

À PROPOS DE L'AUTEUR



Dawn Maze, MD, FRCPC, MSc

Dawn Maze, MD, FRCPC et MSc, est membre du Programme des leucémies et du Programme *Elizabeth and Tony Comper* des NMP au Princess Margaret Cancer Centre. La Dre Maze a obtenu son diplôme de médecine et sa maîtrise en épidémiologie clinique de l'Université Memorial. Elle a complété une formation en hématologie à l'Université Queen's, suivie d'un stage postdoctoral de recherche en greffe de moelle osseuse et en médecine transfusionnelle à l'Hôpital d'Ottawa.

Les intérêts de recherche actuels du Dre Maze comprennent, la gestion des NMP chez les adolescentes et les jeunes adultes, en particulier autour de la grossesse. Elle s'intéresse également à l'optimisation du soutien transfusionnel chez les patients atteints de cancers hématologiques, et elle est directrice médicale de l'unité de jour en hématologie maligne. Elle est chercheuse principale, ou cochercheuse, pour de nombreux essais cliniques sur les traitements et les soins de soutien chez les patients atteints de cancers hématologiques.

LES NÉOPLASIES MYÉLOPROLIFÉRATIVES EN 2022, UNE REVUE CONCISE

Introduction

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sans chromosome Philadelphie (Ph-) sont constituées d'un groupe hétérogène d'affections des cellules souches hématopoïétiques myéloïdes qui comprennent la polycythémie vraie (PV), la thrombocythémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MF). Les NMP sont caractérisées par des symptômes constitutionnels et d'autres symptômes liés à la maladie, un risque accru d'événements thrombotiques et hémorragiques et une propension à se transformer en leucémie myéloïde aiguë (LMA). Les progrès faits dans notre compréhension de la physiopathologie moléculaire des NMP ont conduit à l'amélioration des outils pronostiques et à une stratification des risques de plus en plus personnalisée. Dans la PV, l'interféron (IFN) a connu un regain d'intérêt en raison de son potentiel à cibler directement le clone malin et à exercer un effet modificateur sur la maladie. Dans la MF, l'introduction des inhibiteurs des janus kinases (JAK) a considérablement modifié le paysage thérapeutique au cours de la dernière décennie. Le développement continu dans le domaine de la thérapie par inhibiteurs des JAK, ainsi que l'étude de nouvelles voies de signalisation, sont prometteurs pour améliorer les réponses hématologiques, réduire le fardeau global de la maladie, améliorer la qualité de vie et élargir l'application à une cohorte plus large de patients.

Pathogenèse moléculaire

Les NMP résultent d'une activation autonome de la voie de signalisation JAK/STAT. Dans la majorité des cas, il est possible d'identifier la mutation initiatrice dans les gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL*, et ceux qui n'ont aucune de ces mutations sont classés comme « triple négatifs ». Le lieu de la mutation ponctuelle du gène *JAK2* dans l'exon 14 a été découvert en 2005, et cette modification entraîne une substitution de la valine à la phénylalanine à la position 617 (V617F). Cette mutation engendre une activation constitutive de la voie JAK/STAT indépendante de l'activation du ligand de l'érythropoïétine (EPO), de la thrombopoïétine (TPO) ou du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF), et peut déterminer le phénotype de l'une ou l'autre des NMP définies par la classification de l'OMS. En comparaison, le deuxième type de mutations initiatrices dans le *JAK2* se compose d'une variété d'insertions et de délétions dans l'exon 12, qui active principalement le récepteur de l'EPO. *JAK2 V617F* est détecté chez 95 % des cas de PV et chez 50 à 60 % des cas de TE et de MF^{1,2}. Des mutations dans l'exon 12 *JAK2* peuvent être identifiées dans la plupart des 5 % restants³.

La calréticuline (*CALR*) est une protéine chaperonne qui prévient l'exportation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique^{4,5}. De multiples mutations ont été décrites, mais 80 % sont soit de type 1, une délétion de 52 paires de bases (pb), soit de type 2, une insertion de 5 pb dans l'exon 9. Ces mutations gênent un décalage du cadre de lecture : il en résulte une liaison pathogène entre le domaine de liaison de la lectine *CALR* et le récepteur de la thrombopoïétine (*MPL*, également connu sous le nom de *RTPO*), ce qui active la voie de signalisation JAK/STAT. Les mutations *CALR* sont identifiées dans 20 à 25 % des cas de TE et dans 25 à 30 % des cas de MF⁶⁻⁷. *MPL* est le récepteur de la TPO et le gain de mutations fonctionnelles dans le tryptophane à la position 515 (W515) dans l'exon 10 du gène *MPL* sont identifiées dans environ 3-8 % des cas de TE et de MF⁸.

En plus des mutations initiatrices, le phénotype des NMP et leur évolution au fil du temps sont modulés par des mutations supplémentaires telles que celles des gènes impliqués dans la régulation épigénétique (par exemple, *EZH2*, *ASXL1*), l'assemblage des spliceosomes (par exemple, *SRSF2*, *U2AF1*) et la voie RAS (par exemple, *NRAS*, *KRAS*). Les mutations dans *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* et *IDH1/2*⁹, de même que celles dans *TP53*¹⁰ dénotent un « risque moléculaire élevé (RME) » et prédisent une progression la leucémie ou une survie raccourcie. En plus de ces facteurs génétiques, il existe de plus en plus de preuves que des processus pro-inflammatoires jouent un rôle dans la progression de la NMP, passant de l'hématopoïèse clonale à la phase chronique de la NMP, à la phase accélérée et blastique de la maladie^{11,12}.

Objectifs du traitement et la stratification du risque

Les objectifs du traitement de la NMP comprennent l'amélioration des symptômes, la prévention des événements vasculaires, le contrôle

des anomalies de la formule sanguine, la réduction de la splénomégalie et la progression retardée de la maladie. Les conséquences potentielles du traitement doivent également être prises en compte et peuvent inclure des effets secondaires, un impact sur la fertilité et le risque de cancers secondaires. L'enquête *MPN Landmark*, réalisée auprès de 813 patients atteints d'une NMP et de 457 hématologues/oncologues traitant des patients avec des NMP, a révélé une discordance fréquente entre les objectifs du traitement des médecins et ceux des patients¹³. En effet, les objectifs du traitement peuvent varier en fonction de la NMP, de ses caractéristiques cliniques et génétiques, ainsi que du stade de la vie, des valeurs et des préférences du patient. Par conséquent, une communication efficace entre le patient et le médecin est essentielle à la prise de décision en matière de traitement.

Un élément important de la prise de décision thérapeutique est la stratification précise du risque. La stratification traditionnelle de la PV et de la TE est basée sur l'âge et les antécédents d'événements thrombotiques, les patients de plus de 60 ans et/ou ayant une thrombose antérieure étant considérés comme à haut risque, et ceux sans l'un et l'autre de ces facteurs étant considérés comme risque faible¹⁴. Dans la TE, un système de catégorisation du risque plus récent existe, le *International Prognostic Score of Thrombosis* (IPSET-thrombose)¹⁵, qui intègre en plus la mutation JAK2 V617F et les facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels tels les facteurs de risque de thrombose. C'est le système de stratification du risque qui est préféré^{16,17}. Dans la MF, de nouveaux systèmes de catégorisation du risque intégrant à la fois des informations cliniques et génétiques sont recommandés, en particulier pour éclairer les décisions concernant l'allogreffe de

cellules souches (alloGCS). Dans la myélofibrose primitive (MFP), les outils pronostiques améliorés *Mutation-Enhanced International Prognostic Score System* (MIPSS-70)¹⁸ ou le MIPSS-70+ Version 2.0¹⁹ sont préférés si le profil moléculaire et le caryotype sont disponibles, et le système *MYelofibrosis SEcondary to PV and ET* prognostic model (MYSEC-PM)²⁰ est un outil validé pour la MF post TE ou post PV. Le *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) continue d'être le système de stratification du risque recommandé dans la pratique clinique si l'information génétique n'est pas disponible²¹.

Traitement de la PV et de la TE : l'ancien et le nouveau

Les piliers du traitement de la PV à risque faible sont l'acide acétylsalicylique à faible dose (AAS) et la phlébotomie afin de maintenir un hémocrite inférieur à 45 %²². Cependant, dans la pratique clinique, il peut être difficile de maintenir l'hémocrite dans les valeurs cibles avec des phlébotomies intermittentes. De plus, les phlébotomies ne contrôlent pas la thrombocytose ou la leucocytose progressive, ce qui peut entraîner une carence en fer symptomatique²³. L'hydroxyurée est couramment utilisée dans ce contexte pour les patients qui sont peu tolérants ou qui ont besoin de phlébotomies répétées. De nouvelles stratégies sont à l'étude. Dans l'étude Low-PV, 127 patients atteints de PV à faible risque ont été randomisés pour recevoir un traitement standard par AAS (100 mg par jour) et phlébotomie (300 ml par phlébotomie), avec ou sans ropeginterféron alfa-2b (rIFN) administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines, à une dose fixe de 100 µg. Plus de patients traités par rIFN ont maintenu un hémocrite médian de 45 % ou moins sans maladie progressive pendant une période de 12 mois, par rapport à ceux ayant reçu le traitement standard (84 % contre 60 %, p =

0,0075). Il n'y avait pas de différence significative entre les événements indésirables de grade 3 ou plus, et les concentrations sériques de ferritine ont progressivement augmenté au fil du temps dans le groupe rIFN²⁴. Une autre approche prometteuse pour le contrôle de l'hématocrite est l'utilisation du mimétique de l'hepcidine, le rusfertide (PTG-300). Dans un essai de phase 2, le rusfertide s'est avéré efficace pour limiter le nombre de phlébotomies et maintenir l'hématocrite en dessous de 45 %, tandis que les taux de ferritine sériques ont augmenté tout au long de la période de traitement, reflétant une augmentation des réserves en fer²⁵.

Dans la PV à haut risque, l'hydroxyurée ou l'IFN sont actuellement les thérapies cytoréductrices de première intention et sont recommandées pour les patients de tout âge. Le choix initial est souvent fortement influencé par le coût et la disponibilité des médicaments¹⁵. Au Canada, l'IFN est le plus souvent envisagé chez les patients plus jeunes et chez les patientes enceintes nécessitant

une cytoréduction. Dans l'étude PROUD-PV et sa phase d'extension, CONTINUATION-PV, les patients atteints de PV à haut risque ont été randomisés pour recevoir du rIFN ou de l'hydroxyurée. Bien que des réponses au rIFN soient survenues plus tard, des réponses hématologiques sans normalisation de la taille de la rate ont été observées à 36 mois chez 71 % des patients traités par rIFN contre 51 % pour le groupe traité par hydroxyurée ($p = 0,012$)²⁶. À 60 mois de suivi, 56 % des patients évaluables traités par rIFN ont vu leur charge allélique JAK2 diminuer à moins de 10 %. Un âge plus jeune et une charge allélique plus faible ont prédit une meilleure réponse moléculaire, ce qui suggère que l'initiation précoce du traitement pourrait entraîner un plus grand bénéfice à long terme²⁷.

La plupart des patients atteints de TE bénéficient probablement de l'AAS pour la prévention des événements vasculaires. Cependant, dans une revue rétrospective de 433 patients atteints de TE à faible risque, présentant une mutation *CALR*, le

traitement antiplaquettaire n'a pas affecté le risque de thrombose, mais a été associé à une incidence plus élevée de saignements (12,9 contre 1,8 épisodes pour 1000 patients par an, $p = 0,03$)²⁸. Les patients atteints d'une maladie à haut risque selon le IPSET-trombose doivent recevoir une faible dose d'AAS, tandis que ceux atteints d'une maladie à faible risque ou risque intermédiaire doivent recevoir l'AAS s'ils ont 60 ans ou plus, présentent la mutation *JAK2 V617F* ou ont des facteurs de risque cardiovasculaires non contrôlés¹⁵. La cytoréduction est recommandée pour les patients âgés de 60 ans et plus, ceux ayant des antécédents de thrombose et pour une numération plaquettaire supérieure à $1500 \times 10^9/l$. La cytoréduction est recommandée pour la thrombocytose extrême principalement pour réduire le risque de syndrome de Von Willebrand acquis et d'hémorragie majeure, car le risque de thrombose ne semble pas augmenter²⁹. L'hydroxyurée est généralement privilégiée comme traitement de première intention dans la TE. L'anagrelide et l'IFN sont

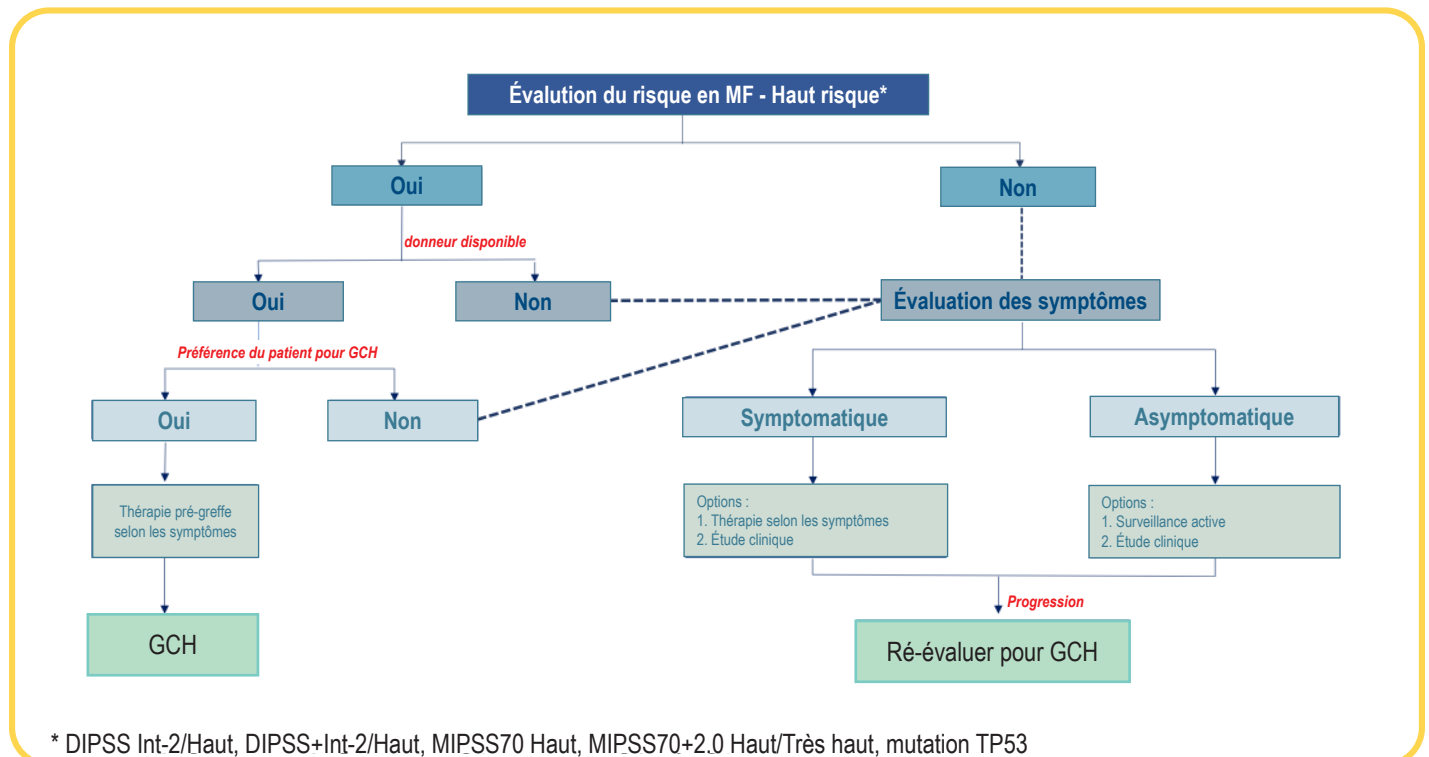


Figure 1. Algorithme de la prise en charge des patients atteints de MF en phase chronique, admissibles à une greffe. (utilisé avec l'autorisation de England J, Gupta V. Novel therapies vs hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: who, when, how? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021; 2021(1): 453-462.).

recommandés comme traitements de deuxième intention. L'étude SURPASS ET en cours, comparant le rIFN à l'anagrélide chez les patients présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxyurée, peut aider à faire la lumière sur le traitement optimal dans ce contexte (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04285086>).

Traitement de la MF : les inhibiteurs des JAK et au-delà

La prise en charge de la MF débute par une évaluation du niveau de risque, tel que décrit ci-dessus (**Figure 1**). Chez les patients avec une maladie à plus faible risque, qui ne présentent aucun symptôme ou des symptômes minimes liés à la maladie, une surveillance active est recommandée. Pour les patients présentant une splénomégalie ou des symptômes liés à la MF, le ruxolitinib peut être bénéfique ; l'IFN ou l'hydroxyurée peuvent être indiquées si une cytoréduction est nécessaire^{17,30}, et les agents stimulant l'érythropoïèse peuvent être utiles chez les patients atteints d'anémie symptomatique présentant un taux sérique d'érythropoïétine est inférieur à 500 mU/ml.

Chez les patients présentant une maladie à risque plus élevé, qui sont admissibles à une greffe de cellules hématopoïétiques (GCH) et qui ont un donneur disponible, il est recommandé de les référer pour une GCH en première intention de traitement^{31,32}. Pour les patients qui ne sont pas admissibles à la GCS, qui n'ont pas de donneur approprié ou qui désirent éviter la greffe, le ruxolitinib est le traitement préféré depuis près d'une décennie. Plusieurs études ont démontré que le ruxolitinib peut améliorer les symptômes liés à la maladie, la splénomégalie et la qualité de vie^{33,34}. Depuis l'approbation du ruxolitinib, un certain nombre d'autres inhibiteurs des JAK ont été mis au point, notamment le fédératinib, qui a été approuvé au Canada en septembre 2020. Le momelotinib et le pacritinib, qui visent à améliorer l'incidence

des événements indésirables tels que l'anémie et la thrombocytopenie, respectivement, sont actuellement évalués dans le cadre d'essais de phase 3.

En plus des nouveaux inhibiteurs des JAK, un certain nombre d'agents expérimentaux sont à l'étude en association avec un inhibiteur de JAK. L'inhibiteur des protéines à bromodomaine et à domaine extra-terminal, le pélabresib (CPI-0610), l'inhibiteur de BCL-2/BCL-XL, navitoclax, et l'inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase, le pascalisib, ont tous montré un bénéfice clinique dans des études de phase 2 et sont actuellement en phase 3 (<https://clinicaltrials.gov>, NCT04603495, NCT04472598, NCT04551066).

Un autre agent d'intérêt est le luspatercept; il a été démontré qu'il améliore l'hémoglobine et réduit les besoins transfusionnels chez les patients atteints du syndrome myélodysplasique³⁵. L'anémie symptomatique est un besoin clinique non comblé dans la MF et, dans une étude de phase 2, le luspatercept en association avec le ruxolitinib a entraîné une indépendance transfusionnelle de 27 % pendant 12 semaines consécutives³⁶. Ce médicament est également en phase 3 d'essai en association avec le ruxolitinib, chez les patients atteints de MF avec une dépendance transfusionnelle de globules rouges (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04717414>).

Conclusions et orientations futures

Des changements majeurs ont pu être observés au cours des dix dernières années dans le diagnostic, la détermination du pronostic ainsi que dans la prise en charge des NMP. Les mutations initiatrices conduisent à une activation autonome de la voie de signalisation JAK/STAT; le phénotype clinique et l'évolution de la maladie résultent d'une probable interaction complexe entre le contexte génomique du sujet, les processus inflammatoires et de l'acquisition

de nouvelles mutations. Il y a eu un regain d'intérêt pour l'IFN en raison de son potentiel à modifier la maladie et les essais en cours avec un suivi à long terme aideront à identifier sa place dans l'algorithme thérapeutique des NMP. La prise en charge de la MF commence par une évaluation des risques et une compréhension claire des objectifs et des préférences du patient. Pour les patients à risque plus élevé qui ne sont pas admissibles à la GCH ou qui ont choisi de ne pas la subir, il existe plusieurs nouveaux agents prometteurs et les patients devraient se voir offrir la participation à des essais cliniques, chaque fois que possible.

Références :

1. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005; 365(9464): 1054–61.
2. Mejia-Ochoa M, Acevedo Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000–2018. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 590.
3. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007; 356(5): 459–68.
4. Merlinsky TR, Levine RL, Pronier E. Unfolding the role of calreticulin in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Clinical Cancer Research* 2019; 25(10): 2956–62.
5. How J, Hobbs GS, Mullally A. Mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2019; 134(25): 2242–8.
6. 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.
7. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369(25): 2379–90.
8. Staerk J, Lacout C, Sato T, Smith SO, Vainchenker W, Constantinescu SN. An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. *Blood* 2006; 107(5): 1864–71.
9. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013; 27(9): 1861–9.

10. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014; 123(14): 2220–8.
11. Hasselbalch H. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2013; 24(2): 133–45.
12. Björn ME, Hasselbalch HC. The role of reactive oxygen species in myelo-fibrosis and related neoplasms. *Mediators of Inflammation* 2015; 2015(October): 648090.
13. Mesa RA, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S et al. Differences in treatment goals and perception of symptom burden between patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) and hematologists/oncologists in the United States: Findings from the MPN Landmark survey. *Cancer* 2017; 123(3): 449–58.
14. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 2020; 95: 1599–1613.
15. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012; 120: 5128–33.
16. Barbui T, Terreri A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018; 32: 1057–69.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative Neoplasms Version 2.2021. 2021 Aug 18; National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf.
18. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M et al. MIPSS70: Mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(4): 310–18.
19. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, Vannucchi AM. MIPSS70+ version 2.0: Mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(17): 1769–70.
20. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al.
- A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017; 31(12): 2726–31.
21. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–08.
22. Marchioloi R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 22–33.
23. Scherber RM, Geyer HL, Dueck AC, Kosiorek HE, Finzi G, Cavazzina R, et al. The potential role of hematocrit control on symptom burden among polycythemia vera patients: Insights from the CYTO-PV and MPN-SAF patient cohorts. *Leukemia & Lymphoma* 2017; 58(6): 1481–7.
24. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomized phase 2 trial. *The Lancet Haematology* 2021; 8(3): e175–84.
25. Ginzburg Y, Kremyanskaya M, Kuykendall AT, Yacoub A, Yang J, Gupta SK, et al. Hepcidin Mimetic (PTG-300) reverses iron deficiency while controlling hematocrit in polycythemia vera patients. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 40–1.
26. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): A randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematology* 2020; 7: e196–208.
27. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Towards a potential operational cure in patients with polycythemia vera? Results from five years' ropoginterferon alpha-2b therapy in a randomized setting. *EHA* 2021. EP1076.
28. Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernandez-Bolunda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marin F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica* 2016; 101(8): 926–31.
29. Gangat N, Szuber N, Jawaid T, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Young platelet millionaires with essential thrombocythemia. *American Journal of Hematology* 2021; 96(4): E93–5.
30. Gupta V, Griesshammer M, Martino B, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leukemia & Lymphoma* 2021; 62(4):918–26.
31. Maze D, Arcasoy MO, Henrie R, Cerquozzi S, Damble R, Al Hadidi SA, et al. Role of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Patients with Myelofibrosis in the JAK Inhibitor Era. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 52–3.
32. Gowin K, Ballen K, Ahn KW, Hu ZH, Ali H, Arcasoy MO, et al. Survival following allogeneic transplant in patients with myelofibrosis. *Blood Advances* 2020; 4(9): 1965–73.
33. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali H-K, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 2012; 366(9): 787–798.
34. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine* 2012; 366(9): 799–807.
35. Fenaux P, Platzbecker U, Muftic GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine* 2020; 382: 140–51.
36. Gerds A, Vannucchi A, Passamonti F, Kremyanskaya M, Gotlib J, Palmer JM, et al. Duration of response to luspatercept in patients requiring red blood cell transfusions with myelofibrosis: Updated data from the phase 2 ACE-536-MF-001 Study. *Blood* 2020; 136(Supplement 1): 47–8.