

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.03.001

· 基础研究 ·

SMARCB1 缺失型肺癌的临床病理特征分析 *

李玉玉 陈 文 王凤华 刘君君 刘月姣[△]

(中国人民解放军总医院第八医学中心病理科 北京 100091)

摘要 目的:探讨 SMARCB1 缺失型肺癌的临床病理学特征。**方法:**收集 6 例 SMARCB1 缺失型肺癌病例作为实验组,随机收集同时期 6 例确诊为肺癌病例作为对照组,采用免疫组化两步法进行染色,对比分析其临床资料、影像学形态、病理学特征及病程治疗。**结果:**SMARCB1 缺失型肺癌病例 6 例,均为男性,平均年龄 61.16 岁,临床表现为咳嗽、咳少量白色痰,间断痰中带血,偶伴胸闷气促等症状。SMARCB1 缺失型肺癌 CT 检查肺叶团块影,边缘模糊,肺叶类圆形透光区;进一步 PET-CT 检查,肺叶团块 FDG 摄取增高,考虑肺癌。SMARCB1 缺失型肺癌实验组和对照组肺癌各亚型均表达相应的特异性标志,肺腺癌表达 TTF-1 和 NapsinA,鳞状细胞癌则表达 P40 和 P63。SMARCB1 缺失型肺癌 Ki-67 增殖指数和 PHH3+ 细胞数量均显著高于对照组肺癌,差异具有统计学意义。CD34、Vimentin 和 CD56 表达在两组间没有统计学差异。PD-1、ALK(D5F3)、NTRK(EPR17341)在两组实验中免疫组化表达均为阴性。EGFR、HER-2 抗体在 SMARCB1 缺失型肺癌实验组阳性表达率分别为 16.67%、16.67%,对照组中阳性表达率为 50.00%、83.33%,差异均没有统计学意义。SMARCB1 缺失型肺癌实验组目前化疗方案为每化疗周期进行洛铂 50 mg+ 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)0.4 g+ 注射用卡瑞利珠单抗 200 mg。**结论:**SMARCB1 缺失型肺癌的诊断目前仍依赖影像学形态、组织病理学特征及免疫组化标记的表达情况等手段进行综合分析,SMARCB1 免疫组化标记阴性表达可作为确诊的手段。

关键词: SMARCB1; 非小细胞肺癌; 免疫组化; 病理

中图分类号: R3; R365 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2025)03-401-10

Clinicopathologic Features of SMARCB1-deficient Lung Cancer*

LI Yu-yu, CHEN Wen, WANG Feng-hua, LIU Jun-jun, LIU Yue-jiao[△]

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(32271411)

作者简介:李玉玉(1997-),女,本科,技师,主要研究方向:病理,E-mail: 13292633900@163.com

[△] 通讯作者:刘月姣(1995-),女,本科,技师,主要研究方向:病理,E-mail: 13552413627@163.com

(收稿日期:2024-06-24)

(Department of Pathology, The 8th Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100091, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinicopathological features of SMARCB1-deficient lung cancer. **Methods:** 6 cases of SMARCB1-deficient lung cancer were collected as the experimental group, and 6 cases of confirmed lung cancer in the same period were collected as the control group. The immunohistochemical two-step method was used for staining, and the clinical data, imaging morphology, pathological features, and course of treatment were compared and analyzed. **Results:** There were 6 cases of SMARCB1-deficient lung cancer, all male, with an average age of 61.16 years; the clinical manifestations were cough, a small amount of white sputum, intermittent sputum with blood, occasional chest tightness, and shortness of breath. SMARCB1-deficient lung cancer CT examination of lung lobe mass shadow, blurred edges, lobe-like circular light area; Further PET-CT examination revealed increased uptake of FDG in the lobular mass, suggesting lung cancer. Each subtype of SMARCB1-deficient lung cancer experimental group and the control group expressed corresponding specific markers. TTF-1 and NapsinA were expressed in lung adenocarcinoma, while P40 and P63 were expressed in squamous cell carcinoma. The Ki-67 proliferation index and the number of PHH3+ cells in SMARCB1-deficient lung cancer were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant. There were no significant differences in the expression of CD34, Vimentin and CD56 between the two groups. The immunohistochemical expression of PD-1, ALK (D5F3) and NTRK(EPR17341) were negative in both groups. The positive expression rates of EGFR and HER-2 antibodies in the SMARCB1-deficient lung cancer experimental group were 16.67 % and 16.67 %, and the positive expression rates in the control group were 50.00 % and 83.33 %, with no statistical significance. The current chemotherapy regimen for the SMARCB1-deficient lung cancer group was loplantin 50 mg + paclitaxel for injection (albumin-binding type) and 0.4 g + carrilizumab for injection 200 mg per chemotherapy cycle. **Conclusion:** The diagnosis of SMARCB1-deficient lung cancer still relies on a comprehensive analysis of imaging features, histopathological morphology, and expression of immunohistochemical markers, and the negative expression of SMARCB1 immunohistochemical markers can be used as a means to confirm the diagnosis.

Key words: SMARCB1; Non-small cell lung cancer; Immunohistochemical; Pathology

Chinese Library Classification(CLC): R3; R365 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)03-401-10

前言

国际癌症研究机构(IARC)的最新研究显示肺癌是最常见的癌症,每年新增 250 万病例,占全球所有癌症的 12.4 %^[1]。近几年,我国肺癌的发病率和死亡率也呈明显上升趋势,男性发

病率和死亡率均超过女性^[2]。肺癌病理学类型分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)(鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌、腺鳞癌)、小细胞肺癌和其他类型,尤以非小细胞肺癌居多。针对肺癌的临床诊断方式主要有影像

学检查、病理活检和免疫标记物检测等方式^[3]。肺癌免疫标记物是诊断肺癌的主要依据,如用于鉴别诊断类抗体 SMARCB1、SMA RCA4、CK、CK7、TTF-1、NapsinA、P40、P63;恶性程度比较 Ki-67、PHH3、CD34、Vimentin、CD56;PD-L1 (SP263)、PD-1、ALK (D5F3)、NTRK (EPR17341)、EGFR、Her-2 等用来标记靶向治疗相关的抗体^[46]。

SMARCB1 是一个位于 22q11.2 的肿瘤抑制基因,被认为是染色质重塑复合体 SWI/SNF 的一个组成部分,但其功能在很大程度上是未知的^[7]。SMARCB1 基因的特征显示其编码谷氨酰胺和脯氨酸丰富的激活域特征域^[8]。据报道,SMARCB1 表达缺失与肾脏和肾外组织的非典型畸胎瘤/横纹肌样瘤(AT/RT)和恶性横纹肌样瘤(MRTs)相关^[9]。此外,来自胃肠道、胰腺和子宫的鼻窦基底细胞样癌和肿瘤也有 SMARCB1 缺乏的报道。与 SMARCB1 失活相关的胸内肿瘤极为罕见,我们收集了近期诊断的 6 例 SMARCB1 缺失型肺癌病例,并探讨其临床病理学特征,为临床诊断和治疗提供重要的参考。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 标本材料 收集解放军总医院第八医学中心病理科 2020 年 1 月-2024 年 5 月诊断为 SMARCB1 缺失型肺癌的 6 例样本作为实验组,患者均为男性,年龄 57~65 岁,平均年龄 61.16 岁。纳入标准:年龄>18 周岁,术前未进行抗癌治疗,穿刺或者手术治疗,病理诊断为非小细胞肺癌;排除标准:合并其他恶性肿瘤,酗酒吸毒,合并慢性肝炎及其他严重感染性疾病。选取同时期 6 例非小细胞肺癌患者做为对照组。

1.1.2 试剂与仪器 4%中性甲醛、无水乙醇、二甲苯、石蜡、即用型苏木精和伊红均购自北京益利精细化学品有限公司。全自动脱水机(Tissue VIP-6-AI)和全自动包埋机(Tissue TEC)购自日本樱花精机株式会社、切片机(RM2235)、摊片

机(HI1210)、烤片机(HI1220)、全自动染色机(ST5020)、封片机(CV5030)均购自德国徕卡显微系统有限公司。包埋盒购自沧州京海药用包装材料有限公司。载玻片、显微盖玻片购自盐城市恒泰玻璃仪器厂。一抗试剂 SMARCB1、SMA RCA4、CK、CK7、TTF-1、NapsinA、P40、P63、Ki-67、PHH3、CD34、Vimentin、CD56、PD-1 和 EGFR 均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。抗 ALK(D5F3)兔单克隆抗体试剂(免疫组织化学法)、抗 PD-L1(SP263)抗体检测试剂(免疫组织化学法)、抗广谱 TRK(EPR17341)兔单克隆抗体试剂(免疫组织化学法)、DAB 染色液、OptiView DAB IHC 检测试剂盒即增强试剂盒和全自动免疫组化染色仪(BenchMark ULTRA)均购自罗氏诊断公司。

1.2 方法

1.2.1 HE 染色 待检样本均经 10%福尔马林溶液固定、常规脱水、石蜡包埋后各切取一张厚 3 μm 的切片,捞片,72 度下烘烤组织切片 30 分钟,二甲苯 10 分钟 $\times$ 2 次,100%、90%和 80%梯度乙醇各 5 分钟,水洗,苏木精染料染色 2 分钟,水洗,1%盐酸乙醇分化,水洗,氨水返蓝,水洗,伊红染料染色 5 秒,水洗,75%、85%、95%、100%乙醇脱水、二甲苯透明,中性树脂封片。

1.2.2 免疫组化染色 根据免疫组化染色项目需求从待检石蜡包埋的组织样本上切取厚 3 μm 的切片,切片 55℃烤片过夜或 60℃烤片 1 h,将切片按要求摆放在 Ventana Benchmark ULTRA 的染色切片位上,将一抗二抗检测系统(UltraView Universal DAB Detection kit(简称 UV)、OptiView DAB IHC Detection kit(简称 OV)和扩增试剂盒)、苏木精、返蓝液放在试剂架上,进行全自动免疫组化流程,染色过程中设阴、阳性对照,用已知阳性切片作阳性对照,用罗氏诊断公司提供的阴性质控作为阴性对照,

流程完毕后常规脱水透明封片。PD-L1 判读标准^[10]: PD-L1 肿瘤比例评分 (TPS) 为任意强度下完全或部分膜染色的肿瘤细胞百分比, 依据不同比例分为 3 组: 阴性组 ($TPS < 1\%$), 低表达组 ($1\% \leq TPS \leq 49\%$) 及高表达组 ($TPS \geq 50\%$)。免疫组化标记结果均由两名高年资病理医师采用双盲法阅片, 并对临床病理资料进行总结。

1.3 统计学分析

用图像处理软件 Photoshop CS6 处理图片, 应用 SPSS25.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料以 "例(株)" "率(%)" 描述, 各组间比较采用卡方检验或 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

SMARCB1 缺失型肺癌实验组患者 6 例, 年龄 57~65 岁, 平均年龄 61.16 岁。患者均为男性, 临床表现为无明显诱因出现咳嗽、咳少量白色痰, 间断痰中带血, 偶伴胸闷气促、胸前区疼痛, 活动耐量未见明显降低(尚可完成上楼梯等活动), 无发热、心悸、恶心呕吐、腹胀腹痛、头晕头痛等不适。对照组 6 例, 年龄 41~69 岁, 平均年龄 59 岁。男性 5 例, 女性 1 例。临床表现为 4 例患者无咳嗽、咳痰, 无胸闷、胸痛, 无发热、呼吸困难等伴发症状, 无心慌及心悸, 无返酸、恶心及呕吐; 2 例患者表现为间断咳嗽、咳痰。对比两组患者的性别、年龄等一般资料, 均没有统计学差异 ($P > 0.05$)。

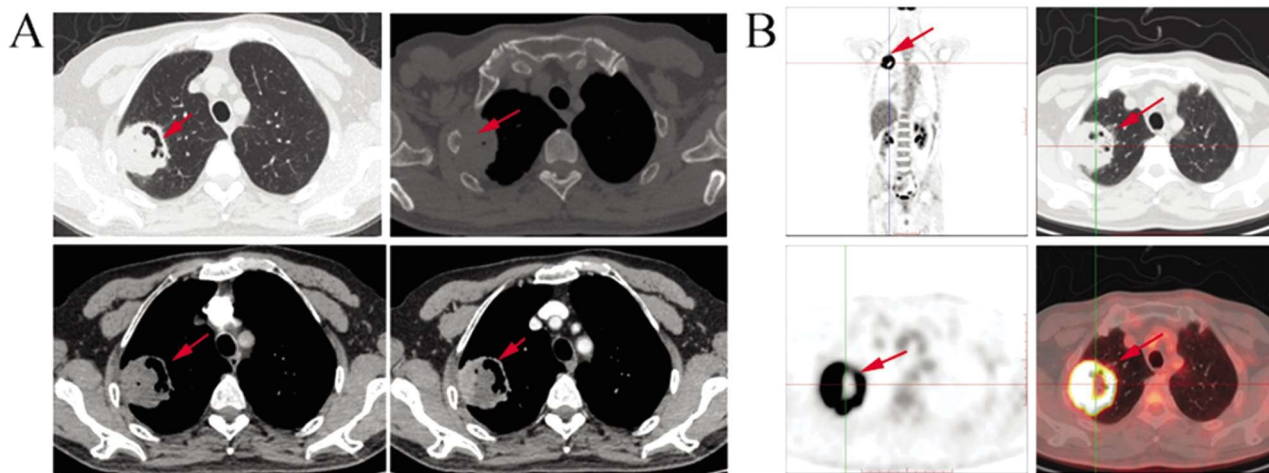


图 1 SMARCB1 缺失型肺癌影像学形态检查

Fig.1 Imaging morphology of SMARCB1-deficient lung cancer

Note: A: CT examination of SMARCB1-deficient lung cancer shows lobe mass shadow, with blurred edges, about $5.2\text{ cm} \times 5.2\text{ cm}$ in size, thick-walled cavitation, local bronchiectasis, multiple spots and small patches around it, and a circular translucent area of lung lobes; B: SMARCB1-deficient lung cancer PET-CT lobe mass, increased FDG uptake, considered lung cancer.

2.2 影像学特征

对照组 CT 检查肺叶毛玻璃影、不规则结节及肿块, 双肺纹理增重。SMARCB1 缺失型肺癌实验组患者 CT 检查肺叶团块影, 边缘模糊, 大小约为 $4.7\text{ cm} \times 4.6\text{ cm}$ - $5.2\text{ cm} \times 5.2\text{ cm}$, 内见厚壁空洞影, 局部支气管扩张, 周围多发斑点、

小斑片影, 肺叶类圆形透光区; 两肺门区未见明显异常, 气管及主支气管通畅; 余纵隔未见明显肿大淋巴结; 右肺上叶厚壁空洞, 考虑恶性可能性大。

进一步 PET-CT 检查, SMARCB1 缺失型肺癌实验组, 肺叶团块 FDG 摄取增高, 考虑肺癌,

邻近胸膜、胸壁受累、邻近肋骨受累、肺门淋巴结转移可能。对照组肺叶混杂密度结节影、不规则块影,FDG 摄取增高,符合肺癌,肺门及锁骨区淋巴结转移可能。见图 1。

2.3 基本形态特征比较

2.3.1 肉眼所见 SMARCB1 缺失型肺癌实验组肉眼观察肺叶组织灰红色、质软,切面可见灰白间灰黄色结节,结节大小 $3\text{ cm} \times 1.5\text{ cm} \times 0.5\text{ cm}$ - $5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm} \times 3\text{ cm}$,实性、质中,支气管旁检出淋巴结数枚。对照组为肺叶组织灰红

色,切面可见一灰白间灰褐色结节,结节大小 $0.5\text{ cm} \times 0.5\text{ cm} \times 0.2\text{ cm}$ - $4\text{ cm} \times 3.5\text{ cm} \times 3\text{ cm}$,切面灰白色、实性、质中,检出灰褐色淋巴结数枚。

2.3.2 镜下所见 SMARCB1 缺失型肺癌实验组镜下见异型细胞浸润性生长核分裂象易见,考虑为低分化癌,脉管内未见癌栓,神经周围未见癌累及,支气管断端未见癌。对照组镜下见低分化癌,肿瘤内可见炎细胞浸润,未见脉管内癌栓和气腔内播散,切缘未见癌。见图 2。

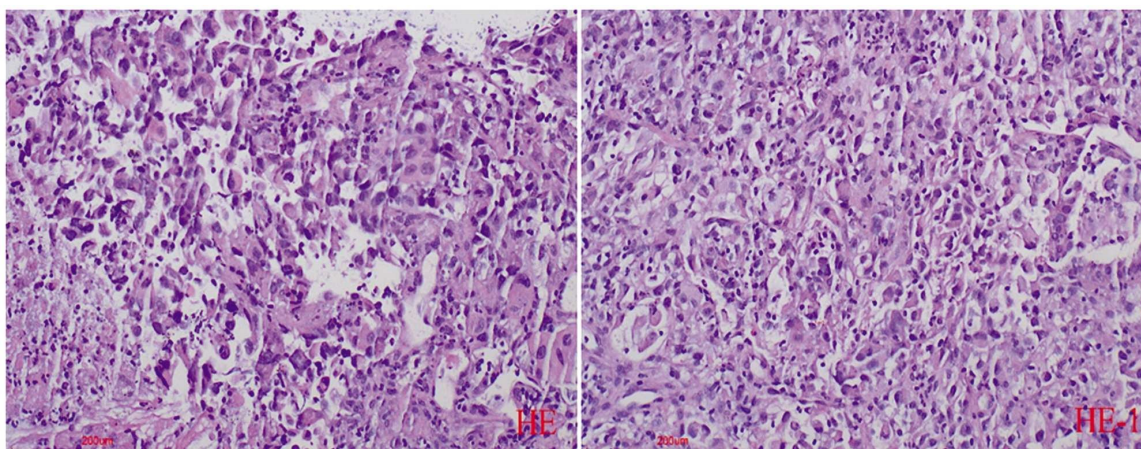


图 2 HE 染色结果显示 SMARCB1 缺失型肺癌组织的基本病理特征

Fig.2 HE staining results showed the basic pathological characteristics of SMARCB1-deficient lung cancer tissues

Note: HE staining results showed the basic pathological characteristics of SMARCB1-deficient lung cancer tissues, with atypical cell clusters observed in the background of necrosis and inflammation ($200\times$).

2.4 诊断抗体

SMARCB1 缺失型肺癌实验组与对照组中的 CK 和 SMARCA4 均显示阳性表达;SMARCB1 在 SMARCB1 缺失型肺癌实验组均为阴性,而在对照组均为阳性。两组肺癌的腺癌均表达特异性标记 TTF-1、NapsinA 和 CK7,鳞状细胞癌则表达 P40 和 P63。见图 3。

2.5 恶性程度比较

缺失型肺癌实验组 ki-67 增殖指数平均为 46.35%, 每个高倍视野 PHH3+ 细胞数量为 7 个,对照组 ki-67 增殖指数平均为 13.62%, 每个高倍视野 PHH3+ 细胞数量为 2 个,差异均具有统计学意义。CD34、Vimentin、CD56 在两组间的

表达,均没有统计学差异。见图 4。

2.6 靶向治疗相关标记的表达

依据 PD-L1 (SP263) 判读标准分为三类:阴性 ($\text{TPS} < 1\%$), 低表达 ($1\% \leq \text{TPS} \leq 49\%$) 及高表达 ($\text{TPS} \geq 50\%$); SMARCB1 缺失型肺癌实验组免疫染色结果不同表达分别为 1 (16.67%) 例、0 (0.00%) 例、5 (83.33%) 例,对照组表达情况分别为 4 (66.66%) 例、1 (16.67%) 例、1 (16.67%) 例。经统计,两组间相应类别实验数据无统计学差异。

PD-1、ALK (D5F3)、NTRK (EPR17341) 在两组实验中免疫组化表达均为阴性。SMARCB1 缺失型肺癌实验组中样本 EGFR、HER-2 抗体阳性表

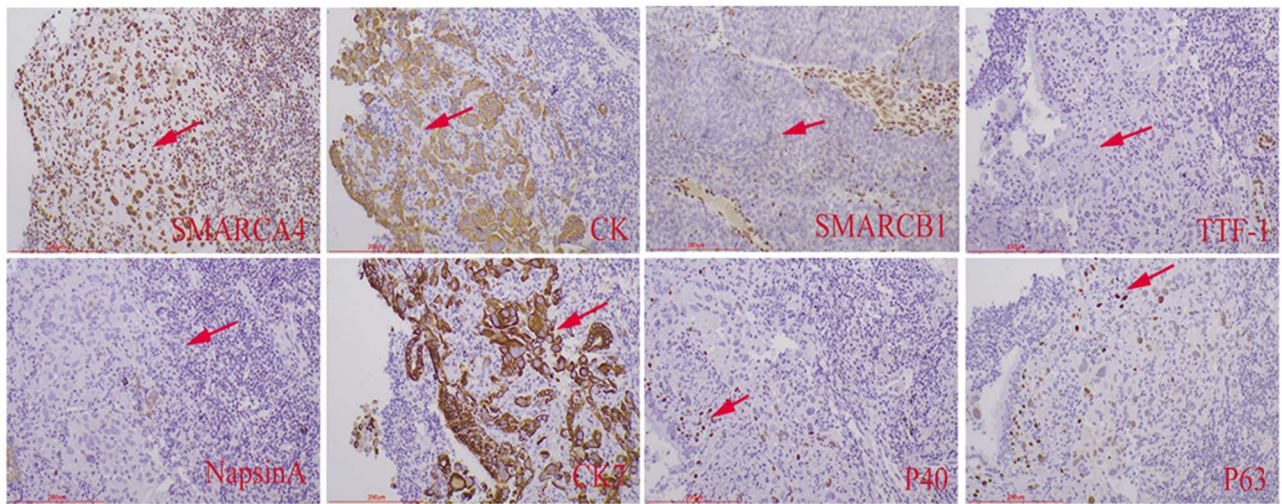


图 3 SMARCB1 缺失型肺癌组织中肿瘤细胞免疫组化标记

Fig.3 Immunohistochemical markers of tumor cells in SMARCB1-deficient lung cancer tissues

Note: Immunohistochemical markers SMARCA4, CK, CK7, P40, P63 positive expression, SMARCB1, TTF-1, NapsinA negative expression of tumor cells in SMARCB1-deficient lung cancer tissues (200×).

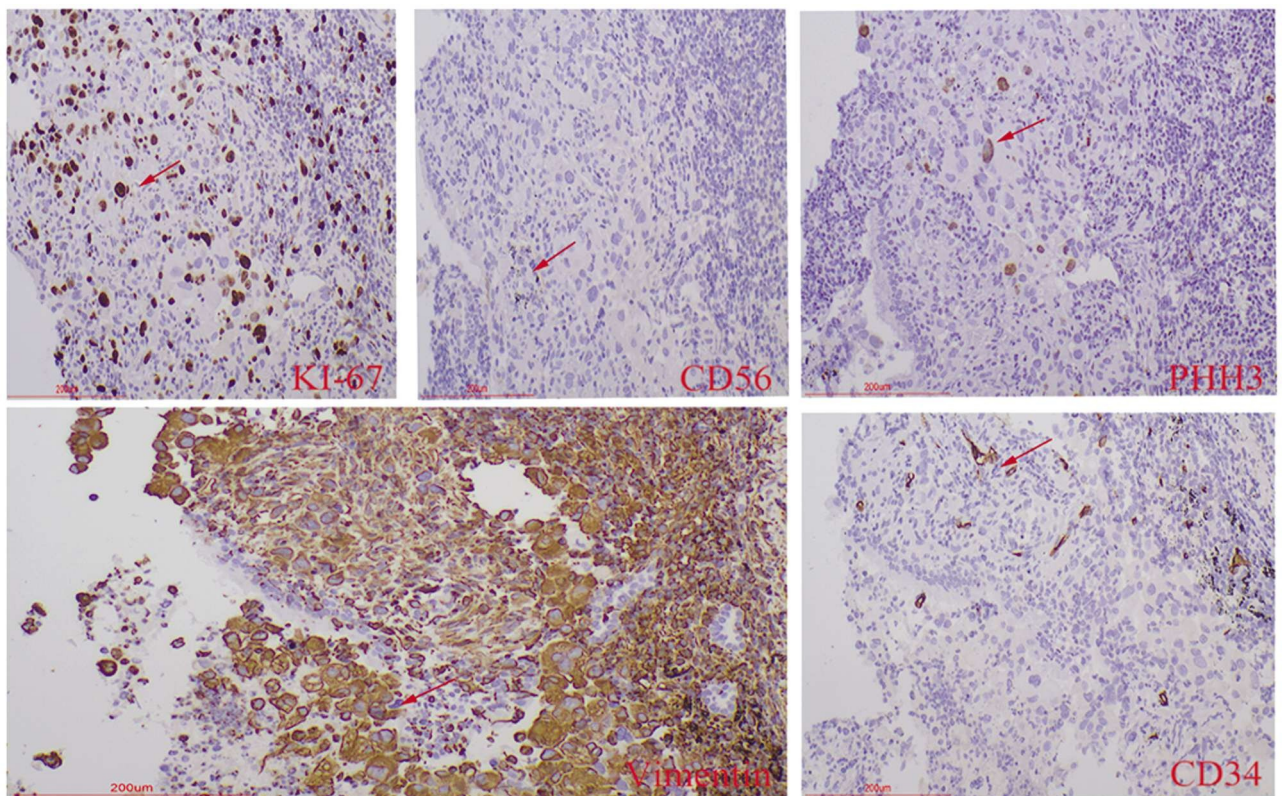


图 4 SMARCB1 缺失型肺癌组织中免疫组化标记显示肿瘤细胞恶性程度

Fig.4 Immunohistochemical markers in SMARCB1-deficient lung cancer tissues show the degree of malignancy of tumor cells

Note: Immunohistochemical labeling of Ki-67, PHH3, CD34, Vimentin, and CD56 in tumor cells of SMARCB1-deficient lung cancer tissues (200×).

达率分别为 16.67 %、16.67 %，均小于对照组中样本抗体阳性表达率的 50.00 %、83.33 %，经分析，两组实验数据无统计学差异。见图 5。

2.7 病程治疗

SMARCB1 缺失型肺癌实验组 6 名患者均确诊为 SMARCB1 缺失型肺癌，临床均行胸腔镜下

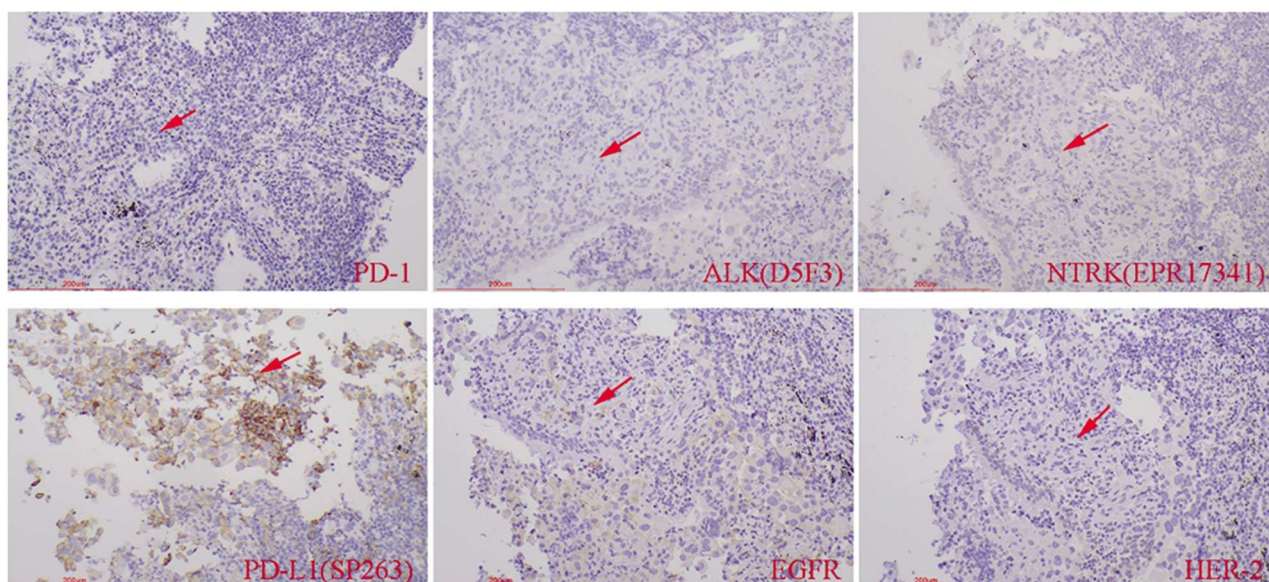


图 5 SMARCB1 缺失型肺癌组织中用于指导靶向用药的免疫组化标记

Fig.5 Immunohistochemical markers in SMARCB1-deficient lung cancer tissues to guide targeted medications

Note: Immunohistochemical markers used to guide targeted drug use in SMARCB1-deficient lung cancer tissues PD-1, ALK (D5F3) and NTRK (EPR17341) were negative, PD-L1 (SP263) was positive, and EGFR and Her-2 were 83.33% negative (200×).

肺叶切除术,病理检查确诊后行化疗治疗,目前化疗方案为洛铂 50 mg+ 注射用紫杉醇(白蛋白结合型)0.4 g+ 注射用卡瑞利珠单抗 200 mg。其中 1 病例为行 CT 引导下肺穿刺活检术,先行化疗治疗 1 个周期后行胸腔镜下右上肺叶切除术,术后病理回报肺组织部分伴实变,未见明确肿瘤,可见小灶状坏死,周围肺泡上皮增生显著,肺泡腔内见组织细胞,间质纤维组织增生,见大量淋巴细胞、组织细胞浸润,符合肿瘤治疗后改变。目前 6 例患者均状态良好,随诊中。

3 讨论

开关/蔗糖不可发酵(SWI/SNF)复合物,也称为 BRG1/BRM 相关因子(BAF)复合物,参与染色质重塑和转录调控,有助于细胞分化和细胞增殖过程^[11]。目前讨论和研究的相关的 SWI/SNF 亚复合物和亚基包括 SMARCB1 (BAF47、INI1 或 SNF5)、SMARCA4 (BRG1 或 BAF190A)、SMARCA2 (BRM 或 BAF190B)、ARID1A (BAF250A 或 SMARCF1) 和 PBRM1

(BAF180),并研究它们在致癌过程中的作用,其中核 SMARCB1 高度保守,在正常细胞中普遍表达^[12]。而 SMARCB1 表达完全缺失与许多儿童和成人间充质肿瘤有关,罕见的 SMARCB1 缺陷性肿瘤更常见于成人患者,包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)^[13]、肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)^[14]、恶性横纹肌瘤(malignant rhabdoid tumor, MRT)^[15]、胃肠道间质瘤(GIST)^[16]和骨化性纤维粘液样肿瘤等,但其对各种恶性肿瘤的肿瘤微环境 and 治疗疗效影响可能不同。与 SMARCB1 失活相关的胸腔内肿瘤极为罕见,在诊断发生在胸壁软组织的肿瘤时应怀疑。

SWI/SNF 复合体缺陷型癌和间充质肿瘤通常具有分离的上皮样或横纹肌样/浆细胞样形态^[17]。SMARCB1 是一个位于 22q11.2 的肿瘤抑制基因,SMARCB1 蛋白表达的缺失通常是由不同类型的表观遗传或其他有害遗传错误引起的双等位基因失活引起,SMARCB1 蛋白免疫组化标记定位在细胞核附近嗜酸性粒细胞质凝

聚^[18], 最早研究发现具有基底细胞样和横纹肌样 / 浆细胞样特征的恶性肿瘤, 大多数伴有 SMARCB1 缺失^[19], 若病理检查过程中镜下出现相应形态, 考虑增加 SMARCB1 免疫标记检测, 提高 SMARCB1 缺失型肿瘤的检出率。

本次实验经过病理检查镜下显示坏死及炎症背景下查见异型细胞团, 考虑为低分化癌, 加做免疫组化标记, 大部分确诊为 SMARCB1 缺失型肺低分化鳞状细胞癌。患者均为男性, 平均年龄 61.16 岁, 这与大多数肺部鳞状细胞癌通常发生于中老年人, 与吸烟史密切相关论点相似^[20,21]。CT 检查发现肺叶团块影, 边缘模糊, 大小约 4.7 cm × 4.6 cm-5.2 cm × 5.2 cm, 内见厚壁空洞影, 局部支气管扩张, 周围多发斑点、小斑片影, 而肺叶类圆形透光区, 是否可考虑出现浆细胞样病变^[15]。PET-CT 检查, SMARCB1 缺失型肺癌实验组, 肺叶团块 FDG 摄取增高, 考虑肺癌, 邻近胸膜、胸壁受累、邻近肋骨受累、肺门淋巴结转移可能。而对照组 PET-CT 肺叶混杂密度结节影、不规团块影, FDG 摄取增高, 符合肺癌, 肺门及锁骨区淋巴结转移可能。

免疫组化标记在 SMARCB1 缺失型肺癌的诊断和鉴别诊断中发挥着重要作用。不同亚型的肺癌均可表达特征性的标记, 比如肺腺癌表达 TTF-1 和 NapsinA, 肺鳞癌则表达 P40 和 P63。部分特异性标记可能在肿瘤进展和转移过程中丢失, 这在 SMARCB1 缺失型肺癌中并不少见。Ki-67 增殖指数和 PHH3 与肺癌的恶性程度紧密相关, 我们的研究显示 SMARCB1 缺失型肺癌 Ki-67 增殖指数和 PHH3+ 细胞数量均显著高于对照组, 这说明其可能恶性程度更高, 患者的预后更差。除了可以标记血管内皮细胞, CD34 被认为是肿瘤干细胞的标记。而 Vimentin 则可用来标记肉瘤样分化, CD56 标记神经内分泌分化。我们的研究显示 CD34、Vimentin 和

CD56 在两组间没有统计学差异。

SMARCB1 缺陷肿瘤在诊断时往往预后较差, 有广泛的转移^[22], 在 SMARCB1 缺失型肺癌实验组, 仅 1 例在术前就表现为骨转移, 术后化疗 3 个周期后所有均未见新发转移灶, 目前均在规律治疗中。两组病例在 ALK(D5F3)、NTRK(EPR17341)、PD-1 抗体检测中均为阴性结果。EGFR、Her-2 免疫标记在 SMARCB1 缺失型肺癌实验组均仅有 1 例患者阳性表达, 对照组中分别为 3(50.00%)、5(83.33%)例表达, 无统计学相关性, 但 Her-2 蛋白阳性表达率腺癌明显高于鳞癌, 提示 Her-2 与肺上皮组织的分化有关, AwayaH 等分别检测了肺腺癌各阶段的 Her-2 蛋白表达情况, 结果显示 Her-2 18 蛋白随病情进展表达显著增强, 提示 Her-2 参与了肺腺癌的发生与发展^[23], 考虑本次实验病例数较少, 未得到有利证据显示两组实验的相关性。程序性细胞死亡蛋白 1 配体(PD-L1)是一种跨膜蛋白, 主要分布于细胞膜上, 参与细胞免疫调控过程^[24], PD-L1(SP263) TPS: ≥ 50% 在 SMARCB1 缺失型肺癌实验组中有 5 例病例, 占 83.33%。在 SMARCB1 缺失的肿瘤中, 临床和临床前证据表明可能对靶向治疗敏感, 包括 EZH2 抑制剂和抗 PD-1 免疫检查点抑制剂^[25]。临床化疗方案为洛铂 50 mg+ 注射用紫杉醇(白蛋白结合型) 0.4 g+ 注射用卡瑞利珠单抗 200 mg。其中 1 病例为病理确诊为低分化鳞状细胞癌, 先行化疗治疗 1 个周期, 复查 CT 示肿瘤组织直径由约 5.2 cm 缩小到 3.5 cm 后行胸腔镜下右上肺叶切除术, 术后病理回报肺组织部分伴实变, 未见明确肿瘤, 可见小灶状坏死, 周围肺泡上皮增生显著, 肺泡腔内见组织细胞, 间质纤维组织增生, 见大量淋巴细胞、组织细胞浸润, 符合肿瘤治疗后改变, 这是否可以提示 PD-1 单抗与紫杉醇和洛铂的应用可能使 SMARCB1 缺失型肺癌

患者预后获益,因此,免疫疗法被认为是目前可用于 SWI/SNF 突变 NSCLC 患者的最佳治疗选择^[26]。

综上所述,SMARCB1 缺失型肺癌的诊断目前仍依赖影像学的检查、组织病理学特征及免疫组化标记的表达情况等手段进行综合分析。同时临床注意观察是否有新的转移灶生成,目前治疗手段无法确认其是否能抵抗肿瘤的复发,SMARCB1 缺失型肺癌的治疗需要更多的数据支撑,目前此方面的病例报告仍较少。

参 考 文 献(References)

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 李翔,高申. 1990-2019 年中国居民肺癌发病、患病和死亡趋势分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2021, 29(11): 821-826.
- [3] 战忠利,陈蕾娜. WHO 2004 年版肺癌组织学分类与临床意义[J].*当代医学*, 2009, 15(08): 145-147.
- [4] Kang S, Woo J, Kim S. A Systematic Review of Companion Diagnostic Tests by Immunohistochemistry for the Screening of Alectinib-Treated Patients in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(5): 1297.
- [5] Shi S, Wang Y, Wu J, et al. Predictive value of PD-L1 and TMB for short-term efficacy prognosis in non-small cell lung cancer and construction of prediction models [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1342262.
- [6] Gou Q, Gou Q, Gan X, et al. Novel therapeutic strategies for rare mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10317.
- [7] Agaimy A, Koch M, Lell M, et al. SMARCB1 (INI1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: a novel member of the expanding family of SMARCB1-deficient neoplasms [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(9): 1274-1281.
- [8] Laurent BC, Treitel MA, Carlson M. The SNF5 protein of *Saccharomyces cerevisiae* is a glutamine- and proline-rich transcriptional activator that affects expression of a broad spectrum of genes [J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(11): 5616-5625.
- [9] Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, et al. SMARCB1 mutations in schwannomatosis and genotype correlations with rhabdoid tumors [J]. *Cancer Genet*, 2014, 207(9): 373-378.
- [10] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会肺癌学组, 中国抗癌协会肺癌专业委员会, PD-L1 检测共识专家组. 非小细胞肺癌 PD-L1 免疫组织化学检测规范中国专家共识 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(9): 733-740.
- [11] Mittal P, Roberts CWM. The SWI/SNF complex in cancer-biology, biomarkers and therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 435-448.
- [12] Saha D, Animireddy S, Bartholomew B. The SWI/SNF ATP-dependent chromatin remodeling complex in cell lineage priming and early development [J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(2): 603-616.
- [13] Mashtalir N, D'avino AR, Michel BC, et al. Modular Organization and Assembly of SWI/SNF Family Chromatin Remodeling Complexes [J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1272-1288.
- [14] Valeri M, Cieri M, Elefante GM, et al. Case Report: Unclassified Renal Cell Carcinoma With Medullary Phenotype and SMARCB1/INI1 Deficiency, Broadening the Spectrum of Medullary Carcinoma [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 835599.
- [15] Jones CA, Wang J, Evans JR, et al. Super-Enhancer Dysregulation in Rhabdoid Tumor Cells Is Regulated by the SWI/SNF ATPase BRG1 [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 916.
- [16] Wang J, Andrici J, Sioson L, et al. Loss of INI1 expression in colorectal carcinoma is associated with

- high tumor grade, poor survival, BRAFV600E mutation, and mismatch repair deficiency [J]. Hum Pathol, 2016, 55: 83-90.
- [17] 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.
- [18] Pang LL, Zhou HQ, Zhang YX, et al. SWI/SNF family mutations in advanced NSCLC: genetic characteristics and immune checkpoint inhibitors' therapeutic implication [J]. ESMO Open, 2024, 9(6): 103472.
- [19] Wasserman JK, Dickson BC, Perez-Ordonez B, et al. INI1 (SMARCB1)-deficient sinonasal basaloid carcinoma: a clinico pathologic report of 2 cases [J]. Head Neck Pathol, 2017, 11(2): 256-261.
- [20] Lee PN, Forey BA. Indirectly estimated absolute lung cancer mortality rates by smoking status and histological type based on a systematic review [J]. BMC Cancer, 2013, 13: 189.
- [21] Yoshida K, Fujiwara Y, Goto Y, et al. The first case of SMARCB1 (INI1) - deficient squamous cell carcinoma of the pleura: a case report [J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 398.
- [22] Hollmann TJ, Hornick JL. INI1-deficient tumors: diagnostic features and molecular genetics [J]. Am J Surg Pathol, 2011, 35(10): e47-63.
- [23] Awaya H, Takeshima Y, Furukawa O. Gene amplification and protein expression of EGFR and HER2 by chromogenic in situ hybridisation and immunohistochemistry in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the lung [J]. J Clin Pathol, 2005, 58(10): 1076-1080.
- [24] 奚剑敏, 谭小宁, 文欢. 非小细胞肺癌组织 PD-L1/TTF-1、SYN 表达与临床病理特征及预后的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(13): 2517-2521.
- [25] Gounder M, Schöffski P, Jones RL, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(11): 1423-1432.
- [26] Agaimy A. SWI/SNF-deficient Malignancies: Optimal Candidates for Immune-oncological Therapy? [J]. Adv Anat Pathol, 2023, 30(3): 211-217.