

Akut ve Kronik Graft Versus Host Hastalığında Ruksolitinib: Tek Merkez Deneyimi

Ruxolitinib in Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: A Single Center Experience

Mustafa MERTER^{ID}, Ayşe UYSAL^{ID}

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Allojenik kök hücre nakli, hematolojik malignitelerin ve pek çok benign hastalığın tedavisinde artan sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir. Graft versus Host hastalığı (GVHH) bu tedavi ile ilişkili en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Graft versus Host hastalığının altın standart ilk sıra tedavisi kortikosteroidler olup hastaların yarısı steroid refrakterdir. Steroid refrakter GVHH yönetimi zor bir komplikasyondur. Ruksolitinib, JAK1 ve JAK2'nin oral selektif bir inhibitörüdür. Hem akut hem de kronik GVHH'de etkinliği gösterilmiştir. Bu çalışmamızda ruksolitinibin kendi hasta popülasyonumuzda etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya kliniğimizde takipli, allojenik kök hücre nakli sonrası gelişen steroid refrakter akut ve kronik GVHH hastaları dahil edilmiştir. Hastaların önceki tedavileri, GVHH tutulum bölgeleri, GVHH dereceleri ve ruksolitinib yanıtları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 14'ü kronik GVHH ve üçü akut GVHH olan 17 hasta dahil edilmiştir. Ortanca yaş 44 ve kadın/erkek 10/7 idi. Hastaların 15'ine tam uyumlu akraba donörden ve ikisine tam uyumlu akraba dışı donörden allojenik kök hücre nakli yapılmıştır. Kronik GVHH kök hücre naklinden ortalama 7.1 (0.8-23.3) ay sonra ortaya çıkmıştır. Kronik GVHH tutulum bölgeleri değerlendirildiğinde altı hastada cilt, beş hastada karaciğer, dört hastada oral mukoza, bir hastada akciğer ve bir hastada fasya tutulumu saptanmıştır. Ruksolitinib hastalara kronik GVHH başlangıcından ortalama 9.4 (0.23-44.1) ay sonra başlanmıştır. Hastaların beşinde (%35.7) tam yanıt ve sekizinde (%57.1) kısmi yanıt alınırken bir hasta tedaviye yanıt vermemiştir. Toplam yanıt oranı %93 olarak izlenmiştir.

Sonuç: Ruksolitinib hem akut hem de kronik GVHH tedavisinde etkili bir ikinci sıra tedavisidir. Graft versus tümör etkisinin bozması ve düşük yan etki profili ile öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Graft versus Host hastalığı; Ruksolitinib

ABSTRACT

Objective: Allogeneic stem cell transplantation is an increasingly used modality in the treatment of hematological malignancies and many benign diseases. Graft versus Host disease (GVHD) is one of the most important causes of mortality and morbidity due to this treatment. The gold standard first-line treatment of GVHD is corticosteroids, and half of the patients are steroid refractory. Steroid refractory GVHD is a difficult challenge to manage. Ruxolitinib, which is an oral selective inhibitor of JAK1 and JAK2, has been shown to be effective in both acute and chronic GVHD. In this study, we aimed to evaluate the efficacy of ruxolitinib in our own patient population.

Patients and Methods: Patients with steroid-refractory acute and chronic GVHD developed after allogeneic stem cell transplantation and followed up in our clinic were included in this retrospective study. Previous treatments, sites of GVHD involvement, GVHD grades and ruxolitinib response were evaluated.

Makale atfı: Merter M, Uysal A. Akut ve kronik Graft versus Host hastalığında ruksolitinib: Tek merkez deneyimi. LLM Dergi 2022;6(3):85-9.

Yazışma Adresi

Mustafa MERTER

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Hematoloji Bilim Dalı,
Elazığ-Türkiye

Geliş: 07.12.2022 - Kabul: 12.12.2022

E-posta: mmert@firat.edu.tr

Results: Seventeen patients, of whom 14 had chronic and three had acute GVHD, were included in the study. The median age was 44 years and female/male was 10/7. Allogeneic stem cell transplantation was performed in 15 of the patients from a fully matched relative donor and in two from a fully matched unrelated donor. Chronic GVHD occurred within a median of 7.1 (0.8-23.3) months after stem cell transplantation. The sites of chronic GVHD involvement included the involvement of skin in six patients, liver in five patients, oral mucosa in four patients, lung in one patient, and fascia in one patient. Ruxolitinib was started at a median of 9.4 (0.23-44.1) months after the onset of chronic GVHD. Complete response was obtained in five patients (35.7%) and partial response was obtained in eight patients (57.1%), whereas one patient did not respond to treatment. The overall response rate was 93%.

Conclusion: Ruxolitinib is an effective second-line therapy for both acute and chronic GVHD. It stands out with its low side-effect profile without impairing the graft versus tumor effect.

Key Words: Graft versus Host disease; Ruxolitinib

GİRİŞ

Allojeneik kök hücre nakli, pek çok hematolojik malignitenin, kemik iliği yetersizliği durumlarının ve immün yetmezliklerin tedavisinde kullanımı giderek artan küratif bir tedavi rejimidir (1,2). Graft versus Host hastalığı (GVHH) ise bu önemli tedavi modalitesinin en sık morbidite ve relaps dışı mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Graft versus Host hastalığı, başlıca deri, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer ve mukozal yüzeyleri etkileyen doku enflamasyonu ve/veya fibrozis karakterize bir çoklu organ sendromudur. Akut ve kronik olmak üzere iki klinik tabloda karşımıza çıkabilir. Ayrıca hem akut hem de kronik GVHH özelliklerinin beraber görüldüğü overlap durumlar da olabilir (3). Hem akut GVHH hem de kronik GVHH, alıcının dokularıyla graftan gelen hücresel/immün araçların arasındaki etkileşimin sonucudur. Her iki klinik tablo da benzer özellikler taşımakla birlikte altta yatan patofizyoloji, klinik bulgular ve tedavi açısından farklılıklar göstermektedir.

Akut GVHH, tipik olarak transplantasyondan sonraki ilk 100 gün içinde ortaya çıkan makülopapüler döküntü, kilo kaybı, diyare ve hepatit tablosu ile kendini gösterir. Histopatolojik olarak T hücrelerin, makrofajların, monositlerin ve nötrofillerin oluşturduğu immün hücre infiltrasyonuna bağlı doku yıkımı ve apoptoz karakterizedir. Profilaksiye rağmen hastaların yaklaşık yarısında akut GVHH görülebilmektedir (4). Tedavide altın standart ilk sıra tedavi steroidlerdir. Fakat grade 2 hastaların %60'ı ve grade 4 hastaların %30-40'ı bu tedaviye yanıt vermektedir (5,6).

Kronik GVHH, genellikle transplantasyondan ≥ 100 gün sonra ortaya çıkan cilt, akciğerler, gastrointestinal sistem ve yumuşak dokularda fibroz ve kronik inflamasyon ile karakterize bir klinik tablodur. Patolojik olarak kronik GVHH'de etkilenen dokular daha asellülerdir ve fibroproliferasyon ön plandadır. Kronik GVHH oluşumu, farklı aşamaları olan ve çeşitli immün hücrelerin dahil olduğu karmaşık bir süreçtir (7,8). Kronik GVHH'de hazırlık rejimi ve donör T hücrelerinin aktivasyonu sonucu erken inflamasyon oluşur. Vasküler endotel hücrelerinin hasarlanması donör kaynaklı bağışıklık hücrelerinin hedef organlara göçünü kolaylaştırır. Donör

kaynaklı efektör T lenfositler, B lenfositler ve antijen sununa hücreler alıcının dokularına karşı immün yanıt oluşturur. Düzenleyici T hücrelerinin (Treg) sayısının azalması ve fonksiyonlarının kalsinörin inhibitörleri tarafından dolayı immün tolerans azalır. Anormal onarım mekanizmaları, fibroblastların aktivasyonunu, kollajen birikimini ve geri dönüşümsüz son organ hasarına ve işlev bozukluğuna yol açan fibrozisi teşvik eder (9,10). Kronik GVHH insidansı %30 ile 70 arasında değişmektedir (11). Aynı akut GVHH'de olduğu gibi kronik GVHH'de altın standart ilk sıra tedavi steroidlerdir. Fakat hastaların %30-40'ı steroidlere refrakterdir (12).

Ruxsolitinib Janus kinaz (JAK) 1 ve JAK2'nin güçlü ve seçici bir oral inhibitörüdür. Miyeloproliferatif neoplazmalar için de önemli tedavi seçeneklerinden birisidir. Ayrıca, JAK'ların GVHH gelişimindeki yeri de oldukça iyi bilinmektedir. JAK/STAT yolakları aracılığıyla sinyal gönderen çeşitli sitokinler, GVHH patogenezi için önemli olan immün hücre tiplerinin proliferasyon ve aktivasyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynarlar (13). Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda ruxsolitinibin GVHH için önemli bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (14-16). Ruxolitinib, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2019'da steroid dirençli akut GVHH ve 2021'de steroid dirençli kronik GVHH tedavisi için onaylanmıştır (17,18).

Biz de kliniğimizde GVHH nedeniyle ruxsolitinib alan hastalarda ruxsolitinibin etkinliği değerlendirmeyi amaçladık. Hem akut hem de kronik GVHH olan hastalarda hangi sırada kullanıldığını belirlemeye çalıştık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmaya Kasım 2022'ye kadar kliniğimizden takipli allojeneik kök hücre nakli sonrası önceki tedavilere yanıtız GVHH olan 18 yaş ve üstü hastalar dahil edildi. Çalışma kapsamında hem akut hem de kronik GVHH olan hastalar değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, primer tanıları, GVHH tutulum bölgeleri, GVHH tutulum dereceleri, ruxsolitinib öncesi tedavileri, GVHH ile ruxsolitinib tedavisi arasındaki süre, ruxsolitinib dozu ve ruxsolitinib tedavisine verilen yanıtlar hasta kayıtlarından incelendi. Kronik GVHH'nin tutulum derecelendirilmesi ve yanıt değerlendirilmesi "National Institutes of Health" (NIH)

tarafından klinik araştırmalar için konsensüs geliştirme projesindeki kriterlere göre yapılmıştır. Akut GVHH derecelendirmesi ise Glucksberg derecelendirmesine göre yapılmıştır. Akut GVHH'de tedavinin yedinci gününde tutulum derecesi gerilemeyen hastalar tedaviye yanıtız kabul edilmiştir. Veriler frekans analizi yapılarak değerlendirilmiştir. Bu alışma etik kurul tarafından onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 17 hasta dahil edilmiştir. Ortanca yaş 44 (21-56)'tür. Hastaların 10'u kadın ve yedisi erkektir. Hastaların primer tanıları değerlendirildiğinde sekiz hastanın (%47.1) akut miyeloid lsemiyle, dört hastanın (%23.5) kronik miyelomonositik lsemiyle, üç hastanın (%17.6) B hücreli akut lenfoblastik lsemiyle, bir hastanın (%5.9) miyelodisplastik sendromla ve bir hastanın (%5.9) lenfomayla takip edildiği görülmüştür. Komorbidite olarak hastalardan ikisinde hipertansiyon, birinde kronik böbrek yetmezliği ve birinde Down sendromu mevcuttu. Tanıdan itibaren medyan takip süresi 34.2 (14.8-100.5) ay ve allojeneik kök hücre nakli sonrası ortanca takip süresi 28.7 (2.1-95.1) aydır. Hastalardan  akut GVHH nedeniyle ve 14' kronik GVHH nedeniyle ruksolitininib tedavisi almıştır. Hastalardan 15'ine tam uyumlu akraba donörden ve iki hastaya tam uyumlu akraba dışı donörden kök hücre nakli yapılmıştır. Hastaların 15'i GVHH profilaksisi için siklosporin A ve iki tanesi takrolimus almıştır.

Akut GVHH gelişen hastalarda GVHH, kök hücre naklinden ortanca 34 (31-84) gün sonra ortaya çıkmıştır. Hastaların hepsinde gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu mevcut olup iki hastada karaciğer ve cilt tutulumu da mevcuttu. Akut GVHH, iki hastada grade 4 ve bir hastada grade 3 olarak ortaya çıkmıştır. Üç hastada ruksolitininib öncesi akut GVHH tedavisi olarak kortikosteroid kullanılmıştır. Ruksolitininib hastalara sırasıyla altıncı, yedinci ve 35. günde başlanmıştır. Hastalardan ikisinde ruksolitininib ile akut GVHH kontrol altına alınmış olup bir hastada yanıt alınamamıştır. Bu hastaya yüksek doz metilprednizolon ve fotoferez tedavileri de verilmiş fakat yanıt alınamayan hasta akut GVHH nedeniyle kaybedilmiştir. Yanıt alınan hastalar halen ruksolitininib tedavisi altında izlenmektedir.

Kronik GVHH kök hücre naklinden ortanca 7.1 (0.8-23.3) ay sonra ortaya çıkmıştır. Kronik GVHH tutulumu bölgeleri değerlendirildiğinde altı hastada cilt, beş hastada karaciğer, dört hastada oral mukoza, bir hastada akciğer ve bir hastada fasya tutulumu saptanmıştır. Kronik GVHH NIH skorları değerlendirildiğinde bir hasta 5 puan, dört hasta 4 puan, üç hasta 3 puan ve dört hasta 2 puan almıştır. Ruksolitininib ncesi tedaviler değerlendirildiğinde 13 hastada kortikosteroid ve bir hastada kortikosteroid ile beraber mikofenolat mofetil (MMF) kullanılmıştır. Ruksolitininib hastalara kronik GVHH başlangıcından ortan-

ca 9.4 (0.23-44.1) ay sonra başlanmıştır. Hastaların beşinde (%35.7) tam yanıt ve sekizinde (%57.1) kısmi yanıt alınırken bir hasta tedaviye yanıt vermemiştir. Toplam yanıt %93 olarak izlenmiştir. Hastaların ruksolitininib ile medyan tedavi süresi 8.7 (0.9-44.8) aydır. Hastaların beşinde ruksolitininib takip eden süreçte kesilmiştir. Bu hastalardan  kısmi yanıtlı hastalardan olup ilerleyen dönemde progresyon nedeniyle ibrutininib tedavisine geçilmiştir. Yanıtız olan hastada da ibrutininib tedavisine geçilmiştir. Ruksolitininib tedavisine kısmi yanıt veren iki hasta takipte kaybedilmiştir. Bu hastalardan birisi enfeksiyon nedeniyle ve diğeri de primer hastalık nüksü nedeniyle kaybedilmiştir.

Ruksolitininib 10 hastada günde iki kez 10 mg dozunda, bir hastada günde iki kez 15 mg dozunda ve üç hastada günde iki kez 20 mg dozunda kullanılmıştır. Hastaların hiçbirinde ruksolitininib ilişkili yan etki gözlenmemiştir.

TARTIşMA ve SONUÇ

Allojeneik kök hücre nakli giderek artan sıklıkta kullanılan bir tedavi modalitesidir. Bu tedavinin yönetmesi en zor ve yine en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan komplikasyonu GVHH'dir. GVHH'nin önerilen ilk sıra tedavisi kortikosteroidler olup hastaların %30 ile 40'ı steroide refrakterdir ve bu hastaların sağkalımları oldukça kötüdür (12,19). Bu hastalar için ikinci sıra tedavi olarak kullanılan siklosporin A, MMF, azotiopürin, sirolimus, etanersept, rapamisin, imatinib, mezenkimal kök hücre ve ekstrakororeal fotoferez gibi tedaviler kullanılsa da sonuçlar tatmin edici olmayıp bu tedavilerin hiçbirisi steroid refrakter GVHH için kurtarma tedavisi olarak tanımlanmamaktadır (20). Fakat son yıllarda ruksolitininibin hem akut hem de kronik GVHH'de umut vadeden sonuçları yayınlanmıştır (14-16).

Ruksolitininibin akut GVHH'de etkinliğini gösteren ilk faz 2 prospektif alışma REACH1 alışmasıdır. Bu çalışmaya steroid refrakter grade 2 ile 4 akut GVHH olan ve 12 yaş üstü 71 hasta hasta dahil edilmiş ve hastalara günde iki kez 5 mg dozunda ruksolitininib verilmiştir. Tedavinin 28. gününde tam yanıt oranı %26.8, toplam yanıt oranı %54.9, herhangi bir zamandaki en iyi yanıt oranı %73.2 olarak gözlenmiştir. İlk yanıtı kadar geçen süre yedi (6-49) gün ve ortanca yanıt süresi de 345 gün olarak izlenmiştir (14). Bu çalışmanın ardından faz 3, çok merkezli, randomize-kontrolü ve açık etiketli, 105 merkezden 309 hastanın dahil edildiği REACH2 alışması yapılmıştır. Bu çalışmada günde iki kez 10 mg ruksolitininib ile araştırcının seğimi karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda araştırcılar steroid refrakter GVHH'de kullanılan dokuz farklı tedaviden birisini seğmişler ve 28. gün sonunda yanıtız olan hastaların çapraz geçişine izin vermişlerdir. Çalışmada 28. gün sonunda ruksolitininib kolunda toplam yanıt oranı %62, kontrol grubunda %39 olarak gözlenmiştir. Toplam yanıt oranı 56. günde ruksolitininib kolunda %40 iken kontrol grubunda

%22 olarak izlenmiştir. Ruksolitinib kolunda toplam sağkalım 11.1 ay iken kontrol grubunda toplam sağkalım 6.5 ay olarak saptanmıştır. Gerçek yaşam verilerinin de dahil edildiği ve 24 çalışmanın değerlendirildiği büyük bir meta-analizde de herhangi bir zamandaki en iyi yanıt oranı %77 olarak gözlenmiştir (21). Bizim çalışmamızda sadece üç hasta olup bunlarda birisi tedaviye yanıt vermemiştir. Yanıt veren diğer hastalar ruksolitinib tedavisini halen almaktadır. Çalışma örneklemini az olduğu için karşılaştırmak uygun olmasa da akut GVHH yanıt oranları literatür ile uyumludur.

Kronik GVHH, allojeneik kök hücre nakli olan hastalarının en önemli relaps dışı mortalite ve morbidite nedenidir. Hastaların yaklaşık yarısı steroidlere refrakterdir (22). Bu hastalar için önerilen çeşitli tedavi seçenekleri olmakla birlikte ibrutinib %67 toplam yanıt oranıyla en etkililerinden biridir (23). Bununla birlikte retrospektif bir çalışmada ruksolitinib ile kronik GVHH olan hastalarda %85.4 toplam yanıt elde edilmesi ve REACH1 ile REACH2 çalışmalarında ruksolitinibin akut GVHH'de etkinliğinin de gösterilmesi üzerine REACH3 çalışması yapılmıştır (14,15,24). Açık etiketli, randomize-kontrollü ve çok merkezli REACH3 çalışmasına orta şiddette veya ağır steroid refrakter 329 kronik GVHH hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubunda araştırmacının seçimine göre 10 en sık kullanılan tedaviden birisi verilmiş, çalışma koluna ruksolitinib günde iki kez 10 mg dozunda uygulanmıştır. Takipte 24. hafta sonunda ruksolitinib kolunda toplam yanıt oranı %49.7, kontrol grubunda %25.6 olarak saptanmıştır. Progresyonsuz sağkalım ruksolitinib kolunda >18.6 ay, kontrol grubunda 5.7 ay olarak gözlenmiştir. Kanser nüksü her iki kolda da benzer izlenmiştir (16). Ruksolitinibin kronik GVHH'de etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde 26 çalışma değerlendirilmiş ve ruksolitinibin herhangi bir zamanda en iyi toplam yanıt oranı %78 olarak bildirilmiştir. Ruksolitinibin oral GVHH'de etkili olduğu ve bunu sırasıyla karaciğer ve cilt tutulumunun takip ettiği gözlenmiştir (21). Bizim çalışmamızda toplam yanıt oranı daha fazla olup bunun nedeni bizim hastalarımızın çoğunun hafif veya orta dereceli kronik GVHH olmaları olabilir. Bizim çalışmamızda sadece bir hasta nüks etmiştir. Çalışmamızdaki kronik GVHH ile ilgili veriler literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda ruksolitinibin özellikle kronik GVHH'de etkili olduğunu gözlemledik. Ruksolitinib hem akut hem kronik GVHH için oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir. Nüks riskini arttırmadan ve Graft versus tümör etkisini azaltmadan GVHH'yi etkili biçimde kontrol edebilmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Firat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2022/14-21, Tarih: 01.12.2022).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: MM, AU; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: MM, AU; Verilerin toplanması: MM, AU; Makalenin yazımı: MM, AU; Onaylama: MM, AU.

KAYNAKLAR

1. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J* 2011;1(4):e16-e. <https://doi.org/10.1038/bcj.2011.14>
2. D'Souza A, Fretham CJFb. Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation (HCT): CIBMTR summary slides, 2018. 2019;30:2019.
3. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood* 2009;114(3):702-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-208983>
4. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease-Biologic Process, Prevention, and Therapy 2017;377(22):2167-79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1609337>
5. Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *BMT* 2014;49(2):168-73. <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.107>
6. Westin JR, Saliba RM, De Lima M, Alousi A, Hosing C, Qazilbash MH, et al. Steroid-Refractory Acute GVHD: Predictors and Outcomes. *Adv Hematol* 2011;2011:601953. <https://doi.org/10.1155/2011/601953>
7. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, Hakim FT, Jagasia M, Fowler DH, et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(2):211-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.023>
8. MacDonald KP, Hill GR, Blazar BR. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood* 2017;129(1):13-21. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-686618>
9. Zeiser R, Nguyen VH, Beilhack A, Buess M, Schulz S, Baker J, et al. Inhibition of CD4+CD25+ regulatory T-cell function by calcineurin-dependent interleukin-2 production. *Blood* 2006;108(1):390-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-01-0329>
10. Wu T, Young JS, Johnston H, Ni X, Deng R, Racine J, et al. Thymic damage, impaired negative selection, and development of chronic graft-versus-host disease caused by donor CD4+ and CD8+ T cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2013;191(1):488-99. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300657>

11. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, Pidala J, Chai X, Martin PJ, et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(3):449-55. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.10.018>
12. Van Lint MT, Uderzo C, Locasciulli A, Majolino I, Scimé R, Locatelli F, et al. Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: A multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1998;92(7):2288-93.
13. Schroeder MA, Choi J, Staser K, DiPersio JF. The Role of Janus Kinase Signaling in Graft-Versus-Host Disease and Graft Versus Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(6):1125-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.797>
14. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen YB, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood* 2020;135(20):1739-49. <https://doi.org/10.1182/blood.2020004823>
15. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(19):1800-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917635>
16. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *The New England journal of medicine*. 2021;385(3):228-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033122>
17. Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *The oncologist*. 2020;25(2):e328-e34. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0627>
18. Le RQ, Wang X, Zhang H, Li H, Przepiorka D, Vallejo J, et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Failure of One or Two Lines of Systemic Therapy. *The oncologist*. 2022;27(6):493-500. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac042>
19. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(12):1611-28. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.06.015>
20. Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M, et al. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(5):767-76. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.01.018>
21. Fan S, Huo WX, Yang Y, Shen MZ, Mo XD. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:954268. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954268>
22. Axt L, Naumann A, Toennies J, Haen SP, Vogel W, Schneidawind D, et al. Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(11):1805-14. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0544-y>
23. Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130(21):2243-50. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-793786>
24. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia*. 2015;29(10):2062-8. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.212>