

Problem kontroli leukocytozy u chorego na pierwotne włóknienie szpiku leczonego ruksolitynibem

The problem of leukocytosis control in a patient with primary myelofibrosis treated with ruxolitinib

Marta Sobas¹, Anna Czyż¹, Krzysztof Zduniak², Monika Biedroń¹, Tomasz Wróbel¹

¹Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Katedra i Zakład Patomorfologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Ruksolitynib to inhibitor JAK1/JAK2 zarejestrowany do terapii mielofibrozy (MF) obarczonej ryzykiem pośrednim-2 lub wysokim według Międzynarodowego Wskaźnika Progностycznego (IPSS) oraz z towarzyszącą splenomegalią i objawami ogólnymi. Dodatkowo u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) zaleca się stosowanie ruksolitynibu przed transplantacją w celu poprawy stanu ogólnego chorego oraz zmniejszenia śledziony. Do głównych działań niepożądanych ruksolitynibu należą niedokrwistość, małopłytkowość, rzadziej leukopenia z neutropenią. Ponadto poważnym problemem są objawy związane z odstawieniem leczenia spowodowane gwałtownym wzrostem stężenia cytokin prozapalnych, co jest nazywane burzą cytokinową. Poniżej przedstawiono przypadek chorej na MF ze znaczną leukocytozą, u której w wyniku zastosowania ruksolitynibu udało się ograniczyć splenomegalię oraz nasilenie objawów ogólnych. Jednakże ruksolitynib w monoterapii nie spowodował obniżenia liczby leukocytów. W związku z tym u chorej zastosowano terapię łączoną ruksolitynibem i hydroksykarbamidem. Uzyskano znaczną redukcję leukocytozy, przy stabilnym stężeniu hemoglobiny i nieznacznym obniżeniu liczby płytek krwi. Pacjentkę zakwalifikowano do procedury allo-HSCT. Dotychczas w literaturze opisano 2 przypadki terapii łączonej ruksolitynibem z hydroksykarbamidem. Raportowanie opisów przypadków kolejnych chorych leczonych za pomocą powyższego zestawu leków w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności takiej terapii wydaje się mieć istotne znaczenia dla codziennej praktyki klinicznej.

Słowa kluczowe: mielofibroza, ruksolitynib, hydroksymocznik, leukocytoza, bezpieczeństwo

Hematologia 2019; 10, supl. A: A1–A7

Abstract

Ruxolitinib — JAK1/JAK2 inhibitor — registered for patients with myelofibrosis (MF) IPSS (International Prognostic Scoring System) intermediate-2 or high, with splenomegaly and general symptomatology. Moreover, ruxolitinib is used to reduce splenomegaly and general symptomatology in patients with MF who are candidates for allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT). Anemia, thrombocytopenia and occasionally leukopenia with neutropenia are observed as a main side effects of ruxolitinib. Moreover, there are problems related to cytokine storm caused by treatment discontinuation. Here we report the patient with MF and important leucocytosis, in

Adres do korespondencji: Marta Sobas, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu, ul. Wybrzeże Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel. 71 784 25 76, faks 71 327 09 63, e-mail: marta.sobas@gmail.com

whom splenomegaly and general symptoms were reduced due to ruxolitinib. However, ruxolitinib in monotherapy did not reduce the leukocyte count, so the the combined therapy with ruxolitinib plus hydroxycarbamide was initiated. As the result of the treatment, reduction of number of leukocytes was observed, meanwhile the level of hemoglobin was stable and platelets count drop slightly. Thereafter, the patient proceeded to allo-HSCT. So far, there are two cases of patients treated with ruxolitinib plus hydroxycarbamid published in the literature. We think, that all cases treated in that way, should be reported, as we can establish the safety of this drug combination.

Key words: mielofibroza, ruxolitinib, hydroxyurea, leukocytoza, bezpieczeństwo

Hematologia 2019; 10, supl. A: A1–A7

Wprowadzenie

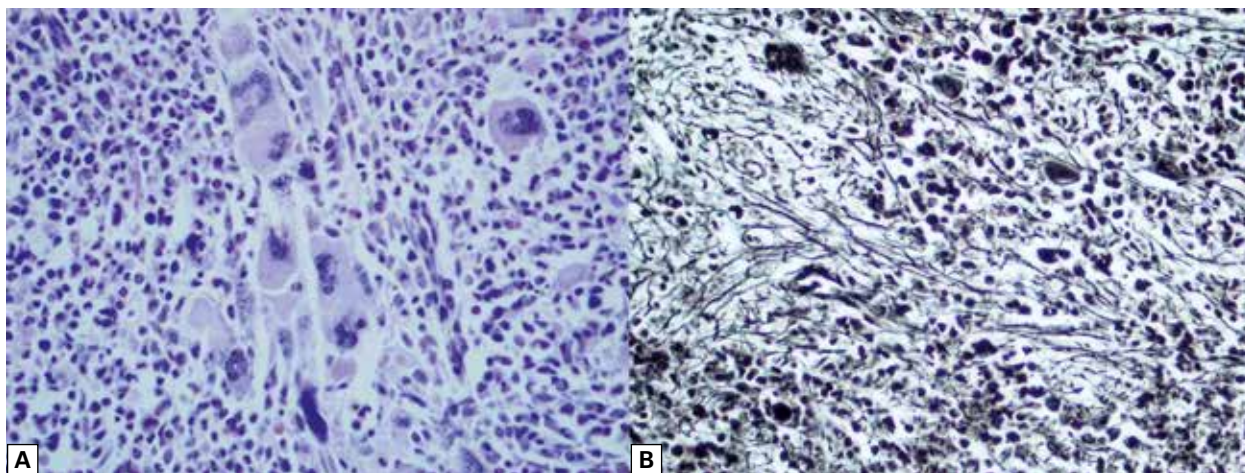
Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) pierwotna lub wtórna należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) bez obecności chromosomu *Philadelphia* (Ph-) [1, 2]. Odkrycie znaczenia konstytutywnej aktywacji szlaku JAK2–STAT w patogenezie MF stało się podstawą do opracowania leku o nazwie ruksolitynib — inhibitora JAK1/JAK2 [2], który w 2012 roku został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia chorych na MF obciążonych ryzykiem według Międzynarodowego Wskaźnika Prognozy (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) pośrednim-2 lub wysokim z towarzyszącą splenomegalią i objawami ogólnymi. Lek ten prowadzi do zmniejszenia wielkości śledziony ($\geq 35\%$ objętości) u 51% chorych (3-letni okres obserwacji) [3, 4] oraz ograniczenia nasilenia objawów ogólnych choroby ($\geq 50\%$) u około 46% chorych w 24. tygodniu obserwacji w badaniach COMFORT I i II [4, 5]. Jednak jedyną opcją terapeutyczną, która stwarza szansę na wyleczenie chorego, jest przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) [6, 7]. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów EBMT (*European Society for Blood and Marrow Transplantation*)/ELN (*European LeukemiaNet*) z 2016 roku zastosowanie ruksolitynibu w okresie przed allo-HSCT u chorych na MF jest zalecane w przypadku objawowej splenomegalii i/lub obecności objawów ogólnych [6] na przynajmniej 2 miesiące przed planowanym allo-HSCT.

Hydroksymocznik (HU, *hydroxyurea*) to lek cytoredukcyjny, stosowany w leczeniu chorych na MF w celu kontroli podwyższonej liczby leukocytów (WBC, *white blood cells*) i/lub płytek krwi (PLT, *platelets*) oraz splenomegalii. Obecnie lek ten stosuje się u chorych na MF niekwalifikujących się do terapii ruksolitynibem [6, 7].

Poniżej przedstawiono opis przebiegu leczenia przypadku chorej na MF, u której ruksolitynib spowodował znaczną poprawę stanu ogólnego oraz zmniejszenie splenomegalii, jednak nie obniżył leukocytozy. Dlatego też u chorej dołączono do ruksolitynibu HU, uzyskując dobrą kontrolę WBC, bez istotnego klinicznie nasilenia niedokrwistości i małopłytkowości. Dotychczas w literaturze dostępne są opisy tylko 2 chorych na MF, u których stosowano jednocześnie HU i ruksolitynib [8, 9].

Opis przypadku

Chorą w wieku 46 lat skierowano do Kliniki Hematologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w czerwcu 2004 roku z powodu leukocytozy wykrytej w rutynowo wykonanej morfologii. W badaniach podmiotowym i przedmiotowym nie stwierdzono istotnych odchyżeń od stanu prawidłowego. Na podstawie wywiadu rodzinnego ustalono, że matka pacjentki chorowała na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*). W badaniach dodatkowych potwierdzono leukocytozę (WBC 31,9 G/l), przy prawidłowych stężeniu hemoglobiny (Hb 14,9 g/dl) oraz liczbie PLT (365 G/l). W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono dominację i przesunięcie w lewo w szeregu granulocytów: 2% blastów, 1% promielocytów, 2% mielocytów, 10% metamielocytów, 38% neutrofilów o jądrze pałeczkowatym, 35% neutrofilów segmentowanych, 4% eozynofiliów, 2% bazofiliów, 7% limfocytów, 1% monocytów. Dodatkowo stwierdzono znacznie podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (1329 j./l) oraz obniżone stężenie erytropoetyny (1,39 j./l; zakres prawidłowy 2,6–34 j./l). W wykonanym badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono niewielkiego stopnia splenomegalię (wielkość śledziony 130 × 65 mm). W badaniu histopatologicznym trepanobiopsatu szpiku kostnego wykazano cechy typowe dla pier-



Rycina 1A, B. Klasteryzacja atypowych megakaryocytów z hiperplazją linii granulocytarnej oraz włóknienie retikulino-
we MF-2 w skali zaproponowanej przez Thiele i wsp. (barwienie HE i siatka, powiększenie 400 ×)

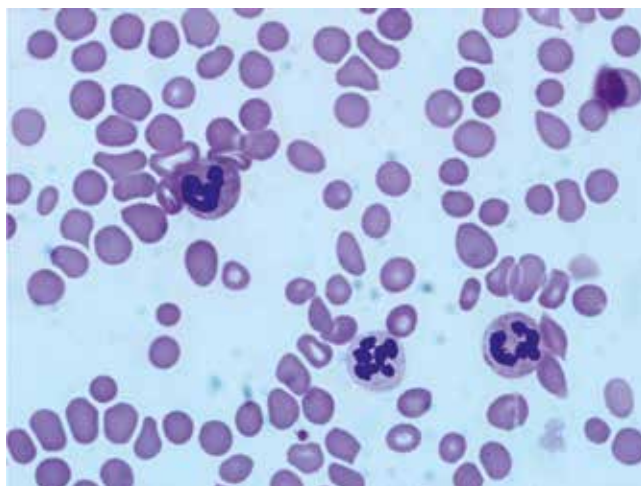
Figure 1A, B. Clusters of atypical megakaryocytes with granulocytic lineage hyperplasia and MF-2 reticulin fibrosis
according to scale proposed by Thiele et al. (HE and reticulin stains, 400 × magnification)

wotnej MF — proliferację atypowych megakario-
cytów z tworzeniem licznych, dużych zwartych
skupisk wraz z hiperplazją linii granulocytarnej
i pomnożeniem włókien retikuliniowych w podście-
lisku szpiku (ryc. 1).

W przeprowadzonym badaniu kariotypu zaob-
serwowano trisomię chromosomu 8. Dwukrotnie
potwierdzono ujemny wynik badania molekular-
nego na obecność transkryptu *BCR-ABL1*. Roz-
poznano pierwotną MF z ryzykiem pośrednim-2
określonym według IPSS. Chorej zaproponowano
leczenie za pomocą allo-HSCT, na które jednak
nie wyraziła zgody. W latach 2004–2013 pacjentka
ta była leczona HU w dawce zależnej od wartości
leukocytozy (wartości te wahały się między 14
a 25 G/l). W roku 2007 wykazano u niej obecność
mutacji *JAK2V617F*. Od 2013 roku zaobserwowano
stopniowy wzrost leukocytozy do wartości ponad
30 G/l oraz progresję splenomegalii potwierdzoną
w badaniu USG (153 × 86 mm). Ponieważ chora
w tym okresie nadal nie wyrażała zgody na allo-
HSCT, kontynuowano terapię HU w dawce zależ-
nej od wyników morfologii krwi. Wzrost leukocy-
tozy powyżej 50 G/l oraz niedokrwistość (Hb ok.
10 g/dl) przy prawidłowej liczbie PLT (ok. 180 G/l)
stwierdzono w 2015 roku. Na podstawie badania
cytomorfologicznego szpiku wykluczono wówczas
transformację do ostrej białaczki szpikowej (AML,
acute myeloid leukemia) — odsetek mieloblastów
w szpiku wynosił 6%. Pacjentka kontynuowała
terapię HU. Na początku 2016 roku zaczęła zgła-
szać poty nocne, zmniejszenie masy ciała oraz
stany podgorączkowe. W badaniu przedmiotowym

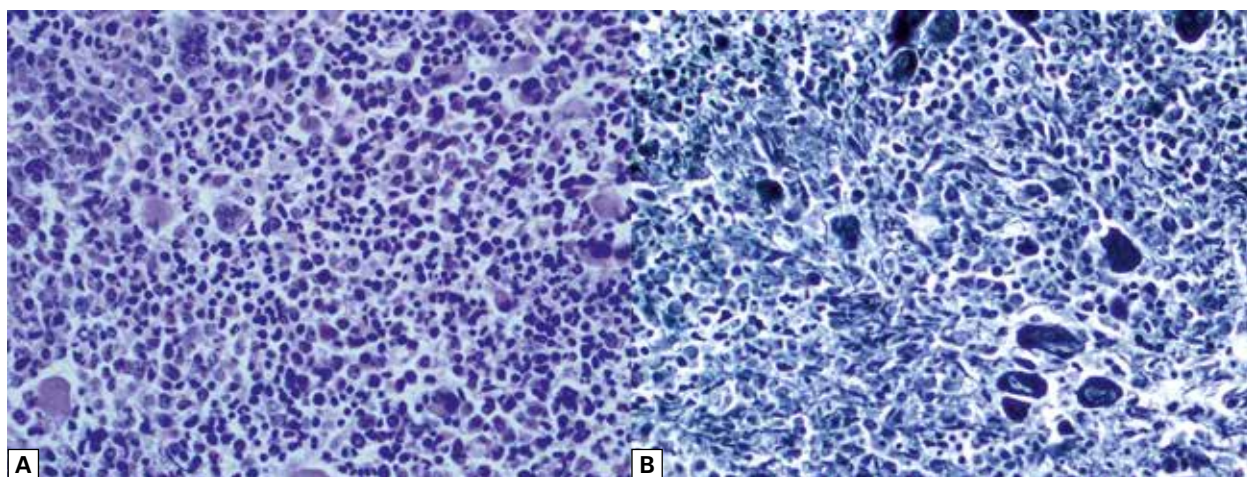
śledziona była wyczuwalna 5 cm poniżej łuku że-
browego, a w badaniu USG jej długość wynosiła
20 cm. Objawy ogólne oceniono na 26 punktów
w skali MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neo-
plasm Symptom Assessment Form Total Symptom
Score*). Ryzyko w tym okresie, na podstawie Dy-
namicznego Wskaźnika Progностycznego (DIPSS,
Dynamic International Prognostic Scoring System),
określono jako wysokie. W grudniu 2016 roku
58-letnią chorą zakwalifikowano do terapii ruk-
solitynibem. Po zaprzestaniu terapii HU przed
włączeniem ruksolitynibu zaobserwowano znaczny
wzrost WBC do 102 G/l, stężenie Hb wynosiło
9,6 g/dl, a liczba PLT 168 G/l. Terapię ruksolityni-
bem rozpoczęto 31 stycznia 2017 roku, początko-
wo w dawce 15 mg 2 razy/dobę (w toku leczenia
dawkę tę zwiększono do 20 mg 2 ×/d. zgodnie
z charakterystyką produktu leczniczego [ChPL]).
Szybko zaobserwowano złagodzenie, a nastę-
pnie całkowite ustąpienie objawów ogólnych oraz
zmniejszenie rozmiarów śledziona z 20 do 16 cm.
Dodatkowo ruksolitynib spowodował przejściowe,
krótkotrwałe obniżenie leukocytozy, po którym
WBC wróciła do wartości wyjściowych. Wyklu-
czono wówczas transformację do AML, jednakże
w badaniu histopatologicznym szpiku oraz rozmazie
krwi obwodowej i szpiku stwierdzono obecność
wyraźnych zmian dysplastycznych (ryc. 2, 3).

Chora wówczas wyraziła zgodę na prze-
prowadzenie allo-HSCT i rozpoczęto procedurę
doboru niespokrewnionego dawcy komórek krwio-
twórczych. W związku z powyższym, w celu obni-
żenia WBC do wartości poniżej 20 G/l przed trans-



Rycina 2. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono zmiany dysplastyczne linii erytro- i granulocytarnej (barwienie metodą MGG, powiększenie 1000 ×)

Figure 2. Peripheral blood smear revealed dysgranulopoiesis and dyserythropoiesis (MGG stain, 1000 × magnification with immersion oil)

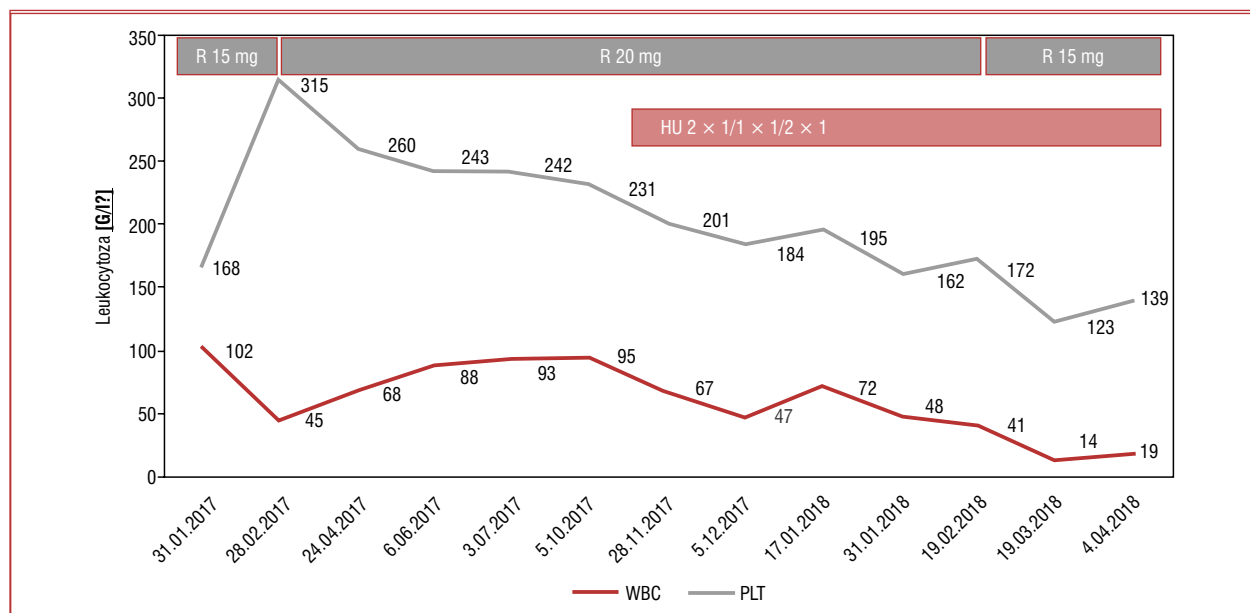


Rycina 3A, B. W trepanobiopsji stwierdzono utkanie bogatokomórkowe z częściową redukcją włóknienia (MF-1) oraz cechy trzyliniowej dysplazji (barwienie HE i siatka, powiększenie 400 ×)

Figure 3A, B. Trephine biopsy showing hypercellular bone marrow with partial reduction in reticulin fibers density (MF-1) and presence of multilineage dysplasia (HE and reticulin stains, 400 × magnification)

plantacją, podjęto decyzję o dołączeniu HU do ruksolitynibu. Terapię HU rozpoczęto 5 października 2017 roku i odnotowano stopniowe zmniejszenie wartości leukocytozy (do 19 G/l) przy stabilnym stężeniu Hb (wartości między 9 a 10 g/dl, w ostatnim pomiarze 9,4 g/dl) i nieznacznym spadku liczby PLT (najniższa wartość 123 G/l), co wymagało zmniejszenia dawki ruksolitynibu z 20 mg do 15 mg 2 razy/dobę. Wartości leukocytozy i liczby PLT podczas terapii ruksolitynibem przedstawiono na rycinie 4. Obecnie u chorej rozpoczęto pro-

cedurę allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego zgodnego w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności. Przed allo-HSCT dawkę ruksolitynibu zmniejszono zgodnie z zaleceniami Hanif i wsp. [10]. Po transplantacji uzyskano przyjęcie przeszczepu. Chora od 4 miesięcy pozostaje pod obserwacją ambulatoryjną; dotychczas nie wystąpiły objawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *acute graft versus host disease*).



Rycina 4. Wartości leukocytozy i liczby płytek krwi podczas terapii ruksolitynibem/ruksolitynibem z hydroksykarbamiidem; R — ruksolitynib; HU — hydroksymocznik; WBC — liczba krwinek białych; PLT — płytki krwi

Figure 4. White blood and platelets values during therapy with ruxolitinib/ruxolitinib plus hydroxyurea; R — ruxolitinib; HU — hydroxyurea; WBC — white blood count; PLT — platelets

Dyskusja

U omawianej chorej przed allo-HSCT zastosowano ruksolitynib w celu zmniejszenia zarówno splenomegalii, jak i nasilenia objawów ogólnych. Splenomegalia (> 22 cm) i stan sprawności ogólnej powyżej 2 według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) są zaliczane do nasilniejszych niekorzystnych czynników rokowniczych przed allo-HSCT [6]. Zmniejszenie rozmiarów śledziony i ustąpienie objawów ogólnych dzięki zastosowaniu ruksolitynibu przed allo-HSCT może korzystnie wpływać na wyniki transplantacji. Zakłada się, że zmniejszenie śledziony może się przyczynić do obniżenia ryzyka odrzucenia przeszczepu (GF, *graft failure*), natomiast obniżenie stężenia krążących prozapalnych cytokin wraz z poprawą stanu wydolności ogólnej chorego może zmniejszać ryzyko wystąpienia ostrej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (aGvHD, *acute graft versus host disease*) i śmiertelności niezwiązanej z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*) [11, 12].

Pewne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania ruksolitynibu bezpośrednio przed allo-HSCT niosą ze sobą raportowane powikłania okołoprzeszczepowe związane z odstawieniem ruksolitynibu, które wiążą się prawdopodobnie z tak zwaną burzą cytokinową wywołaną zaprzestaniem

przyjmowania leku. W badaniu przeprowadzonym przez Stübiger i wsp. [13] u 22 chorych na MF, leczonych ruksolitynibem przed allo-HSCT, nie zaobserwowano objawów odstawienia leku, a przyjęcie przeszczepu odnotowano u wszystkich chorych. Niestety u 24% pacjentów wystąpiła aGvHD 3. lub 4. stopnia, a jeden chory zmarł z tego powodu. Po rocznym okresie obserwacji przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) i przeżycie wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*) wynosiły odpowiednio 81% i 76% [13]. Kolejne badanie retrospektywne obejmowało 100 chorych na MF leczonych inhibitorem kinazy JAK przed allo-HSCT. Objawy związane z odstawieniem leku odnotowano u 8 chorych i wiązały się z odstawieniem inhibitorów wcześniej niż 6 dni przed rozpoczęciem kondycjonowania [14]. Niekorzystnego wpływu ruksolitynibu na wyniki allo-HSCT nie zaobserwowali natomiast Jaekel i wsp. [15]. Badacze ci stosowali inhibitor u 14 chorych na MF przed allo-HSCT. Mediana czasu terapii wyniosła 6,5 miesiąca. Nie zaobserwowano objawów związanych z odstawieniem leku, aGvHD stwierdzono u 14% chorych, a u 93% odnotowano przyjęcie przeszczepu. Po 9-miesięcznej medianie obserwacji OS, przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) oraz śmiertelność związana z leczeniem (TRM, *treatment-related mortality*) wynosiły odpowiednio 78,6%, 64%

oraz 7%. Na tę chwilę brakuje opublikowanych badań prospektywnych dotyczących stosowania ruksolitynibu przed allo-HSCT, poza doniesieniem na temat 22 chorych na MF leczonych w ramach wielośrodkowego badania prospektywnego II fazy [16]. Rekrutację do tego badania wstrzymano ze względu na ciężkie powikłania pod postacią wstrząsu kardiogenego, zespołu lizy guza, posocznicy i zgonów w przebiegu aGvHD [16]. Dlatego też, zgodnie ze stanowiskiem ELN/EBMT, leczenie inhibitorami JAK1/2 przed allo-HSCT należy stopniowo redukować 5–7 dni przed kondycjonowaniem i zaprzestać go dzień przed jego rozpoczęciem procedury [6].

W badaniu Shiratori i wsp. [17] analizowano profil cytokinowy 2 chorych na MF, u których odstawiono ruksolitynib 24 godziny przed rozpoczęciem kondycjonowania do allo-HSCT. Taki schemat postępowania powinien zapobiec nadmiernej aktywacji cytokin prozapalnych [17].

Poprawę stanu ogólnego chorego w trakcie terapii ruksolitynibem można obserwować już po pierwszych tygodniach terapii. Należy jednak pamiętać o efekcie mielosupresyjnym leku. Do najczęstszych działań niepożądanych ruksolitynibu zalicza się niedokrwistość (3.–4. stopnia u ok. 40% chorych) oraz małopłytkowość (3.–4. stopnia u ok. 10% pacjentów), która może obliwować do zmiany dawkowania leku. Znacznie rzadziej jest obserwowana leukopenia z neutropenią [3–5]. Jednak u opisywanej chorej odnotowano krótkotrwałe obniżenie leukocytozy z jej następowym wzrostem. Autorzy znaleźli w literaturze tylko jeden podobny przypadek [8]. Cerchione i wsp. [8] opisali przebieg leczenia u chorego na MF, u którego w trakcie terapii ruksolitynibem obserwowali stopniowy wzrost WBC. Pacjent początkowo przyjmował lek w dawce 10 mg 2 razy/dobę (ze względu na małopłytkowość), która w związku z trombocytopenią 3. stopnia musiała być zmniejszona do 5 mg 2 razy/dobę. Jednocześnie zaobserwowano progresję leukocytozy. Z tego powodu ostatecznie zaniechano leczenia ruksolitynibem. Następnie zastosowano HU, który spowodował obniżenie leukocytozy, nasilił jednak anemię i małopłytkowość; odnotowano również progresywny wzrost wielkości śledziony. Dopiero jednoczesne zastosowanie HU oraz ruksolitynibu (początkowo w dawce 5 mg 2 ×/d., następnie 10 mg ×/d.) spowodowało lepszą kontrolę niedokrwistości i leukocytozy, ograniczenie splenomegalii oraz poprawę stanu ogólnego chorego.

Jednoczasową terapię ruksolitynibem i HU wykorzystano także u chorego na MF z ekstremalną nadpłytkowością [9]. Również u tego chorego

powyższy zestaw leków okazał się dość bezpieczny; uzyskano ograniczenie nadpłytkowości i splenomegalii, bez istotnego nasilenia niedokrwistości.

Na tę chwilę nie ma opublikowanej większej liczby doświadczeń dotyczących skojarzonego stosowania ruksolitynibu i HU. Mimo cytoredukcyjnego efektu obu leków w monoterapii, ich zestawienie wydaje się nie powodować nasilonych i niemożliwych do kontrolowania cytopenii. Należy zaznaczyć, że w opisywanym w niniejszej pracy przypadku HU stosowany w monoterapii (przed włączeniem ruksolitynibu) obniżał leukocytozę, ale jednocześnie nasilał niedokrwistość. Jednak podczas terapii łączonej ruksolitynibem i HU stężenia Hb pozostawały stabilne. Podobne spostrzeżenia odnotowali Cerchione i wsp. [8]. Łączona terapia HU z ruksolitynibem prowadziła do poprawy objawów ogólnych, obniżenia leukocytozy oraz zmniejszenia śledziony [8, 9].

Podsumowanie

Przedstawione doświadczenia własne oraz autorów dwóch przytoczonych wyżej publikacji wydają się wskazywać, że jednoczesne stosowanie ruksolitynibu i HU jest skuteczne i bezpieczne. Ruksolitynib przyczynia się do redukcji splenomegalii oraz zmniejszenia nasilenia objawów ogólnych, HU natomiast pomaga w lepszej kontroli liczby leukocytów bez istotnego nasilenia niedokrwistości i małopłytkowości. Raportowanie opisów przypadków kolejnych chorych leczonych ruksolitynibem oraz HU w celu potwierdzenia bezpieczeństwa i skuteczności takiej terapii wydaje się istotne dla codziennej praktyki klinicznej.

Piśmiennictwo

1. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005; 352(17): 1779–1790, doi: 10.1056/NEJMoa051113, indexed in Pubmed: 15858187.
2. Tefferi A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: a contemporary review. *JAMA Oncol.* 2015; 1(1): 97–105, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.89, indexed in Pubmed: 26182311.
3. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian 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, indexed in Pubmed: 26069290.
4. Al-Ali HK, Griesshammer 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, indexed in Pubmed: 27247324.

5. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators. 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, doi: 10.3324/haematol.2014.115840, indexed in Pubmed: 25616577.
6. 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, indexed in Pubmed: 26293647.
7. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057–1069, doi: 10.1038/s41375-018-0077-1, indexed in Pubmed: 29515238.
8. Cerchione C, Peluso I, Nappi D, et al. Ruxolitinib rechallenge in combination with hydroxyurea is effective in reverting cachexia and reducing blood transfusion demand and splenomegaly symptoms in a patient with primary myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2017; 96(4): 697–699, doi: 10.1007/s00277-017-2938-5, indexed in Pubmed: 28197723.
9. Polverelli N, Catani L, Vianelli N, et al. Ruxolitinib- but not fedratinib-induced extreme thrombocytosis: the combination therapy with hydroxyurea and ruxolitinib is effective in reducing platelet count and splenomegaly/constitutional symptoms. *Ann Hematol*. 2015; 94(9): 1585–1587, doi: 10.1007/s00277-015-2397-9, indexed in Pubmed: 25975976.
10. Hanif A, Hari PN, Atallah E. Safety of ruxolitinib therapy prior to allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloproliferative neoplasms. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(4): 617–618, doi: 10.1038/bmt.2015.295, indexed in Pubmed: 26726940.
11. 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, indexed in Pubmed: 24711661.
12. Kröger NM, Kadir S, Zabelina T. Ruxolitinib during peritransplant period for myelofibrosis patient undergoing stem cell transplantation reduces acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2016; 128: 2242.
13. Stübiger 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): 1736–1738, doi: 10.1038/leu.2014.86, indexed in Pubmed: 24569777.
14. Shanavas M, Papat U, Michaelis LC, 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): 432–440, doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.005, indexed in Pubmed: 26493563.
15. 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): 179–184, doi: 10.1038/bmt.2013.173, indexed in Pubmed: 24292520.
16. 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.
17. Shiratori S, Tateno 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, indexed in Pubmed: 27819036.