соблюдении данного подхода, а также при тщательном мониторинге инфекционных осложнений, руксолитиниб может безопасно применяться в предтрансплантационном периоде. Исследования последних лет говорят о том, что подготовка пациентов к трансплантации с использованием ингибиторов JAK1/2 позволяет снизить уровень трансплантационной летальности, приводит к низкой частоте РТПХ, к снижению частоты рецидивов. Особенно благоприятны результаты у пациентов, которые имели клиническое улучшение с ингибиторной терапией JAK1/2 в период до трансплантации. Однако, в виду ограниченности данных, требуются дальнейшие исследования для определения роли ингибиторов JAK1/2 в качестве предтрансплантационной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Teo S, Tiedt R, Passweg JR et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2. *NEJM*. 2005;352(17): 1779–1790.
- Plosker GL. Ruxolitinib: A Review of Its Use in Patients with Myelofibrosis. *Drugs*. 2015;75:297–308. DOI 10.1007/s40265-015-0351-8
- Verstovsek S. Changing myelofibrosis's natural course at last. *Blood*. 2014;123(12):1776–7.
- Mascarenhas J, Mughal TI, Verstovsek S. Biology and clinical management of myeloproliferative neoplasms and development of the JAK inhibitor ruxolitinib. *Curr Med Chem*. 2012;19(26): 4399–413.
- Santos FP, Verstovsek S. JAK2 inhibitors for myelofibrosis: why are they effective in patients with and without JAK2V617F mutation? *Anticancer Agents Med Chem*. 2012;12(9):1098–109.
- Oh ST, Gotlib J. JAK2 V617F and beyond: role of genetics and aberrant signaling in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(3):323–37.
- Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):573–82.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391–405.
- Клименко С.В., Мищенко О.Ю. Эффективность и безопасность руксолитиниба при лечении миелофиброза по данным исследований COMFORT I и COMFORT II. Здоровье Украины. *Онкогематология*. 2015; 21-22. [Klimenko SV, Mischenyuk O.Yu. Effektivnost' i bezopasnost' ruksolitiniiba pri lechenii mielofibroza po danym issledovanij COMFORT I i COMFORT II. Zdorov'e Ukrainy. *Onkogematologiya*. 2015; 21-22. (In Russian)]
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *New Eng J Med*. 2012; March 1;366:799–807.
- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *New Eng J Med*. 2012; March 1;366:787–98.
- Bradley EC, Erickson-Viitanen S, Vaddi K et al. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis. *NEJM*. 2010;362(15): 1117–1127.
- Verstovsek S, Mesa RA, 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): 479–488.
- Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17): 2635–42.
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013; 122(25): 4047–53.
- Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, Cervantes F, Jones MM, Sun K, McQuitty M, Stalbovskaya V, Gopalakrishna P, Barbui T. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016;30(8): 1701–7.
- Harrison CN, Bennett M. Orphan drugs for myelofibrosis. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014;2(4):391–405.
- Mascarenhas J. Rationale for combination therapy in myelofibrosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;27(2):197–208.
- 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.
- 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.
- Qureshi MR, MacLean C, McMullin MF, et al. Management of myelofibrosis: a survey of current practice in the United Kingdom. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1124–7.
- Ballen K. How to manage the transplant question in myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2012;2(3):e59.
- Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 2012; 120: 1367–1379.
- 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.
- [Barabanshchikova MV, Morozova EV, Baykov VV, Barkhatov IM, Mamaev NN, Bondarenko SN, Alyanskii AL, Zubarovskaya LS, Afanas'ev BV. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis. *Klinicheskaya onkogematologiya (Clinical oncohematology)*. 2016;9(3):279–86 (In Russian)].
- Akpek G, Pasquini MC, Logan B. et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell trans-

- plantation. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(6): 825–831.
27. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA. et al. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010;16(3): 358–367.
 28. 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): 5264–5270.
 29. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L. et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2014;124(7): 1183–1191.
 30. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, Pozzi S, Geroldi S, Van Lint MT et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 458–463.
 31. Matsubara E, Yamanouchi J, Kitazawa R, Azuma T, Fujiwara H, Hato T, Yasukawa M. Usefulness of Low-Dose Splenic Irradiation prior to Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Elderly Patients with Myelofibrosis. *Case Rep Hematol.* 2016; 2016: 8751329.
 32. Robin M, Zine M, Chevret S, Meignin V, Munoz-Bongrand N, Moatti H, Xhaard A, Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R, Sarfati E, Socie G. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(6): 958-64.
 33. Kadir S, Christopeit M, Wulf G, Wagner E, Bornhauser M, Schroeder T, Crysandt M, Mayer K, Jonas J, Stelljes M, Badbaran A, Ayuketang Ayuk F, Trivai I, Wolf D, Wolschke C, Kröger N. Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Eur J Haematol.* 2018 Sep;101(3):305-317. doi: 10.1111/ejh.13099. Epub 2018 Jul 4.
 34. Ballinger TJ, Savani BN, Gupta V, Kroger N, Mohty M. How we manage JAK inhibition in allogeneic transplantation for myelofibrosis. *Eur J Haematol.* 2015; 94(2):115–119. [PubMed: 25256963].
 35. Shanavas M, Messner HA, Atenafu EG, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis using fludarabine-, intravenous busulfan- and low-dose TBI-based conditioning. *Bone Marrow Transplant* 49: 1162-1169, 2014.
 36. Spoeri S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 123: 3832- 3842, 2014.
 37. Lavi N, Rowe JM, Zuckerman T. Allogeneic stem-cell transplantation for myelofibrosis. *Curr Opin Hematol.* 2017 Nov;24(6):475-480. doi: 10.1097/MOH.0000000000000381.
 38. Shanavas M., Popat U., Michaelis L.C. 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.
 39. Robin M., Francois S., Huynh A. et al. Ruxolitinib before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with myelofibrosis: a preliminary descriptive report of the JAK ALLO study, a phase II trial sponsored by Goelams-FIM in collaboration with the Sfgmtc. *Blood* 2013; 122: 306.
 40. Hanif A., Hari P.N., Atallah E. et al. Safety of ruxolitinib therapy prior to allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloproliferative neoplasms. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Apr;51(4):617-8. doi: 10.1038/bmt.2015.295. Epub 2016 Jan 4.
 41. Kröger N, Shahnaz Syed Abd Kadir S, Zabelina T, Badbaran A, Christopeit M, Ayuk F, Wolschke C. Peritransplantation Ruxolitinib Prevents Acute Graft-versus-Host Disease in Patients with Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 May 22. pii: S1083-8791(18)30295-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.023.
 42. Wysham NG, Sullivan DR, Allada G. An opportunistic infection associated with ruxolitinib, a novel janus kinase 1,2 inhibitor. *Chest.* 2013;143: 1478-1479.
 43. Goldberg RA, Reichel E, Oshry LJ. Bilateral toxoplasmosis retinitis associated with ruxolitinib. *N Engl J Med.* 2013;369: 681-683.
 44. Colomba C, Rubino R, Siracusa L, et al. Disseminated tuberculosis in a patient treated with a JAK2 selective inhibitor: a case report. *BMC Res Notes.* 2012;5: 552.
 45. Heine A, Held SA, Daecke SN, Wallner S. et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. *Blood.* 2013; 122(7): 1192-202.
 46. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood.* 2013; 122(23): 3843-4.
 47. Chatterjee B, Rqieh U, Greaves P, Piras D, Firth J, Saja K. Sweet syndrome as terminal event in ruxolitinib-treated myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2015;169: 307.
 48. Sakoda T, Kanamitsu Y, Mori Y. et al. Recurrent Subcutaneous Sweet's Disease in a Myelofibrosis Patient Treated with Ruxolitinib before Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Intern Med.* 2017 Sep 15;56(18):2481-2485. doi: 10.2169/internalmedicine.8491-16. Epub 2017 Aug 21.
 49. Parampalli Jaynarayana S, Stubig T, Cornez I, et al. JAK1/2 inhibition impairs T cell function in vitro and in patients with myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2015;169:824-833.
 50. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C. et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia.* 2015; 29(10): 2062–2068.
 51. Барабанщикова М.В., Морозова Е.В., Власова Ю.Ю., Байков В.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Применение ингибитора JAK1 и JAK2 руксолитиниба в качестве пред- и пост-трансплантационной терапии пациентов с миелофиброзом. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2016; 23(1): 43-46. [Barabanshchikova MV, Morozova EV, Vlasova YuYu, Baykov VV, Zubarovskaya LS, Afanasyev BV. Application of inhibitor JAK1 and JAK2 ruxolitinib as pre- and posttransplant therapy in patients with myelofibrosis. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.p. Pavlova (The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University).* 2016;23(1):43-46 (in Russian)].

Поступил в редакцию 17.12.2018 г.

*I.V. Gribkova¹, I.V. Ishmatova², M.V. Davydovskaya^{1,3},
K.A. Kokushkin¹*

Possibilities of using ruxolitinib to improve the results of allo-HSCT (literature review)

¹SBI «CTHTA SRC MDH», Moscow,

²Federal State Budget Institution «N.N.Petrov's National Medical Research Center of Oncology» Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg,

³Neurosurgery and Medical Genetics of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow

Abstract

The aim of the study was to systematize and summarize the current available data on ruxolitinib use in patients with myelofibrosis (MF) prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) to improve its results.

The review includes data from foreign and domestic articles found in the PubMed and elibrary.ru databases describing the results of the use of ruxolitinib in patients with MF prior to allo-HSCT, including clinical cases, original scientific studies and reviews.

It is reported that ruxolitinib therapy is safe, reduces mortality in the early post-transplantation period, reduces the incidence of acute and chronic graft-versus-host disease, and decreases the frequency of relapses. Clinical improvement with ruxolitinib therapy prior to allo-HSCT can be considered a prognostically favorable factor.

Key words: literature review, myelofibrosis, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, ruxolitinib