

· 病例报告 ·

肺部原发的SMARCA4缺失型胸部肉瘤1例并文献复习

马 骏,袁光达,朱栋麟,谢宏亚,魏腾腾,张传煜,杨 勇*

南京医科大学附属苏州医院胸外科,江苏 苏州 215001

[关键词] SMARCA4缺陷;胸部肉瘤;BRG1蛋白;免疫组化

[中图分类号] R734

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2022)04-600-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20220423

SMARCA4缺失的原发性胸部肉瘤是一类罕见原发于胸腔的恶性肿瘤,组织学上具有横纹肌样形态特征,并具有特征性免疫表型和分子型。我国目前仅有6例报道^[1-2]。第5版世界卫生组织(World Health Organization, WHO)胸部肿瘤分类新增的肿瘤类型中,胸部SMARCA4缺陷型未分化肿瘤占据其一。SMARCA4基因编码在非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)的突变率为3%~8%,其纯合缺失、融合或截短突变与蛋白的缺失及更高的肿瘤突变负荷紧密联系^[3-4]。SMARCA4缺陷型NSCLC与SMARCA4缺陷型胸部肉瘤的对比分析与鉴别也是近年来的研究热点。该型肿瘤临床侵袭性强,易发生远处转移,其治疗原则首选根治性手术,术后辅助放、化疗等综合治疗。南京医科大学附属苏州医院近期收治的1例左上肺叶切除术后患者,病理结合免疫组化结果符合SMARCA4缺失的原发性胸部肉瘤,本文围绕其进行报道和文献复习。

1 临床资料

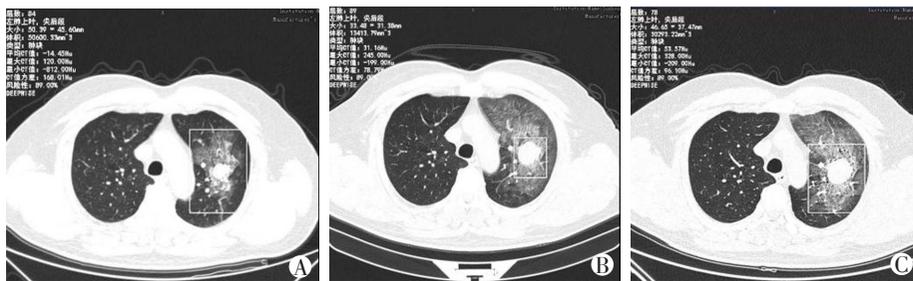
患者,男,60岁,因“咳嗽、咳痰、痰中带血1月余”入院。行胸部CT示左肺上叶见圆形软组织密度肿块影,大小约2.1 cm×2.1 cm,边缘尚光整,周围见斑片状磨玻璃影,内见含气支气管影;右肺中、下叶,左肺下叶见实性结节影;纵隔内未见确切淋巴结肿大(图1A)。予静脉抗炎、止血及排痰治疗2周后症状稍好转但仍有咯血,复查胸部CT左肺病灶较前进展,大小约2.8 cm×2.5 cm(图1B)。初考虑左肺

良性病变,查免疫风湿凝血系列等指标均无异常。继予消炎抗感染止血治疗1周后查胸部增强CT示左肺上叶占位较前稍增大,约3.2 cm×2.6 cm,病灶边缘絮状模糊影,增强后可见轻度不均匀强化(图1C)。出血原因不明,完善CT血管造影(CT angiography, CTA)明确出血血管后,予介入下动脉栓塞,术后仍有反复咯血,每日50 mL左右。完善正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography CT, PET-CT)提示左上肺占位伴葡萄糖代谢增高,放射性摄取不均匀增高(SUVmax: 10.9),大小约32 mm×31 mm,考虑恶性可能;纵隔及肺门淋巴结稍大,均伴葡萄糖代谢轻度增高;未及全身转移征象;行支气管镜检查示:左侧上叶尖后段可见出血,予以注射用矛头蝮蛇血凝酶等止血药物灌洗,接入小探头,探及腔外偏心性病灶。

经保守治疗后咯血症状未见好转,遂于2021年4月1日在全麻下行胸腔镜辅助下左上肺叶切除术+淋巴结清扫术,手术中见:左上肺暗红色实变,可及一肿块,质地Ⅱ°,大小约3.0 cm×3.0 cm×3.0 cm,纵隔见明显肿大淋巴结,发现肺门淋巴结侵犯肺动脉干及分支,分离动脉困难,改开放手术,取左后外侧切口,长约15 cm,切除左上肺,快速病理示:低分化癌,由于肺动脉根部淋巴结无法清扫,予姑息性左上肺切除,清扫第10、11组淋巴结,患者术后安返病房。术后送病理可见:肺一叶24.8 cm×13.5 cm×3.8 cm,支气管直径3.5 cm,距支气管3.5 cm,临床已部分切开,切面距胸膜0.5 cm处见一灰白肿块3.3 cm,质中,界尚清。检及支气管旁淋巴结数枚,0.5~1.0 cm。病理诊断:左上肺低分化肿瘤,结合免疫组化结果符合SMARCA4缺失型胸部肿瘤;

[基金项目] 苏州市科技发展计划(SKJY2021116, SYS2020178)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 337914338@qq.com



A: CT左肺见圆形软组织密度肿块影,大小约2.1 cm×2.1 cm,边缘尚光整,周围见斑片状磨玻璃影,内见含气支气管影;B: CT左肺病灶较前进展,大小约2.8 cm×2.5 cm;C: CT示左肺上叶占位较前稍增大,约3.2 cm×2.6 cm,病灶边缘絮状模糊影,增强后可见轻度不均匀强化。

图1 病例住院期间经抗感染等治疗后的前后胸部CT比较

肿瘤最大径3.3 cm;见脉管内瘤栓;未见明确神经肿瘤累及;胸膜脏层未见肿瘤累及;周围肺未见肿瘤累及;支气管未见累及;免疫组化结果:TTF-1(-), NapsinA(-), CK7(-), P63(-), P40(-), CK5/6(-), Ki67(+, 70%), Vimentin(+), CD30(-), EMA(-), SALL4(+), CD138(-), SMARCA4(-), AE1/AE3(灶弱+), CD34(-), CD99(-), INI1(+), NUT(-), DESMIN(-), CD5(-), CD117(-), EBER(-), ALK(D5F3)(-), ALK-pos(+), ALK-neg(-)。支气管旁淋巴结(2/8)见肿瘤转移。第7组(1/1)、第10组(3/4)、第11组(1/3)、第12组(1/1)见淋巴结多处转移。免疫组化结果:AE1/AE3(-), Vimentin(+), LCA(-), S100(-)。患者术后无辅助治疗,出院后定期随访,于肿瘤内科进一步治疗。

2 讨论

SMARCA4缺失的原发性胸部肉瘤在临床极其少见。最早在2015年,Loarer等^[5]为探究未分类肉瘤中新的融合转录物或突变,对一系列未分类肉瘤病例进行了无偏的基因测序筛查,后期通过推断特征、回顾性与前瞻性研究最后组成了19个样本的队列。研究发现所有病灶都位于胸部,并显示出相似的临床和病理特征,为了验证此肿瘤队列是否可能代表未分化形式的肺癌,或染色体改构复合物(BAF)缺乏的横纹肌样肿瘤相关独特亚型,研究人员将各亚组表达谱进行比较。分析表明,构成SMARCA4缺陷肉瘤队列的病例不仅在临床和形态学特征方面密切相关,而且在基因转录表达上也高度相似,这一发现代表了一种特定的肿瘤实体,将其命名为SMARCA4-deficient thoracic sarcoma(SMARCA4-DTS),即SMARCA4缺陷型胸部肉瘤。同时,该研究通过基因富集分析,经过校验与比较,发现SOX2是在SMARCA4-DTS中表达最丰富的顶

部基因,而在包括肺癌在内的对照胸部肿瘤中大多为阴性。文中提出SOX2染色可作为鉴别活检标本中SMARCA4-DTS与SMARCA4缺失的肺癌的替代标志,这也是目前鉴别二者的常用方法之一。此外,Nambirajan等^[6]通过对4例SMARCA4-DTS的回顾性分析研究,提出通过细胞形态学特征与SMARCA4缺失的非小细胞肺癌相区别。SMARCA4-DTS具有明显的细胞形态学特征,以单分散的横纹肌样细胞为主,常有双核和多核,而后者显示中到大的肿瘤细胞聚集在一起,胞浆苍白,实体状排列,此方法可供我们参考用于鉴别。另外,Claudin-4作为一种上皮细胞间紧密连接相关的蛋白,常在肉瘤中表现为阴性,用以区分横纹肌样肿瘤和横纹肌样癌。Yoshida等^[7]研究发现,SMARCA4缺失的原发性胸部肉瘤不表达Claudin-4,此结果同样在郑茗嘉等^[1]的研究中得到验证,但在Perret等^[8]研究的30例样本中Claudin-4呈现不一致表达,此结果可供参考,在此实验中P40和NUT这样的其他标志物总是阴性,这也是SMARCA4-DTS诊断的一个参考。自此病种发现以来,多位学者^[8-9]认为SMARCA4缺失的原发性胸部肉瘤是SMARCA4缺失性肺癌的一种未分化形式,值得继续探讨。

SMARCA4缺失的原发性胸部肉瘤好发于男性吸烟患者,病变多表现为大的浸润性肿块,通常伴有邻近结构(呼吸道和/或纵隔血管)的压迫,侵袭性强,易发生转移复发,预后不佳^[1,6,8]。本文患者CT显示的占位大小2周内从2.1 cm×2.1 cm增长到2.8 cm×2.5 cm,再过1周时间达到3.2 cm×2.6 cm,增长极其迅速,恶性程度较高。目前报道的文献中,化疗、单独手术或联合化疗、辅助放疗等多种治疗方案治疗效果均不显著^[8,10-11]。Stewart等^[12]报道的个案因为偶然发现较早,右上肺叶切除术后淋巴等也无转移,接受4个周期辅助化疗后无明显不适。

而在 Iijima 等^[13]的个案报道中,患者先使用卡铂加紫杉醇同步放化疗,短期消退后发现左股骨转移,行开放固定手术和局部照射后,行卡铂加依托泊苷二线治疗,仍出现转移症状,后使用纳武单抗后肿瘤大小急剧下降到无法检测的水平,且功效到文献报道时已维持 22 个月,效果良好。SMARCA4 基因编码的 BRG1 蛋白是 SWI/SNF 的染色质重构复合体的催化异二聚体一个亚单位,该复合体通过调节转录并促进细胞分化来发挥肿瘤抑制作用^[14],免疫检查点抑制剂实施靶向治疗或许对未来治疗 SMARCA4 缺失的原发性胸部肉瘤具有重要意义。

结合本病例及文献复习,我们发现:①SMARCA4 缺失的原发性胸部肉瘤好发于男性吸烟患者,临床侵袭性强,进展快,预后差,早期发现预后可。②可通过组织病理学、免疫组织化学或基因检测等确诊。③目前治疗首选根治性手术切除术后综合治疗,术前进行充分全面的评估,术后需要定期随访复查,免疫靶向治疗可能是有效治疗 SMARCA4 缺失的原发性胸部肉瘤的重要手段。

[参考文献]

- [1] 郑茗嘉,郑强,王悦,等. SMARCA4 缺失的原发性胸部肉瘤的临床病理特征[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(7):537-542
- [2] 张小伟,黄必飞,陈艳,等. SMARCA4 缺失的原发性胸部肉瘤 1 例[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2020, 36(8):505-506
- [3] NAMBI RAJAN 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
- [4] SCHOENFELD A J, BANDLAMUDI C, LAVERY J A, 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
- [5] 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
- [6] NAMBI RAJAN 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
- [7] YOSHIDA A, KOBAYASHI E, KUBO T, et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities[J]. Mod Pathol, 2017, 30(6):797-809
- [8] 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
- [9] REKHTMAN N, MONTECALVO J, CHANG J C, 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] 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
- [11] 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
- [12] 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
- [13] IJIMA Y, SAKAKIBARA R, ISHIZUKA M, et al. Notable response to nivolumab during the treatment of SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: a case report[J]. Immunotherapy, 2020, 12(8):563-569
- [14] WILSON B G, ROBERTS C W. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(7):481-492

[收稿日期] 2021-05-26

(本文编辑:蒋莉)