

Przeszczenie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w leczeniu chorych na mielofibrozę

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treating patients with myelofibrosis

Elżbieta Patkowska^{1, 2}, Joanna Góra-Tybor¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Spośród nowotworów mieloproliferacyjnych Ph-ujemnych najczęstszym wskazaniem do przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) jest mielofibroza. Ze względu na duże ryzyko procedury do allo-HSCT kwalifikuje się pacjentów, u których przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 5 lat, a zatem chorych obciążonych ryzykiem pośrednim-2 i wysokim według IPSS, DIPSS i DIPSS Plus. W ostatnim czasie podkreśla się potrzebę wyodrębnienia z grupy cechującej się ryzykiem pośrednim-1 pacjentów o gorszym rokowaniu, u których należałoby rozważyć wskazania do allo-HSCT. Do tej grupy, według zaleceń ELN/EBMT z 2015 roku, należą pacjenci wymagający przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych, z więcej niż 2% blastów we krwi obwodowej i/lub niekorzystnym kariotypem. Przy kwalifikacji do przeszczepienia należy także uwzględniać niekorzystne molekularne czynniki ryzyka, takie jak tak zwana potrójna negatywność (nieobecność mutacji JAK, CALR i MPL) oraz obecność mutacji ASXL1. W ostatnich latach liczba allo-HSCT u chorych na MF istotnie wzrosła w związku z rozpowszechnieniem przeszczepień poprzedzonych kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności, a także przeszczepień od dawców alternatywnych (krew pępowinowa, dawcy haploidentyczni). Brakuje prospektywnych, randomizowanych badań, w których porównano by skuteczność procedury w zależności od rodzaju kondycjonowania i doboru dawcy.

Słowa kluczowe: mielofibroza, transplantacja, przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (RIC), kondycjonowanie mieloablacyjne (MAC), ruksolitynib

Hematologia 2017; 8, 2: 132–143

Abstract

Within Ph-negative myeloproliferative types of cancer, myelofibrosis is the most frequent indication for performing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Because this is a high-risk procedure, only those patients with a predicted overall survival below 5 years become eligible, as well as those of intermediate-2 or high disease risk; as defined by the IPSS, DIPSS and DIPSS Plus prognostic indices. It has however recently been recognised that patients with a poor prognosis, who belong to the intermediate-1 disease risk group, need to be distinguished and also

considered for allo-HSCT. According to ELN/EBMT recommendations from 2015, this group should include patients requiring red blood cell concentrate transfusions who have more than 2% blasts in the circulation and/or an adverse karyotype. When qualifying patients for transplantation, consideration should also be given to adverse molecular risk factors such as the so-called triple negativity (absence of JAK, CALR and MPL mutations) and the presence of ASXL1 mutation. Over recent years, the number of allo-HSCT performed on patients with MF has significantly risen because the number of transplantations using reduced-intensity conditioning regimens has increased, together with those from unrelated donors (cord blood, haploidentical donors). There is a lack of randomised studies comparing the effectiveness of this transplantation procedure according to the types of conditioning and donor selection.

Key words: myelofibrosis, transplantation, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), transplantation, reduced-intensity conditioning (RIC), myeloablative conditioning (MAC), ruxolitinib

Hematologia 2017; 8, 2: 132–143

Wprowadzenie

Mielofibroza (MF, *myelofibrosis*) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasm*) *BCR-ABL1*-ujemnych. Może się rozwijać *de novo* jako pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*) lub wtórnie jako progresja czerwienicy prawdziwej (*post-PV MF*, *post-polycythemia vera myelofibrosis*) lub nadpłytkowości samoistnej (*post-ET MF*, *post-essential thrombocythemia*) [1]. Charakteryzuje się klonalną proliferacją komórek mieloidalnych prowadzącą do zwiększonego uwalniania cytokin, reaktywnego włóknienia szpiku z osteosklerozą, hematopoezy pozaszpikowej. Zapadalność na PMF wynosi od 0,5 do 1,5/100 000 mieszkańców/rok. W porównaniu z innymi MPN *BCR-ABL1*-ujemnymi — ET i PV — w MF obserwuje się wyższe ryzyko transformacji do ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*) oraz krótsze okresy przeżycia (OS, *overall survival*) [2–5]. Szacowany średni OS pacjentów z MF wynosi 6–7 lat; w populacji chorych obserwuje się zróżnicowane przeżycia od kilku miesięcy do wielu lat [2, 5, 6]. W grupie MPN chorobą o najcięższym przebiegu jest MF, dlatego przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) ma usankcjonowaną pozycję w jej leczeniu. Jednakże, z powodu wysokiej śmiertelności okołoprzeszczepowej, allo-HSCT jest zarezerwowane dla pacjentów w zaawansowanych fazach choroby, z medianą czasu przeżycia poniżej 5 lat, czyli z grup pośredniego-2 i wysokiego ryzyka według skal prognostycznych IPSS (*International Prognostic Scoring System*), DIPSS (*Dynamic IPSS*),

DIPSS Plus [1]. Mediana wieku w momencie rozpoznania MF wynosi 65 lat. Dlatego wprowadzenie do leczenia schematów z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC, *reduced-intensity conditioning*) umożliwiło szersze zastosowanie allo-HSCT w populacji osób starszych, bardziej obciążonych chorobami współistniejącymi. Jednocześnie po dokonaniu optymalizacji postępowania zapobiegającego nawrotom MF po allo-HSCT, w tym wprowadzeniu ścisłego monitorowania molekularnego minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) oraz infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*), uzyskano poprawę wyników leczenia. Ograniczenia w zastosowaniu allo-HSCT stanowią takie czynniki, jak wysokie ryzyko hepatotoksyczności oraz niewydolności przeszczepu (GF, *graft failure*), wynikające z obecności nadciśnienia wrotnego, masywnej splenomegalii czy włóknienia szpiku [1]. Nadal brakuje prospektywnych, randomizowanych badań, w ramach których porównano by allo-HSCT z leczeniem farmakologicznym, w tym inhibitorami *JAK1/2*, jak również badań służących porównaniu kondycjonowania mieloablacyjnego (MAC, *myeloablative conditioning*) z RIC w tym wskazaniu [5].

Kwalifikacja do allo-HSCT

Skale prognostyczne IPSS, DIPSS, DIPSS Plus

Mielofibroza jest chorobą o heterogennym przebiegu, a prawdopodobieństwo OS różni się istotnie zależnie od zaawansowania choroby. Bardzo ważne dla rokowania i właściwego leczenia pacjentów jest zakwalifikowanie do odpowiedniej grupy ryzyka. Powszechnie stosowanymi skalami

prognostycznymi są IPSS oraz DIPSS, która uwzględnia te same parametry, jednak nie tylko w chwili rozpoznania, ale także w przebiegu choroby [7–9]. Nowszą modyfikacją jest wskaźnik DIPSS Plus, uwzględniający dodatkowo: zależność od przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (kkcz), zmniejszoną liczbę płytek (PLT, platelets) oraz niekorzystny kariotyp (tj. kariotyp złożony, +8, -7/-7q, i(17p), -5/-5q, 12p-, *inv* (3), rearanżacje 11q23) [9]. Pacjenci są kwalifikowani do czterech grup ryzyka — niskiego, pośredniego-1, pośredniego-2 oraz wysokiego, różniących się istotnie pod względem OS. Strategia leczenia MF zależy od stopnia zaawansowania choroby, tak zwana *risk-adapted therapy*.

Ze względu na duże ryzyko procedury (śmiertelność okołoprzeszczepowa sięgająca 40%) do allo-HSCT kwalifikuje się pacjentów, u których przewidywane OS jest krótsze niż 5 lat, a zatem chorych obciążonych ryzykiem pośrednim-2 i wysokim według IPSS i DIPSS [7–11]. Kröger i wsp. [12] przeprowadzili retrospektywną analizę obejmującą 438 chorych na MF, w ramach której porównali OS pacjentów poddanych allo-HSCT i otrzymujących konwencjonalną terapię. Względne ryzyko zgonu u chorych poddanych allo-HSCT w porównaniu z terapią farmakologiczną wynosiło 5,6 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]; 1,7–19; $p = 0,0051$) u pacjentów z grupy niskiego ryzyka; 1,6 (95% CI; 0,79–3,2; $p = 0,19$) w przypadku ryzyka pośredniego-1, 0,55 (95% CI; 0,36–0,83; $p = 0,005$) w przypadku ryzyka pośredniego-2 i 0,37 (95% CI; 0,21–0,66; $p = 0,0007$) w odniesieniu do wysokiego. W analizie potwierdzono zatem korzyść odnoszoną przez pacjentów poddanych allo-HSCT z grup ryzyka pośredniego-2 i wysokiego. Natomiast pacjenci z grupy ryzyka pośredniego-1 wymagają szczególnie wnikliwej oceny i uwzględnienia dodatkowych czynników ryzyka. Przeprowadzoną analizą objęto pacjentów poniżej 65. roku życia, nieleczonych ruksolitynibem.

Należy podkreślić, że brakuje randomizowanych badań, w których porównano by skuteczność terapii farmakologicznej z allo-HSCT.

Na podstawie przeglądu publikacji w MEDLINE, EMBASE i *PubMed* (w okresie od 1999 do 31 stycznia 2015 r.) oraz doniesień zjazdowych (ASH [*American Society of Hematology*], EHA [*European Hematology Association*], ASCO [*American Society Of Clinical Oncology*]) przez ekspertów ELN (*European LeukemiaNet*) w porozumieniu z ekspertami EBMT (*European Society of Blood and Bone Marrow Transplantation*) dokonano analizy prac, w których oceniano wyniki allo-HSCT zarówno

w PMF, jak i *post*-PV MF oraz *post*-ET MF. Wnioski opublikowano w 2015 roku jako zalecenia ELN/EBMT. Jako kandydaci do allo-HSCT powinni być rozważani wszyscy pacjenci obciążeni ryzykiem pośrednim-2 i wysokim według IPSS, DIPSS lub DIPSS+ w wieku poniżej 70 lat [5].

Markery molekularne

Odkrycie mutacji V617F eksonu 14 genu kinazy tyrozynowej JAK2 w 2005 roku, stwierdzanej u około 50% pacjentów z MF, było początkiem poznania molekularnej patogenezy tej choroby [13]. Następnie zidentyfikowano mutację W515L/K w obrębie genu receptora dla trombopoetyny (MPL, *myeloproliferative leukemia virus oncogene*), która występuje u 5–10% chorych [14]. W 2013 roku dwie niezależne grupy badawcze opisały mutacje somatyczne nowego onkogenu *CALR* (*calreticulin*), kodującego białko (kalretikulinę), występujące u około 80% pacjentów z PMF niebędących nosicielami mutacji *JAK2* ani *MPL* [15–17]. Analiza przebiegu MF u pacjentów z obecnością mutacji *CALR* wykazała, że w porównaniu z chorymi *JAK*(+) i *MPL*(+) charakteryzują się oni niższą leukocytozą, większą liczbą PLT, a ponadto istotnie dłuższe jest u nich OS. W przypadku MF szczególnie źle rokują pacjenci tak zwani potrójnie negatywni — z nieobecnością mutacji *JAK*, *CALR* i *MPL*. Istotnie skrócone jest u nich OS, a ryzyko transformacji blastycznej pozostaje zwiększone [18, 19].

Poza omówionymi zmianami genetycznymi w patogenezie PMF istotną rolę odgrywają mutacje genów zaangażowanych w mechanizmy epigenetyczne. Należą do nich mutacje genów biorących udział w procesach potranslacyjnej modyfikacji histonów (*ASXL1*, częstość 10–35%; *EZH2*, częstość 7–10%), metylacji DNA (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1/2*), splicingu mRNA (*SRSF2*, *SRSF3B1*) oraz procesach naprawy DNA (*TP53*) [20, 21]. Vanucchi i wsp. [20] ocenili wpływ mutacji *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *TET2*, *DNMT3A*, *CBL*, *IDH1*, *IDH2*, *MPL* i *JAK2* na przeżycie 898 pacjentów z PMF. Spośród badanych mutacji *ASXL1*, *SRSF2* i *EZH2* wpływały negatywnie na OS, przy czym obecność mutacji *ASXL1* wykazywała wpływ niezależny od ryzyka według IPSS i DIPSS. Ponadto pacjentów z obecnością mutacji *IDH1/2*, *SRSF2* i *ASXL1* cechowało zwiększone ryzyko transformacji blastycznej. Guglielmelli i wsp. [21] stwierdzili, że obecność przynajmniej jednej mutacji spośród *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* i *IDH1/2*, czyli tak zwane wysokie ryzyko molekularne (HMR, *high-molecular risk*), wiąże się z krótszym OS i wyższym ryzykiem transformacji blastycznej. Największy odsetek cho-

rych HMR był wśród pacjentów z wysokim IPSS (57,3%), ale również w grupie niskiego ryzyka według IPSS — u 21,1% chorych występowała co najmniej jedna z wymienionych mutacji, co istotnie pogarszało ich rokowanie [21]. Tefferi i wsp. [19] opracowali model prognostyczny oparty na obecności mutacji *CALR* (korzystne rokowanie) i *ASXL1* (niekorzystny czynnik prognostyczny), który okazał się niezależny od ryzyka według DIPSS Plus ($p < 0,0001$) i szczególnie przydatny w identyfikacji źle rokujących pacjentów z grup ryzyka niskiego i pośredniego-1. Analiza wielowariancyjna wykazała, że obecność mutacji *ASXL1*, w przypadku braku mutacji *CALR*, jest najistotniejszym niekorzystnym czynnikiem ryzyka w odniesieniu do OS. W całej badanej populacji pacjentów autorzy wyróżnili trzy grupy ryzyka molekularnego: niskie — *CALR*(+) *ASXL1*(-) z medianą OS 10,4 roku; pośrednie, obejmujące zarówno pacjentów *CALR*(+) *ASXL1*(+), jak i *CALR*(-) *ASXL1*(-) — z medianą OS 5,8 roku, oraz wysokie *CALR*(-) *ASXL1*(+) — z medianą OS 2,3 roku ($p < 0,0001$). Wśród chorych należących do grup ryzyka niskiego i pośredniego-1 według DIPSS mediana OS wynosiła odpowiednio 20, 9 i 4 lata u pacjentów z grup ryzyka molekularnego niskiego, pośredniego i wysokiego ($p < 0,0005$).

Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT obecność *ASXL1* oraz PMF tak zwana potrójnie negatywna (nieobecność mutacji *JAK V617F*, *CALR*, *MPL*) u chorych cechujących się ryzykiem pośrednim-1 powinna być rozważana jako wskazanie do allo-HSCT [5, 19, 22]. Należy ponadto podkreślić, że w przypadku chorych należących do grupy ryzyka pośredniego-1 szczególnie źle rokują pacjenci *CALR*(-) *ASXL1*(+), a zatem powinni być oni rozważani jako kandydaci do allo-HSCT.

Inne czynniki

Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT pacjenci cechujący się ryzykiem pośrednim-1, w wieku poniżej 65 lat, powinni być rozważani jako kandydaci do allo-HSCT w przypadku niedokrwistości zależnej od transfuzji, małopłytkowości (liczba PLT < 50 G/l), obecności ponad 2% blastów we krwi obwodowej lub niekorzystnej cytogenetyki [5, 23–25].

Wskaźniki prognostyczne wyników leczenia MF w przypadku wykorzystania allo-HSCT

Ze względu na małą liczebność badanych grup i retrospektywny charakter analiz wciąż brakuje systemu prognostycznego do oceny prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z MF poddanych

allo-HSCT [1]. W piśmiennictwie są sprzeczne doniesienia odnośnie do wpływu rodzaju dawcy (spokrewniony *v.* niespokrewniony), stopnia zgodności w zakresie ludzkich antygenów leucocytarnych (HLA, *human leucocyte antigen*) (w pełni zgodny dawca *v.* nie w pełni zgodny dawca), statusu mutacji *JAK2* oraz wieku chorego na przeżycie po allo-HSCT [5, 8, 10, 26–30].

W pracy Bacigalupo i wsp. [26] przeanalizowano 46 pacjentów, ze średnią wieku 51 lat, z PMF, poddanych RIC allo-HSCT z kondycjonowaniem opartym na tiotepie. Jako czynniki niekorzystnie wpływające na OS zidentyfikowano przetoczenie powyżej 20 jednostek kkc przed transplantacją, splenomegalię (długość śledziony > 22 cm w badaniu ultrasonograficznym) oraz alternatywnego dawcę zdefiniowaną jako nie w pełni zgodnego w zakresie HLA [26]. W całej badanej grupie prawdopodobieństwo 5-letniego OS wynosiło 45%, w tym 77% u pacjentów cechujących się niskim ryzykiem (0–1 niekorzystnych czynników) oraz zaledwie 8% ($p = 0,001$) u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (2–3 czynniki niekorzystne). Skrócenie OS było spowodowane wyższą śmiertelnością związaną zarówno z przeszczepieniem (TRM, *treatment-related mortality*) (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 6,0; $p = 0,006$), jak i wznową choroby (RR 7,69; $p = 0,001$).

Alchalby i wsp. [8] opracowali skalę prognostyczną dla OS chorych na MF po allo-HSCT na podstawie oceny 150 pacjentów leczonych RIC allo-HSCT. Analiza wielowariancyjna wykazała, że czynnikami niekorzystnie wpływającymi na OS były brak mutacji *JAK2 V617F*, wiek powyżej 57 lat i obecność objawów ogólnych (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] odpowiednio 2,02, 2,43 i 2,80) [8]. Zależnie od obecności jednego, dwóch lub trzech czynników ryzyko zgonu wynosiło, odpowiednio, 3,08, 4,70 i 16,61 ($p < 0,001$).

Wong i wsp. [27] wykazali, że wystąpienie objawów hepatotoksyczności w okresie około-przeszczepowym wiąże się ze skróceniem OS ($p = 0,02$). Autorzy ci zidentyfikowali obecność nadciśnienia wrotnego, zakrzepicę żyły wrotnej w wywiadzie i przeładowanie żelazem stwierdzone na podstawie biopsji wątroby jako czynniki zwiększające ryzyko uszkodzenia wątroby i względne ryzyko zgonu [27].

Historycznie gorsze wyniki allo-HSCT w MF wiązały się z zaawansowanym wiekiem chorych [28]. Jednakże w opublikowanych w ostatnich latach analizach nie potwierdzono niekorzystnego wpływu starszego wieku na OS, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*)

ani przeżycie wolne od objawów choroby (DFS, *disease-free survival*) [10, 30]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami EBMT/ELN pacjenci z MF w stadium zaawansowania pośrednim-2 lub wysokim powinni być rozważani jako kandydaci do allo-HSCT do 70. roku życia [5]. Niejasna pozostaje przydatność indeksu chorób współistniejących HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation — Comorbidity Index*) do oceny prawdopodobieństwa śmiertelności niezwiązanej z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*) i OS [29, 30]. W grupie 243 pacjentów z nowotworami hematologicznymi (166 chorych poddanych MAC, 77 chorych poddanych RIC), w tym 6 chorych na MF poddanych allo-HSCT, nie wykazano różnic w zakresie NRM i OS zależnie od wartości HCT-CI [30].

Postępowanie przed allo-HSCT

Rola inhibitora kinazy JAK1/2 — ruksolitynibu

Inhibitor kinazy JAK1/2 — ruksolitynib — znajduje zastosowanie w terapii przygotowującej chorych na MF do allo-HSCT. Lek ten wpływa na zmniejszenie rozmiarów śledziona, objawów ogólnych, w tym świądu skóry, potów nocnych, ograniczenie utraty masy ciała oraz przyczynia się do poprawy jakości życia [31]. Redukcja rozmiarów śledziona może obniżyć ryzyko GF. Poprzez zmniejszenie stężenia cytokin prozapalnych i nasilenia objawów ogólnych, poprawę stanu ogólnego przed allo-HSCT oraz obniżenie ryzyka ciężkich postaci choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) inhibitory JAK1/2 wpływają na obniżenie ryzyka TRM i poprawę wyników allo-HSCT [32, 34]. Jednakże, rozważając zastosowanie inhibitorów JAK1/2, należy wziąć pod uwagę ich potencjalne działania niepożądane, w tym cytopenie, objawy związane z odstawieniem oraz zwiększone ryzyko infekcji oportunistycznych [31].

Jaekel i wsp. [35] zastosowali ruksolitynib u 14 pacjentów z MF przed allo-HSCT. Mediana czasu terapii wynosiła 6,5 miesiąca. U 70% chorych obserwowano osłabienie nasilenia objawów ogólnych, u 60% natomiast zmniejszenie rozmiarów śledziona. Nie zaobserwowano objawów związanych z odstawieniem leku; ostra postać GvHD (aGvHD, *acute GvHD*) wystąpiła u 14% chorych, u 93% chorych odnotowano wszczepienie. Po medianie obserwacji wynoszącej 9 miesięcy OS, czas wolny od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) i TRM wynosiły, odpowiednio, 78,6%, 64% i 7%. Stübiger i wsp. [36] stosowali ruksolitynib u 22 pacjentów

z MF przed allo-HSCT. Badacze nie obserwowali objawów odstawienia leku; u wszystkich chorych doszło do wszczepienia, aGvHD w 3. i 4. stopniu nasilenia według WHO wystąpiła u 24% chorych, w tym u 1 pacjenta była przyczyną zgonu. Po roku obserwacji parametry OS i DFS wyniosły, odpowiednio, 81% i 76% [36]. W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu II fazy, służącym ocenie zastosowania ruksolitynibu przed allo-HSCT, analizą objęto 22 chorych na MF. Ze względu na przypadki ciężkich powikłań, pod postacią wstrząsu kardiogenego, ciężkich postaci zespołu lizy guza, posocznicy, i zgonów w przebiegu aGvHD czasowo wstrzymano rekrutację do badania [37].

Retrospektywna analiza obejmująca 100 pacjentów z MF, którzy otrzymywali inhibitor kinazy JAK przed allo-HSCT (u 90 pacjentów stosowano ruksolitynib), wykazała korzystny wpływ leku — przede wszystkim u chorych, u których obserwowano poprawę kliniczną [38]. Tylko u 8 pacjentów wystąpiły objawy niepożądane związane z odstawieniem leku (u 2 chorych spowodowały odroczenie allo-HSCT). Objawy występowały częściej u pacjentów, u których ruksolitynib odstawiono wcześniej niż 6 dni przed rozpoczęciem kondycjonowania.

Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT zastosowanie inhibitorów JAK1/2 przed allo-HSCT jest wskazane u chorych z symptomatyczną splenomegalią i/lub objawami ogólnymi. Leczenie inhibitorami JAK1/2 należy rozpocząć przynajmniej 2 miesiące przed planowaną transplantacją, a dawkę zwiększać do maksymalnej tolerowanej. Następnie dawkę leku należy stopniowo zmniejszać 5–7 dni przed kondycjonowaniem, aż do odstawienia dzień przed tą procedurą [5, 38].

Nierozstrzygniętą kwestią pozostaje decyzja o transplantacji u pacjentów obciążonych ryzykiem pośrednim-2 i wysokim według IPSS/DIPSS, którzy dobrze zareagowali na terapię ruksolitynibem. Nie ma randomizowanych badań, w których porównano by skuteczność terapii farmakologicznej z zastosowaniem inhibitorów kinazy JAK1/2 w porównaniu z allo-HSCT. W retrospektywnej analizie porównano wyniki leczenia chorych na MF z grupy pośredniego-2 i wysokiego ryzyka poddanych allo-HSCT (n = 49) z rezultatami leczenia farmakologicznego, w tym inhibitorem JAK1/2 (n = 41). Mediana OS była podobna w obu grupach i wynosiła 46 miesięcy u pacjentów po allo-HSCT oraz 42 miesiące u chorych leczonych inhibitorem JAK1/2 (p = 0,30). Prawdopodobieństwo OS po roku wynosiło 69% i 80%, po 3 latach 63% i 51%, a po 5 latach 49% i 36%, odpowiednio, u chorych leczonych allo-HSCT i farmakologicznie [39].

Biorąc pod uwagę korzystny wpływ terapii ruksolitynibem na wyniki allo-HSCT u chorych, u których nastąpiła poprawa hematologiczna po ruksolitynibie przed transplantacją, [38] oraz czas trwania odpowiedzi na ruksolitynib obserwowany w badaniach COMFORT, [33] leczenie inhibitorem JAK1/2 powinno być pomostem do allo-HSCT i nie wpływać na odroczenie procedury [38].

Splenektomia

Znaczna splenomegalia stanowi czynnik ryzyka nawrotu oraz śmiertelności związanej z przeszczepieniem [1]. Udowodniono poprawę wydolności przeszczepu u chorych poddanych splenektomii przed allo-HSCT, natomiast nie wykazano wpływu na OS [40, 41]. Należy podkreślić, że zabieg splenektomii jest obarczony 5–10-procentowym ryzykiem zgonu, a u 25% pacjentów występują powikłania zakrzepowe, krwotoczne i infekcyjne [42]. Wobec dostępności ruksolitynibu, który u około połowy chorych powoduje zmniejszenie rozmiarów śledziony, zastosowanie inhibitora kinazy JAK1/2 jest bezpieczniejszą opcją terapeutyczną. Nie ma randomizowanych badań, w których oceniono by wpływ splenektomii na OS po allo-HSCT u pacjentów z MF; decyzja o usunięciu śledziony wymaga indywidualnej oceny [1, 5].

Unikanie przeładowania żelazem

W wielu analizach wykazano, że podwyższone stężenie ferrytyny pogarsza wyniki allo-HSCT, zwiększając ryzyko powikłań infekcyjnych, zwłaszcza grzybiczych, oraz wpływa na wzrost częstości ostrej i przewlekłej GvHD (cGvHD, *chronic GvHD*) [43–46]. Ferrytyna jako białko ostrej fazy jest niespecyficznym markerem przeładowania żelazem i jej stężenie wzrasta w przebiegu infekcji, stanów zapalnych czy w przypadku uszkodzenia tkanek. Z tego względu bardziej precyzyjnym markerem przeładowania tkanek żelazem pozostaje ocena zawartości żelaza w wątrobie (LIC, *liver iron content*) za pomocą rezonansu magnetycznego [47]. Trottier i wsp. [47] w prospektywnym badaniu obejmującym pacjentów poddanych allo-HSCT nie wykazali wpływu podwyższonego LIC na OS, NRM, częstość wznów, infekcji ani GvHD. Podobne wyniki przedstawiono w metaanalizie obejmującej cztery badania, w których do oceny przeładowania żelazem wykorzystano wskaźnik LIC [43]. Badania z zastosowaniem leków chelatujących u chorych na MF mają charakter retrospektywny i obejmują niewielkie grupy pacjentów [48]. Podstawową metodą ograniczającą przeładowanie żelazem powinna być odpowiednio wczesna kwali-

fikacja do transplantacji pacjentów wymagających przetoczeń kkc [5].

Procedura allo-HSCT

Znaczenie typu dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych i rodzaju kondycjonowania

Interpretacja wyników badań klinicznych obejmujących pacjentów z MF poddanych allo-HSCT jest trudna ze względu na małą liczebność grup, zróżnicowanie stosowanych schematów kondycjonujących, typu dawcy oraz źródła komórek krwiotwórczych.

W jednośrodkowym retrospektywnym badaniu Schmohla i wsp. [29] oceniono wyniki leczenia 57 chorych na MF za pomocą MAC (n = 19) w porównaniu z RIC (n = 35). Odnotowano podobne OS i DFS; OS i DFS po 3 latach wynosiło, odpowiednio, 54% oraz 53% w przypadku zastosowania RIC i 63% oraz 58% w przypadku zastosowania MAC (p = 0,8/0,97). Stwierdzono natomiast częstsze występowanie GvHD w 2.–4. stopniu nasilenia po MAC w porównaniu z RIC, odpowiednio, 26% *versus* 0% (p = 0,004). Skumulowany odsetek nawrotów (CIR, *cumulative incidence of relapse*) oszacowano na 34% po RIC w porównaniu z 8% po MAC (p = 0,16) [29].

Największa retrospektywna analiza CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) dotyczyła 289 chorych na MF poddanych allo-HSCT, z których 229 otrzymało MAC, a 60 RIC [10]. Mediana wieku pacjentów wynosiła 47 lat, TRM była istotnie wyższa wśród osób, które otrzymały przeszczep od dawcy niespokrewnionego (URD, *unrelated donor*) w porównaniu z pacjentami po przeszczepieniu od zgodnego dawcy rodzinnego (MSD, *matched sibling donor*) i wynosiła, odpowiednio, 42% i 22%. Pięcioletnie OS wyniosło 37% w odniesieniu do MSD i 30% w odniesieniu do URD. Nie stwierdzono różnic w zakresie skuteczności allo-HSCT zależnie od kondycjonowania MAC w porównaniu z RIC.

W wielośrodkowym prospektywnym badaniu EBMT, służącym ocenie RIC allo-HSCT w MF, obserwowano niższe NRM w pierwszym roku obserwacji u pacjentów po allo-HSCT od w pełni zgodnego dawcy w porównaniu z dawcą nie w pełni zgodnym w zakresie HLA; NRM wyniosła odpowiednio 12% *versus* 38%. Nie wykazano różnic pod względem NRM dla allo-HSCT od zgodnego w zakresie HLA MSD w porównaniu ze zgodnym w zakresie HLA URD. Odsetki NRM wyniosły odpowiednio 10% *versus* 13% [41]. W prospektywnym badaniu II fazy MPD-RC 101 (*Myeloproliferative*

Disorder Research Consortium) OS korelowało z rodzajem dawcy (spokrewniony *v.* niespokrewniony, odpowiednio, 75% *v.* 32%; $p < 0,001$), natomiast nie ze stopniem niezgodności w zakresie HLA [11].

W analizach Schmochl i wsp. [29] oraz Murata i wsp. [49] nie obserwowano skrócenia OS u chorych na MF po allo-HSCT od dawców nie w pełni zgodnych w zakresie HLA w porównaniu z dawcami w pełni zgodnymi. Analizy nie wykazały również różnic w OS pacjentów, którzy otrzymali HSC od dawców rodzinnych w porównaniu z niespokrewnionymi [29, 49]. W pracy Bregante i wsp. [50] wykazano różnice w OS w przypadku MRD w porównaniu z dawcą alternatywnym w latach 2000–2010 (45% *v.* 21%; $p = 0,02$), natomiast nie stwierdzono różnic w latach 2011–2014 (72% *v.* 69%; $p = 0,60$). Badacze podkreślają wydłużenie OS u chorych po allo-HSCT w obu grupach dawców w latach 2011–2014; poprawę wyników w grupie dawców alternatywnych wiąże z wyższym odsetkiem przeszczepień haploidentycznych i z krwi pępowinowej oraz modyfikacją kondycjonowania i profilaktyki GvHD.

Robin i wsp. [51] zaraportowali do Eurocord 35 przeszczepień krwi pępowinowej w MF po kondycjonowaniu napromienianiem całego ciała (TBI, *total body irradiation*)–fludarabina–cyklofosfamid, bez niepowodzeń przeszczepienia. Dwuletnie odsetki OS i EFS wynosiły odpowiednio 44% i 30% [51]. Trwają badania służące ocenie dawców haploidentycznych w przypadku zastosowania cyklofosfamidu po transplantacji [50].

W tabeli 1 przedstawiono wyniki wybranych analiz dotyczących leczenia chorych na MF za pomocą allo-HSCT [7–11, 29, 40, 41, 50, 52–57]. Wczesna śmiertelność w pierwszych 100 dniach wynosi 10–30%. Wysokie wskaźniki NMR, 30–50%, wynikają z GF, toksyczności terapii, GvHD. Odsetki długoterminowego przeżycia wynoszą 30–70% [28, 41, 52, 53, 58]. Szczególnie wysoki odsetek nawrotów obserwuje się u chorych z grupy wysokiego ryzyka według klasyfikacji DIPSS. Skumulowane odsetki nawrotów po 3 i 5 latach, raportowane w pracach Schmochl i wsp. [29], Krögera i wsp. [41] oraz Robin i wsp. [40], wynoszą od około 25% do 30%. Wyższy odsetek nawrotów w cytowanych pracach dotyczył chorych na *post*-PV MF w porównaniu z PMF.

Zgodnie z zaleceniami EBMT/ELN w przypadku braku zgodnego w zakresie HLA dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego u chorego na MF kwalifikującego się do allo-HSCT należy poszukiwać dawcy alternatywnego — nie w pełni zgodnego w zakresie HLA, haploidentycznego lub dawcy krwi pępowinowej.

Tabela 1. Wyniki przeszczepiania allogenicznego komórek macierzystych (allo-HSCT) u chorych na mielofibrozę na podstawie wybranych analiz
Table 1. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with myelofibrosis based on selected trials

Autor/rok publikacji	Okres HSCT	Średni wiek (zakres)	n (liczba chorych)	Obserwacja (lata)	OS	RFS	NRM	PGF (%)	RIC (%) chorych)	Niezależne niekorzystne czynniki RFS i/lub OS
Patriarca F. i wsp., 2008 [52]	1986–2006	49 (21–68)	100	3	42	35	43	12	52	URD, dłuższy czas do allo-HSCT od diagnozy Trend do lepszego OS przy zastosowaniu PBSC
Kröger N. i wsp., 2009 [41] Badanie prospektywne	2002–2007	55 (32–68)	103	5	67	51	16 (w 1. roku)	2	100	Wiek > 55 rz., dawca nie w pełni zgodny w zakresie HLA, wysoki wskaźnik Lille
Ballen K.K. i wsp., 2010 [53]	1989–2002	47 (18–73)	289	5	MRD 37	33	32	9	21	Stan ogólny, odsetek blastów we krwi obwodowej, rodzaj dawcy MRD <i>v.</i> URD
					URD 30	27	48	20		
Robin M. i wsp., 2011 [40]	1997–2008	53 (20–68)	147	4	39	32	39	10	69	Dawca inny niż MRD, dawca nie w pełni zgodny, MF wysokiego ryzyka, płeć męska, brak splenektomii
Scott B.L. i wsp., 2012 [9]	1990–2009	51,5 (12–78)	170	5	57	57	34	3,5	–	DIPSS



Tabela 1. cd. Wyniki przeszczepienia allogeniczných krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) u chorych na mielofibrozę na podstawie wybranych analiz
Table 1. cont. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with myelofibrosis based on selected trials

Autor/rok publikacji	Okres HSCT	Średni wiek (zakres)	n (liczba chorych)	Obserwacja (lata)	OS	RFS	NRM	PGF (%)	RIC (% chorych)	Niezależne niekorzystne czynniki RFS i/lub OS
Abelsson J. i wsp., 2012 [54]	1982–2009	RIC 55 ± 8	92	5	RIC 59	–	23	14	56	OS, MAC, wiek > 60 rż., wysokie wskaźniki Lille
		MAC 46 ± 12			MAC 49	–	45	–		
Alchalby H. i wsp., 2012 [8]	–	–	150	5	60	–	–	–	100	Brak mutacji JAK2 V617F, wiek ≥ 57 rż., objawy ogólne
Ditschowski M. i wsp., 2012 [7]	1994–2010	50,5 (22–67)	76	5	53	50	36	5	–	DIPSS
Gupta V. i wsp., 2014 [10]	2007–2011	55	233	5	47	27	24	3	100	Dawca inny niż MRD
					MRD 75	–	22	3	–	–
Rondelli D. i wsp., 2014 [11] Badanie prospektywne	2007–2011	66	2	2	MUD 32	–	59	24	100	Dawca inny niż MRD
					–	–	–	–	–	–
Lussana F. i wsp., 2014 [55]	1994–2010	–	193	3	62	–	27	–	–	Wiek > 55 rż., URD
Gergis U. i wsp., 2016 [56]	2000–2014	49 (18–68)	30 MRD 14 URD 16	4	44	37	57 (w 1. roku)	–	83	Splenomegalia, ECOG > 1
					–	–	–	–	–	–
Schmohl J. i wsp., 2016 [29]	1997–2014	55 (28–75)	54	3	RIC 54	DFS 53	15	6	65	DIPSS
					MAC 63	DFS 58	34	5		
Markiewicz M., i wsp 2016 [57]	2004–2014	51 (21–63)	27 MRD 16 URD 11	3	51	–	–	–	96	Wiek > 45 rż., URD
					–	–	–	–	–	–
Bregante S. i wsp., 2016 [50]	2001–2010	53 (24–67)	MRD 35 URD 20 Haplo 3	3	39	–	–	–	–	DIPSS
					–	–	–	–	–	–
2011–2014	2011–2014	58 (37–69)	MRD 11 URD 6 Haplo 20	3	70	–	–	–	–	MTS
					–	–	–	–	–	–

OS (overall survival) — przeżycie całkowite; RFS (relapse-free survival) — przeżycie wolne od nawrotu choroby; NRM (non-relapse mortality) — śmiertelność niezwiązana z nawrotem; PGF (primary graft failure) — pierwotna niewydolność przeszczepu; RIC (reduced-intensity conditioning) — kondycjonowanie o zredukowanej intensywności; URD (unrelated donor) — dawca niespokrewniony; PBSC (peripheral blood stem cell) — krwiotwórcze komórki macierzyste krwi obwodowej; HLA (human leukocyte antigens) — ludzkie antygeny leukocytarne; MRD (matched [HLA-identical] related donor) — dawca rodzinny zgodny w zakresie HLA; DIPSS — Dynamic International Prognostic Scoring System; MUD (matched [HLA-identical] unrelated donor) — dawca niespokrewniony zgodny w zakresie HLA; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; DFS (disease-free survival) — przeżycie wolne od objawów choroby; MF (myelofibroza); MAC (myeloablative conditioning) — kondycjonowanie mieloablacyjne; Haplo — dawca haploidentyczny; MTS (transplantation score) — wskaźnik ryzyka transplantacji

Źródło komórek macierzystych

W badaniu III fazy, w którym porównywano dwa źródła krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC, *hematopoietic stem cells*) — krew obwodową oraz szpik kostny — od dawców niespokrewnionych, po kondycjonowaniu MAC w większości przypadków, nie odnotowano różnic w OS, natomiast stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia i większe nasilenie cGvHD w przypadku zastosowania krwi obwodowej [59]. W pracy Schmoel i wsp. [29] nie wykazano istotnych różnic pod względem przeżycia w zależności od źródła HSC. Zgodnie z zaleceniami EBMT/ELN jako najbardziej odpowiednie źródło HSC w pierwszej kolejności powinna być rozważana krew obwodowa [5].

Postępowanie po allo-HSCT

Niewydolność przeszczepu

Definicja niewydolności przeszczepu według EBMT/CIBMTR nie jest do końca precyzyjna. W ostatnim czasie do zdefiniowania GF wykorzystuje się następujące kryteria: cytopenia w przynajmniej dwóch liniach hematopoetycznych (liczba neutrofilów $\leq 1,5$ G/l, liczba PLT ≤ 30 G/l, stężenie hemoglobiny $\leq 8,5$ g/dl) przez co najmniej 2 tygodnie po 14. dobie od udokumentowanego wszczepienia HSC przy pełnym chimeryzmie dawcy, ubogokomórkowym szpiku kostnym przy nieobecności ciężkiej GvHD, infekcji wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), nawrotu choroby podstawowej, mielosupresji polekowej [60, 61]. W nowotworach hematologicznych są opisywane następujące czynniki wpływające na wystąpienie GF po allo-HSCT: niezgodność w zakresie HLA między dawcą a biorcą HSC, immunizacja pacjenta wskutek licznych transfuzji preparatów krwi, transplantacje po deplecji limfocytów T, duża niezgodność w zakresie grup ABO przy wykorzystaniu RIC, mała liczba przeszczepionych HSC [62–65]. Patogeneza GF w MPN jest niejasna; jedna z hipotez dotyczy neuropatii włókien współczulnych unerwiających mezenchymalne komórki prekursorowe [66].

Pierwotny GF występuje u około 25% chorych na MF [11, 41], natomiast GF wtórny — przy przetrwałych cytopeniach i malejącym chimeryzmie u około 10% chorych. W przypadku splenomegalii z towarzyszącym hipersplenizmem dochodzi do nadmiernego usuwania z krwiobiegu i niszczenia przetoczonych HSC, co może prowadzić do opóźnienia pełnego funkcjonowania HSC. W pracy Alchalby i wsp. [67] powiększenie śledziony wynoszące 10 cm lub więcej poniżej lewego łuku żeberowego przed allo-HSCT skutkowało skumulowaną wyższą częstością GF

(26 v. 13%; $p = 0,13$). Czynnikiem ryzyka GF były: płeć męska, starszy wiek, znaczna splenomegalia przed transplantacją, brak istotnego zmniejszenia rozmiarów śledziony w ciągu 30 dni po transplantacji. Nie wykazano wpływu GF na prawdopodobieństwo 3-letniego przeżycia chorych [67]. Włóknienie podścieliska szpiku kostnego stanowi kolejny problem uniemożliwiający lub opóźniający funkcjonowanie przeszczepionych HSC. Jednakże Alchalby i wsp. [67] odnotowali brak związku upośledzonej funkcji HSC ze stopniem włóknienia oraz stopniem redukcji włóknienia szpiku stwierdzanym w 30. dniu po allo-HSCT.

Postępowanie w przypadku obecności MRD lub nawrotu po allo-HSCT

Monitorowanie MRD po allo-HSCT z wykorzystaniem aberracji genetycznych stwierdzanych w kariotypie przy rozpoznaniu oraz markerów molekularnych, w tym mutacji *JAK2* V617F, *CALR* i *MPL*, pozwala na modyfikację postępowania terapeutycznego [5]. Obecność MRD, jak również malejący chimeryzm dawcy, są wskazaniem do stopniowego odstawiania immunosupresji i wykonania DLI. Nawrót MF po allo-HSCT bez uprzedniego ciężkiego GvHD stanowi wskazanie do stopniowego zmniejszania immunosupresji lub zastosowania DLI, a w przypadku braku efektu — do rozważenia kolejnego allo-HSCT. U pacjentów, u których nawrotowi towarzyszą splenomegalia i objawy ogólne, jako leczenie eksperymentalne można zastosować inhibitory JAK1/2.

Podsumowanie

Wybór optymalnego leczenia u chorych na MF stanowi duże wyzwanie. Przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych jako jedyna opcja stwarza szansę wyleczenia przy wysokim względnym ryzyku zgonu. Brak prospektywnych, randomizowanych badań, w których porównano by allo-HSCT z leczeniem farmakologicznym, sprawia, że decyzje są podejmowane na podstawie doświadczenia klinicznego. Jednakże poprawa wyników allo-HSCT u chorych na MF w ostatnich latach, w tym redukcja TRM i odsetka nawrotów, oraz poprawa OS, szczególnie w przypadku dawców alternatywnych, w tym haploidentycznych, poprzez modyfikację kondycjonowania i profilaktyki GvHD umożliwiają coraz szersze stosowanie allotransplantacji.

W 2015 roku wydano zalecenia ELN/EBMT optymalizujące postępowanie u chorych zarówno na PMF, jak i *post*-PV MF oraz *post*-ET MF poddawanych allo-HSCT. Autorzy podkreślają

trudności przy kwalifikacji chorych do procedury transplantacji. Zgodnie z zaleceniami ELN/EBMT rozważenie allo-HSCT jest wskazane u wszystkich pacjentów z MF poniżej 70. roku życia, z grupy ryzyka pośredniego-2 i wysokiego według IPSS/DIPSS. Natomiast u chorych z grupy ryzyka pośredniego-1, poniżej 65. roku życia, jest zalecane przy odpornej na leczenie, zależnej od transfuzji niedokrwistości, w przypadku obecności co najmniej 2% blastów w rozmazie krwi obwodowej oraz niekorzystnym kariotypie zdefiniowanym w skali DIPSS Plus.

Stosowanie stratyfikacji ryzyka na podstawie markerów molekularnych wymaga dalszych badań. Zaleca się jednak rozważenie allo-HSCT u chorych potrójnie negatywnych (nieobecność mutacji *JAK2 V617F*, *CALR*, *MPL*) i/lub z obecnością mutacji *ASXL1*. Pacjenci z grupy niskiego ryzyka według IPSS, DIPSS, DIPSS Plus nie powinni być leczeni za pomocą allo-HSCT. Pacjenci z tej grupy wymagają monitorowania i kwalifikacji do allo-HSCT w przypadku progresji choroby.

Przy podejmowaniu decyzji o kwalifikacji do allo-HSCT należy uwzględnić obecność czynników wyższego ryzyka powikłań okołotransplantacyjnych, w tym splenomegalii, przetoczeń powyżej 20 j. kkc, nie w pełni zgodnego w zakresie HLA dawcy HSC, złego stanu ogólnego (ECOG > 2), wysokiego wskaźnika HCT-CI (> 3) oraz nadciśnienia wrotnego.

Piśmiennictwo

- Kekre N, Ho VT. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis and chronic myelomonocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2016; 91(1): 123–130, doi: [10.1002/ajh.24215](https://doi.org/10.1002/ajh.24215), indexed in Pubmed: [26453238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26453238/).
- Srouf SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *Br J Haematol.* 2016; 174(3): 382–396, doi: [10.1111/bjh.14061](https://doi.org/10.1111/bjh.14061), indexed in Pubmed: [27061824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061824/).
- Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood.* 2014; 124(16): 2507–13; quiz 2615, doi: [10.1182/blood-2014-05-579136](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-579136), indexed in Pubmed: [25037629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037629/).
- Moulard O, Mehta J, Fryczek 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/).
- 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/).
- Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, et al. The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants. *Blood.* 2014; 124(15): 2465–2466, doi: [10.1182/blood-2014-07-588426](https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-588426), indexed in Pubmed: [25301336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25301336/).
- Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenscher R, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica.* 2012; 97(10): 1574–1581, doi: [10.3324/haematol.2011.061168](https://doi.org/10.3324/haematol.2011.061168), indexed in Pubmed: [22491742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22491742/).
- Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Risk models predicting survival after reduced-intensity transplantation for myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2012; 157(1): 75–85, doi: [10.1111/j.1365-2141.2011.09009.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.09009.x), indexed in Pubmed: [22280409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22280409/).
- Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2012; 119(11): 2657–2664, doi: [10.1182/blood-2011-08-372904](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-372904), indexed in Pubmed: [22234678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234678/).
- Gupta V, Malone AK, Hari PN, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(1): 89–97, doi: [10.1016/j.bbmt.2013.10.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.10.018), indexed in Pubmed: [24161923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24161923/).
- 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, doi: [10.1182/blood-2014-04-572545](https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-572545), indexed in Pubmed: [24963042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24963042/).
- Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelofibrosis. *Blood.* 2015; 125(21): 3347–50; quiz 3364, doi: [10.1182/blood-2014-10-608315](https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-608315), indexed in Pubmed: [25784679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784679/).
- James C, Ugo V, Le Couedic JP. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature.* 2005; 434(7037): 1144–1148, doi: [10.1038/nature03546](https://doi.org/10.1038/nature03546), indexed in Pubmed: [15793561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15793561/).
- Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(5): 459–468, doi: [10.1056/NEJMoa065202](https://doi.org/10.1056/NEJMoa065202), indexed in Pubmed: [17267906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17267906/).
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013; 369(25): 2391–2405, doi: [10.1056/NEJMoa1312542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312542), indexed in Pubmed: [24325359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325359/).
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013; 369(25): 2379–2390, doi: [10.1056/NEJMoa1311347](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311347), indexed in Pubmed: [24325356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325356/).
- Harrison CN, Vannucchi AM. Closing the gap: genetic landscape of MPN. *Blood.* 2016; 127(3): 276–278, doi: [10.1182/blood-2015-10-674101](https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-674101), indexed in Pubmed: [26796107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26796107/).
- Andrikovics H, Krahling T, Balassa K, et al. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica.* 2014; 99(7): 1184–1190, doi: [10.3324/haematol.2014.107482](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.107482), indexed in Pubmed: [24895336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24895336/).
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis:

- an international study of 570 patients. *Leukemia*. 2014; 28(7): 1494–1500, doi: [10.1038/leu.2014.57](https://doi.org/10.1038/leu.2014.57), indexed in Pubmed: [24496303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24496303/).
20. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013; 27(9): 1861–1869, doi: [10.1038/leu.2013.119](https://doi.org/10.1038/leu.2013.119), indexed in Pubmed: [23619563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23619563/).
 21. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia*. 2014; 28(9): 1804–1810, doi: [10.1038/leu.2014.76](https://doi.org/10.1038/leu.2014.76), indexed in Pubmed: [24549259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24549259/).
 22. Tefferi A, Wassie EA, Lasho TL, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014; 28(7): 1472–1477, doi: [10.1038/leu.2014.3](https://doi.org/10.1038/leu.2014.3), indexed in Pubmed: [24402162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402162/).
 23. Tefferi A, Pardanani A, Gangat N, et al. Leukemia risk models in primary myelofibrosis: an International Working Group study. *Leukemia*. 2012; 26(6): 1439–1441, doi: [10.1038/leu.2011.374](https://doi.org/10.1038/leu.2011.374), indexed in Pubmed: [22289985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289985/).
 24. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011; 29(4): 392–397, doi: [10.1200/JCO.2010.32.2446](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2446), indexed in Pubmed: [21149668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149668/).
 25. Caramazza D, Begna KH, Gangat N, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia*. 2011; 25(1): 82–88, doi: [10.1038/leu.2010.234](https://doi.org/10.1038/leu.2010.234), indexed in Pubmed: [20944670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20944670/).
 26. Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, 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(3): 458–463, doi: [10.1038/bmt.2009.188](https://doi.org/10.1038/bmt.2009.188), indexed in Pubmed: [19718055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19718055/).
 27. Wong KM, Atenafu EG, Kim D, et al. Incidence and risk factors for early hepatotoxicity and its impact on survival in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18(10): 1589–1599, doi: [10.1016/j.bbmt.2012.04.011](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.04.011), indexed in Pubmed: [22531490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531490/).
 28. Kerbauy DMB, Gooley TA, Sale GE, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007; 13(3): 355–365, doi: [10.1016/j.bbmt.2006.11.004](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.11.004), indexed in Pubmed: [17317589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17317589/).
 29. Schmohl JU, Groh C, Faul C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis: A single center experience. *Ann Hematol*. 2016; 95(6): 973–983, doi: [10.1007/s00277-016-2644-8](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2644-8), indexed in Pubmed: [27021303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27021303/).
 30. Nakaya A, Mori T, Tanaka M, et al. Does the hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index (HCT-CI) predict transplantation outcomes? A prospective multicenter validation study of the Kanto Study Group for Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(10): 1553–1559, doi: [10.1016/j.bbmt.2014.06.005](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.005), indexed in Pubmed: [25034961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25034961/).
 31. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30(8): 1701–1707, doi: [10.1038/leu.2016.148](https://doi.org/10.1038/leu.2016.148), indexed in Pubmed: [27211272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211272/).
 32. 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/).
 33. Carniti C, Gimondi S, Vendramin A, et al. Pharmacologic inhibition of JAK1/JAK2 signaling reduces experimental murine acute GVHD while preserving GVT effects. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(16): 3740–3749, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2758](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2758), indexed in Pubmed: [25977345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977345/).
 34. Kröger N, Kadir S, Zabelina T. Ruxolitinib during peritransplant period for myelofibrosis patient undergoing allogeneic stem cell transplantation reduces acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2016; 128: 2242.
 35. 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](https://doi.org/10.1038/bmt.2013.173), indexed in Pubmed: [24292520](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24292520/).
 36. 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](https://doi.org/10.1038/leu.2014.86), indexed in Pubmed: [24569777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24569777/).
 37. 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.
 38. Shanavas M, Popat 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](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.10.005), indexed in Pubmed: [26493563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493563/).
 39. Masarova L, Popat UR, Bose, et al. Allogeneic stem cell transplantation versus medical therapy in patients with advanced myelofibrosis: matched survival analysis and the effect of JAK2 inhibitor therapy. *Blood*. 2016; 128: abstract 4687.
 40. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol*. 2011; 152(3): 331–339, doi: [10.1111/j.1365-2141.2010.08417.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08417.x), indexed in Pubmed: [21133885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21133885/).
 41. Kröger 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, doi: [10.1182/blood-2009-07-234880](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-234880), indexed in Pubmed: [19812383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19812383/).
 42. Tefferi A, Barbui T, Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016; 91(12): 1262–1271, doi: [10.1002/ajh.24592](https://doi.org/10.1002/ajh.24592), indexed in Pubmed: [27870387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27870387/).
 43. Armand P, Kim HT, Virtanen JM, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome: a meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20(8): 1248–1251, doi: [10.1016/j.bbmt.2014.04.024](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.04.024), indexed in Pubmed: [24769316](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24769316/).
 44. Kataoka K, Nannya Y, Hangai A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(2): 195–204, doi: [10.1016/j.bbmt.2008.11.012](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.11.012), indexed in Pubmed: [19167679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19167679/).
 45. Dadwal SS, Tegtmeier B, Liu X, et al. Impact of pretransplant serum ferritin level on risk of invasive mold infection after allo-

- genetic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2015; 94(3): 235–242, doi: [10.1111/ejh.12421](https://doi.org/10.1111/ejh.12421), indexed in Pubmed: [25082161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25082161/).
46. Kim YuRi, Kim JS, Cheong JW, et al. Transfusion-associated iron overload as an adverse risk factor for transplantation outcome in patients undergoing reduced-intensity stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Acta Haematol.* 2008; 120(3): 182–189, doi: [10.1159/000187646](https://doi.org/10.1159/000187646), indexed in Pubmed: [19129689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19129689/).
 47. Trottier BJ, Burns LJ, DeFor TE, et al. Association of iron overload with allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a prospective cohort study using R2-MRI-measured liver iron content. *Blood.* 2013; 122(9): 1678–1684, doi: [10.1182/blood-2013-04-499772](https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-499772), indexed in Pubmed: [23777771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23777771/).
 48. Carreau N, Tremblay D, Savona M, et al. Ironing out the details of iron overload in myelofibrosis: Lessons from myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2016; 30(5): 349–356, doi: [10.1016/j.blre.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.04.003), indexed in Pubmed: [27106071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27106071/).
 49. Murata M, Nishida T, Taniguchi S, et al. Allogeneic transplantation for primary myelofibrosis with BM, peripheral blood or umbilical cord blood: an analysis of the JSHCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49(3): 355–360, doi: [10.1038/bmt.2013.180](https://doi.org/10.1038/bmt.2013.180), indexed in Pubmed: [24270391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24270391/).
 50. Bregante S, Dominietto A, Ghiso A, et al. Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22(2): 324–329, doi: [10.1016/j.bbmt.2015.09.028](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.028), indexed in Pubmed: [26456259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26456259/).
 51. Robin M, Giannotti F, Deconinck E, et al. Eurocord and Chronic Malignancies Working Party-European Group for Blood and Marrow Transplantation (CMWP-EBMT). Unrelated cord blood transplantation for patients with primary or secondary myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(11): 1841–1846, doi: [10.1016/j.bbmt.2014.06.011](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.011), indexed in Pubmed: [24946719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24946719/).
 52. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. GITMO. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica.* 2008; 93(10): 1514–1522, doi: [10.3324/haematol.12828](https://doi.org/10.3324/haematol.12828), indexed in Pubmed: [18728030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728030/).
 53. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(3): 358–367, doi: [10.1016/j.bbmt.2009.10.025](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.10.025), indexed in Pubmed: [19879949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879949/).
 54. Abellsson J, Merup M, Birgegård G, et al. Nordic MPD Study Group. The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47(3): 380–386, doi: [10.1038/bmt.2011.91](https://doi.org/10.1038/bmt.2011.91), indexed in Pubmed: [21552298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21552298/).
 55. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2014; 99(5): 916–921, doi: [10.3324/haematol.2013.094284](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.094284), indexed in Pubmed: [24389309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389309/).
 56. Gergis U, Kuriakose E, Shore T, et al. Allogeneic Transplantation for Patients With Advanced Myelofibrosis: Splenomegaly and High Serum LDH are Adverse Risk Factors for Successful Engraftment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 16(5): 297–303, doi: [10.1016/j.clml.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.clml.2016.02.004), indexed in Pubmed: [27025789](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27025789/).
 57. Markiewicz M, Dzierzak Mietla M, Wiczorkiewicz A, et al. Safety and outcome of allogeneic stem cell transplantation in myelofibrosis. *Eur J Haematol.* 2016; 96(3): 222–228, doi: [10.1111/ejh.12572](https://doi.org/10.1111/ejh.12572), indexed in Pubmed: [25899468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25899468/).
 58. Alchalby H, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of JAK2V617F mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood.* 2010; 116(18): 3572–3581, doi: [10.1182/blood-2009-12-260588](https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-260588), indexed in Pubmed: [20489052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20489052/).
 59. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med.* 2012; 367(16): 1487–1496, doi: [10.1056/NEJMoa1203517](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203517), indexed in Pubmed: [23075175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075175/).
 60. Stasia A, Ghiso A, Galaverna F, et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(9): 1440–1443, doi: [10.1016/j.bbmt.2014.05.016](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.016), indexed in Pubmed: [24862637](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862637/).
 61. Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputtek A, et al. CD34(+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(3): 382–386, doi: [10.1016/j.bbmt.2013.11.034](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.11.034), indexed in Pubmed: [24321747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24321747/).
 62. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, et al. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood.* 1989; 73(2): 606–613, indexed in Pubmed: [2644980](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2644980/).
 63. Petersdorf EW, Hansen JA, Martin PJ, et al. Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2001; 345(25): 1794–1800, doi: [10.1056/NEJMoa011826](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011826), indexed in Pubmed: [11752355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11752355/).
 64. Storb R, Prentice RL, Thomas ED, et al. Factors associated with graft rejection after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 1983; 55(4): 573–585, indexed in Pubmed: [6231046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6231046/).
 65. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood.* 1991; 78(8): 2120–2130, indexed in Pubmed: [1912589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1912589/).
 66. Arranz L, Sánchez-Aguilera A, Martín-Pérez D, et al. Neuropathy of hematopoietic stem cell niche is essential for myeloproliferative neoplasms. *Nature.* 2014; 512(7512): 78–81, doi: [10.1038/nature13383](https://doi.org/10.1038/nature13383), indexed in Pubmed: [25043017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043017/).
 67. Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51(9): 1223–1227, doi: [10.1038/bmt.2016.98](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.98), indexed in Pubmed: [27088376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27088376/).