

# 芦可替尼治疗骨髓纤维化的研究进展

迟 佳,王京华

**[摘要]** 骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)又称骨髓增殖性肿瘤相关骨髓纤维化,是一组起源于造血干细胞的克隆性疾病,临床上具有脾脏肿大、血细胞计数异常、体质性症状、可向急性白血症转化等特点。其发病机制尚不明确,研究最多的是JAK-信号转导和转录激活因子(Janus kinase-signal transducers and activator of transcription, JAK-STAT)信号通路异常活化及炎症细胞因子异常释放。JAK抑制剂芦可替尼作为首个被批准应用于MF的靶向治疗药物,近十年积累了广泛的临床经验,可显著改善症状、缩小脾脏及延长生存期。以芦可替尼为基础的联合治疗可提高疗效,有望成为治疗MF的新策略。本文就JAK抑制剂芦可替尼治疗MF的研究进展作以综述。

**[关键词]** 骨髓纤维化;芦可替尼;JAK抑制剂;JAK-STAT信号转导;联合治疗

**[中图分类号]** R559

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2095-3097(2021)04-270-5

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2021.04.016

## Research progress of ruxolitinib in treatment of myelofibrosis

CHI Jia, WANG Jinghua

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University the hematology department,  
Harbin Heilongjiang 150001, China)

**[Abstract]** Myelofibrosis (MF), which is also known as myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis is a group of clonal diseases that originated from hematopoietic stem cells, characterized by splenomegaly, abnormal blood cell counts, constitutional symptoms, and risk of acute leukemia. Its pathogenesis is still unclear and there are many studies about the abnormal activation of Janus Kinase-Signal Transducers and Activator of Transcription(JAK-STAT) signal pathway and abnormal release of inflammatory cytokines. Ruxolitinib, a Janus Kinase(JAK) inhibitor, is the first target drug approved for therapy of MF. It could reduce spleen, improve symptoms and prolong survival time. The combination therapy based on ruxolitinib could improve the curative effect, which was expected as a new strategy for MF. This article reviewed the combination of ruxolitinib in the treatment of MF.

**[Key words]** Myelofibrosis; Ruxolitinib; JAK inhibitor; JAK-STAT pathway; Combination therapy

骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)由三种费城染色体阴性的骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPNs)直接或转化后组成,包括原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis, PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post polycythemia vera myelofibrosis, post-PV MF)和原发性血小板增多症后骨髓纤维化(post essential thrombocythemia myelofibrosis, post-ET MF),三者具有相近的发病机制和治疗方法<sup>[1]</sup>。MF临床表现复杂,主要为进行性骨髓纤维化、血细胞计数异常、脾脏肿大、体质性症状和恶病质等,若疾病恶化还可进展为急性白血病<sup>[2]</sup>。大多数患者疾病负担重、生活质量低、生存期短,且对羟基脲、干扰素- $\alpha$ 等传统治疗药物反应不佳,常见的死亡原因是血细胞减少引起的感染、出血或合并心血管事件以及转化为急性白血病等<sup>[3]</sup>。目前唯一可能治愈MF的方法是异基因造血干细胞移植<sup>[4]</sup>,但

由于年龄限制、移植后合并症和缺乏合适供体等多种原因,仅有少数患者有机会选择移植。在有效的治疗方法出现之前,大多数MF患者只能接受缓解症状的姑息性治疗<sup>[5]</sup>。

在过去十余年里,通过对MF发病的分子遗传基础不断研究,开启了诊疗的分子时代,新型靶向药物如Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂由此应运而生。芦可替尼作为第一个被批准应用的JAK抑制剂,具有改善临床症状、缩小脾脏和延长生存期等显著的疗效<sup>[6]</sup>。近年来开展了许多以芦可替尼为基础联合治疗的研究,本文现对JAK抑制剂芦可替尼治疗MF的研究进展进行综述。

### 1 MF发病机制

MF的发病机制尚不明确,MPNs患者中存在Janus激酶-信号转导和转录激活因子(Janus kinase-

[作者单位] 150001 黑龙江 哈尔滨,哈尔滨医科大学附属第二医院第六住院部四楼血液科(迟 佳,王京华)

[通讯作者] 王京华, hayidajinghua@126.com

signal transducers and activator of transcription, JAK-STAT)信号通路普遍激活,因此大部分观点认为MF发病机制与JAK-STAT信号通路异常活化及炎症细胞因子释放等密切相关<sup>[7]</sup>。JAK-STAT信号通路由Janus激酶家族(Janus kinase, JAKs)的4种细胞内非受体酪氨酸激酶调控,包括JAK1、JAK2、JAK3和Tyrosine激酶2(tyrosine kinase, TYK2)。JAKs均具有7个同源结构域(JH1-JH7),其中JAK2可与造血细胞因子(如促红细胞生成素、血小板生成素和粒细胞集落刺激因子等)受体的细胞质部分结合。正常的JAK-STAT信号通路参与细胞增殖和基因分化的表达调控,并在造血、免疫调节及稳态中起着至关重要的作用<sup>[8]</sup>。当JAK2基因的14号染色体外显子上发生JAK2 V617F突变后,形成了具有组成活性的假激酶结构域,使JAK-STAT信号通路和其他下游通路持续异常的激活,致使炎症细胞因子水平升高、血细胞过度增殖、纤维组织取代正常造血组织等一系列反应,最终造成骨髓衰竭和骨髓外造血<sup>[9]</sup>。

除JAK2 V617F外,MF通常还伴随其他两种典型的驱动突变如血小板生成素受体(thrombopoietin receptor, MPL)基因突变和钙网蛋白基因第9外显子突变(calreticulin, CALR),这3种驱动突变是相互排斥的<sup>[10]</sup>。PMF与post-PV/ET MF的分子遗传机制有所不同,几乎所有的post-PV MF患者均有JAK2 V617F突变,因为PV几乎完全是由JAK2驱动。约50%~60%的PMF和post-ET MF患者有JAK2 V617F突变,20%~30%有CALR突变,5%~10%有MPL突变。CALR突变存在两型,其中CALR 1型可能与原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)向MF的转化有关,在PMF和post-ET MF患者中发生均能提示具有良好的预后。MPL突变可能与MF患者诊断时血红蛋白水平较低和输血依赖风险的增加有关<sup>[11]</sup>。有少数报道MF患者中也可同时存在两种突变,CALR基因突变是疾病发展过程中的早期事件,也可以同时继发MPL突变<sup>[12]</sup>。

约有10%的MF患者缺乏以上任一种典型驱动突变,称为三阴性骨髓增殖性肿瘤(triple negative myeloproliferative neoplasms, TN-MPNs),具有生存期更短、向急性白血病转化风险更大的特点<sup>[13]</sup>。TN-MPNs患者中可检测出其他非驱动突变,主要影响编码表观遗传修饰子或剪接体成分的基因,完善这些基因的检测,对治疗和预后等均有意义。如LNK、TET2、TP53、IDH1/2和EZH2突变可能与疾病进展、急性白血病转化等预后不良情况相关,

SRSF2、ASXL1和U2AF1-Q157突变可作为MF低生存率的独立风险预测指标<sup>[14]</sup>。

## 2 芦可替尼作用机制

对分子遗传机制的研究为JAK抑制剂的开发和广泛应用奠定了基础,JAK抑制剂将MF治疗推向了一个崭新的靶向治疗水平。

芦可替尼是第一代JAK抑制剂,具有选择性的JAK1和JAK2抑制作用,结构类似三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),可在JAK1/2结构域与催化位点上的ATP竞争性结合,从而抑制JAK的活性,阻止JAK-STAT信号通路的下传,减轻其激活和由此引发的炎症状态。芦可替尼可使JAK1介导的炎症细胞因子水平下调,也可减轻JAK2介导的促红细胞生成及免疫细胞活化,对野生型及突变型的JAK2均有很好的抑制作用<sup>[15]</sup>。

近年来国际上相继开展的一系列试验研究,比如两项由多个国家组织的大型3期随机双盲的COMFORT-I和COMFORT-II试验结果显示,无论是与安慰剂组还是与最佳治疗组对照,接受芦可替尼治疗的MF患者均得到了症状改善、脾脏缩小等显著疗效,在部分试验中展示了其可延长总生存期的疗效<sup>[16-17]</sup>。在一项全球范围内3期单臂开放标签的JUMP研究中也肯定了芦可替尼以上疗效,并阐明了其在改善症状和缩小脾脏等方面具有持久性和安全性<sup>[18]</sup>。

## 3 芦可替尼治疗MF的疗效

3.1 改善症状 MF常见的体质性症状有疲劳、腹痛、体重减轻、瘙痒和骨痛等,可能是由脾脏肿大和炎症细胞因子水平升高的综合作用引起的,严重时影响生活质量、功能状态和日常活动。这些症状被作为重要的治疗指征和评估预后的积分指标,目前大多数传统治疗方法均无法有效缓解<sup>[19]</sup>。

芦可替尼可明显改善中高危组MF患者的症状,Harinder Gill等<sup>[20]</sup>对MF患者进行的一项为期36个月的前瞻性研究,芦可替尼组患者所有临床症状的改善均优于常规药物治疗组,且在治疗3个月后,大多数芦可替尼组患者生活质量可得到持久的改善( $P < 0.001$ )。芦可替尼还能迅速改善患者的临床症状,Renato Tavares等<sup>[21]</sup>发表对JUMP研究数据的分析中发现最早在治疗开始后第4周就出现了有意义的症状改变,并且有64.5%的MF患者体质性症状得到了有效缓解。芦可替尼也可作为具有脾脏肿大和明显症状的低危组MF患者的治疗方

法,虽然在前瞻性临床试验中甚少评估芦可替尼治疗低危组MF的疗效,但一项对108名患者进行的回顾性研究中发现,低危组患者中度或重度疲劳的比例从诊断时的90%下降到研究结束时的37%,与在中高危组观察到的结果类似<sup>[22]</sup>。

**3.2 缩小脾脏** 脾脏肿大是MF患者最常见的临床表现之一,会造成其早饱、腹痛,尤其是对高危及晚期的患者,由于脾功能亢进等原因可导致其对红细胞等血液制品的无效输注,严重影响患者的生活质量和生存。既往治疗MF脾脏肿大的传统方法有羟基脲、脾区照射、脾切除术等,有效率低,不良反应大<sup>[23]</sup>。

而芦可替尼可迅速、显著且持久地缩小脾脏,解决了MF患者长期以来的困扰。COMFORT-I研究结果表明,96.8%的芦可替尼组患者脾脏都在治疗过程中得到了不同程度缩小,且有41.9%的患者在观察第24周时脾脏体积较基线时缩小超过35%,而安慰剂组仅有0.7%的患者。COMFORT-II研究中对比了芦可替尼治疗组与最佳治疗组,观察可得知芦可替尼组患者脾脏体积减小超过35%的中位时间为12周,明显优于最佳治疗组。在3年的随访报告中,患者脾脏体积也能持续地缩小,且无论是否有JAK2突变,芦可替尼都能取得缩小脾脏的疗效<sup>[16-17]</sup>。芦可替尼缩小脾脏疗效的确切作用机制尚不清楚,可能与其减少炎症细胞因子、改善营养代谢指标和减轻部分患者的骨髓纤维化有关。

**3.3 延长生存期** MF患者的生存期和预后风险评分类别有关,与PV、ET相比较为短暂,芦可替尼应用于临床之后,接受治疗的患者总生存率有所提高。英国的ROBUST试验纳入了包括中危-1组患者在内的48例MF患者,观察发现应用芦可替尼可降低33%患者的死亡风险<sup>[24]</sup>。Passamonti F等<sup>[25]</sup>的一项比较研究中,对比评估了COMFORT-II试验中接受芦可替尼治疗的100例MF患者和参与动态国际预后积分系统研究中接受常规治疗的350名MF患者,观察到应用芦可替尼治疗可降低40%~50%的患者死亡风险。但是综合目前试验结果分析都没有得到芦可替尼可减少分子负荷的确切证据,推测芦可替尼提高MF生存率,可能是和脾脏缩小、症状负担减轻、工作状态改善以及部分患者恶病质逆转有关。

#### 4 芦可替尼治疗MF的不良反应

芦可替尼最常见的血液学不良反应是贫血和血小板减少,贫血是MF诊断标准之一,也是已知

的不良预后因素之一。在首次应用芦可替尼治疗后,前几周可出现血红蛋白水平迅速下降,在8~12周达到最低点,随着时间的推移而升高,第24周,血红蛋白水平逐渐恢复到接近基线值。首次治疗三个月内需进行密切随访,最长间隔两周,直到血红蛋白水平保持不变。血小板减少是调整芦可替尼剂量的最常见原因,血小板水平在开始芦可替尼治疗后迅速下降,但随后可保持稳定。芦可替尼所致贫血或血小板减少通常可以通过密切监测血细胞计数及调整药物剂量来控制,极少数会导致治疗中断。还有其他非血液学不良反应包括感染、腹泻、头晕和头痛等,最常见的感染为带状疱疹病毒感染(8%)、支气管炎(6.1%)、尿路感染(6%)。此外,芦可替尼可能会增加第二肿瘤的风险,包括非黑色素瘤皮肤癌和淋巴瘤<sup>[26]</sup>。

#### 5 芦可替尼联合治疗MF的新策略

在MF中,JAK-STAT信号通路是最常发生失调的信号通路之一,而芦可替尼是目前治疗MF有效的主要靶向药物,并有利于中高危组MF的生存,因此JAK抑制剂芦可替尼被认为是一种基础治疗策略。最近的研究正在积极探讨靶向其他信号通路或蛋白的药物与JAK抑制剂芦可替尼联合治疗MF的可能,以取得更好的治疗策略<sup>[27]</sup>。

**5.1 联合聚乙二醇化干扰素** 干扰素- $\alpha$ (interferon- $\alpha$ , INF- $\alpha$ )过去一直单独应用于治疗MPNs,具有抗增殖和免疫调节作用。因INF- $\alpha$ 能够诱导MPNs的分子缓解,提示具有疾病修饰的潜力。但患者经常因不能耐受INF- $\alpha$ 的流感样不良反应而中断治疗,聚乙二醇化INF- $\alpha$ 的这一不良反应相对较轻,患者耐受性和依从性高。聚乙二醇化INF- $\alpha$ 与芦可替尼的联合治疗MF是一种很有前途的方法,芦可替尼不仅可抑制JAK1/JAK2,有效地降低炎症细胞因子水平和抑制成纤维细胞的增生,还可减轻INF- $\alpha$ 带来的不良反应,两者联合应用可达到更好的疗效和疾病修饰作用<sup>[28]</sup>。在一项芦可替尼和小剂量聚乙二醇化INF- $\alpha$ 联合治疗18例MF和32例PV患者的II期试验中可观察到,部分MF患者有不同程度的骨髓纤维化、JAK2 V617F基因负荷或症状的减轻,有41%的MF患者获得了分子应答,44%的MF患者病情得到缓解,其中有28%可达到完全缓解,同时具有良好的安全性<sup>[29]</sup>。目前正在进行的一项RUXOPeg研究显示,联合治疗6个月后,JAK2 V617F等位基因负荷仍可持续性降低<sup>[30]</sup>。

**5.2 联合末端外结构域蛋白抑制剂 CPI-0610** CPI-



0610是一种新型溴代结构域和末端外结构域蛋白抑制剂,在MPNs的临床前模型中,可减少炎症细胞因子的产生和骨髓纤维化。CPI-0610作为单药应用仅显示出有限的活性,但与芦可替尼联合应用时活性更高<sup>[31]</sup>。在一项 I/II 期试验中,此联合治疗方案可有效地诱导成纤维细胞凋亡,可在一定程度上抑制 MF 向急性白血病转化的进程。输血依赖的患者对联合治疗方案也有较高的脾脏、症状、贫血等方面的应答率,一项试验早期结果显示,在 15 例可评价脾脏体积的 MF 患者中有 10 名(66.7%)在第 24 周时缩小超过 35%,14 例可评价总症状评分的 MF 患者中有 11 例(78.6%)在 24 周时减少超过 50%<sup>[32]</sup>。从临床角度来看,芦可替尼与 CPI-0610 联合有望在将来成为一线治疗 MF 的方法之一。

5.3 联合去甲基化药物阿扎胞苷 阿扎胞苷是一种 DNA 去甲基化药物,作为单药治疗 MF 的疗效有限,但与芦可替尼具有协同作用。Masarova 等<sup>[33]</sup>应用阿扎胞苷和芦可替尼联合治疗研究的中期结果可获得与 COMFORT 系列试验相当的疗效,且有 61% 的患者出现骨髓纤维化减少,20% 的患者在 12 个月联合治疗结束时获得了细胞遗传学应答,且联合用药时耐受性相对较好,仅有短暂的 3/4 级骨髓抑制。这种联合治疗可为晚期或高风险向急性白血病转化的 MF 患者提供一种强化方案,但在获得长期临床数据之前,仍需有更多的随机试验进行探索。

5.4 与组蛋白去乙酰化酶抑制剂联合 Panobino - stat 是一种新型的泛组蛋白脱乙酰酶抑制剂,可利用多种机制杀死 MF 肿瘤细胞,并能破坏 JAK2 和热休克蛋白 90(heat shock protein 90,HSP90)之间的相互作用,特异地增强组蛋白 H3、H4 和 HSP90 的乙酰化。在一项应用单药 Panobinostat 治疗 22 例 MF 患者的 I/II 期试验中,大约有 1/3 的患者有效<sup>[34]</sup>。在临床前 MF 模型中, Panobinostat 可抑制 JAK2 V617 基因的表达,在缩小脾脏和改善骨髓纤维化等方面具有优势,与芦可替尼联合应用具有协同作用,在 15 例 MF 患者的 I 期试验中,应用联合治疗的大多数患者保持了病情稳定,40% 的患者可获得临床改善,且具有安全性和可耐受性<sup>[35]</sup>。

## 6 小结

2005 年发现 JAK2 V617F 基因突变这一事件开启了 MF 分子层面诊断和治疗的新纪元,促进了 JAK 抑制剂的发展和應用。第一代 JAK 抑制剂芦可替尼已被证明能有效缓解体质性症状和缩小脾脏等,但目前单药治疗仍无法达到分子生物学上的

缓解。与此同时,芦可替尼联合其他药物治疗 MF 的研究不断增多,为了提供更好的临床指导,还应与芦可替尼单药治疗进行更深入的比较观察。就目前来看,在过去乃至未来的十年里,我们都将处于对新治疗策略的探索中,且重点应更多地放在基于芦可替尼的联合治疗和新型靶向药物的研发等方面。

## 【参考文献】

- [1] Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, et al. Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT)[J]. *Leuk Res*, 2007, 31 (6) :737-740.
- [2] Marcellino BK, Verstovsek S, Mascarenhas J. The myelodepletive phenotype in myelofibrosis: clinical relevance and therapeutic implication[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20 (7) : 415-421.
- [3] Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C. Management of myelofibrosis: from diagnosis to new target therapies[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21 (6) :46.
- [4] 王佃亮. 干细胞治疗现状、策略与前景展望[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7 (6) :329-333.
- [5] Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al. The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies[J]. Cham (CH), 2019, 7:569-578.
- [6] Bose P, Masarova L, Verstovsek S. Novel concepts of treatment for patients with myelofibrosis and related neoplasms[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (10) :2891.
- [7] Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis[J]. *Blood*, 2014, 123 (22) :e123-e133.
- [8] 于淮海, 孙雨飞, 金昌洙, 付强. 信号传导及转录激活因子信号通路在自然杀伤细胞研究中的进展[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7 (3) :189-193.
- [9] Nikolova D, Yordanov A, Damyanova V, et al. Janus kinase V617F mutation detection in patients with myelofibrosis[J]. *Balkan J Med Genet*, 2019, 22 (1) :57-60.
- [10] Asher S, McLornan DP, Harrison CN. Current and future therapies for myelofibrosis[J]. *Blood Rev*, 2020, 42:100715.
- [11] Bose P, Verstovsek S. Mutational profiling in myelofibrosis: implications for management[J]. *Int J Hematol*, 2020, 111 (2) :192-199.
- [12] Zhou FP, Wang CC, Du HP, et al. Primary myelofibrosis with concurrent CALR and MPL mutations: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8 (22) :5618-5624.
- [13] Schulze S, Stengel R, Jaekel N, et al. Concomitant and noncanonical JAK2 and MPL mutations in JAK2V617F- and MPLW515 L-positive myelofibrosis[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2019, 58 (11) :747-755.
- [14] Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96 (1) : 145-162.
- [15] Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety

- and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts[J]. *Br J Haematol*, 2020, 189 (5) :888-903.
- [16] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (9) :799-807.
- [17] Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (9) :787-798.
- [18] 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[J]. *Haematologica*, 2016, 101 (9) :1065-1073.
- [19] Greenfield G, McMullin MF. Ruxolitinib: gaining more than intended[J]. *Blood*, 2020, 135 (13) :983-984.
- [20] Gill H, Leung GMK, Yim R, et al. Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality-of-life changes and safety in the real-world setting[J]. *Hematology*, 2020, 25 (1) : 247-257.
- [21] 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[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 19:1-9.
- [22] Davis KL, Côté I, Kaye JA, et al. Real-World Assessment of Clinical Outcomes in Patients with Lower-Risk Myelofibrosis Receiving Treatment with Ruxolitinib[J]. *Adv Hematol*, 2015, 2015: 848473.
- [23] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1):1-7.
- [24] Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170 (1) :29-39.
- [25] Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts[J]. *Blood*, 2014, 123 (12) :1833-1835.
- [26] Coltro G, Vannucchi AM. The safety of JAK kinase inhibitors for the treatment of myelofibrosis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20 (2) :139-154.
- [27] Brkic S, Meyer SC. Challenges and perspectives for therapeutic targeting of myeloproliferative neoplasms[J]. *Hemasphere*, 2020, 5 (1) :e516.
- [28] Silver RT. Combination therapy with interferon and ruxolitinib for polycythemia vera and myelofibrosis: are two drugs better than one? [J]. *Haematologica*, 2020, 105 (9) :2190-2191.
- [29] Sørensen AL, Mikkelsen SU, Knudsen TA, et al. Ruxolitinib and interferon- $\alpha$ 2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study[J]. *Haematologica*, 2020, 105 (9) :2262-2272.
- [30] Kiladjian JJ, Soret-Dulphy J, Resche-Rigon M, et al. Ruxopeg, a multi-center Bayesian phase 1/2 adaptive randomized trial of the combination of ruxolitinib and pegylated interferon alpha 2a in patients with myeloproliferative neoplasm (MPN)-associated myelofibrosis[J]. *Blood*, 2018, 132 (supplement 1) :581.
- [31] Bankar A, Gupta V. Investigational non-JAK inhibitors for chronic phase myelofibrosis[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29 (5) :461-474.
- [32] Mascarenhas J, Harrison CN, Patriarca A, et al. CPI-0610, A bromodomain and extraterminal domain protein (BET) inhibitor, in combination with ruxolitinib, in JAK inhibitor treatment naïve myelofibrosis patients: update from manifest phase 2 study[J]. *Hemasphere*, 2020, 4 (1) :1084.
- [33] Masarova L, Verstovsek S, Hidalgo-Lopez JE, et al. A phase 2 study of ruxolitinib in combination with azacitidine in patients with myelofibrosis[J]. *Blood*, 2018, 132 (16) :1664-1674.
- [34] Mascarenhas J, Sandy L, Lu M, et al. A phase II study of panobinostat in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia vera / essential thrombocythemia myelofibrosis (post-PV/ET MF) [J]. *Leuk Res*, 2017, 53:13-19.
- [35] Mascarenhas J, Marcellino BK, Lu M, et al. A phase I study of panobinostat and ruxolitinib in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis (post-PV/ET MF) [J]. *Leuk Res*, 2020, 88: 106272.