

## 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<sup>1,2</sup>Р.В. Орлова, <sup>2,3</sup>Г.А. Раскин, <sup>1</sup>А.С. Морозова\*, <sup>3</sup>А.В. Федорова<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>ООО «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 немелкоклеточного 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 клинко-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, немелкоклеточный рак легкого, комплекс SWI/SNF\*Для корреспонденции: Морозова Анастасия Сергеевна, e-mail: [a.smorozova@yandex.ru](mailto:a.smorozova@yandex.ru).

Для цитирования: Орлова Р.В., Раскин Г.А., Морозова А.С., Федорова А.В. Клинко-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<sup>1,2</sup>R. V. Orlova, <sup>2,3</sup>G. A. Raskin, <sup>1</sup>A. S. Morozova\*, <sup>3</sup>A. V. Fedorova<sup>1</sup>City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>Medical 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 репарации 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 рабдоидных 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. Herpel 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, HerPar-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 рабдоидных 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. H. Bell и соавт. было показано, что пациенты с наличием SMARCA-4 мутации выигрывали при назначении адъювантной платиносодержащей химиотерапии [21]. Несколько небольших исследований и отдельные клинические случаи [20, 22, 23] демонстрируют, что данные опухоли могут быть более чувствительными 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 8<sup>th</sup>), статус курения, индекс пачка/лет (количество выкуриваемых 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

Table 1

Morphological characteristics of SMARCA4-defficient lung cancer

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 опухолевой 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

составила 20,4 мес, а в группе без экспрессии SMARCA4 — 32,8 мес (p-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-value 0,11).

В 14 случаях с потерей экспрессии SMARCA4 не было обнаружено мутаций 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 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-value 0,009), что не было выявлено для других клинических факторов.

Клинические характеристики пациентов

Таблица 3

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 курившие	0	30 (35)	
Индекс пачка/лет, средний	56	47	>0,9

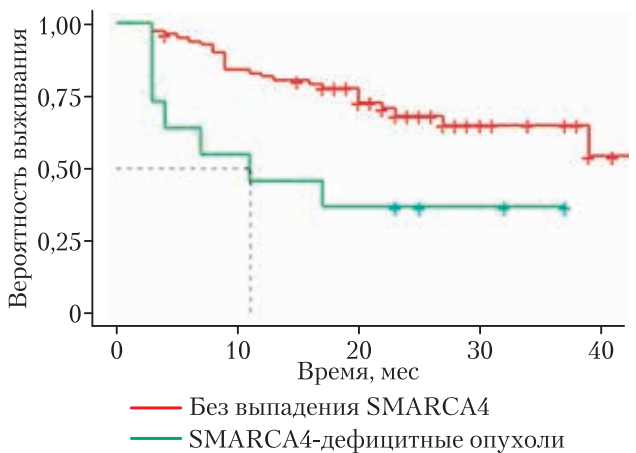


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость  
Fig. 1. Disease-free survival

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

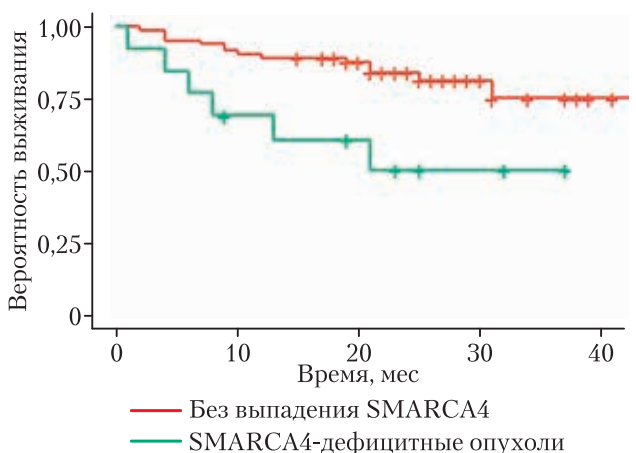


Рис. 2. Общая выживаемость  
Fig. 2. Overall survival

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 платино-содержащей 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 аденокарцинома.

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 contributions 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](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 Marksa, 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 Marksa, 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.