

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 616.419-006-036.1-085.361.4-013.3

ДВА НОВЫХ НАБЛЮДЕНИЯ 8p11 МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНОГО 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

Т.Л. Гиндина, Н.Н. Мамаев, В.В. Байков, И.М. Бархатов, А.В. Горбунова, С.Н. Бондаренко, О.А. Слесарчук, М.Ю. Аверьянова, О.С. Успенская, Б.В. Афанасьев

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова

Резюме. Представлены два новых случая редко встречающегося 8p11 миелопролиферативного синдрома (8p11 МПС). У больных имелись транслокации t(6;8)(q27;p11) и t(8;9)(p11;q34), связанные с перестройками гена *FGFR1*, расположенного в локусе 8p11. Во втором наблюдении отмеченная выше хромосомная перестройка сочеталась с транслокацией t(3;21)(q26;q22), которая скорее всего определяла высокую экспрессию гена *EVI1* в опухолевых клетках. В обоих случаях определялся выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (до $230 \cdot 10^9/\text{л}$) с эозинофилией, а в клинической картине наблюдалось увеличение размеров лимфатических узлов, печени и селезенки. Повторные цитогенетические и молекулярно-генетические исследования не выявляли ни Ph-хромосомы, ни повышения экспрессии гена *BCR/ABL*. Сдерживающая терапия гидроксимочевинной и блокаторами тирозинкиназ оказалась недостаточной, и больным провели аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В одном наблюдении она осложнилась тяжелой реакцией трансплантат против хозяина, а во втором — несостоятельностью самого трансплантата.

Ключевые слова: 8p11 миелопролиферативный синдром; t(6;8); t(8;9); ген *FGFR1*; клиническая картина; терапия; трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

TWO NEW OBSERVATIONS OF 8p11 MYELOPROLIFERATIVE SYNDROME WITH t(6;8)(q27;p11) AND t(8;9)(p11;q34) TRANSLOCATIONS, *FGFR1* GENE DELETION, AND *EVI-1* GENE HYPEREXPRESSION: THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS

T.L.Gindina, N.N.Mamaev, V.V.Baikov, I.M.Barkhatov, A.V.Gorbunova, S.N.Bondarenko, O.A.Slesarchuk, M.Yu.Averyanova, O.S.Uspenskaya, B.V.Afanasyev

R.M.Gorbacheva Institute of Pediatric Hematology and Transplantation, I.P.Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

Summary. Two new cases of a rare 8p11 myeloproliferative syndrome with t(6;8)(q27;p11) and t(8;9)(p11;q34) translocations associated with rearrangement of *FGFR1* gene, located in locus 8p11, are presented. In the second case the above chromosomal rearrangement was combined with translocation t(3;21)(q26;q22) which was most likely responsible for *EVI-1* gene hyperexpression. Both patients developed neutrophilic leukocytosis (up to $230 \times 10^9/\text{l}$) with eosinophilia and progressive lymphadenopathy, hepato- and splenomegaly. Repeated cytogenetic and molecular genetic studies revealed neither Ph chromosome nor *BCR/ABL* gene hyperexpression. Therapy with hydroxyurea and tyrosine kinase blocker was insufficient, and transplantation of allogenic hemopoietic stem cells was carried out. In one case it was complicated by severe graft versus host reaction, in the other by the transplant failure.

Key words: 8p11 myeloproliferative syndrome, t(6;8), t(8;9), *FGFR1* gene, clinical picture, therapy, transplantation of allogenic hemopoietic stem cells

Представлены два новых случая редко встречающегося 8p11 миелопролиферативного синдрома (8p11 МПС).

Термин «8p11 миелопролиферативный синдром» (8p11 МПС) был предложен в 1995 г. [1]. Заболевание известно также как «8p11 синдром стволово-клеточной лейкемии/лимфомы» или «8p11 стволово-клеточный синдром». В 2008 г. оно было включено в классификацию ВОЗ гемопоэтических и лимфоидных опухолей под рубрикой «миелоидные и лимфоидные опухоли с эозинофилией и нарушением структуры гена *FGFR1*» [2].

В основе болезни лежит Ph-негативная миелопролиферация, для которой характерны эозинофилия; лимфаденопатия с последующим развитием Т-лимфобластной или, реже, В-лимфобластной лимфомы; частая прогрессия в острый ми-

елобластный лейкоз; вовлечение в реципрокные транслокации локуса 8p11 с находящимся там геном рецептора фактора роста фибробластов-1 (*FGFR1*) [3]. С молекулярной точки зрения 8p11 МПС представляет собой нарушение функции гена *FGFR1* из-за его слияния с генами-партнерами, которых на сегодняшний день описано 11. Среди них чаще (у 40% больных) встречаются гены *ZNF198*, *CEP110* — у 9%, *FOP* — у 9%, расположенные в локусах 13q11, 9q34 и 6q27 соответственно. В доступной литературе обнаружено 65 наблюдений этого синдрома с упомянутыми выше 11 вариантами транслокаций гена *FGFR1* [3, 4], а в двух из них выявлена его частичная делеция [5, 6]. К настоящему времени описано 11 больных с транслокацией t(8;9) и 4 больных с транслокацией t(6;8). Первые клинические наблюдения синдрома 8p11 сделаны на рубеже 1970—1980-х годов [7—10]. Однако понимание его пришло в 1992 г., когда у одного из обследованных больных обнаружили реципрокную транслокацию t(8;13) [11]. Позднее стало ясно, что в перестройке вовлекается локус 8p11 с расположенным здесь геном *FGFR1* [12, 13]. Средний возраст больных в опубликованных наблюдениях 8p11 МПС составляет около 30 лет, среди них преобладают мужчины [3, 14—32]. Заболеванию свойственны такие клинические симптомы, как слабость (35%), ночные поты (28%), похудание (18%), лихорадка (13%). Поначалу большин-

Для корреспонденции:

Гиндина Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Телефон: +7(812) 233-12-43.

E-mail: tatgindina@gmail.com

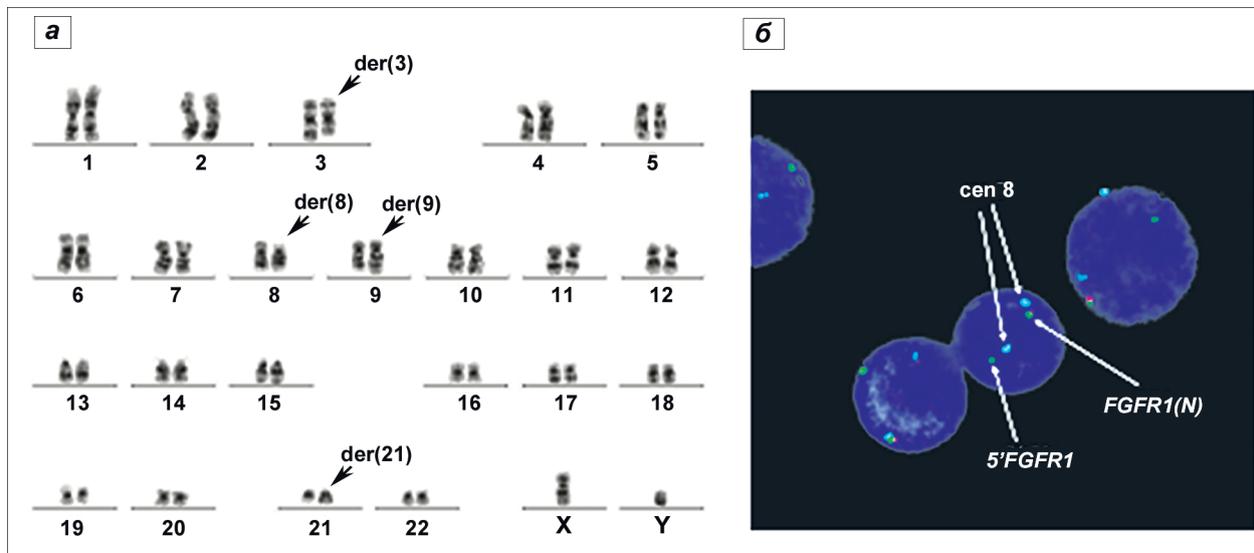


Рис. 1. Кариограмма больного с двумя транслокациями $t(8;9)(p11;q33)$ и $t(3;21)(q26;q22)$.

a — техника GTG-бендирования; *б* — флюоресцентная гибридизация *in situ* с использованием break-apart ДНК-зонда к гену *FGFR1*; два голубых сигнала соответствуют центромере 8-й хромосомы, слитный красный/зеленый сигнал — нормальному гену *FGFR1*, зеленый сигнал — 5'-концу гена *FGFR1*, отсутствие второго красного сигнала свидетельствует о делеции части гена.

ство больных никаких жалоб не предъявляют, а выявляемый у них нейтрофильный лейкоцитоз, нередко с эозинофилией, является неожиданной находкой как для больных, так и для врачей. Количество лейкоцитов может быть в пределах $3,8\text{--}400 \cdot 10^9/\text{л}$, хотя у 6 больных оно было снижено. Уже при первичном обследовании у 55% больных в крови могут быть бластные клетки, увеличение содержания эозинофилов (выше 6%) и/или моноцитоз. Концентрация гемоглобина в крови варьирует от 63 до 210 г/л (средняя 127 г/л), тромбоцитов — от 8 до $546 \cdot 10^9/\text{л}$ (средняя $120 \cdot 10^9/\text{л}$). Помимо этого, у части больных наблюдается увеличение размеров лимфатических узлов, печени и селезенки (89; 58 и 32% наблюдений соответственно). Реже опухолевые разрастания лимфоидной ткани встречаются в миндалинах, легких и молочных железах.

Есть сведения об ассоциации между типом транслокации и особенностями клинического течения болезни. При наличии лимфаденопатии и последующем развитии Т-лимфобластной лимфомы чаще встречается транслокация $t(8;13)$ [12]. Лимфаденопатия для больных с транслокацией $t(8;9)(p11;q34)$ [14] менее характерна, но им свойственны моноцитоз и частое вовлечение в патологический процесс миндалин. В 4 опубликованных наблюдениях больных с транслокацией $t(6;8)(q27;p11-12)$ клиническая картина поначалу напоминала таковую при истинной полицитемии, у 1 больного сочеталась с наличием в клетках характерной мутации *JAK2* [27, 28]. У пожилых больных чаще выявляется транслокация $t(8;22)(p11;q11)$, при этом высокий лейкоцитоз сопровождается наличием в крови не эозинофилии, а базофилии [15, 16].

Химиотерапевтическое лечение таких больных было малоэффективным [3], лишь своевременно проведенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволяла улучшить выживаемость больных [3, 19, 28, 31, 32]. Суммируя результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у 14 оперированных больных с синдромом 8p11, С. Jackson и соавт. [3] отметили, что средняя безрецидивная выживаемость в этой группе достигала 2 лет, в то время как у больных не получивших алло-ТГСК она была в 2 раза меньше ($p = 0,017$). Самая длительная безрецидивная выживаемость (156 мес) была в группе больных с транслокацией $t(8;9)$.

В последнее время под нашим наблюдением находились 2 больных с синдромом 8p11, у которых имелись транслокации $t(6;8)$ и $t(8;9)$, а необходимая для лечения алло-ТГСК по ряду причин была выполнена с опозданием, что, несмотря на

достигнутые полные клинико-гематологические и цитогенетические ремиссии, закончилось летальным исходом. В обоих наблюдениях вовлечение в перестройки гена *FGFR1* было доказано методом флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием коммерческой break-apart пробы (CytoCell, Великобритания), часть полученных у первой больной данных уже опубликована [33]. Цитогенетическая характеристика клеток второго больного была более сложной. Наряду с отмеченной выше основной транслокацией $t(8;9)$ имелась транслокация $t(3;21)(q26;q22)$ (рис. 1, *a*), которая сопровождалась повышенной экспрессией расположенного в локусе 3q26 онкогена *EVI-1* (35,05/100 копий экспрессий гена *ABL*).

Кроме того, в этом наблюдении по данным FISH (рис. 1, *б*) была документирована субмикроскопическая делеция части гена *FGFR1*, которая ранее была описана только у больных с транслокацией $t(8;13)$ [34, 35]. Ввиду относительно редкой встречаемости 8p11 МПС, а также настоятельной необходимости его вычленения из группы других хронических миело-пролиферативных заболеваний мы представляем здесь клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Больная С., 19 лет. Заболела в июле 2009 г., когда на фоне лихорадки и высокого лейкоцитоза ($375 \cdot 10^9/\text{л}$) выявлены увеличенные шейные, подмышечные, паратрахеальные и внутрибрюшинные лимфатические узлы, гепатомегалия (150×76 мм) и спленомегалия (130×48 мм). Пунктат костного мозга был высококлеточным с резко выраженным расширением миелопоэза и умеренным увеличением количества В-лимфоцитов ($\text{CD}20^+$, TdT^+). Гистологическая картина костного мозга (август 2009 г.) укладывалась в диагноз хронического миелолейкоза, чему не противоречил также высокий лейкоцитоз. Щелочная фосфатаза нейтрофилов была снижена до 0,02 ЕД/л. Цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования клеток костного мозга ни Ph-хромосомы, ни химерного транскрипта гена *BCR/ABL* не обнаружили, но все проанализированные метафазы содержали транслокацию $t(6;8)(p11;q27)$ (рис. 2, *a*), которая позднее была подтверждена методом многоцветной метафазной (рис. 2, *б*) и интерфазной FISH (рис. 2, *в*). При цитологическом исследовании отпечатка шейного лимфатического узла (ноябрь 2009 г.) отмечена его высокая клеточность, представленная преимущественно лимфоидными клетками средних размеров с опухолевой структурой ядра. В биоптате

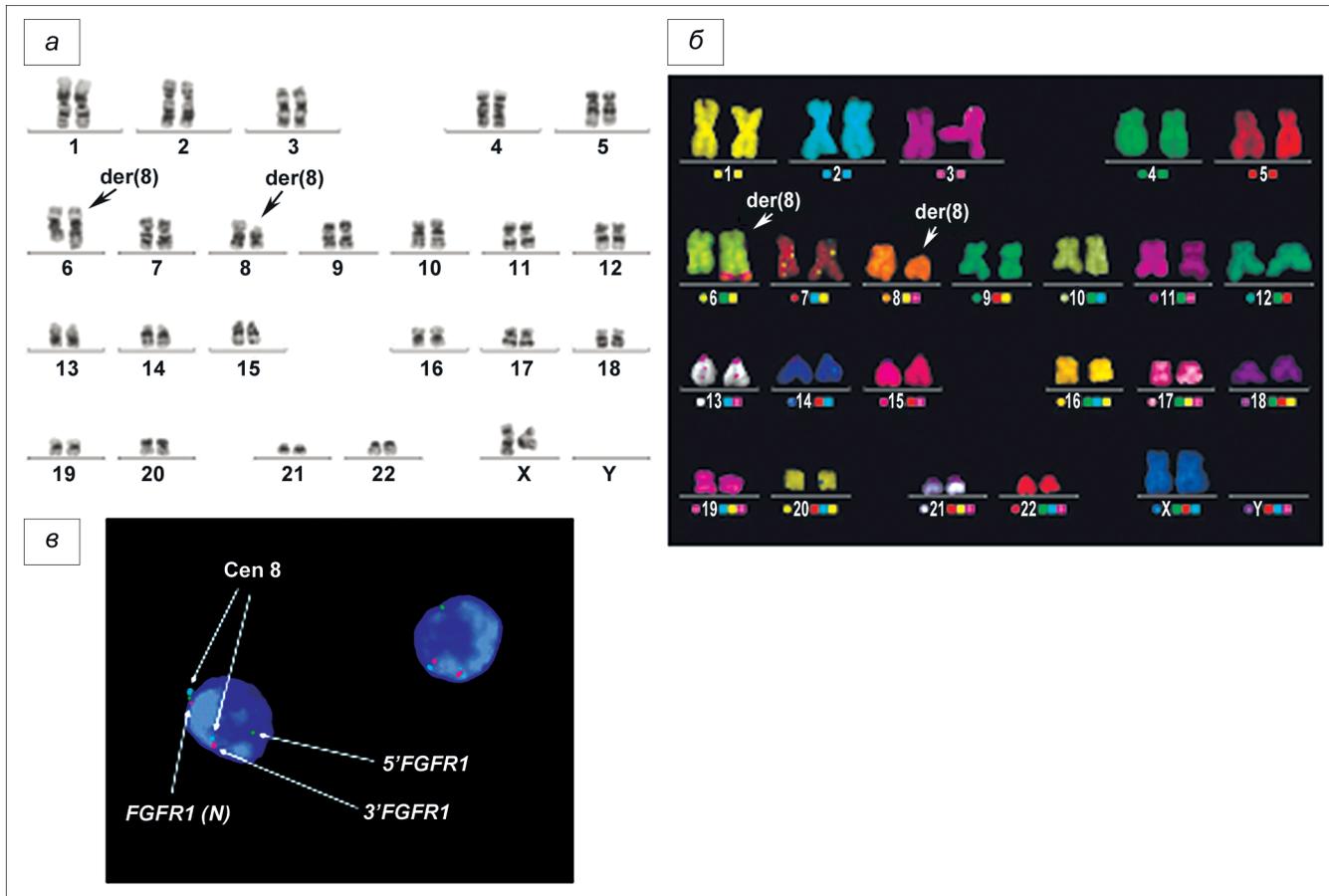


Рис. 2. Кариограмма больного с транслокацией $t(6;8)(q27;p11)$.

а — техника GTG-бендирования; *б* — многоцветная флюоресцентная гибридизация *in situ*; *в* — флюоресцентная гибридизация *in situ* с использованием break-аpart ДНК-зонда к гену *FGFR1*; два голубых сигнала соответствуют центромере 8-й хромосомы, слитный красный/зеленый сигнал — нормальному гену *FGFR1*, раздельные красный и зеленый сигналы свидетельствуют о реарранжировке гена *FGFR1*.

обнаружены диффузные разрастания клеток с «бластной» структурой и иммунофенотипом $CD2^+$, $CD3^+$, $CD5^+$, TdT^+ , $CD34^+$, пролиферативным индексом (по Ki-67) 50%, что позволило диагностировать поражение лимфатического узла при Т-лимфобластной лимфоме/лейкозе. Повторная биопсия лимфатического узла, на этот раз подмышечного (декабрь 2009 г.), выявила стертость его структуры, связанную с разрастанием крупных атипичных бластных клеток с большим количеством митозов.

На первом этапе болезни больная получала гидроксимочевину в дозе 1000 мг/сут, а потом (из-за нарастания содержания бластных клеток в костном мозге) проведен курс цитозара с идарубицином по схеме «7 + 3». При переводе в Институт детской гематологии и трансплантологии (ИДГиТ) им. Р.М. Горбачевой (17.06.10): гемоглобин 121 г/л, лейкоциты $7,9 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $244 \cdot 10^9/\text{л}$. Кариотип клеток: $46,XX,t(6;8)(p11;q27)$ [20]. Молекулярно-биологические исследования экспрессии химерного гена *BCR/ABL* не обнаружили. Не найдена также мутация в гене *Jak2*. Иницирован поиск неродственного донора костного мозга. За время поиска донора больной провели 4 курса химиотерапии (три — по схеме «7+3» и один — «5 + 2» с идарубицином), в результате которых лейкоцитоз, а также лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия до конца устранены не были. Алло-ТГСК провели 27.03.11, т. е. спустя 20 мес от начала заболевания, от полностью совместимой по HLA, но несовместимой по резус-фактору женщины 23 лет. Режим кондиционирования: бусульфан 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг. Для профилактики острой реакции трансплантат против хозяина (oРТПХ) использовали антилимфоцитарный иммуноглобулин (АЛГАМ), циклоспорин и метотрексат. 25 марта 2011 г. больной было перелито $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ядросодержащих клеток до-

нора, в том числе $6,1 \cdot 10^6$ $CD34^+$ -стволовых клеток. Приживление трансплантата зафиксировано на +20-й день (14.04.11). По данным анализа пунктата костного мозга, донорский химеризм достигал 90—95%, что позволило говорить о полной клинико-гематологической и цитогенетической ремиссии. Первые проявления кожной формы РТПХ (зуд и жжение ладоней, сухость и чувство песка в глазах) наблюдались с +24-го дня (16.04.11), что по времени совпало с признаками гипофункции трансплантата в виде нейтропении I степени, анемии средней тяжести и тяжелой тромбоцитопении. На этом фоне 29.05.11 больная перенесла тромбоз общей бедренной вены справа. Далее ее состояние прогрессивно ухудшалось, что проявлялось снижением основных параметров периферической крови; увеличением размеров печени и селезенки; нарастанием в крови концентрации прямого билирубина. Больная скончалась 19.09.11, т. е. через полгода после алло-ТГСК. Основной причиной смерти могло быть утяжеление oРТПХ, хотя не исключалась также вероятность прогрессирования основного заболевания в печени. Вскрытие не проводили.

Клиническое наблюдение 2

Больной — мужчина 19 лет. Заболевание крови было заподозрено в октябре 2010 г., когда на медосмотре выявили спленомегалию (нижний полюс достигал уровня тазовых костей) и гепатомегалию (10 см ниже края реберной дуги). В анализе крови (ноябрь 2010 г.): гемоглобин 93 г/л, лейкоциты $210 \cdot 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до бластных клеток (3%), тромбоциты $180 \cdot 10^9/\text{л}$. В то же время содержание бластных клеток в костном мозге достигало 5,6%. Как и в первом наблюдении, в начале лечения применяли гидроксимочевину, с помощью которой уровень

лейкоцитов удалось снизить до $10 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом наблюдалось также существенное уменьшение размера селезенки и печени (до 2 см ниже края реберной дуги). Из осложнений следует упомянуть о синдроме лизиса опухоли, что сопровождалось повышением концентрации креатинина до 163 ммоль/л и мочевины до 22 ммоль/л. Проведенное на этом этапе HLA-типирование сиблинга выявило полное совпадение HLA-генов больного и предполагаемого донора. Несмотря на это, из-за юного возраста донора от алло-ТГСК долго воздерживались. Тем временем содержание бластных клеток в костном мозге и крови (апрель 2011 г.) выросло до 28 и 11% соответственно, а количество тромбоцитов снизилось до $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Был диагностирован бластный криз хронического миелопролиферативного заболевания, что послужило поводом для начала химиотерапии по программе «7+3» с идадурбицином, а затем для поддерживающей терапии б-меркаптопурином. При обследовании, проведенном в ИДГиТ им. Р.М. Горбачевой, получены следующие результаты. Анализ крови (июнь 2011 г.): гемоглобин 77 г/л, лейкоциты $7 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $20 \cdot 10^9/\text{л}$, бластные клетки 30%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 38%, моноциты 11%, лимфоциты 17%, эозинофилы 3%. Костный мозг богат клеточными элементами с 27% бластных клеток, имеющими следующий иммунофенотип: CD4⁺, CD7⁺, CD34⁺/CD117⁺, CD13⁺, CD14⁺, CD15⁺, CD33⁺, CD11b⁺/CD34⁺, CD36⁺, CD64⁺, CD38⁺, MPO⁺. При цитогенетическом исследовании все анализированные клетки имели кариотип: 46,XY,t(3;21)(q26;q22),t(8;9)(p11;q34) [20], что в сочетании с клинической картиной позволяло поставить диагноз 8p11 МПС. Ph-хромосомы, а также экспрессии химерного гена *BCR-ABL* (при молекулярно-биологическом исследовании) не выявлено. С учетом возраста больного, характера заболевания, наличия в семье HLA-совместимого сиблинга был поставлен вопрос о безотлагательном проведении алло-ТГСК с использованием щадящего индукционного режима (RIC) согласно рекомендациям S. Slavina [37]. Переносимость вводимых для индукции бусульфана и флударабина (с 23.06 по 29.06.11) была удовлетворительной, хотя зафиксировано некоторое повышение концентрации креатинина и склонность к задержке жидкости. Трансфузию костного мозга (ядросодержащие клетки $26,4 \cdot 10^9/\text{л}$, CD34 0,75%, CD3 8,5%, ядросодержащие клетки на 1 кг массы тела больного $4,0 \cdot 10^8$, CD34- клетки на 1 кг массы тела пациента $3,0 \cdot 10^6$, CD3-клетки на 1 кг массы тела $3,4 \cdot 10^7$) больной также перенес без осложнений. Для профилактики оРТПХ использовали такролимус в дозе 0,03 мг на 1 кг массы тела в сутки (1,9 мг) с Д-1 (29.06.11) и селл-септ 30 мг/кг в сутки (1920 мг) с Д-1 (29.06.11). Несмотря на профилактику, с +11-го дня наблюдалась оРТПХ с поражением кожи II степени, которую удалось купировать топическими стероидами. Восстановление лейкоцитарного ростка на фоне однократно введенного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) было зафиксировано на +13-й день (13.07.11). Восстановления тромбоцитарного и эритроидного ростков долго не наблюдали, имелась трансфузионная зависимость. Вместе с тем все эритроциты по фенотипу имели донорское происхождение. Контрольное обследование, проведенное на +19-й день (19.07.11), бластных клеток в костном мозге не выявило, а размеры селезенки уменьшились. На +20-й день (20.07.11) отмечена микрогематурия, что потребовало увеличения объема инфузий. Далее в посттрансплантационном периоде выявлена легочная инфильтрация, сопровождавшаяся накоплением большого количества жидкости в обеих плевральных областях и нарастанием дыхательной недостаточности. Больной умер 04.01.12 через полгода после алло-ТГСК. Вскрытие не проводили.

Таким образом, клиническая картина, а также данные цитогенетического исследования двух представленных здесь наблюдений 8p11 МПС существенно различались. В первом случае имелся типичный синдром сочетания неклассифицируемой миелопролиферации и Т-клеточной лимфомы, во

втором — только миелопролиферация. Кроме того, во втором наблюдении свойственная этому синдрому транслокация t(8;9)(p11;q33) сочеталась с другой, прогностически неблагоприятной транслокацией t(3;21)(q26;q22), которая из-за вовлечения в перестройки локуса 3q26 сопровождалась гиперэкспрессией в этих клетках онкогена *EVI-1*. Наконец, в этом наблюдении имелась также частичная делеция вовлекаемого в перестройки гена *FGFR1*, которую ранее обнаруживали только у больных с транслокацией t(8;13) [33, 34].

Проведенные в ИДГиТ им. Р.М. Горбачевой алло-ТГСК оказались безуспешными. В первом случае, несмотря на достигнутые клинико-гематологическую и цитогенетическую ремиссию, больная умерла из-за распространенной оРТПХ III—IV степени, которая у больных с неродственной трансплантацией встречается нередко. Во втором наблюдении было недостаточное приживление трансплантата. Это могло быть связано с проведением ТГСК на этапе трансформации 8p11 МПС в острый лейкоз, с делецией части гена *FGFR1*, которая считается прогностически неблагоприятной [34], с наличием в клетках второй транслокации t(3;21)(q26;q33), которая сопровождалась с прогностически неблагоприятным повышением экспрессии в клетках гена *EVI-1* [36].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Macdonald D., Aguiar I.C., Mason P.J., Goldman J.M., Cross N.C. A new myeloproliferative disorder associated with chromosomal translocations involving 8p11: a review. *Leukemia*. 1995; 9(10): 1628–30.
2. Bain B.J., Gulliland D.G., Horny H.P., Vardiman J.W. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. In: Swerdlow S.H., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J., Vardiman J.W., eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2008: 68–73.
3. Jackson C.C., Medeiros L.J., Miranda R.N. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. *Hum. Pathol.* 2010; 41 (4): 461–476. doi: 10.1016/j.humpath.2009.11.003.
4. 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):140–6.
5. Manthorpe R., Edeberg J., Hasselvik M., Videbaek A. Unique eosinophilic granules in a case of T-cell lymphoma. *Scand. J. Haematol.* 1977; 19(2): 129–144.
6. Kjeldsberg C.R., Nathwani B.N., Rappaport H. Acute myeloblastic leukemia developing in patients with mediastinal lymphoblastic lymphoma. *Cancer*. 1979; 44(6): 2316–23.
7. Catovsky D., Bernasconi C., Verdonck P.J., Postma A., Hows J., van der Does-van den Berg A. et al. The association of eosinophilia with lymphoblastic leukemia or lymphoma: a study of seven patients. *Br. J. Haematol.* 1980; 45(4): 523–34.
8. Posner M.R., Said J., Pinkus G.S., Nadler L.M., Hardy R., Flatow F. et al. T-cell lymphoblastic lymphoma with subsequent acute non-lymphocytic leukemia: a case report. *Cancer*. 1982; 50(1): 118–24.
9. Friedhoff F., Rajenda B., Moody R., Alapat T. Novel reciprocal translocation between chromosome 8 and 9 found in a patient with myeloproliferative disorder. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1983; 9(4): 391–4.
10. Abruzzo L.V., Jaffe E.S., Cotelingam J.D., Whang-Peng J., Del Duca Jr. V., Medeiros L.J. T-cell lymphoblastic lymphoma with eosinophilia associated with subsequent myeloid malignancy. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16(3): 236–45.
11. Xiao S., Nalabolu S.R., Aster J.C., Ma J., Abruzzo L., Jaffe E.S. et al. FGFR1 is fused with a novel zinc-finger gene, ZNF198, in the t(8;13) leukemia/lymphoma syndrome. *Nat. Genet.* 1998; 18(1): 84–7.
12. Macdonald D., Reiter A., Cross N.C. The 8p11 myeloproliferative syndrome: a distinct clinical entity caused by constitutive activation of FGFR1. *Acta Haematol.* 2002; 107(2): 101–7.
13. Lewis J.P., Jenks H., Lazerson J. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia in a child with t(8;9)(p11 or 12;q34). *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1983; 5(2): 265–9.