·病例报告·

异基因造血干细胞移植治疗继发于纵隔生殖细胞肿瘤伴 *TP53* 阳性骨髓增生异常综合征 1 例

刘宜卓，蒋玉霞，何鸣霞，沈凤麟，蒋慧芳

【摘要】 原发纵隔生殖细胞瘤（PMGCTs）继发骨髓增生异常综合征（MDS）临床少见，目前尚无标准的治疗方案。2024 年 7 月 1 日浙江省立同德医院收治 1 例 PMGCTs 继发 MDS 且 *TP53* 阳性病例，采用异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）后序贯实体肿瘤化疗治疗，移植后 1 个月后，患者骨髓中 *TP53* 持续阴性，甲胎蛋白降至正常，病情得到缓解。

【关键词】 骨髓增生异常综合征；纵隔生殖细胞肿瘤；异基因造血干细胞移植

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.023

【中图分类号】 R733 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2026)06-0680-03

原发纵隔生殖细胞瘤（primary mediastinal germ cell tumors，PMGCTs）临床少见，占纵隔肿瘤的 15%～20%，主要发生于年轻男性群体，确诊时平均年龄 31 岁[1]。骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndromes，MDS）是一组起源于造血干细胞的异质性髓系克隆性疾病，主要表现为髓系细胞发育异常、无效造血、难治性血细胞减少及高风险向急性髓系白血病转化的特征[2-3]。2024 年浙江省立同德医院收治 1 例卵黄囊瘤与畸胎瘤混合型 PMGCT 患者，继发 *TP53* 阳性 MDS，予异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）后序贯实体肿瘤化疗治疗，治疗后病情稳定，现报道如下。

1　病例

患者男，22 岁。2023 年 7 月 25 日因右侧胸前区刺痛，于外院查胸部增强 CT 示前上纵隔恶性肿瘤，考虑生殖细胞肿瘤可能。2023 年 8 月 9 日行纵隔肿物穿刺病理检查示生殖细胞肿瘤，结合免疫组化考虑卵黄囊瘤伴坏死。于 2023 年 8 月 15 日至 10 月 18 日开始行第 1～4 周期 VIP 方案化疗：依托泊苷 120 mg，d1～5；异环磷酰胺 2 g，d1～5；美司钠 400 mg，d1～5；顺铂 30 mg，d1～5。2023 年 11 月 20 日手术切除部分病灶，后实体瘤组织标本送检基因检测示 *TP53* 基因突变，见表 1。2024 年 2 月 21 日复查胸部增强 CT，提示纵隔右侧心影旁新发占位灶，考虑肿瘤复发或转移。2024 年 2 月 27 日、3 月 20 日及 4 月 12 日开始予二线药物第 1～3 周期化疗：紫杉醇 300 mg，d1 q3w；顺铂 30 mg，d1～5 q3w；博来霉素 30 mg，d1 qw。2024 年 5 月 2 日因白细胞计数低下暂缓原定第 4 周期化疗，予粒细胞刺激因子升白细胞计数治疗后，患者白细胞计数无上升。2024 年 6 月 15 日患者完善骨髓穿刺检查，骨髓形态学示原始细胞比例增高（占 7%）；骨髓流式细胞术示 CD34+/CD117+细胞比例增高（7.22%），表型异常，CD34−/CD117+细胞比例增高（5.38%）；骨髓二代测序结果提示仍为 *TP53* 阳性，见表 2；骨髓染色体核型分析为 47,XY,i(12)(p10),add(17)(p13),add(19)(p13.3)[15]/46,idem,-16[5]，考虑为骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多（myelodysplastic syndromes with excess blasts，MDS-EB）。

2024 年 7 月 1 日入住浙江省立同德医院，7 月 1～7 日行阿扎胞苷桥接化疗（100 mg，d1～7），7 月 7 日复查胸部 CT 示纵隔右侧心旁占位（34 mm×22 mm），见图 1A。7 月 8 日启动清髓性预处理，方案为：塞替哌 550 mg（−10 d），白消安 42.4 mg（−9～−7 d），氟达拉滨 50 mg（−6～−2 d），并联合抗人 T 细胞球蛋白（anti-human t-lymphocyte globulin，ATG）免疫抑制。7 月 18 日（0 d）行异基因造血干细胞回输，供者为患者姐姐。7 月 18 日、19 日分两次回输外周血干细胞，共 180 ml，总 CD34+细胞计数为 6.7×10^6/kg。

移植后 1 个月后复查骨髓示 MRD，短串联重

作者单位：310012 杭州，浙江中医药大学（刘宜卓）；浙江省立同德医院（刘宜卓，蒋玉霞，何鸣霞，沈凤麟，蒋慧芳）

通信作者：蒋慧芳，Email：Jhf501@139.com

复序列检测（STR 检测）提示完全供者嵌合。9 月 5 日胸部 CT 检查示右侧心旁占位灶较前明显缩小（14 mm×11 mm，见图 1B）。10 月 17 日骨髓二代测序示 *TP53* 阴性，见表 3。随访至移植后 3 个月，期间规律复查，患者 MDS 持续处于完全缓解（CR）状态，MRD 和基因检测均为阴性，嵌合体为完全嵌合状态，甲胎蛋白（AFP）持续下降至正常，PMGCTs 病情稳定。

本研究获得浙江省立同德医院医学伦理委员会批准（批件号：浙同德伦审 2025 研第 252-JY），免除/豁免知情同意。

2　讨论

PMGCTs 典型症状为呼吸困难、咳嗽及胸痛等，预后较差，化疗和术后 5 年总生存率（OS）仅 40%～50%[1]。*TP53* 基因与癌症的发生有关，是重要的肿瘤抑制基因[4]。Bacon 等[5]提取患者 PMGCTs 肿瘤组织 DNA 并进行测序，结果表明 *TP53* 改变在该疾病中常见，且与总生存期显著降低相关。*TP53* 突变是 MDS 中公认的高危分子标志物，与移植后复发风险高、生存期短等不良预后密切相关，常被纳入临床预后模型[6]。沈凯等[7]发现 *TP53* 突变型患者 OS 明显更短 。Haase 等[8]在研究 MDS 风险分层中发现，没有 *TP53* 突变及复杂核型的患者中位 OS 为 2.6 年，而伴有 *TP53* 突变患者为 0.6 年。

既往放疗或化疗的恶性肿瘤患者可能继发治疗相关的血液系统恶性肿瘤。在实体瘤中，生殖细胞肿瘤的治疗与 1%～ 5%的淋巴细胞白血病和髓性白血病终生风险相关。7 号和/或 5 号染色体缺失是烷化剂诱导的急性髓细胞白血病（acute myelocytic leukemia，AML）的典型表现，通常发生在化疗后 5 ～ 7 年[9]。检索文献发现[10-15]，大多数 MDS/AML 发生于 PMGCTs 后半年至 1 年，本例患者化疗 9 个月后出现。Hartmann 等[16]观察到 17 例生殖细胞肿瘤患者出现血液系统疾病，均并发于 PMGCTs。多数生殖细胞肿瘤患者继发血液系统疾病后以 i(12p)为主要细胞遗传学异常，若纵隔生殖细胞瘤患者出现与化疗无关的血液系统恶性肿瘤时，这些血液疾病起源于能够进行非生殖细胞分化的 MGCT 祖细胞[17]。这提示无论是否是化疗引起的细胞毒性原因，PMGCTs 都存在较高继发血液系统疾病的风险。因此在诊治 PMGCTs 时要及时监测及随访血常规等指标，以便于进行早期干预，改善预后。

目前 allo-HSCT 仍是唯一治愈 MDS 的手段，也是有可能克服 *TP53* 突变的唯一手段。本例患者 PMGCTs 未达到 CR，allo-HSCT 预处理显得尤为重要。塞替哌是一种具有广泛抗肿瘤活性的乙烯亚胺类烷化剂，被证明对多种肿瘤细胞具有细胞毒性，已广泛用于的实体瘤[18-21] 。同时塞替哌也具有骨髓毒性，有学者认为当骨髓毒性不是剂量限制性时，如在骨髓移植环境中，其剂量可以大幅增加。

Martinoni 等[21]报道接受含塞替哌的预处理方案和自体干细胞移植治疗的原发性中枢神经系统淋巴瘤（primary central nervous system lymphoma，PCNSL）患者首次完全缓解的良好结果。另有研究发现，尽管塞替哌早期毒性作用和非复发死亡率（non-relapse mortality，NRM）的发生率较高，但使用含塞替哌的预处理方案患者生存率与使用依托泊苷/阿糖胞苷/美法仑患者相比要高[22-23]。

既往文献中也曾有报道纵隔生殖细胞瘤继发血液恶性肿瘤患者，但大多数患者因疾病进展而未能有机会接受造血干细胞移植，仅有 1 例继发 MDS 患者接受移植后生存期延长，但未伴有 *TP53* 突变[12,15]。本例患者确诊为 MDS 伴 *TP53* 突变，在接受 allo-HSCT 治疗后，患者疾病获得缓解。这进一步验证了造血干细胞移植治疗在 PMGCTs 继发 MDS 患者中的有效性，且提示在 *TP53* 等高危基因突变情况下

表 1　组织标本基因检测结果

突变基因	变异位点	突变频率（%）/拷贝数	突变类型	千人基因组数据库频率（%）	ExAC 数据库频率（%）
FGFR1	NM_023110.3(exon5):c.451G>A(p.Val151Ile)	16.59	错义突变	/	/
TP53	NM_000546.5(exon5):c.451C>G(p.Pro151Ala)	44.48	错义突变	/	/

注：此列表包含该样本除良性或可能良性以外的所有突变结果

表 2　治疗前骨髓穿刺基因检测结果

突变基因	变异位点	突变类型	突变频率（%）	诊断	用药	预后
TP53	NM_000546.5(exon5):c.451C>G(p.Pro151Ala)	错义突变	91.00	√	√	√

注：“√”表示该变异在诊断、用药和预后相关证据中有临床意义

表 3　治疗后基因检测结果

基因名称	变异情况	基因名称	变异情况
ASXL1	未检出	*ETNK1*	未检出
JAK2	未检出	*RUNX1*	未检出
TET2	未检出	*BCOR*	未检出
ETV6	未检出	*KRAS*	未检出
SETBP1	未检出	*TP53*	未检出
CALR	未检出	*EZH2*	未检出
MPL	未检出	*SF3B1*	未检出
U2AF1	未检出	*CBL*	未检出
FLT3	未检出	*NPM1*	未检出
SRSF2	未检出	*WT1*	未检出
CSF3R	未检出	*IDH1*	未检出
NRAS	未检出	*STAG2*	未检出
ZRSR2	未检出	*DNMT3A*	未检出
IDH2	未检出	*PTPN11*	未检出
STAT3	未检出		

也是可行的。MDS 具有高风险向 AML 转化的特点，若不加以干预，原发肿瘤将继续进展，也容易转化 AML。使用含有塞替哌的方案对患者进行预处理，通过 allo-HSCT，在干预 MDS 的同时也可以使 PMGCTs 达到潜在治愈可能。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Ozgun G, Nappi L. Primary mediastinal germ cell tumors: A thorough literature review[J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 487.

[2] Kang J, Mashaal H, Anjum F. Mediastinal Germ Cell Tumors[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

[3] 宋陆茜,常春康.2023 年美国 国立综合癌症网络(NCCN)《骨髓增生异常综合征临床实践指南》(第 1 版)解读[J].诊断学理论与实践,2023,22(2):116-120.

[4] Voskarides K, Giannopoulou N. The role of TP53 in adaptation and evolution[J]. Cells, 2023, 12(3): 512.

[5] Bacon J V W, Giannatempo P, Cataldo G, et al. TP53 alterations are associated with poor survival in patients with primary mediastinal nonseminoma germ cell tumors[J]. Oncologist, 2022, 27(11): e912-e915.

[6] Versluis J, Lindsley R C. Transplant for TP53-mutated MDS and aml: Because we can or because we should?[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2022, 2022(1): 522-527.

[7] 沈凯, 胡德媛, 陈苏宁. TP53 等位基因状态对骨髓增生异常综合征患者临床表现和预后的影响[J].中国实验血液学杂志,2024,32(3):811-818.

[8] Haase D, Stevenson K E, Neuberg D, et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups[J]. Leukemia, 2019, 33(7): 1747-1758.

[9] Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, et al. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: Susceptibility and incidence[J]. Haematologica, 2007, 92(10): 1389-1398.

[10] Vlasveld L T, Splinter T A W, Hagemeijer A, et al. Acute myeloid leukaemia with +i(12p) shortly after treatment of mediastinal germ cell tumour[J]. Br J Haematol, 1994, 88(1): 196-198.

[11] Christodoulou J, Schoch C, Schnittger S, et al. Myelodysplastic syndrome (RARS) with +i(12p) abnormality in a patient 10 months after diagnosis and successful treatment of a mediastinal germ cell tumor (MGCT)[J]. Ann Hematol, 2004, 83(6): 386-389.

[12] 王梦.原发性纵隔恶性生殖细胞瘤一例并相关文献复习[D].郑州:郑州大学,2021.

[13] Maese L, Li K D, Xu X J, et al. Acute leukemia and concurrent mediastinal germ cell tumor: Case report and literature review[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2017, 36(2): 168-176.

[14] Hong H M, Su Y, Chen C H, et al. Acute myeloid leukemia following a primary mediastinal germ cell tumor[J]. Pediatr Investig, 2020, 4(3): 218-221.

[15] 苏雁,洪慧敏,赵倩,等.纵隔生殖细胞肿瘤并发恶性血液病 3 例并文献复习[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(5):377-381.

[16] Hartmann J T, Nichols C R, Droz J P, et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors[J]. JNCI J Natl Cancer Inst, 2000, 92(1): 54-61.

[17] Orazi A, Neiman R S, Ulbright T M, et al. Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors[J]. Cancer, 1993, 71(12): 3873-3881.

[18] van Maanen M J, Smeets C J M, Beijnen J H. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N, N', N''-triethylenethiophosphoramide (ThioTEPA)[J]. Cancer Treat Rev, 2000, 26(4): 257-268.

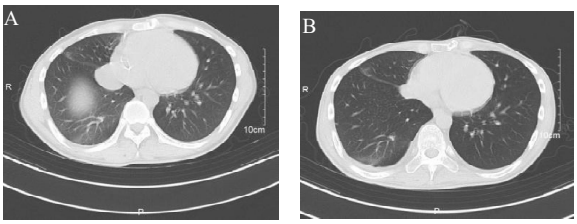
[19] 陈潇,庞林荣,徐彩虹,等.塞替哌在实体肿瘤治疗中的研究进展[J].现代实用医学,2023,35(9):1253-1256.

[20] Colleoni M, Martinelli G, Beretta F, et al. Intracavitary chemotherapy with thiotepa in malignant pericardial effusions: An active and well-tolerated regimen[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(7): 2371-2376.

[21] Martinoni A, Cipolla C M, Cardinale D, et al. Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiotepa[J]. Chest, 2004, 126(5): 1412-1416.

[22] DeFilipp Z, Li S L, El-Jawahri A, et al. High-dose chemotherapy with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide and autologous-stem cell transplantation for patients with primary central nervous system lymphoma in first complete remission[J]. Cancer, 2017, 123(16): 3073-3079.

[23] Scordo M, Wang T P, Ahn K W, et al. Outcomes associated with thiotepa-based conditioning in patients with primary central nervous system lymphoma after autologous hematopoietic cell transplant[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(7): 993-1003.



注：A 为治疗前，B 为治疗后

图 1　治疗前后胸部 CT 图像

收稿日期：2025-12-01

（本文编辑：钟美春）