

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι αδιαφοροποίητοι θωρακικοί όγκοι με ανεπάρκεια SMARCA4 (SMARCA4-UT) αποτελούν διακριτή οντότητα σύμφωνα με τον WHO (2021), παρουσιάζοντας μορφολογικές ομοιότητες με σαρκώματα ή ραβδοειδείς όγκους, χωρίς σαφή ταξινόμηση ως αδενοκαρκινώματα ή πλακώδη καρκινώματα. Χαρακτηρίζονται από απώλεια του γονιδίου SMARCA4, συχνά συνοδευόμενη από μεταλλάξεις στα TP53, STK11, KEAP1 και KRAS. Προσβάλλουν κυρίως άνδρες καπνιστές, εμφανίζουν ταχεία εξέλιξη, υψηλό Ki-67 και ανθεκτικότητα στις κλασικές θεραπείες, με εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση.

Σκοπός: Η παρουσίαση δύο περιστατικών SMARCA4-UT, ενός με τοπικά προχωρημένη και ενός με πολυμεταστατική νόσο, με στόχο την ανάδειξη της κλινικής πορείας και των θεραπευτικών προκλήσεων.

Μέθοδοι: Παρουσιάζονται δύο ασθενείς: Άνδρας, 65 ετών, με όγκο σταδίου IIIB (cT4N2M0), μη εξαιρέσιμο, οποίος υποβλήθηκε σε σύγχρονη ακτινοθεραπεία-χημειοθεραπεία (carboplatin-paclitaxel) ενώ δεν έλαβε ανοσοθεραπεία λόγω έκφρασης PD-L1 < 1%. Ο ασθενής ακολούθως ετέθη σε στενή παρακολούθηση. Άνδρας, 58 ετών, με πολυμεταστατικό καρκίνο, με εγκεφαλικές, ηπατικές, αριστερή επινεφριδιακή και οστικές μεταστάσεις. Υποβλήθηκε σε ολοκράνια ακτινοβολία και παρηγορητική ακτινοβολήση δεξιάς ημιλεκάνης, ακολουθούμενη από έναν κύκλο carboplatin-paclitaxel, που διακόπηκε λόγω επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς.

Αποτελέσματα: Ο πρώτος ασθενής ολοκλήρωσε επιτυχώς το πρωτόκολλο θεραπείας ενώ παραμένει σε σταθερή κατάσταση και άνευ υποτροπής μετά από 6 μήνες παρακολούθησης. Αντίθετα, ο δεύτερος ασθενής παρουσίασε ταχεία επιδείνωση της νόσου, οδηγούμενος σε παρηγορητική φροντίδα. Και στα δύο περιστατικά, η διάγνωση SMARCA4-UT βασίστηκε σε ανοσοϊστοχημεία και μοριακό έλεγχο (NGS).

Συμπεράσματα: Η εμπειρία μας επιβεβαιώνει την εξαιρετικά επιθετική φύση των SMARCA4-UT καθώς και τη διαφορετική πορεία της νόσου ανάλογα με το στάδιο διάγνωσης. Ο συνδυασμός carboplatin-paclitaxel φάνηκε δραστικός στον τοπικά προχωρημένο όγκο, ενώ η ανοσοθεραπεία δεν εφαρμόστηκε λόγω χαμηλού PD-L1. Συνεπώς, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για στοχευμένες θεραπείες, όπως οι EZH2 αναστολείς, που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ευνοϊκότερη πρόγνωση. Η διεπιστημονική συνεργασία είναι καθοριστική για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών, με στόχο τη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Γαλάτεια Λιούτα, MD, MSc
Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι"
Email: lioutagalateia@gmail.com
LinkedIn: linkedin.com/in/galateia-liouta-b791b06b

Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΤΩΝ ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΩΝ ΘΩΡΑΚΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΜΕ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ SMARCA4: ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΑΠΟ ΔΥΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ

Λιούτα Γ., Τζούδα Β., Ζαφείρη Γ., Λιανού Α., Σγουρός Ι., Ρες Ε.

Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι"

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αδιαφοροποίητοι θωρακικοί όγκοι με ανεπάρκεια SMARCA4 (SMARCA4-deficient undifferentiated thoracic tumors – SMARCA4-UT) συνιστούν μια σπάνια, επιθετική νεοπλασματική οντότητα, η οποία καταχωρίστηκε ως διακριτή κατηγορία στη 5η έκδοση της ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2021). Οι όγκοι αυτοί δεν ταξινομούνται σε γνωστές ιστολογικές υποομάδες του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC), όπως το αδενοκαρκίνωμα ή το πλακώδες καρκίνωμα ενώ εμφανίζουν μορφολογικές ομοιότητες με ραβδοειδείς ή σαρκωματοειδείς όγκους.

Σε μοριακό επίπεδο, χαρακτηρίζονται από απώλεια του γονιδίου SMARCA4, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 19p και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη BRG1, μία από τις δύο καταλυτικές υπομονάδες του συμπλέγματος αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης SWI/SNF. Η απώλεια του SMARCA4 διαταράσσει τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, της επιδιόρθωσης του DNA και του κυτταρικού κύκλου, ενώ οδηγεί σε επιγενετική αστάθεια. Συχνά συνυπάρχουν μεταλλάξεις στα TP53, STK11, KEAP1 ή KRAS.

Κλινικά, οι SMARCA4-UT προσβάλλουν κατά πλειοψηφία μέσης ηλικίας άνδρες με ιστορικό καπνίσματος και διαγιγνώσκονται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, με εντόπιση στο μεσοθωράκιο, την υπεζωκοτική κοιλότητα ή το πνευμονικό παρέγχυμα, διηθώντας συχνά παρακείμενες δομές. Ενώ χαρακτηρίζονται από υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67). Το υψηλό μεταστατικό δυναμικό (λεμφαδένες, οστά, επινεφρίδια, ήπαρ, ΚΝΣ) και η πτωχή ανταπόκριση στις συμβατικές θεραπείες (χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία) οδηγούν σε ιδιαίτερα δυσμενή πρόγνωση. Παράλληλα η διάγνωση απαιτεί ένα συνδυασμό κλινικών εκδηλώσεων, εργαστηριακών εξετάσεων, ιστολογικής ταυτοποίησης, ανοσοϊστοχημικού ελέγχου με τη χρήση πολλαπλών αντισωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των SMARCA4 και SOX2 και μοριακής ανάλυσης (NGS).

Καθώς δεν υπάρχουν καθιερωμένα θεραπευτικά πρωτόκολλα, η συγκέντρωση κλινικών δεδομένων, η κατανόηση των υποκείμενων μοριακών μηχανισμών και η διερεύνηση επιγενετικών θεραπειών αποτελούν βασικές προτεραιότητες για τη μελλοντική διαχείριση αυτής της ιδιαίτερα επιθετικής νεοπλασίας.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην παρουσίαση δύο κλινικών περιστατικών ασθενών με SMARCA4-UT, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν διαφορετικά στάδια της νόσου: ένα τοπικά προχωρημένο και ένα μεταστατικό. Μέσω της αναλυτικής καταγραφής της διαγνωστικής προσέγγισης, της θεραπευτικής στρατηγικής και της εξέλιξης της νόσου σε κάθε περίπτωση, επιχειρείται η ανάδειξη των ιδιαιτεροτήτων που χαρακτηρίζουν τη διαχείριση αυτών των σπάνιων νεοπλασμάτων, καθώς και η αποτύπωση των θεραπευτικών προκλήσεων που προκύπτουν στην κλινική πράξη.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις ανδρών ασθενών με SMARCA4-UT, οι οποίοι διαγνώστηκαν σε διαφορετικό στάδιο νόσου και εμφάνισαν διακριτές θεραπευτικές πορείες, βάσει των κλινικών παραμέτρων και των βιολογικών χαρακτηριστικών του όγκου.

Ο πρώτος ασθενής, 65 ετών, καπνιστής (50 py) εκδήλωσε μη εξαιρέσιμη νόσο σταδίου IIIB (cT4N2M0) με αρνητική έκφραση PD-L1 < 1%, γεγονός που οδήγησε στον αποκλεισμό της ανοσοθεραπείας. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε σύγχρονη ακτινοθεραπεία-χημειοθεραπεία με carboplatin και paclitaxel εβδομαδιαίως και εν συνεχεία ετέθη σε στενή παρακολούθηση.

Ο δεύτερος ασθενής, 58 ετών, καπνιστής (40 py) διαγνώστηκε με πολυμεταστατική νόσο με εντοπίσεις στον εγκέφαλο, το ήπαρ, το αριστερό επινεφρίδιο και τα οστά. Λόγω της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της έκτασης της νόσου, προηγήθηκε ολοκράνια ακτινοβολήση και παρηγορητική ακτινοθεραπεία στη δεξιά ημιλεκάνη. Στη συνέχεια ξεκίνησε χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με carboplatin και paclitaxel, ωστόσο η θεραπεία διακόπηκε μετά τον πρώτο κύκλο λόγω επιδείνωσης της γενικής του κατάστασης.

Η διάγνωση τεκμηριώθηκε σε αμφότερες τις περιπτώσεις με ανοσοϊστοχημική απουσία της πρωτεΐνης SMARCA4/BRG1 και μοριακή ανάλυση επόμενης γενιάς (NGS) για τη χαρτογράφηση γονιδιακών μεταλλάξεων και τον αποκλεισμό κοινών οδηγών μεταλλάξεων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ιστοπαθολογική ανάλυση και στους δύο ασθενείς ανέδειξε πλήρη απώλεια έκφρασης της πρωτεΐνης BRG1 συνοδευόμενη από υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67 >70%). Στον πρώτο ασθενή η έκφραση του CD34 ήταν αρνητική, σε αντίθεση με το συνήθως θετικό πρότυπο που περιγράφεται στη βιβλιογραφία. Και στους δύο ασθενείς ο μοριακός έλεγχος (NGS) επιβεβαίωσε παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο SMARCA4, χωρίς να ανιχνευθούν κοινές οδηγές μεταλλάξεις και με την έκφραση του PD-L1 να είναι < 1%. Στο πρώτο περιστατικό καταγράφηκε επιπλέον μετάλλαξη στο TP53, εύρημα που αναφέρεται συχνά σε SMARCA4-UT.

Ο πρώτος ασθενής ολοκλήρωσε επιτυχώς τη θεραπεία με σύγχρονη χημειοθεραπεία (carboplatin-paclitaxel) – ακτινοθεραπεία χωρίς σημαντικές τοξικότητες, πλην ήπιας μυελοκαταστολής ενώ δεν χρειάστηκε τροποποίηση της δοσολογίας. Σε δύο διαδοχικές τριμηνιαίες απεικονιστικές επανεκτιμήσεις έως τώρα διαπιστώθηκε σταθερότητα της νόσου ενώ ο ασθενής παραμένει σε καλή λειτουργική κατάσταση (ECOG 0-1). Η ανταπόκριση υποδηλώνει δυναμική δραστηριότητα του προαναφερθέντος σχήματος σε SMARCA4-UT με τοπικά περιορισμένη νόσο, παρά την απουσία τεκμηριωμένων πρωτοκόλλων.

Αντιθέτως, ο δεύτερος ασθενής, με εκτεταμένη πολυμεταστατική νόσο, εμφάνισε ταχεία επιδείνωση της κλινικής κατάστασης (ECOG 3) και ραγδαία πρόοδο της νόσου. Η συστηματική θεραπεία με carboplatin-paclitaxel διεκόπη μετά τον πρώτο κύκλο. Ο ασθενής ετέθη αποκλειστικά σε υποστηρικτική αγωγή με επιδείνωση των νευρολογικών και γενικών συμπτωμάτων. Η κλινική του πορεία αναδεικνύει την ιδιαίτερα επιθετική συμπεριφορά των SMARCA4-UT σε μεταστατικό πλαίσιο, καθώς και τη θεραπευτική αδυναμία των διαθέσιμων επιλογών σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο και επιβαρυνόμενο performance status.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εμπειρία έρχεται να ενισχύσει την αυξανόμενη αναγνώριση των SMARCA4-deficient αδιαφοροποίητων θωρακικών όγκων (SMARCA4-UT) ως ιδιαίτερα επιθετικών νεοπλασμάτων, με ευρεία μοριακή ετερογένεια και δυσμενή κλινική πορεία. Η κλινική εξέλιξη των δύο ασθενών που παρουσιάστηκαν αναδεικνύει τον καθοριστικό ρόλο του σταδίου της νόσου κατά τη διάγνωση, της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς (ECOG PS), αλλά και της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου στην επιλογή και αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής στρατηγικής.

Η εφαρμογή του συνδυασμού carboplatin–paclitaxel, παρά την περιορισμένη βιβλιογραφική τεκμηρίωση σε SMARCA4-UT, οδήγησε σε σταθεροποίηση της νόσου στον ασθενή με τοπικά προχωρημένη νόσο, υποδηλώνοντας πιθανή δραστηριότητα σε επιλεγμένους ασθενείς με διατηρημένο performance status. Αντιθέτως, η ταχεία επιδείνωση στον ασθενή με εκτεταμένη μεταστατική νόσο ανέδειξε την πρακτική αδυναμία εφαρμογής συστηματικής θεραπείας σε επιβαρυνμένο πληθυσμό. Η απουσία έκφρασης PD-L1 περιόρισε τη δυνατότητα ένταξης της ανοσοθεραπείας, αν και ορισμένες αναδρομικές μελέτες έχουν καταδείξει ενδεχόμενο όφελος από ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις.

Υπό το πρίσμα της μοριακής πολυπλοκότητας των SMARCA4-UT και της πτωχής πρόγνωσης που τα χαρακτηρίζει, καθίσταται σαφής η ανάγκη για ερευνητική εστίαση σε επιγενετικούς στόχους, όπως οι EZH2 αναστολείς, οι οποίοι διερευνώνται σε πρώιμες κλινικές μελέτες. Η απουσία καθιερωμένων θεραπευτικών κατευθύνσεων επιβάλλει την ενίσχυση της διεπιστημονικής συνεργασίας και τη συστηματική καταγραφή περιστατικών, ώστε να καταστεί εφικτός ο σχεδιασμός προσωποποιημένων στρατηγικών παρέμβασης για αυτή τη σπάνια και βιολογικά απαιτητική οντότητα, με στόχο τη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Chen J, Zheng Q, Wang J, Zhang X, Lv Y. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in SMARCA4-deficient and TP53 mutant undifferentiated lung cancer. Medicine. 2024 Feb 23;103(8):e36959.
- Jiang J, Chen Z, Gong J, Han N, Lu H. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. Discov Onc. 2023 Apr 28;14(1):51.
- 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 Oct;47(10):1200–5.
- Nambirajan A, Dutta R, Malik PS, Bubendorf L, Jain D. Cytology of SMARCA4-Deficient Thoracic Neoplasms: Comparative Analysis of SMARCA4-Deficient Non-Small Cell Lung Carcinomas and SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomas. Acta Cytologica. 2021;65(1):67–74.
- Nambirajan A, Jain D. Recent updates in thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. Seminars in Diagnostic Pathology. 2021 Sep;38(5):83–9.
- Zhou P, Fu Y, Tang Y, Jiang L, Wang W. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor: A clinicopathological and prognostic analysis of 35 cases and immunotherapy efficacy. Lung Cancer. 2024 Mar;189:107471.