

# TUMOR INDIFERENCIAT DEFICIENT EN SMARCA4

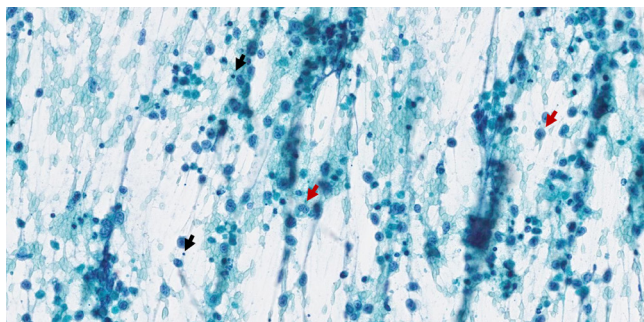
**Andrea Garcia Cosculluela; Ignacio Sánchez-Güerri**  
*Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital del Mar; Barcelona*

## CAS CLÍNIC

Presentem el cas d'un home de 43 anys, fumador i consumidor ocasional d'alcohol, sense altres antecedents destacables, que acudeix al servei d'urgències consultant per un dolor toràcic de 6 mesos d'evolució, d'intensitat moderada i característiques pleurítiques, acompanyat d'una pèrdua de 6 kg de pes en els darrers 3 mesos.

Mitjançant estudi d'imatge, es detecta una ocupació mediastínica extensa suggestiva de neoplàsia broncopulmonar, amb afectació de múltiples estacions ganglionars i presència de lesions a la pala ilíaca dreta i a la vèrtebra L5 compatibles amb metàstasi. La ressonància magnètica descarta una possible afectació cerebral.

En aquest context, es realitza una fibrobroncoscòpia on s'observa la presència de múltiples adenopaties paratraqueals de gran volum, que es punxionen mitjançant PAAF. El material obtingut és analitzat ràpidament a través del ROSE (rapid on-site evaluation).



**FIGURA 1.** Extensió citològica on podem distingir limfòcits madurs (fletxa negra) i cèl·lules morfològicament atípiques, discohesives, d'aspecte indiferenciat (fletxa vermella).

## Citologia

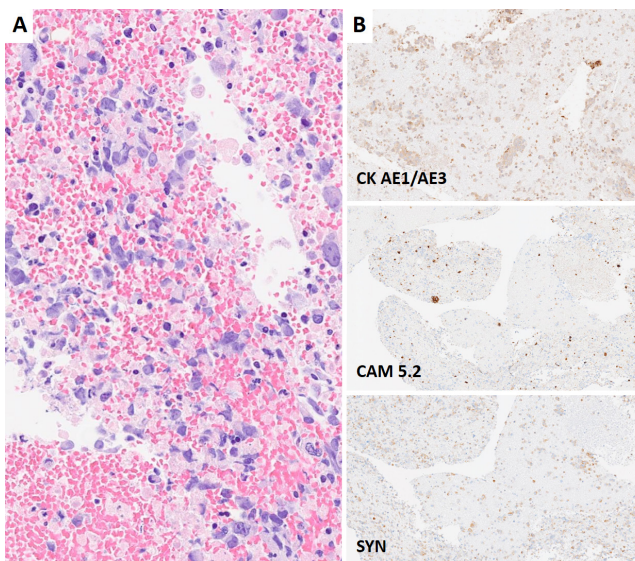
Les extensions mostren un fons brut amb presència d'abundant cel·lularitat on podem distingir dues poblacions cel·lulars. Per una banda, identifiquem limfòcits d'aspecte madur, i, per altra banda, observem cèl·lules atípiques de major grandària, discohesives, que presenten un citoplasma escàs i un nucli gran, en ocasions binucleat, amb una membrana irregular,

cromatina heterogènia i, a vegades, nuclèol prominent.

## Immunohistoquímica

Davant d'aquestes troballes morfològiques inespecífiques, sobre el bloc cel·lular es realitza un ampli panell immunohistoquímic per caracteritzar millor la lesió. Al diagnòstic diferencial inicial es contempen múltiples entitats com: carcinoma de cèl·lula petita, limfoma, tumor de cèl·lules germinals, sarcoma, melanoma i carcinoma de cèl·lula no petita mal diferenciat.

Les tincions realitzades mostren expressivitat per a citoqueratines d'ampli espectre AE1/AE3 i CAM5.2, que ho fan de forma feble i focal, i sinaptofisina. El ki67 presentava un índex proliferatiu elevat, del 60%.



**FIGURA 2.** A) Bloc cel·lular amb abundant cel·lularitat amb atípia citològica. B) Proves d'immunohistoquímica on s'observa expressió de citoqueratines d'ampli espectre AE1/AE3 i CAM5.2, que ho fan de forma feble i focal, i Sinaptofisina

## Estudi de biomarcadors

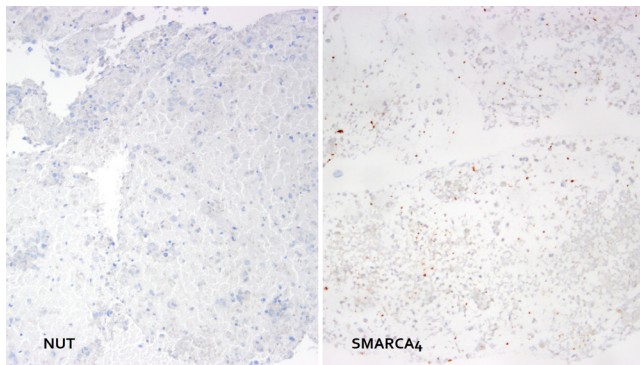
Amb l'objectiu de determinar possibles línies de tractament es demana estudi de biomarcadors, on no es detecten mutacions, amplificacions ni fusions al panell estudiat i, d'altra banda, l'expressió de PDL1 és del 2%.

## Evolució

Tres setmanes després el pacient debuta amb una síndrome de vena cava superior i es decideix portar a cap una nova PAAF de l'adenopatia. El teixit obtingut ens servirà per aprofundir en l'estudi molecular i afegir els marcadors NUT i SMARCA4 a l'estudi immunohistoquímic per descartar altres entitats possibles i poc freqüents com el carcinoma de línia mitjana NUT i el tumor indiferenciat deficient en SMARCA4.

## RESULTATS I DIAGNÒSTIC FINAL

A l'estudi immunohistoquímic s'observa una reducció difusa i severa del marcador SMARCA4, i absència de sobreexpressió de marcador NUT per part de les cèl·lules tumorals. Aquestes troballes, juntament amb la detecció de la mutació de SMARCA4 a l'estudi molecular, fan possible fer el diagnòstic de tumor indiferenciat deficient en SMARCA4.



**FIGURA 3.** Ampliació del panell immunohistoquímic on podem observar que les cèl·lules tumorals no sobreexpressen NUT(A) i que, per altra banda, presenten una reducció marcada i severa del marcador SMARCA4 (B).

## DISCUSSIÓ

Es tracta d'una neoplàsia poc freqüent que afecta més sovint homes de mitjana edat i grans fumadors.

Típicament, es presenta en forma de grans masses mediastíniques, podent també afectar estructures properes com el pulmó o la pleura, o també a distància en forma de metàstasis ganglionars o d'òrgan sòlid.

Clínicament, pot manifestar-se de diverses maneres produint simptomatologia respiratòria, síndrome constitucional, símptomes per compressió o símptomes associats a les metàstasis.

La citologia i la histologia són similars en forma de llençols difusos de cèl·lules grans, discohesives, d'aspecte primitiu, indiferenciat i en ocasions rabdoide.

També és habitual detectar abundants figures de mitosis i la necrosi és comuna.

Mitjançant les tècniques d'immunohistoquímica és imprescindible demostrar la pèrdua completa o difusa de SMARCA4, sent característica també l'expressió d'altres marcadors com la sinaptofisina i algunes citoqueratines.

El tumor s'origina a conseqüència de la inactivació bial·lèlica de SMARCA4, però la seqüenciació no és necessària per al diagnòstic si la deficiència de SMARCA4 es confirma immunohistoquímicament.

El pronòstic, donat el seu curs agressiu i l'absència d'un tractament dirigit, és dolent, sent la supervivència mitjana de 4-7 mesos.

## CONCLUSIÓ

El tumor deficient en SMARCA4 és una neoplàsia maligna infreqüent, que afecta persones de mitjana edat i presenta un curs agressiu. És essencial conèixer aquesta entitat per tal de considerar-la a l'estudi citopatològic inicial i sol·licitar, en cas de sospita, les proves pertinents per a la seva diagnosi. ■

## Bibliografia

1. Al-Shbool G, Krishnan Nair H. SMARCA4-Deficient Undifferentiated Tumor: A Rare Malignancy With Distinct Clinicopathological Characteristics. *Cureus*. 2022 Oct 26;14(10):e30708. doi: 10.7759/cureus.30708. PMID: 36439610.
2. Jiang J, Chen Z, Gong J, Han N, Lu H. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. *Discov Oncol*. 2023 Apr 28;14(1):51. doi: 10.1007/s12672-023-00639-w. PMID: 37115343.
3. Yuki Shinno, Yuichiro Ohe, the Lung Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG), Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor: current knowledge and future perspectives, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 54, Issue 3, March 2024, Pages 265–270. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyad175>
4. Andrew G. Nicholson, Ming S. Tsao, Mary Beth Beasley, Alain C. Borczuk, Elisabeth Brambilla, Wendy A. Cooper, Sanja Dacic, Deepali Jain, Keith M. Kerr, Sylvie Lantuejoul, Masayuki Noguchi, Mauro Papotti, Natasha Rekhtman, Giorgio Scagliotti, Paul van Schil, Lynette Sholl, Yasushi Yatabe, Akihiko Yoshida, William D. Travis. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 17, Issue 3, 2022, Pages 362-387. ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>.