

## Редкий случай миелопролиферативного заболевания с t(8;13)(p11;q12), протекающего с эозинофилией и лимфаденопатией

Н.Н. ЦЫБА, А.Г. ТУРКИНА, Е.Ю. ЧЕЛЫШЕВА, И.С. НЕМЧЕНКО, А.М. КОВРИГИНА, Т.Н. ОБУХОВА, Е.С. УРНОВА, Л.А. КУЗЬМИНА, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

### Аннотация

Миелопролиферативное заболевание, ассоциированное с реаранжировкой гена *FGFR1* (8p11), включенное в классификацию миелоидных новообразований ВОЗ, 2008 г., — редко встречающаяся патология, протекающая чрезвычайно агрессивно. Приведено клиническое наблюдение 39-летней пациентки, у которой при обращении к врачу выявлены лейкоцитоз (до  $47,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ), абсолютная эозинофилия (до  $3,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ), увеличение периферических лимфатических узлов. В костном мозге (КМ) наблюдались изменения, характерные для миелопролиферативного заболевания с эозинофилией. У больной выявлена транслокация t(8;13)(p11;q12), связанная с перестройкой гена *FGFR1*, расположенного в локусе 8p11. При молекулярном и цитогенетическом исследованиях химерный транскрипт BCR-ABL, мутация V617F гена *Jak2*, делеции и транслокации с вовлечением локусов генов *PDGFRA* (4q12) и *PDGFRB* (5q32—33) не обнаружены. Аналогичные изменения кариотипа выявлены и в клетках лимфатического узла. Предпринятое лечение больной гидроксимочевинной и ингибитором тирозинкиназ дазатинибом оказалось неэффективным. Выполнена трансплантация аллогенного КМ от сиблинга, совместимого по HLA. Спустя 6 мес произошло отторжение трансплантата. В марте 2015 г. проведена повторная аллотрансплантация КМ от того же донора (100% донорский химеризм, транслокация *FGFR1/8p11* не выявляется), осложнившаяся развитием хронической реакции трансплантат против хозяина. Пациентка остается под наблюдением, продолжает получать иммуносупрессивную терапию.

**Ключевые слова:** 8p11 миелопролиферативный синдром, миелопролиферативное заболевание, ген *FGFR1*, t(8;13)(p11;q12), клиническая картина, трансплантация аллогенного костного мозга, реакция трансплантат против хозяина.

## A rare case of myeloproliferative disease with t(8;13)(p11;q12) associated with eosinophilia and lymphadenopathy

N.N. TSYBA, A.G. TURKINA, E.YU. CHELYSHEVA, I.S. NEMCHENKO, A.M. KOVRIGINA, T.N. OBUKHOVA, E.S. URNOVA, L.A. KUZMINA, V.G. SAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Myeloproliferative disease associated with *FGFR1* rearrangement (8p11), which is included in the 2008 WHO Classification of Myeloid Neoplasms, is a rare and extremely aggressive abnormality. The paper describes a clinical case of a 39-year-old female patient who was detected to have leukocytosis (as high as  $47.2 \cdot 10^9/\text{l}$ ), absolute eosinophilia (as high as  $3.1 \cdot 10^9/\text{l}$ ), and enlarged peripheral lymph nodes during her visit to a doctor. The bone marrow (BM) showed the changes typically encountered in myeloproliferative disease with eosinophilia. The patient was found to have t(8;13)(p11;q12) translocation associated with the rearrangement of the *FGFR1* gene located at the 8p11 locus. Molecular and cytogenetic examinations failed to reveal BCR-ABL chimeric transcript, *Jak2* V617F mutation, and deletions and translocations involving *PDGFRA* (4q12) and *PDGFRB* (5q32-33). The similar changes in the karyotype were also found in the lymph node cells. The undertaken treatment with hydroxyurea and the tyrosine kinase inhibitor dasatinib turned out to be ineffective. The patient underwent allogeneic BM transplantation from a HLA-identical sibling. Graft rejection occurred 6 months later. Allogeneic BM transplantation from the same donor (100% donor chimerism; *FGFR1/8p11* translocation was not detected), which was complicated by the development of chronic graft-versus-host reaction, was performed again in March 2015. The patient is being followed up and continues to receive immunosuppressive therapy.

**Keywords:** 8p11 myeloproliferative syndrome, myeloproliferative disease; *FGFR1* gene, t(8;13)(p11;q12), clinical picture, allogeneic bone marrow transplantation, graft-versus-host reaction.

алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток  
алло-ТКМ — трансплантация аллогенного костного мозга  
ИТК — ингибитор тирозинкиназ  
КМ — костный мозг  
КТ — компьютерная томография  
ЛУ — лимфатические узлы

МРБ — минимальная резидуальная болезнь  
МПЗ — миелопролиферативное заболевание  
МПС — миелопролиферативный синдром  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
РТПХ — реакция трансплантат против хозяина  
ТКМ — трансплантация костного мозга

В классификацию миелоидных новообразований, предложенную ВОЗ в 2008 г., под рубрикой «миелоидные неоплазии, ассоциированные с эозинофилией и перестройками генов *PDGFRA*, *PDGFRB* и *FGFR1*» [1], включено заболевание, впервые

описанное в 1992 г. L. Abuzzo и соавт. [2], сообщившими о 3 случаях Т-лимфобластной лимфомы с эозинофилией и развитием в дальнейшем миелопролиферативного заболевания (МПЗ). Спустя 3 года R. Inhorn и соавт. [3] предположили, что лимфобласт-

ная лимфома с эозинофилией и миелоидной пролиферацией и транслокацией t(8;13)(p11;q11) является самостоятельным заболеванием. В этом же году D. Macdonald и соавт. [4] впервые предложен термин «8p11 миелопролиферативный синдром», или «синдром стволовой клетки лимфомы/лейкоза» (8p11 МПС; СКЛЛ). Эта патология представляет собой бифенотипическую опухоль, имеющую черты негативного по *BCR/ABL* миелопролиферативного заболевания и лимфомы, чаще из Т-клеточных предшественников. Характерная для 8p11 МПС транслокация (8;13) приводит к образованию химерного гена, состоящего из тирозинкиназного домена *FGFR1* (ген рецептора фактора роста фибробластов 1-го типа) и других генов (наиболее часто гена *ZNF198* у 40% больных). Химерный ген кодирует белок с конститутивной тирозинкиназной активностью, индуцирующей через различные сигнальные пути и прежде всего посредством STAT5 [5] пролиферативную активность клеток.

Помимо гена *ZNF198* партнером *FGFR1* могут быть еще около 15 известных генов, среди которых встречаются *CEP110* (у 9%) и *FOP* (у 9%), расположенные в локусах 9q33 и 6q27. Реже выявляются слияния с генами *BCR* (22q11), *HERV-K* (19q13), *FGFR10P2* (12p11), *TIFI* (7q34), *MYO8A* (17q23) [6], *TPR* [7]. В доступной литературе приведены более 60 описаний 8p11 МПС, с 2008 г. получившее название «миелопролиферативное и лимфоидное заболевание с реаранжировкой гена *FGFR1*» [8–13]. Болеют чаще мужчины. Средний возраст больных, описанных в опубликованных наблюдениях, составляет 30 лет. В дебюте заболевания большинство пациентов никаких жалоб не предъявляют, а нейтрофильный лейкоцитоз, нередко с эозинофилией, является случайной врачебной находкой. В дальнейшем для клинической картины характерно появление В-симптомов: слабости, ночной потливости, потери массы тела, лихорадки. Уже при первом обследовании примерно в 50% случаев в крови могут выявляться бластные клетки, увеличение количества эозинофилов, моноцитоз. Количество лейкоцитов может колебаться в пределах (4–400)·10<sup>9</sup>/л, возможно также лейкопения. Содержание гемоглобина находится в пределах нормы или снижено, а количество тромбоцитов как резко снижено, так и умеренно повышено. У ряда больных наблюдается увеличение размеров лимфатических узлов (ЛУ), печени и селезенки. В редких случаях определяется разрастание лимфоидной ткани в миндалинах, легких, молочных железах. При цитологическом исследовании костного мозга (КМ) выявляют характерные гиперклеточность, расширение миелоидного ростка и нормальное количество бластных клеток. В гистологических препаратах ЛУ обычно обнаруживают лимфоидную инфильтрацию со значительным количеством клеток гранулоцитарного ростка, эозинофильных генераций. Фенотип опухолевых клеток КМ и ЛУ может быть различным, однако цитогенетические исследования, включая FISH-метод, выявляют одну и ту же транслокацию с участием 8p11 как в миелоидных, так и в лимфоидных клетках [6, 8, 14–18].

Лимфаденопатия и развитие Т-лимфобластной лимфомы чаще встречается при наличии транслокации t(8;13) [4], в то время как для больных с транслокацией t(8;9)(p11;q34) [14] лимфаденопатия менее характерна, но у них более часто отмечаются

моноцитоз и вовлечение в патологический процесс миндалин. У пожилых больных чаще выявляется транслокация t(8;22)(p11;q11), при этом высокий лейкоцитоз сопровождается наличием в крови не эозинофилии, а базофилии [15–19].

Заболевание протекает агрессивно. Несмотря на единичные описания успешного применения химиотерапии, оптимистичные результаты последних клинических испытаний [16, 20] и даже достижение полной цитогенетической ремиссии у больного в результате терапии α-интерфероном (цит. по [17]), полихимиотерапия у большинства пациентов позволяет получить лишь частичный ответ или стабилизацию состояния, за которыми неизбежно следует прогрессирование заболевания.

Установлено, что некоторые ингибиторы протеинкиназ могут воздействовать на заболевания, протекающие с вовлечением гена *FGFR1*. Одним из них является зарегистрированный в Европе и США в качестве средства терапии резистентных форм хронического миелолейкоза ингибитор тирозинкиназ (ИТК) понатиниб [21, 22]. При этом применение понатиниба для терапии позитивных по *FGFR1* неоплазий возможно только вне утвержденных показаний. На момент подготовки публикации понатиниб не зарегистрирован в Российской Федерации.

Несколько ИТК, которые изначально позиционировались как ингибиторы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов для применения в онкологии, продемонстрировали в доклинических исследованиях аналогичную активность и в отношении рецепторов факторов роста фибробластов. Среди этих препаратов дазатиниб (TKI258), цедираниб (AZD2171), бриватиниб (BMS-540215) и ряд других находятся на разных фазах клинических испытаний [23]; сорафениб и нинтеданиб (ингибитор VEGFR, PDGFR, FGFR1–3, FLT3, Src) зарегистрированы в России в 2007 и 2015 г.

При проведении доклинических экспериментов *in vitro* и *in vivo* установлено, что химерные протеинкиназы ZMYM2-FGFR1, BCR-FGFR1 и CEP110-FGFR1 способны активировать киназные пути Src. Ингибирование функций протеинов семейства Src вызывало апоптоз и смерть клеток с указанными химерными генами, в связи с чем сделан вывод, что активация пути Src является важным онкогенным фактором для развития и прогрессирования положительных по *FGFR1* неоплазий [24]. Из препаратов, обладающих анти-Src-активностью, в Российской Федерации доступны дазатиниб и бозутиниб. Оба ИТК зарегистрированы для применения при хроническом миелолейкозе. Следует отметить, что в экспериментах *in vitro* эффективны только высокие концентрации дазатиниба, а по результатам доклинических экспериментов *in vivo* в случае наличия химерного протеина BCR-FGFR1 дазатиниб неэффективен в противоположность к воздействию при наличии ZMYM2-FGFR1 CEP110-FGFR1. Таким образом, ингибирование киназ Src можно рассматривать как одну из составляющих терапии у пациентов с синдромом стволовой клетки лимфомы/лейкоза, однако ожидаемая эффективность ИТК может быть сниженной.

Данное предположение подтверждено на практике. Несколько сообщений описывают скромную клиническую эффективность множественных киназных ингибиторов с анти-FGFR1-активностью у пациентов с реаранжировками *FGFR1*. В случае позитивного по *BCR-FGFR1* миелопролиферативного заболевания, протекающего клинически как В-острый лимфобластный лейкоз, комбинация сорафениба с гидроксимочевинной привела только к временному снижению лейкоцитоза, а в дальнейшем развились быстрый рецидив заболевания, прогрессирование и смерть пациента [25]. У другого пациента с химерным геном *ZNF198-FGFR1* и миелопролиферативным заболеванием результатом терапии ИТК мидостаурином также было некоторое снижение лейкоцитоза, лимфаденопатии и спленомегалии, но без эффекта по отношению к гистологической картине КМ и цитоген-

#### Сведения об авторах:

*Цыба Николай Николаевич* — д.м.н., г.н.с. НКО химиотерапии миелопролиферативных заболеваний

*Чельшева Екатерина Юрьевна* — к.м.н., с.н.с. НКО химиотерапии миелопролиферативных заболеваний

*Немченко Ирина Семеновна* — врач-гематолог НКО химиотерапии миелопролиферативных заболеваний

*Ковригина Алла Михайловна* — д.б.н., зав. патолого-анатомическим отд-нием

*Обухова Татьяна Никифоровна* — к.м.н., зав. НК лаб. кариологии  
*Урнова Евдокия Сергеевна* — врач НКО высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга

*Кузьмина Лариса Анатольевна* — к.м.н., зав. НКО высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга

*Савченко Валерий Григорьевич* — акад. РАН, Ген. директор

#### Контактная информация:

*Туркина Анна Григорьевна* — д.м.н., проф., зав. НКО химиотерапии миелопролиферативных заболеваний; 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4; тел.: + 7(495)61248-60; e-mail: turkianna@yandex.ru

нетическим маркером [26]. Во втором случае применения мидостаурина в сочетании с курсом химиотерапии хирег-СVAD позволило получить у пациентки клинико-гематологическую и цитогенетическую ремиссию в течение 6 мес с последующей потерей ответа и прогрессированием заболевания [27].

Недавно описанный случай первого применения понатиниба у пациента с трехлинейным Т/В/миелоидным смешанным фенотипом острого лейкоза с химерным геном *BCR-FGFR1* [t(8;22)(p11;q11)] продемонстрировал возможность получения клинического ответа. Быстро прогрессирующая лимфаденопатия регрессировала при монотерапии понатинибом после неэффективного применения курса химиотерапии хирег-СVAD [28, 29], перед выполнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Применение понатиниба после алло-ТГСК также позволило значительно снизить уровень минимальной резидуальной болезни (МРБ), определяемой с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени для транскрипта *BCR-FGFR1*. Однако после развития реакции трансплантат против хозяина использовали (РТПХ), сопровождавшейся повышением активности трансаминаз, понатиниб был отменен, что привело к значительному росту уровня МРБ.

В настоящее время единственным вариантом лечения, позволяющим надеяться на выздоровление, является алло-ТГСК [8, 30–35]. С. Jackson и соавт. [8], анализируя результаты алло-ТГСК у 14 больных с 8p11 МПЗ/МПС), отметили, что средняя безрецидивная выживаемость в этой группе достигала 2 лет — в 2 раза продолжительнее, чем у больных не подвергшихся алло-ТГСК [15]. По-видимому, понатиниб или другие ИТК, способные воздействовать на мишень *FGFR1*, могут быть применены в сочетании с химиотерапией только в качестве связующего звена по отношению к алло-ТГСК.

Ниже мы приводим описание случая с 8p11 МПЗ у больной, наблюдающейся в Гематологическом научном центре (ГНЦ) с марта 2014 г., у которой применялась терапия дазатинибом, после чего выполнена трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ).

Больная С.Н.Г., 1975 года рождения, обратилась в отделение хронических миелолифферативных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ РФ в марте 2014 г. с жалобами на кожный зуд, гиперемиию кожи шеи, болезненность, возникающую при пальпации задней поверхности шеи. Наблюдалась у дерматолога по поводу атопического дерматита на протяжении 6 лет, получала локальную терапию мазями, содержащими глюкокортикостероидные гормоны, антигистаминные средства. Из сопутствующих заболеваний отмечены хронический пиелонефрит, гиперплазия эндометрия. В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз ( $39,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом до миелоцитов (8%), эозинофилией (4%; абс. число эозинофилов  $1,58 \cdot 10^9/\text{л}$ ), умеренным снижением концентрации гемоглобина (109 г/л). В повторном анализе крови (5.03) отмечено дальнейшее увеличение количества лейкоцитов ( $47,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ), миелоцитов (12,5%), эозинофилов 6,7% ( $3,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ), снижение гемоглобина концентрации (104 г/л) и количества тромбоцитов ( $156 \cdot 10^9/\text{л}$ ). В биохимическом анализе крови выявлено снижение сывороточного железа. Размер селезенки достигал  $120 \times 50$  мм. На боковой поверхности шеи пальпировались увеличенные до 1,5 см умеренно болезненные ЛУ, спаянные между собой. Больная с предварительным диагнозом «хронический миелолейкоз, хроническая фаза» направлена в ГНЦ для дальнейшего обследования. При осмотре предъявляла жалобы на слабость, умеренную потливость, периодически возникающие умеренные оссалгии. Результаты объективного исследования: кожные покровы чистые, явления дерматита на задней поверхности шеи. Периферические шейные ЛУ увеличены до 1,5 см умеренно болезненные, подмышечные ЛУ — единичные, мягко эластической консистенции диаметром до 0,7 см. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Отеков нет. В гемограмме лейкоцитоз  $54,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 119 г/л, тромбоциты  $140 \cdot 10^9/\text{л}$ , миелоциты 7%, метамиелоциты 5%, п/я 14%, с/я 59%, э. 7% (абс. число эозинофилов  $3822 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Дополнительное обследование позволило исключить предполагавшийся диагноз хронического миелолейкоза. В миелограмме: миелоциты (нейтрофильные 14%, эозино-

фильные 0,5%), метамиелоциты 4,5%, палочкоядерные нейтрофилы 28%, эозинофилы 1,5%, сегментоядерные нейтрофилы 39%, лимфоциты 20%, моноциты 0,5%, нормобласты (полихроматофильные 2%, ортохромные 8%), мегакариоцитов мало, КМ гиперклеточный. При стандартном цитогенетическом исследовании (рис. 1) в 20 метафазах выявлен кариотип  $46,XX,t(8;13)(p11;q12)$  [20], Ph'-хромосома не выявлена. При FISH-исследовании (рис. 2 и далее см. на цв. вклейке) в 85% ядер клеток обнаружена транслокация с вовлечением локуса гена *FGFR1* (8p11). Транслокация  $t(9;22)(q34;q11)$  не выявлена. Делеции и транслокации с вовлечением локусов генов *PDGFRA(4q12)* и *PDGFRB* (5q32–33) также не найдены. При молекулярно-генетическом исследовании периферической крови химерный транскрипт *BCR-ABL* (p210) методом ПЦР не найден; клетки с мутацией V617F гена *Jak2* не выявлены.

Гистологическая картина КМ (рис. 3): гиперклеточный КМ, резкое расширение гранулоцитарного ростка с выраженным промежуточным пулом и многочисленными клетками эозинофильного ряда, умеренно сниженное число мегакариоцитов, сужение эритроидного ростка.

В связи с наличием у больной увеличенных периферических ЛУ выполнена биопсия ЛУ. Цитологическое исследование ЛУ: отпечатки гиперхромные, состав клеточный, представлен зрелыми лимфоидными клетками и клетками гранулоцитарного ряда. Миелоциты 0,4%, палочкоядерные нейтрофилы 1,6%, сегментоядерные нейтрофилы 14%, эозинофилы 4%, пролимфоциты 2%, лимфоциты 76%. Встречаются поля зрения с количеством бластов до 15%, в частых полях зрения эозинофилы и макрофаги, встречаются тучные клетки. Гистологическая и иммуногистохимическая картина ЛУ: на большом протяжении лимфоидная ткань замещена пролифератом, принадлежащим элементам гранулоцитарного ряда. Элементы гранулоцитопоеза представлены небольшим количеством незрелых форм, достаточно выраженным промежуточным пулом, преобладанием зрелых форм клеток эозинофильного ряда (рис. 4). Кластеры положительных по CD34 клеток не обнаружены. При цитогенетическом исследовании клеток биоптата ЛУ обнаружен кариотип:  $46,XX,t(8;13)(p11;q12)$ . Моноклональность по генам цепи  $\gamma$  Т-клеточного рецептора не выявлена. В-клеточная клональность по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина не определена. При компьютерной томографии органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости увеличенные ЛУ не выявлены.

С учетом картины миелолифферативного заболевания с вовлечением ЛУ, наличия абсолютной эозинофилии (до  $3800 \cdot 10^9/\text{л}$ ), а также выявления редко встречающейся транслокации  $t(8;13)(p11;q12)$  [20], характерной для агрессивно протекающего заболевания лейкоз-лимфома, диагноз сформулирован следующим образом: миелолифферативное заболевание с эозинофилией и транслокацией  $t(8;13)(p11;q12)$ . Принимая во внимание неблагоприятный прогноз заболевания, пациентке показано выполнение алло-ТКМ. Проведенное типирование HLA с родным братом не выявило различий по генам *HLA-A/B/C/DR/DQ*.

В течение периода подготовки к алло-ТКМ больная получала циторедуктивную терапию гидроксимочевинной в дозе 2000 мг/сут, которая привела к снижению количества лейкоцитов до  $13 \cdot 10^9/\text{л}$ . Через 2 нед дозу препарата снизили до 500 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула нормализовались. Однако препарат был отменен из-за развития гематологической токсичности в виде тромбоцитопении (до  $17 \cdot 10^9/\text{л}$ ), появления геморрагического синдрома (петехиальная сыпь на коже голеней, обильное менструальное кровотечение). Больная госпитализирована в ГНЦ в связи с развитием геморрагических осложнений и для коррекции терапии. Через 2 мес после отмены гидроксимочевинной отмечено восстановление количества тромбоцитов до нормы. С 10.06 по 30.06 проводилась терапия дазатинибом в дозе 70–140 мг/сут (многоцелевой препарат, воздействующий на различные пути лейкогенеза, в том числе активируемый Src-киназой, которая активируется при реаранжировках локуса гена *FGFR1*) [26]. На фоне терапии отмечены признаки прогрессии заболевания. С 25.06 потеря гематологического ответа: нарастание лейкоцитоза до  $30 \cdot 10^9/\text{л}$  со сдвигом лейкоцитарной формулы до промежуточных форм. Возобновлен

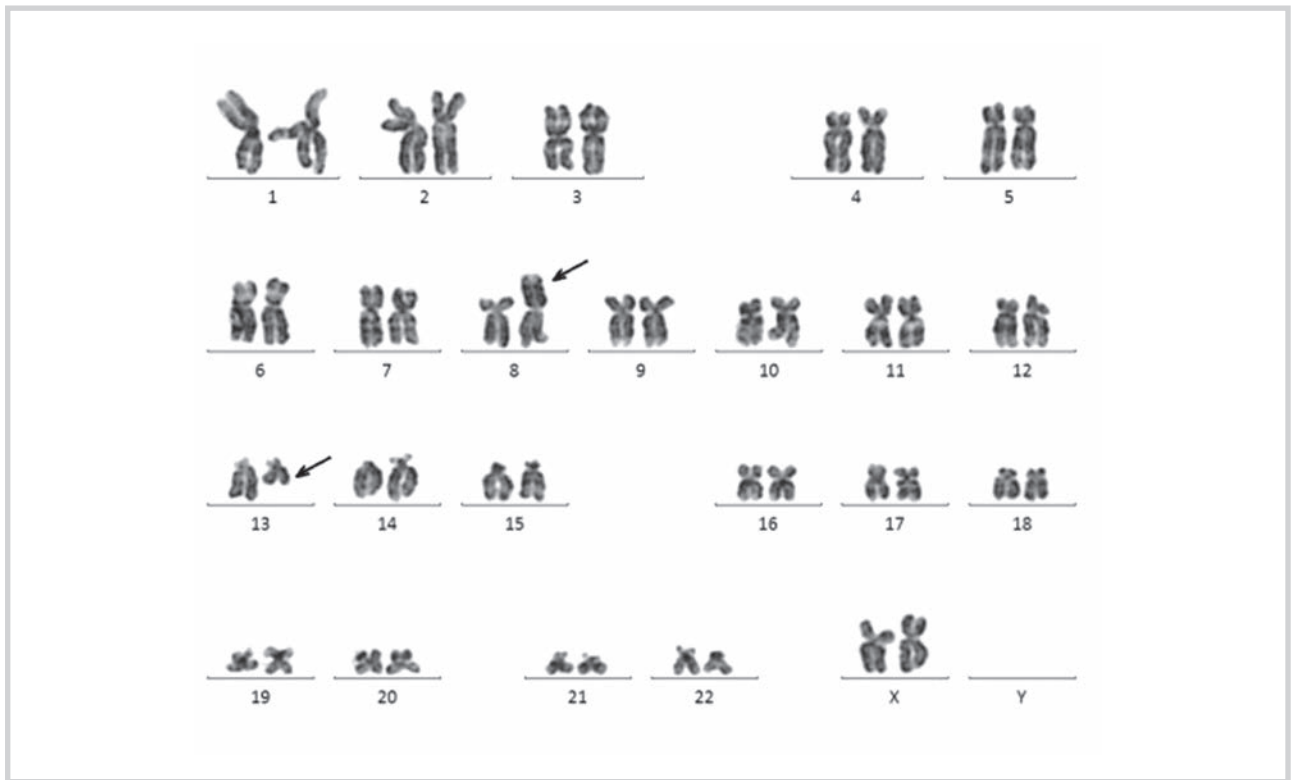


Рис. 1. Стандартное цитогенетическое исследование. Кариотип: 46,XX,t(8;13)(p11;q12).

прием гидроксимочевины в суточной дозе 2000 мг. В результате лечения достигнуто уменьшение интенсивности болевого синдрома в области увеличенных ЛУ и лейкоцитоза ( $23,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Для дальнейшего лечения больная переведена в отделение трансплантации КМ ГНЦ.

Проведено кондиционирование в немиелоаблативном режиме (флюдарабин + бусульфан + АТГ). 29.07 выполнена алло-ТКМ. Учитывая отсутствие ремиссии заболевания, от стандартной иммуносупрессивной терапии воздержались. На +3-й и +4-й дни после трансплантации проводили индукцию толерантности циклофосфаном. Период миелотоксического агранулоцитоза протекал с явлениями стоматита и эзофагита, сопровождался фебрильной лихорадкой. При посеве крови получен рост *Rothiamucilaginosus*; у пациентки выявлялись рентгенологические признаки правосторонней пневмонии. Проводилась антибактериальная терапия. После восстановления показателей периферической крови и регрессии инфекционных осложнений пациентка выписана из отделения.

Через 1 мес после трансплантации в аспирате КМ по результатам молекулярного исследования кроветворение реципиента составляло менее 5%. В трепанобиоптате картина хронического миелопролиферативного заболевания. Через 2 мес после трансплантации в гемограмме отмечено умеренное снижение показателей крови; в аспирате КМ — увеличение собственного кроветворения до 10—20%; гистологическая картина без существенной динамики: КМ повышенной клеточности (относительно возрастной нормы), резко расширен гранулоцитарный росток, представленный преимущественно промежуточными клетками эозинофильного ряда. Строма отечна (рис. 5). В связи с этим 09.10 произведена первая трансфузия лимфоцитов донора ( $1 \cdot 10^7$ ) с последующим введением 6 млн ЕД ронколейкина. Через 3 мес после трансплантации констатировано увеличение объема собственного кроветворения до 40—50%; 15.11 выполнена повторная трансфузия лимфоцитов донора ( $1 \cdot 10^7$ ), а в декабре 2014 г. выполнены третья ( $1 \cdot 10^7$ ) и четвертая ( $2,2 \cdot 10^7$ ) трансфузии лимфоцитов донора.

Несмотря на это, произошла полная утрата донорского кроветворения.

После кондиционирования треосульфаном и циклофосфаном 27.03.15 выполнена вторая алло-ТКМ от того же донора (брата). В ранние сроки после трансплантации отмечалось развитие сепсиса, токсического гепатита, реактивного панкреатита. Для профилактики РТПХ назначали метотрексат и циклоспорин.

Миелограмма от 26.08: клеточный КМ, расширение гранулоцитарного ростка, увеличение содержания эозинофильных форм до 24,8%. FISH-исследование: транслокация с вовлечением локуса гена *FGFR1/8p11* не выявлена, количество клеток XX 2%, XY 98%. По результатам молекулярного исследования констатирован 100% донорский химеризм.

С начала сентября 2015 г. самочувствие ухудшилось, а 23.09 больная госпитализирована в ГНЦ с целью терапии осложнений с диагнозом: хроническое миелопролиферативное заболевание, протекающее с эозинофилией, транслокацией с вовлечением локуса гена *FGFR1/8p11*, состояние после алло-ТКМ от 29.07.14. Отторжение трансплантата. Состояние после повторной трансплантации от родственного HLA-идентичного донора от 27.03.15. При госпитализации проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, выявившая признаки плевропневмонии (выпот около 1 л с каждой стороны); 24.09 выполнена бронхоскопия. Бактериологическое, цитологическое и цитогенетическое исследования лаважной жидкости и плеврального выпота (24.09) патогенов не выявило; при микроскопии: мазки гиперклеточные, представлены макрофагами, эозинофилами и моноцитами, в небольшом количестве — лимфоцитами, нейтрофилами и клетками мезотелия, в частях поля зрения плазматические клетки. По данным FISH-исследования транслокация *FGFR1/8p11* не выявлена, количество клеток XX 4,5%, XY 95,5%. По результатам молекулярного исследования, 100% донорский химеризм. Биопсия кожи: картина РТПХ. Биопсия слизистой оболочки пищевода: умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация отсутствует. Таким

образом, ухудшение состояния объяснено экстенсивной формой хронической РТПХ, протекающей с поражением кожи, слизистых, явлениями полисерозита. Лечение плевропневмонии проводили инванзом в дозе 2 г/сут (по данным КТ 15.10 с выраженной положительной динамикой). С 01.10 начата иммуносупрессивная терапия хронической формы РТПХ преднизолоном в дозе 0,5 мг/кг/сут. На этом фоне отмечены нормализация температуры тела, регрессия отекающего синдрома, уменьшение протеинурии, проявлений стоматита, незначительное повышение количества тромбоцитов, однако сохранялась гиперемия кожных покровов. Больная выписана из ГНЦ в удовлетворительном состоянии для продолжения иммуносупрессивной терапии в амбулаторных условиях. Наблюдение за больной продолжается.

## Заключение

Описанный клинический случай миелолипролиферативного заболевания, протекающего с эозинофилией и транслокацией t(8;13)(p11;q12) с вовлечением локуса гена *FGFR1/8p11* подтверждает точку зрения многих авторов о низкой эффективности химиотерапевтического лечения данного заболевания. АллотКМ, несмотря на обилие инфекционных осложнений и развитие тяжелой формы РТПХ после второй трансплантации, остается единственным методом лечения, позволяющим надеяться на достижение ремиссии у данной больной. Немаловажным является раннее выполнение ТКМ.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Bain BJ, Gulliland DG, Horny P, Vardiman JW. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFR, PDGFRB or FGFR1. In: Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC; 2008:68-73.
- Abruzzo LV, Jaffe ES, Cotelingam JD, Whang-Peng J, Del Duca Jr V, Medeiros LJ. T-cell lymphoblastic lymphoma with eosinophilia associated with subsequent myeloid malignancy. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(3):236-245.
- Inhorn RC, Aster JC, Roach SA, Slapak CA, Soiffer R, Tantravahi R, Stone RM A syndrome of lymphoblastic lymphoma, eosinophilia and myeloid hyperplasia/malignancy associated with t(8;13)(p11;q11): description of a distinctive clinicopathologic entity. *Blood*. 1995;85:1881-1887.
- Macdonald D, Aguiar IC, Mason PJ, Goldman JM, Cross NC. A new myeloproliferative disorder associated with chromosomal translocations involving 8p11: a review. *Leukemia*. 1995;9(10):1628-1630.
- Heath C, Cross NC. Critical role of STAT 5 activation in transformation mediated by XNF 198-FGFR1. *J Biol Chem*. 2004;279:6666-6673.
- Goradia F, Bayert M, Cornfield D. The 8p 11 myeloproliferative syndrome. Review of literature and an illustrative case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1:448-456.
- Malli T, Buxhofer-Ausch V, Rammer M, Erdel M, Kranewitter W, Rumpold H, Marschon R, Deutschbauer S, Simonitsch-Klupp I, Valent P, Muellner-Ammer K6, Sebesta C, Birkner T, Webersinke G. Functional characterization, localization, and inhibitor sensitivity of the TPR-FGFR1 fusion in 8p11 myeloproliferative syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 2015 Sep 22. doi: 10.1002/gcc.22311
- Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. *Hum Pathol*. 2010;41(4):461-476.
- Catovsky D, Bernasconi C, Verdonck PJ, Postma A, Hows J, van der Does-van den Berg AJK, Ree H, Castelli G, Morra E, Galton DAG. The association of eosinophilia with lymphoblastic leukemia or lymphoma: a study of seven patients. *Br J Haematol*. 1980;45(4):523-534.
- Friedhoff F, Rajenda B, Moody R, Alapatt T. Novel reciprocal translocation between chromosome 8 and 9 found in a patient with myeloproliferative disorder. *Cancer Genet Cytogenet*. 1983;9(4):391-394.
- Hu S, He Y, Zhu X, Li J, He H. Myeloproliferative Disorders with t(8;9) (p12;q33): a case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;28(2):140-146.
- Posner MR, Said J, Pinkus GS, Nadler LM, Hardy R, Flatow F, Skarin AT. T-cell lymphoblastic lymphoma with subsequent acute nonlymphocytic leukemia: a case report. *Cancer*. 1982;50(1):118-124.
- Гиндина Т.Л., Мамаев Н.Н., Байков В.В., Бархатов И.М., Горбунова А.В., Бондаренко С.Н., Слесарчук О.А., Аверьянова М.Ю., Успенская О.С., Афанасьев Б.В. Два новых наблюдения 8p11 миелолипролиферативного синдрома с транслокациями t(6;8)(q27;p11) и t(8;9)(p11;q34), делецией гена *FGFR1* и гиперэкспрессией гена *EVI-1*: теоретические и клинические аспекты. *Гематология и трансфузиология*. 2013;58(4):13-17.
- Jottrand Bellomo M, Muhlematter D, Wicht M, Delacretaz F, Schmidt PM. t(8;9)(p11;q32) in atypical chronic myeloid leukemia: a new cytogenetic-clinicopathologic association? *Br J Hematol*. 1992;81(2):307-308.
- Nakayama H, Inamitsu T, Ohga S, Kai T, Suda M, Matsuzaka A, Ueda K. Chronic myelomonocytic leukemia with t(8;9)(p11;q34) in childhood: an example of the 8p 11 myeloproliferative disorder? *Br J Hematol*. 1996;92(3):692-695.
- Popovici C, Zhang B, Gregoire MJ, Jonveaux P, Lafage-Pochitaloff M, Birnbaum D, Pébusque M-J. The t(6;8)(q27;p11) translocation in a stem cell myeloproliferative disorder fuses a novel gene, FOP, to fibroblast growth factor receptor 1. *Blood*. 1999;93(4):1381-1389.
- Asuman Demirogly A, Steer EJ, Heath C, Asuman Demiroglu, E Joanna Steer, Carol Heath, Kerry Taylor, Mark Bentley, Steven L. Allen, Prasad Koduru, Judith P. Brody, Geoffrey Hawson, Robyn Rodwell, Mary-Lou Doody, Fernando Carnicero, Andreas Reiter, John M. Goldman, Junia V Melo and Nicholas CP. Cross The t (8;22) in chronic myeloid leukemia fuses BCR to FGFR1: transforming activity and specific inhibition of FGFR1 fusion proteins. *Blood*. 2001;98:3778-3783.
- Heiss S, Erdel M, Günsilius E, Nachbaur D, Tzankovet A. Myelodysplastic/myeloproliferative disease with erythropoietic hyperplasia (erythroid preleukemia) and the unique translocation (8;9)(p23;p24) first description of case. *Hum Pathol*. 2005;36(10):1148-1151.
- Chaffanet M, Popovici C, Leroux D. t(6;8), t(8;9), and t(8;13) translocations associated with stem cell myeloproliferative disorders have close of identical breakpoints in chromosome region 8p-11-12. *Oncogene*. 1998;16(7):945-949.
- Chase A, Bryant J, Score J, Cross NCP. Ponatinib as targeted therapy for FGFR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. *Haematologica*. 2013;98(1):103-106.

21. Mingqiang Ren, Mei Hong, Gentaio Liu, Hongjin Wang, Vijay Patel, Paul Biddinger, Jeane Silva, John Cowell, Zhonglin Hao Novel FGFR inhibitor ponatinib suppresses the growth of non-small cell lung cancer cells overexpressing FGFR.1 *Oncol Reports*. 2013;29(6):2181-2190.  
doi:10.3892/or.2013.2386
22. Chase A, Bryant C, Score J, Cross NC. Ponatinib as targeted therapy for FGFR1 fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome *Haematologica*. 2013;98(1):103-106.
23. Федянин М.Ю., Хмелькова Д.Н., Серебрянская Т.С., Никольская Т.А., Тюляндин С.А. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR. *Успехи молекулярной онкологии*. 2015;2(1):27-37.
24. Mingqiang Ren, Haiyan Qin, Ruizhe Ren, Josephine Tidwell, and John K. Cowell. Src Activation Plays an Important Key Role in Lymphomagenesis Induced by FGFR1 Fusion Kinases. *Cancer Res*. 2011;71:7312-7322.
25. Wakim JJ, Tirado CA, Chen W, Collins R. t(8;22)/BCR-FGFR1 myeloproliferative disorder presenting as B-acute lymphoblastic leukemia: report of a case treated with sorafenib and review of the literature. *Leuk Res*. 2011;35(9):e151-153.
26. Chen J, DeAngelo DJ, Kutok JL, Williams IR, Lee BH, Wadleigh M, Duclos N, Cohen S, Adelsperger J, Okabe R, Coburn A, Galinsky I, Huntly B, Cohen PS, Meyer T, Fabbro D, Roesel J, Vanerji L, Griffin JD, Sheng Xiao, Fletcher JA, Stone RM, Gilliland DG. PKC412 inhibits the zinc finger 198-fibroblast growth factor receptor 1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(40):14479-14484.
27. Photis Beris, Monika Nagy, Daniel Robert, Kaveh Samii, Tom McKee, Jovita Schuler. Compassionate Use of Midostaurin in Myeloid and Lymphoid Neoplasia with FGFR1 Abnormality. *Case Reports in Clinical Medicine*. 2014;3:560-565.
28. Khodadoust M, Luo B, Medeiros C. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed phenotype acute leukemia. *Leukemia*. 2015.  
doi:10.1038/leu.2015.136
29. Gotlib J. Tyrosine Kinase Inhibitors and Therapeutic Antibodies in Advanced Eosinophilic Disorders and Systemic Mastocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2015 Sep 24.
30. Rao PN, Cesarman G, Coleman M. Cytogenetic evidence for extramedullary blast crisis with t(8;13)(q11;p11) in chronic myelomonocytic leukemia. *Acta Haematol*. 1992;88:201-203.
31. Cross NC, Reiter A. Fibroblast growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor abnormalities in eosinophilic myeloproliferative disorders. *Acta Haematol*. 2008;119(4):199-206.
32. Klion AD. Eosinophilic Myeloproliferative Disorders. *ASH Education Book December 10, 2011 vol. 2011 no. 1257-1263*.
33. Dolan M, Cioc A, Cross NC, Neglia JP, Tolar J. Favorable outcome of allogenic hematopoietic cell transplantation for 8p 11 myeloproliferative syndrome with BCR-FGFR 1 gene fusion. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):194-196.  
doi:10.1002/pbc.23404
34. Havelange V, Demoulin J-B. Review of current classification, molecular alterations, and tyrosine kinase inhibitor therapies in myeloproliferative disorders with eosinophilia. *J Blood Med*. 2013;4:111-121.
35. Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В. Клональные эозинофилии. *Клиническая онкогематология*. 2009;2(1):1-10.

Поступила 17.03.2016