

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.24-006.08

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-9-15>

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ SMARCA4-ДЕФИЦИТНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО

^{1,2}Р.В. Орлова, ^{2,3}Г.А. Раскин, ¹А.С. Морозова*, ³А.В. Федорова

¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ООО «Лечебно-диагностический центр Медицинский институт им. Березина Сергея», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Мутации в гене SMARCA4 комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF встречаются в 10% случаев немелоклеточного рака легкого (НМРЛ). SMARCA4-дефицитные опухоли легкого представляют собой малоизученную и крайне неблагоприятную по клиническому течению группу. По данным литературы, отсутствуют единые морфологические, иммуногистохимические и клинические паттерны, характеризующие данные опухоли. Целью исследования являлось изучить клинико-морфологические особенности и частоту встречаемости потери экспрессии SMARCA4 у пациентов с новообразованиями легкого. **Материалы и методы.** Проведена иммуногистохимическая оценка статуса SMARCA4 и SMARCA2 в опухолевой ткани 100 пациентов. Пациентам с отсутствием экспрессии SMARCA4 проводилось исследование мутаций в генах EGFR, BRAF, ROS, ALK методами ИГХ, ПЦР или FISH. **Результаты.** Потеря экспрессии SMARCA4 обнаружена в 14 (14%) случаях. В большинстве случаев (64%) SMARCA4-дефицитные опухоли были диагностированы как аденокарцинома. Среди пациентов со SMARCA4-дефицитными опухолями легких 93% составили мужчины. Средний возраст 63 года. Наличие мутации статистически значимо было связано с курением (p -value 0,009). Мутаций в генах EGFR, BRAF, ROS, ALK в группе SMARCA4-дефицитных опухолей выявлено не было. **Выводы.** SMARCA4-дефицитные опухоли являются распространенной подгруппой среди НМРЛ, преобладающей у курящих мужчин и чаще всего диагностируемой как аденокарцинома легкого без наличия активирующих мутаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SMARCA4, SMARCA2, немелоклеточный рак легкого, комплекс SWI/SNF

*Для корреспонденции: Морозова Анастасия Сергеевна, e-mail: a.smorozova@yandex.ru.

Для цитирования: Орлова Р.В., Раскин Г.А., Морозова А.С., Федорова А.В. Клинико-морфологические особенности SMARCA4-дефицитных опухолей легкого // Клинический случай в онкологии. 2023. Т. 1, № 1. С. 9–15. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-9-15>.

© Р.В. Орлова, Г.А. Раскин, А.С. Морозова, А.В. Федорова, 2023

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SMARCA4-DEFICIENT LUNG CANCER

^{1,2}R. V. Orlova, ^{2,3}G. A. Raskin, ¹A. S. Morozova*, ³A. V. Fedorova

¹City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³Medical Institute N. A. Berezin Sergey, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Background. Mutations in the SMARCA4 gene of the SWI/SNF chromatin remodeling complex occur in 10% of non-small cell lung cancer (NMRL). SMARCA4-deficient lung tumors are aggressive neoplasm with poor outcome. Morphological, immunohistochemical and clinical description of this tumor type is lacking. **The aim of the study** was to investigate clinical and morphological characteristics and frequency of SMARCA4 expression loss in patients with lung tumors. **Material and methods.** Specimens from a total 100 non-small cell lung cancer cases were immunohistochemically examined for expression of SMARCA4 and SMARCA2. EGFR, BRAF mutations and gene rearrangement of ALK or ROS1 were tested by immunohistochemical, PCR-based or FISH techniques among cases with loss of SMARCA4

expression. **Results.** Loss of SMARCA4 expression was detected in 14 (14%) cases. Most of them are men — 93%. The average age was 63 years. In most cases (64%) SMARCA4-deficient tumors have been diagnosed as adenocarcinoma. The mutation was significantly associated with smoking history (p-value 0.009). Mutations in EGFR, BRAF genes and rearrangement of ALK or ROS1 in the SMARCA4-deficient tumor group have not been detected. **Conclusion.** SMARCA4-deficient tumors are subgroup of NMRL, prevalent in smoking men and diagnosed as lung adenocarcinoma without activating mutations.

KEYWORDS: SMARCA4, SMARCA2, non-small cell lung cancer, SWI/SNF complex

*For correspondence: Morozova Anastasia Sergeevna, e-mail: a.smorozova@yandex.ru.

For citation: Orlova R.V., Raskin G.A., Morozova A.S., Fedorova A.V. Clinico-morphological characteristics of SMARCA4-deficient lung cancer // Clinical case in oncology. 2023. Vol. 1, No. 1. P. 9–15. doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2023-1-1-9-15>.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли легкого занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности среди других злокачественных новообразований в мире. В 2020 г. во всем мире зарегистрировано более 2,2 млн случаев данных заболеваний, что составляет 11,4% всех случаев злокачественных новообразований у лиц обоего пола, уступая лишь новообразованиям молочной железы (11,7%) [1]. По уровню смертности опухоли легкого занимают первое место. Общее число умерших в 2020 г. составило около 1,8 млн человек.

Несмотря на современные достижения противоопухолевой терапии, показатели 5-летней выживаемости пациентов с опухолями легкого по-прежнему остаются низкими [2]. Так, при I стадии 5-летняя выживаемость составляет 65%, при IV стадии снижается до 5% [3].

Изучение драйверных мутаций, таких как EGFR, BRAF, MET, транслокаций генов ALK, ROS1, расширило понимание молекулярных механизмов развития опухолей легкого и позволило увеличить показатели выживаемости с помощью применения таргетных препаратов [4]. Однако на сегодняшний день большая часть пациентов не имеет перечисленных выше нарушений. Необходим поиск и анализ новых патогенных мутаций, которые в будущем приобретут предиктивное и прогностическое значение.

Одними из таких нарушений могут являться мутации в комплексе ремоделирования хроматина SWI/SNF. Мультисубъединичный комплекс SWI/SNF с помощью энергии гидролиза АТФ изменяет расположение нуклеосом на ДНК, инициирует процессы транскрипции, репликации и рекомбинации ДНК, играя тем самым ключевую роль в эпигенетической регуляции синтеза белков [5, 6]. Также комплекс SWI/SNF участвует в reparации двухцепо-

чечных разрывов ДНК. Комплекс SWI/SNF состоит из каталитических субъединиц SMARCA2/BRM или SMARCA4/BRG1, группы консервативных коровых субъединиц SMARCB1/SNF5, SMARCC1/BAF155, SMARCC2/BAF170 и вариантных субъединиц, например ARID1A (BAF250a) [7]. Мутации в субъединицах комплекса встречаются в 20% случаев онкологических заболеваний, например, при злокачественных рабдидных опухолях у детей, эпителиоидных саркомах, гиперкальциемическом типе мелкоклеточного рака яичников и немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) [8].

Мутации в гене SMARCA4 комплекса SWI/SNF встречаются в 10% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [9]. Ген SMARCA4 расположен на коротком плече хромосомы 19 и кодирует синтез белка BRG1. Для развития опухоли требуется биаллельная инактивация гена вследствие спорадической или герминальной мутации. Чаще всего встречаются инактивирующие мутации в гене SMARCA4: нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания или делеции. Часть мутаций в гене SMARCA4, в частности, до 90% инактивирующих мутаций приводят к потере экспрессии белка BRG1, что можно обнаружить иммуногистохимическим методом с использованием специальных анти-BRG1 антител. Однако весь спектр изменений в гене SMARCA4 возможно обнаружить лишь при помощи молекулярно-генетических методов.

Среди опухолей легкого с потерей экспрессии SMARCA4 выделяют SMARCA4-дефицитный немелкоклеточный рак и SMARCA4-дефицитную недифференцированную опухоль (ранее известная также как SMARCA4-дефицитная торакальная саркома). Последняя в классификации новообразований легких и плевры Всемирной организацией здраво-

охранения от 2021 года выделена в отдельную подгруппу эпителиальных опухолей [10].

Морфологически SMARCA4-дефицитный НМРЛ представляет собой гетерогенную группу низкодифференцированных и недифференцированных опухолей высокой степени злокачественности, не обладающих характерным гистологическим паттерном, что значительно затрудняет процесс диагностики данных опухолей [11]. Так, в исследовании E. Hergel и соавт. при НМРЛ с дефицитом SMARCA4 встречались практически с одинаковой частотой как аденокарциномы, так и плоскоклеточный рак [12]. По данным других исследований преобладали аденокарциномы [11, 13]. При иммуногистохимическом исследовании чаще всего наблюдается негативная TTF1, p40 экспрессия и позитивная CK7, НерPar-1 экспрессия [14]. Средний возраст манифестации для SMARCA4-дефицитного НМРЛ составляет по разным данным от 63 до 66 лет [15]. Первичный очаг чаще всего локализован в легком, характерна его инвазия в плевру и крупные сосуды [10].

Данных о SMARCA4-дефицитной недифференцированной опухоли в мировой литературе совсем немного. Одно из самых крупных исследований описывает ее клинико-морфологические особенности всего на 30 случаях [16]. Морфологически SMARCA4-дефицитные недифференцированные опухоли представляют собой недифференцированные опухоли, состоящие из мелкоклеточных, эпителиоидных или рапдоидных клеток. Иммуногистохимически наблюдается положительная экспрессия маркеров стволовых клеток: SOX2 (SRY-box-2), CD34 и SALL4 (Sal-подобный белок-4) и отрицательная экспрессия эпителиальных (цитокератин и клаудин-4) и нейроэндокринных маркеров [17]. Первичный очаг чаще всего локализован в средостении, плевре или легком. Отдаленное метастазирование преимущественно происходит в лимфатические узлы средостения, кости, надпочечники, печень, желудочно-кишечный тракт, головной мозг и почки [16].

SMARCA4-дефицитные опухоли чаще преобладают у мужчин и ассоциированы с курением [18]. Для SMARCA4-дефицитных опухолей не характерно наличие классических активирующих мутаций, встречающихся при НМРЛ, таких как EGFR, ALK, ROS, BRAF [19]. По данным литературы мутации в гене SMARCA4 встречаются совместно с мутациями TP53, STK11 и KEAP1, KRASG12C [9, 20].

В ряде работ было продемонстрировано, что SMARCA4-дефицитные опухоли легкого характеризуются более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [8, 13]. В исследовании I. Dagogo-Jack и соавт. было показано, что у 90% пациентов с SMARCA4-дефицитным НМРЛ заболевание было обнаружено уже на метастатической стадии, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила всего 38 дней [8]. Медиана общей выживаемости для SMARCA4-дефицитной торакальной саркомы по данным некоторых исследований составляет всего 7 мес [7].

На сегодняшний день нет единых подходов к лечению SMARCA4-дефицитных опухолей. Также отсутствуют крупные рандомизированные исследования по изучению различных видов противоопухолевой терапии у данной группы больных. В исследовании E. N. Bell и соавт. было показано, что пациенты с наличием SMARCA4-мутации выигрывали при назначении адьювантной платиносодержащей химиотерапии [21]. Несколько небольших исследований и отдельные клинические случаи [20, 22, 23] демонстрируют, что данные опухоли могут быть более чувствительным к иммунотерапии. Показано, что SMARCA4-дефицитные опухоли имеют богатое иммунными клетками микроокружение и более высокий уровень опухолевой мутационной нагрузки и уровень экспрессии PD-L1, чем пациенты без SMARCA4-мутации [14]. Однако существуют и противоположные данные, демонстрирующие отсутствие эффективности иммунотерапии при SMARCA4-дефицитных опухолях [15]. В доклиническом исследовании было продемонстрировано, что потеря экспрессии SMARCA4 приводит к дефициту синтеза циклина D1, что, в свою очередь, повышает восприимчивость к ингибиторам циклинзависимых киназ CDK4/6 [24]. Возможно, в будущем, ингибиторы CDK4/6 станут новой терапевтической опцией у данной категории больных.

Таким образом, SMARCA4-дефицитные опухоли легкого представляют собой малоизученную и крайне неблагоприятную по клиническому течению группу. По данным литературы отсутствуют единые морфологические, иммуногистохимические и клинические паттерны, характеризующие данные опухоли. Дискуссионными также остаются вопросы выбора приоритетных методов лечения для данной категории больных.

Цель исследования: изучить клинико-морфологические особенности и частоту встречаемости

SMARCA4-дефицитных опухолей у пациентов с новообразованиями легкого.

Задачи исследования:

- 1) оценить частоту встречаемости мутаций в гене *smarca4* у пациентов с опухолями легкого;
- 2) выявить клинические и морфологические особенности SMARCA4-дефицитных опухолей;
- 3) определить общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ) выживаемость пациентов со SMARCA4-дефицитной опухолью легкого;
- 4) проанализировать наличие мутаций в генах EGFR, BRAF, транслокаций в генах ROS, ALK в группе SMARCA4-дефицитных опухолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование 100 пациентов с впервые диагностированной опухолью легкого, получавших хирургическое лечение либо трансторакальную верификацию в СПб ГБУЗ ГКОД с июля 2019 по декабрь 2021 г. Мужчин из них было 77, женщин – 23. Средний возраст больных составил 64 года. На I стадии опухоль была выявлена у 48 пациентов, на II – у 28, на III – у 18. У 6 пациентов опухоль была выявлена на IV стадии.

следующие параметры: пол, возраст, гистологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли, патоморфологическая стадия (TNM 8th), статус курения, индекс пачка/лет (количество выкуриемых сигарет в день, умноженное на стаж курения в годах и поделенное на 20), показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ).

Анализ полученных данных проводился с использованием методов биомедицинской статистики с помощью программы RStudio.

В процессе анализа данных использовались следующие статистические методы: сравнительный анализ количественных показателей при помощи t-критерия. Номинативные переменные сравнивались по критерию хи-квадрат. Все различия принято считать значимыми при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Потеря экспрессии SMARCA4 была обнаружена в 14 (14%) случаях. 12 случаев были представлены SMARCA4-дефицитным НМРЛ, 2 случая – SMARCA4-дефицитной недифференцированной опухолью (наблюдалось также выпадение экспрессии SMARCA2).

Морфологические характеристики SMARCA4-дефицитных опухолей

Таблица 1

Morphological characteristics of SMARCA4-defficient lung cancer

Table 1

Гистология	Все опухоли	Потеря экспрессии комплекса SWI/SNF		
		без потери	потеря экспрессии SMARCA4	потеря экспрессии SMARCA2
Аденокарцинома	59	49	9	2
Плоскоклеточный рак	31	29	3	0
Крупноклеточная карцинома	8	7	1	0
Аденосквамозный рак	1	0	1	0
Плеоморфная карцинома	1	1	0	0
Всего	100	86	14	2

Всем пациентам было проведено морфологическое исследование и иммуногистохимическая оценка статуса SMARCA4 и SMARCA2 в опухлевой ткани с использованием антител anti-BRG1 (клон EPR3912, Abcam) и anti-SMARCA2/BRM (клон EPR23103–44, Abcam).

У пациентов с потерей экспрессии SMARCA4 проводилось исследование мутаций в генах EGFR, BRAF, ROS, ALK методами ИГХ, ПЦР или FISH.

Анализ включенных пациентов проводился по медицинской документации. Изучались

Первоначально SMARCA4-дефицитные опухоли легкого были диагностированы как: аденокарцинома – 9 случаев (64%), плоскоклеточный рак – 3 случая (21%), крупноклеточный рак – 1 случай (7%), аденосквамозный рак – 1 случай (7%).

У большинства больных опухоль была выявлена на ранней стадии: на I стадии – у 5 пациентов, на II – у 6, на III – у 1. У 6 пациентов опухоль выявлена на IV стадии.

Потеря экспрессии SMARCA4 в 93% случаев встречалась среди опухолей у мужчин. Средний

возраст составил 63 года [40–76]. Все пациенты с потерей экспрессии SMARCA4 курили в течение жизни. Среднее значение индекса

Таблица 2
Распределение пациентов с потерей экспрессии SMARCA4 по стадиям

Table 2
Distribution of patients with loss of SMARCA4 expression by stage

Стадия pTNM	Потеря экспрессии SMARCA4	
	SMARCA4-дефицитные (%)	без потери SMARCA4 (%)
I	5 (36)	43 (50)
II	6 (43)	22 (25)
III	1 (7)	17 (20)
IV	2 (14)	4 (5)

пачка/лет составило 56 пачка/лет. Таким образом, SMARCA4-дефицитные опухоли статистически значимо ассоциировались с курением ($p\text{-value } 0,009$), что не было выявлено для других клинических факторов.

составила 20,4 мес, а в группе без экспрессии SMARCA4 – 32,8 мес ($p\text{-value } 0,15$).

Средняя общая выживаемость (ОВ) в группе с SMARCA4-дефицитом составила 26,9 мес, а в группе без мутации – 37,5 мес ($p\text{-value } 0,11$).

В 14 случаях с потерей экспрессии SMARCA4 не было обнаружено мутаций в генах в генах EGFR, BRAF, транслокаций в генах ROS, ALK.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании мы показали, что SMARCA4-дефицитные опухоли легкого являются довольно распространенной подгруппой среди немелкоклеточного рака легкого. Ретроспективный анализ, отсутствие стратификации пациентов по стадиям заболевания и небольшая выборка больных не позволили нам получить статистически значимых различий в показателях выживаемости.

Лишь 7 пациентов из 14 с потерей экспрессии SMARCA4 получали противоопухолевую терапию: 6 – по поводу метастатического заболева-

Таблица 3
Клинические характеристики пациентов

Clinical characteristics of patients

Table 3

Клинические признаки	Потеря экспрессии SMARCA4		p-value
	SMARCA4-дефицитные (%)	экспрессирующие SMARCA4 (%)	
Возраст, лет [средний диапазон]	63 [40–76]	64 [37–84]	>0,9
Пол:			0,5
мужчины	13 (93)	65 (76)	
женщины	1 (7)	21 (24)	
Статус курения:			0,009
курили в течение жизни	14 (100)	56 (65)	
никогда не куравшие	0	30 (35)	
Индекс пачка/лет, средний	56	47	>0,9

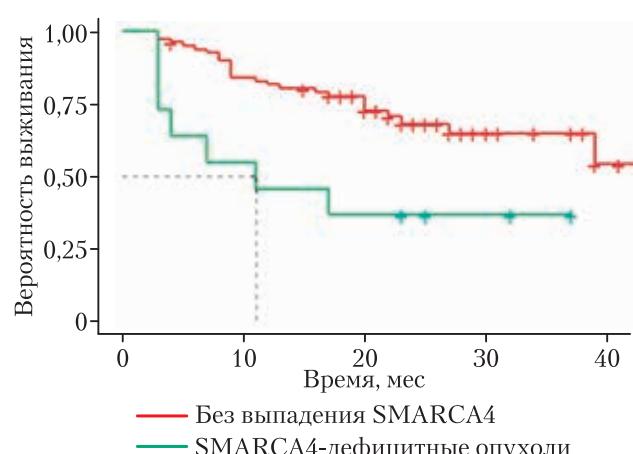


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость
Fig. 1. Disease-free survival

Средняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе со SMARCA4-дефицитом

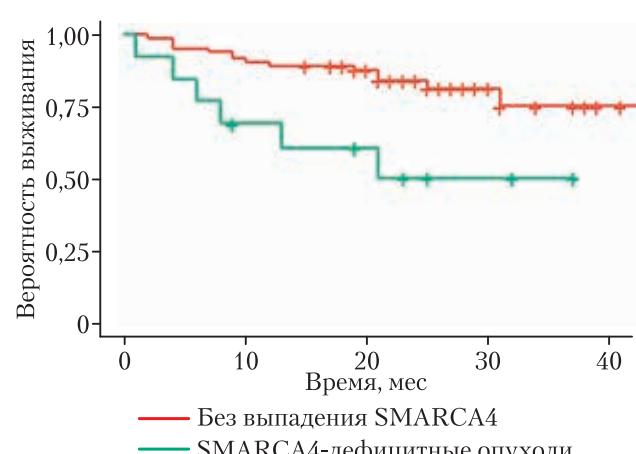


Рис. 2. Общая выживаемость
Fig. 2. Overall survival

ния, один – в адьювантном режиме. У 4 из них было зарегистрировано прогрессирование

заболевания при выполнении первого контрольного обследования. Один пациент достиг стабилизации опухолевого процесса на фоне платиносодержащей химиотерапии. Однако обращает на себя внимание поразительный эффект ответа на иммунотерапию в 3-й линии у пациента с SMARCA4-дефицитной недифференцированной опухолью. Регресс всех опухолевых очагов составил 80% и сохраняется по настоящее время. Данный клинический случай, безусловно, требует дальнейшего изучения группы SMARCA4-дефицитных опухолей легкого.

В дальнейшем мы планируем провести проспективное исследование и расширить выборку пациентов, получающих лекарственную терапию, а также включить в анализ дополнительные параметры: экспрессию биомаркеров PD-L1 и TTF.

Выводы

1. Частота встречаемости мутаций в гене SMARCA4 у пациентов с опухолями легкого составила 14%.
2. В большинстве случаев (64%) SMARCA4-дефицитные опухоли были диагностированы как adenокарцинома.
3. Среди SMARCA4-дефицитных опухолей легких 93% составили мужчины. Средний возраст 63 года. Наличие мутации статистически значимо было связано с курением.
4. Общая выживаемость в группе с SMARCA4-мутацией составила 26,9 мес. Безрецидивная выживаемость — 20,4 мес. Результаты не были статистически значимы.
5. Мутаций в генах EGFR, BRAF, ROS, ALK в группе SMARCA4-дефицитных опухолей выявлено не было.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality. P. 209–249.
2. Wéber A. et al. Original research: Lung cancer mortality in the wake of the changing smoking epidemic: a descriptive study of the global burden in 2020 and 2040 // *BMJ Open*. 2023. No. 5 (13). P. e065303.
3. National Cancer Institute surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Incidence – SEER 18 Registries Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, November 2020 Submission (2000–2018) 2021.
4. Mayekar M.K., Bivona T.G. Current Landscape of Targeted Therapy in Lung Cancer // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017. No. 5 (102). P. 757–764.
5. Li L. et al. Concurrent loss of INI1, PBRM1, and BRM expression in epithelioid sarcoma: implications for the cocontributions of multiple SWI/SNF complex members to pathogenesis // *Human pathology*. 2014. No. 11 (45). P. 2247–2254.
6. Zhou C.Y. et al. Mechanisms of ATP-Dependent Chromatin Remodeling Motors // *Annu Rev. Biophys.* 2016. No. 45. P. 153–181. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-051013-022819>.
7. Oike T. et al. Inactivating Mutations in SWI/SNF Chromatin Remodeling Genes in Human Cancer // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2013. No. 9 (43). P. 849–855.
8. Pan J. et al. The ATPase module of mammalian SWI/SNF family complexes mediates subcomplex identity and catalytic activity-independent genomic targeting // *Nature genetics*. 2019. No. 4 (51). P. 618–626.
9. Graziano S. L et al. SMARCA4 deficient non-small cell lung cancer (NSCLC): A comprehensive genomic profiling (CGP) study // *Annals of Oncology*. 2019. No. 30. P. v652–v653.
10. Nicholson A. G. et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015 // *Journal of Thoracic Oncology*. 2022. No. 3 (17). P. 362–387.
11. Agaimy A. et al. SMARCA4-deficient pulmonary adenocarcinoma: clinicopathological, immunohistochemical, and molecular characteristics of a novel aggressive neoplasm with a consistent TTF1neg/CK7pos/HepPar-1pos immunophenotype // *Virchows Archiv*. 2017. No. 5 (471). P. 599–609.
12. Herpel E et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens // *Annals of Diagnostic Pathology*. 2017. No. 26. P. 47–51.
13. Naito T. 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 // *Lung Cancer*. 2019. No. 138. P. 35–42.
14. Velut Y. et al. SMARCA4-deficient lung carcinoma is an aggressive tumor highly infiltrated by FOXP3+ cells and neutrophils // *Lung Cancer*. 2022. No. 169. P. 13–21.
15. Dagogo-Jack I et al. Clinicopathologic Characteristics of BRG1-Deficient NSCLC // *Journal of Thoracic Oncology*. 2020. No. 5 (15). P. 766–776.

16. Perret R. et al. SMARCA4-deficient Thoracic Sarcomas: Clinicopathologic Study of 30 Cases With an Emphasis on Their Nosology and Differential Diagnoses // *The American journal of surgical pathology*. 2019. No. 4 (443). P. 455–465.
17. Yoshida A. et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities // *Modern Pathology*. 2017. No. 6 (30). P. 797–809.
18. Zhang L. et al. SMARCA4-mutated lung adenocarcinoma, a distinctive non-small cell lung cancer with worse prognosis // *Cells*. 2021. No. 15, Suppl. 39. e20548–e20548. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e20548.
19. Araujo L.H. et al. Genomic Characterization of Non-Small-Cell Lung Cancer in African Americans by Targeted Massively Parallel Sequencing // *Journal of Clinical Oncology*. 2015. No. 17 (33). P. 1966.
20. Schoenfeld A.J. et al. The genomic landscape of SMARCA4 alterations and associations with outcomes in patients with lung cancer // *Clinical Cancer Research*. 2021. No. 21 (26). P. 5701–5708.
21. Bell E.H. et al. SMARCA4/BRG1 is a novel prognostic biomarker predictive of cisplatin-based chemotherapy outcomes in resected non-small cell lung cancer // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016. No. 10 (22). P. 2396.
22. Naito T. et al. Successful treatment with nivolumab for SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma with a high tumor mutation burden: A case report // *Thoracic Cancer*. 2019. No. 5 (10). P. 1285–1288.
23. Nambirajan A. et al. Cytology of SMARCA4-Deficient Thoracic Neoplasms: Comparative Analysis of SMARCA4-Deficient Non-Small Cell Lung Carcinomas and SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomas // *Acta Cytologica*. 2021. No. 1 (65). P. 67–74.
24. Xue Y. et al. SMARCA4 loss is synthetic lethal with CDK4/6 inhibition in non-small cell lung cancer // *Nature Communications*. 2019. No. 1 (10).

Сведения об авторах:

Орлова Рашида Вахидовна – 3.1.6, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; главный специалист по клинической онкологии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56; e-mail: orlova_rashida@mail.ru; SPIN 3480–2098; Author ID 401170; ORCID 0000–0003–4447–9458;

Раскин Григорий Александрович – 3.1.6, 3.3.2, доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, заместитель главного врача по лабораторной медицине ООО «Лечебно-диагностический Медицинский центр институт им. Березина Сергея»; 197758, Санкт-Петербург, Курортный район, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43;

Морозова Анастасия Сергеевна – 31.08.5, врач-онколог поликлинического отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер»; 198255, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5;

Федорова Александра Валерьевна – 06.04.01, старший биолог ООО «Лечебно-диагностический Медицинский центр институт им. Березина Сергея»; 197758, Санкт-Петербург, Курортный район, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, д. 43.

Information about the authors:

Orlova Rashida Vakhidovna – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, City Oncology Center. 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia;

Raskin Grigory Aleksandrovich – MD, DSc, Pathologist, Deputy chief physician for laboratory medicine, Dr. Sergey Berezin Medical Institute of Biological Systems, 43 st. Karla Marks, St. Petersburg, 197758, Russia;

Morozova Anastasia Sergeevna – Oncologist, Outpatient department, City clinical oncology dispensary; 3/5 Second Beryozovaya Ave, St. Petersburg 197022, Russia;

Fedorova Alexandra Valeryevna – biologist, Dr. Sergey Berezin Medical Institute of Biological Systems, 43 st. Karla Marks, St. Petersburg, 197758, Russia.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию/Received to the editor: 20.11.2023.