

Neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR-ABL negativas, manifestación clínica y evolución. Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires

Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms, clinical manifestation and outcome. Experience at Hospital Italiano de Buenos Aires.

Aguilar Vera R., Bendek G., Barzallo M., Schutz N., Brulc E., Perusini M,
Kohan D., Valeo M., Nucifora E.

Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

aguilarvanesa13@gmail.com

Fecha recepción: 13/8/2020
Fecha aprobación: 21/8/2020

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA
2017-2019.



ARTICULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 n° 2: 20-28
Enero - Abril 2020

Palabras claves: mutación,

neoplasias mieloproliferativas crónicas,
trombosis,
transformación,
recategorización.

Keywords: mutation,

myeloproliferative neoplasms,
thrombosis,
transformation,
recategorization.

Resumen

Las neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas son un grupo heterogéneo de trastornos hematopoyéticos clonales caracterizados por la sobreproducción de células hematopoyéticas diferenciadas. Incluye policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MFP) y mielofibrosis primaria prefibrótica (MFPre).

La clasificación de la OMS 2001-2008 fue revisada en el año 2016 agregando hallazgos moleculares específicos con un impacto en el diagnóstico y el tratamiento. Integra criterios clínicos, moleculares y patológicos y mantiene un papel central para el examen morfológico fino de la médula ósea.

Con la finalidad de comprender mejor esta entidad y de contar con datos poblacionales propios, se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el Hospital

Italiano de Buenos Aires que incluye 264 pacientes con diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa crónica Phi negativa entre enero 2004 y diciembre 2017 y se realizó la revisión anatomopatológica de 64 pacientes con diagnóstico de trombocitemia esencial previo al 2016 (utilizando los criterios de la nueva clasificación de la OMS).

El análisis demostró que las características de nuestra población son similares a las reportadas en la bibliografía, con tasas de supervivencia global y de transformación similares en la población global. En cuanto a la revisión de la patología de la médula ósea, el diagnóstico de TE fue confirmado en el 56% de los pacientes. En los pacientes que recategorizaron a mielofibrosis primaria en estadio prefibrótico (44%) se encontró un porcentaje mayor de fibrosis medular y de esplenomegalia al diagnóstico.

Abstract

BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms (MPNs) are a heterogeneous group of clonal hematopoietic disorders characterized by the overproduction of differentiated hematopoietic cells, including polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), primary myelofibrosis (PMF) and prefibrotic primary myelofibrosis (prePMF).

The WHO classification was revised in 2016 adding specific molecular findings with an impact on diagnosis and treatment. This integrates clinical, molecular and pathological criteria and provides a central role to morphological examination of the bone marrow (BM). It also discriminates between essential thrombocythemia (ET) and the prefibrotic phase of primary myelofibrosis (pre PMF).

In order to better understand this entity and to have its own population data, a retrospective cohort study was carried out at the Hospital Italiano de Buenos Aires, which included 264 patients with a diagnosis of Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms between January 2004 and December 2017 and a pathological review of 64 patients with a diagnosis of essential thrombocythemia prior to 2016 (using the criteria of the new WHO classification).

The analysis showed that the characteristics of our population are similar to those reported in the literature, with rates of global survival and transformation similar to the global population. Regarding the review of bone marrow pathology, the diagnosis of ET was confirmed in 56% of the patients. In patients who were reclassified to PMF prefibrotic stage (44%), a higher percentage of medullary fibrosis and splenomegaly was found at diagnosis.

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son un grupo heterogéneo de trastornos hematopoyéticos clonales caracterizados, en su fase crónica, por la sobreproducción de células hematopoyéticas diferenciadas⁽¹⁾.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce a las neoplasias mieloproliferativas (NMP) como una de varias malignidades mieloides.

Las "NMP BCR-ABL negativas" son una subcategoría de NMP que incluye policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (PMF) y recientemente se distingue mielofibrosis

primaria prefibrótica (MFPpre)⁽¹⁾.

Clínicamente comparten las características de hiper celularidad de la médula ósea, el aumento de la incidencia de trombosis o hemorragia y una mayor tasa de transformación a leucemia mieloide aguda⁽²⁾. La clasificación de la OMS 2001-2008 fue revisada en el año 2016 agregando hallazgos moleculares específicos, conocimientos más profundos para la comprensión de la patobiología de las NMP, con un impacto en el diagnóstico y el tratamiento⁽³⁾. Integra criterios clínicos, moleculares y patológicos, pero el examen morfológico fino de la médula ósea aún mantiene un papel central⁽⁴⁾.

Los eventos moleculares que caracterizan a las neoplasias mieloproliferativas son la mutación V617F en el gen *JAK2*, la mutación en el exón 10 del gen *MPL* (mayormente en el codón W515), la mutación en el exón 12 del gen *JAK2* y la mutación del exón 9 del gen calreticulina (*CALR*)⁽⁵⁾. Son mutaciones mutuamente excluyentes y se las denomina "conductores fenotípicos" (del inglés: "*phenotypic drivers*") por su participación en el fenotipo mieloproliferativo⁽⁶⁾.

La mutación en *JAK2*, que también es la más frecuente, involucra a Janus kinasa 2 localizada en el cromosoma 9p24. En los pacientes con PV se detecta en el 97% como mutaciones activadoras somáticas en el exón 14 (*JAK2* V617F)⁽²⁾.

JAK2 V617F también ocurre en TE y MFP, incluido MFPpre, con frecuencias mutacionales respectivas de 55% y 65%. Otras mutaciones en el gen *JAK2*, como son las del exón 12, parecen ser casi exclusivas de los casos de PV con negatividad para la V617F⁽⁸⁾.

La mutación en el exón 12 de *JAK2* (entre F533 y F547), que se encuentran en los pacientes con PV con mutación *JAK2* V617F negativa y que se caracteriza por una mielopoyesis predominantemente eritroide, su frecuencia en pacientes con PV es del 1 a 2%. En la práctica diaria, la ausencia de mutación *JAK2* hace poco probable el diagnóstico de PV.

La segunda mutación más frecuente en NMP involucra al gen *CALR* localizado en el cromosoma 19p13.2⁽⁷⁾. Se detectaron más de 50 tipos de mutaciones en *CALR*, pero las más frecuentes son la deleción de 52-bp (mutación tipo 1) y la inserción de 5-bp (tipo 2), encontradas en el 80% de todos los pacientes con mutación en *CALR*⁽⁹⁾.

La mutación en *CALR* está ausente, salvo reportes aislados, en PV. Su frecuencia está estimada en 20 a

25% en pacientes con diagnóstico de TE y MFP⁽¹⁰⁾. También puede encontrarse en pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo definida como anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociada a trombocitosis marcada⁽¹¹⁾.

La mutación en *MPL* (oncogén mieloproliferativo del virus de la leucemia, localizada en el cromosoma 1p34) ocurre en aproximadamente el 4% de los pacientes TE y el 8% de los pacientes con MFP. Es una mutación somática ubicada en el exón 10 del gen *MPL* y compromete principalmente al codón W515⁽¹²⁾. Aproximadamente el 10 a 15% de los pacientes con TE o MFP no tienen ninguna de las tres mutaciones líderes y se los denomina “triple negativos”⁽⁷⁾.

Las mutaciones en *JAK2/CALR/MPL* nos brindan importante información pronóstica en las NMP. Una alta carga alélica (mayor al 50%) de *JAK2 V617F* en PV está asociada a mayor transformación fibrótica y a la presencia de prurito. En TE y MFP, la mutación *JAK2 V617F* está asociada a mayor edad, niveles de hemoglobina más altos, leucocitosis y menor recuento de plaquetas y en TE a aumento del riesgo de trombosis con baja tasa de transformación a mielofibrosis. La supervivencia en pacientes con TE en los que se detecta la mutación *JAK2 V617F* es significativamente más corta que la de la población de control ajustada por sexo y edad, con estimaciones promedio de 20 años⁽⁷⁾.

Los pacientes con TE que presentan mutación en *CALR* son más jóvenes con recuentos de plaquetas más elevados y riesgo trombótico bajo. En MFP la presencia mutación *CALR* tipo 1 está asociada a una supervivencia mayor⁽⁷⁾.

Además, se detectan mutaciones en genes implicados en la señalización, regulación epigenética y procesamiento del ARN, que no se realizan de rutina pero dan pronóstico. No son específicos de las NMP, ya que también pueden encontrarse mutados en cualquier malignidad mielóide^(2,13). Un tercio de los pacientes con diagnóstico de NMP tienen estas mutaciones somáticas adicionales e identifican a los pacientes con mayor riesgo de muerte o de transformación leucémica⁽¹⁾.

La clasificación de la OMS 2016 distingue MFPpre de MFP manifiesta (fase fibrótica).

La fase inicial prefibrótica, que debe diferenciarse de la TE, presenta en el examen de la anatomía patológica una médula ósea hiper celular asociada a una mínima fibrosis reticulínica con un hemograma con

discreta leucocitosis o trombocitosis⁽¹⁹⁾.

La fase avanzada de la enfermedad o fase fibrótica tiene una reducción de la celularidad hematopoyética junto a la presencia de fibrosis reticulínica o colágena, y a menudo osteosclerosis, en la biopsia de médula ósea.

Los criterios están basados principalmente en la morfología de la médula ósea⁽³⁾.

El objetivo principal de este trabajo fue describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de NMP en nuestra institución y evaluar su evolución, en cuanto a transformación y supervivencia global.

Consideramos importante evaluar un subgrupo de pacientes diagnosticados con TE, identificando la proporción de los mismos que termina siendo reclasificados a MFPpre con los criterios de revisión de la OMS 2016 a través, principalmente, de los hallazgos morfológicos en la biopsia de médula ósea, que incluyen la evaluación de la trama reticulínica, la cual tendría implicancias pronósticas. Describimos características clínicas y moleculares, la presentación hematológica de los dos grupos y las diferentes supervivencias.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo en un hospital universitario de Buenos Aires que incluye a todos los pacientes mayores a 17 años con diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa crónica Phi negativo según los criterios de la OMS de ese momento histórico diagnosticados y seguidos en nuestro centro desde enero 2004 a diciembre 2017.

Los pacientes potenciales fueron seleccionados del registro institucional NMP.

Los datos clínicos se recopilaron a partir de registros médicos electrónicos en forma estandarizada.

Los pacientes fueron seguidos desde la fecha de diagnóstico hasta su muerte o pérdida de seguimiento.

Los criterios de exclusión fueron la ausencia de una muestra de médula ósea disponible para revisión y la ausencia de datos en la historia clínica electrónica.

El análisis de la histopatología fue realizado localmente por patólogos capacitados que evaluaron qué muestras se recategorizarían como pre PMF de acuerdo con los criterios de clasificación de la OMS de 2016.

Las comparaciones categóricas se realizaron usando el test chi-cuadrado, el exacto de Fischer's y regresión logística. Se realizó análisis de supervivencia con Kaplan Meier y se compararon mediante el Log-rank test (Mantel-Cox). Se utilizó el programa IBM SPSS versión 20, Chicago, Illinois.

Resultados

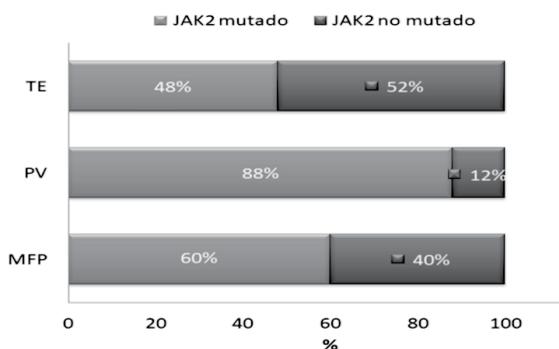
Se seleccionaron 360 pacientes con diagnóstico de NMP por biopsia de médula ósea, se incluyeron en el estudio 264 pacientes con diagnóstico de NMP BCR-ABL negativa. Las características basales se exponen en la tabla 1 de resultados.

Tabla 1. Características clínicas

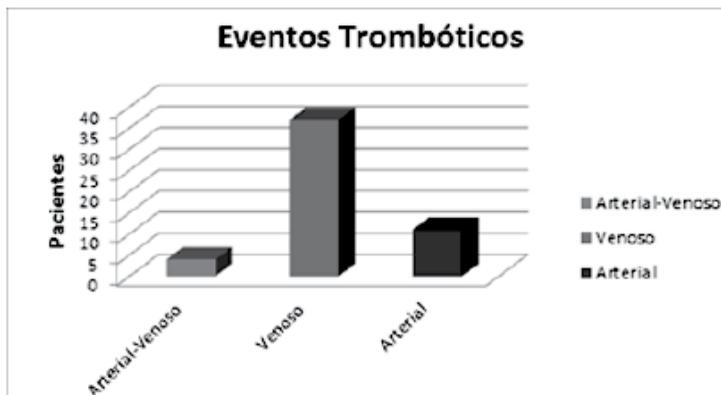
	Total NMP (264)	PV (67)	MF (84)	TE (113)
Mediana de edad en años (RIC)	69 (61-79)	68 (61-78)	71.5 (62-80)	68 (61-69)
Sexo, M/F (%)				
Masculino	123 (46.5%)	39 (58.2%)	48 (57.1%)	36 (31.9%)
Femenino	141 (53.4%)	28 (41.8%)	36 (42.9%)	77 (68.1%)
Mediana de Hb (RIC)	13.5 (12-16)	17(15-19)	11.5 (10-13)	14 (12-15)
Mediana de leucocitos mm3 (RIC)	10.230 (7.162-13.826)	11.050 (8.160-16.350)	11.929 (6.224-18.405)	9.370 (7.416-11.460)
Mediana de recuento plaquetario mm3 (RIC)	572.850 (260.550-778.625)	353.600 (217.800-586.000)	342.350 (158.150-619.800)	739.500 (611.800-927.300)
Mediana de LDH UI (RIC)	233 (180-365)	215 (174-294)	398 (241-730)	204 (167-266)
Esplenomegalia, n (%)	n=130 (49.2%)	n=42 (62%)	n=59(70,23%)	n=29 (25.7%)
Citogenético anormal (%)	27 (10.2%)	5 (7.4%)	13 (15.4%)	9 (7.9%)

Mutaciones somáticas.

ESTADO MUTACIONAL	NMP n= 194
JAK2	68% (n=132)
CALR1	22.22%(n=6)
CALR2	7.40%(n=2)
MPL	7.40%(n=2)
TRIPLE NEGATIVO	62.96%(n=17)



Eventos trombóticos.



El 53,4% de los pacientes fueron mujeres (n: 141), con una mediana de edad de 69 años (RIC 61-79), con un mínimo de 21 años y un máximo de 99 años. El 25,4% de los pacientes correspondieron a PV (n:67), un 42,8% TE (n: 113), el restante 31,8% a MFP (n: 84).

Se realizó estado mutacional en el 73,5% de los pacientes (194 casos), de los cuales en 132 se detectó la mutación *JAK2 V617F* (68%).

De los 62 pacientes con mutación *JAK2 V617F* negativa se solicitó el estudio de mutaciones en *CALR* y *MPL* en 27 pacientes, en 6 casos se encontró la mutación *CALR* tipo 1 (3 con diagnóstico de MFP y 3 casos con diagnóstico de TE), en 2 se detectó la mutación *CALR* tipo 2 (1 MFP y 1 TE). 2 pacientes presentaron mutaciones en *MPL* (1 MFP y 1 TE) y 17 pacientes fueron triple negativos.

En PV se detectó la mutación *JAK2 V617F* en 88% de los pacientes analizados, en TE y en MFP en el 60%.

En 52 pacientes presentaron eventos trombóticos (19,6%), 4 pacientes (1,5%) presentaron tanto evento arterial como venoso. De los 264 pacientes, 37 (13,9%) presentaron eventos venosos y 11 (4,1%) eventos arteriales. Los sitios de trombosis más frecuentes fueron para los eventos venosos en miembros inferiores seguido en un 34% por trombosis en sitios inusuales (7,2% trombosis suprahepática). De los eventos arteriales el accidente cerebrovascular y el infarto agudo de miocardio fueron los más frecuentes.

Se evaluó la relación entre el desarrollo de trombosis arterial y venosa con la presencia de mutación *JAK2* y leucocitosis por test de chi cuadrado y con LDH y recuento de plaquetas por regresión logística, no encontrándose asociación entre las mismas.

De los 264 pacientes de nuestra población en estudio, se realizó el estudio citogenético por bandeado G en el 99%, de ellos el 83,7% (221 pacientes) presentaron cariotipo normal, en 6,2% (16 pacientes) no se obtuvieron metafases y 10,1% presentó cariotipo anormal, siendo las alteraciones más frecuentes

deleción 13q, 20q y la trisomía del 9, 7 pacientes presentaron cariotipo complejo.

De la totalidad de los pacientes, 14 (5,3%) pacientes se transformaron, 7 (2,6%) evolucionó a LMA, de ellos 2 pacientes tenían diagnóstico inicial de PV, 4 de MFP y 1 paciente de TE. De los 7 pacientes que evolucionaron a MF, 2 casos con diagnóstico previo de PV y 5 casos de TE. De estos pacientes se estudió en 4 el gen *TP53* resultando positivo en 2 casos.

Se realizó un análisis univariado para evaluar la relación independiente entre la edad, el valor de hemoglobina y el recuento de leucocitos con el riesgo de transformación de la enfermedad. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, se expresan en la tabla 2 de resultados.

La mediana de transformación en la población total fue de 196 meses, para TE también fue de 196 meses. Al final del seguimiento se mantienen sin progresión el 94% de las PV y el 96,3% de las MFP, no alcanzando la mediana de sobrevida libre de progresión.

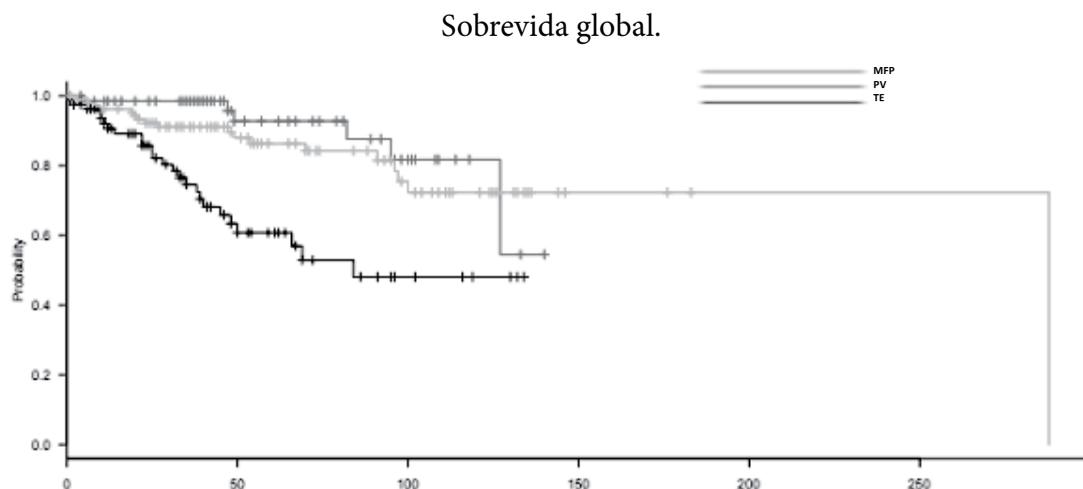
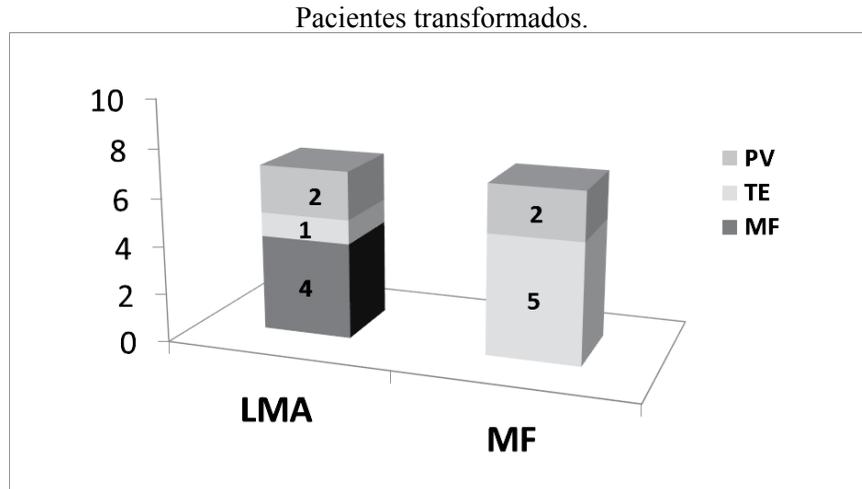
La mediana de seguimiento de toda la población desde el momento del diagnóstico fue de 53 meses (mínimo de 1 mes - máximo 288 meses), para PV fue de 47 meses (1 a 140), en TE de 48 meses (1-288) y en MFP de 31.5 meses (1-134). Del total de pacientes, 49 (18,6%) murieron en el transcurso del seguimiento por diferentes causas entre éstas, eventos cardiovasculares y causas infecciosas.

La mediana de sobrevida global para la cohorte completa fue de 288 meses. La mediana de sobrevida de los pacientes con MFP y TE fue de 84 y 288 meses, respectivamente. Al final del seguimiento los pacientes con PV están por arriba de la mediana (supervivencia acumulada 91%).

Se realizó una revisión de la anatomía patológica de 64 pacientes. El diagnóstico de TE fue confirmado en el 56% de los pacientes. Edad media: 67 años. El estado mutacional se realizó en 32 pacientes, 62% fueron *JAK2* mutados. Nueve pacientes fueron triple negativo. Hubo 8 eventos trombóticos. La mediana de seguimiento fue de 32 meses; ningún

Tabla 2 de resultados. Factores asociados a eventos trombóticos.

Variable	HR	IC (95%)	p
Edad (años)	0.99	(0.96 - 1.027)	0.68
Hb (g/dL)	1.05	(0.87 - 1.262)	0.602
Leucocitos (mm ³)	1.91	(0.63 - 5.840)	0.251



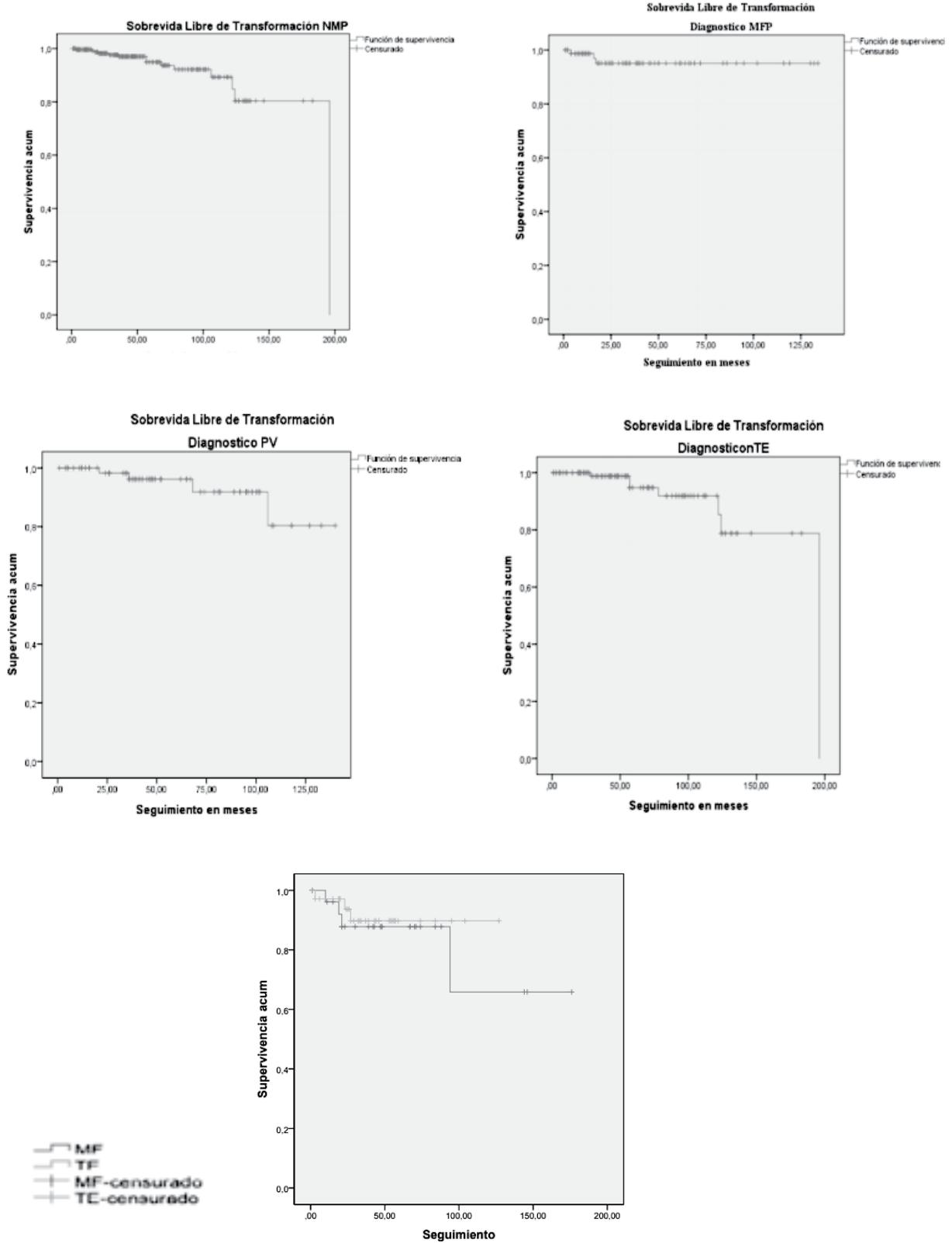
paciente fue transformado. Tres pacientes murieron. Veintiocho pacientes (44%) fueron reclasificados a estadio pre-fibrótico MFP, mediana de edad: 67 años (IC 95% 59-70). Se estudió el estado mutacional en 16 pacientes: once fueron *JAK2* positivos, dos mutaciones en *CALR*, un *MPL* mutado y tres pacientes triple negativo. Se detectaron ocho eventos trombóticos. Ni la presencia de la mutación en *JAK2*, la leucocitosis, el aumento de LDH o el valor de las plaquetas se asociaron con la presencia de un evento trombótico ($p=0.09$, $p=1$, $OR=1$, $OR=0.99$, respectivamente). Un paciente progresó a MF y 4 pacientes murieron. El grupo TE tuvo menos esplenomegalia y mayor recuento de plaquetas. El grupo MFP tuvo menor supervivencia. La mediana de supervivencia global no se alcanzó con una mediana de seguimiento de 40 meses. La supervivencia global a los 3 años fue del 87% de MFPpre frente al 89% TE ($p=0.51$).

Discusión

En este estudio se describe una cohorte de 264 pacientes, con diagnóstico de NMP BCR-ABL negativas, encontrando un predominio del sexo femenino, una mayor frecuencia de trombosis venosa, en contraste con lo citado en la bibliografía en la que se demuestra que el mayor porcentaje de la población era de sexo masculino con una mayor frecuencia de trombosis arterial, lo que es esperable, ya que en nuestra cohorte en estudio presentó mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de TE.

De nuestro análisis se estudió el estado mutacional en 194 casos. Observamos en PV su positividad en un 88% y 48%, 60% para TE y MFP respectivamente. En contraste con el estudio realizado por Jacob Grinfeld y colaboradores, donde evaluaron las determinantes moleculares de las NMP y demostró que la frecuencia mutacional *JAK2* V617F es específica y está presente en prácticamente todos los pacientes con PV, 50-60% en TE y 55-65% en MFP. Esta diferencia entre los estudios, puede deberse a

Sobrevida libre de transformación:



que en nuestra población no se estudió en forma sistemática la mutación del *JAK2* en el exón 12.

La frecuencia de cariotipo anormal fue similar a la publicada (10% vs 7 %).

Las tasas de transformación de PV y MFP fueron similares a las publicadas en la bibliografía, no así para las TE, que fue mayor para transformación a LMA y MFP. Como la transformación de los pacientes con TE es un evento raro, podemos suponer que estos pacientes tenían un diagnóstico al comienzo de MFPpre.

No se encontró relación estadística entre edad, leucocitosis, valor de LDH, de hemoglobina y recuento de plaquetas con las tasas de transformación.

En nuestra cohorte fueron recategorizados a MF-Ppre un 44% de los pacientes con TE estudiados, estos resultados son similares a los publicados en el estudio del comité Británico (Georg Jeryczynski y colaboradores) donde de 209 pacientes diagnosticados con TE, se obtuvo un 38.3% de pacientes rediagnosticados como MFPpre.

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de la cohorte de 43 meses, no se ha alcanzado aún la mediana de supervivencia para la población. Estos da-

tos son coherentes con lo reportado en la literatura.

Podemos concluir que la caracterización de los pacientes de acuerdo a la presencia de las mutaciones somáticas, tanto las mutaciones líderes como las mutaciones somáticas adicionales, son importantes para la clasificación del riesgo de estas patologías, ya que tienen implicancias en el pronóstico y en la adecuación del tratamiento.

La distinción entre TE y MFPpre, especialmente en lo que concierne a presentación hematológica, eventos trombóticos, de sangrado y pronóstico, tiene mucha relevancia clínica.

Los pacientes con diagnóstico de TE confirmado por los criterios de la OMS pueden requerir sólo tratamiento preventivo para la presencia de trombosis. Sin embargo, en los casos de MF pre se requeriría un tratamiento más agresivo, para evitar la progresión a MFP manifiesta y/o a LMA.

En conclusión, un elemento primordial para el diagnóstico correcto según los criterios de la OMS exige un escrutinio minucioso de la biopsia de médula ósea, para poder tener un manejo terapéutico apropiado de los pacientes.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127: 2391-2405.
2. Grinfeld J, Nangalia J, Green AR. Molecular determinants of pathogenesis and clinical phenotype in myeloproliferative neoplasms. *Hematologica*. 2017;102: 7-17.
3. Guglielmelli P, Pacilli A, Rotunno G, Rumi E, Rosti V, Delaini F et al. Presentation and outcome of patients with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood*. 2017;129: 3227-3236.
4. Rupoli S, Goteri G, Picardi P, Micucci G, Canafoglia L, Scortechini AR et al. Thrombosis in essential thrombocytemia and early/prefibrotic primary myelofibrosis: the role of the WHO histological diagnosis. *Diagn Pathol*. 2015;10: 29.
5. Kim SY, Im K, Park SN, Kwon J, Kim J-A, Lee DS. CALR, JAK2 and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: primary myelofibrosis, essential thrombocytemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. *Am J Clin Pathol*. 2015;143: 635-644.
6. Vainchenker W, Constantinescu SN, Plo I. Recent advances in understanding myelofibrosis and essential

- thrombocythemia. *F1000Res.* 2016;5: 10.12688/f1000research.8081.1.
7. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood.* 2011;117: 2813-2816.
 8. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010;24: 1574-1579.
 9. Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Belachew AA, Wassie EA, Ketterling RP et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. *Leukemia.* 2014;28: 1568-1570.
 10. Tefferi A, Wassie EA, Guglielmelli P, Gangat N, Belachew AA, Lasho TL et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients. *Am J Hematol.* 2014;89: E121-E124.
 11. Cazzola M, Kralovics R. From Janus kinase 2 to calreticulin: the clinically relevant genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2014;123: 3714-3719.
 12. Coleman WB, Tsongalis GJ. *Molecular Pathology: The Molecular Basis of Human Disease.* Academic Press; 2017.
 13. McKenney AS, Lau AN, Somasundara AVH, Spitzer B, Intlekofer AM, Ahn J et al. JAK2/IDH-mutant-driven myeloproliferative neoplasm is sensitive to combined targeted inhibition. *J Clin Invest.* 2018;128: 4743-4743.
 14. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med.* 2005;352: 1779-1790.
 15. Zhan H, Lin CHS, Segal Y, Kaushansky K. The JAK2 V617F-bearing vascular niche promotes clonal expansion in myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2017;32: 462-469.
 16. Kubesova B, Pavlova S, Malcikova J, Kabathova J, Radova L, Tom N et al. Low-burden TP53 mutations in chronic phase of myeloproliferative neoplasms: association with age, hydroxyurea administration, disease type and JAK2 mutational status. *Leukemia.* 2018;32: 450-461.
 17. Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, Wassie EA, Finke CM, Belachew AA et al. The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants. *Blood.* 2014;124: 2465-2466.
 18. Nangalia J, Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. *Blood.* 2017;130: 2475-2483.
 19. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91: 1262-1271.
 20. Maffioli M, Mora B, Passamonti F. Polycythemia vera: from new, modified diagnostic criteria to new therapeutic approaches. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017;15: 700-707.
 21. Masked polycythemia Vera (mPV): Results of an international study. *Am J Hematol.* 2018;93: E133.
 22. Hatalova A, Schwarz J, Gotic M, Penka M, Hrubisko M, Kusec R et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with polycythaemia vera. *Eur J Haematol.* 2018;10.1111/ejh.13156.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.