

- envelopment analysis[J]. Health Care Manag Sci, 2021, 24(4):768-785.
- [4] FU S, WU X G, ZHANG L, et al. Service quality improvement of outpatient blood collection by lean management[J]. Patient Prefer Adherence, 2021, 15:1537-1543.
- [5] 耿延花, 张倩倩. 无缝隙急救护理模式对急诊创伤患者抢救效果的影响[J]. 护理实践与研究, 2019, 16(24):150-152.
- [6] 戴阳丽, 罗小平, 巩纯秀, 等. 中国儿童 Bardet-Biedl 综合征诊治专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(4):241-247.
- [7] 吴淑龄, 傅小莉, 李敏香, 等. 中文版疼痛行为量表对神经外科患者疼痛评估的适用性评价[J]. 中国卫生统计, 2021, 38(2):283-285.
- [8] 孙兵, 车晓明. 视觉模拟评分法(VAS)[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(6):645.
- [9] 姜伟, 李铁军, 李朝阳, 等. 精益化管理模式在骨科外来器械管理的研究[J]. 中国医学装备, 2022, 19(6):157-159.
- [10] 薛菊琴, 王玉吟. 基于 PDA 扫码技术的医院手术室管理系统研究[J]. 中国医疗器械杂志, 2022, 46(5):496-502.
- [11] 张青, 罗忠峰, 黄俊利, 等. FMEA 模式下精细化管理对手术器械回收质量的影响[J]. 现代仪器与医疗, 2022, 28(4):4-8.
- [12] 高雪梅, 孟宪惠, 王玉玲, 等. 手术室细节护理在提高手术室护理安全中的作用研究[J]. 中华保健医学杂志, 2016, 18(3):249-250.
- [13] 吕莎莎, 王莉. 无缝隙护理在小儿消化性溃疡合并上消化道出血中的应用及对凝血功能的影响[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(3):864-865.
- [14] 阮婷婷, 邝幼娴, 刘孝芳. 协同护理对宫颈癌术后患者自我管理、生活质量、护理满意度的影响研究[J]. 河北医药, 2021, 43(7):1116-1118.
- [15] 冯倩, 徐飞, 郑莎, 等. 手术室无缝隙护理对膝关节周围骨肿瘤患者全膝关节置换术治疗中关节功能的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(4):501-504.
- [16] 杨晓莹, 胡蓉, 杨小香. 全程无缝隙护理在手术室护理中的应用效果及患者预后改善的影响分析[J]. 贵州医药, 2019, 43(10):1643-1644.
- [17] 赵慧霞. 手术室护理结合疼痛干预对创伤骨折患者术后恢复及睡眠的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(7):771-774.

(收稿日期:2023-07-31 修回日期:2024-01-14)

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.028

## PD-L1 高表达的 SMARCA4 缺失型未分化肿瘤的临床研究

解淑萍<sup>1</sup>, 汪超<sup>2△</sup>, 常金<sup>2</sup>, 邓子林<sup>1</sup>

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东济南 250000;

2. 山东第一医科大学第二附属医院肿瘤科, 山东泰安 271000

**摘要:**目的 探讨 SMARCA4 缺失型未分化肿瘤的患病因素、临床诊断、鉴别诊断及治疗方法, 以期为临床治疗和其他生物标志物探索奠定基础。方法 分析了山东第一医科大学第二附属医院收治的 1 例程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)高表达的 SMARCA4 缺失型未分化肿瘤患者从入院诊断到治疗再到随访的临床资料。分别以“SMARCA4 缺失型未分化肿瘤”“SMARCA4 deficient undifferentiated tumor”为关键词对中国知网、PubMed 数据库 2020—2023 年发表的文献进行检索。结果 结合病理及影像学该患者诊断为右肺上叶 SMARCA4 缺失型未分化肿瘤并多发转移。基于患者 PD-L1 高表达, 于 2023 年 4 月开始予以腰椎姑息放疗、替雷利珠单抗 200 mg 联合白蛋白结合型紫杉醇 300 mg+卡铂 400 mg 全身抗肿瘤治疗 3 个周期, 后因经济原因未再入院治疗。文献检索结果:共检索到文献 140 篇, 排除 67 篇, 最终保留文献 73 篇。结合病例分析及文献复习, 对 SMARCA4 缺失型未分化肿瘤的患病因素、临床诊断、鉴别诊断及治疗方法的研究进展进行分析总结, 并重点对 SMARCA4 缺失型未分化肿瘤的免疫治疗进行探讨。结论 SMARCA4 缺失型未分化肿瘤是一类罕见的恶性肿瘤, 大部分患者为中年男性, 并与吸烟密切相关。早期患者手术仍是治疗首选, 基于其特殊的基因表达, 对于中晚期患者, PD-1/PD-L1 抑制剂联合铂类化疗药可能有较好的治疗前景。

**关键词:**SMARCA4 缺失型未分化肿瘤; 胸部肿瘤; 程序性死亡-配体 1; PD-1 抑制剂; SMARCA4 基因

中图分类号:R734.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)06-0853-05

SMARCA4 缺失型未分化肿瘤(SMARCA4-UT)是一类罕见的恶性肿瘤, LE LOARER 等<sup>[1]</sup>发现这类肿瘤不仅与 BAF 表达缺陷型肉瘤临床和形态学特征方面密切相关, 而且在转录上也高度相似, 第一次将

其命名为 SMARCA4 缺陷胸部肉瘤(SMARCA4-DTS)。2021 年世界卫生组织肺部肿瘤分类第 5 版将其重新命名为 SMARCA4 缺失型未分化肿瘤(SMARCA4-UT), 并将其归为“其他肺上皮肿瘤”<sup>[2]</sup>。

△ 通信作者, E-mail: wangchaogongzuo@126.com。

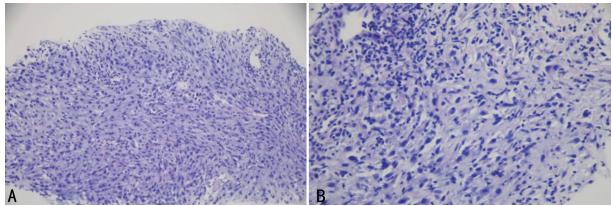
因其特殊的病理类型,侵袭性较高、进展较快,初诊时中晚期及转移患者占较大比例。本文报道山东第一医科大学第二附属医院收治的 1 例 SMARCA4-UT 并程序性死亡受体-配体 1(PD-L1)高表达患者,结合国内外文献对其病理类型、诊断、治疗及预后进行分析,以期临床诊疗提供参考依据。

### 1 临床资料

患者,男,56 岁,因“咳嗽、咳痰 3 月余,腰疼 2 月”于 2023 年 4 月就诊于山东第一医科大学第二附属医院肿瘤科。患者既往体健,吸烟 30 余年,10 支/天,无饮酒史。

入院后,胸部+全腹部 CT 强化检查显示:(1)右肺上叶占位并右肺门、纵隔内淋巴结肿大,考虑恶性肿瘤。(2)双肺多发结节,考虑转移;右肺充盈缺损,癌栓? (3)肝内低密度灶,囊肿? 转移? (4)左肾上腺区低密度灶,考虑转移可能。(5)L<sub>2</sub> 棘突及左侧椎弓根骨质破坏,考虑转移。穿刺活检病理检查结果显示:SMARCA-UT(图 1)。免疫组化:Ki-67(约 70%)、Desmin(-)、STAT6(灶浆+)、SMA(-)、S-100(-)、SMARCA4(-)、P40(-)、NKX3. 1(-)、Vimentin(+)、Villin(-)、NapsinA(-)、TTF-1(-)、CK20(-)、CK7(-)、CKpan(+)。GPC-3(-)、Hep-1(-)、GATA3(-)、D2-40(+)、CR(-)、PAX-8(-)、Syn(-)、INI-1(+)、MUC-5AC(-)。

外周血基因检测结果显示:未检测到 EGFR、KRAS、BRAF、HER2、MET 等基因热点突变,也未检测到 ALK、RET、ROS1 和 NTRK1 基因融合。PD-L1 表达检测:约 90%肿瘤细胞阳性。PD-L1-NC:阴性对照良好。PD-L1 阳性对照:阳性对照良好。



注:A 为×100;B 为×200。

图 1 胸部 SMARCA4-UT 肿瘤组织(HE 染色)

结合病理及影像学该患者诊断为右肺上叶 SMARCA4-UT 并多发转移。

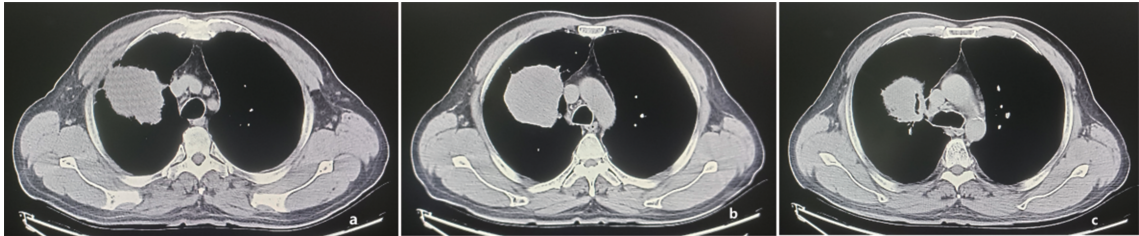
基于患者 PD-L1 高表达,于 2023 年 4 月开始予以腰椎姑息放疗、替雷利珠单抗 200 mg 联合白蛋白结合型紫杉醇 300 mg+卡铂 400 mg 全身抗肿瘤治疗 3 个周期,后因经济原因未再入院治疗。

患者初诊时影像学上软组织肿块影最大横截面积为 8.9 cm×7.9 cm(图 2),治疗 1 周后肿块缩小为 8.1 cm×7.3 cm。免疫联合化疗 2 个周期后肿块缩小为 7.6 cm×6.9 cm(图 3),根据 RECIST1.1 疗效评价为部分缓解。



注:a、b、c 分别表示患者初诊时主动脉弓及上、下层面胸部 CT 影像,显示右肺上叶巨大占位(最大横截面积约 8.9 cm×7.9 cm)并右肺门、纵隔内淋巴结肿大。

图 2 胸部 CT 纵隔窗位(2023 年 4 月 6 日)



注:a、b、c 分别表示患者免疫联合化疗 2 周期后主动脉弓及上、下层面胸部 CT 影像,显示右肺上叶占位(最大横截面积约 7.6 cm×6.9 cm)明显缩小。

图 3 胸部 CT 纵隔窗位(2023 年 5 月 26 日)

### 2 文献复习

**2.1 SMARCA4-UT 的发现及命名** SMARCA4 基因位于 19p13 染色体,属于 SWI/SNF 的核心催化亚基之一,编码 BRG1 蛋白<sup>[3]</sup>,SWI/SNF 是调节基因表

达的主要条件因子,同时参与 DNA 损伤修复<sup>[4-5]</sup>。SMARCA4 基因的缺失已被证实存在于多种恶性肿瘤中,如鼻窦恶性肿瘤、消化道恶性肿瘤和子宫、卵巢恶性肿瘤等<sup>[3,6-9]</sup>。



2015 年 LE LOARER 等<sup>[1]</sup>报道,通过 RNA 测序筛选出 19 例 SMARCA4 基因缺失的病例,发现所有病例的病灶都位于胸部,表现出相似的临床和病理特征,但转录组学数据表明,这类肿瘤中肺癌基因改变均为阴性。尽管也有一些关于 SMARCA4 基因缺失的非小细胞肺癌(SMARCA4-dNSCLC)病例报道<sup>[10-13]</sup>,并且有研究表明两者在基因组图谱中有一部分重叠<sup>[14]</sup>,但其临床表现及组织学分化存在差异,2021 年《世界卫生组织肺部肿瘤组织学分类(第 5 版)》对其重新命名,并将其归为“其他肺上皮肿瘤”<sup>[2]</sup>。

**2.2 SMARCA4-UT 的临床影像及病理诊断** 关于临床诊断,首先 SMARCA4-UT 好发于中年男性,患者初诊时常有胸闷、呼吸困难、咳嗽、咳痰、咯血等症状,并且与吸烟密切相关<sup>[15-16]</sup>。影像学上,肿瘤负荷主要集中在纵隔、胸膜和肺,表现出浸润和压迫性扩展<sup>[17]</sup>,常伴有肿大和坏死的淋巴结。除了淋巴结转移外,SMARCA4-UT 还较早发生肺、肝脏、肾上腺、骨的远处转移,也有其发生大脑和小肠转移的相关报道<sup>[18-19]</sup>,因此患者初诊时全面的影像学检查有助于 SMARCA4-UT 的诊断。

在病理方面,SMARCA4-UT 是一种未分化肿瘤,表现为局灶性去分化和横纹肌样形态<sup>[20]</sup>,细胞坏死明显,呈圆形或卵圆形,胞质嗜酸,核偏位;部分呈上皮样细胞形态,体积大,胞质透明或淡粉色,泡状核,核仁明显<sup>[13,16,21-23]</sup>。免疫组织化学上,SMARCA4-UT 通常表现为 SMARCA4(-)、INI-1(+),BRG1、BRM 表达缺失,但也有 25% 的病例呈 BRG1 表达弱阳性<sup>[16]</sup>。BRG1 表达缺失可用于鉴别胸腺癌、恶性间皮瘤、恶性黑色素瘤等<sup>[2-3,12-16]</sup>。大多数 SMARCA4-UT Ki-67 指数较高,P53 过量表达,SOX2、CD34、SALL4 通常表达,P40、TTF-1、NUT、Claudin-4 不表达。另外 SMARCA4-UT 基因检测常表现为 SMARCA4 基因缺失,并伴有 TP53、KRAS、STK11、KEAP1 共突变<sup>[24]</sup>,与本例患者相似,大多缺乏 EGFR、ALK、RET、ROS1 基因突变。

**2.3 SMARCA4-UT 的鉴别诊断** 在鉴别诊断方面,其难点在于与 SMARCA4-dNSCLC 的鉴别。SMARCA4-UT 较容易与一些分化较好的 SMARCA4 缺失的腺癌和鳞状细胞癌鉴别。尽管 LE LOARER 等<sup>[1]</sup>提出 SOX2 染色可以作为替代标记物,将 SMARCA4 DTS 与活检标本上 SMARCA4 缺失的肺癌进行区分,但很难与局部分化表现为横纹肌或肉瘤样形态,并且 SALL4、SOX2 局灶性和斑片状阳性的 SMARCA4-dNSCLC 亚群<sup>[25-26]</sup>进行鉴别。因此 NAMBI RAJAN 等<sup>[27]</sup>提出可以从患者发病年龄、影像学表现及临床症状进行鉴别诊断。

**2.4 SMARCA4-UT 的治疗** 目前并没有明确的关

于 SMARCA4-UT 的治疗指南,对于分期较早的患者,手术治疗是首选,但仍表现为较早的复发及预后不良<sup>[14]</sup>;对于晚期患者,复习既往文献发现目前仍是以基于铂类的化疗为主,但其对化疗的敏感性存在差异<sup>[5,16-17]</sup>。另外,SWI/SNF 具有拮抗 PRC2 调节的能力,基于 SMARCA4 和 SMARCA2 等的功能丧失可能导致异常 EZH2 激活这一特征,SMARCA4-UT 靶向治疗成为一种可能。并且 EZH2 抑制剂,如 Tazemetostat,已被批准用于治疗上皮样肉瘤<sup>[28-29]</sup>。另外,由于 SMARCA4 的缺失,使肿瘤细胞对共调节-毛细血管扩张突变和 Rad3 相关(ATR)抑制剂敏感,并且 ATR 抑制下调 PD-L1<sup>[30]</sup>,因此 SMARCA4 缺失可能是本身就是选择 PD-1/PD-L1 抑制剂而获益的标志。

### 3 讨论

**3.1 困难和挑战** 随着医疗技术的进步,对 SMARCA4-UT 的诊断已不是难点。但由于 SMARCA4-UT 在临床上并不常见,因此更需要多学科诊疗思路。目前 SMARCA4-UT 的困难在于治疗,随着免疫治疗时代的到来,SMARCA4-UT 的免疫治疗既是挑战也是机遇。

免疫检查点抑制剂的应用可能使 SMARCA4-UT 患者获益,KUNIMASA 等<sup>[31]</sup>报道了 1 例晚期的 SMARCA4-UT 予以阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、紫杉醇和卡铂治疗后转手术治疗的,该患者术后 9 个月未复发。熊焰等<sup>[32]</sup>也报道了 1 例 SMARCA4-UT 患者,经新辅助化疗联合免疫治疗获得了病理完全缓解。

是否所有 SMARCA4-UT 患者都能从免疫检查点抑制剂中获益,答案是否定的。SHINNO 等<sup>[33]</sup>在一项免疫检查点抑制剂对 SMARCA4 缺陷型胸部肿瘤的疗效研究中,共纳入 12 例接受免疫检查点抑制剂的患者,仅有 5 例患者获得了持久反应。PD-L1 表达水平能否作为选择免疫治疗的标志物,答案也是存疑的。SHINNO 等<sup>[33]</sup>研究中的 5 例获益患者 PD-L1 TPS 评分分别为 100%、80%、5%( $n=2$ )和小于 1%。同样的 NAMBI RAJAN 等<sup>[34]</sup>研究发现,PD-L1 的肿瘤比例评分为 100%的患者,在应用帕博利珠单抗和伊匹木单抗治疗后存活时间超过 22 个月,正如 SHINNO 等<sup>[33]</sup>研究中提到的,尽管从现有的病例中很难得出 PD-L1 表达水平可以作为选择免疫检查点抑制剂的标志物,但 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 的患者客观缓解率要高得多。

**3.2 未来与展望** 现代肿瘤的治疗已经迈向精准时代,各种治疗手段也在不断开发。笔者期待有更多的免疫标志物被发现,能够准确地识别并给予更加精准的治疗,以改善患者生存质量、延长患者生存期。同时笔者也期待有更多大样本的研究来佐证本研究的

结论。

综上所述,SMARCA4-UT 是一类罕见的恶性肿瘤,大部分患者为中年男性,并与吸烟密切相关。相较于普通肺癌及其他肉瘤样癌,其侵袭性高、进展快、预后较差。早期患者手术治疗仍是首选,基于其特殊的基因表达,对于中晚期患者,PD-1/PD-L1 抑制剂联合含铂化疗药可能有较好的治疗前景。

参考文献

[1] LE LOARER F,WATSON S,PIERRON G,et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas[J]. Nat Genet,2015,47(10):1200-1205.

[2] NICHOLSON A G, TSAO M S, BEASLEY M B, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015 [J]. J Thorac Oncol, 2022, 17 (3): 362-387.

[3] 陈淑梅,黄汉兴. 胃食管交界部 SMARCA4 缺陷型未分化癌[J]. 罕少疾病杂志,2023,30(6):59-61.

[4] ST PIERRE R,KADOCH C. Mammalian SWI/SNF complexes in cancer: emerging therapeutic opportunities[J]. Curr Opin Genet Dev,2017,42:56-67.

[5] ARMON S, HOFMAN P, ILIÉ M. Perspectives and issues in the assessment of smarca4 deficiency in the management of lung cancer patients[J]. Cells, 2021, 10 (8): 1920.

[6] 赵芳,魏建国,KOLIN D L,等. SMARCA4 缺失性子宫未分化肉瘤(子宫恶性横纹肌样瘤)是一组与未分化癌具有不同临床病理特征的肿瘤实体[J]. 临床与实验病理学杂志,2018,34(11):1281.

[7] CONLON N, SILVA A, GUERRA E, 等. SMARCA4 表达缺失是诊断卵巢高钙血症型小细胞癌既敏感又特异性的指标[J]. 临床与实验病理学杂志,2016,32(7):798.

[8] AGAIMY A, JAIN D, UDDIN N, 等. SMARCA4 缺失性鼻腔鼻窦癌: 10 例研究扩大 SWI/SNF 基因驱动鼻腔鼻窦恶性肿瘤遗传谱[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(11):1273.

[9] KWON H J, JANG M H. SMARCA4-deficient undifferentiated thoracic tumor: a case report[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(11): 2521-2527.

[10] 彭标,杨相辉,蒋莎莉,等. SMARCA4 缺陷型非小细胞肺癌的临床特征、治疗和预后分析[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(7): 662-666.

[11] 刘珊,孙锁柱,程波,等. SMARCA4 缺失非小细胞肺癌 1 例[J]. 武警医学,2023,34(3):243-245.

[12] 赵汝楠,邹宜覃,陈鸿远,等. 伴有 SMARCA4 缺失的非小细胞肺癌 9 例临床病理分析[J]. 中国肺癌杂志,2022, 25(8): 575-582.

[13] AGAIMY A, FUCHS F, MOSKALEV E A, et al. SMARCA4-deficient pulmonary adenocarcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular characteristics of a novel aggressive neoplasm with a consistent TTF1neg/CK7pos/Hep-

Par-1pos immunophenotype [J]. Virchows Archiv, 2017, 471 (5):599-609.

[14] REKHTMAN N, MONTECALVO J, CHANG J C. SMARCA4-deficient thoracic sarcomatoid tumors represent primarily smoking-related undifferentiated carcinomas rather than primary thoracic sarcomas. [J]. Thorac Oncol, 2020, 15: 231-247.

[15] FERNANDO T M, PISKOL R, BAINER R, et al. Functional characterization of SMARCA4 variants identified by targeted exome-sequencing of 131 668 cancer patients [J]. Nat Commun, 2020, 11(1):5551.

[16] 吴方君,肖伟进,彭然,等. 胸部 SMARCA4 缺失的未分化肿瘤 22 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(8): 948-952.

[17] CROMBÉ A, ALBERTI N, VILLARD N, et al. Imaging features of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas: a multi-centric study of 21 patients [J]. Eur Radiol, 2019, 29(9):4730-4741.

[18] YADAV R, SUN L S, SALYANA M, et al. SMARCA4-Deficient undifferentiated tumor of lung Mass-A rare tumor with the rarer occurrence of brain metastasis: a case report and review of the literature [J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2022, 10: 23247096221074864.

[19] KHANCHEL F, HEDHILI R, ZENAIDI H, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma revealed by metastasis to the small intestine: a diagnostic dilemma [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 69(7):1155-1158.

[20] CHATZOPOULOS K, BOLAND J M. Update on genetically defined lung neoplasms: NUT carcinoma and thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors [J]. Virchows Arch, 2021, 478(1):21-30.

[21] PERRET R, CHALABREYSSE L, WATSON S, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcomas: clinicopathologic study of 30 cases with an emphasis on their nosology and differential diagnoses [J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43 (4):455-465.

[22] SAUTER J L, GRAHAM R P, LARSEN B T, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: a distinctive clinicopathological entity with undifferentiated rhabdoid morphology and aggressive behavior [J]. Mod Pathol, 2017, 30(10):1422-1432.

[23] 翁亚茜,孙续鹏,李雄峰,等. 胸腔积液沉渣细胞学诊断胸部 SMARCA4 缺失的未分化肿瘤 1 例[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(6): 961-963.

[24] STEWART B D, KAYE F, MACHUCA T, et al. SMARCA4-Deficient thoracic sarcoma: a case report and review of literature [J]. Int J Surg Pathol, 2020, 28(1):102-108.

[25] OGUNBONA O B, LIN X Q, HORNICK J L, et al. Cytomorphologic and immunophenotypical analysis of SMARCA4 (BRG1)-deficient non-small cell lung carcinoma [J]. J Am Soc Cytopathol, 2022, 11(4):183-193.

[26] NAMBIRAJAN A, SINGH V, BHARDWAJ N, et al. SMARCA4/BRG1-Deficient Non-Small cell lung carcino-

- mas; a case series and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 2021, 145(1): 90-98.
- [27] NAMBIRAJAN A, JAIN D. Recent updates in thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor [J]. Semin Diagn Pathol, 2021, 38(5): 83-89.
- [28] SIMEONE N, FREZZA A M, ZAFFARONI N, et al. Tazemetostat for advanced epithelioid sarcoma: current status and future perspectives[J]. Future Oncol, 2021, 17(10): 1253-1263.
- [29] KASHYAP D, RASTOGI S, GARG V, et al. Epithelioid sarcoma and its outcome: a retrospective analysis from a tertiary care center in North India[J]. Future Sci OA, 2022, 8(9): FSO822.
- [30] KURASHIMA K, KASHIWAGI H, SHIMOMURA I, et al. SMARCA4 deficiency-associated heterochromatin induces intrinsic DNA replication stress and susceptibility to ATR inhibition in lung adenocarcinoma [J]. NAR Cancer, 2020, 2(2): zcaa005.
- [31] KUNIMASA K, OKAMI J, TAKENAKA S, et al. Con-
- 临床研究 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.029
- version surgery for advanced thoracic SMARCA4-Deficient undifferentiated tumor with atezolizumab in combination with bevacizumab, paclitaxel, and carboplatin treatment; a case report[J]. JTO Clin Res Rep, 2021, 2(11): 100235.
- [32] 熊焰, 张波, 聂立功, 等. 胸部 SMARCA4 缺失性未分化肿瘤的病理诊断与联合免疫检测点抑制剂治疗[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(2): 351-356.
- [33] SHINNO Y, YOSHIDA A, MASUDA K, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in SMARCA4-Deficient thoracic tumor[J]. Clin Lung Cancer, 2022, 23(5): 386-392.
- [34] NAMBIRAJAN A, DUTTA R, MALIK P S, et al. Cytology of SMARCA4-deficient thoracic neoplasms: comparative analysis of SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinomas and SMARCA4-deficient thoracic sarcomas [J]. Acta Cytol, 2021, 65(1): 67-74.
- (收稿日期: 2023-08-04 修回日期: 2024-01-15)

## 全外显子组测序诊断 Rothmund-Thomson 综合征的临床研究

王晓玲<sup>1</sup>, 郭若兰<sup>2</sup>, 王江涛<sup>1</sup>, 郭俊<sup>2</sup>, 陈元颖<sup>2</sup>, 郝婵娟<sup>2</sup>

1. 郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院小婴儿病房, 河南郑州 450000;

2. 北京市儿科研究所出生缺陷遗传学研究北京市重点实验室/国家儿童医学中心遗传与出生缺陷防治中心/儿科重大疾病研究教育部重点实验室/首都医科大学附属北京儿童医院, 北京 100045

**摘要:**目的 探讨 1 例 Rothmund-Thomson 综合征(RTS)患儿的临床表现及诊断, 并进行文献复习, 以提高对该病的认识。方法 分析 2019 年 5 月河南省儿童医院小婴儿病房收治的 1 例 RTS 患儿的临床资料, 抽取患儿及其父母外周静脉血各 2 mL, 利用高通量测序进行一家三口全外显子组测序检测。以 Rothmund-Thomson 综合征、RECQL4 基因、Rothmund-Thomson syndrome、RECQL4 为检索词, 分别在中国知网、万方数据库、PubMed 数据库进行中英文文献检索(检索时间从建库至 2023 年 8 月)。结果 患儿出生后即出现反复腹泻, 生长发育落后, 3 个月后出现颜面部、臀部皮肤色素脱失。测序结果提示 RECQL4 基因存在复合杂合突变:c. 3237-2A>T 和 c. 1593\_1594delTC。2 个突变均为数据库和文献未见报道的新突变位点, 分别来自患儿父母。文献检索结果: 符合检索条件的中文文献 10 篇、英文文献 131 篇。结合病例分析和文献复习, 该文主要从临床症状及致病基因突变角度出发, 重点叙述 Rothmund-Thomson 综合征的临床特点、成因、诊断及高肿瘤风险。**结论** RTS 是罕见的常染色体隐性遗传病, 以皮肤异色症、白内障、骨骼发育异常或缺如等为主要临床表现, 并涉及多个系统受累。RECQL4 基因突变检测有助于确诊。该研究发现 2 个新突变丰富了 RECQL4 基因突变谱。

**关键词:** Rothmund-Thomson 综合征; RECQL4 基因; 全外显子测序; 基因突变; 诊断

**中图分类号:** R758.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1672-9455(2024)06-0857-05

Rothmund-Thomson 综合征(RTS)是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 1868 年由德国眼科医生 Rothmund 首次报道, 后由英国皮肤科医生 Thomson 等相继描述。RTS 主要临床表现为皮肤异色症, 毛发稀疏, 腹泻, 骨骼发育异常或畸形, 指甲营养不良或牙齿异常, 矮小, 青少年白内障, 早衰, 高肿瘤风险等<sup>[1]</sup>。

目前研究认为该病发生与 RECQL4 基因(OMIM: 603780; NM\_004260.3)突变有关, 人类基因突变数据库(HGMD)已收录该基因致病或可能致病变异 141 个, 包括错义突变、无义突变、剪接位点突变、小的插入/缺失突变等多种变异类型。本研究通过高通量测序对河南省儿童医院小婴儿病房收治的 1 例先天多