

综述

幼年型粒单核细胞白血病治疗进展

蔡玉丽 综述 章婧嫻 竺晓凡 审校

(中国医学科学院/北京协和医学院/血液病医院(血液学研究所)儿童血液病诊疗中心, 天津 300020)

[摘要] 幼年型粒单核细胞白血病(JMML)是一种罕见的儿科特有的慢性髓系白血病,兼有骨髓增生异常综合征(MDS)和骨髓增殖性肿瘤(MPN)的特征。其恶性程度高,疗效差。JMML患儿对常规化疗反应较差,造血干细胞移植(HSCT)是目前唯一可能的治愈方法。近年来,针对Ras信号通路中突变基因的靶向治疗及多基因CpG岛异常甲基化的去甲基化治疗的研究取得了重要进展。现就JMML治疗及疗效评价作一综述。

[中国当代儿科杂志, 2018, 20(11): 958-963]

[关键词] 幼年型粒单核细胞白血病;造血干细胞移植;分子靶向治疗;去甲基化;儿童

Advances in the treatment of juvenile myelomonocytic leukemia

CAI Yu-Li, ZHANG Jing-Liao, ZHU Xiao-Fan. Department of Pediatrics, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300020, China (Email: lily4e09@163.com)

Abstract: Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) is a rare chronic myeloid leukemia in children and has the features of both myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasm. It is highly malignant and has a poor treatment outcome. Children with JMML have a poor response to conventional chemotherapy. At present, hematopoietic stem cell transplantation is the only possible cure for this disease. In recent years, significant progress has been made in targeted therapy for mutant genes in the Ras signaling pathway and demethylation treatment of aberrant methylation of polygenic CpG islands. This article reviews the treatment and efficacy evaluation of JMML.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(11): 958-963]

Key words: Juvenile myelomonocytic leukemia; Hematopoietic stem cell transplantation; Molecular targeted therapy; Demethylation; Child

幼年型粒单核细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)是一种罕见的儿童慢性髓系白血病,起源于造血干细胞的克隆性异常增生,兼有骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPN)的特征,在14岁以下儿童中的年发病率约为 $1.2/10^6$,男女比例2~3:1,恶性程度高,疗效及预后较差^[1-2]。近年对JMML分子发病机制及相关靶向治疗等有了新的发现,现就JMML治疗进展作一综述。

1 临床特征

JMML的病因尚未明确。研究表明,约有90%的JMML患儿存在Ras信号通路中PTPN11、NF1、NRAS、KRAS、CBL基因的胚系或体细胞突变^[3-4],且不同突变类型预后不同。此外,多种基因CpG岛的异常甲基化与继发性基因突变的产生密切相关, JMML患儿的预后与甲基化水平呈负相关^[5]。基因突变分析对于JMML,不仅在诊断方面具有重要意义,对于造血干细胞移植(hematopoietic

stem cell transplantation, HSCT) 适应症的掌握、疾病进展评价及靶向药物的使用也非常重要。

JMML 患儿的临床症状不典型且呈多样性。最新诊断标准为 WHO 2016 髓系肿瘤及急性白血病分类所制定^[1]。

2 治疗

除极少数病例外, JMML 如不经治疗, 通常是致命的。HSCT 仍是唯一可能的治愈方法^[7]。近年来, 随着对 JMML 分子发病机制的研究, 出现了一些新型靶向治疗药物, 如法尼基转移酶抑制剂 (farnesyl transferase inhibitors, FTIs)、E21R (GM-CSF 类似物)、雷帕霉素及曲贝替定, 旨在减少移植前的肿瘤负荷及移植后的复发率^[8]。

2.1 造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植 (Allo-HSCT) 是目前唯一可能延长 JMML 生存时间、改善预后的治疗手段, 5 年无病生存率可达 25%~40%。然而, HSCT 相关死亡率为 11%~13%, 治疗失败的主要原因是复发和植入失败^[9]。因此, HSCT 的时机、预处理方案及供体选择等极为重要。

2.1.1 HSCT 的时机和适应症 JMML 的预后具有明显异质性, 因而在治疗前进行疾病风险评估具有重要意义。确诊时年龄大于 2 岁、血小板低于 $33 \times 10^9/L$ 、HbF 高于 10% 的 JMML 患儿, 其存活期较短, 应尽快行 HSCT^[2]。研究表明, CpG 岛高度甲基化与 JMML 较大年龄才能得以诊断、HbF 增高和不良结局密切相关^[10-11]。据此, 对于凡是具有 NF-1 突变、PTPN-11 体细胞突变、K-RAS 突变以及大部分具有 N-RAS 体细胞突变的 JMML 患儿, 应尽快行 HSCT^[12]。而具有胚系 CBL 突变的 JMML 患者进展缓慢, 部分可长期无病生存, 不建议在确诊初期即行 HSCT, 但监测中一旦出现染色体异常或疾病进展, 则应考虑移植^[12]。少数 RAS 突变的 JMML 患儿可自发缓解, 但尚无有效预测可否自发缓解的指标, 因此采取“观察等待”策略, 监测 HbF 值和血小板计数^[12-13]。通常, 可自发缓解的患儿 HbF 正常、血小板计数较高^[13]。

2.1.2 供体选择 目前, Allo-HSCT 的供体来源主要有 HLA 相合的同胞供体、HLA 相合的无关供体 (unrelated donor, UD) 和 UD 脐血干细胞。

Locatelli 等^[14]研究发现, 接受 HLA 相合亲缘性供体与接受 HLA 相合或 1 个位点不合的 UD 干细胞移植的 JMML 患儿的 5 年无病生存率 (disease free survival, DFS) 均为 52% 左右, 因此不同供体来源的 HSCT 预后并无明显差异。近 20 年, UD 来源的脐血造血干细胞移植 (umbilical blood stem cell transplantation, UCBT) 被越来越多地用于急需移植治疗的患者。与传统的骨髓移植 (bone marrow transplantation, BMT) 相比, UCBT 具有移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 发生风险低、干细胞易获取以及对 HLA 配型要求低等优势, 但两者移植后的复发率和总体生存率 (overall survival, OS) 并无明显差异^[12,14-16]。此外, HLA 半相合供体 HSCT 的研究也取得了较大进展, 研究显示, CD3/CD19 清除的亲缘性半相合移植获得较好的 DFS^[17-18], 有望成为急需 HSCT 而无合适 HLA 相合供者或 UD 脐血干细胞患儿的有效疗法。

2.1.3 移植前的预处理 JMML HSCT 的预处理方案尚无统一标准。因 JMML 患儿年龄一般较小, 为避免对患儿造成远期不良反应, 通常不采用含全身放疗的预处理方案。目前最常用的清髓性预处理方案主要是白消安/环磷酰胺/美法仑或白消安/氟达拉滨/美法仑的组合方案, 这 3 种非细胞周期特异性的烷基化药物可清除 JMML 处于非细胞周期的异常克隆^[12]。Bartelink 等^[19]发现, 氟达拉滨代替环磷酰胺预处理, 中性粒细胞植入更快、输血更少, 其他移植相关的不良反应和毒性也更少。日本学者^[20]也证明, 10 例 JMML 予以上述方案预处理的干细胞移植, 随访 30 个月, 7 例存活且缓解。对于不全相合供体的 HSCT, 为提高移植成功率, 移植前应予以大剂量化疗, 或应用更多免疫抑制剂进行预处理。

一项低剂量地西他滨对 JMML 患儿 HSCT 预后影响的研究^[21]表明, 移植前后分别应用地西他滨, 辅以环磷酰胺、白消安/塞替派、氟达拉滨及抗人 T 细胞免疫球蛋白/阿糖胞苷预处理, 获得了 93% 的 OS 及 DFS。但因病例数较少 (14 例), 随访周期较短 (中位随访时间 5 个月), 仍需要大样本长期随访研究证实。

此外, EWOG-MDS 工作组^[14]报道, 移植前采用急性髓系白血病的常规方案化疗或脾脏切除, 对减少复发并无益处。任何情况下决定脾切除,

都应仔细平衡利弊。

2.1.4 移植疗效评价 JMML 患儿 HSCT 的完全缓解 (complete remission, CR) 被定义为获得中性粒细胞植入和完全供体嵌合, 且诊断时的获得性细胞遗传学和分子遗传学异常均消失^[22]。因 HSCT 后易出现感染、GVHD 或肝脏并发症, 以及持续性脾大及白细胞增多, 故 CR 的定义没有纳入脾脏大小及白细胞计数。对 HSCT 后出现混合嵌合, 且诊断时不存在细胞遗传学或分子学异常者, CR 需满足以下条件: ①如诊断时存在脾大, CR 时需影像学 and 体格检查均无脾大; ②白细胞计数 $<15 \times 10^9/L$; ③骨髓原始细胞 $<5\%$; ④外周血的髓系/红系前体细胞, 包括原始细胞 $\leq 1\%$ 。

2.1.5 移植复发后的治疗 JMML HSCT 后复发通常发生在移植 1 年内。出现以下任何一条考虑复发: ①具有 JMML 表现及混合嵌合 $>5\%$; ②骨髓原始细胞 $\geq 5\%$, 外周血原始细胞和髓系/红系前体细胞 $\geq 5\%$ (除外其他原因, 如移植后恢复期、严重感染及 GM-CSF 的作用等); ③细胞遗传学复发: 再次出现克隆性细胞遗传学异常; ④分子学复发: 再次出现获得性基因异常。移植后供-受体嵌合体监测是识别复发的有效手段。因移植抗白血病效应具有抗白血病作用, 若 HSCT 后出现混合嵌合状态或再次出现细胞遗传学/分子学异常时, 停用抗 GVHD 用药可减缓部分患儿的白血病细胞增殖, 停用 GVHD 预防用药后, 若患儿出现完全供者嵌合, 可采取观察等待策略。对于移植后复发的 JMML 患儿, 供者淋巴细胞输注效果有限。因而, 移植后复发的 JMML 患儿, 若复发前已停止免疫抑制治疗或复发后停止免疫抑制治疗仍持续恶化者应及时行二次 HSCT, 可使约 1/3 患儿再次获得缓解^[12]。

2.2 靶向治疗

多数 JMML 患儿存在 Ras/MAPK 信号通路相关的基因遗传学或表观遗传学异常。因此可能通过抑制 Ras 信号通路相关蛋白进行分子靶向治疗, 目前较受关注的药物有雷帕霉素、丝裂原细胞外信号调节激酶 (mitogen extracellular signal regulated kinases, MEK)、E21R、法尼基转移酶抑制剂及曲贝替定等。

2.2.1 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是

一种丝/苏氨酸蛋白激酶, 在 Ras 通路的信号传导中发挥重要作用, RAS 基因突变可使 PI3K/Akt/mTOR 信号通路过度激活, 导致幼稚细胞增殖^[23-25]。mTOR 抑制剂主要包括雷帕霉素、依维莫司、西罗莫司等, 其中雷帕霉素是 mTORC1 复合物的特异性抑制剂, 具有抗髓系肿瘤的作用。Upadhyay 等^[26]曾报道 1 例接受 5/6 无关供者 UCBT 的 JMML 女童, 移植 9 个月后复发且出现 III 度 GVHD, 应用初始剂量 0.01 mg/kg 的雷帕霉素后 GVHD 得到控制; 随访 77 个月, 患儿仍接受低剂量 (每日 0.14 mg/m²) 雷帕霉素维持, 其血液学呈缓解状态; 5 年后外周血供者 DNA 为 77%, 肝脾肿大消失。提示移植后复发的 JMML 患儿对 mTOR 抑制剂治疗反应较好。

2.2.2 MEK 抑制剂 JMML 发病过程中, Raf/MEK/ERK 通路和 JAK/STAT 通路的过度激活也发挥着重要的作用^[27-28]。MEK 抑制剂或 JAK 抑制剂可能成为 JMML 靶向治疗用药。PD0325901 (简称 901) 是一种高度选择性 MEK 抑制剂, 通过调节骨髓造血祖细胞来调控 Kras 及 NF1 突变小鼠的骨髓增殖, 迅速改善外周血细胞成分, 改善脾肿大, 提高生存率^[29-30]。对 NrasG12D/G12D 鼠系联合应用 MEK 抑制剂及 JAK 抑制剂, 可以抑制白血病细胞生长、改善造血干细胞功能, 使 NrasG12D/G12D 小鼠获得长期无病生存^[31]。美国儿童肿瘤协作组 (COG) 正在进行一项 II 期临床试验 (NCT03190915) 评价复发性或难治性 JMML 患儿对 MEK 抑制剂曲美替尼的反应^[8]。

2.2.3 GM-CSF 类似物 JMML 患儿 GM-CSF 受体和 RAS-RAF-MEK-ERK 信号传导通路的持续性激活, 可使体外造血祖细胞对 GM-CSF 高敏^[32]。基于 GM-CSF 第 1 个螺旋结构的 21 位残基在生物活性及其与受体结合方面的重要作用, 构建了一种 21 位点突变的 GM-CSF 类似物, 即 E21R。E21R 可竞争性拮抗 GM-CSF 的功能, 抑制 JMML 细胞生长, 且对 JMML 细胞凋亡的诱导呈剂量和时间依赖性。有研究^[33]报道 1 例二次 HSCT 后复发的 9 岁 JMML 男童, 予以 2 疗程 E21R 治疗 (每疗程 10 d, 每天 1 mg/kg, 皮下注射), 血液学和临床症状缓解达 60 d, 但患儿在第 3 疗程后出现耐药, 1 个月后死亡。提示 E21R 对 JMML 患儿有一定疗效, 最佳给药方案有待进一步研究。

2.2.4 法尼基转移酶抑制剂 FTIs 是一种靶向

Ras 家族及其下游信号通路的新型抗肿瘤药物，主要通过抑制法尼基蛋白转移酶阻止 Ras 蛋白的法尼基化、裂解及羧甲基化修饰，使其失去活性，从而抑制细胞生长、血管形成，导致细胞凋亡。替比法尼和洛那法尼是目前研究较多的两种 FTLs。Stieglitz 等^[34]报道的多中心双臂临床试验（AAML0122）对新诊断 JMML 患儿于 HSCT 前予以 FTLs（替比法尼）治疗，证实替比法尼可改善 CR 及部分缓解率，但出现血小板减少、贫血、中性粒细胞减少及腹泻等不良事件，且未能降低复发率或改善长期总体生存率。

2.2.5 曲贝替定 曲贝替定是一种海洋生物产生的天然产物的衍生物，结合在 DNA 小沟处，可起到抑制 DNA 修复、调控翻译、激活半胱天冬酶-8 依赖的细胞凋亡及增加肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体（TRAIL）的受体表达等作用；还可通过作用于肿瘤相关巨噬细胞影响肿瘤微环境^[35]。曲贝替定已作为成人实体瘤的二线治疗用药，近期发现其对 JMML、慢性粒单核细胞白血病、MDS/MPN 疾病有一定效果^[36]。

2.2.6 造血干细胞微环境与 CCL3 受体拮抗剂 有研究^[37]证实，PTPN11 突变促进小鼠 MPN 的产生和进展。间充质干/祖细胞和骨祖细胞的 PTPN11 突变可导致 CC 趋化因子 CCL3（巨噬细胞炎症蛋白 1- α ）过度产生，后者募集单核细胞，继而造血干细胞被白介素-1 β 及单核细胞产生的其他炎症因子过度活化，加速 MPN 进展^[37]。CCL3 受体拮抗剂可有效地逆转 PTPN11 突变骨髓微环境对 MPN 发展的促进作用。

此外，miRNA 是调控基因表达的微小非编码 RNA，在 JMML 患者中常被下调。有研究^[38]表明，JMML 患儿及 JMML 动物模型中均存在 miR-150-5p 下调。miR-150-5p 可直接抑制 STAT5b mRNA 的翻译。JMML 患儿 miR-150-5p 的缺失可增加 Stat5b 磷酸化及活化的可能性，导致造血祖细胞对 GM-CSF 敏感性提高。因而，恢复 miR-150-5p 及其他 miRNA（如 miR-183，miR19a，miR21 等）水平可能成为 JMML 新的治疗靶点^[39]。

2.3 去甲基化治疗

JMML 患儿中 DNA 的异常甲基化使得去甲

基化成为 JMML 潜在治疗靶点。5-氮杂胞苷是一种胞苷类似物，低剂量时可直接且不可逆地抑制 DNA 甲基化转移酶，主要作用于细胞周期 S 期^[40]。JMML 患儿对低剂量 5-氮杂胞苷可耐受，因此可做为 JMML 移植之前或移植失败后的过渡性治疗手段^[41]。EWOG-MDS 工作组^[42]回顾性分析应用低剂量 5-氮杂胞苷的 12 例 JMML 患儿，平均接受 5.5 周期（1~11 周期）治疗，HSCT 前用药的部分患儿获得移植前完全缓解：单体 7、PTPN11 或 KRAS 突变等细胞分子遗传学异常消失，而此前的移植前治疗均未能获得完全缓解。一项旨在评价新诊断 JMML 患儿在 HSCT 前接受 5-氮杂胞苷治疗的药代动力学、药效学、安全性和有效性的多中心 II 期临床试验正在进行（NCT02447666）。

2.4 非 HSCT 治疗的疗效评价

综合考虑 JMML 临床表现的高度异质性及治疗反应的差异，Niemeyer 等^[22]建议采用 6 项临床指标和 3 项基因指标（表 1）来评价 JMML 患儿对治疗的反应。

3 预后

JMML 总体预后较差，1/3 的患儿无论是否治疗均进展迅速、数月内死亡，但 1/3 的患儿不经治疗其生存期可达 2 年以上。尽管 Allo-HSCT 是目前唯一可能治愈 JMML 的方法，但移植后 5 年内复发率高达 50%^[7]。发病时年龄、HbF 值及血小板计数对 JMML 患儿的生存时间有预测价值^[2]。

4 总结

JMML 是一种罕见的儿童克隆性造血干细胞异常增殖性疾病，Ras 信号通路异常可能是其主要发病机制。JMML 治疗难度大，总体预后较差。目前 HSCT 是唯一可能治愈本病的方法，但复发率较高。HSCT 的时机、预处理方案和供体来源的选择等应根据患儿临床特征、治疗后反应等谨慎实施。随着 JMML 分子学机制的进一步研究，多种新型靶向药物可能改善 JMML 患儿预后。

表1 JMML 患儿治疗反应的评价

	完全缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	疾病进展 (PD)
临床指标			
白细胞 ($\times 10^9/L$)	3.0~15.0	比治疗前减少 $\geq 50\%$, 但仍 >15	增加 $\geq 50\%$ 且总数 ≥ 20
外周骨髓系、红系前体细胞及原始细胞 *	0~1%	较治疗前减少 $\geq 50\%$, 但仍 $\geq 2\%$	基础值 $<5\%$ 的, 增加 $\geq 50\%$, 且总数 $\geq 5\%$; 基础值 $\geq 5\%$ 的, 增加 $\geq 50\%$ 。
血小板 ($\times 10^9/L$)	≥ 100	若初始水平 ≥ 20 者, 净增长 ≥ 30 ; 起始水平 <20 者, 净增长 $\geq 100\%$ 且总数 >20 。	出现输血依赖; 或起始血小板 ≥ 30 者, 血小板减少 $\geq 50\%$ 。
骨髓原始细胞	$<5\%$	较治疗前减少 $\geq 50\%$, 但仍 $\geq 5\%$	基础值 $<5\%$ 的, 骨髓原始细胞增加 $\geq 50\%$ 且最终 $\geq 5\%$; 基础值 $\geq 5\%$ 的, 增加 $\geq 50\%$
脾脏肿大	无	缩小 50%	基础值肋缘下 <4 cm 的, 增大 $\geq 100\%$; 基础值 5~10 cm 的, 增大 $\geq 50\%$; 基础值 >10 cm 的, 增大 $>30\%$ 。
髓外浸润	无		髓外浸润加重或新浸润出现
其他指标			
细胞遗传学反应 **	正常核型		基因突变复发或出现新突变
分子学反应	无体细胞基因突变		复发或新出现 JMML 特异性体细胞基因突变
移植后嵌合状态	完全供者嵌合		自体细胞增加 50%, 总比例 $>5\%$

注: * 提示以外周血中有核细胞总数的百分比表示, 髓系前体细胞包括早幼粒、中幼粒和晚幼粒细胞。** 只有获得性突变可作为评价治疗反应或复发的指标, 胚系 NF-1、PTPN11 或 CBL 基因突变的患儿, 即使获得基因学完全缓解, 突变也一直存在。

[参 考 文 献]

- 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.
- Niemeyer CM, Arico M, Basso G, et al. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on myelodysplastic syndromes in childhood(EWOG-MDS)[J]. Blood, 1997, 89(10): 3534-3543.
- Stieglitz E, Mazar T, Olshen AB, et al. Genome-wide DNA methylation is predictive of outcome in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 2127.
- Stieglitz E, Taylor-Weiner AN, Chang TY, et al. The genomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Nat Genet, 2015, 47(11): 1326-1333.
- Stieglitz E, Troup CB, Gelston LC, et al. Subclonal mutations in SETBP1 confer a poor prognosis in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Blood, 2015, 125(3): 516-524.
- Stieglitz E, Mazar T, Olshen AB, et al. Genome-wide DNA methylation is predictive of outcome in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 2127.
- Locatelli F, Crotta A, Ruggeri A, et al. Analysis of risk factors influencing outcomes after cord blood transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: a EUROCORD, EBMT, EWOG-MDS, CIBMTR study[J]. Blood, 2013, 122(12): 2135-2141.
- Locatelli F, Algeri M, Merli P. Novel approaches to diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(2): 129-143.
- Yabe M, Ohtsuka Y, Watanabe K, et al. Transplantation for juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective study of 30 children treated with a regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan[J]. Int J Hematol, 2015, 101(2): 184-190.
- Olk-Batz C, Poetsch AR, Nöllke P, et al. Aberrant DNA methylation characterizes juvenile myelomonocytic leukemia with poor outcome[J]. Blood, 2011, 117(18): 4871-4880.
- Poetsch AR, Lipka DB, Witte T, et al. RASA4 is a target of DNA hypermethylation in resistant juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Epigenetics, 2014, 9(9): 1252-1260.
- Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Blood, 2015, 125(7): 1083-1090.
- Matsuda K, Yoshida N, Miura S, et al. Long-term hematological improvement after non-intensive or no chemotherapy in juvenile myelomonocytic leukaemia and poor correlation with adult myelodysplasia spliceosome-related mutations[J]. Br J Haematol, 2012, 157(5): 647-650.
- Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia(JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial[J]. Blood, 2005, 105(1): 410-419.
- Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy[J]. Blood, 2014, 123(1): 133-140.
- Tang X, Fang J, Yu J, et al. Clinical outcomes of unrelated cord blood transplantation in children with malignant and non-malignant diseases: Multicenter experience in China[J]. Pediatr Transplant, 2018, 22(1). doi: 10.1111/ptr.13090.
- Diaz MA, Pérez-Martínez A, Herrero B, et al. Prognostic factors

- and outcomes for pediatric patients receiving an haploidentical relative allogeneic transplant using CD3/CD19-depleted grafts[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(9): 1211-1216.
- [18] Lang P, Teltschik HM, Feuchtinger T, et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(5): 688-698.
- [19] Bartelink IH, van Reiji E, Gerhardt C, et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide based regimens in pediatric HSCT: maintaining efficacy with less toxicity[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 20(3): 345-353.
- [20] Yabe M, Sako M, Yabe H, et al. A conditioning regimen of busulfan, fludarabine, and melphalan for allogeneic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Pediatr Transplant*, 2008, 12(8): 862-867.
- [21] Peng ZY, Feng XQ, He YL, et al. Hypomethylation of decitabine improved outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2017, 130: 3232.
- [22] Niemeyer CM, Loh ML, Cseh A, et al. Criteria for evaluating response and outcome in clinical trials for children with juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(1): 17-22.
- [23] Niemeyer CM. RAS diseases in children[J]. *Haematologica*, 2014, 99(11): 1653-1662.
- [24] Liu W, Yu WM, Zhang J, et al. Inhibition of the Gab2/PI3K/mTOR signaling ameliorates myeloid malignancy caused by Ptpn11 (Shp2) gain-of-function mutations[J]. *Leukemia*, 2017, 31(6): 1415-1422.
- [25] Calvo KR, Price S, Braylan RC, et al. JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities[J]. *Blood*, 2015, 125(18): 2753-2758.
- [26] Upadhyay SY, De Oliveira SN, Moore TB. Use of rapamycin in a patient with juvenile myelomonocytic leukemia: A case report[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2017, 5(3): 2324709617728528.
- [27] Tasian SK, Casas JA, Posocco D, et al. Mutation-specific signaling profiles and kinase inhibitor sensitivities of juvenile myelomonocytic leukemia revealed by induced pluripotent stem cells[J]. *Leukemia*, 2018 Jun 8. doi: 10.1038/s41375-018-0169-y.
- [28] Loh ML, Tasian SK, Rabin KR, et al. A phase 1 dosing study of ruxolitinib in children with relapsed or refractory solid tumors, leukemias, or myeloproliferative neoplasms: A Children's Oncology Group phase 1 consortium study (ADVL1011)[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(10): 1717-1724.
- [29] Lyubynska N, Gorman MF, Lauchle JO, et al. A MEK inhibitor abrogates myeloproliferative disease in Kras mutant mice[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(76): 76ra27.
- [30] Chang T, Krisman K, Theobald EH, et al. Sustained MEK inhibition abrogates myeloproliferative disease in Nf1 mutant mice[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 404.
- [31] Kong GY, Wunderlich M, Yang D, et al. Combined MEK and JAK inhibition abrogates murine myeloproliferative neoplasm[J]. *Clin Invest*, 2014, 124(6): 2762-2773.
- [32] de Vries AC, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM. Molecular basis of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2010, 95(2): 179-182.
- [33] Bernard F, Thomas C, Emile JF, et al. Transient hematologic and clinical effect of E21R in a child with end-stage juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2002, 99(7): 2615-2616.
- [34] Stieglitz E, Ward AF, Gerbing RB, et al. Phase II/III trial of a pre-transplant farnesyl transferase inhibitor in juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(4): 629-636.
- [35] Germano G, Frapolli R, Belgiovine C, et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(2): 249-262.
- [36] Romano M, Della Porta MG, Galli A, et al. Antitumour activity of trabectedin in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(3): 335-343.
- [37] Dong L, Yu WM, Zheng H, et al. Leukaemogenic effects of Ptpn11 activating mutations in the stem cell microenvironment[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 304-308.
- [38] Leoncini PP, Bertaina A, Papaioannou D, et al. MicroRNA fingerprints in juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) identified miR-150-5p as a tumor suppressor and potential target for treatment[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 55395-55408.
- [39] Mulero-Navarro S, Sevilla A, Roman AC, et al. Myeloid dysregulation in a human induced pluripotent stem cell model of PTPN11-associated juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(3): 504-515.
- [40] Flotho C, Sommer S, Lübbert M. DNA-hypomethylating agents as epigenetic therapy before and after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51: 68-79.
- [41] Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, et al. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and posttransplantation outcome in patients with MDS[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(8): 1211-1218.
- [42] Cseh A, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of the EWOGMDS study group[J]. *Blood*, 2015, 125(14): 2311-2313.

(本文编辑: 俞燕)