

Mejoría en la calidad de vida y respuesta sintomática en pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial tratados con el inhibidor de JAK-1 y JAK-2 ruxolitinib

Pablo Vargas-Viveros, Rafael Hurtado-Monroy, Myrna Gloria Candelaria-Hernández

RESUMEN

Antecedentes: las neoplasias mieloproliferativas afectan de manera importante la calidad de vida como resultado de los síntomas generales de desgaste mediados por citocinas y los derivados de la esplenomegalia masiva característica de estas enfermedades. La medición objetiva de los síntomas de la mielofibrosis es de valor pronóstico para la supervivencia y la evaluación del resultado del tratamiento con inhibidores de JAK-2.

Objetivo: evaluar el efecto en la calidad de vida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas tratados con el inhibidor de JAK-1 y 2 ruxolitinib.

Material y método: estudio observacional en el que se aplicó el cuestionario *Forma de Evaluación de Síntomas en Mielofibrosis* a 16 pacientes incluidos en el Programa de Uso Compasivo de Ruxolitinib: ocho hombres y ocho mujeres con mediana de edad de 63 años. Cuatro pacientes tenían mielofibrosis primaria, tres mielofibrosis postpolicitemia vera y nueve mielofibrosis posttrombocitemia esencial. Los pacientes iniciaron con una dosis de ruxolitinib de 20 mg por vía oral cada 12 horas.

Resultados: el cuestionario se aplicó a todos los pacientes en cada visita. Las diferencias de cada parámetro medido entre el inicio y a los 3, 6 y 12 meses resultaron estadísticamente significativas para todas las variables estudiadas ($p < 0.001$, IC 95%). Los cambios más evidentes se observaron al comparar los datos al inicio con los del tiempo máximo de seguimiento; sin embargo, fueron obvios desde el primer trimestre de observación en la fatiga y los síntomas dependientes de la esplenomegalia en la mayor parte de los síntomas generales, que desaparecieron por completo después de tres meses de tratamiento. Las variables con menor cambio proporcional fueron la actividad general, el estado de ánimo, la tolerancia a la caminata y el trabajo cotidiano.

Conclusiones: el ruxolitinib representa un gran avance en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos malignos y logra excelente control de los síntomas generales de desgaste y la esplenomegalia y mejora la percepción general de la calidad de vida de estos pacientes. La medición objetiva de los

ABSTRACT

Background: Myeloproliferative neoplasms can shorten the life of patients and affect severely their quality of life as a result of the severe constitutional symptoms mediated by cytokines resulting from massive splenomegaly characteristic of these diseases. The objective measurement of symptoms of myelofibrosis is essential for the presence of general constitutional symptoms and for assessing the outcome of treatment with JAK-2 inhibitors.

Objective: To assess the impact on quality of life in patients with myeloproliferative neoplasms treated with the inhibitor of JAK-1 and JAK-2 ruxolitinib.

Material and method: There was applied the questionnaire Myelofibrosis Symptom Assessment Form to 16 patients included in the Compassionate Use of Ruxolitinib Program: eight men and eight women were included with a median age of 63 years; four patients had primary myelofibrosis, three had postpolycythemia vera myelofibrosis and nine essential post-thrombocytopenia myelofibrosis. The patients started with a dose of 20 mg ruxolitinib orally every 12 hours.

Results: The questionnaire was administered to all patients at each visit. By comparing the differences of each parameter measured between the start and at 3, 6 and 12 months were statistically significant for all variables ($p < 0.001$, 95%). The most significant changes were observed when comparing data at baseline and follow-up to the maximum time; however, were obvious from the first quarter of observation on fatigue and symptoms of splenomegaly in most general symptoms, which disappeared completely after three months of treatment. The variables with lower proportional change recorded were general activity, mood, walking tolerance and everyday work.

Conclusions: The treatment of myeloproliferative neoplasms with ruxolitinib represents a major advance in the management of myeloproliferative diseases and achieved excellent improvement in overall constitutional symptom control, splenomegaly and the general perception of the quality of life of these patients. The objective measurement of symptoms

síntomas de la mielofibrosis es fundamental para la evaluación del resultado del tratamiento con inhibidores de JAK-2.

Palabras clave: mielofibrosis, neoplasias mieloproliferativas, esplenomegalia, calidad de vida, ruxolitinib.

Las neoplasias mieloproliferativas –que incluyen la mielofibrosis primaria, pospolicitemia vera y posttrombocitemia esencial– además de acortar la vida de los pacientes,¹ afectan de manera severa su calidad de vida como resultado de los síntomas generales de desgaste mediados por citocinas y la anemia (fatiga, sudoración nocturna, pérdida de peso, fiebre, prurito, dolor óseo, tos y disnea) y los derivados de la esplenomegalia masiva característica de estas enfermedades.² Su incidencia acumulada es de aproximadamente 2 a 3 por cada 100,000 habitantes al año, la mediana de edad al diagnóstico es de aproximadamente 65 años³ y pueden causar muerte temprana.⁴ La mediana de supervivencia global de los pacientes con mielofibrosis varía entre 2.2 y más de 11.2 años, según los factores de riesgo específicos del paciente.⁵

La mutación en el gen que codifica la cinasa Janus (JAK) 2 (JAK-2 V617F) se encuentra en aproximadamente 50% de los pacientes con mielofibrosis primaria; los amplios estudios de otros mecanismos de activación directa o indirecta del transductor de la señal intracelular JAK y activador de la vía de transcripción (STAT) sugieren que la disregulación de esta ruta es un componente patogénico central en la mielofibrosis, independientemente del estado

of myelofibrosis is essential for assessing the outcome of treatment with inhibitors JAK-2.

Key words: myelofibrosis, myeloproliferative neoplasms, splenomegaly, quality of life, ruxolitinib.

mutacional de JAK-2.⁶ Además, las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel importante en la mielofibrosis mediante JAK-1 y JAK-2.⁷ La disregulación en la señalización de JAK-STAT se asocia con mielofibrosis.

Una nueva clase de opciones terapéuticas, los inhibidores de JAK-2, ofrecen el potencial para abrogar esta vía de señalización patológica. En ensayos clínicos de pacientes con riesgo intermedio y alto de mielofibrosis, los inhibidores de JAK-2 han demostrado eficacia en la reducción de la esplenomegalia y los síntomas asociados con este padecimiento.⁸

La medición objetiva de los síntomas de la mielofibrosis es fundamental porque, según el Grupo Internacional de Trabajo para la Investigación y el Tratamiento de la Mielofibrosis (*IWG-MRT*, por sus siglas en inglés), los síntomas generales de desgaste (constitucionales) son de valor pronóstico adverso para la supervivencia.⁹ Además, la medición sistemática de los síntomas de la mielofibrosis es fundamental para evaluar el resultado del tratamiento con inhibidores de JAK-2. El ruxolitinib, un inhibidor de la janus cinasa, desempeña un papel importante en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis.¹⁰

El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del inhibidor de JAK-1 y JAK-2, ruxolitinib, en la calidad de vida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional en el que se aplicó el cuestionario *Forma de Evaluación de Síntomas en Mielofibrosis (MFSAF*, por sus siglas en inglés)¹¹ [Cuadro 1], a 16 pacientes incluidos en el Programa de Uso Compasivo de Ruxolitinib. Se incluyeron ocho hombres (50%) y ocho mujeres (50%) con mediana de edad de 63 años (límites de 34 y 83). Cuatro pacientes (25%) tenían mielofibrosis primaria, tres (19%) mielofibrosis pospolicitemia vera y nueve (56%) mielofibrosis posttrombocitemia esencial. El Índice Pronóstico Internacional fue alto en tres pacientes

Hemato-Oncología y Medicina Interna, Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.

Correspondencia: Dr. Pablo Vargas Viveros. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055-243, México 10700 DF; dr.pablovargas.1@gmail.com

Recibido: 5 de marzo 2013.

Aceptado: mayo 2013.

Este artículo debe citarse como: Vargas-Viveros P, Hurtado-Monroy R, Candelaria-Hernández MG. Mejoría en la calidad de vida y respuesta sintomática en pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis pos-trombocitemia esencial tratados con el inhibidor de JAK-1 y JAK-2 ruxolitinib. Med Int Mex 2013;29:363-369.

www.nietoeditores.com.mx

Cuadro 1. Forma de evaluación de síntomas en mielofibrosis

	<i>Síntoma</i>	<i>Evaluación</i>
Fatiga	Indique la fatiga (cansancio) señalando el número que mejor la describa en este momento	0 (sin fatiga), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Señale el número que mejor describa la fatiga habitual o cotidiana durante las últimas 24 horas	0 (sin fatiga), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Indique la fatiga (cansancio) señalando el número que mejor describa la peor durante las últimas 24 horas	0 (sin fatiga), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Indique el número que mejor describa cómo lo ha afectado la fatiga durante las últimas 24 horas en su:	
	Actividad general	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Estado de ánimo	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Habilidad para caminar	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Trabajo normal (dentro y fuera de casa y labores del hogar)	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Convivencia con otras personas	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
	Disfrutar la vida	0 (sin interferencia), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (completamente alterado)
Síntomas generales de esplenomegalia y sus efectos mecánicos	Se llena muy rápido cuando come (saciedad temprana)	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Malestar o dolor abdominal	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Inactividad	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Tos	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Sudores nocturnos	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Comezón (prurito)	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Dolor de huesos (no dolor de articulaciones o artritis)	0 (ausente), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor imaginable)
	Fiebre, al menos una vez a la semana	Sí No Si hubo fiebre, ¿de cuantos grados fue? _____ °C
	Pérdida de peso no intencional (no como resultado de una dieta o ejercicio) en los últimos seis meses	Sí No Si hubo, ¿cuantos kg perdió en los últimos seis meses? _____ kg
	¿Qué promedio le otorga a su actual calidad de vida?	0 (tan buena como puede ser), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (lo peor que puede ser)

Modificado de: Leukemia Research 2009;33:1199-1203.

(18.7%), intermedio 2 en ocho (50%) e intermedio 1 en cinco (31.3%). Se reportó mutación en JAK-2 (V617F) positiva en 12 pacientes, negativa en tres y desconocida en uno. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de nueve meses (límites de 3 y 14). Los pacientes iniciaron con una dosis de ruxolitinib de 20 mg cada 12 horas por vía oral.

RESULTADOS

El cuestionario se aplicó a todos los pacientes en cada visita y los resultados de las calificaciones de los pacientes

se presentan como mediana de cada respuesta del cuestionario al inicio, a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento (Cuadro 2). Se obtuvieron los siguientes resultados que corresponden al inicio y a los tres, seis y doce meses de seguimiento: fatiga al momento de la aplicación del cuestionario: 7 (3-10), 3 (0-7), 2 (0-3) y 1 (0-3); fatiga habitual: 7 (3-10), 3 (0-8), 2 (0-3) y 1 (0-3); fatiga peor: 8 (3-10), 3 (0-5), 2 (0-3) y 1 (0-3); actividad general: 5 (3-10), 2 (0-5), 2 (0-3) y 1 (0-2); estado de ánimo: 5 (3-10), 2 (0-4), 2 (0-4) y 2 (0-3); caminata: 6 (1-10), 3 (0-5), 2 (0-4) y 2 (0-3); trabajo normal: 5 (0-10), 3 (0-6), 2 (0-3) y 1 (0-2);

Cuadro 2. Síntomas al inicio del tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. $n = 16$ (Continúa en la siguiente página)

Síntoma	Mediana	Límites	Incidencia (%)	$p < 0.001^*$ IC = 95%
Fatiga al momento				Sí
Inicio	7	3-10	100	
3 meses	3	0-7	56	
6 meses	3	0-3	12.5	
12 meses	1	0-3	6.25	
Fatiga habitual				Sí
Inicio	7	3-10	100	
3 meses	3	0-8	56	
6 meses	2	0-3	6.25	
12 meses	1	0-3	6.25	
Peor fatiga				Sí
Inicio	8	3-10	100	
3 meses	3	0-5	75	
6 meses	2	0-3	62.5	
12 meses	1	0-3	50	
Actividad general				Sí
Inicio	5	3-10	100	
3 meses	2	0-5	81.25	
6 meses	2	0-3	68.7	
12 meses	1	0-2	56.25	
Estado de ánimo				Sí
Inicio	5	3-10	100	
3 meses	2	0-4	68.75	
6 meses	2	0-4	68.75	
12 meses	2	0-3	50	
Caminata				Sí
Inicio	6	1-10	100	
3 meses	3	0-5	87.5	
6 meses	2	0-4	87.5	Sí
12 meses	2	0-3	56.25	
Trabajo normal				Sí
Inicio	5	0-10	93	
3 meses	3	0-6	75	
6 meses	2	0-3	62.5	
12 meses	1	0-2	62.5	
Convivencia				Sí
Inicio	5	1-10	100	
3 meses	1	0-4	62.5	
6 meses	1	0-3	50	
12 meses	1	0-3	37.5	
Disfrutar la vida				Sí
Inicio	5	0-10	93	
3 meses	3	0-5	81.25	
6 meses	2	0-3	75	
12 meses	1	0-3	56.25	
Saciedad temprana				Sí
Inicio	8	3-10	100	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	Sí
12 meses	0	0	0	

Cuadro 2. Síntomas al inicio del tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. $n = 16$ (Continuación)

<i>Síntoma</i>	<i>Mediana</i>	<i>Límites</i>	<i>Incidencia (%)</i>	<i>p < 0.001*</i> <i>IC = 95%</i>
Malestar abdominal				Sí
Inicio	8	4-10	100	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Inactividad				Sí
Inicio	6	4-10	100	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Tos				Sí
Inicio	1	0-9	68	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Diaforesis				Sí
Inicio	7	0-10	87	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Prurito				Sí
Inicio	5	0-10	87	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Dolor óseo				Sí
Inicio	8	0-10	93	
3 meses	0	0	0	
6 meses	0	0	0	
12 meses	0	0	0	
Fiebre	9/16		56	Sí
Pérdida de peso	6 kg	3-12 kg	100	Sí
Calidad de vida promedio			100	Sí
Inicio	8	3-10		
3 meses	2	0-4		
6 meses	2	0-3		
12 meses	2	0-3		

*El valor de p es el resultado de la comparación de los valores al inicio del tratamiento y al tiempo máximo de tratamiento y seguimiento (mediana de nueve meses, límites de 3 y 14).

convivencia: 5 (1-10), 1 (0-4), 1 (0-3) y 1 (0-3); disfrutar de la vida: 5 (0-10), 3 (0-5), 2 (0-3) y 1 (0-3); saciedad temprana: 8 (3-10), 0, 0 y 0; malestar abdominal: 8 (4-10), 0, 0 y 0; inactividad: 6 (4-10), 0, 0 y 0; tos: 1 (0-9), 0, 0 y 0; diaforesis: 7 (0-10), 0, 0 y 0; prurito: 5 (0-10), 0, 0 y 0; dolor óseo: 8 (0-10), 0, 0 y 0; fiebre: 9 de 16 pacientes

al inicio, después 0 de 16; pérdida de peso: 6 kg (3-12). Calidad de vida actual: 8 (3-10), 2 (0-4), 2 (0-3) y 2 (0-3).

Las diferencias de cada parámetro entre el inicio y a los 3, 6 y 12 meses fueron estadísticamente significativas para todas las variables estudiadas ($p < 0.001$, IC 95%). Los cambios más evidentes se observaron al comparar los

datos al inicio y al tiempo máximo de seguimiento (mediana: nueve meses); sin embargo, fueron obvios desde el primer trimestre de observación en la fatiga, los síntomas dependientes de la esplenomegalia (saciedad temprana y malestar abdominal), la mayor parte de los síntomas generales (que desaparecieron por completo después de tres meses de tratamiento y no volvieron a manifestarse en el transcurso del seguimiento) y la percepción de la calidad de vida por parte de los pacientes (Figura 1).

Al inicio del tratamiento hubo fiebre ($37.9\text{--}39^{\circ}\text{C}$, con mediana de 38.4°C) en 9 de los 16 pacientes (56.2%) que desapareció en todos al tercer mes de seguimiento. Todos los pacientes habían perdido peso (mediana de 6 kg, límites de 3 y 12 kg). Hubo ganancia de peso durante el tratamiento en todos los pacientes que alcanzó una mediana de 5 kg (2-12 kg) y coincidió con la disminución de la esplenomegalia y la mejoría del estado general. Las variables que menor cambio proporcional tuvieron fueron: la actividad general, el estado de ánimo, la tolerancia a la caminata y el trabajo cotidiano; sin embargo, el cambio en la intensidad

de todos los parámetros fue estadísticamente significativo al comparar los valores iniciales con los finales.

DISCUSIÓN

El ruxolitinib representa un gran avance en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos malignos y logra excelente control de los síntomas generales de desgaste y la esplenomegalia y mejora la percepción general de la calidad de vida de estos pacientes.

En un estudio clínico Mesa y colaboradores¹² identificaron a la fatiga como el principal contribuyente de la mala calidad de vida en pacientes con neoplasias mieloproliferativas, lo que subraya la necesidad de evaluar la calidad de vida en ensayos clínicos. En estudios clínicos se ha demostrado que ruxolitinib, en comparación con el placebo, proporciona importantes beneficios clínicos en pacientes con mielofibrosis, como la reducción del tamaño del bazo, el alivio de los síntomas debilitantes relacionados con mielofibrosis y la mejoría de la supervivencia global.¹³

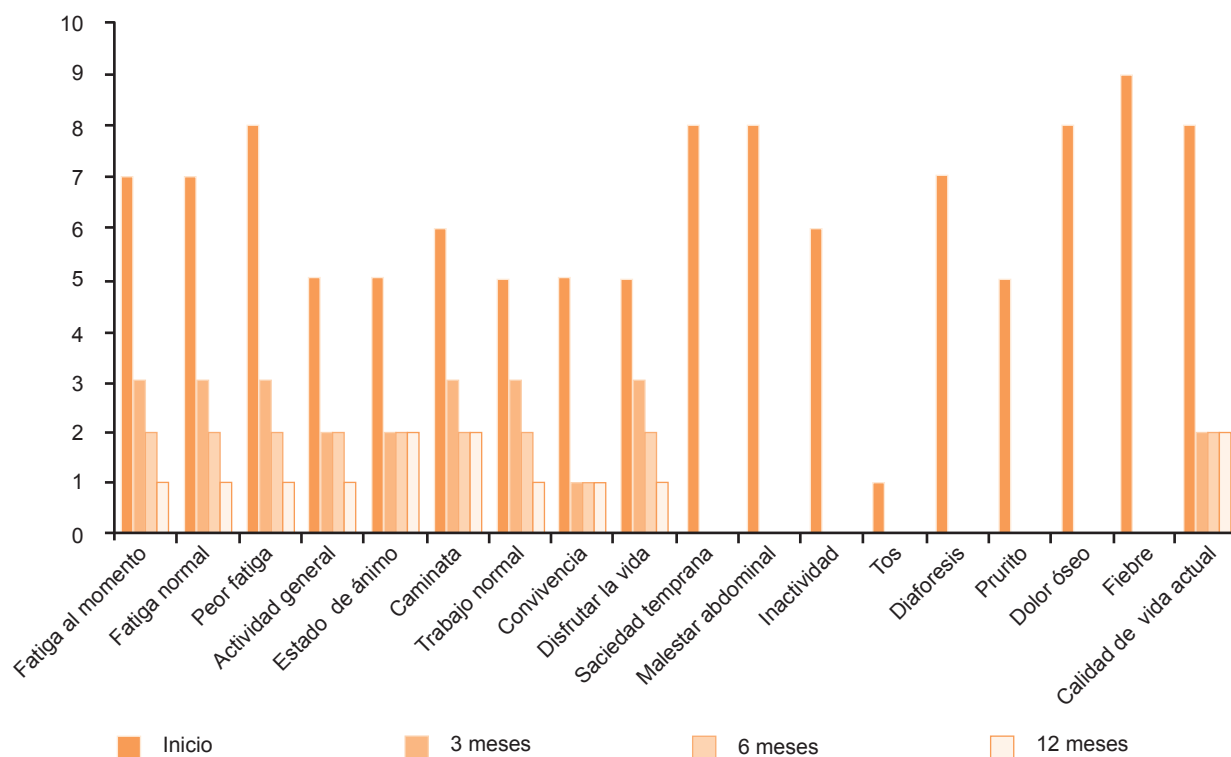


Figura 1. Evolución mediana de cada parámetro medido en todos los pacientes al inicio del tratamiento y hasta el tiempo máximo de seguimiento.

El 16 de noviembre de 2011, la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el ruxolitinib para el tratamiento de los pacientes con riesgo intermedio o alto de mielofibrosis, incluida la mielofibrosis primaria, la postpolicitemia vera y la posttrombocitemia esencial. Esta aprobación se basó en los resultados de dos grandes ensayos con distribución al azar de fase III que incluyeron pacientes con riesgo intermedio o alto de mielofibrosis y compararon a ruxolitinib con placebo o ruxolitinib con el mejor tratamiento disponible.¹⁴

La medición objetiva de los síntomas de la mielofibrosis es fundamental, porque los síntomas generales de desgaste (constitucionales) son de valor pronóstico adverso para la supervivencia y la medición sistemática de los síntomas de mielofibrosis es fundamental para evaluar el resultado del tratamiento con inhibidores de JAK-2.

Éste es el primer trabajo mexicano que mide de manera objetiva y con herramientas validadas los cambios en la calidad de vida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas que reciben tratamiento con ruxolitinib y, aunque se requiere incluir a más pacientes para que los resultados estadísticos tengan mayor valor, en este estudio se ilustra el cambio en la calidad de vida de los pacientes con mielofibrosis.

REFERENCIAS

1. Tefferi A, Lasho TL, Schwager SM, Strand JS, et al. The clinical phenotype of wild-type, heterozygous, and homozygous JAK2^{V617F} in polycythemia vera. *Cancer* 2006;106:631-635.
2. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 2006;81:159-166.
3. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 1999;61:10-15.
4. Dingli D, Schwager SM, Mesa RA, Li CY, Tefferi A. Prognosis in transplant-eligible patients with agnogenic myeloid metaplasia: a simple CBC-based scoring system. *Cancer* 2006;106:623-630.
5. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, 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). *Leuk Res* 2007;31:737-740.
6. Delhommeau F, Jeziorowska D, Marzac C, Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol* 2010;91:165-173.
7. Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. JAKs in pathology: role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol* 2008;19:385-393.
8. Komrokji R, Verstovsek S. Assessing efficacy in myelofibrosis treatment: a focus on JAK inhibition. *Expert Rev Hematol* 2012;5:631-641.
9. Tefferi A, Barosi G, Ruben A, Cervantes F, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006;108:1497-1503.
10. Ostojic A, Vrhovac R, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis: its clinical potential. *Ther Clin Risk Manag* 2012;8:95-103.
11. Mesa RA, Schwager S, Radia D, Cheville A, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res* 2009;33:1199-1203.
12. Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, et al. The burden of fatigue and quality of life in Myeloproliferative Disorders (MPDs). An international internet-based survey of 1179 MPD Patients. *Cancer* 2007;109:68-76.
13. 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.
14. Deisseroth A, Kaminskas E, Grillo J, Chen W, et al. U.S. Food and Drug Administration approval: ruxolitinib for the treatment of patients with intermediate and high-risk myelofibrosis. *Clin Cancer Res* 2012;18:3212-3217.