

Neoplasias mieloproliferativas: recomendaciones sobre el estudio de secuenciación masiva

Myeloproliferative neoplasms: recommendations for next-generation sequencing

M.^a Teresa Gómez-Casares^{1*}, Beatriz Bellosillo-Paricio², Adoración Blanco-Álvarez³, M.^a José Calasanz-Abinzano⁴, Gonzalo Carreño-Gómez-Tarragona⁵, Carlos García-Ballesteros⁶, Teresa González-Martínez⁷, Antonio Jiménez-Velasco⁸, M.^a José Larrayoz-Ilundáin⁴, Iván Martín-Castillo⁹, Sara Perlado-Marina¹⁰, Marta Pratcorona-Canela¹¹, Raúl Teruel-Montoya¹², Iria Vázquez-Urío⁴, Nerea Vega-García¹³, Eva Barragán-González¹⁴, Rosa Ayala-Díaz⁵, Carolina Martínez-Laperche¹⁵, M.^a Carmen Chillón-Santos^{16,17}, Ruth Stuckey¹ y Mónica López-Guerra^{17,18}

¹Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas; ²Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona; ³Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona; ⁴Laboratorio de Diagnóstico Genético de Enfermedades Hematológicas, CIMA LAB Diagnostics, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁵Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ⁶Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; ⁷Laboratorio de Citogenética, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga; ⁹Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia; ¹⁰Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ¹¹Servicio de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ¹²Laboratorio de Genética Clínica y Genómica, Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ¹³Laboratorio de Hematología, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona; ¹⁴Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid; ¹⁶Unidad de Biología Molecular/HLA, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; ¹⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC); ¹⁸Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Barcelona. España

Resumen

Introducción: La integración de tecnologías y conocimientos del laboratorio y la clínica es clave para un diagnóstico preciso de las neoplasias hematológicas. En la última década, la secuenciación masiva (NGS, next-generation sequencing) ha permitido caracterizar el perfil molecular de estas enfermedades, identificando mutaciones, variaciones en el número de copias y genes de fusión recurrentes. Este avance ha impulsado la actualización de las recomendaciones para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con neoplasias hematológicas. Las clasificaciones recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la International Consensus Classification (ICC) y la European LeukemiaNet (ELN) destacan la relevancia de los datos genéticos, incorporándolos en sus algoritmos diagnósticos y de estratificación del riesgo. En este contexto, la implementación de paneles dirigidos de NGS se recomienda por su capacidad para analizar múltiples alteraciones genéticas. **Objetivo:** Establecer recomendaciones consensuadas para la aplicación estandarizada de estudios de NGS en el diagnóstico molecular de las neoplasias mieloproliferativas, definiendo los genes y alteraciones más relevantes según la evidencia científica disponible. **Material y método:** El Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH), en colaboración con un panel multidisciplinar

*Correspondencia:

M.^a Teresa Gómez-Casares

E-mail: mgomcasf@gobiernodecanarias.org

Fecha de recepción: 29-01-2025

Fecha de aceptación: 03-09-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.25000003

Disponible en internet: 15-05-2026

Sangre. 2026;45(2):60-70

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de expertos, revisó la literatura científica reciente y las principales clasificaciones internacionales (WHO, ICC, ELN). A partir de esta revisión, se elaboró un consenso estructurado mediante reuniones de discusión y validación por pares. **Resultados:** Se recogen los genes de interés según su relevancia clínica y evidencia científica. **Conclusiones:** Esta guía busca orientar a los profesionales sobre el uso de paneles dirigidos de NGS en las neoplasias mieloproliferativas.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica. Neoplasias mieloproliferativas. Mielofibrosis. Secuenciación masiva. Guías de consenso.

Abstract

Introduction: The integration of laboratory and clinical technologies and knowledge is key to an accurate diagnosis of hematologic neoplasms. Over the past decade, next-generation sequencing (NGS) has enabled the molecular characterization of these diseases, identifying mutations, copy number variations, and recurrent fusion genes. This advancement has driven the update of recommendations for the diagnosis and management of patients with hematologic neoplasms. Recent classifications by the World Health Organization (WHO), the International Consensus Classification (ICC), and the European LeukemiaNet (ELN) highlight the relevance of genetic data, incorporating them into their diagnostic and risk stratification algorithms. In this context, the implementation of targeted NGS panels is recommended for their ability to simultaneously analyze multiple genetic alterations. **Objective:** Establish consensus-based recommendations for the standardized application of NGS studies in the molecular diagnosis of myeloproliferative neoplasms, defining the most relevant genes and alterations according to the available scientific evidence. **Material and method:** The Molecular Biology in Hematology Group (GBMH), in collaboration with a multidisciplinary panel of experts, reviewed recent scientific literature and the main international classifications (WHO, ICC, ELN). Based on this review, a structured consensus was developed through discussion meetings and peer validation. **Results:** Genes of interest were compiled based on their clinical relevance and the scientific evidence. **Conclusions:** This guide aims to assist professionals in the use of targeted NGS panels in myeloproliferative neoplasms.

Keywords: Chronic myeloid leukemia. Myeloproliferative neoplasms. Myelofibrosis. Next generation sequencing. Consensus guidelines.

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas son un grupo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética caracterizadas por la proliferación de células maduras de una o varias líneas mieloides. Las NMP crónicas más relevantes en la práctica clínica son la leucemia mieloide crónica (LMC) y las NMP Filadelfia (Ph) negativas clásicas, que comprenden la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP). Otras enfermedades menos frecuentes, pero también reconocidas por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la International Consensus Classification (ICC), son la leucemia neutrofílica crónica (LNC), la leucemia eosinofílica crónica (LEC) y la NMP sin otra especificación (NMP-NOS), según la OMS, y la NMP no clasificable, según la ICC^{1,2}.

Cabe destacar que algunas neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia asociadas a reordenamientos de genes tirosina cinasa (M/LN-eo) pueden presentarse clínicamente como una NMP crónica con eosinofilia persistente, mimetizando enfermedades como la LEC e incluso la NMP-NOS. Por ello, es fundamental considerarlas en

el diagnóstico diferencial, aunque no se incluyan formalmente dentro del grupo de NMP clásicas.

Diagnóstico molecular

La detección del gen de fusión *BCR::ABL1* (Ph positiva) es un criterio diagnóstico mayor en la LMC. Mientras, en lo referente a las NMP Ph negativas clásicas, la presencia de mutaciones en los genes *driver* *JAK2*, *CALR* y *MPL* es un criterio diagnóstico mayor en la MFP y la TE, igual que la detección de *JAK2* p.V617F o de mutaciones en el exón 12 de *JAK2* en la PV. Aunque la mutación *JAK2* p.V617F es característica de las NMP Ph negativas clásicas, es importante tener en cuenta que no es específica de estas neoplasias y también puede detectarse en pacientes con leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos o leucemia mielomonocítica crónica, e incluso en individuos sanos (aunque con frecuencia alélica baja)³⁻⁵. Adicionalmente a las mutaciones en *JAK2*, *CALR* o *MPL*, una gran parte de los pacientes presentan alteraciones en otros genes que también se hallan implicados en otras neoplasias mieloides y que contribuyen a la gran heterogeneidad biológica y clínica de estas enfermedades.

Estas mutaciones afectan a genes involucrados en la regulación epigenética (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*...), el empalme del ARNm (*U2AF1*, *SRSF2*, *SF3B1*...) o la reparación del ADN (*TP53*).

Aproximadamente entre un 5% y un 15% de las TE y las MFP no presentan mutaciones en los genes *driver* y se conocen como triple negativas. En ausencia de mutación en *JAK2*, *CALR* y *MPL*, la búsqueda de alguna mutación somática en otros genes (por ejemplo, *ASXL1*, *EZH2*, *TET2*, *SRSF2* o *SF3B1*) como marcador de clonalidad se incluye como criterio mayor del diagnóstico de MFP y como criterio menor para el diagnóstico de TE¹, así como en las recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN)⁶.

Por otra parte, la presencia de mutaciones activadoras en el gen *CSF3R* (principalmente T618I) es un criterio diagnóstico mayor en la LNC⁶. Otros genes que pueden estar afectados en la LNC son *SETBP1*, *SRSF2*, *U2AF1* y *ASXL1*^{7,8}.

A diferencia del resto de las NMP, en la LEC no hay una alteración molecular o citogenética recurrente. Sin embargo, el estudio genético puede ayudar para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que también pueden cursar con eosinofilia, dado que la detección de reordenamientos genéticos que involucran a los genes *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* y *ETV6* indicaría la presencia de una neoplasia mieloide/linfóide con eosinofilia (M/LN-eo), que puede simular clínicamente una NMP crónica, pero constituye una enfermedad distinta con implicaciones terapéuticas y pronósticas específicas. Por ejemplo, una M/LN-eo con la translocación t(9;12)(q34.1;p13.2)/*ETV6::ABL1* puede compartir características clínicas y de laboratorio con una LMC que se presenta con eosinofilia². Las mutaciones activadoras en *KIT* (por ejemplo, D816V y M541L) estarían presentes en algunos pacientes con eosinofilia asociada a mastocitosis sistémica.

A pesar de que la mastocitosis ya no se considera como un subgrupo de NMP, sino como una afección independiente¹, se tratará en estas recomendaciones de la guía. La detección de una mutación activadora en el codón 816 del gen *KIT* es un criterio diagnóstico menor para la mastocitosis sistémica y cutánea. Recientemente se han identificado en la mastocitosis mutaciones adicionales en los genes *TET2*, *ASXL1*, *SRSF2*, *RUNX1*, *CBL* y *NRAS*^{9,10}.

Neoplasia mieloproliferativa hereditaria

Está descrito que la probabilidad de desarrollo de una NMP es 5-7 veces mayor al tener un familiar de

primer grado afecto de NMP¹¹, aunque con frecuencia se desconoce la mutación causante. Se han identificado mutaciones germinales de *JAK2* y *MPL* en la trombocitosis y la trombocitopenia hereditaria, de *LNK* en la eritrocitosis familiar y de *CSF3R* en la neutrofilia hereditaria, que se pueden diferenciar de una NMP por ser enfermedades no clonales.

Método

En las NMP, en la práctica clínica se recomienda el análisis mediante secuenciación masiva (NGS, *next generation sequencing*) en los pacientes con alta sospecha de una NMP y que hayan resultado negativos en el cribado inicial de mutaciones *driver*. Tras la selección de los genes y la revisión de la literatura, las alteraciones genómicas de interés consensuadas por los expertos de NMP del Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH) para evaluar en estos casos se resumen en la **tabla 1**, que recoge las recomendaciones de detección de mutaciones referenciadas en función de su nivel de evidencia. Los genes obligatorios han sido seleccionados por su valor diagnóstico, pronóstico o terapéutico en los sistemas de clasificación y estratificación internacionales, y por consenso unánime del GBMH.

Se recomienda que en el diseño del panel de NGS se incluyan las regiones codificantes completas de los genes *driver* *JAK2* y *MPL* para la detección de mutaciones no canónicas. También puede ser de utilidad el análisis del gen *SH2B3/LNK* en caso de ser *JAK2* negativo con sospecha de PV, y de los exones 4 y 10 del gen *MPL* si se sospecha una TE. El estudio de NGS también puede proporcionar información de utilidad en aquellos casos de TE y PV que muestren progresión a MFP y sean candidatos a trasplante, y en los que desarrollen una leucemia aguda. En relación con los pacientes con MFP candidatos a trasplante, se recomienda realizar un estudio de NGS en el momento del diagnóstico, así como la repetición del estudio ante la sospecha de progresión de la enfermedad. Respecto al estudio de NGS de genes *non-driver*, se recomienda incluir en el panel los genes indicados en la **tabla 1** (genes con valor pronóstico o potenciales dianas de tratamiento).

Para otras enfermedades menos frecuentes, como la LNC y la LEC, siempre que haya una sospecha clínica clara de NMP, se recomienda realizar el estudio de NGS en el momento del diagnóstico para poder filiar correctamente la patología. En cuanto a la mastocitosis, a pesar de que la NGS no es la técnica de elección

Tabla 1. Lista de genes recomendados para la detección de mutaciones por secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*); las variantes en estos genes pueden tener valor diagnóstico, pronóstico o terapéutico, orientar la selección de tratamientos dirigidos o predecir la respuesta o la resistencia a fármacos

Gen	Secuencia de referencia	Regiones de estudio	Valor clínico			
			Diagnóstico	Pronóstico	Tratamiento	Predisposición hereditaria
Genes obligatorios						
ASXL1	NM_015338.6	Exón 13	X	X		
CALR	NM_004343.4	Exón 9	X	X		
CBL	NM_005188.4	Exones 8, 9	X	X		
CSF3R	NM_000760.4	Exones 14-17	X		X	
DNMT3A	NM_022552.5	Región codificante completa	X	X		
EZH2	NM_004456.5	Región codificante completa	X	X	X	
FLT3	NM_004119.3	Exones 14-17, 19-23				X
IDH1	NM_005896.4	Exón 4	X	X	X	
IDH2	NM_002168.4	Exón 4	X	X	X	
JAK2	NM_004972.4	Región codificante completa	X	X	X	X
KIT	NM_000222.3	Exones 2, 8-11, 13, 17	X	X	X	
MPL	NM_005373.3	Región codificante completa	X	X		X
PPM1D	NM_003620.4	Región codificante completa		X		
RUNX1	NM_001754.5	Región codificante completa	X	X		X
SETBP1	NM_015559.3	Exón 4	X	X		
SF3B1	NM_012433.4	Exones 13-16	X	X		
SH2B3/LNK	NM_005475.3	Región codificante completa	X	X		X
SRSF2	NM_001195427.2	Exón 1	X	X		
TET2	NM_001127208.3	Región codificante completa	X			
TP53	NM_000546.6	Región codificante completa	X	X		X
U2AF1	NM_006758.3	Exones 2, 6, 7	X	X		
ZRSR2	NM_005089.4	Región codificante completa	X	X		
Genes recomendados						
BCOR	NM_001123385.2	Región codificante completa	X	X		
CUX1	NM_181552.4	Región codificante completa	X	X		
GNAS	NM_000516.7	Región codificante completa	X	X		
KRAS	NM_004985.5	Región codificante completa	X	X	X	
NFE2	NM_001136023.3	Región codificante completa		X		
NRAS	NM_002524.5	Exones 2-6	X	X	X	
PHF6	NM_001015877.2	Región codificante completa	X	X		
STAG2	NM_001042750.2	Región codificante completa	X	X		

para realizar el cribado inicial de la mutación de *KIT*, debido a la menor sensibilidad de los paneles frente a la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, en las formas agresivas sí se recomienda hacer un estudio mutacional mediante NGS por el valor pronóstico de otros genes, asegurando una población patológica mínima para permitir la detección de mutaciones adicionales¹². La muestra de partida para la preparación de librerías de NGS en las NMP será ADN tumoral extraído de sangre periférica total o de granulocitos purificados. Para detectar reordenamientos o genes de fusión, así como para cuantificar los niveles de expresión de determinadas dianas, la muestra de partida será por lo general ADNc, aunque ya existen en el mercado paneles que estudian los reordenamientos a partir de ADN genómico.

Uno de los principales desafíos que ha habido que superar en el estudio de las NMP mediante NGS ha sido la detección de las mutaciones de tipo-1/tipo-1 *like* de *CALR* (deleción de 52 pares de bases), ya que son deleciones muy largas que pueden dificultar su análisis, al ser la NGS una técnica que requiere la secuenciación generalmente de fragmentos cortos. En la actualidad, los paneles comerciales ya disponen de herramientas bioinformáticas de análisis validadas para la detección de estas alteraciones. Sin embargo, en caso de utilizar paneles *custom* se recomienda optimizar y validar la longitud de secuenciación necesaria para la detección de las variantes, y analizar «en bruto» estas variantes en un *software* como Integrative Genomics Viewer (IGV, Broad Institute, Cambridge, MA, USA) para su confirmación, así como su validación posterior mediante otras tecnologías (secuenciación Sanger, análisis de fragmentos, etc.).

A diferencia de la interpretación de variantes germinales, que se centra en la patogenicidad y la relación causal con enfermedades hereditarias, la evaluación de variantes somáticas debe orientarse hacia su impacto clínico, considerando su relevancia diagnóstica, pronóstica o terapéutica. Se recomienda seguir las guías conjuntas de la Association for Molecular Pathology (AMP), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el College of American Pathologists (CAP) de 2017, que proponen una clasificación en cuatro niveles (I-IV) basada en la evidencia clínica y experimental¹³. En general, solo deben considerarse clínicamente las variantes patogénicas o probablemente patogénicas (I-II), evitando decisiones clínicas basadas en variantes de significado incierto, aunque hay que tener en cuenta que estas pueden ser

reclasificadas con el tiempo y a medida que se acumulan más datos.

Esta evaluación debe apoyarse en múltiples fuentes, como herramientas bioinformáticas (Franklin, Varsome, ClinVar, COSMIC, etc.), guías o recomendaciones específicas para NMP, bases de datos poblacionales (como gnomAD) o bases de datos específicas por gen.

En las NMP pueden anotarse algunos polimorfismos presentes principalmente en los genes *JAK2* y *MPL*, ya que existen diversos trabajos que muestran su potencial asociación con los parámetros clínicos de los pacientes. Sin embargo, la evidencia todavía es muy limitada y solo deberían anotarse con un fin puramente informativo^{14,15}.

Estudio de mutaciones en el dominio cinasa de *BCR::ABL1* mediante NGS

El estudio de mutaciones de *BCR::ABL1* mediante NGS está indicado en pacientes con LMC y leucemia linfoblástica aguda Ph positiva que no presentan respuesta óptima al tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa *ABL1*¹⁶. La NGS se debe realizar exclusivamente sobre el fragmento de *ABL1* unido a *BCR*, por lo que tras sintetizar ADNc se debe realizar una primera reacción en cadena de la polimerasa con un cebador directo sobre *BCR* y un cebador reverso sobre *ABL1*. Esta primera parte es fundamental para que puedan ser detectadas las mutaciones de *ABL1* en muestras con un nivel bajo de *BCR::ABL1*. Tras este paso, el resto de la metodología será similar a la descrita para otros genes o paneles de genes. En el caso de *ABL1*, se crearán amplicones que incluyan los exones donde se encuentran las mutaciones con relevancia clínica (exones 4 a 9 de *ABL1*)¹⁷.

Utilidad clínica

El estudio mediante NGS aporta información de mutaciones incorporadas en los últimos modelos pronósticos de pacientes con NMP y es muy útil para establecer la clonalidad en el caso de los pacientes con una NMP triple negativa. En este sentido, un tercio de los pacientes con NMP presenta al menos una mutación somática adicional en otros genes (subiendo al 50-60% de los pacientes con mielofibrosis) que puede modular el fenotipo de la enfermedad y, por tanto, tener un cierto impacto pronóstico, en términos de progresión de la enfermedad a MF o leucemia, o incluso en cuanto a complicaciones adversas como son los eventos trombóticos¹⁸⁻²² (Tabla 2 y Tabla Suplementaria 1).

Tabla 2. Impacto clínico de las mutaciones en los genes que se recomienda estudiar por secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*)

Gen	Tipo de mutación	Frecuencia (%)			Impacto clínico		
		PV	TE	MF	PV	TE	MF
JAK2	V617F Activante	95-97	50-60	50-60	Riesgo de trombosis, transformación a MF/LMA y menor SG		Pronóstico intermedio; mayor riesgo de trombosis que los pacientes <i>CALR</i> (+)
	Exón 12 Activantes	1-3	0	0	Mayor riesgo de trombosis, transformación a MF/LMA y menor SG		
CALR	Exón 9 <i>Indels</i> Activantes	Infrecuente	15-30	23-35		Menor riesgo de trombosis que los pacientes <i>JAK2</i> (-)	Menor riesgo de trombosis y mejor supervivencia que los pacientes <i>JAK2</i> (+) o triple negativos. Mejor SG que los pacientes <i>CALR</i> de tipo 2/tipo 2- <i>like</i> (+) y <i>JAK2</i>
MPL	S505N W515L/K Activantes	Infrecuente	3-5	5-10			Pronóstico intermedio y mayor riesgo de trombosis que los pacientes con mutación en <i>CALR</i>
SH2B3	CDS Inactivantes	1	3-6	3-6		Menor SG	
CBL	Exones 8, 9	Infrecuente		5-10			Menor SG tras TPH alogénico
KRAS/ NRAS	Activantes	Infrecuente		6			Menor SG
PTPN11	Activantes	Infrecuente		5-10	Transformación fibrótica, leucémica y menor SG		
GNAS	Exones 8, 9 R201, Q227	Infrecuente		5-10	Transformación fibrótica, leucémica y menor SG		
TET2	CDS Inactivantes	10-20	10-15	10-20	No concluyente		
IDH1/ IDH2	IDH1-R132 IDH2-R140-R172	Infrecuente		3-6	Menor SG <i>IDH2</i> transformación leucémica	<i>IDH2</i> : menor SG	Menor SLP a leucemia Menor SLP tras TPH
DNMT3A	CDS Inactivantes	1-5	1-5	5-15	Valor pronóstico por determinar	Valor pronóstico por determinar	Valor pronóstico por determinar Menor SG tras TPH alogénico
ASXL1	Exón 13 Inactivantes	2-5	2-5	13-25	Menor SG Transformación a MF		Menor SG, menor SLP a leucemia y menor SLP tras TPH
EZH2	CDS Inactivantes	1-3	1	5-10		Menor SG Transformación leucémica	Menor SG

(Continúa)

Tabla 2. Impacto clínico de las mutaciones en los genes que se recomienda estudiar por secuenciación masiva (NGS, *next-generation sequencing*) (continuación)

Gen	Tipo de mutación	Frecuencia (%)			Impacto clínico		
		PV	TE	MF	PV	TE	MF
<i>SF3B166</i>	Exones 13-16 Inactivantes	Infrecuente	3	4-7		Menor SG Transformación a MF	
<i>SRSF2</i>	Exón 1 (P95) Inactivantes	Infrecuente	Infrecuente	9-17	Menor SG	Menor SG	Menor SG y menor SLP a leucemia
<i>U2AF1</i>	Q157 Inactivantes	Infrecuente	Infrecuente	15		Menor SG Transformación a MF	Menor SG que los pacientes con <i>U2AF1-S34/WT</i> Menor SG tras TPH alogénico
<i>ZRSR2</i>	CDS Inactivantes	Infrecuente	3	5-10	Transformación fibrótica y leucémica, y menor SG		
<i>RUNX1</i>	CDS Inactivantes	3-5	3-5	5	Menor SG Transformación leucémica		
<i>NFE2</i>	CDS Inactivantes	2	Infrecuente	2-3	Asociado a <i>JAK2</i> homocigótico, PV y fibrosis		
<i>PHF6</i>	CDS Inactivantes	Infrecuente			Transformación fibrótica y leucémica, y menor SG		
<i>CUX1</i>	CDS Inactivantes	Infrecuente			Transformación fibrótica y leucémica, y menor SG		
<i>BCOR</i>	CDS Inactivantes	Infrecuente			Transformación fibrótica y leucémica, y menor SG		
<i>TP53</i>	Exones 2-11 Inactivantes	1	1	< 5		Menores SLP y SG	Transformación leucémica
<i>PPM1D</i>	Exón 6	2			Resistencia a quimioterapia		
<i>STAG2</i>	Inactivantes	Infrecuente			Transformación fibrótica y leucémica, y menor SG		

CDS: *coding sequence*; LMA: leucemia mieloide aguda; MF: mielofibrosis; PV: policitemia vera; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TE: trombocitemia esencial; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Recientemente se ha propuesto una clasificación molecular de las NMP con capacidad para predecir la evolución clínica y el riesgo de transformación a leucemia, estableciendo ocho grupos genómicos:

- 1) NMP con pérdida de función en *TP53*/aneuploidía (mutación *TP53*, del17p o pérdida del cromosoma 5, -5/5q-), que se asocia con peor pronóstico, alto riesgo de transformación a leucemia aguda y muerte precoz.
- 2) NMP con mutación en cromatina/*splicing* (con una o más mutaciones en *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *PHF6*, *CUX1*, *ZRSR2*, *SRSF2*, *U2AF1*, *KRAS*, *NRAS*, *GNAS*, *CBL*, *RUNX1*, *STAG2* y *BCOR*), que presenta mayor riesgo de transformación a mielofibrosis y supervivencia sin eventos más corta.
- 3) NMP con mutaciones en *CALR*/20q, que no presenta diferencias significativas en cuanto al pronóstico.
- 4) NMP con mutaciones en *MPL*, que tiene mayor riesgo de transformación a leucemia.
- 5) NMP con *JAK2* p.V617F en homocigosis, con concurrencia de mutaciones en *NFE2*, que presenta mayor riesgo de transformación a mielofibrosis tras PV.
- 6) NMP con la mutación de *JAK2* p.V617F en heterocigosis; fue el grupo de referencia.
- 7) Pacientes triple negativos, principalmente con TE de buen pronóstico, en los que la progresión a leucemia o mielofibrosis es rara.
- 8) NMP con otra mutación conductora, sin ninguna de las alteraciones previamente descritas; sí pueden presentar mutaciones en *TET2*, *DNMT3A* y *KIT*²⁰.

Mielofibrosis

La presencia de mutaciones en *CALR* se asocia a mejor supervivencia global, en comparación con las mutaciones de *JAK2* p.V617F o *MPL*²³. Los pacientes con *CALR* (+)/*ASXL1* (-) tienen mayor supervivencia (10,4 años) que los pacientes con *CALR* (-)/*ASXL1* (+) (2,3 años) o con *CALR* (+)/*ASXL1* (+) y *CALR* (-)/*ASXL1* (-) con una supervivencia intermedia (5,8 años). La ausencia de mutaciones en los genes *drivers* se asocia a menor supervivencia libre de progresión a leucemia y peor pronóstico en los pacientes con mielofibrosis^{15,24}. Las mutaciones en *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* o *TP53*, entre otras, se han identificado como marcadores de alto riesgo²⁵⁻²⁹. Además, las mutaciones en *U2AF1* y *RAS* también se han asociado a un peor pronóstico general^{20,30-33}. En el caso de los genes de la vía RAS, su estudio es recomendable porque puede aportar información relevante para el diagnóstico diferencial con neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (como la leucemia mielomonocítica crónica o la LMC atípica) de la MFP triple negativa.

En cuanto a las escalas pronósticas para mielofibrosis, se dispone de las siguientes:

- DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*), que no incluye datos citogenéticos (https://qxmd.com/calculate/calculator_187/dipssprognosis-in-myelofibrosis).
- DIPSS-plus, que incorpora el cariotipo, pero no datos moleculares (https://qxmd.com/calculate/calculator_315/dipss-plus-score-for-prognosis-in-myelofibrosis).
- MIPPS (*Mutation-Enhanced International Prognostic Score System*)-70, para pacientes con MFP ≤ 70 años de edad, que incluye la presencia de variantes en los genes *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *IDH1* e *IDH2* como de alto riesgo molecular.
- MIPPS-70+ versión 2.0, que añade la variante en *U2AF1* p.Q157 (<http://www.mipss70score.it/>).

Se estima que más de 40% de los pacientes con mielofibrosis presentan por lo menos una variante de alto riesgo molecular^{25,28}. Además, la presencia de dos o más variantes de alto riesgo molecular es un factor de riesgo adverso, debido a su asociación con una supervivencia global y una supervivencia libre de leucemia más cortas. Recientemente se ha desarrollado el modelo AIPSS-MF (*Artificial Intelligence Prognostic Scoring System for Myelofibrosis*), basado en datos del registro español de mielofibrosis, que integra variables clínicas junto con información molecular obtenida por NGS y la frecuencia alélica (VAF). En una versión mejorada

(AIPSS-MF molecular: <https://molecular-aipss-mf.prod.gemfin-env.gemfin.click/>) se ha demostrado una mayor capacidad discriminativa para predecir la transformación leucémica y una superioridad frente a MIPSS³⁴. Para la estratificación de acuerdo con el riesgo en las mielofibrosis secundarias, el modelo MYSEC-PM (*Myelofibrosis Secondary to Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Prognostic Model*) tiene en cuenta la ausencia de la variante tipo 1 en *CALR*.

Cabe señalar que el impacto adverso en la mielofibrosis de las mutaciones en *ASXL1* ha sido cuestionado recientemente, en especial a baja VAF^{35,36}. Hasta la fecha, no se contemplan mutaciones en *TP53* en ninguno de los modelos pronósticos para mielofibrosis. Sin embargo, hay evidencia fuerte sobre su asociación con una supervivencia global más corta y un menor tiempo libre de leucemia. Además, las mutaciones *TP53 multi-hit*, es decir, la presencia de múltiples alteraciones en el gen *TP53* (que pueden incluir múltiples mutaciones del gen, combinación de una mutación con delección o pérdida de heterocigosidad en la región 17p, o una mutación con una VAF > 50%), es de peor pronóstico³⁷.

Policitemia vera

Las mutaciones en *JAK2*, tanto la V617F como las mutaciones en el exón 12, están asociadas a tasas similares de trombosis, transformación a mielofibrosis y transformación a leucemia^{38,39}.

Un estudio del Grupo Español de NMP demostró que los pacientes con resistencia o intolerancia a la hidroxiurea con frecuencia presentan mutaciones en *TP53* o en genes cromatina/*splicing*⁴⁰. Con respecto a los modelos pronósticos para PV, el MIPSS-PV tiene en cuenta la presencia de variantes en el gen *SRSF2*.

El grupo de estudio francés ha desarrollado dos nuevos sistemas pronósticos específicos para eventos trombóticos en pacientes con NMP. La escala VETS (*Venous Thrombosis Score*) identifica como únicos factores de riesgo la carga mutacional de *JAK2* p.V617F > 50% y la historia de trombosis venosa. Por otro lado, la escala ARTS (*Arterial Thrombosis Score*) incorpora, además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, historia de trombosis arterial, etc.), el estado mutacional de *TET2* y *DNMT3A* como predictores independientes de trombosis arterial⁴¹.

Trombocitemia esencial

La presencia de mutaciones en *CALR* se asocia con menor riesgo de trombosis que la de variantes en

JAK2; sin embargo, no tiene ningún impacto en la supervivencia global ni en la transformación a mielofibrosis o a leucemia³⁹⁻⁴⁴. La presencia de mutaciones en *MPL* podría asociarse a mayor riesgo de transformación a mielofibrosis^{40,43}. Además, las mutaciones en *SH2B3*, *IDH2*, *U2AF1*, *SF3B1*, *EZH2* y *TP53* se asociaron con menores supervivencia global y supervivencia libre de mielofibrosis, y un estudio reciente ha demostrado una alta frecuencia de mutaciones en *TP53* en los pacientes con TE resistente a la hidroxiurea⁴⁵. Para el pronóstico de la TE, el sistema MIPSS-ET tiene en cuenta la presencia de variantes en los genes *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1* y *TP53*.

Leucemia neutrofílica crónica

La LNC es una NMP poco frecuente reconocida por la OMS y la ICC. La presencia de mutaciones impulsoras en *CSF3R* constituye la firma genética diagnóstica de la LNC, siendo la mutación T618I la más característica, aunque pueden encontrarse otras mutaciones activadoras. Sin embargo, la ausencia de una mutación en *CSF3R* no excluye la posibilidad de LNC. En la mayoría de los casos también se observan mutaciones adicionales, como en *SETBP1*, *ASXL1*, *SRSF2*, así como en genes relacionados con la señalización celular². Se ha publicado recientemente la actualización de las recomendaciones para el diagnóstico y el pronóstico de esta enfermedad⁴⁶.

Leucemia mieloide crónica

Para establecer el riesgo del paciente con LMC en el momento del diagnóstico se dispone de las recomendaciones del grupo de la ELN de 2020, siguiendo la nueva escala EUTOS¹⁶. La NGS no es necesaria para establecer el diagnóstico de LMC, y actualmente la ELN no recomienda su uso en la práctica clínica, dado que sus resultados no modifican el manejo terapéutico.

Sin embargo, en torno al 30% de los pacientes en fase crónica presentan variantes adicionales. El gen más frecuentemente mutado es *ASXL1*, pero también son comunes las mutaciones en *RUNX1*, *BCOR*, *TET2*, *DNMT3A*, *TP53* e *IKZF1* (las deleciones en este último se asocian con un fenotipo linfocítico), y la incidencia de mutaciones aumenta en las fases avanzadas de la enfermedad¹⁶.

Mastocitosis

La detección de una mutación activadora en el codón 816 del gen *KIT* es un criterio diagnóstico menor para

las mastocitosis sistémica y cutánea⁴⁷. La carga alélica de esta mutación es generalmente más alta en las formas más agresivas de mastocitosis sistémica, ya que además de en los mastocitos también se detecta en otras células hematopoyéticas⁴⁸.

Terapias dirigidas

En el caso de la LMC, se han aprobado seis inhibidores de la tirosina cinasa ABL1 dirigidos¹⁶. Sin embargo, existen pocos tratamientos con diana dirigida para las NMP. El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de *JAK1/2* que ha demostrado eficacia en la mielofibrosis y la PV. La carga alélica de *JAK2* p.V617F disminuye con el tratamiento con ruxolitinib, aunque no se asocia a mejor respuesta clínica^{49,50}. Por otro lado, el interferón pegilado ha mostrado capacidad de reducir la carga de la mutación *driver* en pacientes con PV y TE.

Están en marcha diversos ensayos clínicos con terapias dirigidas y combinaciones, en especial en pacientes con mielofibrosis. Aún está por determinar cuáles son los factores moleculares que predicen la respuesta a los inhibidores de *JAK* y a otros tratamientos dirigidos. Sin embargo, ya se han asociado algunas variantes con resistencia al ruxolitinib, como mutaciones en la vía *RAS* y en *CBL*⁵¹, mientras que las mutaciones en *DNMT3A* se han relacionado con una menor respuesta al interferón pegilado⁵².

Los estudios futuros deberán establecer la eficacia del tratamiento en función del perfil mutacional, lo que permitirá una estratificación molecular más precisa y una selección terapéutica más personalizada.

Agradecimientos

A la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, por su apoyo en la publicación de estas guías.

Financiamiento

Longwood Diagnostics apoyó la producción de las guías.

Conflicto de intereses

M.T. Gómez-Casares recibió honorarios por su participación como ponente, consultora o asesora de Novartis, Roche, GSK, Pfizer y BMS, así como subvenciones para investigación de Novartis, Astellas e Incyte. B. Bellosillo-Paricio recibió honorarios por su

participación como ponente, consultora o asesora de AstraZeneca, Janssen, Merck-Serono, Novartis, Roche, Thermo Fisher, Pfizer y BMS, así como subvenciones para investigación de Astra-Zeneca, Thermo Fisher, Roche Diagnostics y Roche Farma. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/SANGRE.25000003. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

- Khouri JD, Solary E, Abal O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140:1200-28.
- Jelinek J, Oki Y, Gharibyan V, Bueso-Ramos C, Pichal JT, Verstovsek S, et al. JAK2 mutation 1849G>T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood*. 2005;106:3370-3.
- Levine RL, Loriaux M, Huntly BJ, Loh ML, Beran M, Stoffregen E, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2005;106:3377-9.
- Sidon P, El Housni H, Dessars B, Heimann P. The JAK2V617F mutation is detectable at very low level in peripheral blood of healthy donors. *Leukemia*. 2006;20:1622.
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32:1057-69.
- Meggendorfer M, Haferlach T, Alpermann T, Jeromin S, Haferlach C, Kern W, et al. Specific molecular mutation patterns delineate chronic neutrophilic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99:e244-6.
- Dao KH, Tyner JW. What's different about atypical CML and chronic neutrophilic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:264-71. Erratum in: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:717.
- Pardanani A, Lasho T, Elala Y, Wassie E, Finke C, Reichard KK, et al. Next-generation sequencing in systemic mastocytosis: derivation of a mutation-augmented clinical prognostic model for survival. *Am J Hematol*. 2016;91:888-93.
- Schwaab J, Schnittger S, Sotlar K, Walz C, Fabarius A, Pfirrmann M, et al. Comprehensive mutational profiling in advanced systemic mastocytosis. *Blood*. 2013;122:2460-6.
- Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24,577 first-degree relatives of 11,039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood*. 2008;112:2199-204.
- Valent P, Akin C, Hartmann K, Alvarez-Twose I, Brockow K, Hermine O, et al. Updated diagnostic criteria and classification of mast cell disorders: a consensus proposal. *Hemasphere*. 2021;5:e646.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*. 2017;19:4-23.
- Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, Leroy E, Rumi E, Chachoua I, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2016;127:325-32.
- Acha P, Xandri M, Fuster-Tormo F, Palomo L, Xicoy B, Cabezon M, et al. Diagnostic and prognostic contribution of targeted NGS in patients with triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2019;94:E264-7.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966-84.
- Soverini S, De Benedittis C, Machova Polakova K, Brouckova A, Horner D, Iacono M, et al. Unraveling the complexity of tyrosine kinase inhibitor-resistant populations by ultra-deep sequencing of the BCR-ABL kinase domain. *Blood*. 2013;122:1634-48.
- Nangalia J, Green TR. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:287-96.
- Rampal R, Ahn J, Abdel-Wahab O, Nahas M, Wang K, Lipson D, et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E5401-10.
- Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrell R, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2018;379:1416-30.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369:2391-405.
- Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Patnaik M, Hanson CA, Ketterling RP, et al. SRSF2 mutations with IDH mutations and independent association with inferior overall and leukemia-free survival. *Blood*. 2012;120:4168-71.
- Rumi E, Pietra D, Pascutto C, Guglielmelli P, Martínez-Trillos A, Casertti I, et al.; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014;124:1062-9.
- Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Ketterling R, Hanson CH, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014;28:1472-7.
- Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27:1861-9.
- Guglielmelli P, Biamonte F, Score J, Hidalgo-Curtis C, Cervantes F, Maffioli M, et al. EZH2 mutational status predicts poor survival in myelofibrosis. *Blood*. 2011;118:5227-34.
- Tefferi A, Jimma T, Sulai NH, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, et al. IDH mutations in primary myelofibrosis predict leukemic transformation and shortened survival: clinical evidence for leukemogenic collaboration with JAK2V617F. *Leukemia*. 2012;26:475-80.
- Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia*. 2014;28:1804-10.
- Vallapureddy RR, Mudireddy M, Penna D, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, et al. Leukemic transformation among 1306 patients with primary myelofibrosis: risk factors and development of a predictive model. *Blood Cancer J*. 2019;9:12.
- Santos FPS, Getta B, Masarova L, Famulare C, Schulman J, Datogua TS, et al. Prognostic impact of RAS-pathway mutations in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2020;34:799-810.
- Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123:2220-8.
- Tefferi A, Finke CM, Lasho TL, Hanson CA, Ketterling RP, Gangat N, et al. U2AF1 mutation types in primary myelofibrosis: phenotypic and prognostic distinctions. *Leukemia*. 2018;32:2274-8.

33. Rotunno G, Pacilli A, Artusi V, Rumi E, Maffioli M, Delaini F, et al. Epidemiology and clinical relevance of mutations in postpolycythemia vera and postessential thrombocythemia myelofibrosis: a study on 359 patients of the AGIMM group. *Am J Hematol*. 2016;91:681-6.
34. Mosquera-Orgueira A, Arellano-Rodrigo E, Garrote M, Martín I, Pérez-Encinas M, Gómez-Casares MT, et al. Integrating AIPSS-MF and molecular predictors: a comparative analysis of prognostic models for myelofibrosis. *Hemasphere*. 2024;8:e60.
35. Luque Paz D, Riou J, Verger E, Cassinat B, Chauveau A, Ianotto JC, et al. Genomic analysis of primary and secondary myelofibrosis redefines the prognostic impact of ASXL1 mutations: a FIM study. *Blood Adv*. 2021;5:1442-51.
36. Hernández-Sánchez A, Villaverde-Ramiro A, Arellano-Rodrigo E, Garrote M, Martín I, Mosquera-Orgueira A, et al. The prognostic impact of non-driver gene mutations and variant allele frequency in primary myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2024;99:755-8.
37. Fathima S, Abdelmagid M, Alsugair A, Begna KH, Al-Kali A, Mangaonkar AA, et al. Multihit TP53 mutations in myeloproliferative neoplasms and acute myeloid leukemia: comparative analysis of survival and risk factors in 142 informative cases. *Am J Hematol*. 2025;100:1010-8.
38. Tefferi A, Lavu S, Mudireddy M, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, et al. JAK2 exon 12 mutated polycythemia vera: Mayo-Careggi MPN Alliance study of 33 consecutive cases and comparison with JAK2V617F mutated disease. *Am J Hematol*. 2018;93:E93-6.
39. Elala YC, Lasho TL, Gangat N, Finke C, Barraco D, Haider M, et al. CALReticulin variant stratified driver mutational status and prognosis in essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2016;91:503-6.
40. Álvarez-Larrán A, Senín A, Fernández-Rodríguez C, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Gómez M, et al. Impact of genotype on leukaemic transformation in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br J Haematol*. 2017;178:764-71.
41. Pasquer H, Daltro de Oliveira R, Vasseur L, Soret-Dulphy J, Maslah N, Zhao LP, et al. Distinct clinico-molecular arterial and venous thrombosis scores for myeloproliferative neoplasms risk stratification. *Leukemia*. 2024;38:326-39.
42. Finazzi G, Carobbio A, Guglielmelli P, Cavalloni C, Salmoiraghi S, Vannucchi AM, et al. CALReticulin mutation does not modify the IPSET score for predicting the risk of thrombosis among 1150 patients with essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;124:2611-2.
43. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, Pacilli A, Pancrazzi A, Pieri L, et al.; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Impact of CALReticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;123:1552-5.
44. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, Klampfl T, Harutyunyan AS, Milosevic JD, et al.; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544-51.
45. O'Sullivan JM, Hamblin A, Yap C, Fox S, Boucher R, Panchal A, et al. The poor outcome in high molecular risk, hydroxycarbamide-resistant/intolerant ET is not ameliorated by ruxolitinib. *Blood*. 2019;134:2107-11.
46. Szuber N, Elliott M, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2022 update on diagnosis, genomic landscape, prognosis, and management. *Am J Hematol*. 2022;97:491-505.
47. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*. 2017;129:1420-7.
48. García-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sánchez ML, Núñez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006;108:2366-72.
49. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, Artusi V, Artuso L, Bernardis I, et al.; COMFORT-II Investigators; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative (AGIMM) Investigators. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. *Blood*. 2014;123:2157-60.
50. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372:426-35.
51. Coltro G, Rotunno G, Mannelli L, Mannarelli C, Fiaccabrino S, Romagnoli S, et al. RAS/CBL mutations predict resistance to JAK inhibitors in myelofibrosis and are associated with poor prognostic features. *Blood Adv*. 2020;4:3677-87.
52. Knudsen TA, Skov V, Stevenson K, Werner L, Duke W, Laurore C, et al. Genomic profiling of a randomized trial of interferon- α vs hydroxyurea in MPN reveals mutation-specific responses. *Blood Adv*. 2022;6:2107-19.