

• 病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.029

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240102.1458.012\(2024-01-03\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240102.1458.012(2024-01-03))

自体造血干细胞移植治疗伴 TP53 突变的 SHH 亚型 儿童髓母细胞瘤 2 例并文献复习*

林毅漳¹, 彭翠翠¹, 耿明英², 李禄生³, 摄渊婷¹, 王 湘¹, 曾东风^{1△}

(1. 陆军军医大学大坪医院血液内科, 重庆 400042; 2. 陆军军医大学大坪医院肿瘤科, 重庆 400042;
3. 重庆医科大学附属儿童医院神经外科, 重庆 400014)

[关键词] 髓母细胞瘤; 自体干细胞移植; 放射治疗; 化学治疗; 儿童

[中图法分类号] R739.41 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2024)02-0313-05

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)属于小脑胚胎性肿瘤之一,是儿童发病率最高的一种恶性中枢神经系统肿瘤,约占所有儿童中枢神经系统肿瘤的20%^[1]。目前 MB 的标准治疗是手术后联合全脑全脊髓放疗和辅助全身化疗,标危组 MB 患者经过规范治疗 5 年无事件生存(event-free survival, EFS)率为 70%~80%,但高危组患者 5 年 EFS 率仅为 40%~50%,约半数高危患者在 5 年内复发,且上述患者一旦复发,长期生存率小于 20%。因此,探索适合高危 MB 患者的治疗模式,是提高 MB 患者总体生存率的重要方向。

自体造血干细胞移植技术是一种造血干细胞支持下的大剂量化疗技术,其能有效地清除肿瘤残留,提高综合治疗效果。自 20 世纪 90 年代开始,陆续有研究报道自体造血干细胞移植联合放化疗有助于改善 MB 患者预后^[2-3],但是关于极高危 TP53 突变 SHH 亚型儿童 MB 自体造血干细胞移植治疗的相关研究和报道有限。现将本中心 2 例放化疗序贯自体造血干细胞移植治疗 TP53 突变 SHH 亚型儿童 MB 病例报道如下,并结合相关进展进行文献复习总结。

1 病例资料

1.1 病例基本资料和诊断

病例 1,女性,14 岁。2017 年 3 月外院头颅磁共振成像(MRI)提示第四脑室占位,行右侧小脑半球肿瘤切除术,术后病理提示 MB。2017 年 4 月至 2018 年 1 月行 11 个周期化疗,化疗方案为甲氨蝶呤+长春新碱+环磷酰胺与顺铂+依托泊苷。2018 年 1 月 22 日,复查头颅 MRI,提示右侧小脑半球新发肿块影,考虑肿瘤复发。行右侧小脑半球肿瘤切除术,术后病理提示:MB(世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类 IV 级),灶性间变。基因检测提示:TP53 错义突变,

分子亚型为 SHH 型。诊断:SHH 型 MB,复发,TP53 突变型,分组为极高危组。2018 年 2 月至 2019 年 4 月行多次化疗和放疗后达到缓解。2019 年 10 月,患者再次因头痛到外院就诊。复查头颅 MRI 提示小脑占位,考虑肿瘤二次复发。

病例 2,女性,9 岁。2021 年 5 月外院 CT 提示脑积水、颅内占位,行神经导航下显微镜下枕骨大孔区肿瘤切除术,术后病理提示:SHH 型 MB。基因检测共检测到 19 个基因的 33 个基因变异,包括 PTCH1、SMO、SUFU 和 TP53 等突变,是 SHH 信号通路的特异调节因子,诊断:SHH 型 MB,TP53 突变型,分组为极高危组。术后 1 个月行全脑及全脊髓放疗。2021 年 9—11 月以司莫司汀+长春新碱+顺铂方案化疗 2 个疗程。

两例患者经术前充分评估,无明显移植禁忌,转入陆军特色医学中心血液内科行自体干细胞移植。本研究经陆军特色医学中心伦理委员会批准[医研伦审(2021)第 41 号]。

1.2 移植前放化疗方案和干细胞动员

病例 1 于 2019 年 10 月至 2020 年 3 月行小脑放疗,总剂量(DT):23.0 Gy/10 f,全中枢放疗 DT:9.0 Gy/5 f,同时辅以替莫唑胺+长春新碱方案同步联合化疗。2020 年 4 月予以异环磷酰胺+依托泊苷方案动员干细胞,共采集单个核细胞 7.8×10^8 /kg, CD34⁺ 细胞 16.45×10^6 /kg。移植前正电子发射计算机断层显像(PET/CT)、头颅及全脊柱增强 MRI 检查未见肿瘤征象。

病例 2 于 2021 年 6—8 月行全脑全脊髓放疗,2021 年 9—11 月以司莫司汀+长春新碱+顺铂方案化疗 2 个疗程。2021 年 11 月以异环磷酰胺+依托泊苷方案动员干细胞后,因粒细胞缺乏伴感染,放弃采

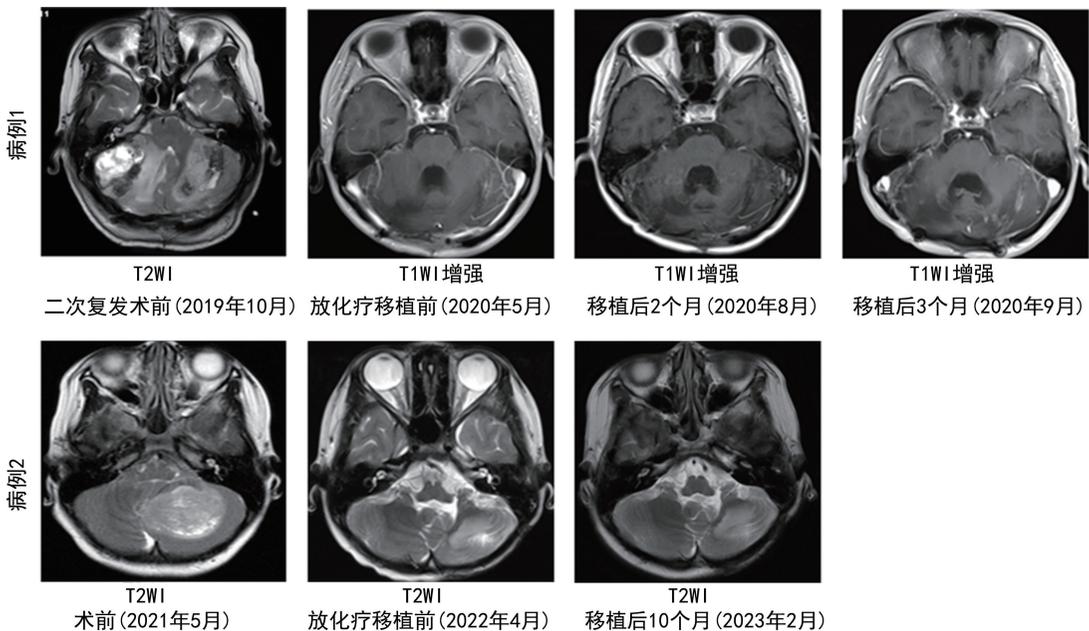
集干细胞。于 2021 年 12 月再次予异环磷酰胺+依托泊苷方案动员干细胞,采集自体外周血干细胞单个核细胞 $10.29 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞 $11.53 \times 10^6/\text{kg}$ 。采集结束后,再次以司莫司汀+长春新碱+顺铂方案化疗 2 个疗程。移植前行头颅 MRI、全脊柱 MRI 检查未见肿瘤征象。

1.3 移植过程和并发症防治

两例患者预处理方案均采用 CTE 方案,具体为:卡铂 $[500 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3 \text{ d}, -8 \sim -6 \text{ d}]$ + 塞替派 $[300 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3 \text{ d}, -5 \sim -3 \text{ d}]$ + 依托泊苷 $[250 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3 \text{ d}, -5 \sim -3 \text{ d}]$ 。于预处理结束后 48 h 回输自体造血干细胞。预处理期间,予大量水化、碱化,每日监测出入量,适当促进排尿。予盐酸托烷司琼氯化钠止吐,还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁保护脏器功能,艾司奥美拉唑抑制胃酸,熊去氧胆酸预防肝静脉闭塞症,复方氯己定含漱液保护口腔黏膜。予阿昔洛韦预防病毒感染。针对血培养的特定病原菌及药敏试验,予联合抗感染治疗。

1.4 治疗结果

病例 1,移植后 10 d 白细胞、13 d 血小板植入。移植后 82 d(2020 年 8 月 31 日)复查头颅 MRI 检查提示未见明显病灶。移植后 104 d 因左眼闭合不全、口角右斜来院就诊,复查头颅及全脊柱增强 MRI 提示双侧小脑半球多发强化影,颈 4、5,腰 2、5 及骶 1 椎体水平椎管内多发结节状异常信号,考虑 MB 复发,伴肿瘤脑脊液播散可能。疗效评价:进展。后患者继续予以替莫唑胺、依托泊苷等药物治疗,移植后 188 d(2020 年 12 月 15 日)患者出现吞咽困难伴进食呛咳,复查头颅及全脊柱 MRI 提示:桥脑池结节增大,椎管内病灶较前明显增大。遂放弃治疗出院。病例 2,移植后 12 d 白细胞、16 d 血小板植入。移植后第 4、10 个月多次行头颅及全脊柱 MRI 检查均提示未见肿瘤征象,目前持续随访中。两例患者治疗随访影像见图 1。两例患者均未发生肝静脉闭塞症、严重肝肾功能不全、心肌损伤、严重出血等并发症。两例患者均出现 I~II 度口腔黏膜溃疡、腹泻等副反应,予以加强口腔护理、调节肠道菌群、止泻等治疗后缓解。



T1WI: T1 加权成像; T2WI: T2 加权成像。

图 1 两例 MB 患者不同治疗阶段 MRI 随访影像

2 讨论

MB 是儿童最常见的恶性肿瘤之一,世界卫生组织关于中枢神经系统肿瘤分类中将其归为 IV 级的胚胎性肿瘤。由于 MB 在临床病理上的异质性,使其治疗方式的选择和疗效差异巨大。近年来,随着基因组学、表观遗传学、蛋白质组学等学科及技术的发展,对 MB 的认识不再局限于组织病理形态方面,开始进入到分子水平,特别是 DNA 甲基化图谱的出现,衍生出

了更能反映 MB 肿瘤异质性的分子亚型及相关亚组^[4-6],提供了更加精准的治疗策略^[7-8]。2021 年世界卫生组织第 5 版中枢神经系统肿瘤分类,将 MB 分为 3 个分子亚型:WNT-激活型、SHH-激活型(含 SHH-激活型 TP53 野生型及 SHH-激活型 TP53 突变型)、非 WNT/非 SHH 型(含 Group 3 型、Group 4 型)^[9]。结合分子亚型及不同预后,将 MB 进一步细分为低危组、标危组、高危组、极高危组^[6]。SHH-MB 约占所

有 MB 患者的 30%，其发病机制与 SHH 通路密切相关，发病年龄呈两极分布（以 <3 岁或 >16 岁为主），性别比例上以男性发病略多，5 年总体生存率约 70%。在 SHH 通路上，常见的基因突变包括 PTCH1 和 SUFU 的失活突变或缺失、SMO 的激活突变、GLI1 或 GLI2 和 MYCN 的扩增，上述突变激活 SHH 通路，促进肿瘤增殖^[10-11]。TP53 基因是 SHH-MB 的重要致病基因，包括野生型、突变型两种形态，二者间发病年龄、预后的差异明显。TP53 野生型在成人和幼儿中多见，5 年生存率达 80%。TP53 突变型在年龄稍大的儿童中多见，常伴随 GLI2 和/或 MYCN 基因的扩增^[12-13]，5 年生存率约 40%^[14]，已纳入极高危组。本研究两例患儿均为 SHH 型 MB TP53 突变。病例 2 手术切除肿瘤标本基因检测共检出 3 个 TP53 基因变异：TP53-p. Arg175His（变异频率 49.7%）、TP53-p. Arg196Ter（变异频率 45.5%）及 TP53-p. Asp259Gly（变异频率 49.0%）。TP53-p. Arg175His 可减少 p53 靶标的激活并干扰野生型 p53 的激活，抑制细胞凋亡，降低基因组稳定性，促进肿瘤发生^[15]。而 TP53-p. Arg196Ter 突变可明显影响 DNA 的激活及转录结合^[16]。目前已有针对 TP53 突变靶向药物的多项相关临床研究正在开展中，包括 MK-1775、ALT-801 等^[17-18]。

MB 目前主要的治疗模式是手术切除后联合放疗治疗，且治疗方式根据患者年龄进行了显著区分。对于超过 3 岁的患儿采用多模式治疗方法，包括最大限度的安全手术切除、颅脊髓放疗及肿瘤床加强放疗、辅助化疗^[19]。而小于 3 岁的患儿，手术切除后进行术后化疗并根据危险分层，不放疗或推迟至 3 岁后放疗或化疗后行局部瘤床放疗。国外有研究统计，治疗后标危组 MB 的 5 年总体生存(OS)率维持在 75%左右^[20-21]。国内一项纳入 115 例儿童 MB 的临床研究提示，低危组 3~5 年 OS 率明显高于高危组(85.5% vs. 67.7%， $P < 0.05$)，与国外相当，且低危组 3~5 年 EFS 率明显高于高危组(76.8% vs. 47.3%， $P < 0.05$)^[22]。对于高危难治 MB 患儿，通过大剂量化疗药物可一定程度上改善不良预后结局，但大剂量化疗药物带来的骨髓造血功能抑制等毒副作用亟待解决。同时，针对婴幼儿 MB 患者，其大脑尚未发育成熟，放疗会带来后续的神认知功能损害、内分泌功能障碍、耳毒性、生长发育迟缓等不良反应，严重影响患儿的生活质量^[23-24]。这些都亟待新的治疗策略去改善。通过自体造血干细胞移植，便可以在保证大剂量化疗同时，恢复骨髓造血功能。作者分析总结了既往相关文献中大剂量化疗联合自体干细胞移植治疗高危 MB 患者的临床研究，证实经手术切除

后采用该治疗方案有助于改善患者预后，同时减少或避免放疗^[25-26]。

本组两例患儿分子病理诊断均为伴 TP53 突变的 SHH 亚型 MB，属于极高危组患者，进行自体造血干细胞移植是减少其复发及延长生存期的重要手段。两例患者移植过程中未出现严重的移植相关并发症，且均在 2 周左右实现造血重建，术后早期评估原发病均完全缓解，提示自体造血干细胞移植在本组两例患者治疗过程中安全有效。病例 1 在经过手术后标准放疗化疗治疗后复发 2 次，后经再次手术切除、放疗后进行自体造血干细胞移植。患者自体造血干细胞移植术后短期评估完全缓解，但仍在术后 3 个月出现进展。GAJJAR 等^[27]报道的 SJMB-03 自体造血干细胞移植研究中，将 MB 分子亚型计入临床研究，结果发现高危组患者中 SHH 亚型移植后无进展生存期明显差于其他亚型。针对本例患者，考虑短期复发可能与 2 个因素相关：(1) 多次复发导致的多药耐药；(2) TP53 突变的 SHH 亚型的不良预后因素。病例 2 在放疗后一线接受自体外周血造血干细胞移植治疗，目前随访 1 年复查评估仍持续完全缓解，提示放疗序贯自体造血干细胞移植对伴 TP53 突变的 SHH 亚型 MB 具有确切的疗效。

综合分析本组两例 MB 患儿，结合文献复习，总结如下：(1) 对于病理明确诊断为 MB 的患者，需进一步完善相关基因检测，完善 MB 分子亚组分型，明确相关突变基因情况，为后续复发难治提供靶向诊疗依据；(2) 针对伴 TP53 突变的高危 SHH 亚型 MB 患者，早期一线自体造血干细胞移植强化巩固治疗可能优于复发后的二线移植治疗，有待后续较大样本前瞻性研究以评估论证；(3) 针对复发难治 SHH 亚型患者，除了序贯自体造血干细胞移植，可能需要考虑针对突变基因及其相关信号通路的分子靶向治疗；(4) 鉴于 MB 肿瘤恶性程度高，移植术后严格按照诊疗指南进行头颅及全脊柱 MRI 复查随访是必要的。放疗联合自体造血干细胞移植对伴 TP53 突变的 SHH 亚型极高危 MB 患者具有一定的治疗效果，其治疗时机和应用价值有待后续进一步研究。

参考文献

- [1] WHITE C L, JAYASEKARA W S N, PICARD D, et al. A sexually dimorphic role for STAT3 in sonic hedgehog medulloblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1702.
- [2] MATTHAY K K, REYNOLDS C P, SEEGER R C, et al. Long-term results for children with

- high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid; a children's oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(7):1007-1013.
- [3] GAJJAR A, CHINTAGUMPALA M, ASHLEY D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(10):813-820.
- [4] HOVESTADT V, AYRAULT O, SWARTLING F J, et al. Medulloblastomics revisited; biological and clinical insights from thousands of patients[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1):42-56.
- [5] ORR B A. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma[J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(3):664-678.
- [6] RAMASWAMY V, REMKE M, BOUFFET E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era; the current consensus[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6):821-831.
- [7] MENYHÁRT O, GYÓRFFY B. Molecular stratifications, biomarker candidates and new therapeutic options in current medulloblastoma treatment approaches [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(1):211-233.
- [8] COONEY T, LINDSAY H, LEARY S, et al. Current studies and future directions for medulloblastoma; a review from the pacific pediatric neuro-oncology consortium (PNOC) disease working group[J]. *Neoplasia*, 2023, 35:100861.
- [9] LOUIS D N, PERR A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system; a summary[J]. 2021, 23(8):1231-1251.
- [10] NORTHCOTT P A, ROBINSON G W, KRATZ C P, et al. Medulloblastoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):11.
- [11] GARCIA-LOPEZ J, KUMAR R, SMITH K S, et al. Deconstructing sonic hedgehog medulloblastoma: molecular subtypes, drivers, and beyond[J]. *Trends Genet*, 2021, 37(3):235-250.
- [12] RAUSCH T, JONES D T, ZAPATKA M, et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations[J]. *Cell*, 2012, 148(1/2):59-71.
- [13] KOOL M, JONES D T, JÄGER N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(3):393-405.
- [14] ZHUKOVA N, RAMASWAMY V, REMKE M, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(23):2927-2935.
- [15] LIU D P, SONG H, XU Y. A common gain of function of p53 cancer mutants in inducing genetic instability [J]. *Oncogene*, 2010, 29(7):949-956.
- [16] MALCIKOVA J, TICHY B, DAMBORSKY J, et al. Analysis of the DNA-binding activity of p53 mutants using functional protein microarrays and its relationship to transcriptional activation[J]. *Biol Chem*, 2010, 391(2/3):197-205.
- [17] FISHMAN M N, THOMPSON J A, PENNOCK G K, et al. Phase I trial of ALT-801, an interleukin-2/T-cell receptor fusion protein targeting p53 (aa264-272)/HLA-A*0201 complex, in patients with advanced malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(24):7765-7775.
- [18] LEIJEN S, VAN GEEL R M, SONKE G S, et al. Phase II study of WEE1 inhibitor AZD1775 plus carboplatin in patients with TP53-mutated ovarian cancer refractory or resistant to first-line therapy within 3 months[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(36):4354-4361.
- [19] MASSIMINO M, BIASSONI V, GANDOLA L, et al. Childhood medulloblastoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 105:35-51.
- [20] GOTTARDO N G, HANSFORD J R, MCGLADE J P, et al. Medulloblastoma Down Under 2013; a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(2):189-201.
- [21] GERBER N U, MYNAREK M, VON HOFF K, et al. Recent developments and current concepts in medulloblastoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(3):356-365.

- [22] 龚小军,武万水,杜淑旭,等. 115 例儿童髓母细胞瘤综合治疗及疗效分析[J]. 中华小儿外科杂志,2017,38(10):757-762.
- [23] MAIER H, DALIANIS T, KOSTOPOULOU O N. New approaches in targeted therapy for medulloblastoma in children [J]. Anticancer Res,2021,41(4):1715-1726.
- [24] PACKER R J, ZHOU T, HOLMES E, et al. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961[J]. Neuro Oncol, 2013,15(1):97-103.
- [25] YAMASAKI K, OKADA K, SOEJIMA T, et al. Strategy to minimize radiation burden in infants and high-risk medulloblastoma using intrathecal methotrexate and high-dose chemo-

therapy: a prospective registry study in Japan [J]. Pediatr Blood Cancer,2020,67(1):e28012.

- [26] DHALL G, O'NEIL S H, JI L, et al. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on "Head Start" III: a multi-institutional, prospective clinical trial [J]. Neuro Oncol, 2020, 22 (12):1862-1872.
- [27] GAJJAR A, ROBINSON G W, SMITH K S, et al. Outcomes by clinical and molecular features in children with medulloblastoma treated with risk-adapted therapy: results of an international phase III trial (SJMB03)[J]. J Clin Oncol,2021,39(7):822-835.

(收稿日期:2023-05-18 修回日期:2023-07-22)

(编辑:冯甜)

• 病例报道 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20231227.1532.002\(2023-12-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20231227.1532.002(2023-12-28))

巨大垂体瘤术后并发肝门静脉积气 1 例并文献复习*

袁国艳¹,张作洪¹,任铭新^{2△}

(1. 香港大学深圳医院神经外科,广东深圳 518000;2. 南方科技大学医学院,广东深圳 518055)

[关键词] 门静脉积气;巨大垂体瘤;垂体腺瘤切除术;肠积气

[中图分类号] R736.4 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2024)02-0317-04

肝门静脉积气 (hepatic portal venous gas, HPVG) 表现为肝门静脉气体聚集,常伴随其他多种病因,临床上常见伴随肠管缺血坏死、肠道梗阻、腹部外伤等^[1-2]。目前的研究表明 HPVG 的病因可能与炎症和血管损伤密切相关,肠道血流动力学紊乱和不同感染类型的合并症是导致患者死亡的重要因素^[3]。HPVG 临床较少见,近年来文献多为个案报道,因其死亡率高,进展快,预后差^[4-5]。近期香港大学深圳医院收治了 1 例巨大垂体瘤合并 HPVG 的患者,现报道如下。

1 临床资料

患者,男,45 岁,以“左眼视力进行性下降 1 月”为主诉 2022 年 1 月 6 日入院,既往 6 年前曾因右眼视力下降在外院诊断垂体大腺瘤,2016 年 3 月在全身麻醉下行经鼻蝶鞍区病变部分切除,术后腺垂体功能减退

并右眼失明,长期激素替代治疗,肿瘤病理提示为垂体腺瘤,患者未正规门诊复诊。

入院查体:体重 118 kg,身高 173 cm,右眼失明无光感,左眼强光可有光感,无法检测视力及视野情况,内分泌评估提示腺垂体功能低下(肾上腺轴、性腺轴、甲状腺轴,中枢性尿崩),2021 年 12 月 29 日垂体影像检查提示(图 1A、B、C):垂体腺瘤合并囊性变,病变大小约 53 mm×39 mm×20 mm。2022 年 1 月 7 日在全身麻醉下行“经额底纵裂入路垂体瘤切除术”,术后患者神志清楚,左眼视力明显改善,1 m 内有指数,给予激素、预防感染、控制中枢性尿崩等对症治疗。

术后 1 周患者在吃不洁食物后,出现间断腹泻、腹胀,低热,实验室检查提示:白细胞 $15.04 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 70%、C 反应蛋白 17.67 mg/L、血