

• 病例报告 •

SMARCA2 缺失的未分化肉瘤 1 例报告

柳正赞, 龚伟, 郑旭娟

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.04.026

【中图分类号】 R730 【文献标志码】 B 【文章编号】 1671-0800(2025)04-0424-02

SWI/SNF 染色质重塑复合物通过调控基因表达参与肿瘤发生,其亚基 SMARCA2(BRM)缺失可导致染色质重构异常,引发细胞增殖失控和分化障碍。近年研究发现,SMARCA2 缺失的未分化肿瘤因形态异质性(如横纹肌样特征、上皮标志物缺失)易误诊为肉瘤或神经内分泌癌,临床诊断困难。本文报道 1 例以纵隔占位首诊的 SMARCA2 缺失型未分化肿瘤,结合影像学、病理学及免疫组织化学分析,探讨其诊断难点与分子机制,以期为该类罕见肿瘤的精准诊疗提供参考,现报道如下。

1 病例

患者男,60 岁。因“咳嗽咳痰 1 个月,发现纵隔阴影 10 d”收入丽水市中心医院。患者 1 个月余前无明显诱因下出现咳嗽,呈阵发性,尚可耐受,无明显昼夜规律,有咳痰,咳白黏痰,量少,能自行咳出,时有咳黄痰,无痰中带血,快步行走及爬坡后感气促不适,休息后好转,无鼻塞流涕、咽痛咽痒、发热畏寒、胸痛、午后低热、夜间盗汗、头晕头痛、腹胀腹泻、乏力消瘦、声音嘶哑、吞咽困难及双下肢水肿。CT 胸部平扫+增强:左肺上叶前段支气管壁增厚,管腔狭窄、闭塞,两肺门区、纵隔多发淋巴结,需警惕恶性肿瘤(malignant tumor, MT)伴转移可能。PET-CT 检查:(1)中纵隔 MT,氟代脱氧葡萄糖高代谢;右肺、右肾、肾周筋膜结节 MT 可能,右侧前上纵隔淋巴结 MT 不能除外。(2)两侧颈部淋巴结炎性增生;余纵隔、两侧肺门淋巴结炎性增生可能;两肺慢性炎症两侧斜裂略厚。诊断考虑:肺低分化癌 IVB 期,建议免疫联合化疗。行经支气管镜纵隔淋巴结穿刺活检术,术后细胞病理检查示:“4R 组肿块针吸”见高核浆比、

黏附性差的恶性肿瘤细胞(图 1),具有横纹肌样形态(图 2),并伴灶区机械损伤。免疫细胞化学:AE1/AE3(-),CAM5.2(-),EMA(部分+/-),CK7(-),CK5/6(-),P40(-),TTF-1(-),NapsinA(-),CD56(-),Syn(+)(图 3),CgA(-),SSTP-2(基本-),S-100(-),Vimentin(+)(图 4),Desmin(-),MyoD1(-),Myogenin(-),IN11(+,未见表达缺失),SMARCA4(+,未见表达缺失)(图 5),Ki-67(约 30%),CAM5.2(-),CK20(-),SMARCA2(BRM)(-,表达缺失)(图 6),CD117(-),CD30(-),D2-40(-),Calretinin(-),GATA(基本-),ERG(-),NKX3.1(-),CD138(个别+/-),CD38(个别+/-)。结合形态及免疫细胞化学染色结果,倾向伴 SMARCA2 表达缺失的未分化肿瘤。给予患者白蛋白紫杉醇 400 mg 静脉滴注(第一天)+卡铂 450 mg 静脉滴注(第一天)方案化疗,CT 复查提示纵隔肿块减小,具体不详,随访 4 个月健在。

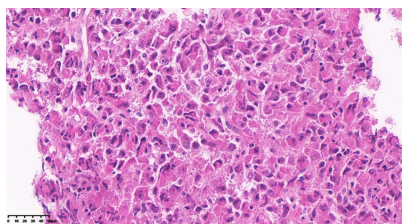
2 讨论

SMARCA2 基因位于染色体 9p24,其表达的蛋白 BRM 是酵母交换型转换/蔗糖不发酵(SWI/SNF)复合物中常见的异常 ATP 依赖催化亚基之一^[1]。SWI/SNF 复合物通过改变 DNA-核小体拓扑结构,将染色质从密集状态改变为开放状态,从而调节基因活性/表达^[2],参与多种细胞功能,包括 DNA 复制、细胞分裂、细胞增殖分化和 DNA 修复。它由约 15 种高度进化保守的蛋白组成,这些蛋白与约 20%的危及生命的恶性肿瘤有关^[3]。SMARCA2 基因具有抑制肿瘤的作用,表达缺失会导致细胞增殖改变和细胞周期控制受损^[4],但其单独缺失似乎不直接参与恶性肿瘤的发生、发展^[5-6]。一旦缺失则代表着肿瘤更差的分化、更强的侵袭性及更差的预后^[7]。

SMARCA2 常在肝癌、肺癌、胃癌及食管癌等肿瘤中表达缺失,细胞学诊断的 SMARCA2 缺失的未

作者单位: 323000 浙江省丽水,丽水市中心医院

通信作者: 柳正赞,Email: 853683012@qq.com



注: 见单个散在肿瘤细胞, 失黏附, 细胞大小不一, 胞浆红色嗜酸, 细胞核偏位空泡状, 核膜明显, 可见大核仁

图 1 肿瘤细胞(HE 染色)

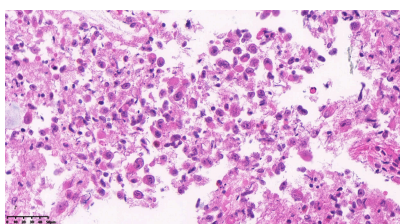


图 2 横纹肌样肿瘤细胞(HE 染色)

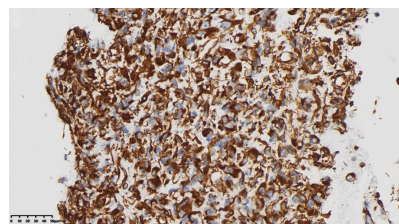


图 3 肿瘤细胞胞质 Syn 阳性(En Vision 法)

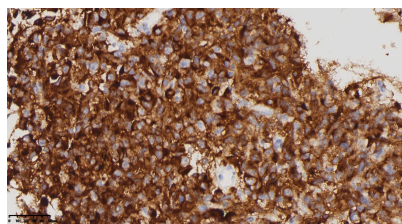


图 4 肿瘤细胞胞质 Vimentin 阳性(En Vision 法)

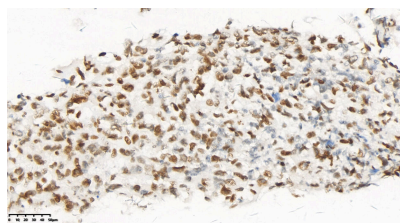


图 5 肿瘤细胞细胞核 SMARCA4 阳性(En Vision 法)

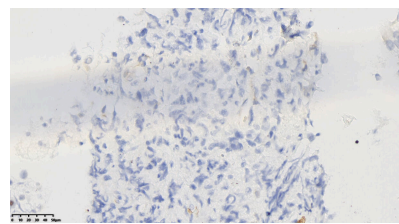


图 6 肿瘤细胞细胞核 SMARCA2 阴性(En Vision 法)

分化肿瘤鲜有报道, 由于其预后差, 发现时常处于疾病晚期, 且 SMARCA2 缺失是潜在的治疗靶点; 因此, 掌握其形态学要点至关重要。

该肿瘤细胞学形态特征: 细胞黏附性差, 细胞中等至大, 具有横纹肌形态, 胞浆丰富嗜酸, 细胞核圆形空泡状, 核膜明显, 大核仁, 常见核多形性可见瘤巨细胞, 并可见坏死, 部分表达神经内分泌标记 Syn。SMARCA2 缺失的未分化肿瘤诊断应排除具有共同组织学特征的肿瘤, 包括 SMARCB1(INI1)缺失型、SMARCA4(BRG1)缺失型、横纹肌肉瘤、具有横纹肌样特征的大细胞神经内分泌癌、非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤及其他去分化肉瘤等。

有研究表明 SMARCA2 缺失的横纹肌样癌上皮标志物(CKpan、EMA、Cam5.2 及 CK 等)表达减少或阴性, Vimentin 弥漫强阳, Syn 常部分表达^[8-9]。本例患者 SMARCA2 表达缺失, 广谱上皮标记 AE1/AE3 阴性, S-100 阴性除外神经来源, 细胞核偏位呈浆细胞样, 但 CD38、CD138 表达不支持浆细胞来源, 间叶标记 Vimentin 弥漫强阳, 倾向伴 SMARCA2 表达缺失的未分化肿瘤更加合理。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] MASLIAH-PLANCHON J, BIECHE I, GUINEBRETIERE J M, et al. SWI/SNF chromatin remodeling and human malignancies[J]. Annu Rev Pathol Mech Dis, 2015, 10: 145-171.

[2] WANG X F, HASWELL J R, ROBERTS C W M. Molecular pathways: SWI/SNF (BAF) complexes are frequently mutated in cancer-mechanisms and potential therapeutic insights[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(1): 21-27.

[3] KADOCH C, HARGREAVES D C, HODGES C, et al. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy[J]. Nat Genet, 2013, 45(6): 592-601.

[4] REYES J C, BARRA J, MUCHARDT C, et al. Altered control of cellular proliferation in the absence of mammalian Brahma (SNF2alpha)[J]. EMBO J, 1998, 17(23): 6979-6991.

[5] KARNEZIS A N, WANG Y M, RAMOS P, et al. Dual loss of the SWI/SNF complex ATPases SMARCA4/BRG1 and SMARCA2/BRM is highly sensitive and specific for small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type[J]. J Pathol, 2016, 238(3): 389-400.

[6] RAMALINGAM P, CROCE S, GLENN MCCLUGGAGE W. Loss of expression of SMARCA4 (BRG1), SMARCA2 (BRM) and SMARCB1 (INI1) in undifferentiated carcinoma of the endometrium is not uncommon and is not always associated with rhabdoid morphology[J]. Histopathology, 2017, 70(3): 359-366.

[7] MARQUEZ-VILENDRE S B, RAI S K, GRAMLING S J, et al. Loss of the SWI/SNF ATPase subunits BRM and BRG1 drives lung cancer development[J]. Oncoscience, 2016, 3(11/12): 322-336.

[8] 王磊, 谭聪, 倪淑娟, 等. 胃 SWI/SNF 复合体缺失的未分化癌/横纹肌样癌临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(6): 632-637.

[9] AGAIMY A, DAUM O, MÄRKL B, et al. SWI/SNF complex-deficient undifferentiated/rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: A series of 13 cases highlighting mutually exclusive loss of SMARCA4 and SMARCA2 and frequent co-inactivation of SMARCB1 and SMARCA2[J]. Am J Surg Pathol, 2016, 40(4): 544-553.

收稿日期: 2024-09-01

(本文编辑: 孙海儿)