

Leczenie ruksolitynibem u chorego na pierwotne włóknienie szpiku oraz małopłytkowość

Ruxolitinib treatment in a patient with primary myelofibrosis and thrombocytopenia

Paweł Chrząstek, Dariusz Woszczyk

Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Szpital Wojewódzki w Opolu

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 46-letniego pacjenta z pierwotnym włóknieniem szpiku (PMF) z wyjściową liczbą płytek krwi (PLT) poniżej 100 G/l, którego ze względu na splenomegalię oraz objawy ogólne zakwalifikowano do leczenia ruksolitynibem. Z powodu małopłytkowości początkową dawkę leku zmniejszono zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Nie obserwowano toksyczności hematologicznej, co pozwoliło na osiągnięcie dawki 2 razy 20 mg w 12. tygodniu terapii. Mimo pozytywnego wpływu na zmniejszenie objawów ogólnych, u chorego nie doszło do wymaganego w programie terapeutycznym zmniejszenia wielkości śledziony w 6. miesiącu leczenia, co skutkowało przerwaniem terapii. Ruksolitynib, mimo potencjalnej toksyczności hematologicznej, może przynosić korzyści terapeutyczne u chorych na PMF i z niską początkową liczbą płytek krwi.

Słowa kluczowe: pierwotne włóknienie szpiku, mielofibroza, małopłytkowość, ruksolitynib

Hematologia 2019; 10, supl. A: A8–A12

Abstract

46-years old male diagnosed with primary myelofibrosis (PMF) was included into therapeutic program of treatment with ruxolitinib. Due to initial thrombocytopenia with basal platelets [PLT] range below 100 G/l, initial dosage of the treatment was reduced according to characteristics of drug. No treatment-related toxicity was noted, the dosage was gradually increased reaching the dose 20 mg twice a day at twelfth week of therapy. Although alleviation of systemic symptoms was reached, lack of diminishment of spleen size demanded by therapeutic program led to cessation of treatment. In group of patients with PMF and secondary thrombocytopenia treatment with ruxolitinib may lead to improvement of patient condition.

Key words: primary myelofibrosis, myelofibrosis, thrombocytopenia, ruxolitinib

Hematologia 2019; 10, supl. A: A8–A12

Wprowadzenie

Pierwotna mielofibroza (PMF, *primary myelofibrosis*) jest przewlekłą chorobą o charakterze nowotworowym, którą charakteryzują: powiększenie śledziony, cytopenie, objawy układowe, leu-

koerytroblastoza krwi obwodowej, występowanie krwinek o kształcie łez (dakriocyty) [1]. Kluczową cechą schorzenia jest nieefektywna hematopoeza, związana z proliferacją megakariocytów oraz dysplastyczną megakariopoezą, z nabyciem mutacji o typie *driver* deregulujących szlak sygnałowy

Adres do korespondencji: Paweł Chrząstek, Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych i Hematologii, Uniwersytet Opolski, Szpital Wojewódzki w Opolu, ul. Katowicka 64, 45–001 Opole, e-mail: cartilago26@gmail.com

JAK-STAT, jak również z postępującym włóknieniem szpiku oraz powstawaniem ognisk pozaszpikowego krwiotworzenia [1, 2].

Odkrycie zaburzeń w regulacji szlaku sygnałowego JAK-STAT skutkowało opracowaniem inhibitorów kinazy JAK, których przedstawicielem jest ruksolitynib, zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w 2011 roku do stosowania w mielofibrozie (MF, *myelofibrosis*) [2]. Od 1 stycznia 2017 roku lek jest dostępny w Polsce w ramach programu terapeutycznego u chorych na pierwotną i wtórną MF. Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia ruksolitynibem są niedokrwistość oraz małopłytkowość. Zależą one od dawki i wynikają z blokady sygnału pochodzącego z przyłączenia erytropoetyny oraz trombopoetyny do właściwego receptora [3, 4]. Możliwość supresji megakariopoezy jest przyczyną zmniejszania początkowej dawki ruksolitynibu u pacjentów z wyjściową liczbą płytek krwi (PLT, *platelets*) nieprzekraczającą 200 G/l. Indywidualizacja dawkowania zapewnia jednak bezpieczeństwo leczenia i umożliwia jego stosowanie u pacjentów z wyjściowo niską liczbą PLT [5].

W niniejszej pracy opisano przypadek 46-letniego chorego na PMF, z wyjściową liczbą PLT poniżej 100 G/l, zakwalifikowanego do leczenia ruksolitynibem.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 46 lat, z wywiadem nadciśnienia tętniczego, był diagnozowany na oddziale hematologii z powodu splenomegalii. Zgłaszał przewlekłe osłabienie od kilku lat, epizody napadowych potów w godzinach nocnych. W ciągu roku przed przyjęciem na oddział objawy się nasiliły, a ponadto nastąpił ubytek masy ciała o 4 kg w ciągu pół roku. Pacjent nie gorączkował, negował poważne infekcje. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększoną śledzionę, wystającą 11 cm poniżej łuku żebrowego. W morfologii krwi obwodowej obserwowano podwyższoną do 19,2 G/l liczbę krwinek białych (WBC, *white blood count*) oraz obniżoną do 88 G/l liczbę PLT. Parametry czerwonych krwinek nie odbiegały od wartości prawidłowych. Poza tym stwierdzono leukoerytroblastozę krwi obwodowej, z obecnością 5% promielocytów, 1% mielocytów oraz 3% erytroblastów. W badaniach biochemicznych wykazano podwyższone wartości dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) (493 j/l) oraz kwasu moczowego (8,9 mg/dl). W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy

brzuszej stwierdzono powiększenie wątroby do 155 mm oraz splenomegalię (213 × 90 mm). W badaniu molekularnym z krwi obwodowej ujawniono obecność heterozygotycznej mutacji V617F genu *JAK2*, nie wykazano obecności transkryptu *BCR-ABL1*. Badanie cytogenetyczne metodą prążkową wykazało delecję długiego ramienia chromosomu 20. W trepanobiopsji była obecna proliferacja linii granulocytarnej, zaobserwowano bardzo liczne wielopłatowe megakariocyty z zaznaczoną hipersegmentacją jądra oraz liczne dysmorficzne postaci w skupieniach. Włóknienie retikulino-oceno jako zaawansowane, kolagenowe na 2+.

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki potwierdzono rozpoznanie przewlekłego MPN z obecnością mutacji genu *JAK2* o typie PMF. Ryzyko według Międzynarodowego Wskaźnika Prognozy (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) oceniono jako pośrednie-1 (lipiec 2017 r.). Chory pozostawał pod obserwacją ambulatoryjną w poradni hematologicznej, nie wymagał leczenia. Dwa miesiące później zweryfikowano grupę ryzyka ze względu na stwierdzenie 1% blastów w rozmazie krwi obwodowej. Zgodnie z tym zakwalifikowano chorego do grupy ryzyka pośredniego-2 według DIPSS (*Dynamic IPSS*), a tym samym można go było włączyć do programu lekowego z zastosowaniem ruksolitynibu. W tym czasie występowanie objawów układowych oceniono na 47 punktów według formularza MPN-SAF TSS (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*); w badaniu przedmiotowym śledziona pozostawała wyczuwalna na 11 cm spod łuku żebrowego. Z powodu małopłytkowości początkową dawkę leku zmniejszono do 5 mg 2 razy/dobę, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL). Ponadto skierowano pacjenta do poradni transplantacyjnej w celu znalezienia dawcy niespokrewnionego (brak potencjalnego dawcy rodzinnego). Dawkę leku stopniowo zwiększano w odstępach 4-tygodniowych do 10 mg, 15 mg, a następnie 20 mg (grudzień 2017 r.) podawanych 2 razy/dobę. Kontrolną morfologię krwi obwodowej wykonywano w odstępach 2-4-tygodniowych, nie stwierdzając toksyczności hematologicznej. Po 6 miesiącach leczenia wykonano badania objęte wymogami programu terapeutycznego. Liczba PLT wynosiła 100 G/l; objawy układowe oceniono na 24 punkty według formularza MPN-SAF TSS. Mimo ewidentnej klinicznie poprawy jakości życia stwierdzona odpowiedź nie spełniła kryterium 50-procentowej redukcji powiększenia rozmiarów śledziony w badaniu USG, której wymiar oceniono na 217 × 86 mm. Odstawiono lek, stopniowo zmniejszając jego dawkę; nie obserwowano burzliwego nawrotu objawów układowych.

Chory nie miał zgodnego w zakresie układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) dawcy rodzinnego, a poszukiwania dawcy niespokrewnionego okazały się nieskuteczne. Z tego powodu w październiku 2018 roku pacjentowi przeszczepiono krwiotwórcze komórki macierzyste od dawcy haploidentycznego. Do czasu transplantacji chory był leczony cytoredukcyjnie hydroksymocznikiem. Obecnie, w 4. miesiącu po przeszczepieniu, mężczyzna pozostaje pod opieką ambulatoryjną; jego stan jest dobry, nie obserwuje się powikłań infekcyjnych.

Dyskusja

Mielofibroza należy do nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*) *BCR-ABL1*-ujemnych. Może mieć charakter pierwotny (PMF) albo rozwijać się wtórnie do czerwienicy prawdziwej (post-PV MF, *post-polycythemia vera MF*) lub nadpłytkowości samoistnej (post-ET MF, *post-essential thrombocytopenia MF*). Dynamika i przebieg kliniczny choroby są indywidualnie zróżnicowane, a kluczowym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym pozostaje zaawansowane włóknienie szpiku [6]. Proces włóknienia jest indukowany przez proliferację megakariocytarną z powstawaniem megakariocytów dysplastycznych. Nieefektywna megakariopoeza prowadzi do uwolnienia wielu czynników wzrostu warunkujących proliferację fibroblastów oraz syntezę kolagenu [1]. Ponadto są uwalniane ogromne ilości cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6 czy czynnik martwicy nowotworów [5], które odpowiadają za powstawanie objawów ogólnych, wpływających negatywnie na jakość życia pacjentów z włóknieniem szpiku. Najczęstszym objawem przedmiotowym MF jest zmęczenie, które często występuje już w początkowej fazie choroby [1], gdy obiektywne cechy uszkodzenia narządowego nie są jeszcze obecne. Na naturalny przebieg schorzenia oprócz powikłań zakrzepowo-zatorowych, typowych dla MPN, mogą wpływać krwawienia, włącznie z tymi zagrażającymi życiu. Wynikają one nie tylko z małopłytkowości, ale również z upośledzenia funkcji PLT [1]. Małopłytkowość jest częstym obrazem zaawansowanego włóknienia szpiku. Liczba PLT poniżej 100 G/l występuje w 31% przypadków rozpoznania MF, natomiast liczba PLT powyżej 800 G/l u 12% chorych. W prefibrotycznej fazie choroby u prawie 90% pacjentów liczba PLT przekracza 500 G/l, a u pacjentów z bardzo wysoką liczbą PLT może się rozwinąć nabyta forma choroby von Willebranda (vWD, *von Willebrand disease*), co często skutkuje krwawieniami [1].

Ruksolitynib jest doustnym inhibitorem kinaz JAK1 oraz JAK2. Skuteczność leku potwierdzono w badaniach III fazy COMFORT-I oraz COMFORT-II. Zostali do nich zakwalifikowani chorzy na MF z grup ryzyka pośredniego-2 oraz wysokiego [7]. Końcowa analiza badania COMFORT-I, po 5 latach leczenia inhibitorem JAK, wykazała trwale zmniejszenie rozmiarów śledziony oraz znamienne wpływy na wydłużenie przeżycia u chorych leczonych ruksolitynibem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [8]. Terapia ruksolitynibem wpływa ponadto na obniżenie stężenia cytokin prozapalnych, co skutkuje szybkim ograniczeniem objawów układowych, prawdopodobnie w wyniku inhibitoryjnego wpływu leku na kinazę JAK1 [1].

W badaniach COMFORT maksymalnie tolerowanymi dawkami, limitowanymi przede wszystkim przez małopłytkowość, były 25 mg podawane 2 razy/dobę lub 100 mg w pojedynczej dawce dobowej [7]. Nie jest zaskakującym, że zahamowanie szlaku sygnałowego JAK2 prowadzi do zależnej od dawki małopłytkowości lub niedokrwistości [5]. Badanie COMFORT-I służyło porównaniu skuteczności stosowania ruksolitynibu oraz placebo u pacjentów z włóknieniem szpiku z liczbą PLT przekraczającą 100 G/l. Dawka początkowa wynosiła 15 mg 2 razy/dobę, gdy liczba PLT mieściła się w przedziale 100–200 G/l oraz 20 mg 2 razy/dobę, gdy liczba PLT wynosiła ponad 200 G/l [3].

Przy liczbie PLT nieprzekraczającej 200 G/l dawka leku nie była więc optymalna, co mogło wpłynąć negatywnie na oczekiwaną jakość odpowiedzi [9]. W badaniu JUMP dopuszczalna liczba PLT była niższa niż w badaniach COMFORT i wynosiła 50 G/l. Odsetek chorych z liczbą PLT poniżej 100 G/l wynosił jednak tylko 1,4%. Częstość małopłytkowości w badaniu JUMP w trakcie leczenia była podobna do stwierdzonej w badaniach COMFORT i wynosiła 40%, w tym małopłytkowość 3. i 4. stopnia dotyczyła 11% leczonych [10]. Tylko 3,2% pacjentów przerwało leczenie z powodu małopłytkowości [10].

Innym badaniem przeprowadzonym w celu określenia dawki ruksolitynibu u chorych z wyjściową liczbą PLT mieszczącą się w zakresie 50–99 G/l było otwarte badanie kliniczne EXPAND, w którym wykazano dobrą tolerancję inhibitora JAK. W analizie badania, przeprowadzonej po 48 tygodniach obserwacji, 10-miligramową dawkę ruksolitynibu podawaną 2 razy/dobę ustalono jako bezpieczną u pacjentów z wyjściową liczbą PLT w przedziale 75–99 G/l. W grupie pacjentów z liczbą PLT wynoszącą od 50 do 74 G/l dowody są mniej jednoznaczne [11].

W większości przypadków do zmniejszenia liczby PLT dochodzi w trakcie pierwszych 8 tygodni leczenia [5], a najczęściej w pierwszych 4–6 tygodniach [9]. Małopłytkowość jest odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku, a mediana czasu do wzrostu liczby PLT ponad 50 G/l wynosiła około 2 tygodnie [12]. Początkową dawkę ruksolitynibu oraz jej modyfikacje ustala się na podstawie liczby PLT. U pacjentów z liczbą PLT poniżej 50 G/l terapia ruksolitynibem nie jest wskazana [12]. W przypadku liczby PLT w zakresie 50–99 G/l zalecaną początkową dawką jest 5 mg 2 razy/dobę. Dawkę tę należy stopniowo zwiększać pod kontrolą morfologii krwi obwodowej pod warunkiem nie pogłębiania się małopłytkowości. Zmiany dawkowania można dokonywać co 2 tygodnie, ale pierwsza modyfikacja może nastąpić najszybciej po 4 tygodniach terapii [12]. Zgodnie z ChPL zmniejszanie dawek umożliwia stabilizację średniej liczby PLT po pierwszych 8–12 tygodniach terapii [5] i kontynuację leczenia ruksolitynibem.

Redukcja dawki ruksolitynibu nie pogarsza znacząco skuteczności leczenia. W związku z tym nawet u chorych z niską liczbą PLT może się udać osiągnąć stabilne dawki wykazujące skuteczność kliniczną [5]. Ostatecznie ustalone dawki ruksolitynibu, wynoszące przynajmniej 10 mg podawane 2 razy/dobę, wiążą się z klinicznie istotnym zmniejszeniem objętości śledziony oraz złagodzeniem objawów klinicznych [13]. Mediana zmniejszenia objętości śledziony przy ostatecznej dawce, wynoszącej 10 mg podawanych 2 razy/dobę, wynosi 30,8% i jest zbliżona do obserwowanej w całej grupie leczonej ruksolitynibem i wynoszącej 33% [5]. Jak wskazują nieliczne badania, również chorzy z wyjściową liczbą PLT poniżej 50 G/l mogą odnosić korzyści z terapii. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z istotnym zmniejszeniem rozmiarów śledziony, co tłumaczy się ograniczeniem sekwestracji PLT w śledzionie, obniżoną produkcją cytokin prozapalnych i zahamowaniem funkcji makrofagów [14, 15]. Obecnie u pacjentów z MF, przy liczbie PLT poniżej 50 G/l, pozostają do dyspozycji talidomid oraz lenalidomid w połączeniu z prednizonem. Leki immunomodulujące mogą zmniejszyć stopień cytopenii i wpłynąć na ograniczenie wielkości śledziony, a korzystny efekt może się utrzymywać nawet po zaprzestaniu leczenia [1]. U chorych z zagrażającymi życiu krwawieniami, z dużym zapotrzebowaniem na koncentraty krwinek płytkowych, opcją terapeutyczną pozostaje splenektomia [1].

Podsumowanie

Przedstawiony opis przypadku klinicznego potwierdza bezpieczeństwo stosowania ruksolitynibu u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku oraz wyjściową liczbą PLT mieszczącą się w zakresie 50–100 G/l. Opisywany pacjent osiągnął dawkę leku 20 mg podawaną 2 razy/dobę. Mimo braku redukcji wielkości śledziony poprawiła się jakość jego życia, w tym stwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów ogólnych choroby. Liczba PLT na zakończenie terapii wynosiła 100 G/l. Dowiedziono, że stosowanie dawki ruksolitynibu nie mniejszej niż 10 mg, podawanej 2 razy/dobę, wiąże się z klinicznie istotną redukcją wymiarów śledziony oraz poprawą jakości życia [13]. Ostatecznie ustalone dawki na poziomie 20 mg czy 25 mg, podawane 2 razy/dobę, wiążą się jednak z lepszymi odpowiedziami pod względem obu powyższych aspektów [16]. W badaniu JUMP średnia dobową dawką ruksolitynibu wynosiła 37,2 mg u pacjentów z początkową liczbą PLT powyżej 200 G/l oraz 23,4 mg u chorych z liczbą PLT w przedziale 100–200 G/l. U chorych z małopłytkowością poniżej 100 G/l, otrzymujących początkową dawkę dobową 10 mg, podczas 11 miesięcy terapii udało się zwiększyć średnią dawkę do 13,3 mg [10]. Wyjściowo stwierdzona małopłytkowość jednoznacznie wpływa na wysokość średniej stosowanej dawki ruksolitynibu, a więc zmniejsza szansę na uzyskanie maksymalnych efektów terapii. Dodatkowo czas potrzebny na osiągnięcie optymalnej dla danego chorego dawki jest dłuższy lub osiągnięcie takiej dawki w ogóle nie jest możliwe z powodu małopłytkowości. Zgodnie z ChPL można zwiększać dawkę inhibitora JAK2 co 2 tygodnie, przy czym nie należy modyfikować dawkowania przez pierwszy miesiąc leczenia. Zważywszy na te dane, trzeba się zastanowić, czy eskalacja dawkowania nie powinna być szybsza, jeśli pozostaje bezpieczna. Może to nie mieć znaczenia w przypadku możliwości długotrwałego stosowania leku, jednak wydaje się grać kluczową rolę w polskich warunkach przy rygorystycznych wymogach odpowiedzi, która powinna nastąpić w 6. miesiącu terapii ruksolitynibem w ramach programu terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE. Hematology basis principles and practice. 7th edition. Elsevier, Oxford 2018: 1125–1150.

2. Saeed I, McLornan D, Harrison CN. Managing side effects of JAK inhibitors for myelofibrosis in clinical practice. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10(7): 617–625, doi: 10.1080/17474086.2017.1337507, indexed in Pubmed: 28571503.
3. 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, indexed in Pubmed: 22375971.
4. Harrison C, Kiladjian 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, indexed in Pubmed: 22375970.
5. Mesa AM, Cortes J. Optimizing management of ruxolitinib in patients with myelofibrosis: the need for individualized dosing. *J Hematol Oncol.* 2013; 6: 79, doi: org/10.1186/1756-8722-6-79.
6. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *J Hematol Oncol.* 2018; 11(1): 42, doi: 10.1186/s13045-018-0585-5, indexed in Pubmed: 29544547.
7. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2010; 363(12): 1117–1127, doi: 10.1056/NEJMoa1002028, indexed in Pubmed: 20843246.
8. 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, indexed in Pubmed: 28228106.
9. Palandri F, Palumbo GA, Bonifacio M, et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget.* 2017; 8(45): 79073–79086, doi: 10.18632/oncotarget.18674, indexed in Pubmed: 29108288.
10. 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.
11. Vannucchi AM, Te Boekhorst PAW, Harrison CN, et al. EXPAND, a dose-finding study of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts: 48-week follow-up analysis. *Haematologica.* 2018 [Epub ahead of print], doi: 10.3324/haematol.2018.204602, indexed in Pubmed: 30442723.
12. Novartis Pharma GmbH. Jakavi. Charakterystyka produktu leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170424137360/anx_137360_pl.pdf (18.03.2019).
13. Verstovsek S, Gotlib J, Gupta V, et al. Management of cytopenias in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib and effect of dose modifications on efficacy outcomes. *Onco Targets Ther.* 2013; 7: 13–21, doi: 10.2147/OTT.S53348, indexed in Pubmed: 24368888.
14. Björn ME, Holmström MO, Hasselbalch HC. Ruxolitinib is manageable in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia: a report on 12 Danish patients. *Leuk Lymphoma.* 2016; 57(1): 125–128, doi: 10.3109/10428194.2015.1046867, indexed in Pubmed: 25936872.
15. Grunwald MR, Spivak JL. Ruxolitinib enhances platelet production in patients with thrombocytopenic myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2016; 34(5): e38–e40, doi: 10.1200/JCO.2013.51.0057, indexed in Pubmed: 24958831.
16. Kiritō K, Okamoto S, Ohishi K, et al. Evaluation of the dose and efficacy of ruxolitinib in Japanese patients with myelofibrosis. *Int J Hematol.* 2018; 107(1): 92–97, doi: 10.1007/s12185-017-2332-z, indexed in Pubmed: 28986762.