

Эозинофильный лейкоз у больного с диссеминированной меланомой кожи: клиническое наблюдение и обзор литературы

И. В. Самойленко, И. Н. Михайлова, Л. В. Демидов, М. А. Волкова

РЕФЕРАТ

Chronic eosinophilic leukemia in patient with advanced melanoma: clinical case and review of the literature

I. V. Samoylenko, I. N. Mikhailova, L. V. Demidov, M. A. Volkova

SUMMARY

Chronic eosinophilic leukemia is a rare disease, which origin has been recently elucidated due to finding of the specific genetic abnormalities. We present the clinical case of the 47 years old male patient with disseminated cutaneous melanoma with the brain, pulmonary, liver, and lymph nodes metastases. On admission prominent leukocytosis and eosinophilia were found. Molecular genetic analysis revealed *ETV6-PDGFRB* mutation indicating to chronic eosinophilic leukemia. The combined treatment with temozolomide, cisplatin, vinblastine, and imatinib was started. After two months treatment molecular remission of the chronic eosinophilic leukemia was detected. During control follow-up clinical evaluation evidence of the significant improvement of the melanoma status was found. Now patient is alive and continue previous treatment regimen.

Keywords:

chronic eosinophilic leukemia, advanced melanoma, *ETV6-PDGFRB*, imatinib, temozolomide.

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Контакты: igor.samoylenko@gmail.com, volkova@orc.ru

Принято в печать: 17 февраля 2009 г.

Хронический эозинофильный лейкоз является заболеванием, природа которого расшифрована недавно, когда были обнаружены специфические генетические изменения. Мы приводим клиническое наблюдение 47-летнего мужчины, страдающего диссеминированной меланомой кожи с метастазами в головной мозг, легкие, печень, забрюшинные лимфоузлы и лимфоузлы средостения. При поступлении в клинику был выявлен лейкоцитоз и эозинофилия. Молекулярно-генетическое исследование клеток крови показало наличие мутации *ETV6-PDGFRB*, характерной для одного из вариантов хронического эозинофильного лейкоза. Пациент получал комбинированное лечение темозоломидом, цисплатином, винбластинном и иматинибом. Через 2 мес. после начала лечения зафиксирована молекулярная ремиссия хронического эозинофильного лейкоза. При контрольном обследовании отмечена выраженная положительная динамика меланомы — исчезновение части метастатических очагов и уменьшение оставшихся. Пациент остается под нашим наблюдением и продолжает получать лечение обоих заболеваний по прежней схеме.

Ключевые слова

эозинофильный лейкоз, диссеминированная меланома, *ETV6-PDGFRB*, иматиниб, темозоломид.

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофилия нередко встречается в клинической практике и может сопровождать различные заболевания, в т. ч. и злокачественные новообразования. Чаще всего этот процесс носит реактивный характер, что наблюдается, например, при глистных инвазиях, аллергических заболеваниях и при некоторых опухолях. Эозинофилия и инфильтрация тканей эозинофилами нередко встречается при лимфоме Ходжкина.^{1,2} Описаны также случаи значительного повышения уровня эозинофилов крови или их накопления в опухолевой или здоровых тканях при анапластической крупноклеточной лимфоме,³ фолликулярной лимфоме,⁴ некоторых опухолях головы и шеи,⁵ раке предстательной железы,⁶ мочевого пузыря,⁷ легкого,⁸

желудка,⁹ толстой кишки,¹⁰ поджелудочной железы,¹¹ медулярном раке щитовидной железы,¹² остром лимфобластном лейкозе¹³ и остром миелолейкозе М4.¹⁴

Эозинофилия реактивного характера является реакцией на провоспалительные цитокины, выделяемые опухолью или ее микроокружением.

Эозинофилы представляют собой клетки миелоидного происхождения и появляются в ходе дифференцировки миелоидных клеток-предшественников (GEMM-CFU) в костном мозге. Среди трех факторов роста, которые оказывают влияние на дифференцировку эозинофилов (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — ГМ-КСФ, интерлейкины — ИЛ-3 и ИЛ-5), только ИЛ-5 обладает специфич-

ностью в отношении эозинофилов.¹⁵ Основным источником этих цитокинов служат так называемые Т-хелперы 2-го типа.¹⁶

Помимо реактивной гиперэозинофилии существуют эозинофилии, опухолевая природа которых была расшифрована совсем недавно благодаря обнаружению характерных клональных перестроек. Это позволило отнести многие случаи длительной стойкой гиперэозинофилии, которые ранее обозначались термином «гиперэозинофильный синдром» (ГЭС), к опухолям миелоидной природы. В классификации ВОЗ 2008 г. они выделены в рубрику «миелоидные опухоли, ассоциированные с эозинофилией и аномалиями *PDGFRA*, *PDGFRB* и *FGFR1*».¹⁷ Термин «идиопатический гиперэозинофильный синдром» следует рассматривать как диагноз исключения, который ставится в том случае, если причину и патогенез гиперэозинофилии выяснить невозможно.¹⁸

В настоящее время не существует статистики, касающейся распространенности этих опухолей. Они преимущественно встречаются у мужчин (соотношение мужчины/женщины, по разным оценкам, составляет 4–9:1).¹⁹ Это отчасти объясняется тем, что *FIP1L1-PDGFRα* (F/P+) — наиболее частая мутация, которая приводит к развитию гиперэозинофилии, в подавляющем большинстве случаев встречается у мужчин. Убедительных объяснений более высокой частоты этой мутации среди мужчин пока не получено, обсуждается роль половых генетических различий. Прослеживается тенденция к более высокой частоте заболевания в возрастной группе 20–50 лет, но имеются сообщения о случаях заболевания и в других возрастных группах.¹⁹

Рецепторы тромбоцитарного фактора роста, *PDGFRα* и *PDGFRβ*, кодируемые генами *PDGFRA* и *PDGFRB*, представляют собой рецепторы, содержащие тирозинкиназный домен, которые после образования димеров (альфа-альфа, альфа-бета или бета-бета) активируются под действием молекул тромбоцитарного фактора роста (которые тоже образуют гомо- или гетеродимеры PDGF-AA, -AB, -BB, -CC, -DD). Тромбоцитарные факторы роста представляют собой митогены для клеток мезенхимального происхождения.²⁰ Исследования, проведенные на мышах с выключенным геном *PDGFRA*, показали, что гомозиготные мутации этого гена летальны из-за несовместимых с жизнью пороков развития почек, а гетерозиготные — приводят к менее тяжелым порокам развития почек.²⁰ Ген *FIP1L1* (*FIP1 like 1* (*S. cerevisiae*)) кодирует одну из субъединиц фактора, который выполняет полиаденилирование предшественников м-РНК.²⁰ В настоящий момент известно, что в результате промежуточной делеции на хромосоме 4q12 происходит слияние двух генов — *FIP1L1* и *PDGFRA*.

Структура мутантного белка *FIP1L1-PDGFRα* сходна с таковой у белков *ETV6-PDGFRβ*, *ZNF19-FGFR1* и *BCR-ABL*. У всех этих белков наблюдается однотипная олигомеризация, опосредованная доменами соответственно *ETV6*, *ZNF19* и *BCR*.^{21–23} Олигомеризация мутантного белка приводит к активации его тирозинкиназного домена, что, в свою очередь, активирует сигнальный путь, влияющий на пролиферацию и выживаемость клетки. Однако до сих пор не удалось выявить олигомеризации белка *FIP1L1-PDGFRα*. Предполагаемый механизм активации в данном случае состоит в исчезновении при транслокации юкстамембранного участка *PDGFRα*,²⁴ а само по себе слияние с *FIP1L1* может не иметь большого значения. Дело в том, что существует множество точек разрыва гена *FIP1L1*, но у гена *PDGFRA* точки разрыва практически обязательно включают в себя юкстамембранный домен. Тем не менее, несмотря на то что роль *FIP1L1* представляется ограниченной, все же промотор

мутантного гена находится именно в гене *FIP1L1*; кроме того, по некоторым данным, слияние генов может придавать стабильность новому белку и определять его внутриклеточное расположение.²⁵

Вновь образованный ген кодирует белок *FIP1L1-PDGFRα* (F/P), который обладает постоянной тирозинкиназной активностью. Роль этого белка в патогенезе заболевания ясно определена, поскольку выключение его функции с помощью ингибитора тирозинкиназ иматиниба приводит к излечению заболевания. Кроме того, слияние F/P приводит к злокачественной трансформации предшественников эозинофилов и миелоидных клеток, что подтверждено в экспериментах *in vitro*, в которых после трансфекции линии мышинных гемопозитических клеток этим белком отмечена их пролиферация вне зависимости от ростовых факторов. Еще одним подтверждением может служить то, что белок F/P обнаруживается в клеточных линиях, полученных от больных с острым эозинофильным лейкозом.^{26,27} Механизм пролиферации клеток с мутацией F/P включает в себя активацию сигнальных путей ERK и JNK, посредством которых усиливается экспрессия c-MYC.²⁸

У больных с мутацией F/P среди клеток периферической крови и в тканях преобладают эозинофилы, но данная мутация обнаруживается не только в эозинофилах, но и во многих других клетках, включая тучные клетки.²⁹ К настоящему времени появились данные о том, что генетическая поломка происходит на уровне плюрипотентной гемопозитической стволовой клетки,³⁰ что объясняет возможную клональную пролиферацию не только эозинофилов, но и других клеток миелоидного ряда, например, при мастоцитозе с гиперэозинофилией или Т-клеточной лимфоме с гиперэозинофилией.³¹ Среди больных с картиной крови, удовлетворяющей диагностическим критериям ГЭС, мутация F/P обнаруживается в 17–56 % случаев.^{26,32} В недавнем систематическом обзоре приводится средняя частота этой мутации, равная, по данным нескольких исследований, 23 %.²⁵ В настоящее время не остается сомнений в том, что F/P-ассоциированный ГЭС следует относить к хроническому эозинофильному лейкозу (ХЭЛ).

В 90-е годы прошлого века была открыта мутация рецептора *PDGFRβ*, которая приводит к развитию заболеваний, которые были классифицированы как миелопролиферативные заболевания/миелодиспластические синдромы.³³

Продукт слияния *PDGFRB* и *ETV6*, также известного как TEL, был впервые описан Т. R. Golub и соавт.³⁴ *ETV6-PDGFRβ* содержит первые 154 аминокислоты *ETV6*, связанные с тирозинкиназным доменом *PDGFRβ*. Это приводит к постоянной активации тирозинкиназы, стимуляции пролиферации и торможения апоптоза в гемопозитических клетках, что является признаком злокачественной трансформации.³⁵ В исследовании на трансгенных мышах *ETV6-PDGFRβ* обуславливает развитие миелопролиферативных нарушений, подобных миелопролиферативному заболеванию у человека.³⁶ Активность *ETV6-PDGFRβ*, так же как и *FIP1L1-PDGFRα*, *in vitro* и *in vivo* ингибируется ингибиторами тирозинкиназы, такими как иматиниб.³⁷

Описаны случаи слияния генов *PDGFRA* и *PDGFRB* с другими партнерами. В табл. 1 приведены известные к настоящему времени варианты транслокаций с участием генов-партнеров при возникновении эозинофильного лейкоза. Следует отметить, что не все из известных транслокаций сопровождаются гиперэозинофилией, могут наблюдаться признаки миелодисплазии, хронического миелолейкоза, хронического миеломоноцитарного лейкоза и миелодиспластического синдрома/миелопролиферативного заболевания.³⁸

Таблица 1. Известные к настоящему времени гены-партнеры при образовании слияния (вследствие транслокаций или делеций) с генами *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*³⁹⁻⁴²

4q12 (<i>PDGFRA</i>)	2p22 (<i>STRN</i>)
	4q12 (<i>FIP1L1</i>)
	9q33 (<i>CDK5RAP2</i>)
	10p11 (<i>KIF5B</i>)
	12p13 (<i>ETV6</i>)
	22q11 (<i>BCR</i>)
	1q22 (<i>PDE4DIP</i>)
	1q25 (<i>TMP3</i>)
	1q33
	3p22
5q32 (<i>PDGFRB</i>)	3p21
	7q11 (<i>HIP1</i>)
	10q21 (<i>CCDC6</i>)
	11p13
	12p13 (<i>ETV6</i>)
	14q13
	14q24 (<i>NIN</i>)
	14q31 (<i>TRIP11</i>)
	14q32 (<i>KIAA1509</i>)
	15q22 (<i>TP53BP1</i>)
	16p13 (<i>NDE1</i>)
	17p11 (<i>HCMOGT1</i>)
	17p13 (<i>RABEP1</i>)
	6q27 (<i>FGFR10P</i>)
	7q34 (<i>TRIM24</i>)
9q33 (<i>CEP1</i>)	
8p12 (<i>FGFR1</i>)	11p15
	12p11 (<i>FGFR10P2</i>)
	12q15
	13q12 (<i>ZNF198</i>)
	17q23 (<i>MYO18A</i>)
	17q25
	19q13 (<i>ERV6</i>)
	22q11 (<i>BCR</i>)

Существует так называемый лимфоидный вариант гиперэозинофильного синдрома (Л-ГЭС). При этом варианте отмечается избыточная продукция Т-клетками факторов роста эозинофилов, в результате чего увеличивается число предшественников эозинофилов, вступающих в клеточный цикл, ускоряется их дифференцировка и созревание, а также увеличивается продолжительность жизни зрелых эозинофилов в крови и тканях, что приводит к неклональной гиперэозинофилии.⁴³ У больных с Л-ГЭС могут выявляться aberrantные фенотипы Т-клеток, например CD3–CD4+, CD3+CD4–CD8–, CD4+CD7–.⁴⁴ При этом Т-клетки помимо ИЛ-5 секретируют и другие цитокины, характерные для Th2-клеток: ИЛ-4, ИЛ-13, ГМ-КСФ и др. В связи с этим может наблюдаться действие указанных цитокинов и на другие клетки, в частности стимуляция В-клеток приводит к усилению синтеза IgE и неспецифической гипергаммаглобулинемии.⁴⁴ По данным цитогенетических исследований и анализа перестроек гена TCR, у ряда больных Л-ГЭС удалось установить клональный характер патологии Т-клеток, включая разрывы 16q, частичные делеции 6q или 10p и трисомии 7.^{45,46}

Клинические проявления

Клинические проявления при миелоидных опухолях, ассоциированных с эозинофилией, могут сильно различаться у разных пациентов и зависят от выраженности поражения органов-мишеней. Эозинофилы обладают целым набором токсичных веществ, которые способны повреждать как чужеродные агенты, так и собственные ткани. Это эозинофильный катионный белок, главный основной протеин, рибонуклеаза, эозинофильный нейротоксин, пероксидаза эозинофилов, свободные радикалы кислорода, эластаза, коллагеназа.

наза.⁴⁷ Эозинофилы также могут выделять липидные медиаторы, такие как лейкотриены и простагландины, вследствие чего могут влиять на тонус гладкомышечных клеток сосудов и бронхов. Кроме того, эозинофилы способны секретировать цитокины и хемокины, что делает их роль в иммунном ответе куда более сложной, чем ранее полагали. К настоящему времени известно, что эозинофилы участвуют в излечении организма человека от некоторых паразитов (стронгилоидоз, трихинеллез и т. д.), однако детально механизмы антипаразитарной активности и их роль при других паразитарных заболеваниях не изучены.^{15,47} Известно также, что эозинофилы часто становятся участниками провоспалительных реакций и могут быть вовлечены в патогенез бронхиальной астмы. Воспаление, сопровождающееся эозинофилией, ведет к развитию фиброза, поскольку активированные эозинофилы выделяют трансформирующий фактор роста β , который стимулирует синтез коллагена фибробластами.⁴⁷

При гиперэозинофилии может страдать любая система органов, но наибольшее клиническое значение чаще всего имеет поражение кожных покровов, сердца, легких и нервной системы.⁴³ *Кожные проявления* встречаются часто и обычно неспецифичны. Как правило, они представляют собой сыпь уртикарного, эритематозного или папулезного характера или пятна, напоминающие экзему. У больных Л-ГЭС кожные проявления нередко являются доминирующим осложнением заболевания.⁴³ У больных с мутацией *F/P* могут поражаться слизистые оболочки.⁴⁸ Для *поражения сердца* характерно три этапа течения болезни. Вначале развивается бессимптомное некротическое поражение эндокарда и миокарда. В редких случаях на этой стадии может возникнуть острая сердечная недостаточность. На следующем этапе повышается риск тромбозов камер сердца на фоне поврежденного эндокарда и тромбоэмболии периферических сосудов. И наконец, финалом заболевания следует считать эндомикардиальный фиброз, который приводит к необратимой рестриктивной кардиомиопатии, а поражение клапанов сердца может заканчиваться застойной сердечной недостаточностью.⁴⁹ Неврологические нарушения могут иметь характер энцефалопатии (нарушение поведения, снижение когнитивной функции, психозы, снижение памяти) или периферической нейропатии (симметричная или асимметричная сенсорная или смешанная сенсомоторная нейропатия).⁴³ В результате тромбоэмболии возможны транзиторные ишемические атаки или инсульт; тромбоз внутрисерпных вен (продольного или латерального синуса) также может возникать вследствие прокоагулянтного состояния, связанного с постоянной гиперэозинофилией. К настоящему времени ни у кого из больных с Л-ГЭС не было отмечено неврологических нарушений, в то время как у больных с мутацией *F/P* эти осложнения периодически встречаются.⁴³

Поражение легких может варьировать от приступов сухого кашля без каких-либо рентгенологических отклонений до тяжелых рестриктивных изменений и инфильтратов. Последние чаще наблюдаются у больных с мутацией *F/P*. Имеются отдельные сообщения о развитии острого респираторного дистресс-синдрома. После продолжительной болезни формируется фиброз легких.⁴⁸

Гематологические изменения могут включать анемию, тромбоцитопению, гепатомегалию, спленомегалию, которые более типичны для больных с мутацией *F/P*. Умеренная лимфаденопатия может наблюдаться при Л-ГЭС, однако при изменении размера лимфатических узлов необходимо исключить Т-клеточную лимфому.⁵⁰

Нарушения свертывающей системы крови характерны для ГЭС. Считается, что хроническая гиперэозинофилия может вызывать гиперкоагуляцию за счет повреждения эндотелия сосудов, а также непосредственно активировать систему свертывания. Особое внимание следует уделить наличию кровоизлияний в основании ногтей, которые представляют собой результат тромбоэмболии и окклюзии дистальных сосудов.^{43,51}

Симптомы со стороны ЖКТ могут проявляться болью в животе, диареей, тошнотой и рвотой. Иногда возникает эозинофильный гастрит, энтероколит или колит, затем, если эозинофильные инфильтраты поражают более глубокие слои кишечной стенки, может присоединиться асцит. Кишечные расстройства встречаются при всех формах ГЭС. Общие симптомы характеризуются слабостью, утомляемостью, анорексией, может отмечаться лихорадка, ночные поты, потеря массы тела, артралгия и миалгия.⁴³

Современные подходы к лечению

На современном этапе препаратом выбора для лечения ХЭЛ, связанного с мутациями *FIP1L1-PDGFR* и

ETV6-PDGFRB, следует считать иматиниб,^{38,52-54} который эффективно ингибирует PDGFR-тирозинкиназу. Первые работы по применению иматиниба у больных ГЭС с мутацией *FIP1L1-PDGFR* были опубликованы J. L. Schaller и G. A. Burkland в 2001 г.⁵⁵ С тех пор описано большое количество отдельных клинических и серий наблюдений, которые свидетельствовали о высокой эффективности иматиниба у таких больных. Например, в исследовании, выполненном J. Coos и соавт.,²⁶ 11 больных получали лечение иматинибом в дозе 100–400 мг/сут, у 10 из них удалось добиться гематологического ответа на лечение. Среднее время до достижения ответа составило 4 нед. (диапазон 1–12 нед.). У 9 из 10 больных гематологический ответ оказался стойким, медиана его длительности на момент публикации составляла 7 мес. Через 5 лет подавляющее большинство этих больных все еще были в состоянии гематологической ремиссии.²⁵

Как и при хроническом миелолейкозе, для получения данных о степени достигаемой при лечении молекулярной ремиссии можно использовать количественную полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (RT-PCR).⁴⁹ Этот метод был использован для наблюдения за течением болезни в европейском проспективном исследовании, в которое включались больные ГЭС, принимавшие иматиниб.⁵⁶ Так, было выяснено, что у больных с наличием мутации *FIP1L1-PDGFR* наблюдалось большее абсолютное и относительное число эозинофилов по сравнению с больными, у которых мутации не обнаруживали. Однако связи между числом копий мутантного гена *FIP1L1-PDGFR* и количеством лейкоцитов, абсолютным и относительным числом эозинофилов не выявлено.⁵⁶ Среди 11 больных с высоким титром транскрипта через 12 мес. лечения у всех удалось добиться его снижения в 1000 раз, 9 из 11 пациентов к этому времени достигли гематологической ремиссии.⁵⁶ В итальянском исследовании, в котором участвовало 27 больных ХЭЛ, вызванном мутацией *FIP1L1-PDGFR*, период наблюдения составил 25 мес. (от 15 до 60 мес.).⁵⁷ Дозу иматиниба увеличивали со 100 до 400 мг в течение первого месяца лечения. В течение первого месяца терапии у всех больных удалось добиться полной гематологической ремиссии, а PCR стала отрицательной через 1–10 мес. (медиана 3 мес.).

M. David и соавт.⁵⁸ сообщают об успешном применении иматиниба и у больных с мутацией гена *PDGFRB*. В данную серию наблюдений было включено 12 больных (2 женщины и 10 мужчин), у 8 из которых выявлялась мутация *ETV6-PDGFRB*. У 11 больных получен гематологический ответ на лечение и исчезновение эозинофилии. У 10 больных отмечено наступление цитогенетической и полной или частичной молекулярной ремиссии. У 7 больных период наблюдения на момент опубликования статьи превышал 4 года, а медиана выживаемости составляла 65 мес. У 4 из 8 больных с мутацией *ETV6-PDGFRB* удалось добиться полного молекулярного ответа, у 4 — частичного.⁵⁸ Сходные результаты были получены в работе J. F. Apperley и соавт., которые лечили 4 больных с мутацией *PDGFRB* и у всех 4 получили полную гематологическую и молекулярную ремиссию.³⁷

К настоящему времени понятно, что даже после достижения полной молекулярной ремиссии прекращение приема иматиниба приводит к рецидиву болезни. В итальянском исследовании у 3 больных, которые прекратили принимать иматиниб, через 12, 14 и 15 мес. вновь стал определяться транскрипт *FIP1L1-PDGFR*. Повторное назначение иматиниба позволило во второй раз добиться полной молекулярной ремиссии через 2–5 мес. лечения.⁵⁷ В европейском исследовании отмена иматиниба у 2 больных привела к быстрому увеличению уровня транскрипта *FIP1L1-PDGFR*, причем повторной молекулярной ремиссии удалось добиться

только у одного пациента.⁵⁶ A. D. Klion и соавт.⁵⁹ пробовали постепенно снизить дозу иматиниба у больных, которые принимали этот препарат в дозе не менее 300–400 мг/сут в течение года и достигли гематологической и молекулярной ремиссии. У всех больных наблюдался молекулярный рецидив: у 1 больного — через 5 мес. после снижения дозы до 100 мг/сут и у 4 — через 2–5 мес. после отмены препарата. После возобновления приема иматиниба в дозе 100–400 мг/сут у всех больных удалось повторно добиться молекулярной ремиссии.⁵⁹ Эти данные свидетельствуют в пользу того, что иматиниб может подавлять, но не уничтожать клон *FIP1L1-PDGFR*-положительных клеток и пациентам необходимо постоянное поддерживающее лечение этим препаратом.²⁵ Тем не менее в серии недавних наблюдений показано, что для поддержания достигнутой ремиссии может быть достаточно 100–200 мг иматиниба в неделю.⁶⁰ Вероятно, на способность иматиниба оказывать действие при той или иной дозе влияют индивидуальные данные пациента, включающее особенности метаболизма препарата и неодинаковую чувствительность к иматинибу при различных вариантах точек разрыва гена *PDGFR*.²⁵

По утверждению некоторых авторов, отдельные пациенты, страдающие ГЭС, не связанным с мутацией *PDGFR*, также могут получить пользу от лечения иматинибом.²⁵⁻⁵⁷ У этих больных ответы на лечение практически всегда кратковременные и частичные. Полные гематологические ответы, которые изредка наблюдаются у таких больных, могут быть связаны с невыявленными мутациями *PDGFR*.⁶¹

Одной из особенностей применения иматиниба при ХЭЛ, вызванном мутацией *FIP1L1-PDGFR*, является повышенная кардиотоксичность и развитие кардиогенного шока после начала лечения вследствие повреждения сердечной мышцы и эндокарда. Считается, что подобная реакция может быть связана с быстрой дегрануляцией большого количества эозинофилов, инфильтрирующих ткани сердца. Назначение кортикостероидов в высоких дозах приводит к улучшению функции левого желудочка. Больным с известной патологией сердца и/или повышенным уровнем тропонина Т рекомендуется профилактически назначать кортикостероиды за 7–10 дней до начала лечения иматинибом.⁶²⁻⁶⁴

Резистентность к иматинибу у больных с мутацией *FIP1L1-PDGFR* описывается крайне редко. Так, в обзоре J. Gotlib и соавт. сообщается о 5 случаях резистентности к иматинибу за 5 лет с момента открытия мутации *FIP1L1-PDGFR*. Во всех случаях обнаруживалась мутация T674I в тирозинкиназном домене *PDGFR*, которая препятствовала связи иматиниба с АТФ-связывающим карманом тирозинкиназы. При наличии такой мутации наблюдается 1000-кратная устойчивость клеток к иматинибу по сравнению с клетками, содержащими мутацию дикого типа, которая приводит к возникновению эозинофильного лейкоза.^{25,65} Вопросы лечения иматиниб-резистентных *FIP1L1-PDGFR* лейкозов находятся в стадии доклинического изучения. Определенные успехи были получены при применении РК412, дазатиниба, нилотиниба, сорафениба.^{64,66-68}

Под нашим наблюдением находится пациент, страдающий ХЭЛ и меланомой кожи. Приводим описание.

Клиническое наблюдение

В отделение биотерапии опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН поступил мужчина 47 лет с жалобами на боль и отек правой нижней конечности, повышение температуры тела до 37,5–38,0 °С. Диагноз при поступлении: меланома кожи левого бедра (T4N3M0, ПС стадия). Состояние после комбинированного лечения в 2001–2002 гг. — прогрессирование: метастазы в мягкие ткани задней поверхности бедра, вторичная лимфедема левой нижней конечности.

Пациент — военнослужащий, в течение последних 10 лет постоянно проживает в Москве. Из анамнеза известно, что весной 2001 г. отметил рост и видоизменение пигментного образования в ягодичной складке левого бедра. Через некоторое время обратил внимание на увеличение лимфоузлов в паховой области слева. В военном госпитале, где первоначально наблюдался больной, была выявлена меланома кожи левого бедра (T4N3M0, IIIc стадия) и выполнено комбинированное лечение: на первом этапе — близко-фокусное рентгеновское облучение первичного очага (СОД 36 Гр за 4 сеанса) и дистанционная гамма-терапия на паховый лимфатический коллектор (СОД 38 Гр). На втором этапе 29.06.2001 г. выполнено широкое иссечение опухоли и пахово-бедренная лимфаденэктомия по Дюкену. В адьювантном режиме получал BCNU (100 мг) + винбластин (1,5 мг) (июль 2001 г.), затем 6 циклов химиотерапии дакарбазином (разовая доза 2000 мг). Лечение продолжалось по апрель 2002 г. При динамическом наблюдении признаков заболелания не выявлялось. Весной 2008 г. обратил внимание на узел в коже по задней подмышечной линии в поясничной области справа. В июне 2008 г. образование было иссечено и при исследовании оказалось метастазом меланомы. С июня по сентябрь специфического лечения пациент не получал. В сентябре 2008 г. появился и стал нарастать выраженный отек левой конечности, отмечалась боль при ходьбе. Поступил в госпиталь с подозрением на восходящий флеботромбоз, который был исключен. Тогда же были обнаружены узлы в левой подколенной области. По поводу метастазов меланомы пациент направлен в РОНЦ для выбора тактики лечения.

Гистологическое исследование препаратов, выполненное в РОНЦ, показало наличие в фиброзной ткани узеловатой инфильтрирующей роста меланомы из эпителиодных клеток с незначительным количеством пигмента и воспалительной инфильтрацией.

При сборе анамнеза выяснено, что в мае 2008 г. был отмечен лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$. При госпитализации в сентябре 2008 г. также отмечен лейкоцитоз до $40,6 \times 10^9/\text{л}$ со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные — 32 %) и эозинофилией (18 %). Лейкоцитоз сохранялся и при поступлении (02.10.2008 г. — $74 \times 10^9/\text{л}$), также наблюдалась эозинофилия (37 %).

На момент осмотра состояние удовлетворительное, каких-либо жалоб или отклонений не выявляется, за исключением местных изменений: в поясничном отделе, ягодичной области определяются послеоперационные рубцы (иссечение меланомы в 2001 г. и метастаза меланомы — в 2008 г.) без признаков рецидива болезни. Левая нижняя конечность увеличена в объеме на всем протяжении, отека, коленные и голеностопные суставы не контурируются. Пациент с трудом сгибает левую ногу в коленном суставе из-за выраженного лимфостаза. На задней поверхности левого бедра в его нижней трети определяется узел до 3 см в диаметре, плотный, безболезненный, плохо пальпируемый из-за выраженного отека.

При анализе лабораторных показателей обращает на себя внимание значительное повышение числа эозинофилов, начавшееся уже в начале сентября (рис. 1). В биохимическом анализе крови — без особенностей, в анализе мочи — микрогематурия, при исследовании коагулограммы — выраженная гиперкоагуляция (D-димер более 1 мкг/дл), на ЭКГ, ЭхоКГ, спирограмме — без существенных отклонений от нормы. Анализ крови на онкомаркер меланомы

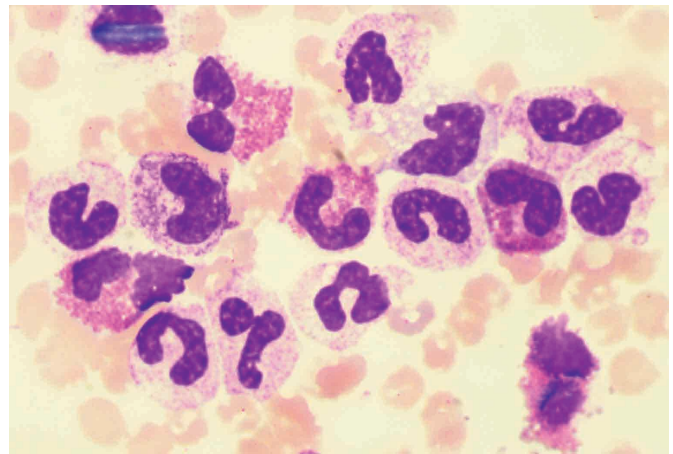


Рис. 1. Мазок крови (А, $\times 100$) и пунктат костного мозга (Б, $\times 40$) перед началом лечения. Большое количество эозинофилов

S100 показал некоторое повышение его уровня (0,186 мкг/л при пороговом нормальном уровне 0,12 мкг/л). По данным предварительного обследования у пациента имелись метастазы меланомы в мягкие ткани правого бедра и подвздошные лимфоузлы. По данным КТ с внутривенным контрастом (03.10.2008 г.) печень несколько увеличена, в ее правой и левой долях определяется несколько метастатических очагов от 0,5 до 1,2 см в диаметре. В сегменте S_{VI} выявляется киста размером 2,0 \times 1,5 см. В забрюшинном пространстве от уровня L_{II} с переходом на левую подвздошную область определяются многочисленные лимфоузлы до 2,5 см в диаметре. Почки, надпочечники, поджелудочная железа — без особенностей. В обоих легких множественные мелкие (0,3–0,5 см в диаметре) метастатические очаги. Под бифуркацией трахеи определяется увеличенный лимфоузел до 2 см в диаметре.

Таким образом, распространенность заболелания оказалась существенно больше, чем предполагалось ранее. Однако какого-либо «эозинофильного» поражения внутренних органов не выявлено. С учетом гиперкоагуляции был назначен фраксин 5 тыс. МЕ/сут. Поскольку диагноз меланомы был подтвержден при гистологическом исследовании после иссечения мягкотканного образования в поясничной области, было принято решение начать химиотерапию с применением цисплатина, дакарбазина и винбластина (CVD), которую мы обычно применяем для лечения диссеминированной меланомы. Пациент перенес лечение удовлетворительно. 16.10 были получены молекулярные подтверждения ХЭЛ. Выявлена экспрессия гена *ETV6-PDGFRB* качественным методом RT-PCR (06.10.2008 г.); экспрессия генов *FIP1L1-PDGFR4*, *BCR-ABL* не обнаружена (исследования выполнены в лаборатории генной инженерии ГИЦ РАМН). Принято решение о начале лечения иматинибом.

Через 7 дней после окончания цикла CVD больной отметил появление фотопсий, двоения в глазах, нарушения почерка и способности к чтению, а также дискомфорт за грудиной. По данным ЭКГ в 12 стандартных отведениях выявлены признаки ишемии передней стенки миокарда левого желудочка. Поскольку все яв-



Рис. 2. Кровоизлияния под свободным краем ногтевой пластинки через 7 дней после завершения курса CVD на фоне выраженной гиперкоагуляции

ления купировались самостоятельно, ситуация расценена как реакция на химиотерапию. Неврологические жалобы сохранялись. По данным КТ с внутривенным контрастным усилением получены сведения об ишемии головного мозга в области правой затылочной доли. Проводилась антиагрегантная и антикоагулянтная терапия. При доплерографии сосудов шеи признаков окклюзии сосудов или их тромбоза не выявлено, при лечении симптомы постепенно исчезли. В это же время при очередном осмотре отмечено появление темных геморрагических пятен под ногтями пластинками на обеих руках (рис. 2). В литературе встречается описание кровоизлияний под ногтями пластинками, которые представляют собой результат тромбоза и окклюзии дистальных сосудов и отражают общую склонность к тромботическим осложнениям при гиперэозинофилии.^{43,51} Доза фрагмина была увеличена до 7,5 тыс./сут.

24.10 начато лечение иматинибом (Гливек, Novartis) по 100 мг/сут. Лечение переносил удовлетворительно. Число лейкоцитов и эозинофилов постепенно снижалось, но все еще сохранялось на высоком уровне (анализ от 21.10: общее число лейкоцитов $31,2 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы 65%), в связи с чем доза иматиниба 06.11 увеличена до 400 мг/сут. При плановом МРТ головного мозга (31.10) (рис. 3) выявлено метастатическое поражение вещества головного мозга и его оболочек, в связи с чем решено изменить схему лечения, заменив дакарбазин (в схеме CVD) на темозоломид (Темодал, Shering Plough).

В ноябре 2008 г. проведен первый цикл лечения по схеме темозоломид 150 мг/м² в 1–4-й день + цисплатин 20 мг/м² в 1–4-й день + винбластин 2 мг/м² в 1–4-й день. Лечение перенес удовлетворительно. Отек нижней конечности уменьшился, неврологические симптомы не возвращались. На время проведения цикла лечения (СТV) прием иматиниба не прекращался. Через 7 дней после окончания цикла у пациента возникла нейтропения IV степени, в связи с чем прием иматиниба был временно прекращен до восстановления числа нейтрофилов и возобновлен через 12 дней в прежней дозе (400 мг). В декабре 2008 г. проведен второй цикл лечения меланомы по прежней схеме. Прием иматиниба на время химиотерапии не прерывали.

На фоне лечения уровень лейкоцитов и эозинофилов постепенно снижался. При контрольном исследовании крови 25.12.2008 г. в лаборатории генной инженерии ГНЦ РАМН транскрипт *ETV6-PDGFRB* с помощью качественной реакции RT-PCR не обнаружен (при этом общее число лейкоцитов в анализе от 22.12 — $19,1 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 26%). При контрольной МРТ головного мозга и КТ всего тела 15–16 января 2009 г. у пациента отмечена выраженная положительная динамика течения болезни (см. рис. 3).

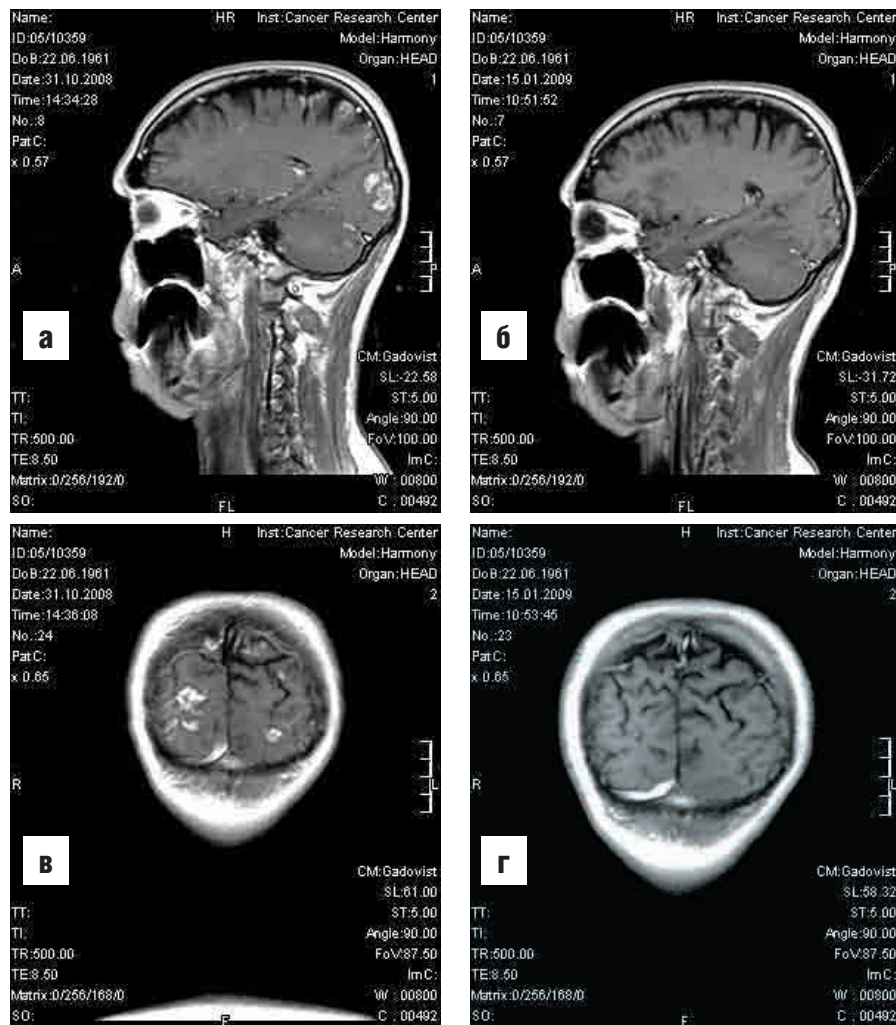


Рис. 3. Магнитно-резонансные томограммы головного мозга, выполненные сразу после начала лечения (А, Б — 31.10.2008) и после 2 циклов химиотерапии (В, Г — 15.01.2009). Существенное уменьшение и исчезновение отдельных метастатических очагов в головном мозге

По данным МРТ головного мозга большая часть очагов в веществе головного мозга исчезла, из ранее описанных сохранялось только 2 очага, поражение оболочек головного мозга не определялось. По данным РКТ отмечается исчезновение части очагов в легких, печени и сокращение размера сохранившихся метастазов. Отек правой нижней конечности практически не определяется; пальпируемые образования в области задней поверхности левого бедра сохраняются, но сократились в размере.

Пациент продолжает получать лечение по прежней схеме.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами случай ХЭЛ, ассоциированного с мутацией *ETV6-PDGFRB*, как нам кажется, представляет особый интерес. Это заболевание само по себе встречается крайне редко, и, кроме того, мы имеем очень редкое сочетание двух опухолей — меланомы кожи и ХЭЛ. Проведя анализ доступной литературы (поиск по базам данных MEDLINE, EMBASE), мы нашли только несколько описаний случаев сочетания меланомы кожи с гиперэозинофилией.

В соответствии с имеющимися данными об этиологии и патогенезе гиперэозинофилии рабочая группа по гиперэозинофильному синдрому разделила все варианты этого состояния на несколько категорий.⁶⁹ Реактивная (поликлональная) гиперэозинофилия развивается вследствие выделения активированными лимфоцитами огромного количества ИЛ-5 и не связана с клональными нарушениями в миелоидном ростке. Такой вариант получил название **лимфоцитарного гиперэозинофильного синдрома (Л-ГЭС)**. При обнаружении клональных изменений в эозинофилах или обнаружении бластных клеток можно говорить о *хроническом эозинофильном лейкозе*. Одним из вариантов ХЭЛ может быть *ХЭЛ, вызванный мутацией FIP1L1-PDGFRB (F/P) или другими мутациями рецепторов тромбоцитарного фактора роста*.⁴³ Эти клональные гиперэозинофилии нашли свое место в новой классификации гемобластозов ВОЗ 2008 г. Среди всех миелоидных гемобластозов отдельно выделяют группу миелоидных неоплазий, связанных с эозинофилией и мутацией *PDGFRA, PDGFRB* или *FGFR1*.¹⁷ У некоторых пациентов может наблюдаться ряд симптомов миелопролиферативного заболевания, хотя конкретные генетические перестройки не выявляются. Эти симптомы включают повышение уровня витамина В₁₂, гепато- и/или спленомегалию,

анемию и/или тромбоцитопению, циркулирующие миелоидные предшественники, гиперклеточность костного мозга со сдвигом влево, миелофиброз, повышение активности триптазы в сыворотке крови и ответ на лечение иматинибом. В связи с этим отдельно выделяют ГЭС, связанный с миелопролиферативными заболеваниями. В классификации ВОЗ 2008 г. гиперэозинофилия такого типа отнесена к группе миелопролиферативных заболеваний, среди которых выделяют ХЭЛ, не относящийся к другим категориям, и ГЭС.¹⁷ Вероятнее всего, у этой группы пациентов со временем будут обнаружены специфические генетические мутации. Выделяют также *эозинофильные болезни, ограниченные отдельными органами*, например: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный дерматит, эозинофильная пневмония, болезнь Кимуры, эозинофильный фасциит и т. д. Раньше также широко применялись термины «диссеминированные эозинофильные коллагенозы» и «фибропластический эндокардит с эозинофилией» (эндокардит Леффлера), которые, по сути, отражали поражение определенного органа циркулирующими в крови эозинофилами у больных с длительной гиперэозинофилией. В настоящее время эти термины устарели.⁴³ *Идиопатический гиперэозинофильный синдром* представляет собой диагноз исключения и ставится в том случае, если причину и патогенез ГЭС выяснить невозможно.

подавляющее большинство случаев гиперэозинофилии, которые описаны при меланоме кожи, можно рассматривать как своеобразный вариант Л-ГЭС, поскольку они развиваются на фоне иммунотерапии меланомы. Так, например, при применении ИЛ-2 в низких дозах для лечения диссеминированной меланомы наблюдается эозинофилия, которую авторы связывают с активацией цитокинового каскада и развитием Th2-ответа,⁷⁰ одним из признаков которого является эозинофилия. Вероятно, именно лечение в таком случае является пусковым механизмом для развития эозинофилии, потому что аналогичные случаи при применении ИЛ-2 были описаны и у больных раком почки и при некоторых других заболеваниях.^{71,72}

В литературе мы обнаружили еще только два случая выраженной эозинофилии при меланоме кожи до начала противоопухолевого лечения,^{73,74} хотя небольшое увеличение количества эозинофилов может наблюдаться у 10 % больных.⁷⁵

Особенность нашего случая заключается в том, что нам удалось доказать клональную природу этого выявленного синдрома у больного с уже имеющимся онкологическим заболеванием. На самом деле эозинофилия нередко наблюдается при различных солидных опухолях, например при раке легкого или колоректальном раке.^{8,9} Примерно у 15 % больных лимфомой Ходжкина можно обнаружить увеличение количества эозинофилов.¹ Выявление клональности, т. е. мутации *ETV6-PDGFRB*, у нашего больного позволило поставить диагноз ХЭЛ — заболевания, которое требует постоянного самостоятельного лечения. В настоящее время разработаны эффективные методы терапии ХЭЛ, вызванного мутациями *FIP1L1-PDGFR* и *ETV6-PDGFRB*, которые основаны на применении иматиниба в дозе 100–400 мг/сут. Хороший эффект от лечения наблюдается у большой доли пациентов и развивается достаточно быстро.⁵²⁻⁵⁸

Другой особенностью нашего случая, в отличие от описанных в литературе, является хороший ответ на лечение меланомы кожи. Пациент хорошо переносил проводимую терапию, и нам удалось добиться исчезновения значительного количества метастазов и сокращения размера сохраняющихся. При этом уровень эозинофилов и общее

число лейкоцитов неуклонно снижались. Между тем в обоих описанных случаях гиперэозинофилии при меланоме^{73,74} проводимое лечение не давало эффекта и течение болезни было прогредиентным. Продолжительность жизни от момента выявления эозинофилии до смерти составила немногим более 4 мес.⁷³

У нашего пациента очаги во внутренних органах, отмеченные при КТ и МРТ, не имели морфологического подтверждения; однако с большой уверенностью можно предполагать, что они имеют прямое отношение к диссеминированной меланоме, поскольку при гиперэозинофилии могут отмечаться инфильтраты во внутренних органах, но не характерно очаговое поражение печени, лимфатических узлов, вещества головного мозга.

В настоящее время рано говорить об эффективности применяемой терапии в связи с небольшим сроком наблюдения, однако получение ответа на лечение у пациента с первично-множественными злокачественными новообразованиями со стороны обеих опухолей вселяет оптимизм.

Положительный эффект, который мы получили на фоне полихимиотерапии двух заболеваний, заставляет более пристально взглянуть на невольно образовавшуюся комбинацию химиопрепаратов. В недавнее время появилась серия экспериментальных работ, которые обосновывают успех лечения иматинибом при меланоме кожи. В общей популяции больных меланомой иматиниб показал свою неэффективность.^{76,77} Однако в ряде работ получены сведения о том, что у больных с высокой экспрессией *c-kit* в опухоли можно добиться обнадеживающих результатов.⁷⁸ Другие авторы утверждают, что несмотря на высокую экспрессию *kit* в опухоли клинического эффекта при применении иматиниба получить не удастся.^{79,80}

В еще одной экспериментальной работе, выполненной на линиях меланомы кожи человека и на экспериментальных животных, получены сведения о том, что иматиниб мог потенцировать действие других химиопрепаратов, в т. ч. дакарбазина.⁸¹ Авторы связывают это с улучшением захвата химиопрепаратов клетками под действием иматиниба, при этом концентрация обоих веществ в плазме (иматиниба и дакарбазина) не изменяется.⁸¹ Эта гипотеза нуждается в дополнительной проверке, однако данные, полученные нами, не противоречат ей.

В другой экспериментальной работе было показано, что комбинирование темозоломида и иматиниба в терапевтических концентрациях могло приводить к антагонистическому эффекту в условиях клеточных линий, однако в эксперименте *in vivo* предварительное лечение иматинибом (но не одновременное использование препаратов) могло улучшать терапевтический эффект темозоломида.⁸² В нашей ситуации приходилось отменять иматиниб на некоторое время после курса химиотерапии с применением темозоломида в виду кратковременной гематологической токсичности. Бесспорно, мы допускаем, что наблюдаемый нами эффект лечения возник не вследствие комбинации двух схем лечения, а в результате действия режима на основе темозоломида. В пользу этого можно привести выраженное уменьшение метастатических очагов в ЦНС, куда другие применяемые нами препараты не проникают.⁸³

Таким образом, мы хотели продемонстрировать возможность возникновения у больного с диссеминированной меланомой кожи второй злокачественной опухоли, которая может эффективно поддаваться лечению. Новая комбинация препаратов, которая использована для лечения этого пациента с первично-множественными метастатическими опухолями, заслуживает самого пристального внимания ввиду выраженного эффекта в отношении диссеминированной

меланомы кожи. Наш коллектив продолжит тщательное наблюдение за данным пациентом. Для получения более полных и содержательных сведений о комбинированной терапии требуются хорошо организованные крупные исследования.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы выражаем глубокую признательность д-ру А. В. Мисюрину и коллективу руководимой им лаборатории генной инженерии ГНЦ РАМН за проделанную работу по обнаружению редких мутаций в клетках крови нашего пациента. Мы также благодарны д-ру О. М. Мелузовой за подбор демонстративных томограмм, отражающих динамику течения болезни, и д-ру Я. В. Вишневской за подготовку цифровых изображений цитологических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campos F. J., Rodriguez F. M., Lopez R. R. et al. Eosinophilia and Hodgkin's disease. *Rev. Clin. Esp.* 2005; 205(8): 408–9.
2. Shiraishi J., Nakagawa Y., Kurata M. et al. Follicular lymphoma with marked infiltration of eosinophils. *Pathol. Int.* 2008; 58(11): 701–5.
3. Powers M. L., Watson B., Frater J. et al. Peripheral Eosinophilia Camouflaging Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Int. J. Surg. Pathol.* 2008 Sep 19. Epub ahead of print.
4. Shiraishi J., Nakagawa Y., Kurata M. et al. Follicular lymphoma with marked infiltration of eosinophils. *Pathol. Int.* 2008; 58(11): 701–5.
5. Falconieri G., Luna M. A., Pizzolitto S. et al. Eosinophil-rich squamous carcinoma of the oral cavity: a study of 13 cases and delineation of a possible new microscopic entity. *Ann. Diagn. Pathol.* 2008; 12(5): 322–7. Epub 2008 Jun 26.
6. Ishiguro T., Kimura H., Araya T. et al. Eosinophilic pneumonia and thoracic metastases as an initial manifestation of prostatic carcinoma. *Intern. Med.* 2008; 47(15): 1419–23. Epub 2008 Aug 1.
7. Uyar M. E., Turkyay C., Erbayrak M., Kokter A. Eosinophilic colitis in a patient with advanced transitional cell carcinoma of the bladder: a paraneoplastic syndrome? *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336(1): 81–3.
8. El-Osta H., El-Haddad P., Nabbout N. Lung carcinoma associated with excessive eosinophilia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26(20): 3456–7.
9. Gupta R., Arora R., Das P., Singh M. K. Deeply eosinophilic cell variant of signet-ring type of gastric carcinoma: a diagnostic dilemma. *Int. J. Clin. Oncol.* 2008; 13(2): 181–4. Epub 2008 May 8.
10. Philpott H., Hissaria P., Warren L. et al. Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic phenomenon associated with metastatic colorectal carcinoma. *Australas. J. Dermatol.* 2008; 49(1): 27–9.
11. Ashdhir P., Jain P., Pokharna R. et al. Pancreatic cancer manifesting as liver metastases and eosinophilic leukemoid reaction: a case report and review of literature. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(4): 1052–4.
12. Haghanah V., Lashkari A., Tavangar S. M., Moradzadeh K. Hypereosinophilia as the presentation of metastatic medullary thyroid carcinoma: a remarkable event. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334(2): 131–2.
13. Sutton R., Lonergan M., Tapp H. et al. Two cases of hypereosinophilia and high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008; 22(7): 1463–5. Epub 2008 Jan 17.
14. Pulsoni A., Iacobelli S., Bernardi M. et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. *Haematologica* 2008; 93(7): 1025–32. Epub 2008 May 27.
15. Rothenberg M. E., Hogan S. P. The eosinophil. *Annu. Rev. Immunol.* 2006; 24: 147–74.
16. Romagnani S. Th1 and Th2 in human diseases. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 80: 225–35.
17. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L. et al. (eds.) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. — Lyon: IARC, 2008.
18. Pardanani A., Tefferi A. Primary Eosinophilic Disorders: A Concise Review. *Curr. Hematol. Malign. Rep.* 2008; 3(1).
19. Weller P. F., Buble G. J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759–79.
20. Entrez database (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene&cmd=retrieve&dopt=default&rn=1&list_uids=5156#biblio)
21. Golub T. R., Goga A., Barker G. F. et al. Oligomerization of the ABL tyrosine kinase by the Ets protein TEL in human leukemia. *Mol. Cell Biol.* 1996; 16: 4107–16.
22. Xiao S., McCarthy J. G., Aster J. C., Fletcher J. A. ZNF198-FGFR1 transforming activity depends on a novel proline-rich ZNF198 oligomerization domain. *Blood* 2000; 96: 699–704.

23. McWhirter J. R., Galasso D. L., Wang J. Y. A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Mol. Cell Biol.* 1993; 13: 7587–95.
24. Stover E. H., Chen J., Folens C. et al. Activation of FIP1L1-PDGFRalpha requires disruption of the juxtamembrane domain of PDGFRalpha and is FIP1L1-independent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 8078–83.
25. Gotlib J., Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFRa. *Leukemia* 2008; 22: 1999–2010.
26. Cools J., De Angelo D. J., 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: 1201–14.
27. Gotlib J., Cools J., Malone J. M. 3rd et al. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; 103: 2879–91.
28. Ishihara K., Kitamura H., Hiraizumi K. et al. Mechanisms for the proliferation of eosinophilic leukemia cells by FIP1L1-PDGFRa. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 366: 1007–11.
29. Robyn J., Lemery S., McCoy J. P. et al. Multilineage involvement of the fusion gene in patients with FIP1L1/PDGFRa-positive hypereosinophilic syndrome. *Br. J. Haematol.* 2006; 132: 286–92.
30. Gotlib J., Cross N. C., Gilliland D. G. Eosinophilic disorders: Molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2006; 19(3): 535–69.
31. Capovilla M., Cayuela J. M., Bilhou-Nabera C. et al. Synchronous FIP1L1-PDGFRa-positive chronic eosinophilic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma: a bilineal clonal malignancy. *Eur. J. Haematol.* 2008; 80(1): 81–6. Epub 2007 Nov 19.
32. Roche-Lestienne C., Lepers S., Soenen-Cornu V. et al. Molecular characterization of the idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) in 35 French patients with normal conventional cytogenetics. *Leukemia* 2005; 19: 792–8.
33. Jaffe E. S., Lee Harris N., Stein H., Vardiman J. W. World Health Organization of Tumours: pathology and genetics. *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* — Lyon, France: IARC press, 2001. — P. 45e59.
34. Golub T. R., Barker G. F., Lovett M., Gilliland D. G. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell* 1994; 77: 307–16.
35. Crescenzi B., La Starza R., Nozzoli C. et al. Molecular cytogenetic findings in a four-way t(1;12;5;12)(p36;p13;q33;q24) underlying the ETV6-PDGFRB fusion gene in chronic myelomonocytic leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2007; 176(1): 67–71.
36. Tomasson M. H., Sternberg D. W., Williams I. R. et al. Fatal myeloproliferation, induced in mice by TEL/PDGFR expression, depends on PDGFR tyrosines 579/581. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 423e32.
37. Apperley J. F., Gardembas M., Melo J. V. et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor beta. *N. Engl. J. Med.* 2002; 15: 481e7.
38. Gleich G. J., Leiferman K. M., Pardanani A. et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Lancet* 2002; 359: 1577–8.
39. Dessen P., Le Minor S. PDGFRa, (platelet-derived growth factor receptor, alpha polypeptide). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* September 2002 URL: http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_PDGFRa.html
40. Vizmanos J. L. PDGFRB (platelet-derived growth factor receptor, beta polypeptide). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* July 2005. URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/PDGFRBID21ch5q32.html>
41. Huret J. L. FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* December 2008. URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/FGFR1113.html>
42. P busque M. J. FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* December 2000. URL: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/FGFR1113.html>
43. Roufosse F. E., Goldman M., Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007; 2: 37.
44. Simon H. U., Plotz S. G., Dummer R., Blaser K. Abnormal clones of T-cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1112–20.
45. Ravoet M., Sibille C., Roufosse F. et al. 6q- is an early and persistent chromosomal aberration in CD3-CD4+ T-cell clones associated with the lymphocytic variant of hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2005; 90: 753–65.
46. Roufosse F., Schandene L., Sibille C. et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br. J. Haematol.* 2000; 109: 540–8.
47. Hogan S. P., Rosenberg H. F., Moqbel R. et al. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38(5): 709–50. Epub 2008 Apr 1.
48. Klion A. D., Noel P., Akin C. et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003; 101: 4660–6.
49. Klion A. D., 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; 03: 473–8.

50. *Vandenbergh P., Wlodarska I., Michaux L.* et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFRα (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004; 18: 734–42.
51. *Liapis H., Ho A. K., Brown D.* et al. Thrombotic microangiopathy associated with the hypereosinophilic syndrome. *Kidney Int.* 2005; 67: 1806–11.
52. *Ault P., Cortes J., Koller C.* et al. Response of idiopathic hypereosinophilic syndrome to treatment with imatinib mesylate. *Leuk. Res.* 2002; 26: 881–4.
53. *Gotlib J., Malone J. M., DeAngelo D. J.* et al. Imatinib mesylate (GLEEVEC) induced rapid and complete hematologic remissions in patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) without evidence of BCR-ABL or activating mutations in c-KIT and platelet derived growth factor receptorβ. *Blood* 2002; 100: 798a. Abstract 3152.
54. *Salem Z., Zalloua P. A., Chehal A.* et al. Effective treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Hematol. J.* 2003; 4(6): 410–2.
55. *Schaller J. L., Burkland G. A.* Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. *Med. Gen. Med.* 2001; 3: 9.
56. *Jovanovic J. V., 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-PDGFRα-positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2007; 109: 4635–40.
57. *Baccarani M., Cilloni D., Rondoni M.* et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRα-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007; 92: 1173–9.
58. *David M., Cross N. C., Burgstaller S.* et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007; 109(1): 61–4. Epub 2006 Sep 7.
59. *Klion A. D., Robyn J., Maric I.* et al. Relapse following discontinuation of imatinib mesylate therapy for FIP1L1/PDGFRα-positive chronic eosinophilic leukemia: implications for optimal dosing. *Blood* 2007; 110: 3552–6.
60. *Helbig G., Stella-Holowiecka B., Majewski M.* et al. A single weekly dose of imatinib is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFRα-expressing patients. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 200–4.
61. *Curtis C. E., Grand F. H., Waghorn K.* et al. A novel ETV6-PDGFRB fusion transcript missed by standard screening in a patient with an imatinib responsive chronic myeloproliferative disease. *Leukemia* 2007; 21(8): 1839–41.
62. *Pardani A., Ketterling R. P., Li C. Y.* et al. FIP1L1-PDGFRα 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: 965–70.
63. *Pitini V., Arrigo C., Azzarello D.* et al. Serum concentration of cardiac troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003; 102: 3456–7.
64. *von Bubnoff N., Gorantla S. P., Thone S.* et al. The FIP1L1-PDGFRα T674I mutation can be inhibited by the tyrosine kinase inhibitor AMN107 (nilotinib). *Blood* 2006; 107: 4970–1.
65. *Ohnishi H., Kandabashi K., Maeda Y.* et al. Chronic eosinophilic leukaemia with FIP1L1-PDGFRα fusion and T674I mutation that evolved from Langerhans cell histiocytosis with eosinophilia after chemotherapy. *Br. J. Haematol.* 2006; 134: 547–9.
66. *Bradeen H. A., Eide C. A., 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: 2332–8.
67. *Lierman E., Folens C., Stover E. H.* et al. Sorafenib is a potent inhibitor of FIP1L1-PDGFRα and the imatinib-resistant FIP1L1-PDGFRα T674I mutant. *Blood* 2006; 108: 1374–6.
68. *Stover E. H., Chen J., Lee B. H.* et al. The small molecule tyrosine kinase inhibitor AMN107 inhibits TEL-PDGFRβ and FIP1L1-PDGFRα in vitro and in vivo. *Blood* 2005; 106: 3206–13.
69. *Klion A. D., Bochner B. S., Gleich G. J.* et al. The Hypereosinophilic Syndromes Working Group: Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 1292–302.
70. *Cragun W. C., Yamshchikov G. V., Bissonette E. A.* et al. Low-dose IL-2 induces cytokine cascade, eosinophilia, and a transient Th2 shift in melanoma patients. *Cancer Immunol. Immunother.* 2005; 54(11): 1095–105. Epub 2005 May 12.
71. *Rodgers S., Rees R. C., Hancock B. W.* Changes in the phenotypic characteristics of eosinophils from patients receiving recombinant human interleukin-2 (rhIL-2) therapy. *Br. J. Haematol.* 1994; 86(4): 746–53.
72. *Clark J. I., Gaynor E. R., Martone B.* et al. Daily subcutaneous ultra-low-dose interleukin 2 with daily low-dose interferon-alpha in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5(9): 2374–80.
73. *Rule S. A. J., Waterhouse P., Costello C., Retas S.* Paraneoplastic eosinophilia in malignant melanoma. *J. Royal Soc. Med.* 1993; 86: 295.
74. *Siebenschlein R., Siebenmann R. E.* Paraneoplastic eosinophilic leukemoid with eosinophilic pericarditis in malignant melanoma. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1977; 107(36): 1257–65.
75. *McKelvey E. M., Luce J. K., Vaitkevicius V. K.* et al. Combination chemotherapy with bischloroethyl nitrosourea, vincristine, dimethyltriazeno imidazole carboxamide and chlorpromazine combination chemotherapy in disseminated malignant melanoma. *Cancer* 1977; 39: 5–10.
76. *Wyman K., Atkins M. B., Prieto V.* et al. Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy. *Cancer* 2006; 106(9): 2005–11.
77. *Ugurel S., Hildenbrand R., Zimpfer A.* et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br. J. Cancer* 2005; 92(8): 1398–405.
78. *Kim K. B., Eton O., Davis D. W.* et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br. J. Cancer* 2008; 99(5): 734–40. Epub 2008 Aug 19.
79. *Alexis J. B., Martinez A. E., Lutzky J.* An immunohistochemical evaluation of c-kit (CD-117) expression in malignant melanoma, and results of imatinib mesylate (Gleevec) therapy in three patients. *Melanoma Res.* 2005; 15(4): 283–5.
80. *Hofmann U. B., Kauczok-Vetter C. S., Houben R., Becker J. C.* Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(1): 324–9.
81. *Ogawa Y., Kawamura T., Furuhashi M.* et al. Improving chemotherapeutic drug penetration in melanoma by imatinib mesylate. *J. Dermatol. Sci.* 2008; 51(3): 190–9. Epub 2008 May 15.
82. *Triozzi P. L., Aldrich W., Dombos C.* Differential effects of imatinib mesylate against uveal melanoma in vitro and in vivo. *Melanoma Res.* 2008; 18(6): 420–30.
83. *Mottl S., Zhuang Y., Waters C. M., Stewart C. F.* Pharmacokinetic considerations in the treatment of CNS tumours. *Clin. Pharmacokinet.* 2006; 45(9): 871–903. Review.