

# 胸部 SMARCA4 缺陷型未分化肿瘤的诊治进展

高歌 张亚睿 朱翠敏\*

承德医学院附属医院肿瘤科

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11789

**[摘要]** SMARCA4是第19号染色体上的基因,编码转录染色质因子BRG1。BRG1属于SWI/SNF染色质重塑复合物的核心成分。拥有多种生物学功能,包括基因表达、分化和转录的调节,并为其提供能量。胸部SMARCA4缺陷型未分化肿瘤(SMARCA4-UT)是一种吸烟相关恶性肿瘤,恶性程度高,预后不良。传统的肺癌治疗模式对SMARCA4-UT疗效不佳,新型治疗策略的出现或是解决问题的关键。本文将对SMARCA4-UT的临床病理特点及其治疗模式的探讨进行综述。

**[关键词]** SMARCA4缺陷型未分化肿瘤; 诊断; 治疗

中图分类号: R45 文献标识码: A

## The diagnosis and treatment progress of Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor

Ge Gao Yarui Zhang Cuimin Zhu\*

Department of Oncology, Aflited Hospital of Chengde Medical University

**[Abstract]** SMARCA4 is a gene located on chromosome 19 that encodes the transcriptional chromatin factor BRG1. BRG1 is a core component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex, which plays a critical role in various biological processes, including gene expression, differentiation, and transcription regulation, by providing the necessary energy for these activities. SMARCA4-deficient thoracic undifferentiated tumors (SMARCA4-UT) are highly aggressive malignancies associated with smoking and are characterized by a poor prognosis. Conventional treatment strategies for lung cancer are largely ineffective against SMARCA4-UT, highlighting the need for novel therapeutic approaches. This review aims to explore the clinicopathological features of SMARCA4-UT and discuss potential treatment strategies.

**[Key words]** SMARCA4-UT Treatment diagnosis; sarcomas; therapy

SMARCA4是染色体19 p13上的核蛋白相关基因<sup>[1]</sup>,编码转录染色质重塑因子BRG1。BRG1是SWI/SNF (SWI<sup>tch</sup>/Sucrose Non-Fermentable) 染色质重构复合物中常见的ATP依赖异常催化亚基。其通过对ATP酶功能的激活或抑制调控转录,为染色质重塑过程提供能量<sup>[1]</sup>。SWI/SNF染色质重塑复合物组成高度相关的多亚基复合物家族。其包括ATP依赖性催化单元SMARCA4或SMARCA2(相互排斥)、核心调节亚基(包括SMARCC和SMARCD),及涉及ATP富集相互作用结构域(ARID)1A的其他可变亚基<sup>[4]</sup>等。通过改变DNA-核小体拓扑结构在基因转录期间将染色质从致密状态改变为开放状态来调节基因活性/表达<sup>[7]</sup>。在全外显子组测序评估的18种肿瘤的669份样本中,SWI/SNF亚基突变检出率为19%,仅次于TP53突变,SMARCA4突变占其中的15.8%<sup>[8]</sup>。研究发现,SMARCA4缺陷型未分化肿瘤具有高度的侵袭性,更容易出现耐药、复发和临床结局不良。SMARCA4缺陷型未分化肿瘤明确诊断可结合患者的症状、体征、影像学资料、实验室检测、组织病理学和分子特征综合评估。世界卫生组织WHO第五版胸部肿瘤

分类中,SMARCA4缺陷型未分化肿瘤被新增并命名为“胸部SMARCA4缺陷型未分化肿瘤”,特别区分了其于SMARCA4缺陷型常规NSCLC属不同类别,其与NUT癌一起被归类为“肺部其他上皮源性肿瘤”<sup>[10]</sup>。本文对SMARCA4-UT的病因、发病机制、诊断、治疗现状进行综述,并提出治疗和改善预后的创新策略。

### 1 病因及临床表现

胸部SMARCA4-UT是一种罕见的肿瘤,病因尚不明确,患者大部分有吸烟史,多为男性(82%),年龄范围27-90岁,中位年龄58岁<sup>[14]</sup>。SMARCA4-UT没有独特的临床表现,病情呈现高度恶性<sup>[11]</sup>。合并SMARCA4缺失突变的胸部肿瘤患者临床表现如下:肿瘤多为累及上纵隔和中纵隔、肺门、肺和/或胸膜的大型浸润性肿块,常导致上腔静脉综合征<sup>[6]</sup>、肺不张和食管浸润等。其余非特异性症状与原发灶进展相关,包括呼吸困难、胸痛、疲劳、吞咽困难和体重减轻。原发肿瘤大小约为10cm。大多数患者在初次诊断时已转移至淋巴结、骨、肾上腺、脑和肝脏<sup>[12]</sup>。预后极差,平均总生存期为5~6个月。

## 2 病理学特点及诊断标准

2.1组织学方面。SMARCA 4-UT常表现为未分化或低分化肿瘤,肿瘤细胞常显示为上皮样和横纹肌样,肿瘤细胞相对单一,可为上皮样、圆形或杆状<sup>[12,14]</sup>。它们排列成片状或巢状,伴有大量坏死,常浸润周围组织。细胞质为中度至丰富、嗜酸性或透明。细胞核较大,核仁突出<sup>[11]</sup>。

2.2免疫组化方面。最典型特征是SMARCA 4/BRG 1表达完全丧失或表达严重降低,SMARCA 2/BRM缺失,干细胞标记物(包括SOX 2、CD 34或SALL 4)的免疫组织化学染色经常呈阳性<sup>[3]</sup>。泛细胞角蛋白(包括AE 1/AE 3或KL 1)和角蛋白(包括CAM5.2、CK 5/6或CK 7)<sup>[14]</sup>,免疫组化染色通常为阴性或局灶性阳性。EMA的免疫组织化学染色可变,Claudin-4为阴性或仅局部阳性<sup>[14]</sup>。大多数病例为TTF-1或p63/p40阴性。此外,Napsin A和嗜铬粒蛋白A的免疫组织化学染色通常为阴性,突触素的免疫组织化学染色是可变的。SMARCA 4-UT免疫组化标记的敏感性和特异性分别为87.5%和99.5%。

## 3 影像学方面

计算机断层扫描(CT)的研究表明,SMARCA 4-UT是一种累及上纵隔和中纵隔、肺门、肺和/或胸膜的大型浸润性肿瘤,具有很强18F-氟脱氧葡萄糖(FDG)亲和力,正电子发射断层扫描(PET)有助于其临床分期。Shen等人描述了1例SMARCA 4-UT病例,表现为纵隔肿块和淋巴结转移,伴有强烈的68 Ga-DOTA-FAPI-04摄取,为该肿瘤的诊断和监测提供新的见解<sup>[13]</sup>。

## 4 分子病理学

分子病理学方面可以用桑格测序(Sanger-seq)、荧光原位杂交(FISH)<sup>[14]</sup>、下一代测序(NGS)(包括RNA测序(RNA-seq<sup>[14]</sup>)和靶向NGS)等方法。桑格测序虽然准确,但大规模测序昂贵且耗时。可用靶向SMARCA 4(19 p13)基因座两侧的人工染色体探针进行FISH。下一代测序已被用于诊断,但可能会错过12.5%的SMARCA 4-UT患者。因此,建议使用免疫组织化学和NGS的结合用于诊断SMARCA 4-UT。如果需要,可以使用桑格测序作为验证工具。SMARCA 4-UT在TP 53、STK 11、KEAP 1、KRAS和CDKN 2A中频繁突变<sup>[11,14]</sup>。这些都提示预后不良。

## 5 SMARCA4缺陷型NSCLC的治疗进展

SMARCA 4-UT的处理目前尚无统一的标准。常见的治疗方案包括手术、化疗、放疗、靶向治疗、免疫治疗和表观遗传治疗<sup>[5]</sup>。针对SMARCA4基因缺失的靶向治疗可能成为未来的发展方向。

5.1手术。根治性手术是治疗恶性肿瘤的首选方法,但SMARCA 4-UT常伴局部浸润和远处转移,只有少数早期患者适合手术。有报道称初次手术可延长总生存期,但获益可能并不显著,且术后肿瘤快速复发很常见。Le Loarer等<sup>[11]</sup>记录了2例手术患者,术后肿瘤组织切缘阴性,但肿瘤在1个月内再生。Decroix等人发现肿瘤的一部分可以通过手术切除,然而肿瘤在不到一个月的时间内复发。因此,SMARCA 4-UT恶性程度高,易复发,患者确诊时往往处于晚期,难以达到预期的手术效果。1例IIA期患者在一线姑息治疗后接受了手术和二线辅助化疗,疾病稳定3个

月。1例于2021年5月行根治性肺叶切除术和淋巴结清扫术患者,在术后行8个周期单药紫杉醇治疗后,目前预后良好。一项35人的SMARCA 4-UT病例分析证明接受手术治疗的患者和未接受手术治疗的患者生存期没有显著差异,但预后趋势更好。对于早期能手术SMARCA 4-UT患者,应尽早争取治疗机会。对于既往接受过手术的患者,疾病进展后患者仍有可能从手术中获益。KUNIMASA等报道了1例无PD-L1表达的IVB期患者SMARCA 4-UT患者接受了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<sup>[5]</sup>。PFS达到1个月,患者至少存活10个月。早期或局部晚期(无淋巴结转移IIIA期)的患者可接受根治性手术和辅助化疗(或同时联合贝伐珠单抗)作为一线治疗。对于已经接受手术并局部进展的患者,再次手术仍然具有重要意义。

5.2化学治疗及放射治疗。化疗治疗是常用的肿瘤治疗方法,常用的化疗方案为紫杉醇+卡铂,其他常用药物包括吉西他滨、顺铂和多柔比星。由于SMARCA 4-UT的患病率较低,化疗效果尚不清楚。目前认为SMARCA 4-UT对化疗反应较差<sup>[5]</sup>,相当数量的患者对一种或多种化疗方案无应答,OS不到半年。一项基于SMARCA 4-UT和SMARCA 4缺陷NSCLC患者小样本的回顾性研究显示,与化学免疫治疗相比,使用单纯化疗的无进展生存期(PFS)显著降低(26.8 vs. 2.73个月, p=0.0437)。对于不可切除或不能手术的III期疾病,一项接受多柔比星单药治疗的患者最佳PFS为20周。关于11例SMARCA4缺失型未分化肿瘤研究,其中8例患者应用含铂双药化疗,4例联合免疫检查点抑制剂治疗;1例服用恩沙替尼治疗。上述9例患者中仅1例患者治疗后达部分缓解。一项50人预后研究表明有2例患者二线予以EP方案联合免疫治疗后病灶明显缩小,疗效评价:PR,OS超过28个月,预后尚好。提示EP方案可能是SMARCA4缺失患者潜在更优的化疗选择。由于肿瘤呈浸润性生长,关于原发灶放射治疗研究的病例研究较少。

5.3免疫治疗。PD-L1高表达、高TMB、微卫星不稳定性可能提示免疫治疗有效。SWI/SNF复合体的改变通常见于TMB高的吸烟者引起的肺肿瘤,并可预测免疫治疗的更好结局<sup>[14]</sup>。研究表明SMARCA 4-UT中三级淋巴样结构(TLS)的存在与SMARCA 4-UT的免疫应答相关ICI治疗有效率高。TLS阳性SMARCA4-UT患者的6个月无进展率为40%,而所有其他患者仅为4.2%。Gantzer等人报告称,4例患者中只有1例具有免疫丰富的免疫沙漠肿瘤微环境TME,对ICI有应答,该病为免疫荒漠。Heinhuis认为ICI与化疗联合是提高疗效的重要策略,化疗可改善免疫环境,从而增强ICI的抗肿瘤反应<sup>[5]</sup>。王小涛对51例SMARCA4缺失型胸部未分化肿瘤研究表明,在III-IV期SMARCA4-UT患者中,使用免疫治疗的患者比未使用免疫治疗中位OS更长(23个月比7个月, P=0.027)。2024年华西医院关于SMARCA-UT的35例患者研究中,接受免疫治疗的患者的OS和PFS优于未接受免疫治疗的患者,预后明显改善。对于IV期患者,免疫检查点抑制剂联合与作为一线治疗的传统化疗相比,化疗显著改善了中位无进展生存期,从2.7个月提高到26.8月。有报告称<sup>[5]</sup>,1例诊断为SD-UT并伴有椎体和胸壁侵犯的患者在接受6个周期的atezolizumab、贝伐珠单抗、紫杉醇

和卡铂治疗后接受了手术,并在9个月随访后保持无复发。这些结果表明免疫为主的联合治疗可作为SMARCA4-UT患者术前新辅助及术后辅助疗法的一种可选疗法方案。

5. 4靶向治疗。SMARCA4缺陷型未分化肿瘤通常不具备EGFR、ALK、ROS1、KRAS等基因突变。但近期针对SMARCA 4突变的研究为使用靶向治疗提供了多种治疗可能性。EZH2是一种组蛋白甲基转移酶,作为多梳阻遏物复合物(PRC)的催化亚基,PRC参与癌症转移和细胞增殖的转录调节。SWI-SNF复合物调节PRC,如果这种调节受到SWI-SNF复合物蛋白突变的干扰,则未受抑制的PRC活性可导致肿瘤进展和转移。用EZH 2抑制剂抑制其甲基转移酶活性可重新平衡转录活性。EZH 2抑制剂Tazemistat是一种EZH 2活性抑制剂,并且已被批准用于治疗SMARCB 1失活的上皮样肉瘤。目前正在进行免疫检查点抑制剂联合或不联合EZH 2抑制剂的临床前和I/II期临床试验。Kim发现SWI/SNF突变型肿瘤仅部分依赖于EZH 2组蛋白甲基转移酶活性,提示目前临床开发的EZH 2抑制剂可能无法完全抑制EZH 2的致癌活性。值得注意的是,虽然患者可能对EZH 2抑制剂单药无效,但可能对EZH 2和BCL 2抑制剂联合用药有效。Lissanu等人<sup>[9]</sup>发现,基因表达分析揭示了SMARCA 4突变肿瘤中氧化磷酸化(OXPHOS)的增强特征。这些发现为进一步开发OXPHOS抑制剂作为SWI/SNF突变型肿瘤的治疗剂提供了机制基础。SMARCA4的缺失使肿瘤细胞对共济失调-毛细血管扩张突变和Rad3相关(ATR)抑制剂敏感,ATR抑制下调PD-L1,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。某些类型的SMARCA 4突变通过合成致死功能对SMARCA 2抑制敏感<sup>[5]</sup>,并且BRM拮抗剂是可用的。然而,因为SMARCA 4-UT很少保留BRM表达,这些不太可能有用。其他可能的肿瘤靶向机制包括针对布罗莫结构域和额外末端基序蛋白(BETi)的抑制剂<sup>[2]</sup>,CDK 4/6抑制剂和氧化磷酸化的抑制在开发中,因为SMARCA 4-UT具有高度的化学耐药性,靶向具有SWI/SNF复合物缺陷的肿瘤的特异性治疗策略正在开发中。

## 6 小结

SMARCA4缺陷型未分化肿瘤具有复杂多样的临床表现和病理特征,对临床上准确理解和诊断这种疾病提出了重大挑战。其恶性度高、侵袭性强、预后差,对放、化疗不敏感,治疗方式主要为根治性手术切除及免疫治疗。已有使用免疫检查点阻断以及靶向药物的临床试验,或为其治疗提供新的可能。期望进一步认识这种疾病并建立适当的治疗方法。

## [参考文献]

- [1]Salvador Rodriguez-Nieto;Montse Sanchez-Céspedes. BRG1 and LKB1: tales of two tumor suppressor genes on chromosome 19p and lung cancer.[J].Carcinogenesis.2009,Vol.30(No.4):547-554.
- [2]Shorstova T,Marques M,Su J, et al. SWI/SNF-Compromised Cancers Are Susceptible to Bromodomain Inhibitors. Cancer Res.2019;79(10):2761-2774.
- [3]Nambirajan A, Jain D. Recent updates in thoracic

SMARCA4-deficient undifferentiated tumor.Semin Diagn Pathol.2021;38(5):83-89.

[4]Yoshida A,Kobayashi E,Kubo T,et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. Mod Pathol.2017;30(6):797-809.

[5]Kawachi H, Kunimasa K, Kukita Y, et al. Atezolizumab with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin was effective for patients with SMARCA4-deficient thoracic sarcoma.Immunotherapy. 2021;13(10):799-806.

[6]Shinno Y, Ohe Y; Lung Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor: current knowledge and future perspectives.Jpn J Clin Oncol. 2024;54(3):265-270.

[7]Shain AH;Pollack JR.The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers.[J].Plos One.2013,Vol.8(No.1): e55119

[8]Nambirajan A, Singh V, Bhardwaj N, Mittal S, Kumar S, Jain D.SMARCA4/BRG1-Deficient Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Case Series and Review of the Literature.Arch Pathol Lab Med.2021;145(1):90-98.

[9]Lissanu Deribe Y, Sun Y, Terranova C, et al. Mutations in the SWI/SNF complex induce a targetable dependence on oxidative phosphorylation in lung cancer.Nat Med. 2018;24(7): 1047-1057.

[10]Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015.J Thorac Oncol.2022;17(3):362-387.

[11]Le Loarer F, Watson S, Pierron G,et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. Nat. Genet.2015;47(10):1200-1205.

[12]Sauter JL, Graham RP, Larsen BT, Jenkins SM, Roden AC, Boj and JM. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma:a distinctive clinicopathological entity with undifferentiated rhabdoid morphology and aggressive behavior.Mod Pathol. 2017;30(10):1422-1432.

[13]Shen X, Yang Z, Li N. 68 Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the Detection of Thoracic SMARCA4-Deficient Undifferentiated Tumor.Clin Nucl Med. 2023;48(12):1102-1104.

[14]Rekhtman N,Montecalvo J,Chang JC,et al. SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomatoid Tumors Represent Primarily Smoking-Related Undifferentiated Carcinomas Rather Than Primary Thoracic Sarcomas.J Thorac Oncol. 2020;15(2):231-247.

## 作者简介:

高歌(1999--),女,汉族,河南省信阳市人,研究生,研究方向:肺癌的基础与临床。