

Mujer de 28 años con trombocitosis extrema

M.^a Victoria de Poo Rodríguez, Elena Bonafonte Arruga,
Clara Auría Caballero, Gemma Azaceta Reinares

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

› Motivo de consulta

Se trata de una mujer de 28 años remitida por su médico de atención primaria por un aumento exponencial de la cifra de plaquetas de una semana de evolución ($600 \times 10^9/L$, $1.000 \times 10^9/L$, $2.300 \times 10^9/L$).

› Historia clínica

Como antecedentes patológicos, destacaba un trastorno de la personalidad sin medicación en el momento actual. Sus analíticas previas no presentaban ninguna alteración. Negaba el consumo de alcohol y de drogas.

Clínicamente, predominaba una astenia moderada desde hacía una semana.

› Exploración física

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0. No se palpan adenopatías ni visceromegalias.

› Pruebas complementarias

• **Hemograma:** hemoglobina (Hb) de 92 g/L, volumen corpuscular medio (VCM) de 102 fL, leucocitos de $14,7 \times 10^9/L$ (neutrófilos 20,8%, linfocitos 25,3%, monocitos 53,8%, eosinófilos 0,1%, basófilos 0%) y plaquetas $2.987 \times 10^9/L$.

• **Bioquímica:** bilirrubina y transaminasas normales, función renal y ácido úrico sin alteraciones, lactato deshidrogenasa (LDH) de 525 U/L, potasio de 6,73 mmol/L, resto de los iones en rango normal.

• **Laboratorio de eritropatología:** reticulocitos de $66 \times 10^9/L$, eritropoyetina (EPO) de 35,81 mU/mL (5-14), vitamina B₁₂ de 307 pg/mL, ácido fólico de 3,3 ng/mL,

hierro de 259 µg/dL (37-145), transferrina de 221 mg/dL, índice de saturación de la transferrina (IST) de 92,28%, ferritina sérica de 148 ng/mL.

• **Serologías:** anti-IgG del virus de la hepatitis C (VHC), anti-HBsAg IgG del virus de la hepatitis B (VHB), anti-HBc IgG VHB, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus varicela zóster (VVZ) IgG, citomegalovirus (CMV) IgG, virus de Epstein-Barr (VEB) IgG y virus del herpes simple (VHS) negativos.

• **Frotis de sangre periférica:** displasia multilínea. Neutrófilos desgranulados con cromatinas hipercondensadas e hiposegmentación nuclear. Anisopoiquilocitosis, eritroblastos circulantes, defectos en la hemoglobinización y punteados basófilos groseros. Trombocitosis confirmada; plaquetas de gran tamaño con pseudonúcleo y prolongaciones pseudopódicas (Figuras 1 a 3). Blastos (51%) de talla media-grande con alta relación núcleo-citoplasma, citoplasmas basófilos agranulares, cromatina laxa y nucleolo visible.

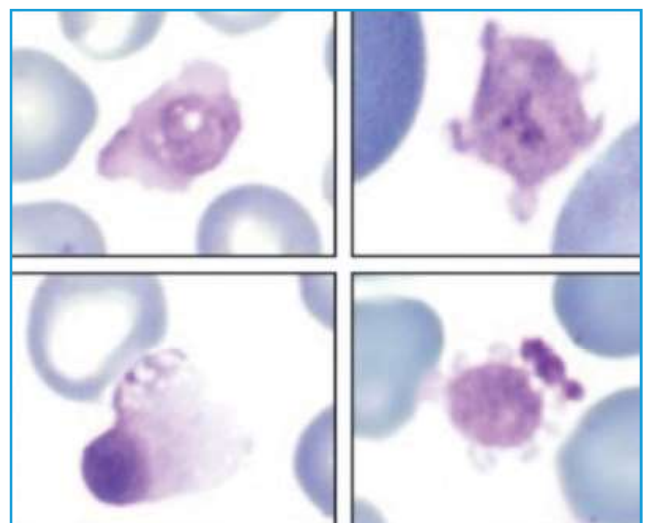


Figura 1. Figura 1. Frotis de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$). Displasia plaquetaria. Plaquetas de gran tamaño con pseudonúcleo y prolongaciones pseudopódicas.

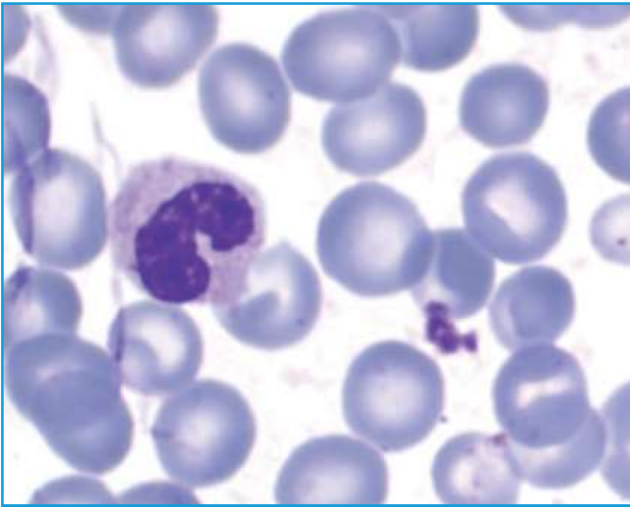


Figura 2. Frotis de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$). Neutrófilos desgranulados con cromatinas hipercondensadas e hipobulbación nuclear.

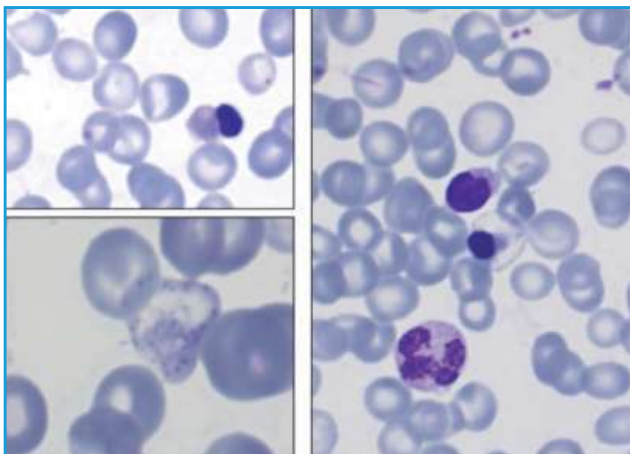


Figura 3. Frotis de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$). Displasia de serie roja. Eritroblastos circulantes. Defectos en la hemoglobinización. Punteado basófilo grosero.

Ocasional *cup like* nuclear y con mayor frecuencia mamelones o *blebs* citoplasmáticos (Figura 4).

- **Ecografía abdominal:** sin adenopatías ni visceromegalias.

- **Medulograma:** hiper celular con abolición de la vacuolización grasa. Serie megacariocítica muy incrementada; cúmulos de megacariocitos displásicos (80%) con formas de núcleos dispersos, así como elementos de talla pequeña hipo- y bilobulados (Figuras 5 a 7). La serie granulocítica representaba un 4% y la serie eritroide un 30%, siendo ambas displásicas. Los blastos suponían un 58%, siendo células de talla

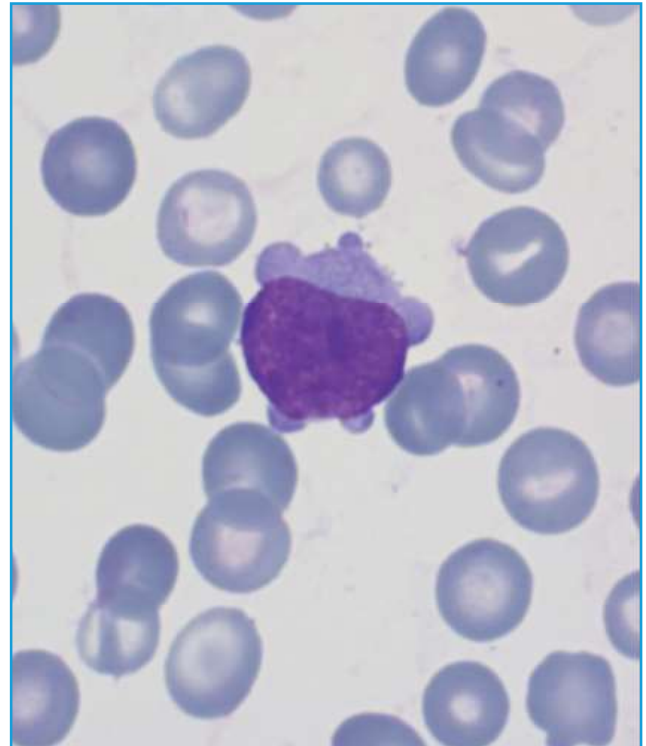


Figura 4. Frotis de sangre periférica (May-Grünwald-Giemsa $\times 1.000$). Blastos de talla mediana, cromatinas laxas con nucleolo visible. Destacan los mamelones o blebs periféricos.

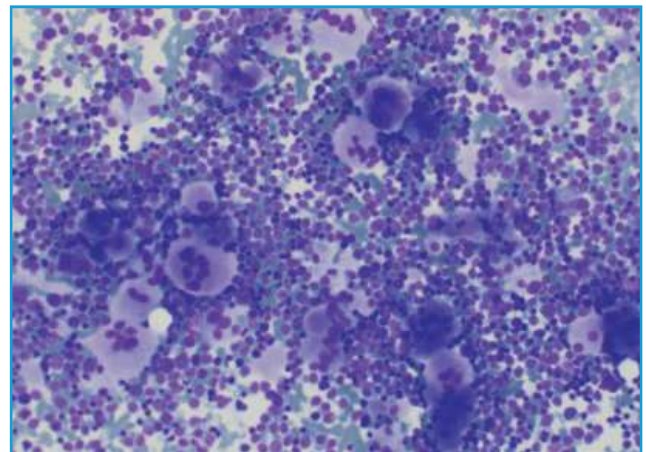


Figura 5. Aspirado de médula ósea (May-Grünwald-Giemsa $\times 100$). Médula hiper celular, serie megacariocítica incrementada y dismórfica. Elementos de núcleos dispersos, hipo- y bilobulados. Infiltrado blástico.

pequeña, pseudolinfoides, con alta relación núcleo-citoplasma, cromatina laxa con nucleolo visible y citoplasma de basofilia media agranular con frecuentes mamelones periféricos y clasmotosis.

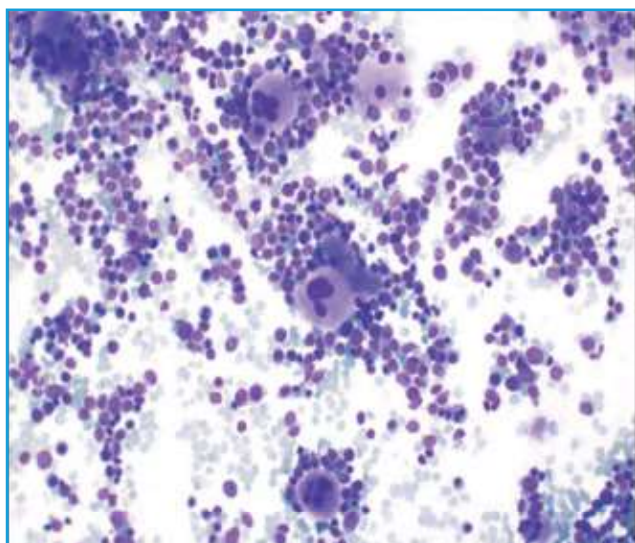


Figura 6. Aspirado de médula ósea (May-Grünwald-Giemsa $\times 500$). Displasia megacariocítica. Predominio de formas pequeñas hipoploides. Infiltrado blástico.

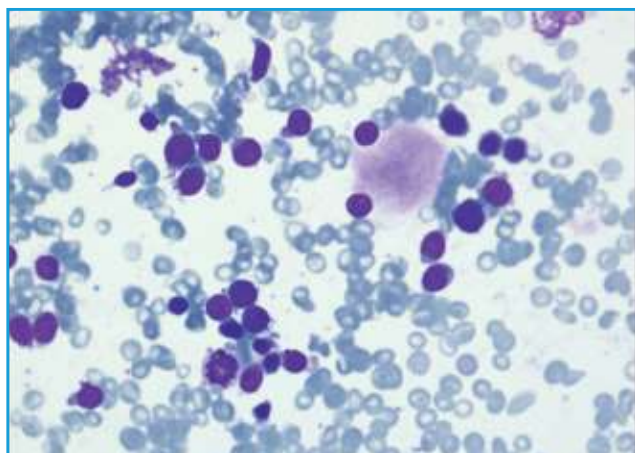


Figura 7. Aspirado de médula ósea (May-Grünwald-Giemsa $\times 500$). Megacariocitos monolobulados junto a células blásticas.

- **Citoquímica:** mieloperoxidasa negativa (**Figura 8**), alfa-naftil acetato esterasa positiva débil, difusa y ocasionalmente granular (**Figura 9**), ácido peryódico de Schiff (PAS) negativo (**Figura 10**), tinción de Perls con sideroblastos de tipo I 28%, de tipo II 17% y sideroblastos en anillo (SA) 18% (**Figura 11**).

- **Citometría de flujo (CMF):** población blástica del 73% sobre la celularidad leucocitaria con expresión de CD45 (+ débil), CD34+, CD117+, MPOc-, CD 33+, CD15-, CD13+, CD41-, HLA-DR+, marcadores de línea linfóide, eritroide y monocítica negativos.

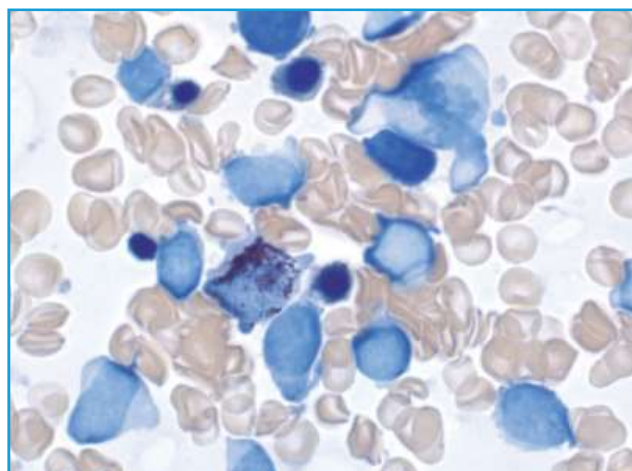


Figura 8. Aspirado de médula ósea (mieloperoxidasa $\times 1.000$). Citoquímica: blastos mieloperoxidasa negativos.

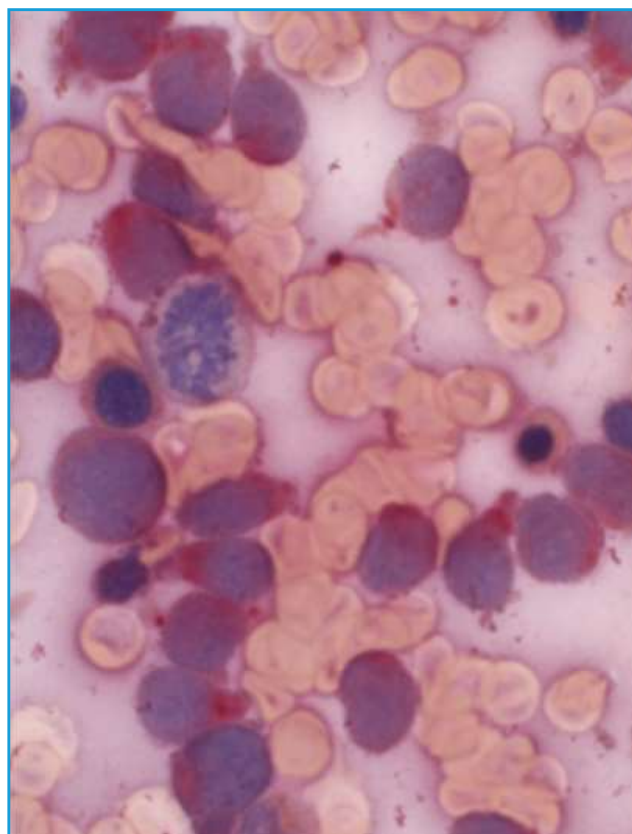


Figura 9. Aspirado de médula ósea (alfa naftil acetato esterasa $\times 1.000$). Positiva débil, difusa y ocasionalmente granular.

- **Estudio citogenético.** Cariotipo: 46,XX,inv(3)(q21q26)[30] (**Figura 12**). Hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (del7q), (del5q) negativos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) *BCR.ABL1* (p190, p210, p230) negativa, PCR *JAK-2* negativa.

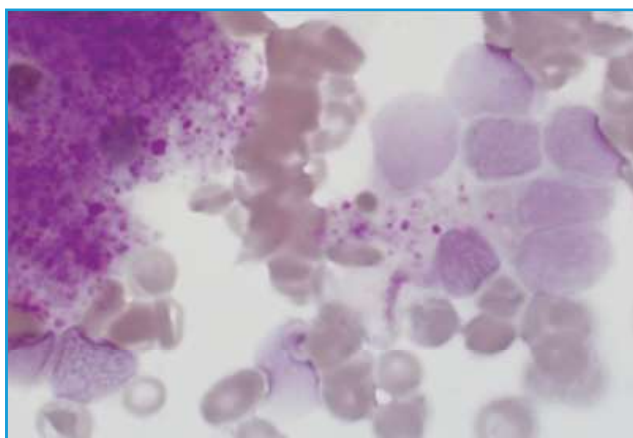


Figura 10. Aspirado de médula ósea (ácido periódico de Schiff -PAS- × 1.000). Blastos negativos.

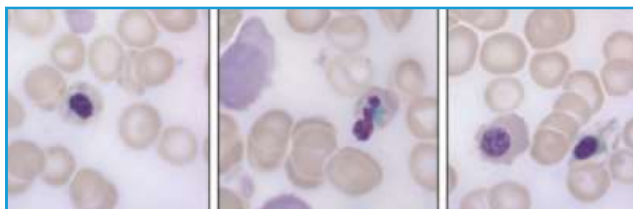


Figura 11. Aspirado de médula ósea (tinción de Perls × 1.000). Sideroblastos en anillo.

- **Next generation sequencing (NGS):** variantes en los genes SF3B1 (42%), GATA2 (42%), KRAS (12%), NRAS (11%), PTPN11 (7%) e IKZF1 (43%).

- **Estudio genómico de predisposición a neoplasias mieloides NGS (células CD3+ sangre periférica):** negativo.

› Diagnóstico

Leucemia mieloide aguda (LMA) con anomalías genéticas recurrentes $\text{inv}(3)(\text{q}21.3\text{q}26.2)$; GATA2, MECOM.

› Evolución

Recibe tratamiento de inducción con idarubicina y citarabina según el protocolo PETHEMA 2017 LMA < 65 años, alcanzando respuesta completa morfológica y enfermedad mínima residual (EMR) negativa (< 0,1%), cariotipo normal, así como ausencia de variantes génicas por NGS tras el tratamiento. Se ad-

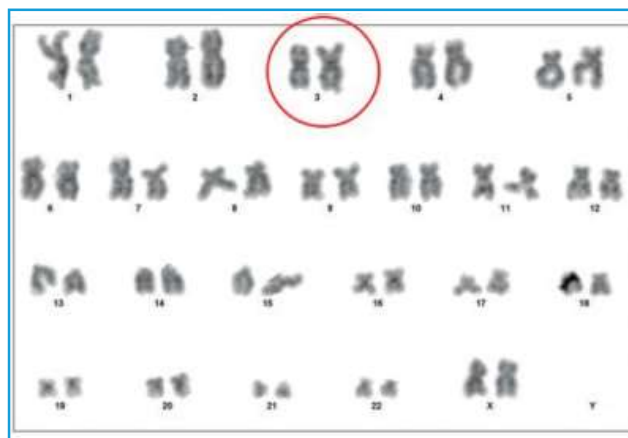


Figura 12. Cariotipo: 46,XX,inv(3)(q21q26)[30].

ministra la consolidación 1 y se realiza trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donante no emparentado (DNE) HLA-idéntico 10/10 acondicionado con fludarabina-busulfán (Flu-Bu), quimerismo día +28, +100: mixto 78% del donante. A los 4 meses del trasplante recae, con infiltración blástica en la médula ósea del 30%.

Se introduce en un ensayo clínico fase III multicéntrico controlado con placebo: citarabina (ara-C) ± idasanutlin (antagonista de MDM2), sin obtener respuesta.

Actualmente, a los 11 meses del diagnóstico, dada la recaída precoz postrasplante, la paciente se encuentra en la tercera línea de tratamiento con venetoclax + azacitidina.

› Discusión

La LMA $\text{inv}(3)(\text{q}21.3\text{q}26.2)/\text{t}(3;3)(\text{q}21.3;\text{q}26.2)$; GATA2, MECOM solo supone del 1 al 2% de todas las LMA y se da sobre todo en adultos⁽¹⁾. La mayoría de los casos (82,6%) son *de novo* y el 17,4% relacionados con terapia.

Las primeras descripciones relacionando las alteraciones en el cromosoma 3 con el hallazgo de trombocitosis en LMA datan de los años ochenta y ya en esa década⁽²⁾ se constató que existía displasia en varias líneas hematopoyéticas, siendo especialmente frecuentes las anomalías en la serie megacariocítica, y que la baja supervivencia con resistencia al tratamiento era la norma en estos casos. Así, a principios de los noventa, se comenzó a considerar un "síndrome

3q21.3q26.2⁽³⁾ referido a síndrome mielodisplásico (SMD), LMA o crisis blástica de neoplasia mieloproliferativa (NMP) con alteración a ese nivel del cromosoma 3 y trombopoyesis anómala.

Los signos guía a nivel morfológico que nos pueden hacer sospechar la presencia de esta anomalía son la displasia multilínea con destacada hiperplasia megacariocítica dismórfica (predominando los elementos hipoploides) y la trombocitosis⁽¹⁾.

Con respecto a las características clínico-biológicas, la inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2) reposiciona un potenciador (*enhancer*) distal de *GATA2* que activa la expresión del oncogén *MECOM*, y, simultáneamente, confiere haploinsuficiencia de *GATA2*. Es preciso señalar que la sobreexpresión de *MECOM* no está limitada a esta entidad; sirva como ejemplo la t(3;21)(q26.2;q22.1) que da lugar a la fusión *MECOM-RUNX1* y aparece en general en neoplasias mieloides relacionadas con terapia (NMRT)⁽¹⁾.

Por lo general, la supervivencia global (SG) es inferior al año y las respuestas al tratamiento son desalentadoras, independientemente del número de blastos al diagnóstico, de tal modo que numerosos autores y trabajos avalan que esta entidad pueda ser diagnosticada con una cifra de blastos < 20%, al igual que otras LMA con anomalías genéticas recurrentes, ya que la evolución y el tratamiento no difiere⁽⁴⁾. Por el momento, la última revisión de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aún no clasifica esos casos como LMA, pero sí recomienda su manejo como tal⁽¹⁾.

Por otra parte, la incidencia de trombocitosis en LMA no es habitual; sin embargo, la LMA inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2*, *MECOM* suele debutar con cifras de plaquetas normales o incluso elevadas (7-22% según la OMS)⁽¹⁾. En 1993 ya se publicó un estudio en 24 pacientes que relacionaba anomalías del brazo largo del cromosoma 3 (3q)⁽⁵⁾ con la presencia de trombocitosis (16% con > 500 × 10⁹/L). En estudios multicéntricos con un número importante de casos (103 SMD y LMA con esta alteración genética)⁽⁴⁾, un 5% presentaron cifras de plaquetas altas, con un máximo de 1.395 × 10⁹/L. El Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) publicó una serie de 35 casos⁽⁶⁾, en la que un 5,7% tenía cifras de plaquetas > 450 × 10⁹/L, similar a otra serie de 30 casos⁽⁷⁾ que arrojaba un 6,7%.

Sin embargo, las cifras millonarias de plaquetas no son habituales, habiéndose comunicado en la mayo-

ría de las series máximos en torno al millón y medio^(4,8) (nuestra paciente debutó con > 3 millones/mm³). Se han objetivado diferencias raciales a este respecto, de modo que los asiáticos parecen presentar recuentos plaquetarios superiores a los occidentales⁽⁹⁾. Casos con cifras superiores a 2 y 3 millones de plaquetas se han comunicado en LMA con alteración a nivel de 3q21, aunque en el contexto de otras translocaciones como t(1;3)⁽¹⁰⁾ y t(3;16;7)⁽¹¹⁾.

Respecto al impacto clínico que pudiera tener dicha trombocitosis, no se ha documentado un incremento de eventos isquémicos o trombóticos, y tampoco relación con la supervivencia global⁽⁴⁾.

La trombocitosis extrema obliga a realizar un diagnóstico diferencial con cuadros mieloproliferativos. En relación con nuestro caso, con una cifra de blastos > 20% solo cabría considerar una transformación blástica de una patología previa no diagnosticada, teniendo en cuenta que, además, la alteración inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2) puede darse ocasionalmente en otras neoplasias mieloides como la leucemia mieloide crónica (LMC)⁽¹²⁾ (en fase acelerada o en crisis blástica), NMP Philadelphia (Ph)(-)⁽¹³⁾ y SMD/NMP⁽¹⁴⁾ como leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).

A este respecto, ya se ha expuesto la ausencia de analíticas previas alteradas y visceromegalias, y la negatividad de *BCR-ABL* y de mutaciones en *JAK-2/CALR/MPL* que pudieran hacer sospechar un cuadro mieloproliferativo previo. No fue posible, por rechazo de la paciente (hubiera sido interesante), la realización de biopsia de médula ósea en la que analizar la morfología megacariocítica, ya que, respecto a NMP Ph(-) se ha publicado que a veces coexisten los megacariocitos hipoploides de este tipo de LMA con los hiperlobulados de la NMP. La media de tiempo desde el diagnóstico de NMP a la detección de la anomalía en 3q26.2 es de 44 meses (rango de 1 a 219 meses), por lo que no sería absolutamente imposible, aunque sí muy improbable, dado que la incidencia es de un 0,8%⁽¹³⁾. En cuanto a una LMMC previa, en ningún momento se constató monocitosis.

El hallazgo citológico de SA y la mutación en *SF3B1*, junto a la trombocitosis, también nos harían considerar una posible mielofibrosis (MF) previa o incluso un SMD/NMP con SA y trombocitosis. Sin embargo, ningún dato analítico, clínico o molecular apoyaría este supuesto.

La incidencia y el significado de los SA y *SF3B1* mutado en LMA *de novo* fueron estudiados⁽¹⁵⁾ en 1.857 ca-

sos (excluidas LMA con alteraciones genéticas recurrentes), hallando cifras de SA iguales o mayores al 15% en el 10% de los casos.

En contraste con lo que ocurre en los SMD de bajo grado con SA (en los que se observa una frecuencia inferior de citogenética adversa y menos mutaciones en genes asociados a mal pronóstico, como *TP53*), en la LMA con SA se halló mayor frecuencia de citogenética adversa (54%) (especialmente *TP53* mutado). Sin embargo, esto no se tradujo en menor supervivencia global. La incidencia de mutación del gen del espliceosoma *SF3B1* en LMA *de novo*, en teoría, es baja (está más asociada a LMA secundaria, al igual que el resto de las mutaciones del espliceosoma)⁽¹⁶⁾.

El hecho cierto de la asociación preferente de mutación en *SF3B1* en casos de LMA "secundaria" (con SMD, NMP, SMD/NMP previo o relacionada con terapia) aún podría sustentar más la hipotética posibilidad en nuestro caso de una posible patología mielóide previa no conocida. Los hallazgos moleculares de esta serie⁽¹⁵⁾, como ausencia de exclusión mutua significativa entre *NPM1* (propio de casos *de novo*) y otras mutaciones significativamente representadas en casos secundarios, como *ASXL1* o *SF3B1*, muestran que la LMA con SA presenta una ontogenia compleja que parece compartir características entre las LMA *de novo* y las secundarias.

Sin embargo, el panorama molecular⁽¹⁶⁾ cambia al hablar de LMA con *inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM* (una entidad que aparece eminentemente *de novo*), ya que el 98% de los casos presentan mutación de genes que activan la vía de señalización *RAS/RTK*, ocupando las mutaciones en genes del espliceosoma el segundo lugar en frecuencia, apareciendo en un 29% de los casos (y de ellas, el 92% corresponde a *SF3B1* mutado). Además, la mutación en *SF3B1* se asocia con frecuencia a mutación en *GATA2*, lo que explicaría su alta presencia en esta entidad. También se asocia a monosomía del cromosoma 7 (68%) y en cambio coexiste en pocos casos (5%) con *TP53* mutado (a diferencia de lo hallado en LMA *de novo* sin anomalías genéticas recurrentes en estudios previos)^(16,17).

¿Podría esto tener algún impacto en la evolución clínica? En esta cohorte de 41 casos no se hallaron diferencias en SG, supervivencia libre de progresión (SLP) o características clínicas en función del perfil mutacional⁽¹⁷⁾. Y, dada la baja incidencia de esta LMA y su corta supervivencia mediana (10 meses), hasta

el momento no se ha identificado claramente un factor molecular con valor pronóstico independiente que contribuya a un mayor conocimiento fisiopatológico de esta enfermedad.

► Para recordar

- Ante trombocitosis en el debut de una LMA, es preciso excluir anomalías del brazo largo del cromosoma 3, en concreto, LMA *inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM* (con menos frecuencia, ocurre en otros casos, como en la leucemia aguda megacarioblástica).
- La displasia multilinea no es exclusiva de "LMA con cambios relacionados con mielodisplasia", sino que aparece con frecuencia en algunas LMA con anomalías genéticas recurrentes, como LMA *inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM*.
- Dismegacariopoyesis marcada e hiperplasia megacariocítica son hallazgos constantes en la LMA *inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM*.
- La mutación en el gen del espliceosoma *SF3B1* es frecuente (27%) en la LMA *inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM* y, por tanto, también los SA, no habiéndose demostrado un valor pronóstico independiente en la evolución de la entidad.
- La LMA *inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM* se presenta en más del 80% de los casos *de novo*, pero también se ha descrito como evolución de SMD, NMP, SMD/NMP y relacionada con terapia. Dado que la mutación de *SF3B1* se asocia con más frecuencia a LMA "secundarias", su hallazgo en este contexto obliga a una investigación minuciosa a fin de establecer el carácter primario o no de la enfermedad.

► Bibliografía

1. Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, Falini B, Vardiman JW, Porwit A, et al. Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. Lyon: IARC; 2017. pp. 130-49.
2. Jenkins RB, Tefferi A, Solberg LA Jr, Dewald GW. Acute leukemia with abnormal thrombopoiesis and inversions of chromosome 3. *Cancer Genet Cytogenet.* 1989;39(2):167-79.
3. Jotterand Bellomo M, Parlier V, Mühlematter D, Grob JP, Beris P. Three new cases of chromosome 3 rearrangement in bands q21 and q26 with abnor-

- mal thrombopoiesis bring further evidence to the existence of a 3q21q26 syndrome. *Cancer Genet Cytogenet*. 1992 Apr;59(2):138-60.
4. Rogers HJ, Vardiman JW, Anastasi J, Raca G, Savage NM, Cherry AM, et al. Complex or monosomal karyotype and not blast percentage is associated with poor survival in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2): a Bone Marrow Pathology Group study. *Haematologica*. 2014 May;99(5):821-9.
 5. Grigg AP, Gascoyne RD, Phillips GL, Horsman DE. Clinical, haematological and cytogenetic features in 24 patients with structural rearrangements of the Q arm of chromosome 3. *Br J Haematol*. 1993;83(1):158-65.
 6. Raya JM, Martín-Santos T, Luño E, Sanzo C, Pérez-Sirvent ML, Such E, et al.; Grupo Español de Citología Hematológica (GECH), Working Group into the Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2): clinical and biological features and comparison with other acute myeloid leukemias with cytogenetic aberrations involving long arm of chromosome 3. *Hematology*. 2015 Sep;20(8):435-41.
 7. Sun J, Konoplev SN, Wang X, Cui W, Chen SS, Medeiros LJ, et al. De novo acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2): a clinicopathologic and cytogenetic study of an entity recently added to the WHO classification. *Mod Pathol*. 2011 Mar;24(3):384-9.
 8. Calderón-Cabrera C, Falantes JF, Bernal R, Pérez-Simón JA. [Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2) abnormality]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Sep 7;145(5):224-6.
 9. Gong X, Yu T, Tang Q, Fu Y, Wu J, Zhu Y, et al. Unusual findings of acute myeloid leukemia with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2): a multicenter study. *Int J Lab Hematol*. 2019 Jun;41(3):380-6.
 10. Lim G, Kim MJ, Oh SH, Cho SY, Lee HJ, Suh JT, et al. Acute myeloid leukemia associated with t(1;3)(p36;q21) and extreme thrombocytosis: a clinical study with literature review. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010 Dec;203(2):187-92.
 11. Chang VT, Aviv H, Howard LM, Padberg F. Acute myelogenous leukemia associated with extreme symptomatic thrombocytosis and chromosome 3q translocation: case report and review of literature. *Am J Hematol*. 2003 Jan;72(1):20-6.
 12. Wang W, Cortes JE, Lin P, Beaty MW, Ai D, Amin HM, et al. Clinical and prognostic significance of 3q26.2 and other chromosome 3 abnormalities in CML in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2015 Oct 1;126(14):1699-706.
 13. Hu Z, Medeiros J, Wang W, Chen Z, Tang G, Hodjat P, et al. 3q26.2/EVI1 rearrangement is associated with poor prognosis in classical Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Modern Pathol*. 2017;30:940-5.
 14. Hu Z, Hu S, Ji Ch, Tang Z, Thakral B, Loghavi S, et al. 3q26.2/EVI1 rearrangement in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: an early event associated with a poor prognosis. *Leuk Res*. 2018;65:25-8.
 15. Martín-Cabrera P, Jeromin S, Perglerová K, Haferlach C, Kern W, Haferlach T. Acute myeloid leukemias with ring sideroblasts show a unique molecular signature straddling secondary acute myeloid leukemia and de novo acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017 Apr;102(4):e125-e128.
 16. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1367-76.
 17. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, Zeilemaker A, Havermans M, Erpelinck C, et al. Mutational spectrum of myeloid malignancies with inv(3)/t(3;3) reveals a predominant involvement of RAS/RTK signaling pathways. *Blood*. 2015 Jan 1;125(1):133-9.