

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

Диагностика и лечение клональных миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией

Diagnosis and Treatment of Clonal Myeloproliferative Neoplasms with Eosinophilia

И.С. Немченко, Н.Н. Цыба, А.Г. Туркина,
Е.Ю. Челышева, О.А. Шухов, А.М. Ковригина,
Т.Н. Обухова

IS Nemchenko, NN Tsyba, AG Turkina,
EYu Chelysheva, OA Shukhov, AM Kovrigina,
TN Obukhova

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель. Охарактеризовать на собственном материале клинические проявления гиперэозинофильных состояний, выделив реактивные эозинофилии (РЭ), клональные миелопролиферативные заболевания с эозинофилией (МПЗ-эо) и миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома (МП-ГЭС). Оценить результаты лечения.

Aim. Based on our own materials to characterize the clinical manifestations of hypereosinophilic states distinguishing between reactive eosinophilia (RE), clonal myeloproliferative neoplasms with eosinophilia (MPN-eo), and myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome (MP-HES); to evaluate treatment results.

Материалы и методы. В исследование включено 188 пациентов с первичным ГЭС (132 мужчины, 56 женщин; возраст 19–72 года), находившихся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2001 г. Основным критерий включения в исследование — эозинофилия в крови $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и наличие клинических симптомов, в ряде случаев обусловленных гиперэозинофилией. Всем больным выполняли комплексное общеклиническое обследование, а также иммуноморфологические, стандартное цитогенетическое и молекулярно-генетические исследования. Лечение проведено 73 больным (63 мужчинам, 10 женщинам), в т. ч. с МПЗ-эо *PDGFRA+* ($n = 39$), *PDGFRB+* ($n = 2$), *FGFR1+* ($n = 1$), хроническим эозинофильным лейкозом без дополнительных уточнений ($n = 8$), системным мастоцитозом ($n = 1$) и МП-ГЭС ($n = 22$). Критерием эффективности терапии служило достижение полного гематологического ответа (ПГО). В группах *PDGFRA+* и *PDGFRB+* МПЗ-эо также оценивалась частота достижения молекулярного ответа (МО) при лечении иматинибом. МО определялся как отсутствие экспрессии транскриптов *FIP1L1-PDGFR* и *ETV6-PDGFRB* при исследовании методом ОТ-ПЦР.

Materials & Methods. The trial included 188 patients with primary HES (132 men and 56 women, aged 19–72 years) having been followed-up at the National Research Center for Hematology since 2001. The main entry criteria were blood eosinophilia $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ and clinical symptoms resulting sometimes from hypereosinophilia. All patients received complete physical examination, immunomorphological, standard cytogenetic, and molecular genetic testing. Treatment was provided to 73 patients (63 men and 10 women) including those with MPN-eo *PDGFRA+* ($n = 39$), *PDGFRB+* ($n = 2$), *FGFR1+* ($n = 1$), chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified ($n = 8$), systemic mastocytosis ($n = 1$), and MP-HES ($n = 22$). Complete hematological response (CHR) was the criterion for treatment efficacy. In the MPN-eo *PDGFRA+* and *PDGFRB+* groups molecular response (MR) rate was also estimated in cases of imatinib treatment. MR was considered as no expression of the *FIP1L1-PDGFR* and *ETV6-PDGFRB* transcripts in RT-PCR.

Результаты. Проведенное обследование позволило выявить причину эозинофилии у 117 (62,2 %) из 188 пациентов. РЭ была диагностирована у 60 (32 %) из 117 пациентов, различные варианты клональных МПЗ — у 57 (30 %). У 71 (38 %) из 188 пациентов на первых этапах исследования сохранялся диагноз ГЭС. Позднее из этой группы выделены пациенты с МП-ГЭС — 22 (30,9 %) из 71. В группе получавших иматиниб ПГО достигнут у 37 (90 %) из 41 больного в срок 1–3 мес.: у 36 с *FIP1L1-PDGFR* МПЗ-эо и у 1 с *ETV6-PDGFRB+* МПЗ-эо.

Results. The trial yielded the cause of eosinophilia in 117 (62.2 %) out of 188 patients. RE was diagnosed in 60 (32 %) out of 117 patients, various types of clonal MPNs were reported in 57 (30 %) patients. In 71 (38 %) out of 188 patients HES was still present at the first trial stages. Later within this group MP-HES was identified in 22 (30.9 %) out of 71 patients. Among imatinib recipients CHR was achieved in 37 (90 %) out of 41 patients within 1–3 months: in 36 patients with MPN-eo *FIP1L1-PDGFR* and in 1 patient with MPN-eo *ETV6-PDGFRB+*. MR was achieved in 88 % of cases. In the absence of molecular markers characteristic of MPN-eo CHR was achieved in 26 % of cases. Among the recipients of treatments other than imatinib nobody achieved CHR.

МО установлен в 88 % наблюдений. При отсутствии молекулярных маркеров, характерных для МПЗ-эо, в 26 % случаев также достигнут ПГО. В группе получавших иную (кроме иматиниба) терапию ПГО не было ни в одном наблюдении.

Заключение. Подход к диагностике у пациентов с первичным ГЭС должен быть комплексным и индивидуализированным, а развитие и расширение молекулярно-генетических методов исследования служат одним из приоритетных направлений в современной гематологии. Применение иматиниба мезилата в терапии МПЗ-эо приводит в большинстве случаев к длительным гематологическим и молекулярным ремиссиям. Достижение ПГО при лечении иматинибом у больных без молекулярных маркеров, характерных для МПЗ-эо, позволяет рекомендовать раннее применение этого препарата (или других ингибиторов тирозинкиназ) при остром течении ГЭС.

Ключевые слова: эозинофилия, гиперэозинофильный синдром, миелопролиферативное заболевание, гены *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, иматиниб.

Получено: 15 ноября 2019 г.

Принято в печать: 28 февраля 2020 г.

Для переписки: Ирина Семеновна Немченко, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; e-mail: isn1965@mail.ru

Для цитирования: Немченко И.С., Цыба Н.Н., Туркина А.Г. и др.

Диагностика и лечение клональных миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией.

Клиническая онкогематология. 2020;13(2):161–9.

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-161-169

Conclusion. The diagnosis approach in patients with HES should be complex and individualized. Development and enhancement of molecular genetic diagnostic techniques are regarded as ones of the highest priority areas in modern hematology. The use of imatinib mesylate in MPN-eo therapy commonly results in long-term hematological and molecular remissions. On achieving CHR to imatinib treatment of patients without molecular markers characteristic of MPN-eo early use of this drug (or other tyrosine kinase inhibitors) can be recommended in acute forms of HES.

Keywords: eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, myeloproliferative neoplasm, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, imatinib.

Received: November 15, 2019

Accepted: February 28, 2020

For correspondence: Irina Semenovna Nemchenko, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; e-mail: isn1965@mail.ru

For citation: Nemchenko IS, Tsyba NN, Turkina AG, et al.

Diagnosis and Treatment of Clonal Myeloproliferative Neoplasms with Eosinophilia. Clinical oncohematology. 2020;13(2):161–9 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-161-169

ВВЕДЕНИЕ

В 1968 г. W.R. Hardy и R.E. Anderson [1] описали 3 больных с лейкоцитозом, преимущественно за счет увеличения зрелых эозинофилов, с поражением легких и сердца, гепатоспленомегалией. У всех больных была выявлена характерная эозинофильная инфильтрация тканей сердца, костного мозга, печени и селезенки. Аналогичная клинико-морфологическая картина наблюдалась у больных с диагнозом хронического эозинофильного соединительнотканного заболевания, диссеминированной эозинофильной коллагеновой болезни, эндокардита Леффлера. Похожие симптомы отмечались и у больных с диагнозом эозинофильного лейкоза. Проанализировав собственные данные и данные литературы, авторы предложили термин, объединяющий описанные патологические состояния, — «гиперэозинофильный синдром» (ГЭС). В 1975 г. были сформулированы диагностические критерии ГЭС: эозинофилия $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющаяся более 6 мес. (впоследствии, в связи с ранним началом терапии ГЭС, временной интервал был исключен из перечня критериев); вовлечение в процесс внутренних органов, чаще сердца, легких, нервной системы, кожи; отсутствие известных заболеваний, протекающих с реактивной эозинофилией (РЭ) [2, 3].

Поиски хромосомных aberrаций, которые могли бы служить доказательством клональной природы части случаев ГЭС и расцениваться как диагностический критерий миелопролиферативного заболевания с эозинофилией (МПЗ-эо), оставались безуспешными до 1992 г., когда L.V. Abruzzo и соавт. [4] выявили хромосомную поломку в локусе 8p11-12 с облигатным вовлечением гена *FGFR1* (ген, кодирующий рецептор 1 фактора роста фибробластов). Авторы обозначили это патологическое состояние как «8p11-синдром».

В 1994 г. у больных с симптомами хронического миеломоноцитарного лейкоза и атипичного хронического миелолейкоза, протекавших с эозинофилией, T.R. Golub и соавт. [5] с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) идентифицировали слитный ген *ETV6-PDGFRB* как следствие транслокации t(5;12)(q31-33;p13). Ключевую роль в патогенезе данного варианта МПЗ-эо играет ген *PDGFRB*, локализуемый на хромосоме 5 в регионе q31-33 и кодирующий β -цепь рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR).

В 2003 г. у больных с ГЭС был выявлен еще один слитный ген — *FIP1L1-PDGFR*, являющийся следствием субмикроскопической интерстициальной делеции фрагмента длинного плеча хромосомы 4 — del4(q12) [6]. Данная аномалия не визуализируется при стандартном цитогенетическом исследовании

(СЦИ). Ее верификация возможна только при использовании молекулярно-генетических методов, таких как ОТ-ПЦР или флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Ген *PDGFRA* кодирует α -цепь рецептора фактора роста тромбоцитов.

К октябрю 2016 г. было описано в общей сложности 72 слитных гена с участием генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* [7].

По мере накопления данных об этих новых нозологиях выяснилось, что иногда заболевание может иметь смешанный фенотип с сочетанием миелопролиферативного процесса в костном мозге и лимфо-пролиферативного — в увеличенных лимфатических узлах. Однако при этом в обеих клеточных линиях обнаруживается единый молекулярный маркер, что дало основание рассматривать его как доказательство единого патологического процесса, в основе которого лежит генетическая мутация в полипотентной клетке-предшественнице [8, 9].

Полученные данные повлекли за собой изменения в классификации миелопролиферативных новообразований, опубликованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2008 г. [10]. Название подгруппы «миелоидные новообразования с реаранжировкой гена *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1* и эозинофилией» было изменено на «миелоидные/лимфоидные новообразования с реаранжировкой гена *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1* и эозинофилией». В классификации 2016 г. в эту подгруппу было добавлено еще одно заболевание, маркером которого является наличие слитного гена *PCM1-JAK2* [11].

При выявлении других генетических аномалий (не включающих эти 4 гена) либо в случаях, когда хромосомные aberrации не обнаружены, но имеется повышение числа бластных клеток ($> 2\%$ в периферической крови и/или $> 5\%$ в костном мозге), устанавливается диагноз «хронический эозинофильный лейкоз без дополнительных уточнений» (ХЭЛ-БДУ) [12].

Кроме того, в ряде случаев первичного ГЭС необходимо проводить диагностику системного мастоцитоза (СМ), который может протекать с эозинофилией. Основным диагностическим критерием СМ является наличие в трепанобиоптате и/или других биоптатах (кроме кожи) множественных (≥ 15 в агрегате) скоплений тучных клеток. Для подтверждения данного диагноза требуется наличие еще одного из 4 дополнительных критериев (в миелограмме $> 25\%$ тучных клеток с атипичной формой — веретенообразные и др.); в биоптатах D816V-мутация гена *C-KIT*; тучные клетки, экспрессирующие CD2 или CD25; сывороточная триптаза ≥ 200 нг/мл либо любых 3 дополнительных критериев при отсутствии основного [13].

ГЭС как диагноз был исключен из классификации ВОЗ 2016 г., т. к. формально его нельзя отнести к новообразованиям. Однако на практике окончательный этап установления диагноза заключается в дифференциальной диагностике с ХЭЛ-БДУ, который отличается от ГЭС наличием подтвержденного патологического клона и/или повышенного числа бластных клеток в костном мозге/периферической крови.

Таким образом, для установления причины ГЭС требуется комплексная диагностика с использова-

нием различных методов исследования. ГЭС как окончательный диагноз устанавливается методом исключения и лишь констатирует факт наличия эозинофилии и поражения органов. При этом предполагается либо реактивная, либо опухолевая (миело-пролиферативная) природа синдрома. Так, если имеется симптомокомплекс, характерный для миело-пролиферативного процесса (гепатоспленомегалия, миелоцитарный сдвиг в формуле крови, миелоидная гиперплазия в костном мозге), некоторые исследователи [14–18] рассматривают данный вариант ГЭС как миелопролиферативный (МП-ГЭС). По нашему мнению, выделение миелопролиферативного варианта из группы ГЭС крайне важно для выбора лечебных подходов.

Сведения о частоте эозинофилии и ГЭС немногочисленны. Большое популяционное исследование с использованием Национального регистра здоровья Дании и базы данных врачей общей практики Копенгагена в 2000–2007 г. выявило 356 196 случаев эозинофилии, определяемой как число эозинофилов, превышающее $0,5 \times 10^9/\text{л}$, что составило 4 % в обследованной популяции [19]. Исследование, проведенное в 2001–2005 г. в США, показало, что скорректированный по возрасту показатель заболеваемости ГЭС (включая и хронический эозинофильный лейкоз) составил приблизительно 0,036 случая на 100 000 населения, а пациенты с клональными эозинофилиями (*PDGFRA/B+* и *FGFR1+*) представляли меньшинство в этой группе [20]. По данным 8 опубликованных исследований, каждое из которых включало более 10 пациентов, медиана частоты выявления слитного гена *FIP1L1-PDGFRB* у больных ГЭС составила 23 % (диапазон 3–56 %) [3]. Другие исследования показывают, что слитный ген *FIP1L1-PDGFRB* выявляется у не более 10 % пациентов с гиперэозинофилией [21, 22]. В целом среди всех генетических аномалий, связанных с МПЗ-эо, преобладают варианты с вовлечением гена *PDGFRA* [22–25].

Клиническая картина МПЗ-эо характеризуется наличием как типичных симптомов, свойственных МПЗ (увеличение селезенки, печени, иногда — лимфатических узлов; симптомокомплекс, определяемый как интоксикация: снижение массы тела, лихорадка, слабость, утомляемость), так и специфическими клиническими проявлениями со стороны различных органов и систем, обусловленными воздействием токсичных белков, содержащихся в эозинофилах. К ним относятся зуд и высыпания на коже, поражение сердца, нервной системы, органов дыхания и ЖКТ, а также тромботические осложнения [23, 26–29]. В каждом отдельном случае симптомы могут встречаться в различных сочетаниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 188 пациентов с первичным ГЭС (132 мужчины, 56 женщин; возраст 19–72 года), находящихся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2001 г.

Всем больным выполнялись общеклинические исследования, включая рентгенологические,

ультрасонографические и/или томографические. Для выявления причин РЭ больные одновременно с общеклиническим обследованием были проконсультированы врачом-паразитологом; по показаниям осуществлялись консультации других специалистов; проводилась комплексная диагностика онкологических заболеваний, а при увеличении лимфатических узлов — лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ).

При подозрении на наличие у больного МПЗ-эо проводилась диагностика в соответствии с критериями новообразований с эозинофилией, предложенными ВОЗ в 2008 и 2016 гг. [10, 11]. Выполнялись СЦИ клеток костного мозга с помощью G-дифференциальной окраски хромосом; молекулярно-генетические исследования: методом ОТ-ПЦР для определения экспрессии транскриптов *FIP1L1-PDGFR* и *ETV6-PDGFRB* в клетках костного мозга и/или периферической крови (с 2003 г.) и FISH для выявления структурных нарушений генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* (с 2014 г.); морфологическое, гистологическое и, по показаниям, иммуногистохимическое (ИГХ) исследования костного мозга.

Прямым доказательством МПЗ-эо служило наличие патологического клона в костном мозге и/или периферической крови.

В аспирате костного мозга подсчитывалось количество бластных клеток, превышение которого более чем на 5 % давало основание установить диагноз ХЭЛ-БДУ. В трепанобиоптате подвздошной кости оценивали наличие признаков миелолипролиферации, соотношение деятельного и жирового костного мозга, состояние миело- и лимфопоэза, наличие и распространенность фиброза.

Для выявления клинических и гематологических особенностей МПЗ-эо проводился сравнительный анализ однотипных показателей с таковыми в группе больных с РЭ.

Лечение было проведено 73 пациентам (63 мужчинам, 10 женщинам), в число которых вошли больные с клональными МПЗ-эо *PDGFRA*+ ($n = 39$), *PDGFRB*+ ($n = 2$), *FGFR1*+ ($n = 1$), ХЭЛ-БДУ ($n = 8$), СМ ($n = 1$) и МП-ГЭС ($n = 22$). Критерием эффективности терапии служило достижение полного гематологического ответа (ПГО), заключавшегося в нормализации показателей крови и отсутствии клинических проявлений заболевания. В группах *PDGFRA*+ и *PDGFRB*+ МПЗ-эо также оценивалась частота достижения молекулярного ответа (МО) при лечении иматиниба мезилатом. МО определялся как отсутствие экспрессии транскриптов *FIP1L1-PDGFR* и *ETV6-PDGFRB* при исследовании методом ОТ-ПЦР.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакетов программ STATISTICA 12.0, XLSTAT 2014. Анализ вида распределения признаков осуществлялся согласно критериям Колмогорова—Смирнова и Лиллиефорса, а также критерию Шапиро—Уилка. Для сравнения бинарных данных применялся точный критерий Фишера и χ^2 , для сравнения количественных данных — критерий Манна—Уитни. Анализ выживаемости проводился по методу Каплана—Мейера с использованием лог-рангового критерия

для оценки статистически значимых различий. Для оценки достижения гематологического ответа применялся метод кумулятивной частоты (смерть рассматривалась в качестве конкурирующего риска), сравнительный анализ частоты проводился методом Грея. Статистически значимыми считали различия при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное обследование позволило выявить причину эозинофилии у 117 (62,2 %) из 188 пациентов с первичным ГЭС. Различные заболевания с РЭ были диагностированы у 60 (32 %) больных, МПЗ-эо — у 57 (30 %). У 71 (38 %) из 188 пациентов после завершения комплексного обследования причина эозинофилии не установлена и ГЭС был принят как окончательный диагноз. Позднее из этой группы были выделены пациенты с МП-ГЭС — 22 (31 %) из 71.

Наиболее частыми причинами РЭ были аутоиммунные заболевания (23 %) и ЛПЗ (23 %). В меньшем числе случаев были диагностированы паразитарные заболевания и патология органов ЖКТ (по 20 %), а также солидные опухоли (5 % больных). Болезнь Кимуры и кожную форму мастоцитоза, протекавшие с эозинофилией, суммарно выявили у 4 % пациентов.

Обследование с целью диагностики МПЗ-эо было продолжено у 128 больных, оставшихся после исключения пациентов с РЭ. Морфологическое исследование костного мозга выполнено всем больным; СЦИ клеток костного мозга и молекулярно-генетическое исследование проведены 90 и 93 пациентам соответственно.

В 6 (5 %) из 128 случаев в крови периодически выявлялись бластные клетки, превышающие 2 %, что соответствовало диагнозу ХЭЛ-БДУ. СЦИ клеток костного мозга позволило обнаружить различные хромосомные aberrации у 10 (11 %) из 90 больных, что также было критерием для установления этим пациентам диагноза ХЭЛ-БДУ.

При молекулярно-генетическом исследовании структурные нарушения гена *PDGFRA*, *PDGFRB* или *FGFR1* были обнаружены у 47 % (44 из 93) больных, в т. ч. у 5 с ХЭЛ-БДУ, диагностированным на основании наличия хромосомных aberrаций (табл. 1). Однако, поскольку реаранжировки генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* являются критерием самостоятельных нозологических форм МПЗ-эо, у этих 5 пациентов диагноз был изменен в соответствии с молекулярными находками. В результате число больных с ХЭЛ-БДУ снизилось до 11. Полученные данные показали существенно более высокую диагностическую эффективность молекулярных методов исследования по сравнению с цитогенетическим методом — 11 vs 47 %.

В табл. 2 представлены собственные данные о частоте различных форм МПЗ-эо и распределении больных по полу и возрасту. Группу ХЭЛ-БДУ, как уже отмечалось, составило 5 наблюдений с хромосомными аномалиями и 6 — с нормальным кариотипом, но с содержанием бластных клеток в периферической крови более 2 %. У 2 пациентов при комплексном обследовании был диагностирован СМ.

Как видно из данных табл. 2, преобладающей была *PDGFRA*-позитивная нозологическая форма МПЗ-эо, а подавляющее большинство пациентов — это мужчины среднего возраста (50 из 57).

В группах МПЗ-эо и РЭ был проведен сравнительный анализ ряда клинических симптомов и показателей крови с целью выявить отличительные особенности, которые бы давали основания трактовать отдельные наблюдения с неподтвержденной клональностью как миелопролиферативный процесс.

Основное отличие в клинических проявлениях МПЗ-эо и РЭ заключалось в наличии при МПЗ-эо специфического поражения сердца (фибропластический эндокардит) у 16 % пациентов и отсутствии этой патологии в группе РЭ. Статистически значимо чаще у больных с МПЗ-эо встречалась спленомегалия (83 vs 20 %) и гепатомегалия (75 vs 37 %). Обращало на себя внимание увеличение периферических лимфатических узлов, выявленное у 35 % (20 из 57) больных из группы МПЗ-эо, что в ряде случаев потребовало выполнения биопсии. В 12 из 20 наблюдений с лимфаденопатией, выявленной в группе МПЗ-эо, это были пациенты с обнаруженной аномалией гена *PDGFRA*, в 1 — с *PDGFRB*, еще в 1 — с *FGFR1*. Кроме того, лимфаденопатия имела место у обоих пациентов с СМ и у 4 из 11 — с ХЭЛ-БДУ. Биопсия лимфатического узла была выполнена у 13 из 20 больных с выявленной лимфаденопатией: у 6 из 12 с реаранжировкой гена *PDGFRA*, у 1 из 3 с аномалией гена *PDGFRB* и у 1 с аномалией гена *FGFR1*, у 2 с СМ и у 3 из 4 с ХЭЛ-БДУ. Реактивные изменения в лимфатическом узле отмечались у 4 (30,8 %) больных; изменения, характерные для миелопролиферативного процесса, — у 5 (38,5 %). Кроме того, у 4 (30,8 %) пациентов в лимфатическом узле установлены изменения, характерные для лимфопротеративного процесса. После выполнения ИГХ-исследования в 3 из этих случаев была верифицирована неходжкинская Т-клеточная лимфома (2 *PDGFRA*+, 1 ХЭЛ-БДУ, диагностированный на основании выявления хромосомной аберрации *del(13)(q22-q34)* в клетках костного мозга), в 1 — лимфома Ходжкина (*PDGFRA*+).

Уровень гемоглобина и тромбоцитов был статистически значимо ниже ($p < 0,0005$ и $p < 0,0001$ соответственно), а абсолютное число эозинофилов и лейкоцитов — выше в группе больных МПЗ-эо. При этом не выявлено статистически значимых различий в уровне относительной эозинофилии, что говорит о низкой информативности данного показателя при проведении дифференциальной диагностики у больных с эозинофилией. При МПЗ-эо анемия и тромбоцитопения наблюдались почти в половине случаев, в то время как в группе РЭ анемия (гемоглобин < 100 г/л) и тромбоцитопения (число тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л) были выявлены лишь у 2 пациентов со злокачественными опухолями. Для большинства больных МПЗ-эо (63 %) был характерен миелоцитарный сдвиг в лейкоцитарной формуле, тогда как при РЭ этот признак отмечался лишь у 7 % пациентов.

В группе МПЗ-эо трепанобиопсия выполнена 51 больному: 36 с *PDGFRA*+, 2 с *PDGFRB*+, 10 с ХЭЛ-БДУ, 1 с *FGFR1*+ и 2 с СМ. В группе РЭ оценка трепанобиоптатов проведена у 45 пациентов.

Таблица 1. Сочетание мутаций, обнаруженных при цитогенетическом и молекулярно-генетическом исследованиях

Результаты СЦИ	Результаты ОТ-ПЦР/FISH
46,XX, del(14)t(1;14)(q11;p1.1), del(20)(1.1)[20]	<i>PDGFRA</i>
119-121,XXXX,<5n>[2]/46,XX[18]	<i>PDGFRA</i>
45,X, -Y[15]/46,XY[5]	<i>PDGFRB</i>
46,XY, t(5;12)(q31;q24)[20]	<i>PDGFRB</i>
46,XX, t(8;13)(p11;q12)[20]	<i>FGFR1</i>

FISH — флюоресцентная гибридизация *in situ*; ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой; СЦИ — стандартное цитогенетическое исследование.

Таблица 2. Возрастная и половая характеристики больных с выявленными миелопролиферативными заболеваниями, протекающими с эозинофилией

Диагноз	Число больных		
	(n = 57)	Пол, М/Ж	Возраст, лет
МПЗ-эо, <i>PDGFRA</i> +	40 (70 %)	38/2	20–70
МПЗ-эо, <i>PDGFRB</i> +	3 (5 %)	3/0	19, 43, 55
МПЗ-эо, <i>FGFR1</i> +	1 (2 %)	0/1	39
ХЭЛ-БДУ	11 (19 %)	9/2	29–72
СМ	2 (4 %)	0/2	29 и 58

МПЗ-эо — миелопролиферативное заболевание с эозинофилией; СМ — системный мастоцитоз; ХЭЛ-БДУ — хронический эозинофильный лейкоз без дополнительных уточнений.

Как и следовало ожидать, у большинства больных МПЗ-эо (78 %) изменения в костном мозге отражали миелопролиферативный процесс. Наблюдалась гиперплазия клеток гранулоцитарного ряда, в основном эозинофильного ростка и, как следствие, редукция жировой ткани и других клеток миелопоэза, иногда — фиброз. В то же время при РЭ в таком же числе случаев гистологическая картина соответствовала представлениям о реактивных изменениях.

У некоторых больных обеих групп изменения, выявленные в костном мозге, не позволяли однозначно высказаться в пользу наличия МПЗ-эо или полностью исключить его, возможно начальные, проявления.

В группе МПЗ-эо неоднозначные для интерпретации изменения в трепанобиоптатах выявлены у *PDGFRA*-позитивных пациентов. Они были связаны главным образом с обнаружением значительного количества лимфоидных клеток вплоть до крупных скоплений, что потребовало в ряде случаев проведения дополнительного ИГХ-исследования для исключения лимфоидной опухолевой пролиферации в костном мозге. Помимо этого у 4 пациентов имели место изменения, соответствующие реактивному состоянию; еще в 1 наблюдении выявлены массивный грубоволокнистый фиброз стромы и признаки васкулита при отсутствии выраженных нарушений в соотношении ростков сохранной кроветворной ткани.

При оценке трепанобиоптатов у 71 пациента с ГЭС, причина которого после завершения комплексной диагностики осталась неустановленной (ГЭС как окончательный диагноз), в 22 (31 %) случаях (16 мужчин и 6 женщин) обнаружены изменения, аналогичные таковым у большинства пациентов из группы МПЗ-эо, что позволило сформировать подгруппу больных с МП-ГЭС. В остальных наблюдениях

Таблица 3. Сравнительный анализ клинических симптомов в группах МП-ГЭС и МПЗ-эо

Показатель	МП-ГЭС (n = 22)	МПЗ-эо (n = 57)	p
Спленомегалия	16 (73 %)	47 (83 %)	0,30
Гепатомегалия	13 (59 %)	43 (75 %)	0,16
Симптомы интоксикации	14 (64 %)	44 (77 %)	0,24
Увеличение лимфатических узлов	11 (50 %)	20 (35 %)	0,22
Поражение кожи/слизистых оболочек	6 (27 %)	10 (18 %)	0,37
Кожный зуд	8 (36 %)	20 (35 %)	0,93
Симптомы поражения нервной системы	2 (9 %)	4 (7 %)	0,76
Фибропластический эндокардит	8 (36 %)	9 (16 %)	0,06
Симптомы поражения органов дыхания	8 (36 %)	19 (33 %)	0,80
Симптомы поражения органов ЖКТ	0 (0 %)	4 (7 %)	0,20
Тромбозы	2 (9 %)	4 (7 %)	0,76

МП-ГЭС — миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома; МПЗ-эо — миелопролиферативное заболевание с эозинофилией.

Таблица 4. Сравнительный анализ показателей крови в группах МП-ГЭС и МПЗ-эо

Показатель (медиана)	МП-ГЭС (n = 22)	МПЗ-эо (n = 57)	p
Гемоглобин, г/л	110	114	0,71
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	175	184	0,78
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	20,1	14,4	0,22
Эозинофилы, %	57	55	0,35
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	45	33,2	0,70
Миелоцитарный сдвиг в формуле, n	14 (64 %)	36 (63 %)	0,93

МП-ГЭС — миелопролиферативный вариант гиперэозинофильного синдрома; МПЗ-эо — миелопролиферативное заболевание с эозинофилией.

убедительные признаки миелопролиферации в трепанобиоптатах не установлены.

Сравнительный анализ клинических симптомов в группах МПЗ-эо и МП-ГЭС выявил их схожесть. При МП-ГЭС практически с одинаковой частотой встречались клинические симптомы, присущие МПЗ-эо: спленомегалия (73 vs 83 %) и фибропластический эндокардит (36 vs 16 %) (табл. 3).

Получено статистически значимое сходство в обеих группах и по основным лабораторным показателям (табл. 4).

Таким образом, сравнение клинических симптомов и показателей крови в группах МП-ГЭС и клональных МПЗ-эо не выявило статистически значимых различий, что может свидетельствовать о сходстве данных процессов (см. табл. 3 и 4).

Результаты лечения оценены по таким показателям, как кумулятивная частота достижения гематологического ответа при терапии иматинибом у больных, положительных и отрицательных по специфичным для воздействия препарата мутациям (*PDGFRA* и *PDGFRB*) (рис. 1), а также 10-летняя выживаемость при применении иматиниба и других вариантов лекарственной терапии (рис. 2). Для этого были сформированы две группы: группа А, в которую вошли больные, получавшие иматиниб

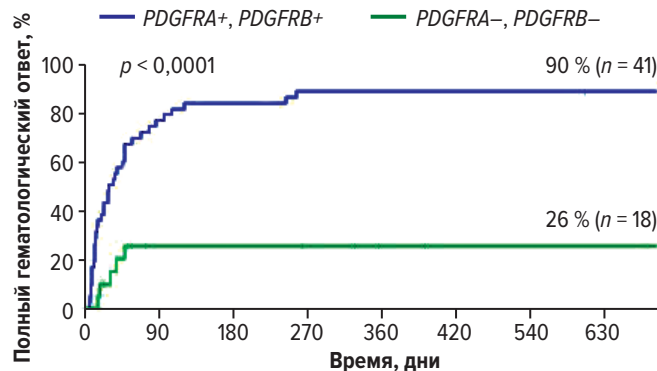
**Рис. 1.** Кумулятивная частота достижения полного гематологического ответа при терапии иматинибом

Fig. 1. Cumulative incidence of complete hematological response to imatinib treatment

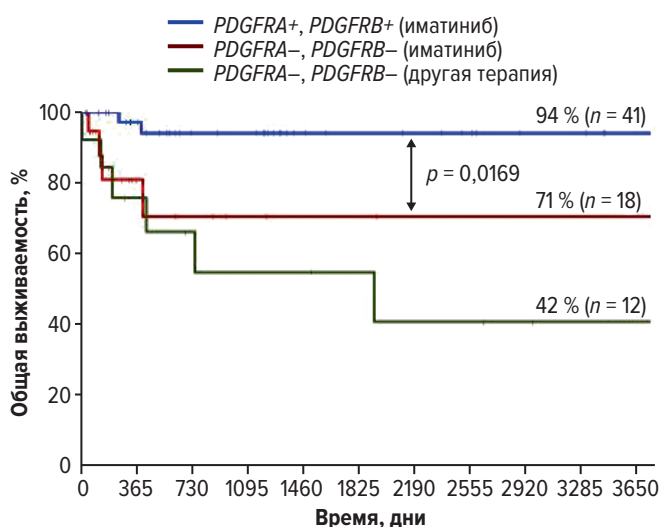
**Рис. 2.** 10-летняя общая выживаемость при применении иматиниба и других вариантов лекарственной терапии

Fig. 2. 10-year overall survival on the treatment with imatinib and other drugs

(n = 59): *FIP1L1-PDGFR*A+ (n = 39); *ETV6-PDGFR*B+ (n = 2); больные у которых экспрессия транскриптов *FIP1L1-PDGFR*A и *ETV6-PDGFR*B не была обнаружена: ХЭЛ-БДУ (n = 5) и МП-ГЭС (n = 13). Иматиниба мезилат назначался в дозе 100–400 мг в сутки. Медиана наблюдения за больными, получавшими лечение, составила 2,5 года (диапазон 1,5 мес. — 12 лет). В группу В (n = 12) были включены пациенты, получавшие различные варианты терапии, кроме иматиниба (глюкокортикостероиды, препараты интерферона- α , моно- и полихимиотерапию, включая гидроксимочевину, азациитидин): *FGFR*1+ (n = 1), СМ (n = 1), ХЭЛ-БДУ (n = 3), МП-ГЭС (n = 7).

В группе больных, получавших иматиниб, ПГО достигнут у 37 (90 %) из 41 пациента в срок от 1 до 3 мес.: у 36 с *FIP1L1-PDGFR*A+ и у 1 с *ETV6-PDGFR*B+. Следует отметить, что из 4 больных (3 с *PDGFRA*+, 1 с *PDGFRB*+), не достигших ПГО, у 3 имели место дополнительные хромосомные aberrации: 46,XX, del(14)t(1;14)(q11;p1.1), del(20)(1.1)[20] и 119-121,X XXX,<5n>[2]/46,XX[18] у 2 *PDGFRA*-позитивных, 45,X,-Y[15]/46,XY[5] у 1 *PDGFRB*-позитивного.

Контрольное молекулярное исследование было выполнено 34 больным: 33 с *FIP1L1-PDGFR*⁺ и 1 с *ETV6-PDGFRB*⁺. МО достигнут у 88 % пациентов.

В группе больных без специфичных молекулярных маркеров также удалось получить ПГО при лечении иматинибом, но в значительно меньшем числе случаев — 26 % (5 из 18). Срок его достижения также был небольшим — в течение первых 3 мес. лечения. В группе, получавшей иную (кроме иматиниба) терапию, ПГО не был достигнут ни у одного больного.

10-летняя выживаемость была статистически значимо выше в группе *PBGFR*⁺ и *PBGFRB*⁺ МПЗ-эо по сравнению с таковой в группе больных без специфичных мутаций (94 vs 71 %; $p = 0,0169$). Однако при сравнении общей группы пациентов, получавших иматиниб, с группой, где применялись другие варианты лечения, 10-летняя выживаемость при терапии иматинибом была выше (42 %) независимо от наличия или отсутствия белков-мишеней иматиниба.

Таким образом, непрерывное лечение иматинибом в дозе 100–400 мг/сут позволило получить стабильные ПГО и МО в подавляющем большинстве наблюдений *PDGFRA*⁺ и *PDGFRB*⁺ МПЗ-эо.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопросы, связанные с диагностикой клональных МПЗ-эо и их лечением, ставшим высокоэффективным в эру ингибиторов тирозинкиназ, вызывают интерес у многих исследователей. Настоящая работа дополняет предыдущие исследования тем, что впервые в отечественной литературе всесторонне охарактеризована большая группа больных с очень редко встречающимися заболеваниями — МПЗ-эо.

С начала 1990-х годов достигнуты значительные успехи в расшифровке молекулярных механизмов возникновения эозинофилии в рамках клональных опухолей миелоидной ткани. Применение методик с использованием специфичных к определенным генам праймеров и зондов (ОТ-ПЦР, FISH) позволило нам диагностировать клональные МПЗ-эо в общей сложности в 47 % (44 из 93) случаев эозинофилии, тогда как при СЦИ хромосомные аномалии были выявлены только у 11 % (10 из 90) пациентов.

Проведенный сравнительный анализ частоты выявления ряда клинических и лабораторных симптомов у пациентов с РЭ различного генеза и клональными МПЗ-эо позволил нам выделить наиболее значимые критерии диагностики для подтверждения миелопролиферативного процесса. Прежде всего, это соответствующие изменения в костном мозге. Для МПЗ-эо в отличие от заболеваний с РЭ также были характерны спленомегалия, гепатомегалия, миелоцитарный сдвиг в лейкоцитарной формуле, тромбоцитопения, анемия. Кроме того, только в группе МПЗ-эо наблюдалось специфическое осложнение гиперэозинофилии — фибропластический эндокардит. В целом наши наблюдения согласуются с данными, представленными в литературе [14–18, 23, 26–29].

Наличие у 31 % (22 из 71) пациентов с ГЭС приведенных выше гистологических, лабораторных и клинических признаков дало нам основание выделить их

в подгруппу, составившую миелопролиферативный вариант данного синдрома, и сделать следующий вывод. В основе примерно $1/3$ случаев длительно персистирующего ГЭС лежит миелопролиферативный процесс, доказать клональную природу которого в настоящее время по тем или иным причинам (отсутствие сведений о молекулярных маркерах, сложность методики) не представляется возможным.

В отсутствие аномалий кариотипа и/или повышенного числа бластных клеток в костном мозге/периферической крови характерная для МПЗ-эо гистологическая картина в трепанобиоптате — ключевой признак миелопролиферативного процесса. Вместе с тем у 31 % (11 из 36) пациентов с *PDGFRA*⁺ МПЗ-эо, которым выполнялась трепанобиопсия, мы на этапе диагностики не обнаружили в костном мозге изменений, типичных для миелопролиферации. Не исключено, что появления характерной гистологической картины можно было бы ожидать в более поздние сроки. К особенностям изменений в костном мозге при этой форме МПЗ-эо можно отнести наличие у некоторых больных разрастаний клеток лимфоидного ряда, аналогичных таковым при ЛПЗ, а также отсутствие признаков миелопролиферации. При невыполнении в подобных ситуациях молекулярно-генетических исследований могут быть допущены принципиальные диагностические ошибки, что делает эти методы ключевыми в диагностике МПЗ-эо.

При анализе клинической картины в группе МПЗ-эо отмечалась высокая частота увеличения лимфатических узлов (35 % больных), что в целом нехарактерно для классических вариантов МПЗ. Как известно, при реаранжировках генов *PDGFRA*, *PDGFRB* и, особенно, *FGFR1* заболевание может манифестировать симптомами ЛПЗ, главным образом Т-клеточной неходжкинской лимфомы, протекающей с эозинофилией. Обнаружение одной и той же генетической аномалии в клетках как миелоидного, так и лимфоидного ряда при *PDGFRA*⁺, *PDGFRB*⁺ и *FGFR1*⁺ новообразованиях свидетельствует о едином патологическом процессе с высоким уровнем поражения в системе гемопоэза. В связи с этим пациентам с эозинофилией и увеличением лимфатических узлов требуется комплексная диагностика, направленная на выявление патологического клона (*PDGFRA*⁺, *PDGFRB*⁺, *FGFR1*⁺) как в миелоидной (костный мозг), так и лимфоидной ткани. Особенно важно точно понимать характер процесса *PDGFRA*⁺ и *PDGFRB*⁺ при заболеваниях, когда можно получить полный и стабильный ответы при назначении иматиниба.

При оценке результатов лечения МПЗ-эо и МП-ГЭС становится очевидно, что из всех вариантов лекарственной терапии наиболее эффективен иматиниба мезилат. При наличии специфических мишеней препарата (аномальных белков, кодируемых структурно измененными генами *PDGFRA* и *PDGFRB*) вероятность достижения ПГО и МО приближается к 100 %. В нашем исследовании ПГО и МО были получены в 90 и 88 % случаев *PBGFR*⁺ и *PBGFRB*⁺ МПЗ-эо соответственно. В целом наши результаты терапии при этих нозологических формах МПЗ-эо не отличаются от представленных в литературе [6, 7, 9, 16, 17, 21–23, 26–34].

Резистентность к иматинибу до настоящего времени описана в единичных случаях *PDGFRA*+ МПЗ-эо [6, 35–38], и связана она с точечными мутациями в тирозинкиназном домене гена *PDGFRA*, преимущественно с мутацией Т674I. Мы не располагали возможностью исследовать мутационный статус у наших пациентов, не достигших ПГО. Вместе с тем не исключено, что дополнительные хромосомные aberrации помимо *del4(q12)*, имевшие место у большинства наблюдавшихся нами резистентных к терапии пациентов, также могли препятствовать достижению полной клинико-гематологической ремиссии.

Клинически значимым результатом исследования стало получение ПГО при терапии иматинибом у 1/4 пациентов, у которых специфичные молекулярные маркеры не были обнаружены. По-видимому, вариантов вовлечения указанных генов больше, чем мы можем выявлять в настоящее время, и ответ на таргетную терапию служит косвенным подтверждением данного предположения. При использовании других методов лекарственной терапии при МПЗ-эо и МП-ГЭС ПГО не достигнут ни в одном случае.

Применение иматиниба позволило значительно улучшить 10-летнюю выживаемость, которая независимо от наличия или отсутствия специфичных генетических мутаций была статистически значимо выше, чем при терапии другими препаратами. Данный факт, а также низкая вероятность достижения ПГО и наиболее низкие показатели 10-летней выживаемости при использовании других методов лечения дают основания рекомендовать иматиниб в качестве первой линии терапии при ХЭЛ-БДУ и МП-ГЭС. К таким же выводам приходят и зарубежные авторы [39–41].

Важно подчеркнуть, что достижение ПГО и даже МО не является критерием излечения и вопрос о допустимости прекращения терапии иматинибом пока остается открытым. Несмотря на то что большинство исследователей, отменявших иматиниб после достижения ремиссии у больных с *FIP1L1-PDGFRA*+ МПЗ-эо, отмечали наступление рецидива заболевания, отдельные сообщения указывают на возможность продолжительного (до 88 мес.) сохранения как ПГО, так и МО без лечения [27, 39, 42]. В целом требуется дальнейшее наблюдение с целью определить факторы, влияющие на время достижения ремиссий, срок развития рецидивов и достижения повторных ремиссий. Небезынтересной представляется информация о возможности ремиссий после повторной отмены иматиниба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПЗ-эо являются чрезвычайно редко встречающимися и зачастую трудно диагностируемыми патологическими процессами, в связи с чем подход к диагностике у пациентов с первичным ГЭС должен быть комплексным и индивидуализированным, а развитие и расширение молекулярно-генетических методов исследования считаются одним из приоритетных направлений в современной гематологии.

Однако, несмотря на то что развитие науки как в области понимания функциональных особенностей

эозинофилов и их роли в клеточных реакциях, так и открытия новых мутаций, лежащих в основе МПЗ-эо, позволяет надеяться на то, что синдромальный диагноз будет встречаться все реже, очевидно, что в части случаев природа эозинофилии не будет расшифрована. В связи с этим дифференцированный подход к трактовке ГЭС как к реактивному либо опухолевому процессу остается крайне актуальным не только в настоящее время, но и в будущем.

Эффективность терапии МПЗ-эо в эпоху ингибиторов тирозинкиназ существенно изменилась, благодаря чему в большинстве случаев *PDGFRA*+ и *PDGFRA*+ можно достигать стабильные и полные ремиссии. Возможность достижения ПГО при терапии иматинибом у пациентов, у которых специфичные молекулярные маркеры, определяющие чувствительность к препарату, не обнаружены, позволяет рекомендовать иматиниба мезилат в качестве первой линии терапии этих заболеваний. Вопрос о допустимости изменения режима терапии иматинибом, как и полной ее отмены, требует дальнейших исследований.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. А.М. Ковригина, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана темой НИР № ГР-АААА-А18-118031490062-9.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: И.С. Немченко, Н.Н. Цыба, А.Г. Туркина.

Сбор и обработка данных: И.С. Немченко, Н.Н. Цыба, Е.Ю. Чельшева, А.Г. Туркина.

Анализ и интерпретация данных: И.С. Немченко, Н.Н. Цыба, А.Г. Туркина, О.А. Шухов, А.М. Ковригина, Т.Н. Обухова.

Подготовка рукописи: И.С. Немченко, Н.Н. Цыба, А.Г. Туркина.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med*. 1968;68(6):1220–9. doi: 10.7326/0003-4819-68-6-1220.
- Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975;54(1):1–27.
- Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of *FIP1L1-PDGFRA*: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia*. 2008;22(11):1999–2010. doi: 10.1038/leu.2008.287.
- Abruzzo LV, Jaffe ES, Cotelingam JD, et al. T-cell lymphoblastic lymphoma with eosinophilia associated with subsequent myeloid malignancy. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(3):236–45. doi: 10.1097/00000478-199203000-00003.

5. Golub TR, Barker GF, Lovett M, et al. Fusion of PDGF receptor β to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell*. 1994;77(2):307–16. doi: 10.1016/0092-8674(94)90322-0.
6. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1201–14. doi: 10.1056/NEJMoa025217.
7. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129(6):704–14. doi: 10.1182/blood-2016-10-695973.
8. Capovilla M, Cayuela JM, Bilhou-Nabera C, et al. Synchronous FIP1L1-PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma: a bilineal clonal malignancy. *Eur J Haematol*. 2008;80(1):81–6. doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00973.x.
9. Metzgeroth G, Walz C, Score J, et al. Recurrent finding of the FIP1L1-PDGFR α fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(6):1183–8. doi: 10.1038/sj.leu.2404662.
10. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14–22. doi: 10.1038/sj.leu.2404955.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
12. Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P, et al. Chronic eosinophilic leukaemia, not otherwise specified. In: Swerdlow S, Harris NL, Stein H, et al. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2008. pp. 51–3.
13. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *Am J Cancer Res*. 2013;3(2):159–72.
14. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994;83(10):2759–79. doi: 10.1182/blood.v83.10.2759.2759.
15. Bain BJ. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukaemias. *Br J Haematol*. 2003;122(2):173–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04458.x.
16. Klion AD, Robyn J, Akin C, et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 2004;103(2):473–8. doi: 10.1182/blood-2003-08-2798.
17. Klion A. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Hypereosinophilic Syndrome. *Hematology*. 2005;2005(1):209–14. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.209.
18. NMPN Study Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia. 2nd version, September 2012. Available from: <https://ru.scribd.com/document/264225330/Nordic-Eos-Guideline-Revised-Sept-2012> (accessed 9.01.2020).
19. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, et al. Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality. *Am J Hematol*. 2015;90(3):225–9. doi: 10.1002/ajh.23916.
20. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, et al. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):179–81. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.035.
21. Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, et al. FIP1L1-PDGFR α in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. *Leuk Res*. 2006;30(8):965–70. doi: 10.1016/j.leukres.2005.11.011.
22. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4635–40. doi: 10.1182/blood-2006-10-050054.
23. Jawhar M, Naumann N, Schwaab J, et al. Imatinib in myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRB in chronic or blast phase. *Ann Hematol*. 2017;96(9):1463–70. doi: 10.1007/s00277-017-3067-x.
24. Zhou J, Papenhausen P, Shao H. Therapy-related acute myeloid leukemia with eosinophilia, basophilia, t(4;14)(q12;q24) and PDGFRA rearrangement: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(5):5812–20.
25. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(10):149–67. doi: 10.1002/ajh.25617.
26. Bain BJ. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. *Haematologica*. 2010;95(5):696–8. doi: 10.3324/haematol.2009.021675.
27. Legrand F, Renneville A, Macintyre E, et al. The spectrum of FIP1L1-PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia: new insights based on a survey of 44 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(5):e1–e9. doi: 10.1097/MD.0b013e-3182a71eba.
28. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1319–25. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.022.
29. Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. *Leukemia*. 2013;27(11):2254–6. doi: 10.1038/leu.2013.129.
30. Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica*. 2007;92(9):1173–9. doi: 10.3324/haematol.11420.
31. Helbig G, Moskwa A, Hus M, et al. Clinical characteristics of patients with chronic eosinophilic leukaemia (CEL) harbouring FIP1L1-PDGFR α fusion transcript—results of Polish multicentre study. *Hematol Oncol*. 2010;28(2):93–7. doi: 10.1002/hon.919.
32. Klion AD. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Hematology*. 2005;2005(1):209–14. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.209.
33. Helbig G, Moskwa A, Hus M, et al. Durable remission after treatment with very low of imatinib for FIP1L1-PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(4):967–9. doi: 10.1007/s00280-011-1582-3.
34. Pardanani A, D'Souza A, Knudson RA, et al. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFR α -mutated patients with eosinophilia: survival and clinical outcome. *Leukemia*. 2012;26(11):2439–41. doi: 10.1038/leu.2012.162.
35. von Bubnoff N, Sandherr M, Schlimok G, et al. Myeloid blast crisis evolving during imatinib treatment of an FIP1L1-PDGFR α -positive chronic myeloproliferative disease with prominent eosinophilia. *Leukemia*. 2005;19(2):286–7. doi: 10.1038/sj.leu.2403600.
36. Ohnishi H, Kandabashi K, Maeda Y, et al. Chronic eosinophilic leukaemia with FIP1L1-PDGFR α fusion and T6741 mutation that evolved from Langerhans cell histiocytosis with eosinophilia after chemotherapy. *Br J Haematol*. 2006;134(5):547–9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06221.x.
37. Lierman E, Michaux L, Beullens E, et al. FIP1L1-PDGFR α D842V, a novel pan-resistant mutant, emerging after treatment of FIP1L1-PDGFR α T6741 eosinophilic leukemia with single agent sorafenib. *Leukemia*. 2009;23(5):845–51. doi: 10.1038/leu.2009.2.
38. Bradeen HA, Eide CA, O'Hare T, et al. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations. *Blood*. 2006;108(7):2332–8. doi: 10.1182/blood-2006-02-004580.
39. Helbig G, Hus M, Halasz M, et al. Imatinib mesylate may induce long-term clinical response in FIP1L1-PDGFR α -negative hypereosinophilic syndrome. *Med Oncol*. 2012;29(2):1073–6. doi: 10.1007/s12032-011-9831-1.
40. Butt NM, Lambert J, Ali S, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol*. 2017;176(4):553–72. doi: 10.1111/bjh.14488.
41. Butterfield JH. Success of short-term, higher-dose imatinib mesylate to induce clinical response in FIP1L1-PDGFR α -negative hypereosinophilic syndrome. *Leuk Res*. 2009;33(8):1127–9. doi: 10.1016/j.leukres.2008.12.001.
42. Klion AD, Robyn J, Maric I, et al. Relapse following discontinuation of imatinib mesylate therapy for FIP1L1/PDGFR α -positive chronic eosinophilic leukemia: implications for optimal dosing. *Blood*. 2007;110(10):3552–6. doi: 10.1182/blood-2007-07-100164.