

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.04.012

论著·临床研究

幼年型粒单核细胞白血病的临床及基因学研究

曾敏慧¹ 贺湘玲¹ 杨明华² 郑敏翠³ 万伍卿⁴ 邹润英¹ 陈可可¹

(1. 湖南省人民医院 / 湖南师范大学附属第一医院儿童医学中心血液肿瘤科, 湖南 长沙 410005;
2. 中南大学湘雅医院儿科, 湖南 长沙 410008; 3. 湖南省儿童医院血液内科, 湖南 长沙 410007;
4. 中南大学湘雅二医院儿科, 湖南 长沙 410011)

[摘要] **目的** 对幼年型粒单核细胞白血病(JMML)患儿进行临床及基因学特点分析,探讨基因型与预后的关系。**方法** 收集15例临床诊断JMML患儿的临床资料,采用二代测序方法进行JMML常见突变基因检测。**结果** 15例JMML患儿中男女比例为6.5:1,发病年龄为19(2~67)月,11例(73%)患儿为4岁以内发病,首发症状以腹胀、发热多见,所有患儿均有肝脾及浅表淋巴结肿大,外周血单核细胞均 $>1.0 \times 10^9/L$ 、外周血涂片幼稚细胞比例1%~7%、骨髓原始细胞+幼稚细胞均 $<20\%$ 、骨髓原始单核+幼稚单核细胞1%~10%。10例(67%)患儿的血红蛋白F(HbF)高于相应年龄正常值,最高62.5%。15例患儿均未见Ph染色体,其中1例存在7号染色体缺失。15例患儿BCR/ABL融合基因均阴性,5例(33%)检测到PTPN11基因突变,4例(27%)NF1基因突变,3例(20%)CBL基因突变,3例(20%)RAS基因突变。除1例行造血干细胞移植外,其余均未予规律化疗。15例JMML患儿的随访时间为18(1~48)个月,死亡8例(其中4例为PTPN11基因突变患儿,3例为NF1基因突变患儿,1例为RAS基因突变患儿),存活7例。存在PTPN11基因突变的患儿预后最差,病死率最高。CBL及NRAS基因突变的患儿预后相对较好。HbF水平与生存期呈负相关($r_s = -7.21, P = 0.002$)。**结论** JMML患儿基因突变类型与预后相关,存在PTPN11基因突变的预后最差,具有CBL及NRAS基因突变的患儿预后较好。
[中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 365-369]

[关键词] 幼年型粒单核细胞白血病; 基因突变; 预后; 儿童

Clinical and genetic analyses of juvenile myelomonocytic leukemia

ZENG Min-Hui, HE Xiang-Ling, YANG Ming-Hua, ZHENG Min-Cui, WAN Wu-Qing, ZOU Run-Ying, CHEN Ke-Ke. Department of Hematology and Oncology, Children's Medical Center, Hunan Provincial People's Hospital/First Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, China (He X-L, Email: hexiangl@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical and genetic features of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) and the association between genotype and prognosis. **Methods** The clinical data of 15 children who were diagnosed with JMML were collected. Next-generation sequencing was used to detect common gene mutations of JMML. **Results** The male/female ratio was 6.5:1, and the age of onset was 19 months (range 2-67 months). Of the 15 children, 11 (73%) experienced disease onset before the age of 4 years, with abdominal distension and pyrexia as initial symptoms. All children had hepatosplenomegaly and superficial lymphadenectasis, with a number of peripheral blood mononuclear cells of $>1.0 \times 10^9/L$ and a percentage of juvenile cells of 1%-7% in peripheral blood smear. The percentage of bone marrow blasts+juvenile cells was $<20\%$, and the percentage of monoblasts+promonocytes was 1%-10%. Of the 15 children, 10 (67%) had a higher level of hemoglobin F than the normal level at the corresponding age, with the highest level of 62.5%. All 15 children had the absence of Philadelphia chromosome, and one child had chromosome 7 deletion. All 15 children had a negative result of BCR/ABL fusion gene detection. PTPN11 gene mutation was found in 5 children (33%), NF1 mutation in 4 children (27%), CBL mutation in 3 children (20%), and RAS mutation in 3 children (20%). No children received regular chemotherapy, and one child underwent hematopoietic stem cell transplantation. The median follow-up time of 15 children was 18 months (range 1-48 months). Among the 15 children, 8 died (among

[收稿日期] 2018-10-17; **[接受日期]** 2019-02-05

[基金项目] 儿童实体肿瘤精准诊疗的基础与临床研究(2018SK21216); 湘财教指[2018]55号。

[作者简介] 曾敏慧,女,硕士,住院医师。

[通信作者] 贺湘玲,女,主任医师。Email: hexiangl@163.com。

whom 4 had PTPN11 gene mutation, 3 had NF1 mutation, and 1 had RAS mutation) and 7 survived. The children with PTPN11 mutation had the worst prognosis and the highest mortality rate, and those with CBL or NRAS mutation had a relatively good prognosis. The level of hemoglobin F was negatively correlated with survival time ($r_s=-7.21$, $P=0.002$).

Conclusions In children with JMML, the type of gene mutation is associated with prognosis. The children with PTPN11 mutation often have a poor prognosis, and those with CBL or NRAS mutation have a relatively good prognosis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(4): 365-369]

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

幼年型粒单核细胞白血病(juvenile myelomonocytic leukemia, JMML)是一种罕见的造血系统恶性疾病,以粒系及单核系异常增生及脏器浸润为主要特征,伴有红系及巨核系细胞发育异常,兼有骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)和骨髓增殖性疾病的特征^[1]。JMML在0~14岁儿童的发病率约为1.2/10⁶,占儿童白血病的2%~3%,60%在2岁以内发病,男性多于女性^[2]。JMML的发病机制为Ras信号通路中调控细胞增殖和凋亡的相关基因突变,导致髓样祖细胞对粒-巨噬细胞集落刺激因子高度敏感,从而激活Ras蛋白,活化的Ras-GTP结合Raf-1引发丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)蛋白激酶级联反应,最终激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、导致肿瘤发生^[3-6]。而根据Ras通路上游基因突变的发生位点,探索靶向药物进行基因调控,将是JMML重要的研究方向。本研究收集湖南省多中心的15例JMML病例,总结分析其临床及基因学特点,探讨基因型与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2014年1月至2018年1月期间湖南省人民医院、中南大学湘雅医院、湖南省儿童医院及中南大学湘雅二医院临床诊断的15例JMML患儿的临床资料,包括年龄、性别、重要症状体征,以及血常规、血红蛋白F(HbF)、外周血涂片、骨髓细胞学、染色体、BCR/ABL融合基因和治疗结局等。JMML诊断符合2016年WHO制定的JMML诊断标准^[7]。15例JMML患儿中男13例、女2例,男女比例为6.5:1。发病年龄为19(2~67)个月,11例(73%)患儿4岁以内发病。

最长随访至2018年5月30日,随访时间为18(1~48)个月。

1.2 二代测序检测 JMML 突变基因

所有病例均采集骨髓或外周血6~8 mL(EDTA抗凝),4℃保存,72 h内进行DNA提取。采用二代测序(Ion PGM测序仪进行)检测PTPN11、CBL、NF1、NRAS、KRAS基因。通过Coverage Analysis软件与Variant Caller插件进行基因序列比对及突变点的报出。

1.3 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据处理。计量资料用中位数及范围表示,计数资料用构成比(%)表示,年龄、HbF水平与生存时间的相关性选用Spearman相关性检验。 $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状特点

以腹胀、发热、出血、面色苍白为首发症状的分别为7例(47%)、5例(33%)、2例(13%)、1例(7%)。所有患儿均有肝脾肿大(重度脾肿大6例,占40%)和浅表淋巴结肿大(直径0.5~4 cm),4例(27%)患儿有皮肤出血点及红疹,2例(13%)患儿有牛奶咖啡斑。

2.2 实验室检查的特点

15例JMML患儿初诊时均有不同程度贫血:重度贫血1例(7%),中度贫血7例(47%),轻度贫血7例(47%)。初诊时白细胞升高发生率为93%(14/15)、血小板减少发生率67%(10/15)。白细胞计数为38.70(7.76~74.55)×10⁹/L(参考值:3.69~9.16×10⁹/L);血小板计数为30(8~229)×10⁹/L(参考值:101~320×10⁹/L)。15例患儿初诊时外周血单核细胞均>1.0×10⁹/L,单核细胞计数为6.54(1.31~23.96)×10⁹/L(参考值:0.16~1×10⁹/L)。

15例患儿外周血涂片幼稚细胞比例在1%~7%。所有患儿的骨髓细胞呈增生活跃至极度活跃,原始细胞+幼稚细胞比例均<20%,原始单

核+幼稚单核细胞的比例为1%~10%。

10例(67%)患儿的HbF高于相应年龄正常值,最高62.5%。

2.3 染色体核型及基因检测结果

15例患儿均为正常核型,均未见Ph染色体,其中1例为7号染色体缺失。

15例患儿BCR/ABL融合基因检测均阴性。检测到PTPN11或NF1或CBL或RAS基因突变,以PTPN11基因突变检出率最高(5例,33%),其次为NF1基因突变(4例,27%),CBL基因突变和RAS基因突变(各3例,均占20%)。病例5、6、

9、12、14检测到PTPN11基因突变,PTPN11基因突变的位点主要位于Exon 3、13。病例9经对症支持治疗后为求造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)复查基因时检测到ASXL1基因杂合移码突变。病例1、2、10检测到CBL基因突变,突变位点主要在Exon 8和经典剪切位点。病例3患儿检测到NF1和SETBP1基因突变,病例4、7、11检测到NF1基因突变,NF1基因突变位点位于在Exon 4、10、22、23、30。病例8检测到KRAS基因突变,病例13、15为NRAS基因突变,突变位点均发生在Exon 2。见表1。

表1 15例JMML患儿的基因突变情况及治疗结局

病例	突变基因	外显子/内含子	核苷酸/脱氧核苷酸改变	氨基酸改变	突变类型	生存期(月)	结局
1	CBL	Exon 8	c.1111T>C	Tyr371His	错义突变(纯合)	31	生存
2	CBL	IVS8-2	IVS8-2A>G	剪切位点	剪接位点突变(杂合)	31	生存
3	NF1	Exon 12b	c.1933A>G	Met645Val	错义突变(杂合)	12	死亡
4	NF1	Exon 4b	c.581T>C	Leu194Pro	错义突变(杂合)	11	生存
5	PTPN11	Exon 3	c.226G>A	Glu76Lys	错义突变(杂合)	1	死亡
6	PTPN11	Exon 13	c.1508G>T	Gly503Val	错义突变(杂合)	24	死亡
7	NF1	Exon 23	c.3916C>T	Arg1306X	无义突变(杂合)	39	死亡
8	KRAS	Exon 2	c.34G>T	G12C	错义突变(杂合)	22	死亡
9	PTPN11	Exon 3	c.226G>A	Glu76Lys	错义突变(杂合)	18	生存
10	CBL	Exon 8	c.1150T>C	C384R	错义突变(杂合)	19	生存
11	NF1	Exon 10b	c.1435G>T	Glu479Ter	无义突变(纯合)	7	死亡
12	PTPN11	Exon 13	c.1508G>C	Gly503Ala	错义突变(杂合)	7	死亡
13	NRAS	Exon 2	c.35G>T	Gly12Asp	错义突变(杂合)	10	生存
14	PTPN11	Exon 3	c.226G>A	E76K	错义突变(杂合)	2	死亡
15	NRAS	Exon 3	c.182A>C	Gln61Pro	错义突变(杂合)	48	生存

2.4 治疗结局及预后分析

随访时间18(1~48)个月。15例中死亡8例(病死率为53%),存活7例。见表1~2。

表2 基因突变类型与生存结局的关系 [例(%)]

突变基因	n	生存	死亡
PTPN11	5	1(20)	4(80)
CBL	3	3(100)	0
NF1	4	1(25)	3(75)
RAS	3	2(67)	1(33)

JMML诊断时年龄与生存期无相关性($r_s=-0.45$ 、 $P=0.089$)。HbF水平与生存期呈负相关($r_s=-7.21$ 、 $P=0.002$)。

5例存在PTPN11基因突变的患儿中4例死亡,其中1例于确诊后1个月死亡,该患儿予顺式维A酸(每日100 mg/m²)及巯嘌呤(每日50 mg/m²)化疗;其余3例仅予对症支持治疗;病例9确诊1个月后骨髓细胞学检查提示转变为急性髓系白血病(M5),按急性髓系白血病予以4轮化疗(FLAG+HAE+MidAC)后再予DNA甲基化转移酶

抑制剂(地西他滨每日20 mg/m²,连续5 d)桥接 HSCT 治疗,移植后1年仍存活、骨髓持续缓解。CBL 突变患儿3例,其中1例予羟基脲治疗,其余2例仅予对症支持治疗,随访至截止日期均存活,最长生存时间31个月,且其中1例血液学改善、肝脾明显缩小。4例存在 NF1 突变(2例存在牛奶咖啡斑,伴有1型神经纤维瘤表现)的患儿(均仅予对症支持治疗)中死亡3例,另1例随访至截止日期仍存活。RAS 突变的3例患儿(均未予化疗)中1例 KRAS 突变患儿确诊后22个月死亡,2例 NRAS 突变患儿尚存活,最长生存时间48个月。

3 讨论

近年来,儿童恶性肿瘤的发病率呈升高趋势,也是儿童最主要的死亡原因之一,仅次于儿童意外死亡^[8]。中国儿童恶性肿瘤发病率为6.9/10万,其中血液肿瘤发病率为5.68/10万^[9-10],而 JMML 发病率约为1.2/100万^[2]。本组资料统计近4年来湖南地区 JMML 共15例,估算其发病率约0.3/100万,低于文献报道,可能与本病诊断困难有关。分析15例 JMML 患儿临床资料,提示当患者尤其是婴幼儿出现发热及肝脾肿大,并有白细胞升高、外周血单核细胞 $>1 \times 10^9/L$ 及 HbF 升高,但骨髓原始+幼稚细胞 $<20\%$,在排除 MDS、溶血性贫血、噬血细胞综合征、Wiskott-Aldrich 综合征等疾病后,应考虑 JMML 可能,并尽快完善 PTPN11、CBL、NF1、NRAS 和 KRAS 突变基因检测以明确诊断。

杨文钰等^[11]分析了14例 JMML 患儿的临床特点,在8例患儿中检测到4种基因突变,并进行预后分析,但未检测到 CBL 基因突变。本研究多中心15例病例均检测到突变基因,通过分析其临床特点,部分实验室结果如 HbF 水平与预后的相关性,及5种基因型与预后的关系,为 JMML 的分层治疗及基因靶向治疗提供依据。90%的 JMML 患者中存在 PTPN11、CBL、NF1、NRAS、KRAS 基因突变^[12]。本研究检测到5例(33%) PTPN11 基因突变,4例(27%) NF1 基因突变,3例(20%) CBL 基因突变,2例(13%) NRAS 基因突变及1例(7%) KRAS 基因突变。PTPN11 编码 Src 同源2结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP-2),其分子内结构因存在相互抑制而失去催化活性,发生

基因突变时(突变点主要位于 Exon 3 和 13)自身抑制消除,从而促进 Ras 通路的过度活化^[13-14]。Tartaglia 等^[15]研究表明存在 PTPN11 基因突变的 JMML 患儿生存期短,转变为 AML 的风险高。本研究死亡的8例中4例具有 PTPN11 基因突变,与文献相符。

Sakaguchi 等^[16]报道 JMML 患儿可检测到 BMP4、CDKN2B、CALCA 和 RARB 基因的超甲基化,具有超甲基化的 JMML 患儿的5年总生存期较低。而 Locatelli 等^[2]发现具有 PTPN11 基因突变的病例多存在超甲基化,存在 CBL 基因突变的病例则没有或甲基化程度低,因此具有 PTPN11 基因突变的 JMML 患儿预后较差。本研究检测到 PTPN11 基因突变的5例患儿中4例死亡,CBL 基因突变的3例中无死亡者。因此,DNA 异常甲基化是 JMML 独立的预后不良因素之一,对于异常甲基化评分增高患者,DNA 甲基化转移酶抑制剂和新型分子靶向药物将是重要的治疗策略。对比早年国际报道^[17]的对 JMML 患者单独行 HSCT 50% 的治愈率而言,Flotho 等^[18]提出予以地西他滨+中等强度化疗桥接 HSCT,将提高其治愈率、降低复发率。因此, JMML 患儿完善 BMP4、CDKN2B、CALCA 和 RARB 基因的 DNA 甲基化检测,对于 DNA 甲基化转移酶抑制剂等靶向治疗的应用具有指导意义。

本研究存在 CBL 及 NRAS 基因突变的患儿均存活。多位学者^[19-22]报道具有 CBL 及 NRAS 基因突变的 JMML 患者进展相对缓慢或临床症状可自发改善。本研究在1例 NF1 基因突变的患儿中还检测到 SETBP1 基因突变,该患儿确诊12个月后死亡。Sakaguchi 等^[23]、Stieglitz 等^[24]发现约15%的 JMML 患儿继发 SETBP1 和 JAK3 基因突变,这两种继发体细胞突变与患儿的不良预后有关。

JMML 的治疗仍是世界一大难题,未接受 HSCT 患儿的中位生存间是10~12个月,HSCT 仍然是目前 JMML 唯一的根治方法,能够使超过50%的患者治愈^[17]。本研究行 HSCT 治疗的1例患儿确诊后18个月仍存活。随着 JMML 分子遗传学及表观遗传学研究的深入,靶向治疗也日益受到关注。有研究^[18,25]将 DNA 甲基化转移酶抑制剂用于 JMML 患儿治疗取得了理想效果。Ras 信号通路也可能作为 JMML 治疗的靶点。有研究表明雷帕霉素^[26]通过抑制 Ser/Thr 蛋白激酶从而阻

止 Ras 信号通路过度活化, 曲贝替定^[27]通过下调 RhoGTP 酶从而发挥抑制肿瘤的作用, 该类新型靶向药物均对 JMML 有一定效果, MEK 抑制剂对 JMML 疗效的 II 期临床试验^[28]也正在进行。

综上所述, JMML 的自然预后不良, 患儿预后与基因突变类型相关, JMML 患儿根据临床特点及分子遗传学特征进行分层诊治, 对于存在 PTPN11、KRAS、NF1 基因突变的高危患儿尽早进行去甲基化治疗桥接 HSCT 可望改善预后。

[参 考 文 献]

- [1] Yoshimi A, Kojima S, Hirano N. Juvenile myelomonocytic leukemia: epidemiology, etiopathogenesis, diagnosis, and management considerations[J]. *Paediatric Drugs*, 2010, 12(1): 11-21.
- [2] Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(7): 1083-1090.
- [3] Lachenaud J, Strullu M, Baruchel A, et al. Juvenile myelomonocytic leukemias[J]. *Bull Cancer*, 2014, 101(3): 302-313.
- [4] Maertens O, Cichowski K. An expanding role for RAS GTPase activating proteins (RAS GAPs) in cancer[J]. *Adv Biol Regul*, 2014, 55: 1-14.
- [5] Lipka DB, Witte T, Toth R, et al. RAS-pathway mutation patterns define epigenetic subclasses in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2126.
- [6] Loh ML. Recent advances in the pathogenesis and treatment of juvenile myelomonocytic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2011, 152(6): 677-687.
- [7] 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.
- [8] 梁迪, 张亚琛, 李道娟, 等. 河北省儿童恶性肿瘤发病与死亡现状及趋势分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(3): 198-202.
- [9] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(1): 1-14.
- [10] 周艳玲, 安嘉璐, 田玲. 我国儿童恶性肿瘤的流行病学分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(7): 649-654.
- [11] 杨文珏, 陈晓娟, 王书春, 等. 儿童幼年型粒单核细胞白血病突变基因型与临床特征分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2015, 17(1): 1-5.
- [12] 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.
- [13] Loh ML, Vattikuti S, Schubert S, et al. Mutations in PTPN11 implicate the SHP-2 phosphatase in leukemogenesis[J]. *Blood*, 2004, 103(6): 2325-2331.
- [14] Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(4): 465-468.
- [15] Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, et al. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Nat Genet*, 2003, 34(2): 148-150.
- [16] Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, et al. Aberrant DNA methylation is associated with a poor outcome in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145394.
- [17] Locatelli F, Nölke 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.
- [18] 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(8): 68-79.
- [19] Niemeyer CM, Kang MW, Shin DH, et al. Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(9): 794-800.
- [20] Doiaki S, Muramatsu H, Shimada A, et al. Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(7): 1485-1488.
- [21] Caye A, Strullu M, Guidez F, et al. Juvenile myelomonocytic leukemia displays mutations in components of the RAS pathway and the PRC2 network[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(11): 1334-1340.
- [22] Stieglitz E, Taylor-Weiner AN, Chang TY, et al. The genomic landscape of juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(11): 1326-1333.
- [23] Sakaguchi H, Okuno Y, Muramatsu H, et al. Exome sequencing identifies secondary mutations of SETBP1 and JAK3 in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(8): 937-941.
- [24] 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.
- [25] 林宇辰, 彭智勇, 杨秀玲, 等. 幼年型粒单核细胞白血病的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2017, 40(5): 418-421.
- [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] 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.
- [28] 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.

(本文编辑: 俞燕)