

CASE REPORT

術後早期に再発をきたした 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の 1 例

伊藤温志¹・川口瑛久¹・篠田真里¹・金田真吏¹・川口晃司¹・
島本 亮¹・伊藤稔之²・藤本 源²・湯淺博登³・高尾仁二¹

A Case of Thoracic SMARCA4-deficient Undifferentiated Tumor with Early Postoperative Recurrence

Atsushi Ito¹; Teruhisa Kawaguchi¹; Mari Shinoda¹; Shinji Kaneda¹; Koji Kawaguchi¹; Akira Shimamoto¹; Toshiyuki Ito²; Hajime Fujimoto²; Hiroto Yuasa³; Motoshi Takao¹

¹Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, ²Department of Respiratory Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Japan; ³Pathology division, Mie University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors are malignancies with an extremely poor prognosis, characterized by a loss of SMARCA4 expression and undifferentiated round cell or rhabdoid morphology. **Case.** We encountered a case of a thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor in a 63-year-old man who presented with hemoptysis and died following rapid progression. He was suspected of having left lower lobe lung cancer (cT2bN0M0: cStage IIA) by computed tomography. Therefore, we performed left lower lobectomy and lymph node dissection for the diagnosis and treatment via thoracoscopic surgery. Based on the histopathological findings, the excised tumor was diagnosed as thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor with intrapulmonary metastases [pT3(pm1)N0M0: pStage IIB]. The patient's immediate postoperative course was good, and he was discharged on the eighth postoperative day. However, at an outpatient visit two weeks after discharge, the patient showed left pleural effusion. Thoracic drainage revealed hemorrhagic pleural effusion, and computed tomography showed bone destruction of the right second rib and swelling of the left adrenal gland, findings suggestive of metastases, although these had not been detected preoperatively. We performed diagnostic thoracoscopy and found left pleural dissemination. The patient ultimately died of respiratory failure 49 days after the initial surgery without effective therapeutic intervention for the rapidly progressing disease. **Conclusion.** Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor should be considered in the differential diagnosis of tumors with undifferentiated rhabdoid morphology.

(JLCC. 2022;62:417-423)

KEY WORDS — SMARCA4-deficient undifferentiated tumor, Postoperative recurrence, Hemoptysis

Corresponding author: Atsushi Ito.

Received May 19, 2022; accepted June 27, 2022.

要旨 — **背景.** 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍はラブドイドな形質と SMARCA4 遺伝子の欠損を特徴とする極めて予後不良の腫瘍である。 **症例.** 63 歳男性。主訴、血痰。胸部 CT で肺泡出血を伴う左下葉肺癌 (cT2bN0M0 : cStage IIA) が疑われ、診断と治療目的に胸腔鏡下左下葉切除術 + リンパ節郭清 (ND2a-1) を施行。病理検査で同一肺葉内転移を伴う胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 [pT3(pm1)N0M0 : pStage IIB] と診断され

た。経過良好で術後 8 日目に退院となったが、退院 2 週間後の外来受診時に左胸水貯留を認めた。左胸腔ドレナージで血性胸水を認め、胸腹部 CT 検査では術前に指摘できなかった右第 2 肋骨の転移を疑う骨破壊像、左副腎転移を疑う結節の増大を認めた。診査胸腔鏡を施行したところ、左胸膜播種巣を認め術後再発と診断された。その後急速に進行する病勢に対して有効な治療介入を行えないまま、初回手術後 49 日目に呼吸不全により永眠さ

三重大学大学院医学系研究科¹胸部心臓血管外科、²呼吸器内科；
³三重大学医学部附属病院病理部。

論文責任者：伊藤温志。

受付日：2022 年 5 月 19 日，採択日：2022 年 6 月 27 日。

れた。結論。肺癌根治術後に極めて早期に再発した胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

背景

胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 (thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors) は WHO 分類第 5 版で新しく定義された疾患概念で、未分化ないしラブドイドな形質と SMARCA4 遺伝子の欠損を特徴とする予後不良の腫瘍である。¹ これまで SMARCA4 欠損型胸部肉腫 (SMARCA4-deficient thoracic sarcoma) として報告されてきたが、² 喫煙関連肺癌と共通した遺伝子背景を有することから 2021 年の WHO 分類の改訂を受けて肺の上皮性腫瘍の一型として整理された。¹ SMARCA4 は SWI/SNF (switch/sucrose non-fermentable) クロマチンリモデリング複合体を構成する BRG1 タンパクをコードする遺伝子であり、転写や分化、DNA 修復に重要な働きを果たすため腫瘍の発生に深く関わっていると考えられている。^{3,4} 今回、我々は肺癌根治術後に極めて早期に再発をきたした胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の症例を経験したので文献的考察を交えて報告する。

症例

症例：63 歳男性。

主訴：血痰。

併存疾患：気腫合併間質性肺炎、アトピー性皮膚炎。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：10 本/日×43 年間。

現病歴：血痰を主訴に近医を受診し、胸部 CT で左下葉に 4.4 cm の腫瘍影と腫瘍周囲の肺胞出血を伴うびまん性のすりガラス影と浸潤影を指摘され、診断と治療目的に当院へ紹介となった。

入院時現症：身長 163 cm、体重 56 kg、血圧 131/85 mmHg、脈拍 71 回/分、SpO₂ 97% (室内気)。表在リンパ節は触知しない。胸部聴診では両下肺背側に fine crackles を聴取した。四肢体幹にアトピー性皮膚炎に伴う鱗屑や痂皮を認めた。

血液検査所見：血算・生化学検査では異常所見は認めず、KL-6 は 385 ng/ml であった。また腫瘍マーカーは CEA 15 ng/ml、SCC 3.6 ng/ml と上昇を認めたが、その他の腫瘍マーカーは CYFRA 1.2 ng/ml、SLX 39 U/ml、NSE 24.1 ng/ml、ProGRP 49.1 pg/ml で正常範囲内であった。

索引用語——胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍、術後再発、血痰

術前呼吸機能検査：VC 3150 ml、%VC 86.8%、FEV_{1.0} 2270 ml、FEV_{1.0%} 74.4%、%DLCO 82.2%。

術前胸部 X 線：左下肺野に網状影とシルエットサイン陰性の腫瘍影を認めた (Figure 1a)。

術前胸部 CT：左下葉 S¹⁰ に 3.6×2.8 cm の腫瘍を認め、その周囲にびまん性のすりガラス影と浸潤影が混在し、肺胞出血を疑う所見であった。腫瘍は胸壁と接していたが、胸壁浸潤や胸膜播種を疑う所見は認めなかった (Figure 1b)。また、気腫性変化と両側下葉の末梢にすりガラス影と蜂巣肺の所見を認めた (Figure 1c)。

術前 PET-CT：左下葉の腫瘍に SUVmax = 8.1 の FDG 集積を認めたが (Figure 1d)、リンパ節転移や遠隔臓器転移を疑うような異常集積は認めなかった (Figure 1e)。間質性肺炎の活動性炎症の所見として健側下葉背側にも軽度の FDG 集積を認めた。

術前気管支鏡：左主気管支に多量の血液を認めた。左 B¹⁰ からの腫瘍出血と考えられ、ブラシ・生検を施行するも組織診断に至らなかった。

以上の所見より左下葉原発性肺癌 (cT2bN0M0 : cStage IIA) を疑い、外科切除を施行した。

手術所見：完全鏡視下左下葉切除術+リンパ節郭清 (ND2a-1) を施行した。手術は 3 ポートで行い、術中病理検査で肺門リンパ節に転移は認めなかった。腫瘍の臓側胸膜への露出を疑う所見や壁側胸膜への明らかな浸潤はなく (PL0)、また胸膜播種所見も認めなかった。腫瘍切除前後で洗浄胸水細胞診を施行したがいずれも陰性で、術前 CT で肺胞出血と思われた浸潤影の一部は同一肺葉内の肺転移を疑う結節であった。手術時間は 201 分、出血量は 180 ml であった。

病理組織所見 (Figure 2)：大型で核辺縁不整を有する細胞が接着性に乏しく密に増殖した領域や、紡錘形細胞が錯綜構造を呈した領域が大部分を占めた。また偏在核を有するラブドイド形態を伴う細胞を散見した。免疫染色では、SMARCA4 陰性、SMARCA2 陰性、SMARCB1 陽性、TTF-1 陰性、p40 陰性であり、WHO 分類 (第 5 版) における胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍と診断された。リンパ節転移は認められなかったが、最大 4.5×4.5×4.0 cm の腫瘍の他にも同様の組織像をもつ複数の腫瘍が認められ肺内転移 (pm1) と判断され、病理学的進行度は pT3 (pm1) N0M0 : pStage IIB であった。また間質性肺炎としては線維化は軽度で、肺内の血液貯留が目

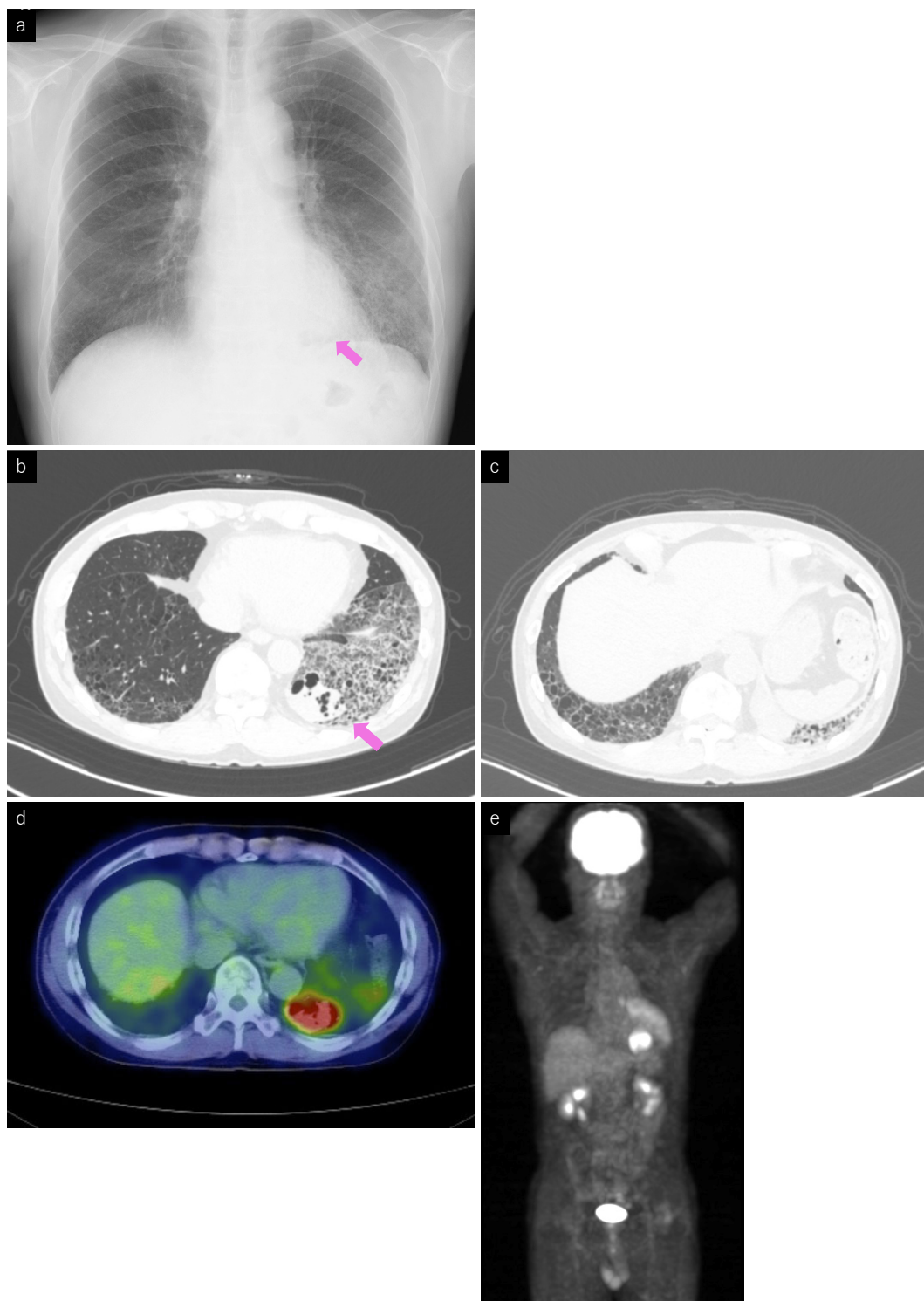


Figure 1. Chest radiograph showing a reticulated shadow in the left lower field (a). Chest computed tomography (CT) showed a 3.6-cm irregular surface mass in the left S¹⁰ with widespread ground-glass opacity (b) and honeycomb appearances (c). FDG-PET/CT revealed an abnormal accumulation in the mass in the left lower lobe (SUVmax = 8.1) (d). There was no abnormal accumulation in other regions (e).

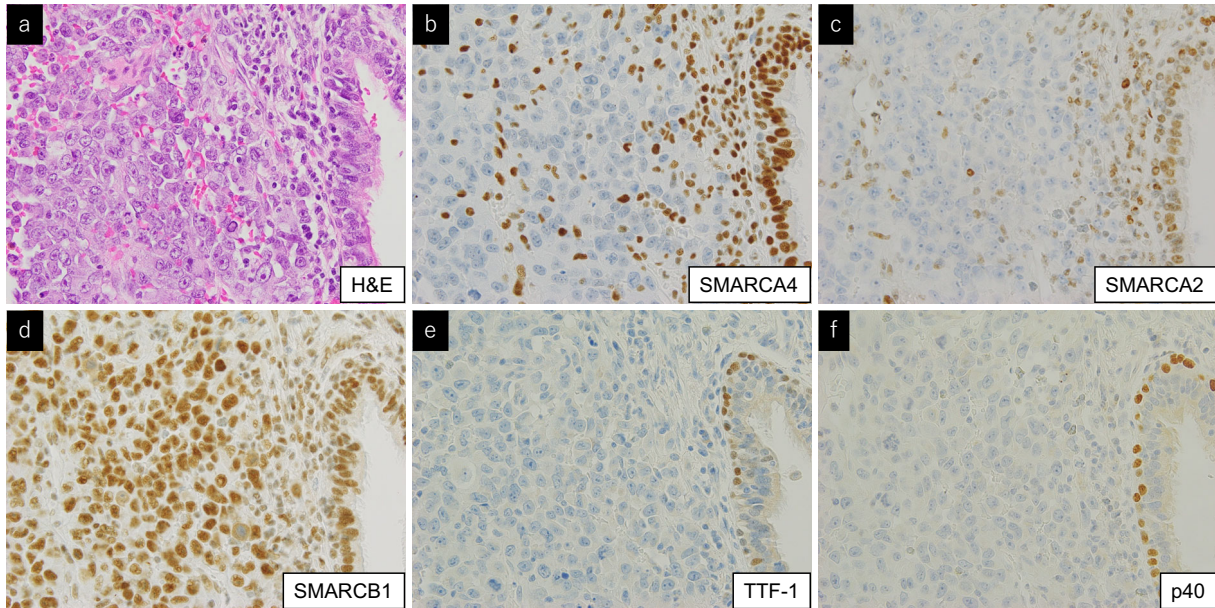


Figure 2. Pathological findings. The resected tumor was composed of monotonous large rhabdoid cells showing prominent nuclei. Hematoxylin and eosin staining (H&E, $\times 40$) (a). Immunohistochemical staining for SMARCA4 (b), SMARCA2 (c), SMARCB1 (d), TTF-1 (e) and p40 (f). Antibodies were as follows: SMARCA4 (EPNCIR111A; Abcam), SMARCA2 (Rabbit Polyclonal; Sigma-Aldrich), SMARCB1/INI1 (25/BAF47; BD Transduction Laboratories), TTF-1 (8G7G3/1; DAKO).

立っていた。

術後経過：術後2日目に胸腔ドレーンを抜去，血痰は消失し，合併症もなく術後8日目に独歩退院となった。しかし，退院2週間後の胸部X線で左胸水貯留を認め，胸部CTで左胸膜直下の不整な腫瘍影を認めたため，精査目的で再入院とした。

再入院後経過：左胸腔ドレナージで暗赤色の血性排液800 mlを認めたが，細胞診は陰性であった。再入院後2日目（初回手術後26日目）に施行した胸腹部CTでは，術前には指摘されなかった左副腎転移を示唆する1 cm程度の腫瘍（Figure 3a, 3b）を認めた。1日200 ml程度の胸腔からの血性排液が続くため，再入院後11日目（初回手術後35日目）に，術後出血または播種再発に伴う悪性胸水の鑑別目的に全身麻酔下で診査胸腔鏡を行った。術中所見で壁側胸膜に腫瘍性病変を認め（Figure 4a, 4b），生検でSMARCA4欠損未分化腫瘍の播種巣と診断された。再入院後15日目（初回手術後39日目）に呼吸困難の訴えがあり，胸部CTで再入院時CTには認めなかった右第2肋骨の転移を疑う骨破壊像（Figure 3c, 3d）と両側上葉にびまん性のすりガラス影の出現を認めた。両側上葉におけるびまん性のすりガラス影の原因として間質性肺炎の急性増悪または癌性リンパ管症を疑い，ステロイドパルス療法と抗菌薬加療を開始したが，病勢の進行は抑えられず，再入院後25日目（初回手術後

49日目）に呼吸不全で永眠された。

考 察

SMARCA4 遺伝子の変異または発現消失は以前より非小細胞肺癌の10%程度に認められると報告されていたが，^{5,6} 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍はその組織像が通常の SMARCA4 欠損型肺癌とは異なる。SMARCA4 欠損型肺癌では細胞の結合，腺腔や乳頭状構造が保たれているのに対し，胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍では結合性に乏しいラブドイドな形態を伴う円形細胞からなる。⁷ また，胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍では，大部分の症例で SMARCA4 と SMARCA2 が同時に欠損している。⁸ その臨床的予後も異なり，IV期の胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍22例と SMARCA4 欠損型肺癌45例を比較した Rekhtman らの検討では，生存期間の中央値がそれぞれ5.2ヶ月，20.7ヶ月であった。⁹ この報告によると免疫染色で SMARCA4 の発現が認められなかった胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍のうち2例は，次世代シーケンス解析（NGS：next generation sequencing）で SMARCA4 遺伝子の変異が同定されず，⁹ SMARCA4 の発現に関しては，NGSで解析を行う遺伝子のエクソン領域のみではなく，イントロン領域に関わる構造変異（転座など）が介在している可能性が示唆されている。そのため，WHO分類第5版においても胸部

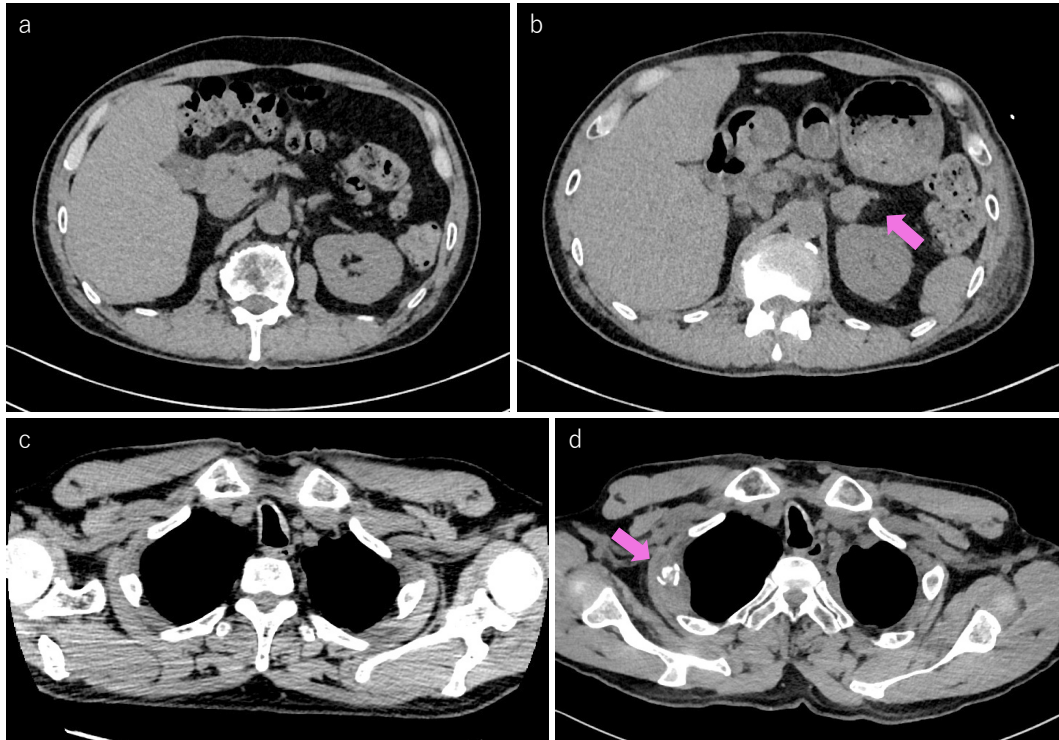


Figure 3. Swelling of the left adrenal gland not observed on preoperative CT (a) was confirmed on CT three weeks after the initial surgery (b). Bone destruction of the right second rib not observed on CT three weeks after the initial surgery (c) was confirmed on CT five weeks after the initial surgery (d). These findings were suggestive of metastases of a SMARCA4-deficient undifferentiated tumor.

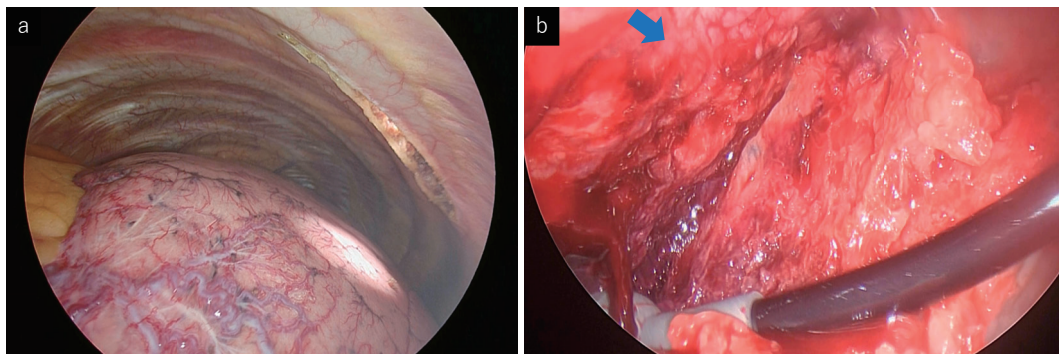


Figure 4. Intraoperative findings. Although pleural dissemination was not observed in the initial surgery (a), a thoracoscopic examination performed after readmission revealed the disseminated tumor on the extra-pleural lesion (b) (arrow indicates disseminated tumor lesion).

SMARCA4 欠損未分化腫瘍の診断にあたっては必ずしも SMARCA4 遺伝子の不活化変異を NGS で同定する必要はなく、その形態学的特徴と SMARCA4/BRG1 の免疫染色の消失を確認するだけでよいとされている。¹⁷ しかしながら、本疾患の頻度が稀で定まった治療方針がないことから、NGS を行うことで本疾患の病態解明や新たな治療法の開発に結びつく可能性があるため、病勢が比較的緩徐な場合には積極的に NGS を行うべきだと考

える。

同様の組織形態をもつ軟部悪性ラブドイド腫瘍では SMARCB1 の発現が消失するが、¹⁰ 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍においては SMARCB1 の発現が必ず保たれているのが特徴的である。⁷ 自験例では、腺腔や乳頭状構造の消失、ラブドイド形態を伴う細胞の存在に加え、SMARCA4、SMARCA2 は共に陰性で、SMARCB1 は陽性であった。また、腺癌のマーカーとなる TTF-1 は陰性

で、扁平上皮癌のマーカーとなる p40 も陰性であった。胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍は SMARCA4 欠損型肺癌との衝突癌の像を呈する場合があると報告されているが、⁹ 自験例においては確認できなかった。組織学的な血管内浸潤は認められたが (v1)、リンパ管侵襲は認めず (ly0)、STAS (spread through air spaces) は陽性であった。SMARCA4 の不活性型変異や SMARCA2 の欠失が上皮間葉転換 (EMT: epithelial mesenchymal transition) の制御不全を誘導し、脱分化を促進し、予後不良となることが示唆されており、¹¹ 自験例での肺内転移や STAS 陽性、術後早期の遠隔転移の原因であった可能性がある。

胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の臨床的な特徴としては、比較的若年～中年の成人に発症し、その9割を男性が占め、肺気腫を伴った重喫煙者がほとんどである。^{8,12} また、極めて予後不良の疾患であり、生存期間の中央値は5～7ヶ月程度と報告されている。^{9,13} 腫瘍の進行が早く発見時には既に遠隔転移をきたしている場合が多く、手術報告例は稀である。さらに脳転移はほとんど認めず、腹腔内臓器への転移が多いといった特徴的な転移パターンを呈する。^{8,12,13} 自験例では43年間の喫煙歴があり、肺気腫に加えて間質性肺炎も併存していた。自験例の術前症状は腫瘍出血に伴う血痰であったが、Inoueらも血痰を伴う症例における肺葉切除の術中所見で既に血性胸水や播種巣を認め、術後1ヶ月という極めて早い時期で腫瘍の進行による死亡という類似の報告をしている。¹² 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍が易出血性腫瘍であるという報告は検索した限りでは他に確認できなかったが、自験例も含めて血痰などの出血症状を伴う症例の予後はさらに不良である可能性がある。

術後早期の胸膜播種に関しては病理学的に p10 で、腫瘍切除前後の洗浄胸水細胞診も陰性であったことより、手術操作による影響は否定的である。治療法に関しては胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍に有効な化学療法は報告されていないが、胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍は遺伝子変異量 (TMB: tumor mutation burden) が高いことが知られており、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待される。実際、HenonらはPD-L1発現を有さない胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍に対して放射線化学療法施行後にPD-1阻害薬を投与したところ腫瘍縮小効果を認めたことを報告している。¹⁴ また、最近では複合免疫療法として ABCP 療法 (atezolizumab with bevacizumab, carboplatin and paclitaxel) が奏功し、生存期間の延長を認めたとの報告もある。¹⁵ しかしながら、自験例においては間質性肺炎を併存していたことから免疫チェックポイント阻害薬は安全に施行できない可能性があった。さらに、腫瘍の極めて早い進行と全身状態の悪

化から再発時に有効な治療介入ができなかった。

急激な呼吸不全の進行で死亡に至った原因として、間質性肺炎の急性増悪または癌性リンパ管症が鑑別に挙げられた。間質性肺炎については、術前の KL-6 は 385 ng/ml と正常範囲内で、再入院後 15 日目の呼吸困難、CT でのすりガラス影出現時も KL-6 は 244 ng/ml で上昇はなかった。しかしながら、この時点で LDH 410 U/l、SP-A 50.9 ng/ml、SP-D 202 ng/ml と他のバイオマーカーの上昇は認めていた。癌性リンパ管症については、切除標本では ly0 でリンパ管侵襲を認めなかったことから否定的かもしれない。しかしながら、CT 画像上での鑑別は困難で、家族の希望もあり剖検は施行しなかったため、最終的に呼吸不全の原因が間質性肺炎の急性増悪か腫瘍の進展に伴う癌性リンパ管症かどうかはわからなかった。

現在、肺癌病理診断において全例で SMARCA4 を免疫染色することは推奨されていないが、SMARCA4 の発現の有無が予後と深く関わっている可能性が示唆されており、¹¹ 今後は積極的に診断を行っていくべきなのではないかと考える。また、自験例においても術前に胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍と診断できていれば、患者・家族にも術後の経過や予後について十分に説明でき、治療方針と一緒に検討することも可能であったのではないと思われる。今後、さらなる症例集積と研究により胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の病態解明が進み、新たな治療法が開発されることが期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 矢田部恭, 野口雅之, 谷野美智枝, 後藤明輝, 石井源一郎, 稲村健太郎, 他. WHO 第5版に基づく胸部腫瘍組織分類. 第1.1版. 東京: 日本肺癌学会; 2021.
2. Le Loarer F, Watson S, Pierron G, de Montpreville VT, Ballet S, Firmin N, et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nat Genet.* 2015;47:1200-1205.
3. Nambirajan A, Singh V, Bhardwaj N, Mittal S, Kumar S, Jain D. SMARCA4/BRG1-deficient non-small cell lung carcinomas: a case series and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145:90-98.
4. Stewart BD, Kaye F, Machuca T, Mehta HJ, Mohammed TL, Newsom KJ, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: a case report and review of literature. *Int J Surg Pathol.* 2020;28:102-108.
5. Medina PP, Carretero J, Fraga MF, Esteller M, Sidransky D, Sanchez-Cespedes M. Genetic and epigenetic screening for gene alterations of the chromatin-remodeling factor, SMARCA4/BRG1, in lung tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004;41:170-177.
6. Medina PP, Romero OA, Kohno T, Montuenga LM, Pio

- R, Yokota J, et al. Frequent BRG1/SMARCA4-inactivating mutations in human lung cancer cell lines. *Hum Mutat.* 2008;29:617-622.
7. 吉田朗彦. 胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍. 病理と臨床. 2021;39:672-678.
 8. Takeda M, Tani Y, Saijo N, Shimizu S, Taniguchi Y, Otsuka K, et al. Cytopathological features of SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: report of 2 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2020;28:109-114.
 9. Rekhtman N, Montecalvo J, Chang JC, Alex D, Ptashkin RN, Ai N, et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcomatoid tumors represent primarily smoking-related undifferentiated carcinomas rather than primary thoracic sarcomas. *J Thorac Oncol.* 2020;15:231-247.
 10. 小田義直, 孝橋賢一. 悪性ラブドイド腫瘍の分子病理学的特徴と他の SMARCB1/INI1 欠失腫瘍群との鑑別. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2017;54:313-315.
 11. 松原大祐. 肺腫瘍の細胞分化に関わる転写因子と転写制御因子; その生物学的意義と病理診断における役割. 肺癌. 2021;61:77-87.
 12. Inoue M, Enomoto T, Kawamoto M, Mikami N, Kuribayashi H, Saeki N. SMARCA4-deficient lung tumour that presented with haemoptysis and progressed rapidly. *Respirol Case Rep.* 2020;8:e00656.
 13. Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, Kodaira M, Motoi T, Motoi N, et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod Pathol.* 2017;30:797-809.
 14. Henon C, Blay JY, Massard C, Mir O, Bahleda R, Dumont S, et al. Long lasting major response to pembrolizumab in a thoracic malignant rhabdoid-like SMARCA4-deficient tumor. *Ann Oncol.* 2019;30:1401-1403.
 15. Kawauchi H, Kunimasa K, Kukita Y, Nakamura H, Honma K, Kawamura T, et al. Atezolizumab with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin was effective for patients with SMARCA4-deficient thoracic sarcoma. *Immunotherapy.* 2021;13:799-806.