

Status og perspektiver for behandling af de kroniske myeloproliferative neoplasier

Lukas Frans Ocias¹, Morten Orebo Holmström², Caroline Hasselbalch Riley³, Christen Lykkegaard Andersen², Dorte Rønnov-Jessen⁴, Jørn Starklint⁵, Mikael Frederiksen⁶, Morten Saabye Steffensen⁷, Ole Weis Bjerrum⁸, Sarah Farmer¹, Torben Mourits-Andersen⁹, Hans Carl Hasselbalch² & Thomas Stauffer Larsen¹

STATUSARTIKEL

- 1) Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- 2) Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus
- 3) Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital
- 4) Medicinsk Afdeling, Sygehus Lillebælt
- 5) Hæmatologisk Afdeling, Holstebro Sygehus
- 6) Hæmatologisk Afdeling, Sygehus Sønderjylland
- 7) Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 8) Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet
- 9) Hæmatologisk Afdeling, Sydvestjysk Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V12140652

De tre klassiske Philadelphia-kromosomnegative (Ph-) kroniske myeloide neoplasier (MPN), essentiel trombocytose (ET), polycytaemia vera (PV) og primær myelofibrose (PMF) er klonale stamcellesygdomme med en række fælles karakteristika. Mens ET oftest er kendetegnet ved isoleret trombocytose, er der ved PV oftest tale om en panmyeloproliferation med såvel erythrocytose som, leukocytose og trombocytose, hvoraf førstnævnte er årsag til sygdommens kardinalmanifestation i form af det forhøjede hæmatokritniveau. De fleste patienter med PV er plaget af hudkløe, mikrocirkulatoriske forstyrrelser, muskuloskeletale smerter og ofte også hypermetabole symptomer i form af træthed, nattesved og undertiden væggtab. Disse symptomer er ofte mest udtalte og udgør sammen med splenomegali, knoglemarvsfibrose og anæmi de dominerende manifestationer ved PMF [1].

Fælles for alle tre sygdomsenheder, men særlig for ET og PV, er en markant øget risiko for arterielle og venøse tromboser, som er den dominerende morbiditet ved MPN. Imidlertid ses der også blødninger pga. trombocytopeni og erhvervet von Willebrand faktor (vWf)-defekt, som forekommer ved trombocytal over 1.000(-1.500) mia./l [2]. Blødningstendens er mest udtalt ved PMF pga. trombocytopeni

betinget af knoglemarvsfibrose og abnorm hæmodynamik pga. splenomegali med portal hypertension, hypertensiv gastropati og øsofagusvaricer [3]. Patienter med MPN har desuden en øget risiko for anden cancer, såvel før som efter diagnosen [4].

Vores viden om de molekylærpatologiske forandringer er øget markant de seneste ti år. Særligt er opdagelsen af mutationerne i generne for Janus kinase 2-V617F (*JAK2-V617F*) og calretikulin (*CALR*) et afgørende gennembrud. MPN-fænotyperne (ET, PV og PMF) opfattes i dag som et kontinuum med ET og PV repræsenterende det tidlige cancerstadium, mens PMF eller post-ET/PV myelofibrose med overgangsformer repræsenterer det avancerede cancerstadium med betydelig risiko for transformation til akut myeloid leukæmi (AML) (Figur 1) [1]. De sene accelererede sygdomsstadier (PMF og post-ET/PV MF) er kendetegnet ved stigende *JAK2-V617F* mutationsbyrde, tiltagende knoglemarvsfibrose og inflammation, som faciliterer genetisk instabilitet med erhvervelse af nye mutationer [4].

BEHANDLING AF KRONISKE MYELOIDE NEOPLASIER – TRADITIONEL RISIKOSTRATIFICERING

Tidligere har behandlingsindsatsen ved ET, PV og PMF især været rettet imod en reduktion i risikoen for tromboemboli. Alder over 60 år og tidligere trombose placerer patienter i højrisikogruppen, hvor cytoreduktiv behandling er indiceret. Et højt trombocytaltal 1.000-(1.500) mia/l er en selvstændig indikation for cytoreduktiv behandling pga. den erhvervede vWf-defekt. Hypermetabole symptomer, hudkløe eller gener fra splenomegali indicerer også behandling [5]. Patienternes kardiovaskulære risikoprofil afdækkes, og der skal interveneres over for evt. hypertension, hyperkolesterolem, diabetes mellitus og adipositas i henhold til gængse principper. Medmindre der er kontraindikationer, skal alle MPN-patienter behandles med acetylsalicylsyre (ASA) 75-100 mg for at hæmme de abnormt aktiverede trombocytter og dermed reducere risikoen for tromboser. Dog anbefales det, at trombocytallet reduceres til 1.000-(1.500) før påbegyndelse af ASA-behandling for at undgå para-



FORKORTELSER

- AML = akut myeloid leukæmi
- ANA = anagrelid
- ASA = acetylsalicylsyre
- BT = blodtryk
- CALR = calretikulin
- ET = essentiel trombocytose
- HU = hydroxyurea
- IFN = interferon
- JAK = Januskinase
- MPN = kronisk myeloproliferativ neoplasi
- LDL = lavdensitetslipoprotein
- PMF = primær myelofibrose
- PV = polycytaemia vera
- RUX = ruxolitinib
- vWf = von Willebrand-faktor

doks blødningstendens pga. vWF-defekt [6]. Patienter med hæmatokritværdi $> 0,45$ (evt. individuelt vurderet $> 0,42$ for kvinder) skal behandles med venesection [7] (Figur 2).

Cytoreduktiv behandling

Konventionelt behandles højrisikopatienter med hydroxyurea (HU), som er påvist at reducere forekomsten af tromboter [8]. Der opnås bedre beskyttelse mod arterielle tromboter sammenlignet med anagrelid (ANA) hos patienter med højrisiko-ET [9]. Behandlingsmålet er normalisering af trombocytaltallet til trods for manglende evidens for sammenhængen mellem trombose og trombocytose. Derimod synes der at være en sammenhæng mellem leukocytose, *JAK2-V617F*-mutationen og øget tromboseforekomst [10]. HU er forbundet med potentielt alvorlige bivirkninger, såsom bensår og hudcancer. I flere epidemiologiske studier har man konkluderet, at HU ikke øger risikoen for leukæmisk transformation. Fælles for disse studier er imidlertid en begrænset observations-tid (< 10 år), mens 15-20 års opfølgning har vist en akkumuleret risiko for leukæmisk transformation på op til 24% [11]. Busulfan anses af de fleste for at være leukæmogent og reserveres til ældre patienter, som ikke tåler anden behandling. HU reducerer hos de fleste patienter ikke *JAK2-V617F*-allelbyrden [12]. ANA, som ved en ikke afklaret mekanisme hæmmer dannelsen af trombocytter fra megakaryocytterne, retter sig alene mod reduktion af trombocytosen og kan kombineres med såvel HU som IFN [9]. ANA kan medføre især hovedpine og hjertebanken som bivirkning. Ene- ste kurative behandlingsmulighed er allogent knoglemarvstransplantation, som reserveres til yngre patienter med højrisikomyelofibrose pga. betydelig procedurerelateret morbiditet og mortalitet [13].

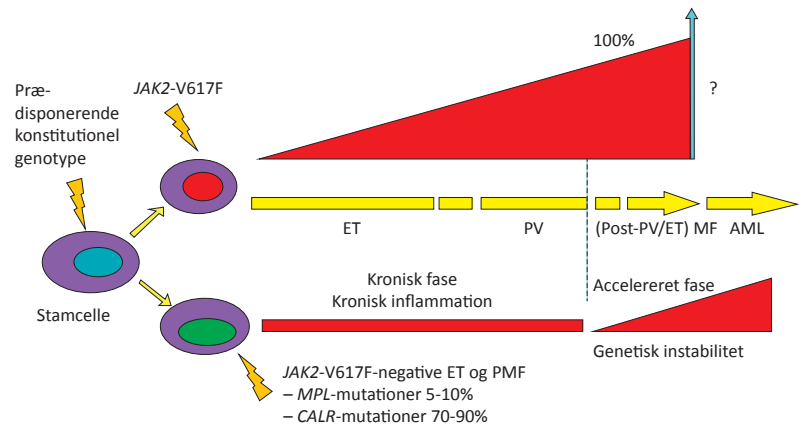
Interferon alfa

Interferon (IFN), opkaldt efter dets evne til at interfere med virusreplikation, blev første gang beskrevet for mere end 50 år siden [14]. Trods opdagelsen af IFN's antiproliferative, immunmodulerende og anti-angiogene egenskaber, og dermed potentiale som antineoplastisk middel, var det først i 1980'erne, at IFN-alfa blev introduceret i behandlingen af kronisk myeloid leukæmi (CML). IFN-alfabehandling gav effektiv hæmatologisk kontrol foruden cytogenetiske remissioner hos patienter med CML og var således standardbehandling af CML før introduktionen af tyrosinkinasehæmmere som imatinib [15].

I mange studier har man siden 1980'erne dokumenteret effekt af IFN-alfa ved behandling af (Ph-) MPN med reduceret behov for venesection, miltreduktion og normalisering af trombo- og leukocytosen hos

FIGUR 1

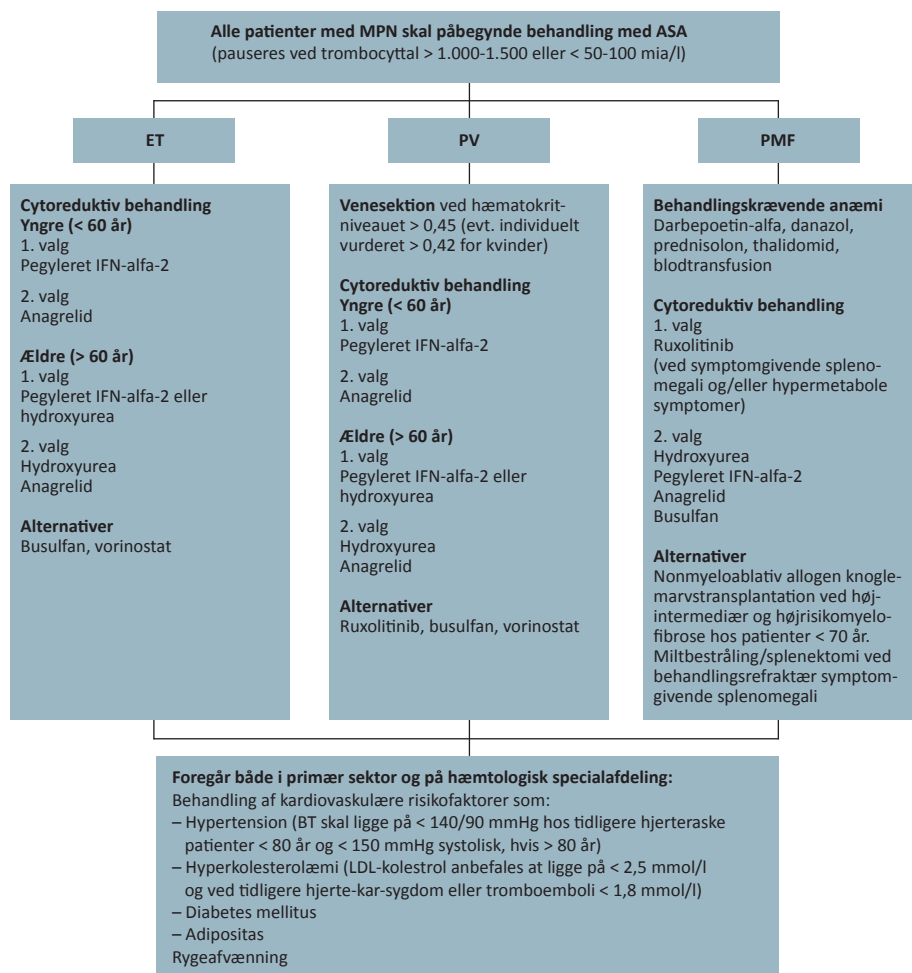
Kronisk myeloproliferativ neoplas (MPN) som kontinuum. Essentiel trombocytose (ET) og polycytemia vera (PV) repræsenterer et tidligt kronisk og stabilt sygdomsstadie, mens primær myelofibrose (PMF) eller post-ET/PV-myelofibrose repræsenterer et accelereret sygdomsforløb med risiko for transformation til akut myeloid leukæmi (AML). De sene accelererede sygdomsstadier er kendetegnet ved stigende *JAK2-V617F*-mutationsbyrde, tiltagende inflammation, knoglemarvsfibrose og genetisk instabilitet. Mutation i *MPL* ses hos 5-10% af de *JAK2*-negative patienter med ET og PMF. 70-90% af *MPL*- og *JAK2*-negative patienter med MPN har mutation i *CALR*.



60-80% [16]. De fleste patienter tåler lavdosis-IFN (inj. Pegasys 45 mikrogram \times 1 subkutant/uge eller PegIntron 35 mikrogram \times 1 subkutant/uge). Bivirkninger i form af bl.a. træthed, »influenzasymptomer«, myalgier og artralgi betinger trods lav dosering behandlingsophør hos 10-20%. En højere dosering medfører en frafaldsfrekvens på 20-40% [16]. De fleste patienter tåler dog en dosering på f.eks. inj. Pegasys 90 mikrogram \times 1 subkutant/uge. Der er beskrevet overbevisende resultater med god hæmatologisk kontrol, lav tromboseincidens og opnåelse af dybe klonale remissioner med normalisering af *JAK2-V617F*-allelbyrden [17, 18]. I Danmark har vi været begunstiget af muligheden for anvendelse af først IFN-alfa og siden pegyleret IFN-alfa *off-label* til patienter med MPN. Flere danske studier har vist, at langvarig behandling med IFN-alfa2 kan inducere klonale remissioner, som i flere tilfælde er blivende efter behandlingsophør med IFN-alfa. I nogle tilfælde ses også normalisering af de knoglemarvsmorfologiske forandringer (hypercellularitet og abnorm megakaryocyt-morfologi og topografi) [19, 20]. Det er formentligt især IFN-alfas immunmodulerende egenskaber, som ligger til grund for de dybe remissioner. Det er således påvist, at IFN-alfa kan stimulere »sovende« *JAK2-V617F*-muterede stamceller og dermed mobilisere og deplettere knoglemarven for MPN-propagerende celler [21, 22], ligesom IFN-alfa inducerer markante ændringer i fænotype og antal af cirkulerende immunceller [23, 24].

FIGUR 2

Behandlingsalgoritmen er vejledende i forhold til behandling af kronisk myeloproliferativ neoplasia (MPN) uden for protokol. Aldersgrænsen er arbitrær, og i behandlingsvalget tages der højde for komorbiditet, kontraindikationer og patientpræferencer frem for alder alene. Detaljerede nationale behandlingsvejledninger for essentiel trombocytose (ET), polycythaemia vera (PV) og primær myelofibrose (PMF) inkl. vejledninger for behandling af gravide patienter med MPN findes på www.myeloid.dk.



JAK-2-kinasehæmmere

Med imatinib til behandling af CML blev der for godt 15 år siden indledt en ny æra. Det nære slægtskab mellem Ph-, MPN og CML samt identifikationen af *JAK2-V617F*-tyrosinkinase mutationen ansporede til udviklingen af *JAK2*-kinasehæmmere. Flere af disse er under afprøvning, men den eneste indregistrerede er ruxolitinib (RUX), som er en ikkeselektiv *JAK1/JAK2*-hæmmer registreret til behandling af PMF. Her har RUX sammenlignet med henholdsvis placebo og *best supportive care* demonstreret overbevisende effekter med hensyn til resolution af hypermetabole symptomer og splenomegali. Der opnås betydelig symptomlindring og tilmed en overlevelseshforbedring [25, 26]. Data for patienter med ET og PV er sparsomme, men et nyligt publiceret fase II-studie med patienter med avanceret PV og intolerans eller resistens over for HU har vist ophør af hudkløe, ophør af behov for venesection hos tæt på 100% og markant svind af træthed og andre hypermetabole symptomer

i takt med betydelig miltreduktion hos ca. 50% [27]. *JAK1/JAK2*-hæmmere er proliferationshæmmende, men virker også potent antiinflammatorisk [28]. Den betydelige reduktion i symptombyrde, der er relateret til det hypermetabole inflammationssyndrom, som ses mest udtalt ved PMF, skyldes således en suprimering af proinflammatoriske cytokiner [25]. Ved myelofibrose har RUX en begrænset effekt på *JAK2-V617F*-allelbyrden.

PERSPEKTIVER FOR FREMTIDIG BEHANDLING AF KRONISKE MYELOIDE NEOPLASIER

Lavdosis-pegylet interferon alfa

I Danmark anvendes ofte pegylet interferon alfa som førstevalg til behandling af ET og PV. I dag anvendes næsten udelukkende den pegylede formulering, som findes i to typer, IFN-alfa-2a (Pegasys) og IFN-alfa-2b (PegIntron). I regi af den Danske Studieguppe for Kroniske Myeloide Sygdomme blev der i 2012 indledt et investigatorinitieret, randomiseret,

prospektivt fase III-studie – DALIAH (NCT01387763) – hvor effekt og toksicitet ved behandling med IFN-alfa-2a og -2b i lav dosering (henholdsvis 45 og 35 mikrogram/uge) sammenlignes. I studiet indgår livskvalitetsundersøgelser og molekylærstudier for at afdække genetiske forskelle i responsmønstre.

Inklusionen af 200 patienter forventes afsluttet i første halvår af 2015, hvilket gør studiet til det største randomiserede studie af MPN, hvor IFN-alfa-2 indgår. Konceptet bryder med traditionel risikostratificering og tilsigter tidlig intervention for derved at opnå klonal suppression og forhindre progression til det avancerede cancerstadium myelofibrose og ultimativt udvikling af akut myeloid leukæmi.

Kombinationsbehandling med lavdosis-pegylet interferon og ruxolitinib

JAK1/JAK2-hæmmeren RUX besidder markante antiinflammatoriske effekter, men næppe samme selektive klonale effekt som IFN-alfa. Ved at kombinere de to lægemidler forventes en additiv/synergistisk antiproliferativ effekt og samtidig en RUX-induceret hæmning af det IFN-alfa-medierede inflammationsrespons. Herved forventes det, at toksiciteten af IFN-alfa kan reduceres, og frafaldet pga. bivirkninger minimeres. I løbet af sommeren 2014 blev der initieret et fase II-studie, Combination Therapy of Interferon-alpha 2 + *JAK1-2* Inhibitor in the Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms, som skal afdække kliniske og molekylære effekter af den nye kombinationsbehandling. Teoretisk vil den potente antiinflammatoriske effekt af *JAK1/JAK2*-hæmmere måske kunne forbedre den MPN-relaterede inflammatoriske komorbiditet som f.eks. aterosklerose og diabetes mellitus [29].

Statiner – pleiotrope effekter

Patienter med MPN har en betydelig kardiovaskulær risikoprofil. Statiner har foruden den kolesterolsænkende effekt også antiinflammatoriske såvel som antiproliferative egenskaber og synes at have en synergistisk effekt ved samtidig behandling med *JAK2*-kinasehæmmere. Statiner reducerer herudover niveauet af aktiverede leukocytter og trombocytter og stabiliserer endotelceller, hvilket sandsynligvis samlet bidrager til en reduceret trombooserisiko [29]. Disse egenskaber gør statiner til et oplagt supplement til behandlingen af MPN.

Sammenfattende konkluderes, at den traditionelle risikostratificering og behandlingsstrategi udfordres i disse år. I Danmark er vi i front i forhold til afdækning af potentialet for behandling med særligt IFN-alfa, dels som monoterapi, dels i kombination med *JAK1/JAK2*-kinasehæmmere og statiner. HU og



FAKTABOKS

Traditionel behandlingsindsats er rettet mod reduktion af tromboembolisk risiko.

Interferon (IFN)-alfa-behandling medfører god hæmatologisk kontrol og kan inducere klonale remissioner.

JAK1/JAK2-tyrosinkinasehæmmere er effektive til behandling af hypermetabole symptomer og splenomegali, og der er en forbedret overlevelse ved primær myelofibrose.

Der pågår et dansk multicenterstudie (DALIAH), som skal afdække forskelle i effekt og bivirkninger mellem IFN-alfa-2a og -2b.

Ved kombinationsbehandling med IFN-alfa og *JAK1/JAK2*-tyrosinkinasehæmmere ønsker man at afdække, om der opnås synergistisk effekt og forbedret toksicitetsprofil.

JAK1/JAK2-tyrosinkinasehæmmeres antiinflammatoriske effekt er gunstig i forhold til behandling af kronisk myeloproliferativ neoplasmi (MPN)-symptomer, IFN-alfa-bivirkninger og inflammatoriske følgesygdomme.

Statiner har foruden kolesterolsænkende egenskaber også antiproliferative og antiinflammatoriske egenskaber.

Behandling af MPN ændres i retning af tidligere indsats for at opnå bedre symptomkontrol, hæmme klonal ekspansion og forhindre transformation til myelofibrose.

ANA vil fortsat have en plads i behandlingen af MPN, særligt hvor IFN-alfabaseret behandling er kontraindiceret, hos IFN-alfaintolerante patienter, og hvor IFN-alfa må fravælges pga. patientpræferencer. Behandlingsindsatsen bør således ikke alene rettes mod tromboembolisk risikoreduktion, men også forbedret symptomkontrol, livskvalitet og, via tidlig intervention, en reduktion af risikoen for tiltagende avanceret genetisk instabil sygdom i retning af manifesteret myelofibrose [30].

SUMMARY

Lukas Frans Ocias, Morten Orebo Holmström, Caroline Hasselbalch Riley, Christen Lykkegaard Andersen, Dorte Rønnow-Jessen, Jørn Starklint, Mikael Frederiksen, Morten Saabye Steffensen, Ole Weis Bjerrum, Sarah Farmer, Torben Mourits-Andersen, Hans Carl Hasselbalch & Thomas Stauffer Larsen:

Status and perspectives on chronic myeloproliferative neoplasm treatment

Ugeskr Læger 2015;177:V12140652

Polycythaemia vera, essential thrombocytosis and primary myelofibrosis are closely related, clonal myeloproliferative neoplasms. Our knowledge of the underlying molecular mechanisms driving these diseases has increased dramatically during the latest ten years. Traditionally, treatment of these malignancies has focused on lowering their inherent thromboembolic risk but with the discovery of the *JAK2*-V617F mutation and most recently the calreticulin mutations new therapeutic options such as interferon-alpha, *JAK2*-inhibitors and statins are being contemplated. This article reviews these new treatment options.

KORRESPONDANCE: Hans Carl Hasselbalch, Hæmatologisk Afdeling, Roskilde Sygehus, Køgevej 7-13, 4000 Roskilde. E-mail: hans.hasselbalch@dadlnet.dk

ANTAGET: 29. januar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. maj 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452-66.
- Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275-90.
- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342:1255-65.
- Hasselbalch HC. Chronic inflammation as a promotor of mutagenesis in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Leuk Res* 2013;37:214-20.
- Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008;22:1494-502.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22-33.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6.
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
- Lussana F, Caberlon S, Pagani C et al. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythaemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review. *Throm Res* 2009;124:409-17.
- Kiladjian JJ, Chevret S, Dosquet C et al. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol* 2011;29:3907-13.
- Spivak JL, Hasselbalch H. Hydroxycarbamide: a user's guide for chronic myeloproliferative disorders. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:403-14.
- 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;99:916-21.
- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957;147:258-67.
- Bonifazi F, de Vivo A, Rosti G et al. Chronic myeloid leukemia and interferon-alpha: a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001;98:3074-81.
- Hasselbalch HC, Larsen TS, Riley CH et al. Interferon-alpha in the treatment of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Curr Drug Targets* 2011;12:392-419.
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008;112:3065-72.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2009;27:5418-24.
- Larsen TS, Bjerrum OW, Pallisgaard N et al. Sustained major molecular response on interferon alpha-2b in two patients with polycythemia vera. *Ann Hematol* 2008;87:847-50.
- Stauffer Larsen T, Iversen KF, Hansen E et al. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. *Leuk Res* 2013;37:1041-5.
- Essers MA, Offner S, Blanco-Bose WE et al. IFNalpha activates dormant haematopoietic stem cells in vivo. *Nature* 2009;458:904-8.
- Mullally A, Bruedigam C, Poveromo L et al. Depletion of Jak2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon-alpha in a murine model of polycythemia vera. *Blood* 2013;121:3692-702.
- Riley CH, Jensen MK, Brimnes MK et al. Increase in circulating CD4CD25Foxp3 T cells in patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms during treatment with IFN-alpha. *Blood* 2011;118:2170-3.
- Riley CH, Hansen M, Brimnes MK et al. Expansion of circulating CD56 natural killer cells in patients with JAK2-positive chronic myeloproliferative neoplasms during treatment with interferon-alpha. *Eur J Haematol* 1. aug 2014 (epub ahead of print).
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807.
- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787-98.
- Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer* 2014;120:513-20.
- Hasselbalch HC. Perspectives on the impact of JAK-inhibitor therapy upon in-

flammation-mediated comorbidities in myelofibrosis and related neoplasms. *Expert Rev Hematol* 2014;7:203-16.

- Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood* 2012;119:3219-25.
- Hasselbalch HC. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: the advanced phase of an untreated disseminated hematological cancer. *Leuk Res* 2009;33:11-8.