

진성적혈구증가증/본태성혈소판증가증 치료의 발전

건국대학교 의학전문대학원 중앙혈액내과학교실

김 성 용

Advances in Treatment for Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia

Sung-Yong Kim

Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, KonKuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Although there have been substantial advances in confirming diagnoses and defining the molecular characteristics of polycythemia vera (PV) and essential thrombocythemia (ET), treatments for these conditions remain elementary. The main goal is still mainly focused on reducing the risk of thrombosis. The prevention of hemorrhage, leukemia transformation, and progression to myelofibrosis has yet to be established. To reduce the risk of thrombosis, risk-adapted treatment is recommended. Phlebotomy is the most important and effective treatment modality for patients with erythrocytosis, while cytoreduction using hydroxyurea, busulfan, or interferon- α is an ancillary treatment for patients at high risk for thrombosis. Anagrelide is used to decrease platelet counts in patients with thrombocytosis by inhibiting the maturation of platelets from megakaryocytes. Recent trials have shown that ruxolitinib, a Janus kinase (JAK) inhibitor, has clinical benefits in patients with polycythemia vera who show an inadequate response, or unacceptable side effects, to therapeutic doses of hydroxyurea. Theoretically, JAK inhibitors may also delay the progression of leukemia transformation and myelofibrosis but there is still no evidence of this. The cost of JAK inhibitors for the treatment of patients with PV/ET is a difficult hurdle for its use as a first-line treatment. (Korean J Med 2016;90:288-292)

Keywords: Polycythemia vera; Thrombocythemia, Essential; Therapeutics; Janus kinases

서 론

진성적혈구증가증과 진성혈소판증가증은 일차골수섬유증과 더불어 골수증식종양의 범위에 들어가는 혈액종양이다. 두 질환 모두가 만성적인 경과를 가지고, 질환으로 인한 직접적인 사망의 빈도가 높지 않기 때문에 일반인과 거의 비슷하거나 약간 낮은 기대 수명을 가진다. 환자들의 합병증 및 사

망은 주로는 혈전증 및 출혈 때문에 생기고, 드물게 이차적으로 생길 수 있는 백혈병이나 이차골수섬유증으로 진화로 인해 일어난다. 이차적인 백혈병이나 골수섬유증은 빈도가 낮기 때문에 환자 치료의 목적이 질환 자체를 호전시키는 것보다는 주로 혈전증을 예방하는 방향으로 발전되어 왔고 출혈 예방, 백혈병이나 이차골수섬유증으로의 변화에 대한 예방적 치료는 거의 발전되지 않은 상태이다.

Correspondence to Sung-Yong Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, KonKuk University School of Medicine, 120 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-7539, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: sykim@kuh.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하지만 질환의 Janus kinase (JAK)-2 유전자 돌연변이와 같은 분자생물학적 특성들이 밝혀짐에 따라 이를 표적으로 하는 약제 개발과 더불어 임상시험들이 진행되고 있으며, 특히 최근 국내에도 도입되어 골수섬유증에 현재 보험 급여가 되고 있는 룩소티닙을 이용한 임상시험들이 상당 부분 진행되어 하이드록시우레아에 반응이 없거나 투여가 어려운 진성적혈구증가증 환자에서 기존 2차 약제에 비하여 우월한 효과가 입증되었다.

이 글을 통해 두 질환의 기존 치료법을 정리하고 새로운 기대를 갖게 하는 약제의 위치를 살펴보고자 한다.

본 론

치료의 목표

진성적혈구증가증과 진성혈소판증가증은 구분되어 진단되고 있지만 두 질환의 구분이 모호한 중간 단계의 환자도 존재하고 유전학적 특성도 공유하는 부분이 많다. 또한 두 질환의 질환의 경과 및 합병증이 빈도의 차이가 있을 뿐 거의 비슷하기 때문에 두 질환의 치료의 목적 및 방법이 거의 동일하게 발전해 왔다.

크게 혈전/출혈합병증과 백혈병/골수섬유증으로의 진화가 환자의 삶의 질 및 생존율을 악화시킨다. 혈전합병증은 진성적혈구증가증에서 34-39%, 진성혈소판증가증에서 10-29%의 환자에서 발생하며, 출혈합병증은 각각 2.9%와 0.3%의 환자에서 생긴다[1]. 백혈병의 진화로는 각각 15년 동안 5.5%와

2%의 환자에서 발생한다[1].

이 두 질환을 가진 환자에 대하여 혈전/출혈합병증 및 백혈병/골수섬유증 진화 위험을 최소화하는 것을 치료의 목표로 두어야 할 것으로 생각할 수 있지만, 가장 발생 빈도가 높은 혈전증을 최소화하는 치료만으로도 성별 및 연령이 같은 인구 군에 비해 환자의 생존율은 통계학적으로는 차이가 없거나[2,3] 약간 낮은 생존율을 보인다고 보고하였다[4]. 이처럼 환자들의 생존율이 거의 일반인에 가깝고 백혈병이나 골수섬유증으로 진화의 빈도가 매우 낮고 백혈병/골수섬유증 진화를 억제한다고 증명된 약제가 아직은 없는 현재 상황에서 질환의 자연 경과를 바꾸는 치료를 목표로 하는 것은 적절치 않다고 판단이 된다. 따라서 발생 빈도가 높고 삶의 질을 현저히 저하시키는 혈전증 위험도를 낮추는 것을 치료의 목표로 두는 것이 현재 시점에서는 옳은 판단이다.

혈전증 위험도에 따른 치료 선택

혈전 위험도를 낮추는 치료를 선택하기 위해서는 먼저 혈전증 위험도를 계층화하여 그 계층에 따른 전략을 세우는 것이 추천되고 있다[5]. 위험도에 따른 계층은 나이가 60세 미만이면서 혈전증 과거력이 없는 저위험군과 둘 중 하나라도 있는 고위험군으로 나뉜다(Table 1).

사혈을 이용하여 헤마토크리트를 45% 미만으로 낮추는 것이 45-50%로 유지하는 것보다 혈전증의 위험도를 낮추어 환자의 생존율을 증가시킨다고 입증되었기 때문에[6,7] 모든 환자에서 사혈(phlebotomy)을 이용하여 헤마토크리트를 45% 미

Table 1. 진성적혈구증가증과 진성혈소판증가증의 혈전증 위험군 구분과 위험군에 따른 치료

위험군	진성적혈구증가증	진성혈소판증가증
사혈(목표 헤마토크리트 <45%) ^a 및 심혈관 위험인자 조절		
저위험군(60세 미만이고 혈전증 과거력 없는 환자)		
혈소판 ≤ 1,000,000/mm ³	저용량 아스피린	1) 저용량 아스피린, 또는 2) JAK2 돌연변이와 심혈관 위험인자 모두 없는 경우 관찰
혈소판 > 1,000,000/mm ³	1) ristocetin cofactor activity > 30%이면 저용량 아스피린 2) ristocetin cofactor activity ≤ 30%이면 관찰	1) ristocetin cofactor activity > 30%이면 저용량 아스피린 2) ristocetin cofactor activity ≤ 30%이면 관찰 3) ristocetin cofactor activity 상관없이 JAK2 돌연변이와 심혈관 위험인자 모두 없는 경우 관찰
고위험군(60세 이상이거나 혈전증 과거력 있는 환자)		
하이드록시우레아 투여 가능한 경우	저용량 아스피린 + 하이드록시우레아	저용량 아스피린 + 하이드록시우레아
하이드록시우레아 불응 또는 불내성	저용량 아스피린 + 인터페론알파(<65세) 또는 부설판(≥65세)	저용량 아스피린 + 인터페론알파(<65세) 또는 부설판(≥65세)

^a진단에 상관없이 심혈관 위험인자, 즉 흡연, 고혈압, 당뇨, 고지혈증은 조절하여야 하며, 적혈구증가가 있다면 사혈하여 헤마토크리트를 45% 미만으로 유지한다.

만으로 내려야 한다. 그리고 기본적인 심혈관 위험인자, 즉 흡연, 당뇨, 고혈압, 고지혈증을 조절하여야 한다.

다음 단계로, 위험군에 따라 아스피린 및 혈구 수치를 낮추는 약제를 선택한다. 저위험군은 아스피린 단독, 고위험군은 아스피린과 하이드로시우레아를 같이 투여한다. 진성적혈구 연구회(Polycythemia Vera Study Group)에서 시행되었던 연구에 의하면 고위험군에서 사혈만으로 치료한 환자보다 하이드로시우레아를 투여한 환자에서 혈전증 빈도가 낮다고 증명되었다[8]. 적혈구와는 달리 백혈구 치료 목표치는 명확한 기준을 제시하는 데이터는 부족하지만 백혈구 수치의 증가가 일부의 연구에서 혈전증의 독립적인 위험인자로 제시되고 있어서[9,10] 정상화를 목표로 하는 것이 바람직하다. 혈소판의 치료 목표치 역시 인위적이지만 고위험군에서의 임상연구들에서는 혈소판 수치가 $600,000/\text{mm}^3$ 미만이나 정상화를 목표로 임상연구들이 진행되었다[11].

단순하게 보이지만 자세히 살펴보면 몇 가지 고려할 것이 있는데, 첫째, JAK-2 유전자 돌연변이가 없으면서 심혈관 위험인자가 없는 저위험군인 경우 아스피린 투여 없이 관찰만 할 수도 있다. 둘째, 혈소판이 너무 높은 경우 후천성 폰빌레브란트병이 동반되는 경우가 있어 오히려 출혈의 위험도가 높기 때문에 혈소판이 $1000,000/\text{mm}^3$ 이 넘는 경우는 ristocetin cofactor activity (von Willebrand factor activity)를 측정하여 활성도가 30% 이하라면 아스피린을 투여하지 말아야 한다[12,13]. 셋째, 고위험군에서 하이드로시우레아 사용이 어렵다면 인터페론알파(interferon- α)나 부설판(busulfan)을 사용한다. 넷째, 정맥혈전증의 과거력이 있는 경우 아스피린보다는 항응고제를 사용할 수 있다[5].

하이드로시우레아는 500 mg bid, 부설판은 4 mg/day로 시작하고 혈구 수치에 따라 용량을 조절하는 것이 보편적이다. 부설판은 다른 골수억제제와 병용 투여시 백혈병 진화 위험이 있어 단독 투여해야 한다[2]. 인터페론알파의 권장 용량은 주 3회 3백만 단위씩이며, 페길화 인터페론알파(pegylated interferon alpha)는 주 1회 45 μg 에서 시작하여 반응과 부작용에 따라 용량을 올린다. 혈소판 수치만을 조절하기 위해 사용되는 anagrelide는 하이드로시우레아에 비하여 혈전증 예방 측면에서 약간 열등하거나 동등한 효과를 보여 주었다[14,15]. 따라서 혈소판이 증가된 진성혈소판증 환자에서 단독으로 사용하거나 진성적혈구증 환자에서 하이드로시우레아와 보조적으로 사용할 수 있으며, 대개 1 mg bid로 시작하며 용량을 조절한다.

출혈 예방을 위한 치료

아이러니하게도 혈전증을 잘 일으키는 이 두 질환은 출혈 위험도 역시 일반인에 비하여 높는데, 특히 혈소판이 매우 높은 환자에서 출혈 위험이 더 크며, 이는 혈소판이 지나치게 높게 되면 폰빌레브란트인자 다합체(von Willebrand factor multimer)가 감소되어 후천성 폰빌레브란트병이 생기기 때문이라고 설명한다[16]. 아스피린은 혈소판이 높은 환자의 출혈 위험도를 높이기 때문에[12,13], 앞서 언급한 대로 혈소판이 매우 높은 경우 ristocetin cofactor activity (von Willebrand factor activity)를 측정하며 활성도가 30% 이하인 경우 사혈과 골수억제제 또는 anagrelide를 통해 헤마토크리트 및 혈소판 수치를 조절하되 아스피린을 투여하지 말아야 한다. 하지만 임상적 출혈은 혈소판의 수치 및 폰빌레브란트인자 활성도와 반드시 일치하지는 않기 때문에 임상적으로 출혈 경향이 있다면 검사 결과에 상관 없이 아스피린 사용을 주의하는 것이 바람직하다[17,18].

백혈병/골수섬유증으로 진화 예방

현재 사용되는 약제는 혈전증 위험도를 낮추지만 백혈병/골수섬유증으로 진화를 예방 내지는 지연시키는 역할을 하여 질환의 자연 경과를 바꿀 수 있다는 증거는 없다. 따라서 환자에게 이 사실을 주지시키는 것이 중요하다.

혈구 수치를 낮추기 위해 사용되는 골수억제제 중 일부는 오히려 백혈병 진화를 촉진할 수도 있으니 주의해야 한다. 클로람부실(chlorambucil), radiophosphorus, popobroman과 같은 골수억제제는 하이드로시우레아와 비교하여 백혈병의 발병률을 높일 수 있어서 현재는 사용되지 않고 있다[2,8,19]. 따라서 하이드로시우레아에 적절한 반응이 없거나 투여가 어려운 경우 부설판(busulfan)이나 인터페론 알파를 사용하는 것이 추천되며, 최근의 임상연구에서 부설판에 대해서는 그 효능성과 함께 다른 골수억제제 병용 없이 부설판 단독 투여시 백혈병에 관한 안정성은 검증되었다[2,20]. 인터페론알파 역시 백혈병 위험도를 높이지 않고 대부분의 환자에서 적혈구나 혈소판 수치를 잘 조절하며 비장비대와 소양증을 완화시킬 수 있다[21]. 투여 편의와 부작용을 줄이기 위해 개발된 페길화 인터페론알파(pegylated interferon alpha)는 주 1회 90 μg 이하로 투여하였을 때 70%의 환자에서 3개월내 혈액학적 관해를 얻을 수 있었고, JAK-2 돌연변이 및 CALR 돌연변이 대립유전자(allele burden)도 줄이면서 5-10% 환자에서는 분자생물학적 완전관해도 얻을 수가 있다고 하였다[22,23].

소양증(pruritus)과 홍색사지통증(erythromelagia)

일부 환자가 소양감, 특히 목욕 후 소양감을 호소한다. 하이드록시우레아나 인터페론 같은 혈구 수치를 조절하는 약제로 해결되는 경우도 있지만, 해결되지 않는 경우 항히스타민, H2 차단제, 광선 치료를 보조적으로 사용한다[24-26]. 홍색사지통증이란 손발에 작열감과 함께 발적, 창백 또는 청색증이 생기는 증상을 말하며 주로 혈소판이 높을 때 나타나고 저용량의 아스피린(50-100 mg)으로 잘 조절된다.

JAK 억제제의 역할

진성적혈구증가증/진성혈소판증가증은 유전자 이상을 보이는 클론질환이다. 진성적혈구증가증 환자 중 95%와 진성혈소판증가증 환자 중 60% 정도가 JAK-2 유전자 돌연변이가 관찰되고 있고 이 유전자 이상이 병태생리에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[27,28]. 만성 골수백혈병에서의 이마티닙(imatinib)처럼, 변형된 유전자 내지는 이 변형된 유전자가 만들어 낸 형질을 조절할 수 있는 약제가 있다면 질환의 자연경과를 바꿀 수도 있을 것이다.

JAK 억제제인 룩소니티닙은 제2상 임상시험에서 하이드록시우레아에 반응이 없거나 부작용으로 인해 투여가 힘든 진성적혈구증가증 환자에 투여하여 97%의 환자에서 투여 6개월 이내에 사혈 없이도 헤마토크리트를 45% 미만으로 유지할 수 있었고, 소양증, 야간 식은땀, 뼈 통증도 호전시킴을 보였다. 부작용으로는 3등급 이상의 빈혈 및 혈소판 감소가 있었으나 용량을 감량하면 쉽게 혈액학적 부작용을 조절할 수 있음을 보고하였다[29]. 최근 발표된 제3상 임상시험에서는 룩소니티닙과 기존 보편적으로 사용 중에 있던 2차 표준 치료를 비교하였고, 혈구수치 조절, 비장종대 감소, 혈액학적 완전 관해율, 모든 측면에서 룩소니티닙의 효과가 2차 표준 치료에 비해 월등한 것으로 나타났다[30]. 약제 투여는 10 mg bid에서 시작하여 사혈 없이 헤마토크리트를 45% 미만으로 유지하는 것을 목표로 증량하였다.

이 임상시험의 아쉬운 점은, 룩소니티닙이 환자들의 JAK-2 돌연변이 대립유전자의 양을 줄이는 것을 증명하기는 하였지만 혈전증 및 백혈병/골수섬유증 발생을 포함한 장기 생존율이 연구 목적에 포함되지 않아 질환의 자연경과를 관찰할 만큼 오랜 기간 동안 추적이 이루어지지 않았기 때문에 이 약제가 과연 질환의 경과를 바꿀 수 있는지는 알 수가 없다는 것이다. 일차 치료로서의 효능은 현재 표준 사용 중인 약제에 비해 우월할 것으로 추정되지만, 비교 임상연구가 없고 현재의

JAK 억제제의 가격이 비싸고 기존 표준 사용 중인 약제의 치료 목적에 부합하는 효능이 우수하기 때문에 JAK 억제제가 일차 선택으로 되기는 장기간 어려울 것으로 보인다.

결 론

진성적혈구증가증/진성혈소판증가증의 치료는 혈전증/출혈합병증 예방하는 것을 목표로 혈전증 위험도에 따라 선택하는 것이 추천된다. JAK 억제제가 골수섬유증에 상용화되고 있고 진성적혈구증가증에 2차적으로 사용시 효과는 기존 약제에 비해 좋고 JAK-2 돌연변이 대립유전자의 양을 줄인다고 하였지만 질병의 경과를 바꾼다는 증거는 아직 없기 때문에 JAK 억제제를 이용한 질병 경과를 제어하고자 하는 노력은 아직은 현실적이지 않다. 향후 질환에 대한 질환특이적 병태생리가 더 밝혀지고 이를 표적으로 하는 약제를 이용한 충분한 임상시험 결과로 혈전/출혈합병증뿐 아니라 백혈병/골수섬유증 진화 억제에도 효과가 입증되어 진다면 이러한 표적 치료제들의 사용이 제한된 환자에서 현실화되는 것을 기대할 수 있을 것이다.

중심 단어: 진성적혈구증가증; 진성혈소판증가증; 치료; 야누스 키나아제

REFERENCES

1. Geyer HL, Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? *Blood* 2014;124:3529-3537.
2. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013;27:1874-1881.
3. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol* 2011;29:3179-3184.
4. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* 2014;124:2507-2513.
5. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2015;90:162-173.
6. Silverstein A, Gilbert H, Wasserman LR. Neurologic complications of polycythemia. *Ann Intern Med* 1962;57:909-916.

7. 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.
8. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol* 1997;34:17-23.
9. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood* 2007;109:2446-2452.
10. Gangat N, Strand J, Li CY, Wu W, Pardanani A, Tefferi A. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol* 2007;138:354-358.
11. Hernández-Boluda JC, Gómez M. Target hematologic values in the management of essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol* 2015;94:4-11.
12. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010;116:1205-1210.
13. van Genderen PJ, Mulder PG, Waleboer M, van de Moesdijk D, Michiels JJ. Prevention and treatment of thrombotic complications in essential thrombocythaemia: efficacy and safety of aspirin. *Br J Haematol* 1997;97:179-184.
14. 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.
15. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood* 2013;121:1720-1728.
16. Budde U, Scharf RE, Franke P, Hartmann-Budde K, Dent J, Ruggeri ZM. Elevated platelet count as a cause of abnormal von Willebrand factor multimer distribution in plasma. *Blood* 1993;82:1749-1757.
17. Tefferi A, Smock KJ, Divgi AB. Polycythemia vera-associated acquired von Willebrand syndrome despite near-normal platelet count. *Am J Hematol* 2010;85:545.
18. Tefferi A, Gangat N, Wolanskyj AP. Management of extreme thrombocytosis in otherwise low-risk essential thrombocythemia; does number matter? *Blood* 2006;108:2493-2494.
19. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood* 2005;105:2664-2670.
20. Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol* 2014;93:2037-2043.
21. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008;22:1990-1998.
22. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshour 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;27:5418-5424.
23. 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;112:3065-3072.
24. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients. *Am J Hematol* 2013;88:665-669.
25. Harrison AR, Littenberg G, Goldstein L, Kaplowitz N. Pruritus, cimetidine, and polycythemia. *N Engl J Med* 1979;300:433-434.
26. Jeanmougin M, Rain JD, Najean Y. Efficacy of photochemotherapy on severe pruritus in polycythemia vera. *Ann Hematol* 1996;73:91-93.
27. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia* 2007;21:1960-1963.
28. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011;29:573-582.
29. 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;120:513-520.
30. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med* 2015;372:426-435.