

CASE REPORT

ペムブロリズマブを開始後、急激な進行で死亡した PD-L1 高発現の SMARCA4 欠損大細胞肺癌の 1 剖検例

今尾 舞¹・田中悠也¹・池内美貴¹・山本浩生¹・久米佐知枝¹・
稲尾 崇¹・門田和也¹・大塚浩二郎¹・大林千穂²・鈴木雄二郎¹

An Autopsy of a Patient with Strongly PD-L1-positive SMARCA4-deficient Large Cell Lung Cancer Treated with Pembrolizumab Who Died of Hyperprogressive Disease

Mai Imao¹; Yuya Tanaka¹; Miki Ikeuchi¹; Hiroki Yamamoto¹; Sachie Kume¹;
Takashi Inao¹; Kazuya Monden¹; Kojiro Otsuka¹; Chiho Obayashi²; Yujiro Suzuki¹

¹Respiratory Center, ²Department of Pathology, Shinko Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors have been newly classified in the World Health Organization's fifth edition classification of thoracic cancers and have attracted much attention. Notably, SMARCA4 deficiency occurs in 10% of non-small cell lung cancers (NSCLC); however, its clinical significance has not been elucidated. **Case.** An 87-year-old man was referred to our hospital for suspected lung cancer in the right lower lobe, based on the computed tomography (CT) scan results. He was diagnosed with SMARCA4-deficient NSCLC (cT2aN3M1c, stage IVB) which was strongly positive for PD-L1; he was started on pembrolizumab. However, he developed respiratory failure and died on the 15th day of treatment. Chest and abdominal CT performed on the 13th day of treatment showed growth of the primary cancer, bilateral pleural effusion, and thickening of the broad interstitium, suggesting lymphangitic spread. Based on a pathological examination at autopsy, he was diagnosed with SMARCA4-deficient large cell lung cancer (yaT4N3M1c, stage IVB). He had advanced lymph node metastasis, and a microscopic examination revealed lymphatic invasion in the bilateral adrenal glands, thyroid, and intrapulmonary nodes. **Conclusion.** We conducted an autopsy of a patient with SMARCA4-deficient lung cancer who died of rapidly progressing disease after treatment using pembrolizumab, and a review of the relevant literature.

(JLCC. 2024;64:22-27)

KEY WORDS — SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer, Large cell cancer, Autopsy, Immune checkpoint inhibitors, Hyperprogressive disease

Corresponding author: Kojiro Otsuka.

Received June 5, 2023; accepted September 28, 2023.

要旨 — **背景.** 近年、胸部 SMARCA4 欠損の未分化腫瘍が WHO 分類第 5 版で新たに分類され注目されている。一方で非小細胞肺癌の 10% に SMARCA4 欠損がみられると報告されているが、その臨床的意義などは明らかにされていない。**症例.** 87 歳、男性。胸部 CT で右下葉肺癌を疑われ、当院に紹介された。精査にて SMARCA4 欠損非小細胞肺癌 (cT2aN3M1c, stage IVB) と診断した。PD-L1 高発現でありペムブロリズマブを開始したが、呼吸状態の悪化を認め治療開始 15 日目に永眠

された。治療開始 13 日目の胸腹部 CT では原発巣の増大に加え両側胸水の増加およびリンパ管症を疑う広義間質の肥厚を認めていた。剖検では SMARCA4 欠損の大細胞肺癌 (yaT4N3M1c, stage IVB) と最終診断した。リンパ節転移が高度であり、顕微鏡的に両側副腎、甲状腺および肺のリンパ管内に転移を認めた。**結論.** ペムブロリズマブ投与後に急激な経過で死亡した SMARCA4 欠損大細胞肺癌の症例において剖検を施行したため、文献的考察を加えて報告する。

索引用語—— SMARCA4 欠損非小細胞肺癌, 大細胞癌, 剖検, 免疫チェックポイント阻害薬, Hyperprogressive

disease

はじめに

近年, 胸部 SMARCA4 欠損の未分化腫瘍が WHO 分類第 5 版で新たに分類され注目されている。¹ 一方で非小細胞肺癌の約 10% に SMARCA4 欠損がみられるとも報告されている。² 今回, PD-L1 高発現の SMARCA4 欠損大細胞肺癌に対してペムブロリズマブを開始後, 急激な進行で死亡した 1 剖検例を経験したため報告する。

症 例

症例: 87 歳, 男性。

主訴: 体重減少。

既往歴: 胃癌手術 (63 歳時), 前立腺肥大症。

職業歴: 建設業。

喫煙歴: 40 本/日, 45 年間。

現病歴: X 年 6 月に体重減少 (1 年間に 2 kg) を認めるため前医にて精査を行ったところ, 胸部 CT にて右肺下葉の腫瘍を指摘された。精査加療目的に 7 月に当院紹介入院となった。

入院時現症: Performance Status 1, 身長 163.4 cm, 体重 45.1 kg, BMI 16.9 kg/m², 体温 36.1°C, 脈拍 100 回/分, 血圧 123/84 mmHg, SpO₂ 95% (室内気)。その他, 特記すべき所見なし。

血液所見: 血液・生化学検査に特記すべき異常を認めなかった。D-dimer は 10.3 μg/ml であった。腫瘍マーカーは SCC 抗原 12.3 ng/ml, シフラ 28 ng/ml, CEA 206.4 ng/ml, SLX 85.1 U/ml の上昇を認めた。

胸腹部造影 CT: 右肺下葉に 30 mm 大の腫瘍と右胸水を認めた。両側肺門, 縦隔, 鎖骨上窩, 傍大動脈に腫大したリンパ節を認めた。両側胸水, 少量心嚢水を認めた (Figure 1)。

FDG-PET: 右肺下葉腫瘍に FDG 集積を認めた (SUVmax = 8.2)。右肺門, 両側縦隔, 両側鎖骨上窩, 噴門部および傍大動脈リンパ節に FDG 集積を認めた (Figure 2)。

臨床経過: 入院後, #7 リンパ節に対して超音波気管支鏡下穿刺吸引生検法 (EBUS-TBNA) を施行した。病理学的に核小体明瞭な大型類円形核と広く淡明な細胞質を持つ腫瘍細胞が緩く結合しており, 低分化な癌腫が疑われた。免疫組織化学検査で TTF-1 (SPT24, 8G7G3/1) 陰性, p40 陰性, CK7 陽性, Claudin4 弱陽性および SMARCA4/BRG1 陰性 (欠損あり) であった。SMARCA4

欠損未分化腫瘍も鑑別に挙がったが, 上皮マーカーが陽性であることより否定された。オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx を用いたドライバー遺伝子変異/転座は陰性で, PD-L1 tumor proportion status (TPS) は 100% であった。

SMARCA4 欠損非小細胞肺癌 (cT2aN3M1c, stage IVB) の診断の下, PD-L1 が高発現であったためペムブロリズマブ単剤治療 (3 週毎に 200 mg) を選択した。初回

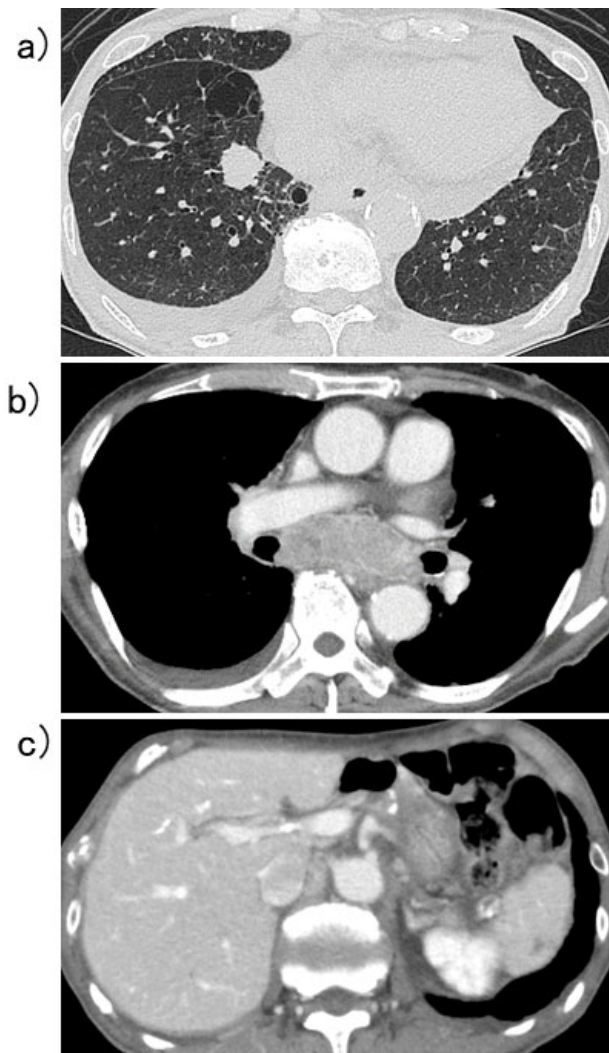


Figure 1. Computed tomography (CT) image of the chest and abdomen one day before the initiation of treatment showing a tumor of 30 mm in diameter in the right lower lobe, right pleural effusion (a), subcarinal lymph node swelling (b), and para-aortic lymph node (c).

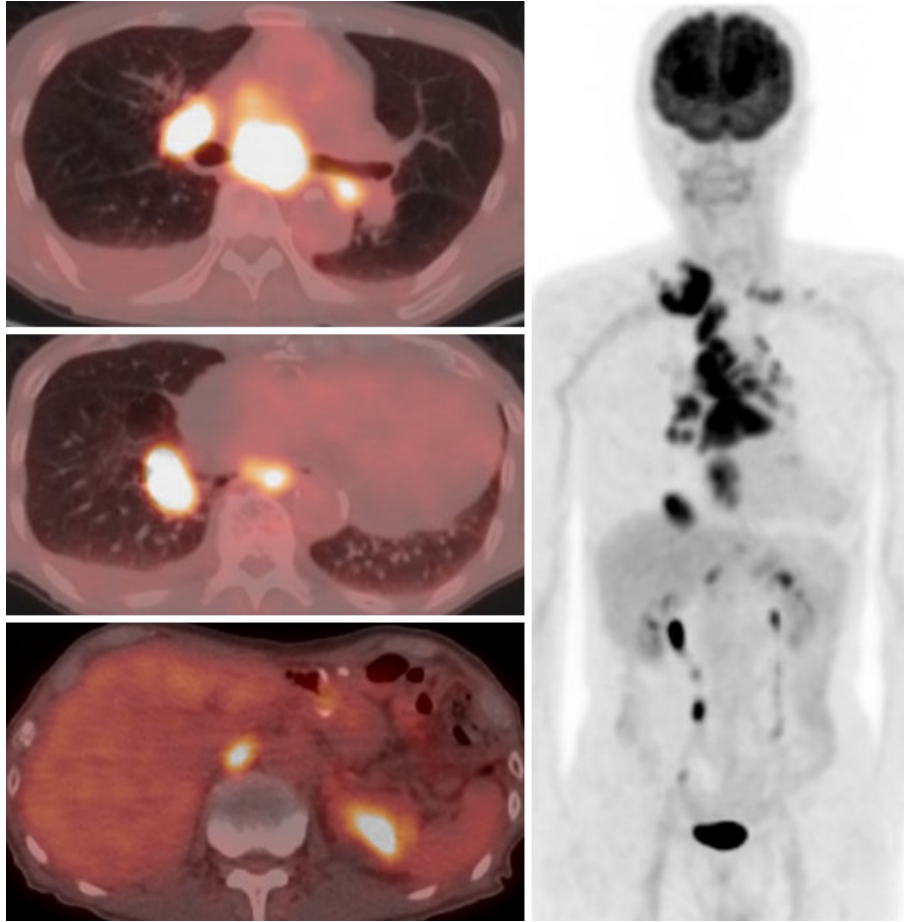


Figure 2. PET-CT demonstrating a high FDG uptake in the primary tumor and multiple lymph nodes, including the right hilar, bilateral mediastinal, bilateral supraclavicular fossa, fontanelle, and para-aortic lymph nodes.

投与後3日目から食事摂取量が減少し、呼吸状態が徐々に悪化したため13日目に胸腹部CTを施行した。胸腹部CTでは右下葉の原発巣の増大、両側胸水の増加および広義間質の肥厚を認めた (Figure 3)。肺炎や心不全の合併を疑い各種治療を行うも15日目に呼吸不全が進行し永眠された。家族の承諾の下、病理解剖を施行した。

剖検所見：右下葉の横隔膜に接して30 mmの充実性腫瘍および右側胸水500 mlを認めた。悪性胸水であったが、胸膜面への腫瘍露頭や播種はなかった。右肺の気管支血管周囲に癌性リンパ管症を思わせる微小な転移を認めたが、左肺や他臓器への肉眼的転移はみられなかった。顕微鏡的には右肺リンパ管侵襲が高度であり、左肺、両側副腎、甲状腺のリンパ管内にも転移を確認した。両側肺門部、鎖骨上窩、縦隔および胃や十二指腸周囲の腹部リンパ節に多数転移を認めた。また、縦隔リンパ節転移巣から連続的に食道や気管に浸潤していた。腫瘍組織像は生検時と類似しており、大型で多形的な細胞の充実性増殖から成り、腫瘍全体を観察しても形態および免疫組

織化学的に腺系、扁平上皮系、何れへの分化も明らかではなかった。SMARCA4 (BRG1) 欠損、SMARCA2 (BRM) および SMARCB1 (INI1) は保持、CD34、SALL4 は陰性であった。以上から、SMARCA4 欠損大細胞肺癌 (yaT4N3M1c, stage IVB) と診断した。腫瘍細胞には変性・壊死を伴っていたが、80% は viable であり、治療効果は Ef.1a にとどまっていた。腫瘍間質および腫瘍胞巣内にリンパ球浸潤が目立ち、免疫染色ではその多くが CD8 陽性 T 細胞であった。諸臓器にペムプロリズマブによる免疫関連副作用 (irAE) を示唆する炎症像は明らかではなかった (Figure 4)。

考察

ペムプロリズマブ開始後に急激に進行し死亡した SMARCA4 欠損大細胞肺癌の剖検例を報告した。免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors; ICI) 投与後の hyperprogressive disease を剖検で確認できた SMARCA4 欠損非小細胞肺癌の報告はな

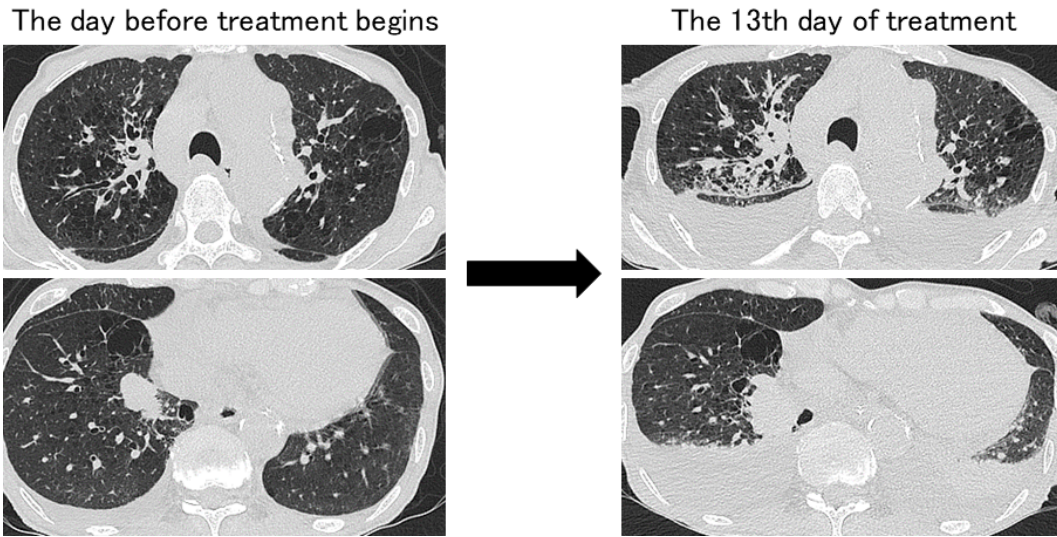


Figure 3. Chest and abdominal computed tomography (CT) after the 13th day of immunotherapy showing an increase in the size of the primary tumor, bilateral pleural effusion, and broad interstitium thickening in comparison to the CT image one day prior to immunotherapy.

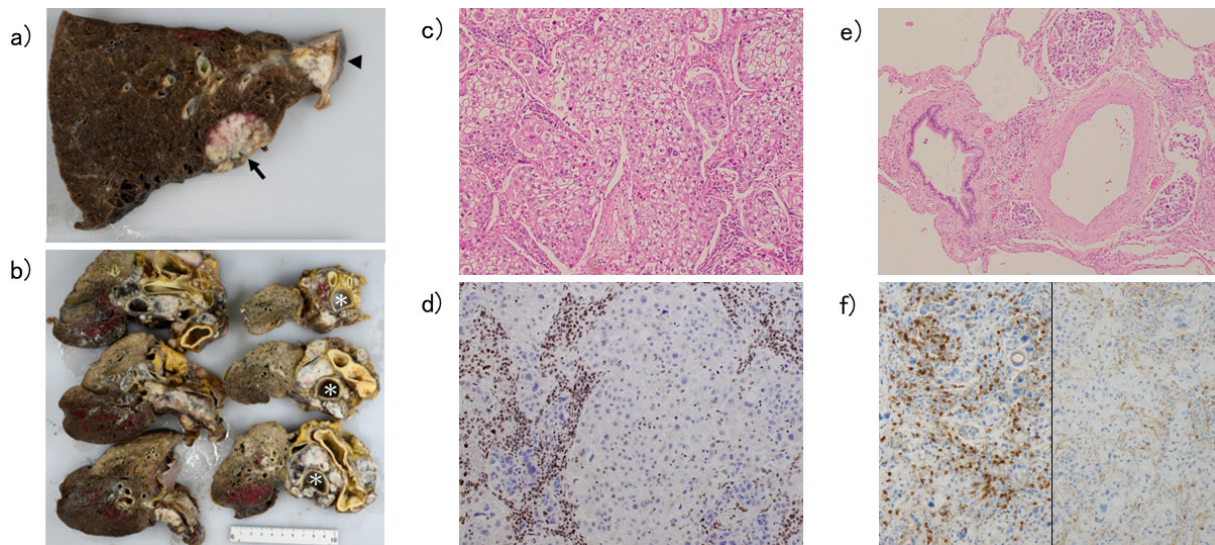


Figure 4. Autopsy findings. **a)** Frontal section of the lung at autopsy. A subpleural well-defined, white, well-demarcated primary tumor (arrow) located at the lung base and mediastinal nodal metastasis (arrowhead) are seen. **b)** CT section of the lung at autopsy. Multiple lymph node metastases are seen around the aorta, bronchus (*), and left pulmonary hilum. **c)** Pathological findings of the resected tumor. Undifferentiated carcinoma cells with large round nuclei and abundant pale cytoplasm proliferated in solid nests. **d)** Immunohistochemical staining of SMARCA4/BRG1. The protein expression was lost in all tumor cells. **e)** Prominent perivascular lymphatic invasion of the background lung. **f)** Immunohistochemical staining of tumor infiltrating lymphocyte CD8 (left) and CD4 (right).

く、その病理学的意義も含めて重要な症例と考えられる。

SMARCA4とはSWI/SNFクロマチンリモデリング複合体の構成分子の一つである。触媒サブユニットとして機能し、腫瘍制御因子であるBRG1蛋白をコードし、腫瘍の発生に関わっていると考えられている。³

SMARCA4欠損の胸部腫瘍は2015年に初めて報告され、当初は予後不良な胸部SMARCA4欠損肉腫とみなされていたが、⁴ほとんどの症例が喫煙関連肺癌と共通した遺伝子背景を有し、WHO分類第5版では肉腫ではなく肺の上皮性腫瘍の一型として整理され、未分化腫瘍

と分類された.¹ 一方で、胸部腫瘍において SMARCA4 欠損は未分化腫瘍以外にも非小細胞肺癌の約 10% に認められる。² 非小細胞肺癌において SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体は脱分化と関連することが報告されており、SMARCA4 の欠損や他のサブユニットの同時欠損を認める頻度が腺癌や扁平上皮癌と比較して大細胞癌や多形癌で多いことが報告されている。⁵ SMARCA4 欠損非小細胞肺癌の臨床的特徴は男性、喫煙者が多く、年齢中央値 63 歳と報告されている。OS 中央値は 5~7 ヶ月、2 年生存率 12.5% と予後不良とされる。³

本症例は PD-L1 高発現であったため、ペムプロリズマブを早期に開始したが、急激な進行で死亡した。SMARCA4 欠損非小細胞肺癌は、化学療法に耐性があるとされる。² ICI の有効性に関する見解は一致していないが、ニボルマブが有効であった症例が報告されるなど有効性を示唆する報告がある。⁶ ICI の有効性を示唆する報告では tumor mutation burden (TMB) の多さが理由に挙げられる一方で、効果が乏しいとする報告では PD-L1 発現の低さや *STK11* や *KEAP1* 遺伝子変異の共存や免疫の微小環境などが理由に挙げられる。^{2,3} 殺細胞性抗がん剤と ICI の併用療法の有効性を予測する因子の検討では SMARCA4 遺伝子変異は *STK11* や *KEAP1* 遺伝子変異とともに効果不良因子として報告されている。⁷ 本症例は PD-L1 高発現であり、剖検時の腫瘍組織内には多くの CD8 陽性リンパ球が浸潤し、腫瘍細胞の変性・壊死像が目立ったことはペムプロリズマブ治療に反応している可能性がある。一方で、強いリンパ管侵襲がみられ、臨床的には hyperprogressive disease の状態を招来した。

ICI 投与後の hyperprogressive disease の定義は報告により様々である。治療開始前と開始後の腫瘍増大速度を比較した報告が多いが、初回治療例では開始前の増大速度の評価ができない。⁸ その他、腫瘍の増大速度に加え、治療打ち切りまでの期間が 2 ヶ月以内を基準とした報告などがある。⁹ 本症例では ICI 開始後の短期間のうちに原発巣の増大を認め、肺野に認めた新規陰影は病理解剖では癌性リンパ管症の所見を呈し、更に両肺、甲状腺や副腎のリンパ管内に腫瘍を認めた。Matsubara らは SMARCA4 と病理像の検討を行っているが、その発現とリンパ管侵襲との関連は認められなかった。¹⁰ Hyperprogressive disease と腫瘍のリンパ管侵襲との関連は不明である。

ICI 投与中の hyperprogressive disease のリスクを検討した報告は複数ある。Champiat らは、高齢をリスク因子に挙げており腫瘍量や組織型とは関連しなかったと報告している。⁸ 一方、Kim らは、血清 LDH 高値、2 部位以上の遠隔転移、肝転移、Royal Marsden Hospital (RMH)

prognostic score ≥ 2 点 (LDH 上昇、血清 Alb 3.5 g/dl 未満、2 部位を超える転移巣の各項目を 1 点として計算する) がリスク因子として、PD-L1 高発現を低リスク因子として報告している。¹¹ 本症例ではリスク因子として初診時の LDH が 272 U/l (当院における正常上限 222 U/l) と上昇および RMH prognostic score が 2 点 (LDH 上昇および初診時 Alb 3.1 g/dl と低値) があてはまった。SMARCA4 欠損非小細胞肺癌に対する ICI の有効性を示唆する報告は多いものの選択する場合には注意が必要かもしれない。なお、SMARCA4 欠損の肺癌における hyperprogressive disease は極めて稀な SMARCA4 欠損の小細胞肺癌において 1 例報告があるが、¹² 非小細胞肺癌における報告はない。

非小細胞肺癌における SMARCA4 欠損の臨床的意義は明らかにされていない。我々が調べた限り SMARCA4 欠損非小細胞肺癌で ICI 投与後の hyperprogressive disease を剖検で確認できた症例は見出せなかった。今後の症例の積み重ねが非小細胞肺癌における SMARCA4 欠損の意義や病態の理解につながることを期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：大塚浩二郎 [日当・講演料] アストラゼネカ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社

REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *WHO Classification of Tumours, 5th ed., Vol 5. Thoracic Tumours*. Lyon: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2021:111-114.
2. Tian Y, Xu L, Li X, Li H, Zhao M. SMARCA4: Current status and future perspectives in non-small-cell lung cancer. *Cancer Lett*. 2023;554:216022.
3. Armon S, Hofman P, Ilić M. Perspectives and issues in the assessment of SMARCA4 deficiency in the management of lung cancer patients. *Cells*. 2021;10:1920.
4. 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.
5. Yoshimoto T, Matsubara D, Nakano T, Tamura T, Endo S, Sugiyama Y, et al. Frequent loss of the expression of multiple subunits of the SWI/SNF complex in large cell carcinoma and pleomorphic carcinoma of the lung. *Pathol Int*. 2015;65:595-602.
6. Naito T, Umemura S, Nakamura H, Zenke Y, Udagawa H, Kirita K, et al. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report. *Thorac Cancer*. 2019;10:1285-1288.
7. Alessi JV, Elkrief A, Ricciuti B, Wang X, Cortellini A, Vaz VR, et al. Clinicopathologic and genomic factors im-

- pacting efficacy of first-line chemoimmunotherapy in advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2023;18:731-743.
8. Champiat S, Derclé L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017; 23:1920-1928.
 9. Kim CG, Kim KH, Pyo KH, Xin CF, Hong MH, Ahn BC, et al. Hyperprogressive disease during PD-1 / PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30:1104-1113.
 10. Matsubara D, Kishaba Y, Ishikawa S, Sakatani T, Oguni S, Tamura T, et al. Lung cancer with loss of BRG1/BRM, shows epithelial mesenchymal transition phenotype and distinct histologic and genetic features. *Cancer Sci.* 2013; 104:266-273.
 11. Kim JY, Lee KH, Kang J, Borcoman E, Saada-Bouزيد E, Kronbichler A, et al. Hyperprogressive disease during anti-PD-1 (PDCD1) /PD-L1 (CD274) therapy: A systemic review and meta-analysis. *Cancers.* 2019;11:1699.
 12. Chiba Y, Kawanami T, Yamasaki K, Uchimura K, Matsuyama A, Yatera K. Hyper-progressive disease after immune checkpoint inhibitor in SMARCA4-deficient small-cell lung carcinoma. *Respirol Case Rep.* 2020;8: e00667.