

Determinacions del perfil genètic de les malalties neoplàstiques hematològiques

Juny 2021 (versió 1)

Índex

1. Participants.....	3
1.1. Comissió d'experts	3
1.2. Comitè científic assessor del Programa d'oncologia de precisió	3
2. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics	5
2.1. Consideracions generals	5
2.2. Consideracions segons el diagnòstic	6
3. Bibliografia	12

1. Participants

1.1. Comissió d'experts

Pau Abrisqueta, Hospital Vall d'Hebron (pabrisqueta@vhio.net)

Bea Bellosillo, Hospital del Mar (bbellosillo@psmar.cat)

Francesc Bosch, Hospital Vall d'Hebron (fbosch@vhio.net) (coordinador)

Javier Briones, Hospital de Sant Pau (jbriones@santpau.cat)

Fina Climent, Hospital Universitari de Bellvitge (fcliment@bellvitgehospital.cat)

Dolors Colomer, Hospital Clínic (dcolomer@clinic.cat) (coordinadora biologia)

Jordi Esteve, Hospital Clínic (jesteve@clinic.cat)

David Gallardo, ICO – Hospital Josep Trueta (dgallardo@iconcologia.net)

Tomás García, Arnau de Vilanova (tomas_hemato@me.com)

Eulàlia Genescà, Institut Josep Carreras (egenesca@carrerasresearch.org)

Armando López-Guillermo, Hospital Clínic (alopez@clinic.cat)

Josep Nomdedeu, Hospital de Sant Pau (jnomdedeu@santpau.cat)

Marta Pratcorona, Hospital de Sant Pau (mpratcorona@santpau.cat)

Jordi Ribera, Institut Josep Carreras (jribera@carrerasresearch.org)

Josep Maria Ribera, ICO-Hospital Germans Trias i Pujol (jribera@iconcologia.net)

Antonio Salar, Hospital del Mar (aSalar@parcdesalutmar.cat)

Bárbara Tazón, Hospital Vall d'Hebron (btazon@vhio.net)

David Valcárcel, Hospital Vall d'Hebron (dvalcarcel@vhio.net)

Lurdes Zamora, ICO – Hospital Germans Trias i Pujol (lzamora@iconcologia.net)

1.2. Comitè científic assessor del Programa d'oncologia de precisió

Joan Albanell. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Parc de Salut Mar.

Beatriz Bellosillo. Cap de la Secció de Biologia Molecular i Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge.

Josep M. Borràs, secretari del Comitè. Director del Pla director d'oncologia.

Francesc Bosch. Cap del Servei d'Hematologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Joan Brunet. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia Girona.

Johanna Caro. Tècnica de l'Àrea de Participació. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Cristina Casanovas-Guitart. Coordinadora de la cartera de serveis de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

Dolors Colomer. Cap de la Secció Hematopatològica. Hospital Clínic de Barcelona.

Silvia Cufi. Fundació TIC Salut Social. Departament de Salut.

Montserrat Domènech. Cap del Servei d'Oncologia mèdica. Althaia, Hospital de Sant Joan de Déu.

Joan M. Fontanet. Secretari tècnic de la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT. Gerència del Medicament.

Àlex Guarga. Gerent de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

Anna Meseguer. Responsable d'operacions i relacions institucionals de la Direcció General de Recerca i Innovació en Salut. Departament de Salut.

Meritxell Mollà. Cap del Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Clínic de Barcelona.

Lucas Moreno. Cap del Servei d'Oncohematologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Mercè Obach. Responsable d'oncologia de precisió de la Gerència de Planificació Operativa i Avaluació.

Aleix Prat. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Clínic de Barcelona.

Josep M. Ribera. Cap del Servei d'Hematologia Clínica. Institut Català d'Oncologia Badalona.

Ramon Salazar. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia Hospitalet.

Josep Tabernero, president del Comitè. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Vall d'Hebron.

2. Criteris clínics i selecció de marcadors genètics

2.1. Consideracions generals

La patologia hematooncològica s'ha dividit en tres grups: limfoide, mieloide i leucèmia aguda limfoblàstica. S'ha definit la llista de gens adequada per a cada patologia i tots ells han estat seleccionats atenent a:

- La seva utilitat diagnòstica i de diagnòstic diferencial amb altres entitats i que, per tant, permetin a l'equip diagnòstic (hematòlegs, patòlegs o biòlegs) realitzar un diagnòstic ben fet.
- La seva utilitat pronòstica i predictiva, sempre que això comporti un canvi d'actitud terapèutica. Per exemple, indicació de trasplantament de progenitors o altres teràpies cel·lulars, canvi en el seguiment i canvi en el tipus de tractament.
- La seva utilitat terapèutica per a la indicació de l'ús de fàrmacs diana.

També s'han establert les indicacions del moment de l'estudi d'aquests gens i s'han considerat diferents situacions:

- Al diagnòstic per als gens seleccionats en aquesta indicació.
- En primera línia en el moment d'iniciar el tractament inicial.
- En segona línia o ulteriors, quan comporta un canvi de la indicació de tractament o l'ús de fàrmacs diana.

Finalment, per tal de **garantir l'òptima utilització** i els resultats de l'estudi molecular als casos de patologia limfoide on les mostres a estudi estan fixades en formol, caldrà tenir en compte:

- Avaluar les dades clíniques i biològiques del pacient per definir **si el pacient té indicació** per a l'estudi i si la mostra que es vol utilitzar és l'adequada.
- Per poder assegurar un resultat consistent, la infiltració mínima de tumor ha de ser **superior al 25%**.
- Abans de procedir a l'estudi per NGS, el laboratori de referència determinarà la qualitat del DNA. S'ha de comprovar que s'amplifiquen fragments més grans de 300 bp.

2.2. Consideracions segons el diagnòstic

a) Patologia limfoide

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Limfoma difús de cèl·lules grans (LDCG)	<i>EZH2</i>		X	X	Dx dubtós o transformats		X*	
	<i>TP53</i>		X	X	Dx dubtós o transformats		X*	
	<i>CD79B</i>		X	ibrutinib	Dx dubtós o transformats		X*	
	<i>CARD11</i>		X	ibrutinib	Dx dubtós o transformats		X*	
	<i>MYD88</i>		X	ibrutinib	Dx dubtós o transformats		X*	
	<i>NOTCH2</i>		X		Dx dubtós o transformats		X*	
	<i>CD58</i>		X		Dx dubtós o transformats		X*	
	<i>BRAF</i>		X		Dx dubtós o transformats		X*	
	<i>RHOA</i>		X		Dx dubtós o transformats		X*	
<i>NOTCH1</i>		X		Dx dubtós o transformats		X*		

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Limfoma fol·licular	<i>EZH2</i>	X	X	X			X	
	<i>TNFRSF14</i>	X			Dx dubtós			
	<i>IRF4</i>	X			Dx dubtós			
	<i>TP53</i>		X	X			X	
	<i>IRF8</i>	X			Dx dubtós			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Burkitt	<i>TP53</i>		X	X			X	

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Limfoma del mantell	<i>TP53</i>		X	X	X	X	X	
	<i>BTK</i>			X			X	Fallida a ibrutinib
	<i>PLCG2</i>			X			X	Fallida a ibrutinib
	<i>BIRC3</i>			X			X	Abans ibrutinib
	<i>BCL2</i>			X			X	Fallida a venetoclax

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Linfoma zona marginal esplènic	<i>KLF2</i>	X			Dx dubtós			
	<i>PTPRD</i>	X			Dx dubtós			
	<i>TP53</i>		X	X		X	X	
	<i>NOTCH2</i>		X		Dx dubtós			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Macroglobulinèmia de Waldenström	<i>MYD88</i>	X		X			X	Abans ibrutinib
	<i>CXCR4</i>		X	X			X	Abans ibrutinib
	<i>BTK</i>			X			X	Fallida a ibrutinib
	<i>TP53</i>		X	X	X	X	X	
	<i>PLCG2</i>			X			X	Fallida a ibrutinib

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Linfoma primari de mediastí	<i>STAT6</i>	X			X			
	<i>NFKBIE</i>	X			X			
	<i>TNFAIP3</i>	X			X			
	<i>SOCS1</i>	X			X			
	<i>TP53</i>		X	X	X			
	<i>XPO1</i>	X				X		

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Linfoma cerebral primari	<i>CDKN2A</i>	X			X			
	<i>CD79B</i>	X			X			
	<i>TP53</i>		X	X	X			
	<i>MYD88</i>	X			X			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Leucèmia limfàtica crònica	<i>TP53</i>		X	X		X	X	
	<i>IGHV</i>		X	X		X		
	<i>BTK</i>			X			X	Fallida a ibrutinib
	<i>PLCG2</i>			X			X	Fallida a ibrutinib
	<i>BCL2</i>			X			X	Fallida a venetoclax

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Tricoleucèmia	<i>BRAF</i>	X	X	X	casos dubtosos		X	Vemurafenib
	<i>MAP2K1</i>	X	X		<i>HCLv</i>			
	<i>Ciclina D3</i>	X						

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
M. múltiple	<i>TP53</i>	X			X	X	X	

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Limfomes T	<i>STAT3</i>	X			LGL			
	<i>STAT5B</i>	X			LGL			
	<i>RHOA</i>	X			X			
	<i>TET2</i>	X			X			
	<i>IDH2</i>	X			X			
	<i>DNMT3A</i>	X			X			
	<i>TP53</i>	X			X	X	X	
	<i>PLCG1</i>	X			X			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
SLPC (NOS)	FER TOT EL PANEL LIMFOIDE			X				

b) Patologia mieloide

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Leucèmia aguda mieloide	<i>NPM1</i>	X	X	X	X	X	X	
	<i>CEBPA</i>	X	X	X	X	X	X	
	<i>FLT3</i>	X	X	X	X	X	X	Diana (FLT3i)
	<i>RUNX1</i>	X	X	X	X	X		
	<i>ASXL1</i>	X	X	X	X	X		
	<i>TP53</i>	X	X	X	X	X	X	
	<i>DEK-NUP214</i>	X	X	X	X	X		
	<i>KMT2A(r)</i>	X	X	X	X	X	X	Eventual diana
	<i>IDH1</i>	X		X	X	X	X	Diana IDH1i
	<i>IDH2</i>	X		X	X	X	X	Diana IDH2i
	<i>DNMT3A, TET2</i>	X	X		x			
	<i>EZH2, BCOR, SETBP1</i>		X		X	X		
	<i>WT1</i>	X			x			
	<i>ETV6, GATA2</i>	X		X	x			
	<i>KIT, KRAS, NRAS, CBL, PTPN11, JAK2, NF1, BRAF</i>	X	X		X	X	X	X
	<i>SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2</i>	X	X		X	X	X	
<i>STAG2, RAD21, SMC3, SMC1A</i>	X			X	X			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
	DDX41, ANKRD26	X		X	X	X		
	CSF3R	X			X	X		
	NUP98(r)	X	X		X	X		
	PHF6	X			X	X	X	
	KAT6A(MYST3)-CREBBP	X	X		X	X		
	PPM1D	X			X	X	X	

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Síndromes mielodisplàstiques	SF3B1	X	X	X	X	X		Luspatercept MDS-RS
	TP53	X	X	X	X	X	X	
	TET2, ASXL1	X	X	X	X	X		
	JAK2 / <i>Via RAS</i> (NRAS, KRAS, PTPN11, CBL, NF1, FLT3, KIT)	X		X	X	X	X	Dianes terapèutiques
	IDH1, IDH2	X		X	X	X	X	Dianes
	SRSF2, DNMT3A, RUNX1, U2AF1, EZH2, ZRSR2, STAG2, BCOR, ETV6	X	X		X	X		
	NPM1	X	X	X	X	X	X	
	ANKRD26, CEBPA, DDX41, ETV6, GATA2, RUNX1	X			X			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Leucèmia mielomonocítica crònica	ASXL1, RUNX1, NRAS, SETBP1	X	X	X	X	X	X	
	NPM1	X	X	X	X	X		
	TP53	X	X	X	X	X	X	
	TET2, SRSF2, CBL, EZH2, NF1, KRAS, JAK2	X			X			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
LMC	ABL1			X			X	
	TP53	X	X	X	X	X		

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
LNC	CSF3R, SETBP1, ASXL1	X			X			
	TP53	X	X	X	X	X		

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
LMC atípica	SETBP1, ASXL1, TET2, SRSF2, NRAS, KRAS	X			X			
	TP53	X	X	X	X	X		

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Trombocitèmia essencial	JAK2 (gen sencer quan TN), CALR, MPL (mínim exons 4 i 10)	X	X	X	Triple negatiu, valorar cas per cas			
	TN: SH2B3, TET2, DNMT3A, ASXL1, SF3B1, ZRSR2, RUNX1, MPL	X	X		Triple negatiu, valorar cas per cas			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Mielofibrosi	JAK2 (gen sencer quan TN), CALR, MPL (mínim exó 4 i 10)	X			Triple negatiu, valorar cas per cas			
	ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1, IDH2, U2AF1	X	X	X		X	X	
	TN: ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, CBL, KRAS, NRAS, PTPN11	X	X	X	Triple negatiu, valorar cas per cas			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Mastocitosi	cKIT	X		X	casos confirmats			
	SRSF2, ASXL1, RUNX1	X	X		casos confirmats			

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Histiocitosi	BRAF	X		X			X	Inhibidors BRAF
	KRAS, NRAS, PTPN11, GNAS, MAP2K1, CSF1R, ALK-R	X	X	X	X			

c) Leucèmia aguda limfoblàstica

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Leucèmia aguda L limfoblàstica B	ABL1 (r+m)	X	X	x (ITK, PI3Ki)	X		X	
	ABL2 (r+m)	X	X	x (ITK, PI3Ki)	X		X	
	CREBBP (m)	X	X	x (HDACi)	X		X	
	CRLF2 (r+m)	X	X	x (JAKi, PI3Ki)	X		X	
	CSF1R (r+m)	X	X	x (ITK, PI3Ki)	X		X	
	ETV6 (r)	X	X		X		X	
	FLT3 (r+m)	X	X	x (FLT3i)	X		X	
	IKZF1 (m)	X	X	x (FAKi)	X		X	
	IL7R (m)	X	X	x (JAKi, PI3Ki)	X		X	
	JAK1 (m)	X	X	x (JAKi, PI3Ki)	X		X	

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
	<i>JAK2 (r+m)</i>	X	X	x (JAKi, PI3Ki)	X		X	
	<i>JAK3 (m)</i>	X	X	x (JAKi, PI3Ki)	X		X	
	<i>KRAS (m)</i>	X	X	x (RASi/MEKi)	X		X	
	<i>MEF2D (r)</i>	X	X	x (HDACi, bortezomib)	X		X	
	<i>NF1 (m)</i>	X	X	x (RASi/MEKi)	X		X	
	<i>NRAS (m)</i>	X	X	x (RASi/MEKi)	X		X	
	<i>NTRK3 (r)</i>	X	X	x (crizotinib)	X		X	
	<i>NT5C2 (m)</i>	X	X	x (resist 6-MP/6-TG)	X		X	
	<i>PAX5 (m+r)</i>	X	X		X		X	
	<i>PDGFRA (r+m)</i>	X	X	x (ITK, PI3Ki)	X		X	
	<i>PDGFRB (r+m)</i>	X	X	x (ITK, PI3Ki)	X		X	
	<i>PRPS1 (m)</i>	X	X	x (resist 6-MP/6-TG)	X		X	
	<i>PTPN11 (m)</i>	X	X	x (RASi/MEKi)	X		X	
	<i>SH2B3 (m)</i>	X	X	x (JAKi)	X		X	
	<i>TCF3 (r+m)</i>	X	X		X		X	
	<i>TP53 (m)</i>	X	X	x (Nutlin, etc.)	X		X	
	<i>TSLP (r)</i>	X	X	x (JAK2i)	X		X	
	<i>WHSC1 (m)</i>	X	X	x (resist cortis)	X		X	
	<i>ZNF384 (r)</i>	X	X		X		X	

Malaltia	Gen	RELLEVÀNCIA CLÍNICA			Indicació			
		Diagnòstic	Pronòstic	Tractament	Diagnòstic	1L	2L	Altres
Leucèmia aguda limfoblàstica T	<i>DNMT3A</i>		X		X			
	<i>U2AF1</i>		X		X			
	<i>JAK3</i>		X		X		X	
	<i>NRAS</i>		X		X		X	
	<i>KRAS</i>		X		X		X	
	<i>MSH2</i>		X		X			
	<i>IL7R</i>		X		X		X	
	<i>PTEN</i>		X		X			
	<i>NOTCH1</i>				X	X		X
	<i>FBXW7</i>				X	X		X

3. Bibliografia

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017.

Rosenquist R, Rosenwald A, Du MQ, Gaidano G, Groenen P, Wotherspoon A, Ghia P, Gaulard P, Campo E, Stamatopoulos K; European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Association for Haematopathology (EAHP). Clinical impact of recurrently mutated genes on lymphoma diagnostics: state-of-the-art and beyond. *Haematologica*. 2016 Sep;101(9):1002-9.

Sujobert P, Le Bris Y, de Leval L, et al. The Need for a Consensus Next-generation Sequencing Panel for Mature Lymphoid Malignancies. *Hemasphere*. 2018 Dec 27;3(1): e169.

Davis AR, Stone SL, Oran AR, Sussman RT, Bhattacharyya S, Morrissette JJD, Bagg A. Targeted massively parallel sequencing of mature lymphoid neoplasms: assessment of empirical application and diagnostic utility in routine clinical practice. *Mod Pathol*. 2021 May;34(5):904-921.

Heimann P, Dewispelaere L. Indications of next-generation sequencing in non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2020 Sep;32(5):391-397.

Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424-447.

Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2209-2221.

Haferlach T, Schmidts I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020 Jan;188(1):36-48.

Eisfeld AK, Kohlschmidt J, Mims A, Nicolet d, Walker CJ, James S, et al. Additional gene mutations may refine the 2017 European LeukemiaNet classification in adult patients with de novo acute myeloid leukemia aged <60 years. *Leukemia* 2020; 34:3215-3227.

Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2496-506.

Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):241-7.

Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):536-547.

Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1549-1556.

Elena C, Gallì A, Such E, Meggendorfer M, Germing U, Rizzo E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016 Sep 8;128(10):1408-17.

Meggendorfer M, Haferlach T, Alpermann T, Jeromin S, Haferlach C, Kern W, Schnittger S. Specific molecular mutation patterns delineate chronic neutrophilic leukemia, atypical chronic

myeloid leukemia, and chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica*. 2014 Dec;99(12):e244-6.

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 Apr;34(4):966-984.

Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020 Apr;189(2):291-302.

Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, Vannucchi AM. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1769-1770.

Jawhar M, Schwaab J, Álvarez-Twose I, Shoumariyeh K, Naumann N, Lübke J, et al. MARS: Mutation-Adjusted Risk Score for Advanced Systemic Mastocytosis. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2846-2856.

Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2019;51(2):296-307.

Montaño A, Forero-Castro M, Marchena-Mendoza D, et al. New Challenges in Targeting Signaling Pathways in Acute Lymphoblastic Leukemia by NGS Approaches: An Update. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):110.

Roberts KG & Mullighan CG. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(6):344-57.