

SMARCA4 缺失型非小细胞肺癌患者的临床病理特征及预后影响因素分析

汤 誉¹, 张 萍², 王敏捷¹, 蓝佳琦³, 林炳棋¹

基金项目: 福建省卫生健康科研人才培养项目(编号:2019-ZQN-13)

作者单位: 1. 联勤保障部队第九〇九医院(厦门大学附属东南医院)呼吸内科,漳州 363000; 2. 联勤保障部队第九〇九医院(厦门大学附属东南医院)肿瘤内科,漳州 363000; 3. 漳州市医院肿瘤科,福建 363099

第一作者: 汤 誉, 大学本科, 医学学士, 住院医师, 研究方向: 肺恶性肿瘤的诊治。E-mail: tangyu_909@126.com

通信作者: 林炳棋, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 肺恶性肿瘤的诊治。E-mail: lhq909@126.com

〔摘要〕 目的 分析 SMARCA4 缺失型非小细胞肺癌(NSCLC)患者的临床病理特征及预后影响因素。

方法 回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 6 月厦门大学附属东南医院和漳州市医院收治的 106 例 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者(SMARCA4 缺失组)和 212 例非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者(非 SMARCA4 缺失组)的临床资料。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 log-rank 检验。采用 Cox 回归分析影响 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者 2 年总生存期的因素。结果 与非 SMARCA4 缺失组比较,SMARCA4 缺失组患者年龄更大,男性和吸烟史比例更高,肿瘤直径更长,Ki-67 指数更高,EGFR 突变比例更低,鳞状细胞癌比例更低,低分化癌比例更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者中,95.28% (101/106) 患者 BRG1 蛋白完全缺失,8.20% (5/61) 患者 CK7 阴性,85.11% (80/94) 患者 CK5/6 阴性,77.36% (82/106) 患者 TTF-1 阴性,80.19% (85/106) 患者 P40 阴性,66.67% (16/24) 患者 CD34 阴性,56.52% (13/23) 患者 SALL4 阴性。非 SMARCA4 缺失组 2 年生存情况优于 SMARCA4 缺失组(log-rank 检验: $\chi^2 = 126.837$, $P < 0.001$)。男性、年龄增长、有吸烟史和较长的肿瘤直径是缩短 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者生存时间的独立危险因素。结论 SMARCA4 缺失型 NSCLC 是一种不同于非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 的肿瘤,患者预后较差,肿瘤侵袭性高。

〔关键词〕 SMARCA4; 基因突变; 肺癌; 临床病理特征; 预后

〔中图分类号〕 R 734.2 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1674-3806(2024)03-0283-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.03.08

Analysis on clinicopathological features and prognostic influencing factors of SMARCA4-deficient non-small-cell lung cancer patients TANG Yu¹, ZHANG Ping², WANG Minjie¹, LAN Jiaqi³, LIN Bingqi¹. 1. Department of Respiratory Medicine, the 909th Hospital of the Joint Logistics Support Force(Dongnan Hospital of Xiamen University), Zhangzhou 363000, China; 2. Department of Internal Medicine-Oncology, the 909th Hospital of the Joint Logistics Support Force(Dongnan Hospital of Xiamen University), Zhangzhou 363000, China; 3. Department of Oncology, Zhangzhou Municipal Hospital of Fujian Province, Fujian 363099, China

〔Abstract〕 **Objective** To analyze the clinicopathological features and prognostic influencing factors of SMARCA4-deficient non-small-cell lung cancer(NSCLC) patients. **Methods** The clinical data of 106 patients with SMARCA4-deficient NSCLC(SMARCA4-deficient group) and 212 patients with non-SMARCA4-deficient NSCLC(non-SMARCA4-deficient group) who were admitted to Dongnan Hospital of Xiamen University and Zhangzhou Municipal Hospital of Fujian Province from January 2016 to June 2021 were retrospectively analyzed. Survival curve was plotted by Kaplan-Meier method, and comparison between groups was performed by log-rank test. Cox regression was used to analyze the factors influencing the 2-year overall survival of the SMARCA4-deficient NSCLC patients. **Results** Compared with those in the non-SMARCA4-deficient group, the patients in the SMARCA4-deficient group had older age, higher proportion of male and smoking history, longer tumor diameter, higher Ki-67 index, lower proportion of EGFR mutation, lower proportion of squamous cell carcinoma, and higher proportion of poorly differentiated carcinoma, and the differences were statistically

significant ($P < 0.05$). Among patients with SMARCA4-deficient NSCLC, 95.28% (101/106) of the patients had complete deficiency of BRG1 protein, and 8.20% (5/61) of the patients were CK7-negative, and 85.11% (80/94) of the patients were CK5/6 -negative, and 77.36% (82/106) of the patients were TTF-1 -negative, and 80.19% (85/106) of the patients were P40-negative, and 66.67% (16/24) of the patients were CD34 -negative, and 56.52% (13/23) of the patients were SALL4-negative. The 2-year survival of the patients with non-SMARCA4-deficient NSCLC was better than that of the patients with SMARCA4-deficient NSCLC (log-rank test: $\chi^2 = 126.837$, $P < 0.001$). Male gender, increase of age, having smoking history, and longer tumor diameter were independent risk factors for shortening the survival time of the SMARCA4-deficient NSCLC patients. **Conclusion** SMARCA4-deficient NSCLC is a type of tumor that differs from non-SMARCA4-deficient NSCLC in that it has a poorer prognosis and a higher tumor aggressiveness.

[Key words] SMARCA4; Gene mutation; Lung cancer; Clinicopathological features; Prognosis

交配型转换/蔗糖不发酵 (switch/sucrose non-fermentable, SWI/SNF) 复合体是一种酵母交配型转换/蔗糖不发酵复合物,在基因转录、细胞分化、DNA 损伤修复等方面发挥重要作用^[1]。抑癌基因 SMARCA4 通过编码 BRG1 蛋白构成 SWI/SNF 复合体的催化亚基^[2]。研究发现,约 10% 的非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 存在 SMARCA4 缺失^[3]。SMARCA4 缺失与未分化肿瘤发生、肿瘤转移能力增加密切相关^[3]。据报道,约 83% 的 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者诊断时已处 TNM 分期 IV 期,中位无进展生存时间仅为 30 d^[4]。尽管含铂类化疗方案联合免疫检查点抑制剂是治疗 SMARCA4 缺失型 NSCLC 的常用方法,部分患者可以从中获益,但其长期治疗效果仍不确切。因此,通过分子检测进一步分析 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的临床病理特征及预后影响因素,有利于今后对此类患者的疗效进行预判^[5]。本研究回顾性分析 SMARCA4 缺失型与非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的临床资料,以期为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2016 年 1 月至 2021 年 6 月厦门大学附属东南医院和漳州市医院收治的 106 例 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者 (SMARCA4 缺失组) 和 212 例非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者 (非 SMARCA4 缺失组) 的临床资料。纳入标准: (1) NSCLC 经组织病理学确诊。 (2) 首次确诊,未进行抗肿瘤治疗。 (3) 接受免疫组化染色,以鉴别 SMARCA4 缺失型和非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤患者。 (2) 临床资料缺失者。本研究获联勤保障部队第九〇九医院医学伦理委员会批准 (批号: 909022065)。

1.2 资料收集 (1) 通过医院电子病历系统收集患者入院后的临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、肿瘤直径、肿瘤位置、肿瘤转移情况、TNM 分期、组织学类型以及病理报告中的 BRG1 蛋白、CK7、CK5/6、TTF-1、

P40、CD34、SALL-4、程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 蛋白和肿瘤增殖指数 (Ki-67) 情况。 (2) 通过医院电子病历系统和电话随访收集患者的生存状态资料,并计算患者首次确诊后 2 年的总生存期 (overall survival, OS) 和中位总生存期 (median overall survival, mOS)。末次随访时间为 2023 年 6 月 13 日。

1.3 实验室检测方法 (1) 免疫组化染色: 采用 EnVision 两步法免疫组化染色检测肺癌活检组织中 BRG1 蛋白表达情况。定义 BRG1 蛋白表达完全缺失为与基质细胞或非肿瘤上皮细胞核中棕黄色颗粒相比,肿瘤细胞核中棕黄色颗粒表达完全缺失。定义 BRG1 蛋白表达部分缺失为与基质细胞或非肿瘤上皮细胞核中棕黄色颗粒相比,肿瘤细胞核中棕黄色颗粒弥漫性减少。免疫组化染色由患者所在医院的病理科完成,SMARCA4/Brg1 抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。 (2) EGFR 突变单基因检测: 由患者所在医院的病理科采用实时定量聚合酶链式反应检测患者血浆中 EGFR 突变情况。SMARCA4 缺失组 63 例患者、非 SMARCA4 缺失组 173 例患者进行了该项检测。 (3) 下一代测序 (next generation sequencing, NGS) 检测: SMARCA4 缺失组 19 例患者接受了 NGS 检测,并接受了包括 SMARCA4 基因在内的 425 个基因筛查,其中 15 例为 SMARCA4 基因功能缺失性突变 (融合突变、剪接位点突变), 4 例患者 NGS 检测时未行 SMARCA4 基因位点检测 (通过免疫组化染色检测到肺癌组织中 BRG1 蛋白表达缺失而归为 SMARCA4 缺失组)。所有接受测序的患者均使用人类 10 基因突变联合检测试剂盒 (厦门艾德生物医药科技股份有限公司)、基因突变的捕获探针和 Illumina Miniseq 测序平台,按照试剂盒说明书和实验室规范对肺癌组织进行 NGS 检测,并记录 NGS 报告中的基因移码突变、无义突变、错义突变、剪接位点突变、外显子错义突变或无义突变及肿

瘤突变负荷(tumor mutation burden,TMB)情况。

1.4 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者治疗方法 106 例 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者中,18 例患者(Ⅲ期 4 例,Ⅳ期 14 例)因经济原因、病情恶化、个人原因未进行治疗,其余患者均接受一线治疗。Ⅰ期和Ⅱ期患者接受局部治疗或手术治疗;Ⅲ期患者中,7 例接受化疗,6 例接受手术治疗,2 例接受局部治疗,2 例接受免疫治疗联合化疗;Ⅳ期患者中,32 例接受化疗,19 例接受免疫治疗,3 例接受姑息手术治疗(其中 2 例同时接受了化疗),2 例接受局部治疗,2 例接受靶向药物治疗。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检

验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 log-rank 检验。采用 Cox 回归分析影响 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者 2 年总生存期的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 106 例 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者中,70 例(66.04%)发生了肿瘤远处转移,远处转移部位为骨(32 例)、胸膜(27 例)、脑(17 例)、肾上腺(16 例)、肝(7 例)、心包膜(6 例)、肾脏(3 例)、肌肉(2 例)、脾(2 例)、皮下组织(1 例)、鼻咽(1 例)和盆腔(1 例),部分患者存在多处转移。与非 SMARCA4 缺失组比较,SMARCA4 缺失组患者年龄更大,男性和吸烟史比例更高,肿瘤直径更长,Ki-67 指数更高,EGFR 突变比例更低,鳞状细胞癌比例更低,低分化癌比例更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	吸烟史	肿瘤直径 (cm)	远处转移	肿瘤位置	
		男	女					中央型	周围型
SMARCA4 缺失组	106	102(96.23)	4(3.77)	67.00 (48.00,83.00)	81(76.42)	4.00 (0.70,12.80)	70(66.04)	33(31.13)	73(68.87)
非 SMARCA4 缺失组	212	128(60.38)	84(39.62)	63.00 (26.00,78.00)	82(38.68)	3.20 (0.70,11.10)	136(64.15)	61(28.77)	151(71.23)
Z/χ^2		45.375		17.937	40.277	26.852	0.110	0.189	
P		<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	0.740	0.664	

组 别	例数	TNM 分期				Ki-67 指数		EGFR 突变	
		I	II	III	IV	≥30%	<30%	是	否
SMARCA4 缺失组	106	11(10.38)	4(3.77)	21(19.81)	70(66.04)	93(87.74)	11(10.38)	5(4.72)	58(54.72)
非 SMARCA4 缺失组	212	36(16.98)	7(3.30)	33(15.57)	136(64.15)	109(51.42)	73(34.43)	102(48.11)	71(33.49)
Z/χ^2		2.919				27.826		48.513	
P		0.404				<0.001		<0.001	

组 别	例数	PD-L1 阳性表达			组织学类型				
		<1%	1%~49%	≥50%	腺癌	鳞状细胞癌	低分化癌	肉瘤样癌	神经内分泌癌
SMARCA4 缺失组	106	28(26.42)	19(17.92)	7(6.60)	79(74.53)	10(9.43)	15(14.15)	1(0.94)	1(0.94)
非 SMARCA4 缺失组	212	65(30.66)	44(20.75)	19(8.96)	160(75.47)	46(21.70)	1(0.47)	2(0.94)	3(1.42)
Z/χ^2		0.110			32.450				
P		0.947			<0.001				

注:Ki-67 指数,SMARCA4 缺失组 2 例未评估,非 SMARCA4 缺失组 30 例未评估。EGFR 突变,SMARCA4 缺失组 43 例未评估,非 SMARCA4 缺失组 39 例未评估。PD-L1 阳性表达,SMARCA4 缺失组 52 例未评估,非 SMARCA4 缺失组 84 例未评估

2.2 19 例 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的基因突变情况 (1)点突变:9 例(47.37%)存在 SMARCA4 移码突变,3 例(15.79%)存在 SMARCA4 无义突变,1 例(5.26%)存在 SMARCA4 错义突变,1 例(5.26%)存在剪接位点突变。(2)4 例(21.05%)未发生 SMARCA4 突

变。(3)5 例(25.26%)存在 SMARCA4 外显子错义突变或无义突变。19 例患者平均 TMB 值为 10.43 Muts/Mb。19 例 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者中,16 例(84.21%)存在 TP53 突变,15 例(78.95%)存在 SMARCA4 突变,6 例(31.58%)存在 LRP1B 突变,5 例(26.32%)

存在 STK11 突变,4 例(21.05%)存在 KEAP1 突变。在 SMARCA4 突变患者中同时存在 TP53 (15 例,78.95%)、LRP1B (8 例,42.11%)、STK11 (5 例,26.32%)、KEAP1 (5 例,26.32%) 和 KRAS (4 例,21.05%) 突变。

2.3 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的病理特征
SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者中,95.28% (101/106) 患者 BRG1 蛋白完全缺失,8.20% (5/61) 患者 CK7 阴性,85.11% (80/94) 患者 CK5/6 阴性,77.36% (82/106) 患者 TTF-1 阴性,80.19% (85/106) 患者 P40 阴性,66.67% (16/24) 患者 CD34 阴性,56.52% (13/23) 患者 SALL4 阴性,见表 2。

表 2 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的病理特征		
病理特征	检测例数	构成比[<i>n</i> (%)]
BRG1 蛋白	106	
完全缺失		101(95.28)
部分缺失		5(4.72)
CK7	61	
阳性		39(63.93)
部分阳性		17(27.87)
阴性		5(8.20)
CK5/6	94	
阳性		3(3.19)
部分阳性		11(11.70)
阴性		80(85.11)
TTF-1	106	
阳性		10(9.43)
部分阳性		14(13.21)
阴性		82(77.36)
P40	106	
阳性		3(2.83)
部分阳性		18(16.98)
阴性		85(80.19)
CD34	24	
阳性		4(16.67)
部分阳性		4(16.67)
阴性		16(66.67)
SALL4	23	
阳性		5(21.74)
部分阳性		5(21.74)
阴性		13(56.52)

2.4 两组患者的生存情况 随访期间,SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者中 48 例死亡,58 例存活。SMARCA4

缺失型 NSCLC 患者 mOS 为 12.84 个月,1 年生存率为 50.94%,2 年生存率为 19.81%。非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者 mOS 为 21.67 个月,1 年生存率为 91.04%,2 年生存率为 75.47%。非 SMARCA4 缺失组 2 年生存情况优于 SMARCA4 缺失组(log-rank 检验: $\chi^2=126.837,P<0.001$),见图 1。

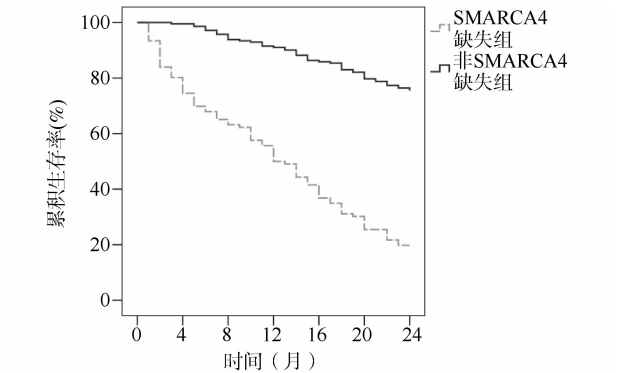


图 1 两组 2 年生存情况的 Kaplan-Meier 曲线图

2.5 影响 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者生存时间的 Cox 回归分析结果 单因素 Cox 回归分析结果显示男性、年龄、吸烟史、肿瘤直径、TNM 分期、远处转移与 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者生存时间具有关联性($P<0.05$)。进一步将这些指标纳入多因素 Cox 回归模型,结果显示男性、年龄增长、有吸烟史和较长的肿瘤直径是缩短 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者生存时间的独立危险因素,见表 3。

表 3 影响 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者生存时间的 Cox 回归分析结果				
因 素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	<i>P</i>	HR(95% CI)	<i>P</i>
男性	5.132 (1.525 ~ 17.26)	0.008	4.124 (1.384 ~ 12.280)	0.011
年龄(岁)	1.159 (1.024 ~ 1.311)	0.021	1.227 (1.024 ~ 1.469)	0.031
吸烟史	1.735 (1.179 ~ 2.552)	0.004	2.240 (1.291 ~ 3.885)	0.003
Ki-67(%)	1.091 (0.745 ~ 1.595)	0.813		
PD-L1 阳性表达	1.293 (0.843 ~ 1.982)	0.358		
肿瘤直径(cm)	1.291 (1.034 ~ 1.611)	0.027	1.447 (1.119 ~ 1.870)	0.004
肿瘤位置(中央型 vs 周围型)	1.532 (0.584 ~ 4.018)	0.556		
TNM 分期(Ⅲ/Ⅳ期 vs Ⅰ/Ⅱ期)	1.821 (1.076 ~ 3.079)	0.029	0.918 (0.275 ~ 3.058)	0.922
远处转移	1.676 (1.032 ~ 2.719)	0.046	1.809 (0.936 ~ 3.495)	0.109

3 讨论

3.1 SMARCA4 缺失型 NSCLC 近年来受到学者的关注。既往报道 SMARCA4 缺失型 NSCLC 有不同分化程度的病理组织学分级,也有腺癌、黏液腺癌、腺泡状癌、鳞状细胞癌、大细胞癌、肺横纹肌肉瘤以及梭形细胞癌等多种组织学分型^[6]。本研究纳入的 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者多数为男性吸烟者,中位发病年龄约为 67 岁,大多数患者在确诊时已经为 IV 期,伴有较长的肿瘤直径、较高的 Ki-67 指数。此外,由于该类型 NSCLC 恶性程度更高,患者预后较差。

3.2 SMARCA4 基因位于 19p13.2 染色体上,SMARCA4 突变可导致 BRG1 蛋白表达缺失^[7]。因此,当免疫组化染色证实 BRG1 蛋白表达阴性时,不再需要进行 NGS 检测 SMARCA4 基因突变情况即可确定为 SMARCA4 缺失型 NSCLC^[8]。本研究通过 NGS 检测的 19 例患者中,4 例患者经免疫组化染色证实了 BRG1 蛋白表达缺失而未行 SMARCA4 基因检测。BRG1 蛋白表达缺失与 SMARCA4 基因内含子区域的结构变异、microRNA 介导转录后抑制或其他 SWI/SNF 家族蛋白突变有关^[9]。SMARCA4 基因突变类型分为 I 类突变和 II 类突变, I 类突变包括截短突变(移码和无义突变)、基因融合和纯合缺失, II 类突变为错义突变。BRG1 蛋白缺失与 SMARCA4 基因 I 类突变有关,既往研究证实了 I 类突变患者生存时间短于 II 类突变者^[10]。

3.3 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的 Ki-67 指数较高、肿瘤直径相对较长,表明该类型肿瘤增殖速度较快。在 SMARCA4 缺失型未分化肉瘤^[11]、消化道肿瘤^[12]、妇科肿瘤^[13]中也观察到类似临床特点,与 SMARCA4 缺失型 NSCLC 相似,同样为高度侵袭性恶性肿瘤,易发生转移,患者预后差。

3.4 接受 NGS 检测的 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者平均 TMB 值为 10.43 Muts/Mb。Naito 等^[14]研究证明, SWI/SNF 复合体亚基(SMARCA4、SMARCA2、ARID1A 或 ARID1B)表达缺失的 NSCLC 患者肿瘤侵袭性更高,其 PD-L1 阳性率和 TMB 更高。关于 SMARCA4 缺失型 NSCLC 基因研究表明,患者常伴有 SMARCA4、KRAS、STK11、TP53、KEAP1 和 LRP1B 等基因突变,且伴有 SMARCA4、TP53 或 STK11 突变的 NSCLC 患者总生存时间相对更短^[15]。KRAS、STK11 和 KEAP1 等基因突变与患者的吸烟史有关^[15]。STK11 和 KEAP1 突变分别与化疗、免疫治疗耐药性具有相关性^[16]。

3.5 既往对胸部 SMARCA4 缺失的未分化肿瘤特征研究发现,除 SALL4 外,大多数 SMARCA4 缺失型

肿瘤的 CD34 等干细胞标志物呈阴性^[17-18]。本研究中免疫组化染色结果符合上述特征。肺腺癌大多为 TTF-1 阳性表达^[19-21],而本研究 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者中 77.36% 为 TTF-1 阴性,13.21% 为部分阳性。本研究 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者中 66.04% 存在肿瘤远处转移,提示 SMARCA4 缺失型 NSCLC 侵袭性较高。目前,对于 SMARCA4 缺失型 NSCLC 尚无明确的治疗方案,现有的治疗方法包括使用靶向线粒体氧化磷酸化通路抑制剂、免疫检查点抑制剂等^[22-23]。此外,有研究报道顺铂和长春瑞滨可作为 IB 期、II 期可切除性 SMARCA4 缺失型 NSCLC 的治疗方案^[24]。由于本研究受限于患者临床分期和治疗方案组成种类较多,未比较不同治疗方法对患者预后的影响,这将是今后研究的一个方向。

3.6 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者预后较差。Nambirajan 等^[2]研究发现,IV 期 NSCLC 患者 mOS 仅为 4.4 个月,显著短于 II/III 期患者。本研究 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者 mOS 为 12.84 个月,1 年生存率为 50.94%,2 年生存率为 19.81%,患者 mOS 长于文献^[2,25]报道的 4~7 个月。这可能是由于近年来 PD-L1 单抗等免疫治疗药物发展,尤其是免疫疗法联合化疗的治疗策略进展对 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的预后具有一定帮助,此外,也可能与 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者本身异质性较强有一定关联。本研究通过多因素 Cox 回归分析确定了男性、有吸烟史、年龄增长和较长的肿瘤直径是缩短 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者生存时间的独立危险因素,这与既往研究结果相似^[25-27]。本研究生存分析结果显示 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者 2 年生存率显著低于非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者,提示 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者预后相对较差。

3.7 本研究为回顾性研究,具有一定的局限性:(1)只有部分患者进行了 PD-L1、NGS 和特定免疫组化染色检查。(2)对于分期和治疗方法不同的 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者,未比较无进展生存期、OS 等差异。(3)本研究纳入的 SMARCA4 缺失型 NSCLC 女性患者数量相对较少,而性别差异是否会对患者预后造成影响需要进一步证实。

综上所述,本研究通过分析 SMARCA4 缺失型与非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的临床特征,以及 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者的病理特征、基因突变情况及预后影响因素,证实了 SMARCA4 缺失型 NSCLC 是一种不同于非 SMARCA4 缺失型 NSCLC 的肿瘤,患者预后较差,肿瘤侵袭性高。今后需要进行

前瞻性、大样本研究以明确不同分子特征和治疗方法对 SMARCA4 缺失型 NSCLC 患者预后的影响。

参考文献

[1] 蒋杰,高玲玲,陈宇,等. SWI/SNF 复合体不同亚基突变晚期非小细胞肺癌的预后及免疫标志物分析[J]. 循证医学,2022,22(2):119-125.

[2] 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.

[3] Concepcion CP, Ma S, LaFave LM, et al. Smarca4 inactivation promotes lineage-specific transformation and early metastatic features in the lung[J]. Cancer Discov, 2022,12(2):562-585.

[4] Dagogo-Jack I, Schrock AB, Kem M, et al. Clinicopathologic characteristics of BRG1-deficient NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2020,15(5):766-776.

[5] 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.

[6] Sun T, Gilani SM, Podany P, et al. Cytomorphologic features of SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma and correlation with immunohistochemical and molecular features[J]. Cancer Cytopathol, 2022,130(8):620-629.

[7] Armon S, Hofman P, Ilić M. Perspectives and issues in the assessment of SMARCA4 deficiency in the management of lung cancer patients[J]. Cells, 2021,10(8):1920.

[8] Nambirajan A, Jain D. Recent updates in thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor[J]. Semin Diagn Pathol, 2021,38(5):83-89.

[9] 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]. J Thorac Oncol, 2020,15(2):231-247.

[10] 熊焰,张波,聂立功,等. 胸部 SMARCA4 缺失性未分化肿瘤的病理诊断与联合免疫检测点抑制剂治疗[J]. 北京大学学报(医学版),2023,55(2):351-356.

[11] 郭珊珊,高萌,陈文文,等. SMARCA4 缺失的肿瘤 2 例并文献回顾[J]. 中国临床研究,2021,34(6):811-814.

[12] 张婉秋,吴海波. 胃食管交界和胃的 SMARCA4 (BRG1) 缺失型未分化癌临床病理学分析[J]. 诊断病理学杂志,2023,30(3):248-252.

[13] 樊蕊蕊,高杰. SMARCA4 缺失型子宫未分化肉瘤的临床病理及免疫微环境检测的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志,2022,38(7):847-849.

[14] Naito T, Udagawa H, Umemura S, et al. 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[J]. Lung Cancer, 2019,138:35-42.

[15] La Fleur L, Falk-Sörqvist E, Smeds P, et al. Mutation patterns in a population-based non-small cell lung cancer cohort and prognostic impact of concomitant mutations in KRAS and TP53 or STK11[J]. Lung Cancer, 2019,130:50-58.

[16] Frank R, Scheffler M, Merkelbach-Bruse S, et al. Clinical and pathological characteristics of KEAP1- and NFE2L2-mutated non-small cell lung carcinoma(NSCLC)[J]. Clin Cancer Res, 2018,24(13):3087-3096.

[17] 吴方君,肖伟进,彭然,等. 胸部 SMARCA4 缺失的未分化肿瘤 22 例临床病理分析[J]. 临床与实验病理学杂志,2022,38(8):948-952.

[18] Nambirajan A, Dutta R, Malik PS, 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.

[19] 陈君平,程兰兰,王健,等. 晚期肺腺癌 IASLC 分级和 TTF-1 蛋白表达与不同治疗方案疗效和患者预后的相关性[J]. 医学研究杂志,2022,51(12):100-105,110.

[20] 桂玉霞,晋龙,郭国栋,等. SMARCA4 缺失性非小细胞肺癌临床病理学分析[J]. 中华病理学杂志,2021,50(12):1366-1368.

[21] 杨燕君,张晓丽,董跃华,等. 血清甲状腺转录因子 1 水平对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗肺腺癌效果的评估价值[J]. 中国医药,2020,15(9):1372-1376.

[22] Xue Y, Meehan B, Fu Z, et al. SMARCA4 loss is synthetic lethal with CDK4/6 inhibition in non-small cell lung cancer[J]. Nat Commun, 2019,10(1):557.

[23] 郭光然,张兰军. 非小细胞肺癌的免疫微环境与免疫治疗[J]. 中国临床新医学,2022,15(3):193-197.

[24] Bell EH, Chakraborty AR, Mo X, et al. SMARCA4/BRG1 is a novel prognostic biomarker predictive of cisplatin-based chemotherapy outcomes in resected non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016,22(10):2396-2404.

[25] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015[J]. J Thorac Oncol, 2022,17(3):362-387.

[26] 邹灵俊,陈洪波,郭晓康,等. 非小细胞肺癌新辅助化疗联合手术预后影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(3):179-185.

[27] 王秋桐,周玮玮,安晓震,等. 基于年龄、远端转移情况、病理学分型分析非小细胞肺癌患者的预后[J]. 实用心脑血管病杂志,2021,29(10):70-76.

[收稿日期 2023-09-27][本文编辑 余军 蒋龙艳]

本文引用格式

汤誉,张萍,王敏捷,等. SMARCA4 缺失型非小细胞肺癌患者的临床病理特征及预后影响因素分析[J]. 中国临床新医学,2024,17(3):283-288.