

SMARCA4缺失的非小细胞肺癌1例

宋允龙¹, 张楠楠², 袁传涛³, 武薇^{2*}

¹济宁医学院临床学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济宁

³济宁医学院附属医院病理科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

SMARCA4缺失型非小细胞肺癌(SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer, SMARCA4-Dnsccl)是一类与SWI/SNF复合物突变相关的罕见恶性肿瘤, 其临床表现为高度侵袭性, 患者预后往往较差, SMARCA4-dNSCLC的主要难点在诊断及治疗方面, 本文对一例SMARCA4-dNSCLC患者的临床诊断进行报道, 并系统性回顾SMARCA4-dNSCLC的临床表现、病理学、免疫组化及治疗方面的相关研究。

关键词

SMARCA4, 非小细胞肺癌, SWI/SNF, 肺部肿瘤

One Case of Non-Small Cell Lung Cancer with SMARCA4 Deletion Was Reported

Yunlong Song¹, Nannan Zhang², Chuantao Yuan³, Wei Wu^{2*}

¹Clinical College of Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

³Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Feb. 7th, 2024; accepted: Mar. 21th, 2024; published: Mar. 28th, 2024

Abstract

SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer (SMARCA4 SMARCA4-dNSCLC) is a rare malignancy associated with SWI/SNF complex mutations, which is highly aggressive in clinical manifestations

*通讯作者。

文章引用: 宋允龙, 张楠楠, 袁传涛, 武薇. SMARCA4 缺失的非小细胞肺癌 1 例[J]. 医学诊断, 2024, 14(1): 137-141.

DOI: 10.12677/md.2024.141020

and often has a poor prognosis for patients SMARCA4. This article reports the clinical diagnosis of a patient with SMARCA4-dNSCLC, and systematically reviews the clinical manifestations, pathology, immunohistochemistry and treatment of SMARCA4-dNSCLC.

Keywords

SMARCA4, Non-Small Cell Lung Cancer, SWI/SNF, Lung Tumors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是目前世界上发病率最高的恶性肿瘤之一，也是当今世界癌症死亡的主要原因之一。其中，非小细胞肺癌(NSCLC)是发病率最高的类型，占有肺癌病例的 85%以上[1]。SMARCA4 缺失型非小细胞肺癌(SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer, SMARCA4-dNSCLC)是一种与 SWI/SNF 复合物突变相关的恶性肿瘤，在非小细胞肺癌患者中约占 7% [2]，于 2000 年由 Alexander 等人首次报道[3]。其临床表现为高度的侵袭性且较早发生转移[4]，研究发现，SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者主要以老年男性患者为主，常见基因突变为 EGFR、TP53、KRAS 等，且不同基因种类突变的患者预后也有差异[5]。目前有关 SMARCA4 缺失型非小细胞肺癌的研究仍在开展中，本文进行回顾性分析济宁医学院附属医院收治的 1 例 SMARCA4-dNSCLC 患者临床资料，并查阅相关文献，对该病的临床表现、病理、治疗进行探讨。本研究经济宁医学院附属医院临床研究机构评审委员会批准。

2. 临床资料

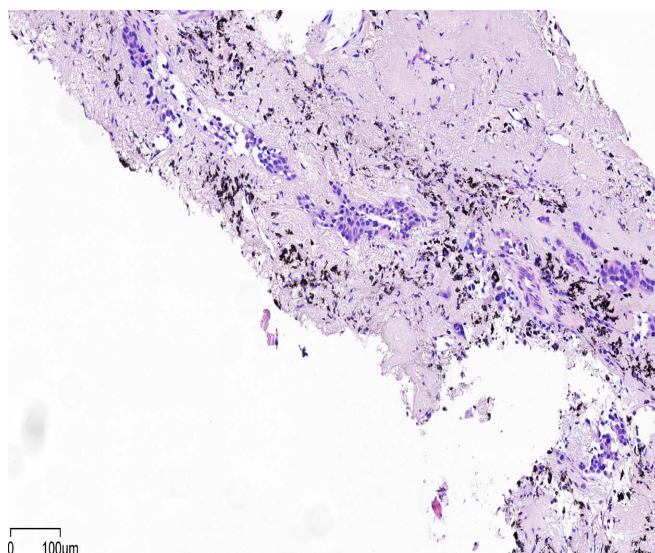


Figure 1. SMARCA4 deficiency in non-small cell lung cancer tumor

图 1. SMARCA4 缺失非小细胞肺癌肿瘤组织 HE 染色图

患者男性，64 岁，于 2023 年 1 月受凉后出现间断咳嗽、咳少量白痰，查体未见明显异常体征，曾

就诊于当地镇医院行胸部 CT 提示：右肺占位，双肺多发高密度影，建议进一步检查治疗。患者后于 2023 年 3 月 2 日就诊于我院，完善胸部增强 CT 示：1) 右肺上叶前段见软组织密度影，边界欠清，密度不均匀，周围见多发短毛刺，病变大小约 41 mm × 42 mm × 35 mm，邻近胸膜牵拉，增强扫描呈轻度不均匀强化，邻近支气管截断。2) 右肺上叶间隔增厚。3) 左侧水平裂周围见多发斑片状高密度影，境界模糊，邻近部分支气管欠通畅，周围见多发小结节。4) 双肺见多发小结节，界清，部分为磨玻璃结节。5) 右侧胸腔见少量液体密度影。6) 双肺门及纵隔内见多发肿大淋巴结，部分边界欠清，融合成团，右上肺动静脉受压。完善血结果示：C-反应蛋白：11.6 mg/L、D-二聚体：0.9 mg/L、细胞角蛋白 19 片段测定 (CYFRA21-1)：16.46 ng/ml、神经元特异性烯醇化酶测定 (NSE)：17.24 ng/ml、癌胚抗原测定 (CEA)：35.16 ng/ml，考虑为肺癌并右肺上叶癌性淋巴管炎、双肺门及纵隔淋巴结多发转移，右肺水平裂胸膜转移可能。后患者完善纤支镜活检：脱落细胞学报告：查见少许可疑异性细胞。免疫组化：癌细胞 CK(+)、CK7(+)、TTF-1(-)、NapsinA(-)、Ki-67 (约 15%+)、p40(-)、INSM1(-)、Syn(-)、CR(-)、WT-1(-)、Vimentin(+)、CK5/6(-)、BRG1(-)、INI-1(+)。右肺上叶活检(见图 1)：送检组织伴慢性炎细胞浸润，肺泡上皮轻度增生，肺泡间隔增宽，间质纤维组织增生及碳尘沉着。常规病理学报告：低分化癌，结合患者临床表现、病理学以及免疫组化诊断为 SMARCA4/BRG1 缺失的非小细胞肺癌。

3. 相关文献

非小细胞肺癌(NSCLC)是指除小细胞肺癌(SCLC)以外、所有来源于肺上皮的各种类型癌症的一个集合体。NSCLC 的常见病理学类型为腺癌和鳞癌[6]，一项有关非小细胞肺癌病理分型研究的数据表明，在非小细胞肺癌患者中，鳞癌和腺癌占比最多，约为 95%，其他类型则较为少见[7]，目前由于缺乏典型临床表现，大部分患者在肿瘤早期通常难以被发现，大部分 NSCLC 患者在确诊时肿瘤已进展至晚期，所以 NSCLC 患者预后普遍不理想[8]。SMARCA4 缺失型非小细胞肺癌是一类与 SWI/SNF 复合物突变相关的罕见恶性肿瘤，其具有较早发生局部或远处转移，预后不良，精准诊断及治疗困难等临床特点，目前缺少明确及有效统一的治疗指南[9]。SWI/SNF 复合物是一种在转录激活过程中参与染色质重塑的多蛋白复合物[10]，与肿瘤的发生有着密切的关系，约 20%的肿瘤发生过程都至少有一个突变的 SWI/SNF 复合物成员参与[11]，SMARCA4 基因是染色质重塑开关蔗糖非发酵(SWI/SNF)复合体的成员之一，位于第 19 号染色体短臂，编码 BRG1 蛋白[12]，在基因的转录、分化和 DNA 修复中发挥重要作用，同时也是非小细胞肺癌(NSCLC)的一个亚群的特征[13]。

临床表现上，SMARCA4-dNSCLC 患者主要发病人群为中老年吸烟男性，其具有高度侵袭性，在大多数病例中可见周围血管受侵犯和胸膜转移，患者普遍预后较差，总体生存率较短[14]。SMARCA4-dNSCLC 在临床表现上无明显特异性，Zhao 等人分析了 18 例 SMARCA4-dNSCLC 患者临床资料，所有患者均为有长期吸烟史的男性，平均年龄为 61.7 岁，肿瘤原发部位分别为肺周围型肿块 10 例，肺中央型肿块 8 例，临床症状上，18 例患者均有胸闷、胸痛、气促、咳嗽、咳痰等呼吸系统症状，其中有 2 例伴头痛、头晕、肢体乏力、口齿不清的肿瘤脑转移症状[15]。

病理方面，SMARCA4-dNSCLC 主要有三种组织类型，主要以低分化的实体性腺癌类型为主，其次还有粘液腺癌类型及横纹肌样肉瘤类型[16]，其肿瘤细胞往往有清晰细胞质或为有明显嗜酸性核仁的大型多形肿瘤细胞，常排列为小叶状或片状[17]。在基因组方面，SMARCA4-dNSCLC 常见发生 SMARCA4、KRAS、TP53、KEAP1 和 STK11 等基因共突变，而 ROS1、EGFR 和 ALK 等常见基因突变则很少有报道[18]。免疫组化方面，多数病例常表现为 TTF-1 阴性，CK7 及 Heppar-1 阳性，TTF-1 阳性的患者则为少见[19]，不过有学者发现，TTF-1 阳性患者的肿瘤细胞在病理上表现为高分化，其预后比 TTF-1 阴性患者更好[20]。

SMARCA4-dNSCLC 目前尚未有统一的治疗标准, 目前的治疗方法有手术、化疗、靶向治疗及免疫治疗, 由于大多数 SMARCA4-dNSCLC 患者被诊断时病情已处于晚期, 故手术治疗效果并不理想。Bell 等人研究发现, SMARCA4 突变的肿瘤细胞对顺铂化疗药物更加敏感[21], 但已有临床研究表明, 顺铂对 SMARCA4-dNSCLC 患者的治疗效果并不理想[13]。然而, 一项有关 PD-1 单抗联合化疗治疗 SMARCA4-dNSCLC 的研究分析发现, 在与单纯化疗治疗相比, SMARCA4-dNSCLC 患者从 PD-1 单抗联合化疗方案中预后表现更为理想[22]。除了传统治疗方案外, 一些新型制剂也展现出了治疗 SMARCA4-dNSCLC 的潜力, EZH2 是一种参与肿瘤细胞转移和增殖的转录调控因子[23], 有学者发现, EZH2 抑制剂可以通过下调 SMARCA2/BRM 的表达, 从而抑制 SMARCA4/BRG 突变肿瘤细胞的增殖活性[24], 这表明 EZH2 抑制剂在治疗 SMARCA4-dNSCLC 上有着很大的发展前景, 目前还有待进一步研究。

综上所述, SMARCA4-dNSCLC 是一类罕见且具有高度侵袭性的肿瘤, 其临床及病理特点复杂多变, 无明显特异性, 目前诊断主要依赖病理及免疫组化, 治疗方面尚未有统一的策略, 有关该类型肿瘤的相关研究还在进展中, 当下如何更精准地识别并诊断该类型肿瘤以及更有效的治疗方案, 改善患者预后是一大难题。

参考文献

- [1] Hen, Z, Fillmore, C.M., Hammerman, P.S., Kim, C.F. and Wong, K.K. (2014) Non-Small-Cell Lung Cancers: A Heterogeneous Set of Diseases. *Nature Reviews Cancer*, **14**, 535-546. <https://doi.org/10.1038/nrc3775>
- [2] Nambirajan, A., Singh, V.A., Bhardwaj, N., et al. (2021) SMARCA4/BRG1-Deficient Non-Small Cell Lung Carcinomas: A Case Series and Review of the Literature. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **145**, 90-98. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0633-OA>
- [3] Wong, A.K., et al. (2000) BRG1, A Component of the SWI-SNF Complex, Is Mutated in Multiple Human Tumor Cell Lines. *Cancer Research*, **60**, 6171-6177.
- [4] Le Loarer, F., Watson, S., Pierron, G., De Montpreville, V.T., et al. (2015) SMARCA4 Inactivation Defines A Group of Undifferentiated Thoracic Malignancies Transcriptionally Related To BAF-Deficient Sarcomas. *Nature Genetics*, **47**, 1200-1205. <https://doi.org/10.1038/ng.3399>
- [5] 陈雪松, 陈玲, 何梦钰. SMARCA4 突变的非小细胞肺癌患者临床特征及相关生物信息分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(11): 1520-1526.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗指南(2022 年版) [J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(9): 1-28.
- [7] 林华, 李纪宾, 薛丽燕, 等. 16476 例肺癌患者病理分型和诊断分期的构成和变化分析[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(7): 789-793.
- [8] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家共识. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2020 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(12): 1063-1077.
- [9] 陈沁阳, 张杰, 谢晓慧, 等. SMARCA4/BRG1 缺陷型非小细胞肺癌的临床病理特点和治疗策略[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(3): 155-158. <https://doi.org/10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20210970>
- [10] Muchardt, C.A., and Yaniv, M. (1999) The Mammalian SWI/SNF Complex and the Control of Cell Growth. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **10**, 189-195. <https://doi.org/10.1006/scdb.1999.0300>
- [11] Kadoch, C., et al. (2013) Proteomic and Bioinformatic Analysis of Mammalian SWI/SNF Complexes Identifies Extensive Roles in Human Malignancy. *Nature Genetics*, **45**, 592-601. <https://doi.org/10.1038/ng.2628>
- [12] Centore, R.C., Sandoval, G.J., Soares, L.M.M., Kadoch, C. and Chan, H.M. (2020) Mammalian SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes: Emerging Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Trend in Genetics*, **36**, 936-950. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2020.07.011>
- [13] Agaimy, A., Fuchs, F., Moskalev, E.A., et al. (2017) SMARCA4-Deficient Pulmonary Adenocarcinoma: Clinicopathological, Immunohistochemical, and Molecular Characteristics of a Novel Aggressive Neoplasm with a Consistent TTF1neg/CK7pos/Heppar-1pos Immunopheno Type. *Virchows Archiv*, **471**, 599-609. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2148-5>

- [14] Naito, T., Udagawa, H., Umemura, S., Sakai, T., Zenke, Y., Kirita, K., Matsumoto, S., Yoh, K., Niho, S., Tsuboi, M., *et al.* (2019) Non-Small Cell Lung Cancer with Loss of Expression of the SWI/SNF Complex Is Associated with Aggressive Clinicopathological Features, PD-L1-Positive Status, and High Tumor Mutation Burden. *Lung Cancer*, **138**, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.009>
- [15] 赵艳, 练亿香, 朱德茂, 等. SMARCA4 缺失的非小细胞肺癌的临床病理特征[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(5): 873-879.
- [16] Armon, S., *et al.* (2021) Perspectives and Issues in the Assessment of SMARCA4 Deficiency in the Management of Lung Cancer Patients. *Cells*, **10**, 1920. <https://doi.org/10.3390/cells10081920>
- [17] Sesboue, C. and Lelouard F. (2021) SWI/SNF-Deficient Thoraco-Pulmonary Neoplasms. *Seminars in Diagnostic Pathology*, **38**, 183-194. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.12.002>
- [18] Schoenfeld, A.J., Bandlamudi, C., Lavery, J.A., *et al.* (2020) The Genomic Landscape of SMARCA4 Alterations and Associations with Outcomes in Patients with Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **26**, 5701-5708. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1825>
- [19] Gandhi, J.S., Alnoor, F., Sadiq, Q., *et al.* (2021) SMARCA4 (BRG1) and SMARCB1 (INI1) Expression in TTF-1 Negative Neuroendocrine Carcinomas Including Merkel Cell Carcinoma. *Pathology-Research and Practice*, **219**, 153341. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153341>
- [20] Mehta, A., Diwan, H., Bansal, D., *et al.* (2022) TTF1-Positive SMARCA4/ BRG1 Deficient Lung Adenocarcinoma. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, **56**, 53-56. <https://doi.org/10.4132/jptm.2021.09.16>
- [21] Bell, E.H., Chakraborty, A.R., Mo, X., *et al.* (2016) SMARCA4/BRG1 Is a Novel Prognostic Biomarker Predictive of Cisplatin-Based Chemotherapy Outcomes in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **22**, 2396-2404. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1468>
- [22] 王新娟, 屠蒙, 贾红霞, 等. PD-1 单抗联合化疗与化疗治疗III-IV期 SMARCA4 缺失型非小细胞肺癌的疗效评估及预后分析[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(9): 659-668.
- [23] Decroix, E., *et al.* (2020) Les Tumeurs Thoraciques SMARCA4 DÉFicientes: Une Nouvelle Entité. [SMARCA4-Deficient Thoracic Tumors: A New Entity]. *Bulletin Du Cancer*, **107**, 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.12.001>
- [24] Knutson, S.K., Warholic, N.M., Wigle, T.J., *et al.* (2013) Durable Tumor Regression in Genetically Altered Malignant Rhabdoid Tumors by Inhibition of Methyltransferase EZH2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 7922-7927. <https://doi.org/10.1073/pnas.1303800110>