

# Комбинированный режим терапии руксолитинибом и малыми дозами цитозара или меркаптопурина у пациентов с бластным кризом миелофиброза

М.С. Фоминых, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич, Л.Б. Полушкина, В.Ю. Удальева, К.М. Абдулкадыров

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16

Контакты: Михаил Сергеевич Фоминых [m.s.fominyh@gmail.com](mailto:m.s.fominyh@gmail.com)

Медиана выживаемости при бластной трансформации миелофиброза составляет от 3 до 6 мес. Тактика терапии определяется возрастом пациентов и сопутствующей патологией. Химиотерапия по схемам лечения острых лейкозов приносит временный эффект у небольшой части больных. Первый ингибитор янус-киназ — руксолитиниб — продемонстрировал высокую клиническую эффективность у больных в хронической фазе миелофиброза. В статье приводится собственный опыт применения комбинированного режима терапии руксолитинибом и малыми дозами цитозара или меркаптопурина у пациентов с бластным кризом миелофиброза. Этот режим терапии продемонстрировал обнадеживающие результаты. Зарегистрированы удовлетворительная переносимость и возможность применения приведенной схемы лечения у этой категории пациентов.

**Ключевые слова:** миелофиброз, первичный миелофиброз, бластный криз, руксолитиниб, комбинированный режим терапии

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-37-39

## Combination therapy with ruxolitinib plus low-dose cytarabine or mercaptopurine in patients with blast-phase myelofibrosis

M.S. Fominykh, V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich, L.B. Polushkina, V.Yu. Udal'eva, K.M. Abdulkadyrov

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; 16 2<sup>nd</sup> Sovetskaya St., Saint Petersburg, 191024, Russia

Patients with myelofibrosis in blast-phase commonly have a median overall survival of only 3–6 months. Given the older median age of onset and heavy pretreatment, intensive chemotherapy often is not appropriate and has low efficacy with high toxicity. Ruxolitinib (a JAK1/2 inhibitor) has provided significant clinical benefits in patients with chronic phase myelofibrosis. We report our experience of treating blast-phase myelofibrosis patients with the combination therapy of ruxolitinib plus low dose mercaptopurine or low-dose cytarabine. The cases presented here demonstrated the feasibility and tolerability of combination continuous ruxolitinib treatment with mercaptopurine or low-dose cytarabine for patients with blast-phase myelofibrosis. The efficacy of these combination regimens is encouraging.

**Key words:** myelofibrosis, primary myelofibrosis, blast-phase, ruxolitinib, combination treatment regimen

### Введение

При развитии бластной трансформации миелофиброза (МФ) прогноз, как правило, неблагоприятный, медиана выживаемости составляет от 3 до 6 мес [1, 2]. Тактика терапии определяется возрастом пациентов и сопутствующей патологией. При сохранном общесоматическом статусе может быть предпринята попытка проведения курсовой химиотерапии по схемам лечения острых лейкозов, которая приносит временный эффект у небольшой части больных. Пожилым больным с наличием существенной коморбидности и осложнениями МФ целесообразно проведение сдерживающей паллиативной монохимиотерапии и назначение малых доз глюкокортикостероидов. Данные мероприятия направлены на торможение роста опухоли и купирование осложнений (переливание гемокомпонентов, лечение инфекционных осложнений и проч.) в целях улучшения качества жизни больного. Учитывая, что

большинство пациентов к моменту развития бластного криза (БК) имеют низкий общесоматический статус (ECOG 3–4 балла) и сильную предлеченность, проведение высокодозной химиотерапии очень ограничено, а токсичность, которая развивается после лечения, зачастую приводит к фатальным осложнениям [3].

Руксолитиниб (ингибитор янус-киназ) стал первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим высокую клиническую эффективность у больных с МФ: уменьшение размеров селезенки, снижение интенсивности симптомов опухолевой интоксикации и увеличение общей выживаемости. Однако руксолитиниб в ходе клинических исследований применяли только у больных в хронической фазе МФ [4].

В последние годы появились первые сообщения о применении руксолитиниба у пациентов с БК МФ. А. Mwirigi и соавт. в 2014 г. опубликовали результаты применения 5-азациитидина или малых доз цитозара

в комбинации с руксолитинибом у больных с БК миело-пролиферативных новообразований (МПН). В ходе применения этого комбинированного режима у 3 пациентов были получены обнадеживающие результаты с увеличением общей выживаемости [5]. R. Deviller и соавт. представили собственный опыт применения руксолитиниба и интенсивной химиотерапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у 5 больных с БК МПН [6]. К сожалению, подавляющая часть пациентов с БК МФ старше 60 лет и имеет высокий индекс коморбидности, и проведение алло-ТГСК у этой группы больных очень ограничено.

Мы представляем собственный опыт применения комбинированного режима терапии руксолитинибом и малыми дозами цитозара или меркаптопурина у 2 пациентов с БК МФ.

### Клинический случай 1

Пациентка 73 лет, диагноз первичного МФ установлен в октябре 2012 г. (DIPSS — высокий риск, CALR (*ins5*) — позитивный, мутация гена *ASXL1* отсутствовала, гемотрансфузионная зависимость, нормальный кариотип, ECOG 2–3 балла). В течение года больная получала терапию гидроксикарбамидом. Прогрессирование заболевания в БК развилось в июле 2013 г. — в костном мозге 56 % бластных клеток (в крови — 81 %), спленомегалия (8 см ниже левой реберной дуги) и конституциональные симптомы. Курс терапии по схеме «5 + 2» (цитозар 200 мг/м<sup>2</sup>/день × 5 дней + идарубицин 12 мг/м<sup>2</sup>/день × 2 дня) был неэффективен, уровень бластов в костном мозге увеличился до 70 % и осложнился развитием тромбоцитопении IV степени (15 × 10<sup>9</sup>/л). Назначение руксолитиниба (5 мг 2 раза в день, постоянный прием) и меркаптопурина (50 мг 1 раз в день, каждые 28 дней) привело к исчезновению симптомов опухолевой интоксикации, уменьшению размеров селезенки и снижению потребности в гемотрансфузиях. Согласно критериям ответа для БК МПН максимальный достигнутый эффект оценивался как частичный ответ [7]. Из осложнений, которые наблюдались в ходе лечения: на 6-м месяце терапии развилась внебольничная пневмония (с разрешением после проведенной антибактериальной терапии). Суммарно пациентка получала такой режим комбинированной терапии в течение 10 мес и внезапно умерла дома (возможно, от бактериальной инфекции) спустя 13 мес от момента прогрессирования заболевания.

### Клинический случай 2

Пациентка 62 лет с начальным диагнозом истинной полицитемии, которая впоследствии трансформировалась в постполицитемический МФ, *JAK2-V617F*-позитивный (DIPSS — риск промежуточный-1). В ходе лечения истинной полицитемии больная в течение 20 лет получала гидроксикарбамид, интерферон-α, бусульфан и меркаптопурин. В течение последнего года до момента трансформации (август 2015 г.) проводилась терапия гидроксикарбамидом без должного эффекта (отсутствие гематологического ответа). В момент прогрессии в БК у пациентки в костном мозге наблюдался бластоз до 77 % (в крови — 33 %), массивная спленомегалия (16 см ниже левой реберной дуги), нормальный кариотип, обнаружена мутация гена *ASXL1*, появились симптомы опухолевой интоксикации и гемотрансфузионная зависимость (эритроцитсодержащие среды). В течении недели после верификации БК была инициирована индукционная терапия по схеме «7 + 3» (цитозар 200 мг/м<sup>2</sup>/день × 7 дней + идарубицин 12 мг/м<sup>2</sup>/день × 3 дня), которая оказалась неэффективна и осложнилась тяжелым сепсисом (*Pseudomonas aeruginosa*). После разрешения инфекционных осложнений и восстановления гемопоэза была начата комбинированная терапия малыми дозами цитозара (20 мг подкожно 2 раза в день в течение 5 дней, каждые 28 дней) и руксолитиниба (20 мг 2 раза в день, постоянный прием). Это привело к драматическому улучшению состояния: уменьшение интенсивности симптомов опухолевой интоксикации, редукция размеров селезенки до 80 % (в сравнении с размерами на момент БК МФ), снижение гемотрансфузионной зависимости. В общей сложности больной было проведено 5 комбинированных курсов терапии без осложнений с достижением стабилизации заболевания. Пациентка умерла спустя 9 мес от даты развития БК от острой дыхательной недостаточности без прогрессирования основного заболевания (в результате двусторонней внебольничной сегментарной пневмонии неуточненной бактериальной этиологии).

Представленные клинические случаи продемонстрировали удовлетворительную переносимость и возможность применения комбинированного режима терапии руксолитинибом и малыми дозами цитозара или меркаптопурина у пациентов с БК МФ. Несмотря на малое количество наблюдений, этот режим терапии показал обнадеживающие результаты. У пациентов было зарегистрировано снижение интенсивности конституциональных симптомов и уменьшение размеров селезенки с возможностью достижения ответов с минимальными осложнениями и токсичностью. Мы планируем в дальнейшем применять этот комбинированный режим лечения.

### Заключение

Представленные клинические случаи продемонстрировали удовлетворительную переносимость и возможность применения комбинированного режима терапии руксолитинибом и малыми дозами цитозара или меркаптопурина у пациентов с БК МФ. Несмотря на малое количество наблюдений, этот режим терапии показал обнадеживающие результаты. У пациентов было зарегистрировано снижение интенсивности конституциональных симптомов и уменьшение размеров селезенки с возможностью достижения ответов с минимальными осложнениями и токсичностью. Мы планируем в дальнейшем применять этот комбинированный режим лечения.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Mesa R.A., Li C.Y., Ketterling R.P. et al. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood* 2005;105(3):973–7.
2. Tam C.S., Nussenzweig R.M., Popat U. et al. The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2008;112(5):1628–37. DOI: 10.1182/blood-2008-02-138230.
3. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Критерии диагностики и современные методы лечения первичного миелофиброза. *Вестник гематологии* 2013;9(3):44–78. [Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Criteria for diagnosis and modern methods of treatment of primary myelofibrosis. *Vestnik gematologii = Journal of Hematology* 2013; 9(3):44–78. (In Russ.)].
4. Verstovsek S., Mesa R.A., 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.
5. Mwirigi A., Galli S., Keohane C. et al. Combination therapy with ruxolitinib plus 5-azacytidine or continuous infusion of low dose cytarabine is feasible in patients with blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2014;167(5):714–6. DOI: 10.1111/bjh. 13046.
6. Devillier R., Raffoux E., Rey J. et al. Combination therapy with ruxolitinib plus intensive treatment strategy is feasible in patients with blast-phase myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2016;172(4):628–30. DOI: 10.1111/bjh. 13516.
7. Mascarenhas J., Heaney M.L., Najfeld V. et al. Proposed criteria for response assessment in patients treated in clinical trials for myeloproliferative neoplasms in blast phase(MPN-BP): formal recommendations from the post-myeloproliferative neoplasm acute myeloid leukemia consortium. *Leuk Res* 2012;36(12):1500–4. DOI: 10.1016/j.leukres. 2012.08.013.