

# 积极开展髓母细胞瘤分子分型的研究

甄丽英

鄂尔多斯市东胜区人民医院 内蒙古 鄂尔多斯 017000

**摘要:** 髓母细胞瘤是一种体细胞神经系统上皮细胞恶性肿瘤(世界卫生组织四级)。依据激活数据信号通路的差异, MDBs可以分为四种分子亚型, 依据体细胞通路的刺激或基因的变化而取名。不一样分子亚型的临床症状、临床医学特征和愈后存有显著性差异。分子分型彻底改变了MDB的危险性分层次。现阶段急需解决创建根据分子特征的风险分类, 制订个体化治疗对策。四种 MDB 分子亚型具备不一样的由来、人体解剖学多见于部位、群体遍布及其愈后与治疗挑选。

**关键词:** 髓母细胞; 瘤分子分型; 研究分析

## 引言

髓母细胞瘤的差异分子亚型在分子细胞生物学、临床医学治疗和存活率层面具有显著差别。融合分子分型、临床表现、病理学分型等。精确评定髓母细胞瘤风险能有效降低过多治疗或治疗严重不足的问题。伴随着分子生物学、表观遗传、转录组学、蛋白等组学研究思路的持续交叉式结合, 髓母细胞瘤的分子亚型将愈来愈健全, 精准的分子分型也为提升个体化治疗对策给予新理念。现阶段髓母细胞瘤未有标准化的靶向治疗治疗方式, 但为了保证髓母细胞瘤病人的存活率和生活品质, 减少复发性, 根据不同分子亚型的靶向治疗治疗的临床试验已经逐渐开展。

### 1 髓母细胞瘤的早期研究及治疗

髓母细胞瘤于1925年第一次提出。科研人员发觉, 接纳手术治疗切除髓母细胞瘤的患者比接纳穿刺活检的患者生存时间比较长, 但患者的手术后及时致死率超出30%。1953年, 脑部放射性被引进做为髓母细胞瘤手术治疗切除后临床治疗。虽然能显著提升髓母细胞瘤患者的存活率, 但也会造成认知功能障碍、原发性生长发育迟缓、激素紊乱和原发性放射性引起肿瘤。1970年将辅助化疗引进髓母细胞瘤手术和放化疗中, 患者的生活品质大大提高。现阶段, 手术治疗切除融合手术后放疗化疗已经成为髓母细胞瘤患者的要求治疗方式, 在其中手术治疗切除是预防的重要环节, 恶性肿瘤切除水平对患者愈后具有重要危害。彻底切除是髓母细胞瘤较理想治疗办法, 但彻底切除也有可能损害正常的脑部, 造成语言表达、认知呼吸功能损伤。一项临床医学回顾性分析表明, 除G4髓母细胞瘤外, WNT、SHH或G3髓母细胞瘤患者的愈后无显著性差异。

手术后放疗一般于手术后4~5个星期内开始, 由于

手术之后3个星期内开始放疗的髓母细胞瘤患者5年存活率减少, 提醒手术后放疗需在充足的手术后痊愈期限内开展。但是, 放射治疗可引起髓母细胞瘤幼儿的英语听力、内分泌失调、神经系统认知能力、心血管、肺和消化道的毒性危害。反质子放射治疗新技术应用能够减少放射治疗所引起的毒性损害, 做到与基本放射治疗类似生存与发展结论, 因而将会成为少年儿童髓母细胞瘤的常规治疗计划方案<sup>[1]</sup>。放疗后联合化疗可以提高髓母细胞瘤患者的存活率, 降低放疗有关不良反应。针对3岁以下髓母细胞瘤少年儿童, 加强化疗一般是唯一可以用治疗办法。髓母细胞瘤的化疗药物多见体细胞毒性药品, 可影响DNA生成或拷贝, 危害细胞的增殖。

### 2 髓母细胞瘤分子分型

依据病理组织学和临床医学放射学风险分类, 治疗计划可能造成难以预测的发作与治疗不成功。细胞遗传学研究发觉MDB有着不同的分子亚群。依据激活的转录因子不一样, 依据2016年世界卫生组织中枢系统归类将MDB分成4个亚组: WNT激活型、SHH型(SHH激活和TP53突变、SHH激活和TP53突变型)、非WNT/非SHH组3和4。这种亚型具备明显的多样性, 具备不同类型的分子生物学、临床医学和生物学特征。依据MDB的分子风险分层, 为孩子们制订精准医疗的分层治疗方案<sup>[2]</sup>, 针对存活减少发作起着至关重要的作用。同一病理类型的MDB有着不同的遗传背景, 很有可能有着不同的愈后。MDBs的分子分型很有可能推动一个新的靶向药物治疗。

### 3 髓母细胞瘤分子分型的特点

#### 3.1 WNT种类

髓母细胞瘤WNT型髓母细胞瘤始于试管胚胎唇祖细胞, 因WNT信号通路在这一亚群的发病中起着至关重要的作用而出名。这类髓母细胞瘤患病率最少, 约为全部

髓母细胞瘤病案的11%。青少年儿童易患，婴儿罕见。性别比例大约为1: 1。在病理学方面，绝大部分为经典型性，极少数为LC/A型。这类在大多数亚型中愈后最好是，极少有迁移。16周岁以下髓母细胞瘤病人5年存活率达95%之上，可能和该种类欠缺完备的胎盘屏障，容许浓度较高的化疗药在肿瘤内堆积相关。CT-NNB1基因外显子3的激活突变是WNT亚型最为明显的象征，CTNNB1基因编号的-catenin蛋白是WNT信号通路的主要效用子。-catenin在细胞核内积累沉淀，积极与TCF-LEF大家族转录因子的相互影响，进一步刺激中下游靶基因，从而出现此类肿瘤的产生。欠缺细胞CTNNB1突变的WNT髓母细胞瘤一般带有肿瘤抑止基因APC的突变。肿瘤抑制因子APC能通过调整腺瘤息肉病(APC)的蛋白质来受体-钙蛋白的溶解<sup>[3]</sup>。这刚好可以表述APC基因突变所导致的特科特综合症一般具有一定的遗传易感性，且常和髓母细胞瘤相关。

### 3.2 SHH髓母细胞瘤

Sh型髓母细胞瘤始于小脑里的颗粒物神经细胞磷酸激酶(GNPs),一般坐落于一个小脑半球型。它还以SHH信号通路取名, SHH信号通路在亚群的发病机制中起着至关重要的作用。h信号通路在诱发GNPs繁殖和小脑热敏性生长发育中起着至关重要的作用。这类约为全部髓母细胞瘤的28%,一般出现于宝宝和大人。男性与女性占比贴近11。病理学上可以体现为四种病理学里的任何一种,但绝大多数髓母细胞瘤EN都是属于SHH型,愈后中等水平,5年存活率为60%~80%。SHH髓母细胞瘤中大部分与SHH信号通路有关的基因在种型或细胞里都有突变和拷贝数更改,包含PTCH1(43%)和SUFU(10%)的失去活性突变或缺少,SMO(9%)的激活突变,GLI1或GLI2(9%)和MYCN(7%)的增加<sup>[4]</sup>。PTCH1的失去活性突变或缺少导致被跨膜蛋白PTCH1抑制的G蛋白偶联反应蛋白激酶SMO向睫状体膜挪动,激活的中下游GLI蛋白质大家族以其纯天然抑止物SUFU中释放出,随后进到细胞质基因表达并激活参加小脑GNP繁殖的基因,进而导致肿瘤产生。21%的SHH髓母细胞瘤产生TP53突变,预后不良,这也是该种类髓母细胞瘤最主要的风险源。

## 4 髓母细胞瘤分子分型的治疗进展

### 4.1 危险度分级

风险分层次治疗是当前MDB的重要治疗计划方案,精准医疗和靶向治疗治疗是MDB未来研究内容。风险分类与病人的治疗方式及愈后息息相关。传统风险分类是融合MRI和脑组织细胞学将MDB分成规范风险性组或高风险组。等级分类的重要标准是有没有蛛网膜下腔迁

移、病人年纪、手术后残余尺寸。3岁儿童,无迁移病症(M0),手术后残余恶性肿瘤1.5cm<sup>2</sup>,无病理学转性被归类为基准风险性,其他为高危。MDB的四个亚型具备明显的多样性,具备不一样的由来、多见于解剖部位、群体遍布、愈后和治疗挑选<sup>[5]</sup>。根据分子结构基因型的危险性分层次更为精确,有利于具体指导临床医学治疗和分析判断临床医学愈后。现阶段急需解决创建根据分子结构特点的风险分类,开展精准医疗治疗对策。风险分层次治疗是制订MDB治疗策略的重要依据,未来发展趋势是精准医疗治疗。

### 4.2 手术治疗

以往觉得恶性肿瘤全摘除(GTR)是髓母细胞瘤的治疗方式,但现在对肿瘤切除范畴的探索有了更多的进度。与近全切除(NTR)对比,GTR对无进度生存率或总生存率没有明显好处。自然,对第4组髓母细胞瘤,NTR并没有渐行性生存率,而对总生存率没有明显危害。因而,充分考虑GTR很有可能损害正常的机构,一味追求GTR已不适宜现今规范<sup>[6]</sup>。综合考虑投资回报成本费,维护正常的机构,改进术后并发症是一种发展趋势。

### 4.3 放射治疗

不管摘除水平怎样,手术后残余的癌细胞基本上一直还会继续生长发育蔓延,进而导致癌细胞转移。髓母细胞瘤对放疗和化疗特别敏感。以往少年儿童髓母细胞瘤手术后优选全脑全脊神经放疗。但是由于不良反应比较严重,融合最近的风险性分层次,现阶段的研究方向是怎样在确保功效的前提下减少辐射量,从而降低放化疗病发症。象征性科学研究如下所示:通过标准治疗,低危组病人生存率贴近100%。为了减少放射性治疗的不良反应,新临床诊断WNT髓母细胞瘤病人的头部和脊椎放射性治疗使用量由24Gy降到18Gy;关于适形调强放射性和容积调配电光疗法科学研究,从而减少不良反应<sup>[7]</sup>。

### 4.4 化疗

髓母细胞瘤与第四脑室密切相关,经常出现脊髓和颅后神经的浸润。伴随着综合性治疗的高速发展,少许残余恶性肿瘤不会影响愈后。因而,在没有严重危害愈后的情形下,小儿神经外科医师更喜欢挑选恶性肿瘤次全或者部分摘除。手术治疗能够早期诊断,缓解疼痛,缓解恶性肿瘤部分负载,但纯粹手术治疗基本上会发作。20个世纪50时代发觉放化疗能改善患者愈后,但有关不良反应发病率高,生活品质低。直至20个世纪70时代逐步推广术后辅助化疗,髓母细胞瘤患者的存活率和生活品质才显得显著,因而不建议单一的手术和放疗。自20个世纪70时代至今,放化疗逐步形成幼儿的合

理治疗方式<sup>[8]</sup>。

#### 4.5 制定个体化的治疗方案

虽然手术治疗协同放化疗和治疗的计划方案能有效预测分析MDB的愈后，但根据病理组织学和临床医学放化疗风险分层次治疗会因为肿瘤进展和愈后的显著差别而造成难以预测的发作和治疗不成功，根据分子特点的个体化治疗能够揭露这种不成功的原因。MDB的分子分型科学研究已明确了一些亚组里的明显多样性，而且MDB的差异亚型被评定出具备不同类型的过程和结果特点。应该根据MDB的分子风险分层次，为孩子们制订个体化的分层次治疗计划方案，才可以生存下来，降低发作。四个不同类型的分子亚组具备不同类型的组学和临床表现。在临床护理中，分子亚群对策早已用于基本确诊、治疗分层次和分子靶向治疗治疗的病人挑选。现阶段急需解决根据分子分型研究探索一个新的治疗方式，并为更改善的个体化治疗给予理论来源<sup>[9]</sup>。MDB分子亚型在遗传基因程度上的种类能增加MDB分子分型的可执行性，强有力推动个体化治疗策略的制订。

#### 结束语

综上所述，医学上不一样髓母细胞瘤病人的肿瘤进展和愈后存有显著差别。按照目前的危险性分层次和为此为核心的分层次治疗，已取得一些科研成果，但还是有些患者存有过多治疗或治疗严重不足的问题。伴随着分子探索的进度，髓母细胞瘤的分子归类在逐步完善，精准医疗还在不断发展。融合髓母细胞瘤的分子归类、临床表现、病理学归类等多种因素，对髓母细胞瘤开展最准确的危险性分层次，能够具体指导髓母细胞瘤病人的个体化治疗，帮助病人尽快康复。

#### 参考文献

[1]KumarR, LiuAPY, NorthcottPA. Medulloblast

omagenomicsinthemodernmolecularera[J]. BrainPathol, 2020, 30(3):679-690.

[2]何晓蓉, 周晋星, 王陆华, 等. 髓母细胞瘤的分子分型及预后进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(2):191-194.

[3]KhatuaS, SongA, CitlaSridharD, et al. Childhoodmedulloblastoma:currenttherapies, emergingmoleculandscapeandnewtherapeuticinsights[J]. CurrNeuropharmacol, 2018, 16:1045-1058.

[4]武万水, 杜淑旭, 任思其, 等. 采用HIT-2000方案治疗的41例髓母细胞瘤患儿疗效分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(3):191.

[5]PollackIF, AgnihotriS, BroniscerA. Childhoodbraintumors:currentmanagement, biologicalinsights, andfuturedirections[J]. JNeurosurgPediatr, 2019, 23(3):261-273.

[6]罗楚涵, 翟瑄, 梁平, 等. 动态对比增强磁共振在儿童髓母细胞瘤鉴别诊断中的应用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47(6):361-366.

[7]NeumannJE, SwartlingFJ, SchüllerU. Medulloblastoma:experimentalmodelsandreality[J]. ActaNeuropathol, 2017, 134:679-689.

[8]中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会. 儿童髓母细胞瘤多学科诊疗专家共识(CCCG-髓母细胞瘤-2017)[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(4):169-174.

[9]唐昌国, 童林艳, 罗海彦, 等. 成人小脑髓母细胞瘤伴脊髓播散1例报告并文献复习[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(10):628-630.