

• 骨髓增殖性肿瘤少见类型专栏 •

原发性嗜酸粒细胞增多症的诊断与治疗*

Diagnosis and treatment of primary hypereosinophilia

王健民¹ 龚胜蓝¹

[关键词] 原发性嗜酸粒细胞增多症; 诊断; 治疗

Key words hypereosinophilia; diagnosis; treatment

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.001

[中图分类号] R557.5 [文献标志码] A



专家介绍:王健民, 海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)血液内科教授、主任医师、博士生导师, 曾任血液科主任、全军血液病研究所所长。主要研究方向为白血病诊治、造血干细胞移植治疗血液病。先后承担国家自然科学基金重大、重点、面上、“863”、“973”、上海市重大基础研究和攻关课题等约 20 项。第一或通信作者发表中英文论文 200 余篇。主编、副主编专著 4 部、参编 10 余部, 以第一完成人荣获军队医疗成果一、二等奖, 军队科技进步二等奖, 上海市医学科技一、二等奖, 上海市科技进步一等奖、军队院校育才奖银奖、金奖。现为中国康复医学会血液病康复专业委员会主任委员、中国临床肿瘤学会(CSCO)常务理事。曾先后兼任解放军血液病专业委员会主任委员、上海市医学会血液学分会主任委员、中华医学会血液学分会副主任委员(实验诊断血液学组组长、造血干细胞应用学组副组长)、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会副主任委员、《中华血液学杂志》和《解放军医学杂志》副主编、《临床血液学杂志》编委、《中国内科年鉴》血液学专业主编及 *Experimental Hematology* 等数家国内外学术期刊编委等学术兼职。

高嗜酸粒细胞增多症(hypereosinophilia, HE)是一组以嗜酸粒细胞持续增多、可导致器官损害的疾病, 年发病率为 0.018~0.036/10 万^[1]。其中嗜酸粒细胞来源于血液肿瘤克隆者称为原发性或肿瘤性 HE。近年来, 随着细胞遗传学、分子学特别是二代测序技术的广泛应用, 人们发现鉴定了一些新的与 HE 相关的融合基因, 一些类型对靶向药物有显著反应, 预后明显改善。但由于这类疾病临床表现多样, 某些染色体易位较为隐匿, 诊断和鉴别诊断仍然是临床面临的重要问题。

1 定义和分类

正常外周血嗜酸粒细胞绝对值(AE)为 $0.35 \times 10^9/L \sim 0.50 \times 10^9/L$, 占白细胞的 3%~5%。当外周血 AE 持续高于正常上限($\geq 0.50 \times 10^9/L$), 即为嗜酸粒细胞增多(eosinophilia), 当 $AE \geq 1.50 \times 10^9/L$ 且持续 1 个月以上时, 即为 HE^[2]。2011 年 5 月, 一批免疫学、变态反应学、血液学、病理学和分子医学专家在奥地利维也纳召开的嗜酸性粒

细胞疾病工作会议建议将 HE 分为遗传性(家族性, HE_{FA})、继发性(反应性, HE_R)、意义未定(特发性, HE_{US})和肿瘤性(克隆性, HE_N)等类型。伴有任何器官损伤的 HE(不限于特发性)则被称为高嗜酸细胞增多综合征(hypereosinophilia syndrome, HES), 如伴有器官损害的肿瘤性 HES 可简称为 HES_N^[2]。《2017 版嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识》主要延用了这一分类, 可以参阅以了解上述各类别的定义^[3]。

HE_N/HES_N 指 HE 或 HES 患者检出了嗜酸粒细胞克隆性增生的组织学、细胞遗传学和分子学证据。《WHO 造血和淋巴系统肿瘤分类(2008 年版)》将“髓系/淋系肿瘤伴嗜酸粒细胞增多(MLN-eo)及基因重排”作为一类疾病单独列出, 包括血小板衍生的生长因子受体(PDGFR) α/β 或成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)异常, 2016 年修订版又将 PCM1-JAK2 纳入^[4]。值得注意的是, 近年来新发现一些 MLN-eo, 携带 ABL1、JAK2 或 FLT3 相关的融合基因, 尚未在 WHO 分类中明确归类。当 HE/HES 患者嗜酸粒细胞呈克隆性增生, 未检测到相关基因重排证据, 且不符合 WHO 标准定义的

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81530047, 81870143)

¹ 海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)血液科(上海, 200433)

通信作者: 王健民, E-mail: jmwangch@139.com

其他髓系肿瘤诊断标准,则诊断为慢性嗜酸粒细胞白血病,非特指型(chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified,CEL,NOS)^[5]。

2 诊断和鉴别诊断

2.1 临床表现

HE_N/HES_N起病年龄8~72岁,40岁以上高发。男性多于女性(2:1),常伴有脾脏肿大,少数伴有肝脏、皮肤、心脏及其他器官组织损害^[3-6]。法国一项回顾性研究报道 FIP1L1-PDGFR α 阳性 MLN-eo 151 例,男 143 例,诊断时平均年龄 49 岁,主要累及脾脏(44%)、皮肤(32%)、肺(30%)、心脏(19%)和中枢神经系统(9%)^[7]。

2.2 血液学表现

在 HE 中,白细胞增多(如 $20 \times 10^9/L \sim 30 \times 10^9/L$ 或更高)和外周血嗜酸粒细胞增多(30%~70%)常见,一组 188 例患者的 AE 均值为 $6.6 \times 10^9/L$ ($1.5 \times 10^9/L \sim 400 \times 10^9/L$)^[8]。我们曾总结国内报道的 24 例伴 PDGFR α/β 基因重排的 HE_N/HES_N,WBC 均值为 $(43 \pm 22) \times 10^9/L$,AE > $5.0 \times 10^9/L$ 者 17 例,而 31 例无相关基因改变的 HE, WBC 均值为 $(11 \pm 5) \times 10^9/L$,AE > $5.0 \times 10^9/L$ 者仅 5 例^[9]。除 AE 增加,外周血还可能有中性粒细胞、嗜碱粒细胞增多以及贫血、血小板减少或增多。需要注意的是,AE $1.5 \times 10^9/L$ 的阈值并非绝对,部分患者可能已经出现严重的组织器官受累,而嗜酸粒细胞计数较低或初诊时 AE 不高,应结合临床表现、骨髓检查和遗传学检查综合判断^[4-6,10]。

疑及 HE_N/HES_N 的患者应常规进行骨髓形态学、免疫学、细胞遗传学和分子学评估。骨髓可见成熟和幼稚嗜酸粒细胞不同程度的异常增生,占 7%~57%(平均 33%),还可能有其他髓系幼稚细胞增多、原始细胞增多和骨髓纤维化。鉴别诊断应包括系统性肥大细胞增多症、慢性髓系白血病(CML)、急性髓系白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)或 MDS/骨髓增殖性肿瘤(MPN)重叠肿瘤(如慢性粒单核细胞白血病,CMML),这些髓系肿瘤都可能伴有嗜酸粒细胞增高^[4-6,11]。Valent 等^[2]建议,伴嗜酸粒细胞增高者可在相应疾病诊断中增加后缀 eo,如 CML-eo,MDS-eo。不过,WHO 分类 2016 版并未采用^[4-5]。

2.3 诊断与鉴别诊断要点

临床见到嗜酸粒细胞增多患者,首先要注意排除继发性或反应性 HE,后者一般细胞遗传学和分子学无异常,骨髓和外周血中无原始细胞增多^[3,11]。有人认为嗜酸粒细胞的形态学特征有助于鉴别反应性和克隆性嗜酸粒细胞增生,但特异性较差^[12]。应详询家族史、旅行史,重复筛查寄生虫卵和寄生虫相关抗体,根据临床表现选择相应的检验和检查除外感染、过敏性疾病、药物反应、风湿免

疫性疾病、血管炎或其他肿瘤等^[3,6,13]。

其次,应用外周血或骨髓行染色体核型分析、间期/中期 FISH、RT-PCR 或二代测序,明确是否为伴嗜酸性粒细胞增多和 PDGFR α/β 等基因重排的 MLN-eo。需要注意的是,部分患者表现为 WHO 分类定义的 CMML、非典型 CML、青少年型粒单核细胞白血病或 AML 等其他髓系或淋系肿瘤,而基因重排和融合基因由复杂核型改变所致,较为隐匿,或嗜酸粒细胞增高不明显,容易漏诊。而这类融合基因相关肿瘤,应用相关靶向药物可显著改善预后,高度疑及时应结合 RT-PCR、RNAseq,或染色体微阵列等综合基因组分析技术检测,避免漏诊^[14-17]。二代测序还有助于检出可重复性融合基因之外的体细胞突变。

伴 FIP1L1-PDGFR α 融合基因的 MLN-eo 最为常见,占 HE_N/HES_N 的 10%~20%,HE/HES 的 23%(3%~56%)。由 Cools 等^[18]于 2003 年首次报道,男性多于女性,除 FIP1L1 外,目前至少已报道了 BCR(22q11)、ETV6(12p13)等 7 个 PDGFR α 的伙伴基因^[6]。PDGFR α 基因重排也见于 MPN 急变期或嗜酸粒细胞增多相关的 AML 或 T 淋巴母细胞淋巴瘤^[6,14]。通常,患者的嗜酸粒细胞明显增多,但也有部分患者仅表现为轻度甚至无嗜酸性粒细胞增多,此类患者常伴脾脏肿大(65%),骨髓中可见非典型纺锤形肥大细胞,血清维生素 B12、血清类胰蛋白酶升高,需与肥大细胞增多症鉴别^[4,11]。

伴 PDGFR β 重排的 MLN-eo 以 ETV6-PDGFR β 最常见,由 Golub 等^[19]于 1994 年首次报道。迄今已经陆续报道了至少 32 种 PDGFR β 的伙伴基因,这些融合基因大多数见于慢性 MPN、MDS/MPN,少数见于 AML,男女比例为 2:1,发病中位年龄 40 岁^[4,6]。骨髓中肥大细胞增多少见^[20]。

伴 FGFR1 基因重排的 MLN-eo 首次报道于 1995 年,因存在 8P11-12.2 相关的特征性染色体易位,又称为 8p11 骨髓增生综合征^[4,11,21]。伴 FGFR1 重排的 MLN-eo 较为少见,男性居多,80%~90%的患者伴外周血或骨髓白细胞增多及嗜酸粒细胞增多,可表现为侵袭性淋巴瘤或全身淋巴结肿大,部分患者伴纵隔淋巴结肿大,转化成白血病风险较大。已报道与 FGFR1 基因融合的伙伴基因至少 14 个,以 ZMYM2-FGFR1、BCR-FGFR1、FGFR1-CNTRL 较常见^[22]。不同的融合基因临床特性可以不同,如 ZMYM2-FGFR1 患者多伴发淋巴结病和(或)T 淋巴细胞淋巴瘤,BCR-FGFR1 患者通常表现为白细胞增多和嗜碱粒细胞增多而非嗜酸粒细胞增多,而 FGFR1OP-FGFR1 与红细胞增多相关^[23]。

PCM1-JAK2 融合基因及其变体于 1990 年首次报道,为 1 例中性粒细胞增多而 BCR-ABL1 阴性的骨髓纤维化患者,其染色体易位为 t(8;9)(p22;p24)^[24]。PCM1-JAK2 常见于 MPN 或 MDS/MPN,少见急性淋巴细胞白血病(ALL),罕见于 AML,皆伴有不同程度嗜酸粒细胞增多。患者常有肝脾或淋巴结肿大,骨髓中可见大量幼稚细胞,部分患者伴骨髓纤维化^[25],如初诊为慢性肿瘤,急变风险较高。t(9;12)(p24;p13) ETV6-JAK2 及 t(9;22)(p22;q11) BCR-JAK2 被认为是 PCM1-JAK2 的变体^[17,26],临床表现与 PCM1-JAK2 相似。但若 JAK2-ETV6 或 JAK2-BCR 患者有 B-ALL 特征,且无慢性髓系肿瘤特征,应归类为 Ph 样 B-ALL^[27]。此外,JAK2 还有 FLT3(13q12)等 5 个已知的伙伴基因^[6]。

还有一些涉及 FLT3 和 ABL1 的融合基因(如 ETV6-FLT3 和 ABL1/ETV6 融合)的 MLN-eo,通常表现为 MPN 和(或)T 细胞急性淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴嗜酸性粒细胞增多,但 WHO 分类尚未明确归类^[28-30]。

HE/HES 患者嗜酸粒细胞呈克隆性增生,髓系原始细胞增多(外周血 $>2\%$ 或骨髓 $>5\%$,但 $<20\%$),而细胞遗传学、分子学找不到 MLN-eo 相关融合基因的证据时,则应考虑 CEL,NOS^[5,11]。这是一种慢性髓系增殖性肿瘤,临床表现与 HES_{US} 或特发性 HES 相似,严重者可有心肌内膜纤维化,出现限制性心肌肥大、瓣膜瘢痕,并可有神经功能异常及周围神经病变。CEL 患者可存在非特异性克隆性细胞遗传学或分子学异常,如 ASXL1、TET2、DNMT3A、EZH2 等基因突变或 +8、-7、i(17q)等核型变化^[6]。

当异常嗜酸粒细胞增多,未检测到细胞学、遗传学和分子学克隆性证据,除外继发性病因和家族性因素者,可予以诊断 HE_{US} 或 HES_{US},因而这是一种排除性诊断。随着 FISH 和二代测序技术的普遍应用,发现克隆性基因标志的 HES 患者增多。这些患者预后较差,与 CEL,NOS 相似^[11,31]。如携带 STAT5B N642H 突变的 7 例 HES 患者,中位生存时间仅为 30 个月,作者认为应诊断为 CEL,NOS^[32]。这类患者归入 CEL,NOS 后,经典 HES_{US} 的诊断比例将会下降。如德国登记的 426 例 HES_{US} 中,KIT D816V 和 JAK2 V617F 突变分别为 3% 和 4%^[33]。另一组 51 例 HES 中,14 例(27%)发现髓系相关基因突变。最常见的突变基因有 ASXL1(43%)、TET2(36%)、EZH2(29%)、SETBP1(22%)、CBL(14%)和 NOTCH1(14%)^[31]。但因正常老年人可检出 ASXL1、TET2、DNMT3A 突变,故老年 HE 患者存在这些突变者,仍需注意排除 HE_R。

3 原发性(克隆性)嗜酸性粒细胞增多症的治疗

3.1 CEL,NOS

CEL,NOS 尚无特异性治疗方法。目前主要有羟基脲、 α 干扰素和激素,以降低嗜酸性粒细胞数量,减少其对脏器的侵犯和损害^[3,6,11]。对于这些传统药物治疗无效的患者,可试用伊马替尼,但常需维持较高剂量(>400 mg/d),一般只能短期降低嗜酸粒细胞,改善症状。因嗜酸粒细胞表达 IL-5 受体,IL-5 可特异性调节嗜酸性粒细胞的产生、活化和组织浸润,抗 IL-5 单抗(Mepolizumab, Reslizumab)、抗 CD5 受体单抗(Benralizumab)以及抗 CD52 单抗(Alemtuzumab)可降低嗜酸粒细胞计数,但疗效有待系统评价^[6]。CEL,NOS 预后一般较差,有报道 10 例 CEL,NOS 的中位生存时间 22.2 个月,其中 5 例死于活动性疾病,仅 2 例长期缓解,1 例接受异基因造血干细胞移植,另 1 例在伊马替尼和羟基脲治疗后达完全缓解^[34],有条件者应考虑行异基因造血干细胞移植^[13,34]。

3.2 伴 PDGFR α/β 、FGFR1 基因重排或 PCM1-JAK2 融合基因的 MLN-eo

3.2.1 FIP1L1-PDGFR α 其编码的蛋白可激活酪氨酸激酶,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)可抑制其活性。大量研究证实伊马替尼对 FIP1L1-PDGFR α 阳性肿瘤的疗效,虽然至今未能确定最佳诱导剂量,但每天 100 mg 足以使大多数患者获得分子学缓解(部分患者需 300~400 mg),且维持剂量可低至每周 100~200 mg。此类患者罕见对伊马替尼耐药,主要见于 PDGFR α ATP 结合域获得性 T674I 突变,此突变类似于 BCR-ABL1 中的 T315I 突变,且对二代 TKI 亦耐药,但对索拉菲尼敏感。此外,PDGFR α 重排伴 D842V 突变亦可对多种 TKI 耐药^[35],异基因造血干细胞移植可改善其生存。法国报道的 151 例患者中,最初接受皮质类固醇治疗的 31 例均未获完全血液学缓解,而接受伊马替尼治疗后 148 例(98%)获得完全血液学缓解和分子生物学(检测 $n=84$)应答。停用伊马替尼的 46 例患者中,20 例(43.5%)复发。伊马替尼治疗者 1 年、5 年和 10 年总生存率分别为 99%、95% 和 84%^[7]。

3.2.2 PDGFR β 基因重排 在 TKI 出现前,临床上主要用羟基脲和干扰素治疗,疗效不佳,多数患者在诊断后的不同时期转化成急性白血病,2 年生存率不足 50%,中位生存期仅 20 个月。伊马替尼每天 100~400 mg 治疗,有效率 96%,6 年无进展生存率 88%,10 年总生存率 90%,疗效显著^[36]。但非 ETV6-PDGFR β 融合基因的患者对伊马替尼反应不佳。

3.2.3 FGFR1 基因重排 8p11 综合征患者对化疗不敏感,对伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼等

TKI 药物亦耐药,总生存期仅为 16 个月^[23]。刘云涛等^[37]报道 5 例,中位生存仅 14 个月。8p11 综合征常伴髓系和淋系抗原的表达,治疗双表型白血病的化疗方案或许有效,异基因造血干细胞移植仍是目前优先考虑的治疗手段,有少数长期生存的报道。最近报道 FGFR1-4 选择性小分子抑制剂有良效,1 例伴 PCM1-FGFR1 融合的 55 岁男性 MLN-eo 患者,口服 Futibatinib(TAS-120)获得血液学和细胞遗传学完全缓解^[38],另 1 例伴 CEP110-FGFR1 融合基因的 50 岁男性,口服 Pemigatinib(IN-CB054828)获得血液学、细胞遗传学和分子学完全缓解^[39],为此类患者的治疗带来了曙光。

3.2.4 其他相关融合基因及其变体 ①PCM1-JAK2 融合基因及其变体:PCM1-JAK2 融合的患者预后不良,中位生存期约 12 个月。芦可替尼治疗伴 PCM1-JAK2 或 BCR-JAK2 融合基因的慢性髓系肿瘤患者,可获得临床、血液学和细胞遗传学完全缓解,但可能在 2 年左右复发,长期疗效有待评估,应考虑早期行异基因造血干细胞移植^[26,40]。②FLT3 融合基因或 ABL1 融合基因:少数 MLN-eo 与 FLT3 融合基因和 ABL1 融合基因(不包括 BCR-ABL1)有关,如 ETV6-FLT3 和 ETV6-ABL1。ETV6-FLT3 MLN-eo 对 I 类 FLT3 抑制剂较 II 类敏感,索拉非尼或 Gilteritinib 对这类患者有显著疗效^[28-29]。部分 ETV6-ABL1 融合基因患者对 TKI 有良好反应^[30],Yao 等^[41]报道 6 例患者,其中 5 例接受一代或二代 TKI(伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼),均在开始治疗后 2~6 个月内获得完全细胞遗传学反应。该研究据此建议将这类疾病归类为嗜酸粒细胞/嗜碱粒细胞增多和 ETV6-ABL1 融合的 MLN。

综上所述,原发性嗜酸粒细胞增多症的诊断与鉴别诊断仍是临床工作的难点,重点在于发现部分隐匿的融合基因,避免漏诊。TKI 对大多数 PDGFR α/β 及部分 ABL1 基因重排的原发性 HE_N/HES_N 有较好疗效,显著改善了这部分患者的预后。造血干细胞移植仍然是对 CEL, NOS 及具有 FGFR1、JAK2 或 ABL1 等融合基因患者的有效治疗手段,进一步改善其疗效与预后有待于新的靶向药物的研发和临床应用。

参考文献

[1] 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]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(1):179-181.

[2] Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(3):607-612.

[3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 嗜酸粒细胞增多症诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(7):561-565.

[4] Bain BJ, Horny HP, Arber DA, et al. Myeloid / lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1, or with PCM1-JAK2[M]// Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon, 2017:71-80.

[5] Bain BJ, Horny HP, Hasserjian RP, et al. Chronic eosinophilic leukaemia, NOS[M]// Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon, 2017:54-56.

[6] Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2019, 94:1149-1166.

[7] Rohmer J, Couteau-Chardon A, Trichereau J, et al. Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFR α -positive myeloid neoplasm with eosinophilia: Data from 151 patients[J]. Am J Hematol, 2020, 95(11):1314-1323.

[8] Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(6):1319-1325.

[9] 王柔嘉, 胡晓霞, 郭孟乔, 等. 伴有嗜酸粒细胞增多和 PDGFR α/β 异常的髓系肿瘤三例并文献复习[J]. 白血病·淋巴瘤, 2018, 27(12):744-749.

[10] Nagata A, Doki N, Harada H, et al. Late appearance of eosinophilia in myeloid blast phase of myeloid neoplasm with rearrangement of PDGFR β [J]. Leuk Lymphoma, 2020, 61(7):1736-1739.

[11] Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia[J]. Blood, 2017, 129(6):704-714.

[12] Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, et al. The role of eosinophil morphology in distinguishing between reactive eosinophilia and eosinophilia as a feature of a myeloid neoplasm[J]. Br J Haematol, 2020, 191(3):497-504.

[13] 龚胜蓝, 邱慧颖, 王健民. 原发性嗜酸性粒细胞增多症的诊断分型与治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(10):894-896.

[14] Naymagon L, Marcellino B, Mascarenhas J. Eosinophilia in acute myeloid leukemia: Overlooked and underexamined[J]. Blood Rev, 2019, 36:23-31.

[15] Jan M, Grinshpun DE, Villalba JA, et al. A cryptic imatinib-sensitive G3BP1-PDGFRB rearrangement in a myeloid neoplasm with eosinophilia[J]. Blood Adv, 2020, 4(3):445-448.

[16] Such E, Liquori A, Mora E, et al. RNA Sequencing A-

- analysis for the Identification of a PCM1/PDGFRB Fusion Gene Responsive to Imatinib[J]. *Acta Haematol*, 2019, 142(2): 92-97.
- [17] Snider JS, Znoyko I, Lindsey KG, et al. Integrated genomic analysis using chromosomal microarray, fluorescence in situ hybridization and mate pair analyses: Characterization of a cryptic t(9;22)(p24.1;q11.2)/BCR-JAK2 in myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia[J]. *Cancer Genet*, 2020(246-247): 44-47.
- [18] 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[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(13): 1201-1214.
- [19] Golub TR, Barker GF, Lovett M, et al. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation[J]. *Cell*, 1994, 77(2): 307-316.
- [20] Bourrienne MC, Debus J. Abnormal mast cells in myeloid neoplasm with eosinophilia and PDGFRB rearrangement[J]. *Blood*, 2019, 134(8): 718.
- [21] 张春玲, 唐古生, 郭孟乔, 等. FGFR1 基因异常在血液肿瘤中的临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(3): 983-988.
- [22] Mattis DM, Wang SA, Lu CM. Contemporary Classification and Diagnostic Evaluation of Hypereosinophilia[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 154(3): 305-318.
- [23] Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(4): 461-476.
- [24] Stewart K, Carstairs KC, Dubé ID, et al. Neutrophilic myelofibrosis presenting as Philadelphia chromosome negative BCR non-rearranged chronic myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 1990, 34(1): 59-63.
- [25] Tang G, Sydney Sir Philip JK, Weinberg O, et al. Hematopoietic neoplasms with 9p24/JAK2 rearrangement: a multicenter study[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(4): 490-498.
- [26] Bain BJ, Ahmad S. Should myeloid and lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2 and other rearrangements of JAK2 be recognized as specific entities? [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(6): 809-817.
- [27] Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. Targetable Kinase activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1005-1015.
- [28] Falchi L, Mehrotra M, Newberry KJ, et al. ETV6-FLT3 fusion gene-positive, eosinophilia-associated myeloproliferative neoplasm successfully treated with sorafenib and allogeneic stem cell transplant[J]. *Leukemia*, 2014, 28(10): 2090-2092.
- [29] Spitzer B, Dela Cruz FS, Ibanez Sanchez GD, et al. ETV6-FLT3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia presenting in an infant: an entity distinct from JMML[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(7): 1899-1902.
- [30] Xie W, Wang SA, Hu S, et al. Myeloproliferative neoplasm with ABL1/ETV6 rearrangement mimics chronic myeloid leukemia and responds to tyrosine kinase inhibitors[J]. *Cancer Genet*, 2018, 41(228-229): 41-46.
- [31] Wang SA, Tam W, Tsai AG, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified [J]. *Mod Pathol*, 2016, 29(8): 854-864.
- [32] Cross NCP, Hoade Y, Tapper WJ, et al. Recurrent activating STAT5B N642H mutation in myeloid neoplasms with eosinophilia[J]. *Leukemia*, 2019, 33(2): 415-425.
- [33] Schwaab J, Umbach R, Metzgeroth G, et al. KIT D816V and JAK2 V617F mutations are seen recurrently in hypereosinophilia of unknown significance [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9): 774-777.
- [34] Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, et al. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(6): 643-645.
- [35] Lierman E, Michaux L, Beullens E, et al. FIP1L1-PDGFRalpha D842V, a novel panresistant mutant, emerging after treatment of FIP1L1-PDGFRalpha T674I eosinophilic leukemia with single agent sorafenib[J]. *Leukemia*, 2009, 23(5): 845-851.
- [36] Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable longterm remissions with imatinib[J]. *Blood*, 2014, 123(23): 3574-3577.
- [37] 刘云涛, 赵佳炜, 冯娟, 等. 伴嗜酸性粒细胞增多和 FGFR1 重排髓系/淋系肿瘤五例报告及文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(10): 848-852.
- [38] Kasbekar M, Nardi V, Dal Cin P, et al. Targeted FGFR inhibition results in a durable remission in an FGFR1-driven myeloid neoplasm with eosinophilia[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 3136-3140.
- [39] Verstovsek S, Subbiah V, Masarova L, et al. Treatment of the myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement with FGFR1 inhibitor[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1880-1882.
- [40] Schwaab J, Naumann N, Luebke J, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes[J]. *Am J Hemato*, 2020, 95(7): 824-833.
- [41] Yao J, Xu L, Aypar U, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia/ basophilia and ETV6-ABL1 fusion; cell-of-origin and response to tyrosine kinase inhibition[J]. *Haematologica*, 2021, 106(2): 614-618.