

63 例幼年型粒单核细胞白血病的临床特征与预后分析

杨文钰 刘立鹏 刘芳 戚本泉 常丽贤 张丽
陈晓娟 邹尧 陈玉梅 郭晔 竺晓凡

(中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)儿科, 实验血液学国家重点实验室,
国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020)

[摘要] **目的** 探讨幼年型粒单核细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)的临床特征与预后之间的关系。**方法** 收集2008年1月—2016年12月收治的JMML患儿临床资料及预后, 分析影响JMML患儿预后的因素。**结果** 共纳入63例JMML患儿, 中位发病年龄为25个月, 男女性别3.2:1。54例患儿完成JMML基因检测, *PTPN11*基因突变最常见(23例, 43%), 其中单纯*PTPN11*基因突变19例, 伴*PTPN11*基因复合突变4例; 其次为*NRAS*基因突变(14例, 26%), 其中单纯*NRAS*基因突变12例, 包含*NRAS*基因复合突变2例。5年总生存(overall survival, OS)率仅为22%±10%。13例(21%)患儿进行造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。HSCT组患儿5年OS率高于非HSCT组患儿(46%±14% vs 29%±7%, $P<0.05$)。无*PTPN11*基因突变与*PTPN11*基因突变患儿5年OS率比较差异无统计学意义(30%±14% vs 27%±10%, $P>0.05$)。Cox比例风险回归模型分析显示, 初诊血小板计数 $<40\times 10^9/L$ 是影响JMML患儿5年OS率的因素($P<0.05$)。**结论** *PTPN11*基因是JMML最常见的突变基因。初诊血小板计数与JMML患儿预后有关。HSCT可改善JMML患儿预后。
[中国当代儿科杂志, 2023, 25(3): 265-271]

[关键词] 幼年型粒单核细胞白血病; 基因突变; 临床特征; 预后; 儿童

Clinical features and prognosis of juvenile myelomonocytic leukemia: an analysis of 63 cases

YANG Wen-Yu, LIU Li-Peng, LIU Fang, QI Ben-Quan, CHANG Li-Xian, ZHANG Li, CHEN Xiao-Juan, ZOU Yao, CHEN Yu-Mei, GUO Ye, ZHU Xiao-Fan. Department of Pediatrics, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China (Zhu X-F, Email: xfzhu@ihcams.ac.cn)

Abstract: Objective To investigate the clinical features of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) and their association with prognosis. **Methods** Clinical and prognosis data were collected from the children with JMML who were admitted from January 2008 to December 2016, and the influencing factors for prognosis were analyzed. **Results** A total of 63 children with JMML were included, with a median age of onset of 25 months and a male/female ratio of 3.2 : 1. JMML genetic testing was performed for 54 children, and *PTPN11* mutation was the most common mutation and was observed in 23 children (43%), among whom 19 had *PTPN11* mutation alone and 4 had compound *PTPN11* mutation, followed by *NRAS* mutation observed in 14 children (26%), among whom 12 had *NRAS* mutation alone and 2 had compound *NRAS* mutation. The 5-year overall survival (OS) rate was only 22%±10% in these children with JMML. Of the 63 children, 13 (21%) underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The HSCT group had a significantly higher 5-year OS rate than the non-HSCT group (46%±14% vs 29%±7%, $P<0.05$). There was no significant difference in the 5-year OS rate between the children without *PTPN11* gene mutation and those with *PTPN11* gene mutation (30%±14% vs 27%±10%, $P>0.05$). The Cox proportional-hazards regression model analysis showed that platelet count $<40\times 10^9/L$ at diagnosis was an influencing factor for 5-year OS rate in children with JMML ($P<0.05$).

[收稿日期] 2022-09-27; [接受日期] 2023-02-03

[作者简介] 杨文钰, 女, 硕士, 主任医师。

[通信作者] 竺晓凡, 女, 主任医师。Email: xfzhu@ihcams.ac.cn。

Conclusions The *PTPN11* gene was the most common mutant gene in JMML. Platelet count at diagnosis is associated with the prognosis in children with JMML. HSCT can improve the prognosis of children with JMML.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(3): 265-271]

Key words: Juvenile myelomonocytic leukemia; Gene mutation; Clinical feature; Prognosis; Child

幼年型粒单核细胞白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia, JMML) 是好发于婴幼儿罕见的克隆性血液系统疾病, 发病率为 $1.2/10^7$, 占儿童白血病的2%~3%^[1-2]。根据2016年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 髓系肿瘤诊断标准, JMML属于骨髓增生异常综合征/骨髓增殖肿瘤范畴^[3]。JMML表型异质性大, 主要由恶性细胞浸润脏器所致, 常见的临床症状有发热、面色苍白、淋巴结肿大和肝脾大, 部分患儿可见非特异性皮疹^[4-5]。目前造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是唯一有望治愈JMML的手段, 但因移植后较高的复发率及严重并发症的发生率, 其长期生存率仅为50%^[6]。目前JMML患儿结局与基因突变的相关性越来越受到关注, 但在中国患儿中这方面的数据较少。JMML是由粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子/RAS通路信号转导异常引起的, 导致恶性克隆对粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子高度敏感。研究发现90%以上的JMML患儿都会携带RAS通路相关5个经典基因中1个或1个以上的基因突变, 包括*PTPN11*、*NFI*、*NRAS*、*KRAS*和*CBL*基因^[1, 7-8]。JMML基因谱方面的研究进展不仅有助于理解疾病的发病机制, 而且也有助于明确突变状态与患儿预后之间的关系^[9]。除了JMML突变基因亚型外, 临床病程与疾病基线特征也存在异质性, 包括初诊年龄、血红蛋白F (hemoglobin F, HbF) 水平和血小板 (platelet, Plt) 计数等^[6, 10]。为了探索JMML突变基因、临床特征及预后相关性, 本研究对我中心63例JMML患儿进行回顾性分析, 明确影响JMML患儿预后的因素, 为JMML危险度分层及制定个体化方案提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象和分组

回顾性选择中国医学科学院血液病医院2008年1月—2016年12月诊治的63例JMML患儿为研究对象。所有患儿均完成了全血细胞计数及外周血分类、骨髓形态学、免疫分型及分子生物学、细胞遗传学等检测, 依据2016年WHO JMML诊断

标准^[3]明确诊断。根据患儿是否进行HSCT分为HSCT组 (13例) 和非HSCT组 (50例)。

本研究获得了中国医学科学院血液病医院伦理委员会的批准 (伦理审批号: IIT2021009-EC-1), 患儿家属知情同意。

1.2 临床资料收集

通过查阅病例资料, 从患儿门诊及住院记录中收集患儿初诊年龄、性别、临床症状、实验室检查结果、突变基因检测结果、治疗情况、转归等。

1.3 基因检测方法

54例JMML患儿完成了基因检测, 其中45例患儿进行了JMML经典基因热点突变检测。取患儿骨髓4 mL, 乙二胺四乙酸抗凝, 按照基因组DNA提取试剂盒 (北京博迈德生物技术有限公司) 说明书进行基因组DNA提取, 将提取的DNA标本进行PCR扩增。选取目的基因为JMML 5个经典基因, 包括*PTPN11*、*NRAS*、*KRAS*、*NFI*、*CBL*基因, 具体位点为*KRAS*外显子2, *NRAS*外显子2、3、8、9, *PTPN11*外显子2、3、4、7、8、12、13、14, *NFI*外显子35。构建针对*PTPN11*、*NRAS*、*KRAS*、*NFI*和*CBL*基因文库。9例患儿进行了血液肿瘤基因二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 检测 (包含JMML 5个经典基因), 提取患儿骨髓标本中基因组DNA, 采用NGS方法检测血液肿瘤相关112个基因编码区的点突变和短片段插入/缺失突变, 平均测序深度为2 000×。对于携带JMML经典基因突变位点患儿利用一代测序法检测口腔黏膜DNA相应位点, 确定是胚系或体细胞突变。

根据突变基因分为*PTPN11*基因突变组 (单纯*PTPN11*基因突变19例, 伴*PTPN11*基因复合突变4例) 和非*PTPN11*基因突变组 (31例)。

1.4 随访

通过调阅住院病历、门诊病历及电话回访对63例JMML患儿进行随访, 随访截止日期为2022年6月30日或者患儿死亡, 随访主要内容包括患儿治疗情况、生存情况、有无复发及复发时间、是否死亡及死亡原因、死亡时间等。总生存 (overall survival, OS) 期为入院时间至末次随访日

期或任何原因所致死亡的时间。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 22.0 和 GraphPad Prism 6.02 软件进行统计学分析。非正态分布计量资料以中位数（范围）表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料以例数和百分率（%）表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。生存分析采用 Kaplan-Meier 法，生存率比较采用 log-rank 法。将单因素 Cox 比例风险回归模型中 $P < 0.10$ 的所有变量纳入多因素分析，采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析 JMML 患儿预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

共纳入 63 例 JMML 患儿，中位年龄为 25（范围：2~72）个月，从发病至诊断中位时间为 5.5（范围：0.1~36.0）个月。48 例（76%）为男性，

男：女=3.2：1。常见症状是发热（24 例，38%）和腹胀（14 例，22%）。初诊时血红蛋白（hemoglobin, Hb）、白细胞（white blood cell, WBC）计数、Plt 计数和单核细胞计数的中位值分别为 91.4（范围：62.0~119.0）g/dL、32.3（范围：5.0~128.6） $\times 10^9/L$ 、75.6（范围：1.0~389.0） $\times 10^9/L$ 和 5.1（范围：1.2~30.5） $\times 10^9/L$ 。初诊 HbF 的中位值为 0.22（范围：0.01~0.88）。47 例患儿进行染色体检查，43 例（91%）核型正常，4 例（9%）7 号染色体单体（1 例为单纯 7 号染色体单体，其他 3 例伴有复杂染色体核型）。

54 例患儿完成基因检测，45 例（83%）进行热点突变检测，9 例（17%）进行 NGS。基因突变分析以 *PTPN11* 基因突变（23 例，43%）最为常见，*NRAS*、*KRAS*、*NFI* 和 *CBL* 基因突变分别有 14 例（26%）、8 例（15%）、3 例（6%）和 1 例（2%）。4 例复合突变均为 *PTPN11* 基因突变并伴有其他 RAS 通路经典基因突变。10 例患儿（19%）未检测出 RAS 通路经典基因突变。见表 1。

表 1 63 例 JMML 患儿的临床资料

项目	所有病例 (n=63)	HSCT 组 (n=13)	非 HSCT 组 (n=50)	U/χ^2 值 [△]	<i>P</i> 值 [△]
发病年龄 [中位数(范围), 月]	25(2~72)	41(10~72)	12(2~48)	130.500	<0.001
性别 (男/女, 例)	48/15	12/1	36/14	2.346	0.126
从发病至诊断时间 [中位数(范围), 月]	5.5(0.1~36.0)	6.2(0.1~24.0)	2.0(0.2~36.0)	294.000	0.604
初诊 Hb [中位数(范围), g/dL]	91.4(62.0~119.0)	96.3(59.0~119.0)	87.0(52.0~153.0)	247.000	0.189
初诊 WBC 计数 [中位数(范围), $\times 10^9/L$]	32.3(5.0~128.6)	20.9(5.0~84.6)	28.7(6.2~128.6)	167.000	0.008
初诊 Plt 计数 [中位数(范围), $\times 10^9/L$]	75.6(1.0~389.0)	54.2(10.0~131.0)	42.0(1.0~322.0)	306.500	0.759
初诊单核细胞计数 [中位数(范围), $\times 10^9/L$]	5.1(1.2~30.5)	3.8(1.0~9.3)	4.7(1.3~30.5)	223.500	0.102
初诊 HbF 水平 [中位数(范围), %]	22(1~88)	33(4~61)	9(1~88)	135.500	0.018
细胞遗传学检查 [例(%)] [†]					
正常染色体核型	43(91)	7(88)	36(92)	1.569	0.210
复杂染色体核型伴 7 号染色体单体	3(6)	1(12)	2(5)	0.310	0.578
7 号染色体单体	1(2)	0(0)	1(3)	0.264	0.607
基因检测 [例(%)] [*]					
仅 <i>PTPN11</i> 基因突变	19(35)	6(46)	13(32)	1.990	0.158
仅 <i>NRAS</i> 基因突变	12(22)	1(8)	11(27)	1.370	0.242
仅 <i>KRAS</i> 基因突变	7(13)	1(8)	6(15)	0.194	0.660
仅 <i>NFI</i> 基因突变	2(4)	1(8)	1(2)	1.088	0.297
复合突变	4(7)	2(15)	2(5)	2.249	0.134
无突变基因	10(19)	2(15)	8(20)	0.003	0.957

注：[HSCT] 造血干细胞移植；[WBC] 白细胞；[Hb] 血红蛋白；[Plt] 血小板；[HbF] 血红蛋白 F。^{*}47 例患儿完成细胞遗传学检查，HSCT 组 8 例，非 HSCT 组 39 例；[†]54 例患儿完成基因检测，HSCT 组 13 例，非 HSCT 组 41 例。[△]HSCT 组和非 HSCT 组统计学比较结果。

2.2 生存分析

13 例 (21%) 患儿行 HSCT, 其中同胞全相合移植 1 例, 无关全相合移植 1 例, 半相合 HSCT 11 例 (表 2)。HSCT 组发病年龄大于非 HSCT 组, HbF 水平高于非 HSCT 组, 初诊 WBC 计数低于非 HSCT 组 ($P<0.05$) (表 1)。从诊断至 HSCT 中位时间为 5 (范围: 1~50) 个月。HSCT 后 8 例死亡, 其中 1 例因复发死亡, 1 例移植失败, 4 例急性移植

物抗宿主病, 2 例因移植后感染死亡。63 例患儿 5 年 OS 率为 $22\% \pm 10\%$ (图 1)。HSCT 组 5 年 OS 率高于非 HSCT 组 ($46\% \pm 14\%$ vs $29\% \pm 7\%$, $\chi^2=3.978$, $P=0.046$) (图 2)。31 例非 *PTPN11* 基因突变组与 *PTPN11* 基因突变组患儿 5 年 OS 率比较差异无统计学意义 ($30\% \pm 14\%$ vs $27\% \pm 10\%$, $\chi^2=3.802$, $P=0.050$)。

表 2 13 例 HSCT 患儿的临床特征及预后

编号	性别	年龄 (月)	突变基因名称	核苷酸改变 (氨基酸变化)	从诊断至 HSCT 时间 (月)	移植类型	预后 (月*)	死亡原因	生存期 (月)
10	男	72	无	无	5	Haplo-HSCT	复发(36), 死亡(59)	复发	64
18	男	36	<i>PTPN11</i>	c.181G>T(p.A61T)	7	Haplo-HSCT	存活	无	108
19	男	6	<i>PTPN11</i>	c.226G>A(p.E76K)	5	Haplo-HSCT	aGVHD(0.3), 死亡(1)	aGVHD	6
28	男	10	<i>PTPN11</i>	c.226G>C(p.E76Q)	50	Haplo-HSCT	存活	无	95
40	男	24	<i>PTPN11</i>	c.215C>T(p.A72V)	4	Haplo-HSCT	复发(3), 二次 HSCT(3), 存活	无	82
41	女	24	<i>KRAS</i>	c.38G>A (p.G13D)	4	Haplo-HSCT	aGVHD(1), 死亡(4)	aGVHD	8
43	男	12	<i>NRAS</i>	c.183A>T(p.Q61H)	3	Haplo-HSCT	肺炎(8), 死亡(8)	感染	11
44	男	60	<i>PTPN11</i>	c.226G>A(p.E76K)	2	Haplo-HSCT	肺炎(2), 死亡(2)	感染	4
47	男	36	<i>PTPN11</i>	c.227A>G(p.E76G)	5	Haplo-HSCT	植入失败(2), 死亡(2)	植入失败	7
51	男	60	<i>NF1</i>	c.574C>T(p.R192X)	15	Haplo-HSCT	复发(2), DLI(2), 存活	无	72
52	男	60	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i>	<i>PTPN11</i> :c.G1508T(p.G503V) <i>KRAS</i> :c.G197T(p.G60V)	8	Haplo-HSCT	aGVHD(5), 死亡(5)	aGVHD	13
60	男	48	无	无	1	MUD-HSCT	aGVHD(3), 死亡(17)	aGVHD	18
61	男	60	<i>CBL</i> , <i>NRAS</i> , <i>PTPN11</i>	<i>NRAS</i> :c.35G>A(p.G12D) <i>PTPN11</i> :c.226G>A(p.E76K) <i>CBL</i> :内含子 c.1095+19G>T	4	MRD-HSCT	存活	无	68

注: [HSCT] 造血干细胞移植; [Haplo-HSCT] 半相合造血干细胞移植; [MUD-HSCT] 无关全相合造血干细胞移植; [MRD-HSCT] 亲缘全相合造血干细胞移植; [aGVHD] 急性移植植物抗宿主病; [DLI] 供者淋巴细胞输注。*从移植至发生事件时间。

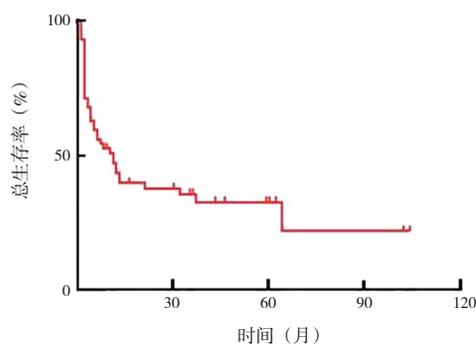


图 1 JMML 患儿生存曲线

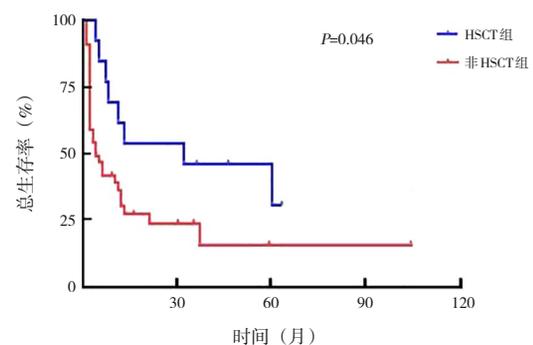


图 2 HSCT 组与非 HSCT 组生存曲线

2.3 影响JMML患儿预后的单因素及多因素分析

单因素分析结果显示，初诊脾大（肋下 ≥ 2 cm）、初诊Plt计数 $< 40 \times 10^9/L$ 是JMML患儿5年OS率的影响因素（ $P < 0.05$ ）；初诊年龄 > 24 个月、初诊脾大（肋下 ≥ 2 cm）、初诊Plt计数 $< 40 \times 10^9/L$

及初诊HbF $< 10\%$ 、PTPN11基因突变是影响非HSCT JMML患儿5年OS率的因素（ $P < 0.05$ ）。多因素Cox比例风险回归模型分析结果显示，初诊Plt计数 $< 40 \times 10^9/L$ 是影响JMML患儿5年OS率的因素。见表3。

表3 JMML患儿5年OS率的单因素及多因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	RR(95%CI)值	P值	RR(95%CI)值	P值
所有病例 (n=63)				
初诊年龄 > 24 个月	0.63(0.33~1.18)	0.150		
从发病至诊断时间 > 3 个月	1.51(0.80~2.85)	0.198		
淋巴结肿大	1.13(0.60~2.13)	0.705		
肝大 (肋下 ≥ 2 cm)	1.66(0.76~3.63)	0.200		
脾大 (肋下 ≥ 2 cm)	4.83(1.13~20.61)	0.033	2.65(0.56~12.64)	0.221
初诊WBC计数 $< 20 \times 10^9/L$	1.32(0.69~2.54)	0.400		
初诊Plt计数 $< 40 \times 10^9/L$	4.19(2.06~8.52)	< 0.001	3.76(1.70~8.29)	0.001
初诊HbF $< 10\%$	1.69(0.84~3.41)	0.143		
PTPN11基因突变	1.90(0.96~3.78)	0.068	1.21(0.59~2.46)	0.602
正常染色体核型	1.19(0.41~3.44)	0.750		
HSCT	0.64(0.30~1.41)	0.272		
非HSCT组 (n=50)				
初诊年龄 > 24 个月	0.45(0.22~0.92)	0.029	0.42(0.14~1.26)	0.121
从发病至诊断时间 > 3 个月	1.33(0.66~2.70)	0.429		
淋巴结肿大	1.38(0.68~2.80)	0.378		
肝大 (肋下 ≥ 2 cm)	2.40(0.73~7.94)	0.151		
脾大 (肋下 ≥ 2 cm)	8.05(1.09~59.52)	0.041	4.82(0.60~33.85)	0.140
初诊WBC计数 $< 20 \times 10^9/L$	1.48(0.68~3.24)	0.321		
初诊Plt计数 $< 40 \times 10^9/L$	3.80(1.74~8.31)	0.001	3.51(1.31~9.42)	0.013
初诊HbF $< 10\%$	2.56(1.16~5.65)	0.020	2.11(0.82~5.42)	0.120
PTPN11基因突变	3.18(1.40~7.21)	0.006	1.72(0.59~5.01)	0.322
正常染色体核型	1.29(0.38~4.36)	0.680		

注：[HSCT] 造血干细胞移植；[WBC] 白细胞；[Plt] 血小板；[HbF] 血红蛋白F。

3 讨论

JMML是一种发生于婴幼儿罕见的造血干细胞克隆性疾病，其特征为粒系及单核系细胞异常增殖，常伴有红系和巨核系发育异常。JMML临床表现异质性较大，通常可表现为发热、Plt减少、乏力和脾大。本研究患儿主要以发热和腹胀为最常见的症状。近年来，JMML的基因组学研究取得了重大进展。基因突变的发现有助于提高诊断准确性，建立表型-基因型关系，预测患儿临床预后，给予最佳治疗策略^[11-13]。JMML发病机制与RAS/MAPK通路基因突变有关。研究发现90%以上的患

儿可检测出JMML经典突变基因，包括PTPN11、NRAS、KRAS、NF1、CBL基因^[1]。除了含有RAS通路相关基因突变外，部分JMML病例还携带RAS通路次要突变，如SETBP1、JAK3、ASXL1、SH3BP1、RRAS2、SOS1基因等，携带1种以上次要突变患儿临床预后不良^[1-3]。本研究54例进行JMML基因检测，其中44例（81%）患儿检测出至少1种JMML经典基因突变，较文献报道^[1-2]偏低，可能与本研究83%患儿早期采用一代测序仅进行JMML基因热点突变检测遗漏部分突变位点有关。本研究中进一步证实PTPN11基因突变是JMML患儿最常见突变基因类型。既往研究提示初诊年龄

>2 岁、*PTPN11* 基因突变、Plt 计数 $\leq 33 \times 10^9/L$ 、HbF 增高 (>10%) 为不良预后因素^[8]。与文献[8]不同, 本研究中初诊年龄、HbF 水平、*PTPN11* 基因突变与预后无关。本研究仅显示初诊 Plt 计数 $< 40 \times 10^9/L$ 是影响 JMML 预后的因素, 可能与本研究时间跨度大, 病例数有限及干预措施不一致有关。

JMML 恶性程度高, 进展迅速。如果不及时治疗, 多数患儿死于感染或疾病进展, JMML 患儿对化疗反应差, 目前尚未发现有效化疗药物。本研究 JMML 患儿 5 年 OS 率仅为 $22\% \pm 10\%$ 。最常见的死亡原因是感染和疾病进展导致的器官衰竭。目前 HSCT 是 JMML 唯一的治愈方法, 对携带 *NF1*、*PTPN11* 或 *RAS* 体细胞突变的 JMML 患儿建议诊断后即行 HSCT^[14-17]。文献报道 HSCT 治疗 JMML 5 年 OS 率为 49%~55%, 但是由于本病起病凶险, 疾病进展迅速, 很多患儿因为早期疾病进行性恶化而丧失移植机会, 即使进行 HSCT 仍有 30%~40% 的患儿移植后复发^[6, 18]。本研究中 58 例患儿 (92%) 均具有 HSCT 适应证, 但是由于供者问题, 经济原因、严重 HSCT 并发症及不良的预后导致患儿家属对于 HSCT 信心不足, 最终只有 13 例 (21%) 接受了 HSCT。HSCT 组与非 HSCT 组相比 5 年 OS 率明显增高, 但仍低于国际发达国家水平^[6, 19]。移植抗宿主病及移植相关并发症是影响本研究 JMML 患儿疗效提高的重要因素, 与国内早期缺乏完善移植预处理方案及移植并发症处理经验有限密切相关。此外移植前改善患儿一般状况对移植成功与否起着重要的作用, 目前去甲基化药物已经广泛用于髓系肿瘤、骨髓增生异常综合征的治疗中, 并且取得了良好的疗效^[18]。近来有个案报道及小样本研究采用单药去甲基化药物或联合用药治疗 JMML, 可获得完全缓解或部分反应, 去甲基化药物有望成为改善 JMML 患儿移植前状态, 提高生存率的有效治疗手段^[18-19]。

本研究还存在一定的不足, 63 例 JMML 病例资料均为单中心早期数据, 病例时间跨度大, 数量有限, 且 2010 年以前国内对于 JMML 诊断手段有限, 对疾病认识不足导致部分患儿未能得到及时诊断, 患儿家长由于不良预后放弃治疗, 移植方案的不成熟及移植后并发症处理经验有限, 这均是导致本研究疗效不佳的重要原因。随着我国医疗技术不断提高, JMML 诊断手段日渐丰富, 目前 JMML 不仅可以得到准确诊断, 预后指标及治疗方

案也在不断探索优化中。JMML 是发生于婴幼儿的罕见病, 单中心病例毕竟有限, 因此国内多中心合作, 积极引入更多有效预后指标对于危险度评估和移植方案优化非常必要。

利益冲突声明: 所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Chang TY, Dvorak CC, Loh ML. Bedside to bench in juvenile myelomonocytic leukemia: insights into leukemogenesis from a rare pediatric leukemia[J]. *Blood*, 2014, 124(16): 2487-2497. PMID: 25163700. DOI: 10.1182/blood-2014-03-300319.
- [2] Locatelli F, Algeri M, Merli P, et al. Novel approaches to diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2018, 11(2): 129-143. PMID: 29279013. DOI: 10.1080/17474086.2018.1421937.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391-2405. PMID: 27069254. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [4] Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel?[J]. *Blood*, 2019, 133(10): 1060-1070. PMID: 30670449. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844688.
- [5] Lasho T, Patnaik MM. Juvenile myelomonocytic leukemia—a bona fide RASopathy syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2020, 33(2): 101171. PMID: 32460983. DOI: 10.1016/j.beha.2020.101171.
- [6] Gupta AK, Meena JP, Chopra A, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia—a comprehensive review and recent advances in management[J]. *Am J Blood Res*, 2021, 11(1): 1-21. PMID: 33796386. PMID: PMC8010610.
- [7] Niemeyer CM. JMML genomics and decisions[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 307-312. PMID: 30504325. PMID: PMC6245977. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.307.
- [8] Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(7): 1083-1090. PMID: 25564399. DOI: 10.1182/blood-2014-08-550483.
- [9] Meynier S, Rieux-Laucat F. After 95 years, it's time to eRASE JMML[J]. *Blood Rev*, 2020, 43: 100652. PMID: 31980238. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100652.
- [10] Passmore SJ, Hann IM, Stiller CA, et al. Pediatric myelodysplasia: a study of 68 children and a new prognostic scoring system[J]. *Blood*, 1995, 85(7): 1742-1750. PMID: 7703482.
- [11] Murakami N, Okuno Y, Yoshida K, et al. Integrated molecular profiling of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2018, 131(14): 1576-1586. PMID: 29437595. DOI: 10.1182/blood-2017-07-798157.
- [12] Fiñana C, Gómez-Molina N, Alonso-Moreno S, et al. Genomic and epigenomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia[J].

- Cancers (Basel), 2022, 14(5): 1335. PMID: 35267643. PMCID: PMC8909150. DOI: 10.3390/cancers14051335.
- [13] Dvorak CC, Satwani P, Stieglitz E, et al. Disease burden and conditioning regimens in ASCT1221, a randomized phase II trial in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a Children's Oncology Group study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(7): e27034. PMID: 29528181. PMCID: PMC5980696. DOI: 10.1002/pbc.27034.
- [14] Nathany S, Chatterjee G, Ghai S, et al. Mutational landscape of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) —a real-world context[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(6): 1531-1538. PMID: 34387930. DOI: 10.1111/ijlh.13680.
- [15] Mayerhofer C, Niemeyer CM, Flotho C. Current treatment of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14): 3084. PMID: 34300250. PMCID: PMC8305558. DOI: 10.3390/jcm10143084.
- [16] Marcu A, Colita A, Radu LE, et al. Single-center experience with epigenetic treatment for juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 484. PMID: 32328464. PMCID: PMC7161089. DOI: 10.3389/fonc.2020.00484.
- [17] Lin YC, Luo CJ, Miao Y, et al. Human leukocyte antigen disparities reduce relapse after hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a single-center retrospective study from China[J]. *Pediatr Transplant*, 2021, 25(2): e13825. PMID: 33131184. DOI: 10.1111/ptr.13825.
- [18] Loh ML. Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(6): 677-687. PMID: 21623760. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08525.x.
- [19] Yoshida N, Doisaki S, Kojima S. Current management of juvenile myelomonocytic leukemia and the impact of RAS mutations[J]. *Paediatr Drugs*, 2012, 14(3): 157-163. PMID: 22480363. DOI: 10.2165/11631360-000000000-00000.
- (本文编辑: 王颖)

· 消息 ·

川崎病专栏征稿启事

本刊在焦富勇教授等国内知名川崎病专家的策划、指导下开辟了川崎病专栏, 常年面向各位专家、学者征稿。本专栏聚焦国内外川崎病领域的新研究新进展, 发表川崎病诊疗相关的指南、共识, 以及最实用的临床实践经验和最新的研究成果, 并邀请专家回答读者关于川崎病的相关问题, 致力于为广大学者提供一个川崎病学术交流的权威平台。热忱欢迎大家投稿!

投稿邮箱: www.zgddek.com。投稿时注明“川崎病专栏”, 本刊将对本栏目文章予以优先处理与发表。

《中国当代儿科杂志》编辑部
2023年1月31日