

## SMARCA4/BRG1 缺失型非小细胞肺癌 1 例

张哲<sup>1</sup>, 吴文奇<sup>1</sup>, 张乐宁<sup>1</sup>, 许哲男<sup>1</sup>, 顾宇<sup>2</sup>, 林风武<sup>1</sup>

1. 吉林大学白求恩第三医院胸外科, 吉林 长春 130000;

2. 吉林大学白求恩第三医院病理科, 吉林 长春 130000

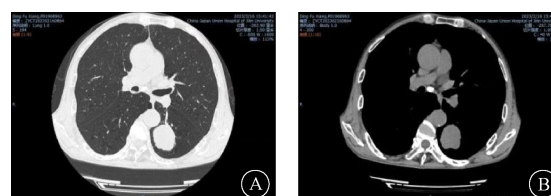
关键词: SWI/SNF 染色体重塑复合体的亚基; SMARCA4 缺失; 非小细胞肺癌; EZH2 抑制剂; 免疫检查点抑制剂

中图分类号: R734.2 文献标识码: D 文章编号: 1674-8182(2024)04-0629-03

## 1 临床资料

患者,男性,68岁,既往肺气肿及吸烟史(约25年,平均40支/d),姐姐、妹妹及哥哥均有肺癌病史。因新冠病毒感染后出现发热伴胸闷症状2周就诊于吉林大学白求恩第三医院。行胸部CT(图1)提示:左肺下叶背段可见团块状密度增高影,边界清晰,呈分叶状,大小为4.4 cm×3.8 cm,纵隔窗呈软组织密度影,CT值为57 Hu。入院后系统完善检查。肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)23.09 ng/mL(参考值<20 ng/mL)。PET/CT图像示左肺下叶背段见伴糖代谢增高的团块状高密度影,最大标准化摄取值(SUV)为16.21,大小为45.2 mm×37.3 mm,可见分叶,纵隔内气管右旁、主肺动脉窗、隆突下及双肺门见多个伴糖代谢增高的淋巴结,糖代谢较高者最大SUV值为7.06,大小为8.7 mm×6.0 mm。诊断:左肺下叶背段伴糖代谢增高的团块状高密度影考虑为周围型肺转移瘤;未提示纵隔淋巴结转移可能。查体见桶状胸,听诊双肺呼吸音清,左肺下叶呼吸音弱,未闻及明显干湿啰音等。爬楼试验:3楼。屏气试验:25 s。肺功能检查提示:第1秒用力呼气容积(FEV1)1.59 L, FEV1/FVC% 57%,最大自主通气量(MVV)50%;中重度阻塞性通气功能障碍;肺弥散功能轻度低下。因担心穿刺风险术前未完善CT引导下肺穿刺活检明确诊断。待患者肺功能改善且无明显禁忌后行单孔胸腔镜左肺下叶背段切除术及5、6、7、8、9、10、11、12组淋巴结清扫术。术后病理提示:镜下肿瘤组织呈巢片状及实性排列,局灶呈腺样排列,细胞异型性明显,上皮

样,核空泡状,核仁明显,大量核分裂象,较多地图样坏死等(图2)。免疫组织化学(组化):TTF-1(-), NapsinA(-), ALK(D5F3)(-), P53(-), Ki67(70%+)(图3A), P63(-), CK5/6(-), P40(-), BRG1(-)(图3B), INI1(+), NUT(-), CK(+), CK7(-), Vimentin(-)。淋巴结未见转移。结合镜下病理特点及免疫标记结果支持为SMARCA4缺失型非小细胞肺癌;T<sub>2b</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>(IIA期)。单克隆抗体程序性细胞死亡配体1(PD-L1, SP263检测参照克隆号Dako 22c3标准)检测提示:阳性肿瘤细胞评分(TPS)为1%。术后行基因检测未提示SMARCA4相关基因突变及EGFR、ALK等常见驱动基因突变;但是存在TP53的p.E171\*第5外显子无义突变(c.511G>T);APC的p.E1034\*第16外显子无义突变(c.3100G>T),肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)为7.2/Mb。患者肺功能差无法耐受肺叶切除术,术后病理提示Ki67:70%+>30%,为高表达状态,增殖活跃性强提示预后差。至随访日已行白蛋白紫杉醇400 mg, d1+卡铂400 mg, d1方案化疗4个周期,辅助阿替利珠单抗治疗中。术后随访6月余肿瘤无复发和转移。



注:A,见左肺下叶背段实性肿瘤4.4 cm×3.8 cm(肺窗);B,见左肺下叶背段实性肿瘤呈软组织密度影(纵隔窗)。

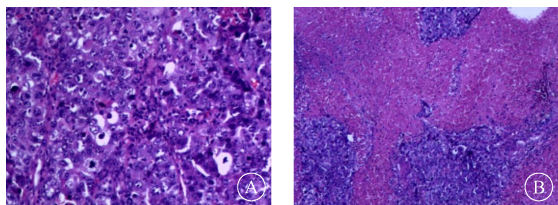
图1 胸部CT

Fig. 1 Chest CT

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.04.029

通信作者: 林风武, E-mail: linfw@jlu.edu.cn

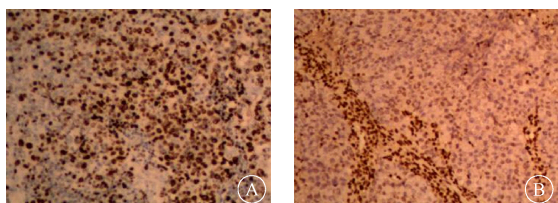
出版日期: 2024-04-20



注:A,显示肿瘤细胞呈实性片状排列,异型性明显,大量核分裂象( $\times 400$ );B,显示大片地图样坏死( $\times 200$ )。

图2 肿瘤组织 HE 染色病理图

Fig. 2 HE staining of tumor tissue



注:A为Ki-67( $\times 100$ );B为BRG1缺失( $\times 100$ )。

图3 肿瘤组织免疫组化病理图

Fig. 3 Tumor tissue immunohistochemistry

## 2 讨论

酵母交配型转换/蔗糖不发酵复合物(SWI/SNF)由3个亚基构成:功能特异性辅助亚基PBRM1(BAF180)和ARID1A(BAF250A);高度保守核心亚基SMARCB1(INI1、SNF5和BAF47)、SMARCC1(BAF155)和SMARCC2(BAF170)和ATP酶催化亚基SMARCA4(BRG1)/SMARCA2(BRM)等<sup>[1]</sup>。肿瘤的发生与这些亚基的缺失或突变造成编码蛋白失活和复合物整体功能异常有关。核心亚基SMARCB1(INI1)突变研究较多。SMARCA4基因位于19号染色体短臂,参与编码BGR1蛋白<sup>[2-3]</sup>。SMARCA4突变多见于一些高侵袭性肿瘤中,在多个器官及部位中发现,如鼻腔鼻窦未分化肉瘤、胸腔肉瘤、子宫未分化癌/肉瘤、胃肠道未分化癌、卵巢高钙血症型小细胞癌<sup>[4-6]</sup>等。目前一致认为只要BRG1免疫组化染色阴性,无论是否检测到SMARCA4基因突变,均可归入SMARCA4缺失性肿瘤中。相关研究指出SMARCA4的缺失也存在于个别非SMARCA4缺失性肺癌类型中,占2.7%~10.0%<sup>[7]</sup>。因此SMARCA4缺失型非小细胞肺癌的诊断除了BRG1表达缺失以外,还必须具备相应的组织形态,并依据特异性免疫组化结果排除其他伴有BRG1表达缺失的鳞癌、腺癌、大细胞癌等胸部常见恶性肿瘤及睾丸核蛋白癌、黑色素瘤等。本病例的肿瘤细胞呈巢片状及实性排列,细胞异型性明显,上皮样,核空泡状,核仁明显,大量核分

裂象,较多地图样坏死等;免疫标记P40和甲状腺转录因子-1均阴性排除鳞癌和腺癌;SMARCB1无表达缺失排除上皮样肉瘤;一系列CK标记均为阴性排除大细胞癌等。

此肿瘤是由SMARCA4的双等位基因失活驱动的,但如果免疫组化证实SMARCA4/BRG1缺失,不需要测序诊断<sup>[8]</sup>。目前二代测序法检测已发现SMARCA4基因突变包括错义突变、剪接突变、无义突变等类型,其中只有发生无义突变或框内缺失的双等位基因突变才会引起BRG1蛋白缺失。其常见共突变基因包括KRAS、TP53、KEAP1、STK11等吸烟相关基因<sup>[9]</sup>。目前研究此类疾病缺乏EGFR、ALK等常见靶向治疗驱动基因突变。

研究指出FDA已批准Zeste基因增强子人类同源物2(EZH2)抑制剂用于治疗年龄 $\geq 16$ 岁、不能完全切除的局部晚期或转移性上皮样肉瘤患者,该抑制剂可使SWI/SNF染色体重塑复合体关键亚基突变或缺失造成的EZH2活性的增强受到逆转抑制,最终基因得以正常表达<sup>[10]</sup>。体外体内试验提示EZH2抑制剂对SMARCA4和SMARCA2缺失的SCCOHT具有潜在的抗增殖和抗肿瘤效应,也许未来EZH2抑制剂在治疗SMARCA4缺失的这类未分化肿瘤有一定的意义。除EZH2抑制剂外,尝试性靶向治疗还包括组蛋白去乙酰化酶抑制剂和DNA甲基转移酶抑制剂,以及针对免疫检查点抑制剂(ICIs)的免疫治疗等<sup>[11]</sup>。

目前研究发现用ICIs能改善SMARCA4突变肺部肿瘤患者的预后。文献报道1例SMARCA4-缺失性肺癌患者,经化疗联合ICIs新辅助治疗两周后行手术治疗后病理学评估为完全缓解<sup>[12]</sup>,表明PD-1单抗可能是SMARCA4缺失性肺癌有前景的治疗策略。针对免疫治疗,最新研究发现在445例接受ICIs治疗的患者中,有SMARCA4突变的较SMARCA4野生型具有更高的客观缓解率,生存率有显著提高,SMARCA4突变型肺癌可能对免疫治疗更为敏感<sup>[13]</sup>。ICIs有效性已验证的病例数太少,形成共识有待积累更多病例开展严谨科学的临床研究;SMARCA4/BRG1的改变可以发生在许多肿瘤中,其中的异同点也有待进一步研究。肿瘤的发生发展机制是一个复杂的过程,目前所了解的临床病理特点和治疗策略有限,仍需要更多大型回顾性研究或前瞻性研究来完善SMARCA4缺失性肺癌的治疗策略。

综上所述,SMARCA4缺失性非小细胞肺癌多见于中年吸烟男性,临床多表现为纵隔、肺门、肺和/或胸膜的实性肿物,具有较高的侵袭性,多表现为组织

器官压迫症状并伴有转移,通常对细胞毒性化疗无反应,总体预后差。临床诊断需要结合组织病理学、免疫组化及基因检测等。准确识别此类肿瘤并结合规范的治疗可以更好地改善患者的预后,目前免疫治疗及新型分子通路靶点可能使患者获益,但仍需要大量的实验研究论证。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] 朱培培,李新星,刘佳涵,等.SMARCA4 缺失性肿瘤的临床病理学特征[J].中华病理学杂志,2022,51(8):792-798.  
Zhu PP, Li XX, Liu JH, et al. Clinicopathological features of SMARCA4-deficient tumors [J]. Chin J Pathol, 2022, 51(8): 792-798.
- [2] Wilson BG, Roberts CWM. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(7): 481-492.
- [3] Masliah-Planchon J, Bièche I, Guinebretière JM, et al. SWI/SNF chromatin remodeling and human malignancies [J]. Annu Rev Pathol, 2015, 10: 145-171.
- [4] Conlon N, Silva A, Guerra E, et al. Loss of SMARCA4 expression is both sensitive and specific for the diagnosis of small cell carcinoma of ovary, hypercalcemic type[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(3): 395-403.
- [5] Connor YD, Miao DA, Lin DI, et al. Germline mutations of SMARCA4 in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type and in SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma: clinical features of a single family and comparison of large cohorts [J]. Gynecol Oncol, 2020, 157(1): 106-114.
- [6] 张兰兰,杨巧,聂尊珍,等.胸膜 SMARCA4 缺失未分化肿瘤 1 例报告[J].诊断学理论与实践,2023,22(4):389-392.  
Zhang LL, Yang Q, Nie ZZ, et al. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumour: a case report[J]. J Diagn Concepts Pract, 2023, 22(4): 389-392.
- [7] Nambirajan A, Singh V, Bhardwaj N, et al. SMARCA4/BRG1-deficient non-small cell lung carcinomas: a case series and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 2021, 145(1): 90-98.
- [8] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015[J]. J Thorac Oncol, 2022, 17(3): 362-387.
- [9] Rektman N, Montecalvo J, Chang JC, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcomatoid tumors represent primarily smoking-related undifferentiated carcinomas rather than primary thoracic sarcomas[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(2): 231-247.
- [10] Schoenfeld AJ, Bandlamudi C, Lavery JA, et al. The genomic landscape of SMARCA4 alterations and associations with outcomes in patients with lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(21): 5701-5708.
- [11] Januario T, Ye XF, Bainer R, et al. PRC2-mediated repression of SMARCA2 predicts EZH2 inhibitor activity in SWI/SNF mutant tumors [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(46): 12249-12254.
- [12] 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.  
Xiong Y, Zhang B, Nie LG, et al. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor-pathological diagnosis and combined immune checkpoint inhibitor treatment[J]. J Peking Univ Health Sci, 2023, 55(2): 351-356.
- [13] Kunimasa K, Nakamura H, Sakai K, et al. Patients with SMARCA4-deficient thoracic sarcoma and severe skeletal-related events[J]. Lung Cancer, 2019, 132: 59-64.
- 收稿日期:2023-09-21 编辑:李方
- 
- (上接第 628 页)
- [17] Ohtsuka T, Tomosugi T, Kimura R, et al. Clinical assessment of the GNAS mutation status in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [J]. Surg Today, 2019, 49(11): 887-893.
- [18] Leonhardt CS, Hinz U, Kaiser J, et al. Presence of low-grade IPMN at the pancreatic transection margin does not have prognostic significance after resection of IPMN-associated pancreatic adenocarcinoma [J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(1): 113-121.
- [19] Buscail E, Cauvin T, Fernandez B, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and European guidelines: importance of the surgery type in the decision-making process[J]. BMC Surg, 2019, 19(1): 115.
- [20] Verona EBM 2020 on IPMN Consortium. Verona evidence-based meeting (EBM) 2020 on intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas: meeting report[J]. Dig Surg, 2021, 38(4): 316-322.
- [21] Pollini T, Andrianello S, Caravati A, et al. The management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. Minerva Chir, 2019, 74(5): 414-421.
- 收稿日期:2023-07-09 修回日期:2023-08-26 编辑:王海琴