

# Zastosowanie ruksolitynibu w leczeniu włóknienia szpiku

## Opis przypadku oraz przegląd literatury

The use of ruxolitinib in the treatment of myelofibrosis secondary to polycythaemia vera. Case report and literature review

Olga Chyrko, Magdalena Karasek, Agnieszka Szeremet, Marta Sobas

Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

### Adres do korespondencji:

Olga Chyrko  
Klinika Hematologii  
Nowotworów Krwi  
i Transplantacji Szpiku  
Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu  
ul. Pastera 4  
50-367 Wrocław  
tel. +48 71 784 25 76  
e-mail: chyrko@poczta.um.wroclaw.pl

Hematologia — Edukacja  
2023, tom 3, supl. C, C3–C7  
Copyright © 2023 Via Medica  
ISSN 2720–2240  
e-ISSN 2720–4944

## STRESZCZENIE

Mielofibroza (MF) to najgorzej rokujący nowotwór mieloproliferacyjny (MPN) *BCR-ABL*-ujemny. Jedyną opcją terapeutyczną umożliwiającą pełne wyleczenie MF pozostaje allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Poznanie zaburzeń szlaku sygnałowego JAK-STAT w patogenezie MPN stało się podstawą do syntezy inhibitorów JAK-STAT, w tym ruksolitynibu. W przypadku MF głównymi wskazaniami do terapii ruksolitynibem są splenomegalia oraz obecność objawów ogólnych. Symptomy te zwykle korelują z niekorzystnym wskaźnikiem prognostycznym według skal IPSS i DIPPS, dlatego lek ten wykorzystuje się w terapii pomostowej do finalnej terapii, jaką jest allo-HSCT. W ostatnich latach ruksolitinib został również zarejestrowany w terapii steroidoopornej postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD).

W publikacji przedstawiono opis przypadku 56-letniego pacjenta z poczerwieniczą MF, u którego ostatecznie zadecydowano o wykonaniu allo-HSCT. Nie mniejszym wyzwaniem klinicznym pozostawała u chorego ciężka postać GvHD, która wymagała zastosowania leczenia skojarzonego — ruksolitynibemu z fotoferezami pozaustojowymi.

**Słowa kluczowe:** włóknienie szpiku, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, inhibitory JAK, ruksolitinib

## ABSTRACT

Myelofibrosis (MF) belongs to the group of myeloproliferative neoplasms (MPN) *BCR-ABL*-negative with an unfavourable prognosis. Only curative therapy remains allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The discovery of the JAK-STAT signaling pathway in MPN pathogenesis was basic for inventing JAK-STAT inhibitors, like ruxolitinib. In MF, the main indications for ruxolitinib therapy are splenomegaly and the presence of general symptoms. They are frequently associated with poor prognostic factors according to IPSS and DIPSS scales, therefore the medicine is commonly used as a bridge therapy to allo-HSCT. Ruxolitinib was recently accepted in the therapy of allo-HSCT complication: severe steroid-resistant graft-versus-host disease (GvHD).

The paper presents a case report of a 56-year-old patient suffering from myelofibrosis secondary to polycythaemia vera, who eventually was addressed for allo-HSCT. He developed the severe form of GvHD which was clinically challenging and required multidirectional treatment in the form of ruxolitinib therapy and photopheresis cycles.

**Key words:** myelofibrosis, graft-versus-host disease, JAK inhibitors, ruxolitinib

## WPROWADZENIE

Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*), czerwieńca prawdziwa (PV, *polycythaemia vera*) i nadpłytkowość samoistna (ET, *essential thrombocythaemia*) należą do nowotworów mielo-

proliferacyjnych *BCR-ABL*-ujemnych [1]. Mielofibroza może występować w dwóch postaciach: pierwotnej (PMF, *primary myelofibrosis*) i wtórnej, która rozwija się w przebiegu ET lub PV (odpowiednio: *post-ET MF* lub *post-PV MF*). Obecnie

jedyną opcją terapeutyczną umożliwiającą wyleczenie MF pozostaje allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Procedura ta jest jednak obciążona wysokim ryzykiem powikłań i dlatego jest zarezerwowana tylko dla pacjentów o pośrednim-II i wysokim ryzyku według skali prognostycznej *International Prognostic Scoring System* (IPSS) i *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) [2, 3].

Poznanie zaburzeń szlaku sygnałowego JAK-STAT w patogenezie MPN stało się inspiracją do rozwoju terapii celowanej. Ruksolitynib to nieselektywny inhibitor kinaz JAK1 i JAK2, który hamuje szlak sygnałowy JAK-STAT, działając niezależnie od statusu mutacji *JAK2V617F*. Głównymi wskazaniami do terapii ruksolitynibem są splenomegalia oraz obecność objawów ogólnych, takich jak gorączka, poty, świąd czy bóle kości. Hamowanie kinazy JAK2 odpowiada za ograniczenie splenomegalii, zaś kontrola objawów ogólnych wiąże się z obniżeniem stężenia cytokin prozapalnych w wyniku inhibicji szlaku sygnałowego JAK-STAT [4–6]. Należy jednak pamiętać, że lek ten nie wpływa na mutację inicjującą rozwój choroby, przez co efekt jego działania jest nietrwały i mija średnio po 2–3 latach od rozpoczęcia terapii [7].

Procedura allo-HSCT nie jest pozbawiona ryzyka, a jedno z najczęstszych i najgroźniejszych powikłań to choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*). W patogenezie GvHD istotną rolę odgrywają cytokiny prozapalne, które poprzez aktywację szlaku JAK-STAT wzmacniają aktywację i proliferację efektorowych limfocytów T, jak również ich różnicowanie fenotypowe w kierunku Th1 lub Th17 [8–10]. Jak wskazują liczne doniesienia, ruksolitynib poprzez inhibicję kinaz JAK1 i JAK2 ma istotne znaczenie w leczeniu GvHD, szczególnie postaci steroidoopornej [11, 12].

W pracy opisano przypadek chorego z MF, u którego ruksolitynib zastosowano w terapii pomostowej przed allo-HSCT oraz w celu leczenia ciężkiej postaci steroidoopornej GvHD.

### OPIS PRZYPADKU

W lutym 2018 roku 52-letni mężczyzna został skierowany do poradni w celu przeprowadzenia diagnostyki splenomegalii. W wywiadzie chory podawał narastające od 6 miesięcy osłabienie, bóle kostne, świąd skóry oraz zwiększoną potliwość. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę 30 G/l, z obecnością 2% mieloblastów we krwi obwodowej oraz niedokrwistość (stężenie hemoglobiny 9 g/dl). W badaniu molekularnym wykryto obecność mutacji *JAK2V617F*. Na podstawie analizy histopatologicznej szpiku kostnego rozpoznano PMF; stopień włóknienia oceniono na MF-3. Chorego zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka według IPSS i zaplanowano terapię pomostową ruksolitynibem z następową procedurą allo-HSCT (dawca niespokrewniony, w pełni zgodny w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych [HLA, *hu-*

*man leukocyte antigen*]). Pacjent otrzymywał ruksolitynib przez 5 miesięcy (marzec–lipiec 2019 r.), uzyskując bardzo dobrą kontrolę objawów ogólnych oraz zmniejszenie splenomegalii. Odstawianie ruksolitynibu prowadzono stopniowo przez 7 dni zgodnie z rekomendacjami ekspertów [12], a ostatnią dawkę leku (5 mg) podano 2 dni przed rozpoczęciem chemioterapii kondycjonującej. Chorego poddano kondycjonowaniu według schematu TBF (tiotepa, busulfan, fludarabina); 31 lipca 2019 roku przetoczono  $6,88 \times 10^6$  komórek CD34+/kg m.c., oraz  $2,74 \times 10^8$  komórek CD3+/kg m.c. W profilaktyce GvHD stosowano cyklosporynę, metotreksat i tymoglobulinę. Pobyt chorego na oddziale przebiegał bez istotnych powikłań; regeneracja granulopoezy nastąpiła w dobie +15., a niezależność od przetoczeń ubogoleukocytarnego napromieniowanego koncentratu krwinek płytkowych (NUKKP) chory uzyskał w +17. dobie. W badaniach przeprowadzonych w 30. dobie po allo-HSCT stwierdzono zmniejszenie się śledziony (225 × 75 mm w badaniu ultrasonograficznym, w badaniu palpacyjnym 11 cm poniżej łuku żebrowego), nie wykazano obecności mutacji *JAK2V617F*, chimeryzm 100%. W styczniu 2020 roku podjęto decyzję o zakończeniu immunosupresji. W lutym 2020 roku (7 mies. po allo-HSCT) pacjent zgłosił się do kliniki z powodu osłabienia, biegunek i nudności. W badaniu przedmiotowym zaobserwowano zażółcenie powłok skórnych i śluzówek, a w badaniach laboratoryjnych potwierdzono wzrost aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT, *alanine aminotransferase*] 763 j./l; aminotransferazy asparaginianowej [AspAT, *aspartate aminotransferase*] 407 j./l) oraz stężenia bilirubiny (7,7 g/l). Postawiono diagnozę *late-onset* ostrej GvHD (aGvHD, *acute GvHD*) i włączono metylprednizolon w dawce 1 mg/kg m.c. 2 razy/dobę oraz takrolimus w dawce 2 razy 2 mg/dobę, uzyskując szybką poprawę kliniczną i analityczną. Niestety, podczas próby stopniowego zmniejszenia dawki steroidów zaobserwowano ponowny wzrost aktywności aminotransferaz, nasilenie nudności i spadek masy ciała. Chory kontynuował przyjmowanie takrolimusu (2 × 1 mg/d.) oraz stosował prednizon (20–30 mg/d.). Dodatkowo w kwietniu 2020 roku do objawów ze strony przewodu pokarmowego dołączyły się zmiany skórne oraz zapalenie rogówki (KT, *keratitis trophica*). Kolejnym problemem było wystąpienie drżenia całego ciała, co zinterpretowano jako nietolerancję takrolimusu i w następstwie go odstawiono. Próby terapeutyczne z kolejnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak sirolimus, schemat FAM (flutykazon, azytromycyna, montelukast) czy mykofenolan mofetilu (MMF), okazały się nieskuteczne. Ostatecznie w maju 2021 roku podjęto decyzję o rozszerzeniu terapii immunosupresyjnej z MMF (2 × 1000 mg/d.) z prednizonem (2 × 40 mg/d.) o fotoforezę pozaustrojową (ECP, *extracorporeal photopheresis*). Po dwóch sesjach fotoforezy zaobserwowano częściową poprawę zmian skórnych i wątrobowych (bilirubina 1,3 g/l; AlAT 103 j./l; AspAT 33 j./l). Ponownie podjęto próbę zmniejszenia dawki prednizonu, która zakończyła się

niepowodzeniem. W związku z powyższym w listopadzie 2021 roku chorego zakwalifikowano do terapii ruksolitynibem, którą rozpoczęto od dawki 10 mg 2 razy/dobę, a następnie dostosowywano ją do wyników morfologii krwi. Po około 2 tygodniach zaobserwowano stopniowe zmniejszenie nasilenia objawów GvHD oraz normalizację aktywności enzymów wątrobowych. Podczas terapii ruksolitynibem, nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych. Dzięki dobrym wynikom w grudniu 2021 roku udało się zakończyć terapię MMF, a od czerwca 2022 roku możliwe było stopniowe zmniejszanie dawek steroidów. W czasie ostatniej wizyty kontrolnej stwierdzono normalizację wyników prób wątrobowych (bilirubina 0,8 g/l; AlAT 21 j./l, AspAT 18 j./l), regresję zmian skórnych i poprawę okulistyczną.

## DYSKUSJA

Analiza badań COMFORT-I i -II wykazała, że terapia MF ruksolitynibem może prowadzić do ograniczenia splenomegalii ( $\geq 35\%$  objętości u 51% chorych) oraz kontroli objawów ogólnych ( $\geq 50\%$  u ok. 46%) [13–16]. Dlatego też w 2012 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zatwierdziła ruksolitynib jako lek przeznaczony dla chorym z MF IPSS pośrednim-2 lub wysokim z towarzyszącą splenomegalią i objawami ogólnymi. Wiadomo jednak, że mediana odpowiedzi na ruksolitynib wynosi średnio 2–3 lata [7], a jedyną procedurą mogącą zapewnić całkowite wyleczenie chorego z MF jest allo-HSCT. Jeśli to tylko możliwe, to po wstępnej terapii ruksolitynibem, należy dążyć do przeprowadzenia allo-HSCT u chorych z MF [17].

Niestety, procedura allo-HSCT, zwłaszcza wśród chorych z MF, jest obarczona wysokim ryzykiem powikłań. Do najbardziej niekorzystnych czynników rokowniczych allo-HSCT u chorych z MF zalicza się splenomegalię ( $> 22$  cm) i stan ogólnej sprawności ( $> 2$ ) oceniany według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [18]. Redukcja splenomegalii może się przyczynić do obniżenia ryzyka odrzucenia przeszczepu, natomiast niższe stężenia krążących cytokin prozapalnych oraz lepszy stan ogólny chorego wiążą się z niższym ryzykiem pojawienia się aGvHD i śmiertelności niezwiązanej z nawrotem [19, 20]. Ponadto dłuższe przeżycie całkowite oraz niższa część nawrotów wiążą się ewidentnie z odpowiedzią na terapię ruksolitynibem w okresie okołoprzyszczepowym [21, 22]. Zgodnie z opinią ekspertów *European Society for Blood and Marrow Transplantation/European LeukemiaNet* (EBMT/ELN) terapia ruksolitynibem przed procedurą allo-HSCT powinna trwać przynajmniej 2 miesiące [23].

Należy jednak pamiętać, że obniżenie stężenia cytokin prozapalnych podczas terapii ruksolitynibem wiąże się z hamowaniem szlaku JAK-STAT [4–6]. Nagłe odstawienie tego leku wiąże się z pojawieniem się tak zwanej burzy cytokinowej, co może w szczególności niekorzystnie sposób wpłynąć na przebieg wczesnego okresu potransplantacyjnego i zwiększyć ryzyko wystąpienia aGvHD [24–27].

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez Shiratori i wsp. [28], aby zapobiec nadmiernej aktywacji cytokin, najlepiej odstawić ruksolitynib 24 godziny przed rozpoczęciem terapii kondycjonującej do allo-HSCT.

W większości przypadków tolerancja terapii ruksolitynibem jest dobra, zarówno w okresie przed, jak i po allo-HSCT. Należy jednak pamiętać o profilu toksyczności tego leku. Do najczęstszych obserwowanych działań niepożądanych ruksolitynibu zalicza się niedokrwistość (3.–4. stopnia wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] u ok. 40% chorych) oraz małopłytkowość (3.–4. stopnia wg CTCAE u ok. 10% pacjentów), natomiast znacznie rzadziej obserwowana jest leukopenia z neutropenią [5, 29, 30]. W przypadku niedokrwistości i małopłytkowości przekraczającej 50 G/l zaleca się zmniejszenie dawki ruksolitynibu, zaś w przypadku małopłytkowości poniżej 50 G/l terapia ruksolitynibem musi być wstrzymana [31]. Do niehematologicznych działań niepożądanych leku należą bóle i zawroty głowy, biegunka oraz łagodny do umiarkowanego wzrost aktywności aminotransferaz [19]. Kolejnym problemem podczas terapii ruksolitynibem są powikłania infekcyjne, wynikające z działania immunosupresyjnego tego leku [30].

Śmiertelność procedury allo-HSCT w pierwszym roku po przeszczepieniu wynosi 9,5% [32]. Jednym z najczęstszych i zarazem najcięższych powikłań po allo-HSCT jest GvHD. Powikłanie to stanowi duże wyzwanie terapeutyczne. W pierwszej linii leczenia GvHD stosuje się steroidoterapię. Niestety w około 50% przypadków GvHD ma postać steroidooporną [33]. Odkrycia dotyczące immunopatologii aGvHD dowiodły, że u jej podstaw leży wzrost stężenia cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 (IL-1), IL-6, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*) i interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), które poprzez aktywację szlaku JAK-STAT wzmacniają aktywację i proliferację efektorowych limfocytów T, jak również ich różnicowanie fenotypowe w kierunku Th1 lub Th17 [8, 9]. Ruksolitynib poprzez inhibicję kinaz JAK1 i JAK2 okazuje się mieć istotne znaczenie w leczeniu GvHD, szczególnie postaci steroidoopornej [10, 11]. Ponadto, w przeciwieństwie do konwencjonalnych leków immunosupresyjnych, których głównym punktem uchwytu są limfocyty T, ruksolitynib wpływa negatywnie także na produkcję cytokin prozapalnych przez komórki dendrytyczne [34].

W wieloośrodkowym badaniu II fazy (REACH-1) 70 chorych z aGvHD co najmniej II stopnia (67,6% chorych III–IV stopnia) otrzymywało ruksolitynib (początkowa dawka 2  $\times$  5 mg/d. do czasu utraty odpowiedzi, znaczącej toksyczności lub śmierci) ze steroidami. Pierwszorzędownym punktem końcowym (w 28. dniu terapii) był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, *objective response rate*), a drugorzędowym punktem końcowym (w 6. mies.) — czas trwania odpowiedzi (DOR, *duration overall response*). Dwudziestoosmiodniowy ORR wyniósł 54,9% (n = 39 chorych): 100% dla aGvHD II stopnia, 40,7% dla III stopnia i 44,4% dla IV stopnia. Poprawa objawów GvHD dotyczyła

przede wszystkim zmian skórnych (61%), w mniejszym stopniu zmian w obrębie górnego (45,5%) i dolnego (46,0%) odcinka przewodu pokarmowego, a najmniejszą odpowiedź obserwowano w wątrobowym GvHD (26,7%) [11]. W badaniu REACH-1 pośredni DOR wyniósł 345 dni, a 6-miesięczne przeżycie całkowite 51%. Zmniejszenie wyjściowej dawki steroidów (w 28. dniu) o minimum 50% była możliwa u 55,8% chorych (24 z 43). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniu REACH-1 były: niedokrwistość (64,8%), małopłytkowość (62,0%), hipokaliemia (49,3%), neutropenia (47,9%) i obrzęki obwodowe (45,1%). Badanie to stało się podstawą do zarejestrowania w maju 2019 roku ruksolitynibu w terapii aGvHD [11]. Dodatkowo, we wrześniu 2022 roku, FDA zarejestrowała ruksolitynib do terapii przewlekłą GvHD (cGvHD, *chronic GvHD*) ze stwierdzoną opornością na co najmniej jedną linię leczenia systemowego. Podstawą do tej rejestracji było randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy (REACH-III), w którym porównywano wyniki leczenia chorych z cGvHD leczonych ruksolitynibem (10 mg 2 ×/d.) z wynikami stosowania najlepszej dostępnej terapii (BAT, *best available technology*) [33]. Do badania włączono łącznie 329 pacjentów (1:1). Głównym punktem końcowym był ORR oceniany po 6 miesięcy terapii, który wyniósł odpowiednio 70% dla ruksolitynibu w porównaniu z 57% dla BAT [33]. Mediana czasu od pierwszej odpowiedzi do zdarzenia (zdefiniowanego jako zgon lub konieczność nowej terapii systemowej) wyniosła 25 miesięcy dla ruksolitynibu i 5,6 miesiąca dla BAT [33]. Obecnie ruksolitynib pozostaje jedynym lekiem zarejestrowanym w przypadku steroidoopornej postaci GvHD — zarówno ostrej, jak i przewlekłej [11, 19, 33, 35–38].

U omawianego chorego występuje *late-onset* aGvHD (7 mies. po allo-HSCT) oraz cGvHD z zajęciem skóry, śluzówek i wątroby. W chwili rozpoczęcia terapii ruksolitynibem chory otrzymywał dwa leki immunosupresyjne (prednizon 2 × 40 mg/d. oraz MMF 2 × 1000 mg/d.) oraz został podany sesjom ECP (raz/2 tyg.). Po miesiącu terapii ruksolitynibem zaobserwowano poprawę w zakresie zmian skórnych i wartości prób wątrobowych — podjęto decyzję o odstawieniu MMF i zmniejszeniu dawki prednizonu do 30 mg/dobę. Obecnie pacjent kontynuuje przyjmowanie prednizonu w dawce 2 razy 10 mg/dobę, a sesje ECP są wykonywane raz na 3 tygodnie. Tolerancja leczenia pozostaje bardzo dobra; nie odnotowano żadnych działań niepożądanych.

## PODSUMOWANIE

Opisany wyżej przypadek jasno ukazuje, że ruksolitynib ma podwójne zastosowanie u chorych z MF: może stanowić terapię pomostową przed allo-HSCT i być wykorzystywany do kontroli steroidoopornej postaci GvHD. W okresie przed allo-HSCT ruksolitynib przyczynia się do ograniczenia splenomegalii oraz zmniejszenia nasilenia objawów ogólnych, co korzystnie wpływa na rokowanie chorego. W okresie po allo-HSCT natomiast lek ten odgrywa istotną

rolę w terapii steroidoopornej postaci GvHD. Na podstawie prezentowanego przypadku widać, że dopiero terapia z zastosowaniem ruksolitynibu pozwoliła nie tylko na poprawę objawów GvHD, ale i ograniczenie towarzyszącej terapii immunosupresyjnej (zakończenie terapii MMF, zmniejszenie dawki prednizonu, zmniejszenie częstości ECP). W związku z powyższym wydaje się zasadne jak najszybsze (przed innymi lekami immunosupresyjnymi) rozpoczęcie terapii ruksolitynibem w przypadku steroidoopornej postaci GvHD. Podsumowując przeprowadzoną wyżej analizę, trzeba zaznaczyć, jak istotnym dla codziennej praktyki klinicznej jest raportowanie opisów przypadków chorych na MF leczonych ruksolitynibem przed i po allo-HSCT, gdyż dostarcza to niezwykle cennych informacji na temat bezpieczeństwa i skuteczności takiej terapii.

## Informacje dodatkowe

**Konflikt interesów:** Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

**Finansowanie:** Brak.

## PIŚMIENNICTWO

- Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014; 92(4): 289–297, doi: [10.1111/ejh.12256](https://doi.org/10.1111/ejh.12256), indexed in Pubmed: [24372927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372927/).
- Michaelis LC. Risk stratification in myelofibrosis: the quest for simplification. *Haematologica.* 2017; 102(1): 2–3, doi: [10.3324/haematol.2016.158865](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.158865), indexed in Pubmed: [28040786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28040786/).
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, 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): 1703–1708, doi: [10.1182/blood-2009-09-245837](https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837), indexed in Pubmed: [20008785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008785/).
- Verstovsek S, Mesa RA, 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557), indexed in Pubmed: [22375971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22375971/).
- Verstovsek S. Ruxolitinib: an oral Janus kinase 1 and Janus kinase 2 inhibitor in the management of myelofibrosis. *Postgrad Med.* 2013; 125(1): 128–135, doi: [10.3810/pgm.2013.01.2628](https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2628), indexed in Pubmed: [23391678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23391678/).
- Vannucchi AM, Kiladjian J, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015; 372(5): 426–435, doi: [10.1056/nejmoa1409002](https://doi.org/10.1056/nejmoa1409002).
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. COMFORT-II investigators. 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): 4047–4053, doi: [10.1182/blood-2013-02-485888](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-485888), indexed in Pubmed: [24174625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24174625/).
- Jankovic D, Ganesan J, Bscheider M, et al. The Nlrp3 inflammasome regulates acute graft-versus-host disease. *J Exp Med.* 2013; 210(10): 1899–1910, doi: [10.1084/jem.20130084](https://doi.org/10.1084/jem.20130084), indexed in Pubmed: [23980097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980097/).
- Kappel LW, Goldberg GL, King CG, et al. IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease. *Blood.* 2009; 113(4): 945–952, doi: [10.1182/blood-2008-08-172155](https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-172155), indexed in Pubmed: [18931341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18931341/).
- 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, doi: [10.1038/leu.2015.212](https://doi.org/10.1038/leu.2015.212), indexed in Pubmed: [26228813](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26228813/).
- Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood.* 2020; 135(20): 1739–1749, doi: [10.1182/blood.2020004823](https://doi.org/10.1182/blood.2020004823), indexed in Pubmed: [32160294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160294/).
- Jakafi Prescribing Information. Wilmington, DE: Incyte Corporation. <https://www.drugs.com/pro/jakafi.html> (Jan 1, 2023).

13. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpn.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf). (December 4, 2022).
14. Link-Lenczowska D, Sacha T. Znaczenie badań molekularnych dla oceny ryzyka i rokowania u chorych na pierwotne włóknienie szpiku w oparciu o wskaźniki prognostyczne IPSS, DIPSS oraz MIPSS. *Acta Haematol Pol*. 2018; 49(3): 140–146, doi: [10.2478/ahp-2018-0021](https://doi.org/10.2478/ahp-2018-0021).
15. Salit RB, Oliver DC, Delaney C, et al. Prognostic value of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index for patients undergoing reduced-intensity conditioning cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(4): 654–658, doi: [10.1016/j.bbmt.2017.01.084](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.01.084), indexed in Pubmed: [28189904](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28189904/).
16. Jaekel N, Behre G, Behning A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in [atients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitynib. *Bone Marrow Trasplant*. 2014; 49(2): 179–184, doi: [10.1038/bmt.2013.173](https://doi.org/10.1038/bmt.2013.173), indexed in Pubmed: [24292520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292520/).
17. Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood*. 2012; 120(7): 1367–1379, doi: [10.1182/blood-2012-05-399048](https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-399048), indexed in Pubmed: [22700718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700718/).
18. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015; 29(11): 2126–2133, doi: [10.1038/leu.2015.233](https://doi.org/10.1038/leu.2015.233), indexed in Pubmed: [26293647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26293647/).
19. Kröger N, Kadir S, Zabelina T. Ruxolitinib during peritransplant period for myelofibrosis patients undergoing allogeneic stem cell transplantation reduces acute graft-versus-host disease. *Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 2006; 87–106, doi: [10.3109/9780849358807-6](https://doi.org/10.3109/9780849358807-6).
20. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood*. 2014; 123(24): 3832–3842, doi: [10.1182/blood-2013-12-543736](https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-543736), indexed in Pubmed: [24711661](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711661/).
21. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(9): 787–798, doi: [10.1056/NEJMoa1110556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110556), indexed in Pubmed: [22375970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22375970/).
22. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 55, doi: [10.1186/s13045-017-0417-z](https://doi.org/10.1186/s13045-017-0417-z), indexed in Pubmed: [28228106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228106/).
23. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015; 29(11): 2126–2133, doi: [10.1038/leu.2015.233](https://doi.org/10.1038/leu.2015.233), indexed in Pubmed: [26293647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26293647/).
24. Vannucchi A, Cervantes F, Niederwieser D et al. Long-term outcomes from a phase 3 study comparing ruxolitynib with best available therapy (BAT) for the treatment of myelofibrosis (PMF): a 3-year update of COMFORT-II. *EHA 2013: streszczenie 1111*.
25. Shahnaz Syed Abd Kadir S, Christopheit M, Wulf G, et al. Impact of ruxolitinib pretreatment on outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2018; 101(3): 305–317, doi: [10.1111/ejh.13099](https://doi.org/10.1111/ejh.13099), indexed in Pubmed: [29791053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29791053/).
26. Kröger 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): 2152–2156, doi: [10.1016/j.bbmt.2018.05.023](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.05.023), indexed in Pubmed: [29800615](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29800615/).
27. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012; 120(6): 1202–1209, doi: [10.1182/blood-2012-02-414631](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-414631), indexed in Pubmed: [22718840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22718840/).
28. Shiratori S, Tatenno T, Ito S, et al. Evaluation of short-term ruxolitinib tapering strategy before allogeneic stem cell transplantation for primary myelofibrosis through the transition of serum cytokines and growth factors. *Transplant Direct*. 2016; 2(8): e95, doi: [10.1097/TXD.0000000000000607](https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000607), indexed in Pubmed: [27819036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27819036/).
29. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. COMFORT Investigators. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015; 100(9): 1139–1145, doi: [10.3324/haematol.2014.119545](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.119545), indexed in Pubmed: [26069290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069290/).
30. Al-Ali HK, Grieshammer M, le Coutre P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016; 101(9): 1065–1073, doi: [10.3324/haematol.2016.143677](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.143677), indexed in Pubmed: [27247324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27247324/).
31. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_en.pdf) (December 4, 2022).
32. Penack O, Peczynski C, Mohty M, et al. How much has allogeneic stem cell transplant-related mortality improved since the 1980s? A retrospective analysis from the EBMT. *Blood Adv*. 2020; 4(24): 6283–6290, doi: [10.1182/bloodadvances.2020003418](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003418), indexed in Pubmed: [33351121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351121/).
33. A Study of Ruxolitinib vs Best Available Therapy (BAT) in Patients With Steroid-refractory Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD) After Bone Marrow Transplantation (REACH3). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03112603> (December 4, 2022).
34. Heine A, Held SA, Daecke SN, et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. *Blood*. 2013; 122(7): 1192–1202, doi: [10.1182/blood-2013-03-484642](https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-484642), indexed in Pubmed: [23770777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770777/).
35. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2020; 382(19): 1800–1810, doi: [10.1056/NEJMoa1917635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917635), indexed in Pubmed: [32320566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320566/).
36. Westin JR, Saliba RM, De Lima M, et al. Steroid-refractory acute GVHD: predictors and outcomes. *Adv Hematol*. 2011; 2011: 601953, doi: [10.1155/2011/601953](https://doi.org/10.1155/2011/601953), indexed in Pubmed: [22110505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22110505/).
37. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2021; 385(3): 228–238, doi: [10.1056/nejmoa2033122](https://doi.org/10.1056/nejmoa2033122).
38. Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol*. 2013; 4(6): 366–378, doi: [10.1177/2040620713489842](https://doi.org/10.1177/2040620713489842), indexed in Pubmed: [24319572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24319572/).