



HAL
open science

Les tumeurs thoraciques SMARCA4 déficientes : une nouvelle entité

Elise Decroix, Karen Leroy, Marie Wislez, Ludovic Fournel, Marco Alifano,
Diane Damotte, Audrey Mansuet-Lupo

► To cite this version:

Elise Decroix, Karen Leroy, Marie Wislez, Ludovic Fournel, Marco Alifano, et al.. Les tumeurs thoraciques SMARCA4 déficientes : une nouvelle entité. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.41 - 47. 10.1016/j.bulcan.2019.12.001 . hal-03489569

HAL Id: hal-03489569

<https://hal.science/hal-03489569>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Les tumeurs thoraciques SMARCA4 déficientes : une nouvelle entité

SMARCA4-deficient thoracic tumors: a new entity

Elise Decroix^{1,2}, Karen Leroy^{1,3}, Marie Wislez^{1,4}, Ludovic Fournel⁵, Marco Alifano^{1,5}, Diane Damotte^{1,2}, Audrey Mansuet-Lupo^{1,2*}

¹Unité INSERM UMRS 1138, « Immune Control and Escape », Cordeliers Research Center, Paris, France.

²Service d'anatomie pathologique, département de pathologie, HUPC, université Paris Descartes, hôpital Cochin, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

³Service de génétique et biologie moléculaire, Hôpital Cochin, AP-HP, 27 rue du Faubourg St Jacques, 75014, Paris, France.

⁴Service de pneumologie, Hôpital Cochin, AP-HP, 27 rue du Faubourg St Jacques, 75014, Paris, France.

⁵Service de chirurgie thoracique, Hôpital Cochin, AP-HP, 27 rue du Faubourg St Jacques, 75014, Paris, France.

*** Pour correspondance : Audrey Mansuet-Lupo**

Service d'anatomie pathologique, département de pathologie, HUPC, université Paris Descartes, hôpital Cochin, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

e-mail : audrey.lupo@aphp.fr

Résumé

De nombreuses études suggèrent un rôle suppresseur de tumeur du complexe de remodelage de la chromatine SWI/SNF. Des altérations de ce complexe ont été observées dans de nombreuses tumeurs de différentes origines, morphologiquement et phénotypiquement diverses. Notamment, elles définissent deux entités de tumeurs thoraciques : les sarcomes et les carcinomes SMARCA4 déficients. Certaines caractéristiques cliniques semblent communes à ces deux entités, comme le tabagisme, la prédominance masculine et le pronostic sombre. En revanche, la distinction histologique entre ces deux entités est parfois difficile et il n'est pas exclu que ces entités appartiennent au même spectre tumoral à des degrés de différenciation différent. La thérapie de ces tumeurs n'est pas encore codifiée. Ces tumeurs ne semblent pas associées à la présence de mutations *drivers* oncogéniques permettant la prescription de thérapie ciblée, néanmoins l'immunothérapie a montré une efficacité dans de rares cas rapportés. Des traitements plus spécifiques utilisant des inhibiteurs d'EZH2 semblent également prometteurs dans les sarcomes SMARCA4 déficients.

Mots clés : SWI/SNF complex ; SMARCA4 ; BRG1 ; CBNPC

Abstract

A growing number of studies suggest tumor suppressor roles of the SWI/SNF complex, involved in the remodeling of chromatin. Alterations of this complex have been found in many tumors of different origins, with topographic, morphologic and phenotypic diversity. Notably, they define 2 types of thoracic tumors: SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma and SMARCA4-deficient sarcoma. Some clinical features appear to be common to both, such as intrathoracic localization, smoking exposure, male predominance, and poor prognosis. However, the histological distinction between these two entities is sometimes difficult and it is not excluded that these entities belong to the same tumor spectrum with different degrees of differentiation. The therapy of these tumors is not yet codified. These tumors do not seem associated with oncogenic driver mutations allowing the prescription of targeted therapy, but immunotherapy has been shown to be effective in rare reported cases. More specific treatments using EZH2 inhibitors also seem promising in SMARCA4 deficient sarcomas.

Key words: SWI/SNF complex; SMARCA4; BRG1; NSCLC

Introduction

Le cancer pulmonaire est la principale cause de mort par cancer dans le monde, la survie à cinq ans tous stades confondus est d'environ 15 % (1). Les carcinomes pulmonaires sont

constitués de deux types de carcinomes, les carcinomes à petites cellules (CPC) et les carcinomes pulmonaires non à petites cellules (CPNPC) dont le pronostic et la thérapie sont très différents. Parmi les CPNPC, les deux types histologiques les plus fréquents sont les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes où la encore les thérapies diffèrent. La prise en charge thérapeutique des patients atteints de CPNPC de stade avancé a connu deux révolutions successives. La première est celle des thérapies ciblées, principalement des inhibiteurs de tyrosine kinase dirigés contre une addiction oncogénique et la deuxième est celle de l'immunothérapie. Les analyses génomiques des CPNPC et notamment des adénocarcinomes ont permis d'identifier des altérations moléculaires récurrentes dont certaines sont des cibles thérapeutiques, comme les mutations des gènes *EGFR*, *BRAF*, *HER2*, *MET*, et les réarrangements des gènes *ALK*, *ROS1*, *RET* et *NTRK1* (2). D'autres altérations moléculaires semblent importantes pour définir la stratégie thérapeutique, même s'il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapie ciblée contre ces altérations. Ainsi, les carcinomes pulmonaires mutés *TP53*, particulièrement lorsqu'ils sont également mutés *KRAS* présenteraient une forte infiltration en lymphocytes T CD8+, une expression augmentée de PD-L1 et une meilleure sensibilité à l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 ; contrairement aux tumeurs mutées *STK11* qui seraient plus infiltrées en polynucléaires neutrophiles, exprimeraient moins PD-L1 et seraient moins sensibles à l'immunothérapie (3).

Par ailleurs, les mutations du gène *SMARCA4* définissent deux entités de tumeurs thoraciques de mauvais pronostic : les carcinomes pulmonaires et les sarcomes thoraciques *SMARCA4* déficients. Les carcinomes sont de forme particulière, peu différenciés, de phénotype le plus souvent TTF1(-), touchant généralement des patients tabagiques et dont le pronostic semblerait plus sombre (4). Le gène *SMARCA4* code pour la protéine BRG1 qui appartient au complexe SWI/SNF (SWItch-Sucrose Non Fermentable) et joue un rôle central dans la régulation de l'expression des gènes.

Le complexe SWI/SNF (SWItch/Sucrose Non-Fermenting)

Il existe deux types de complexe SWI/SNF (*SWItch/Sucrose Non-Fermenting*), BAF (*BRG1-associated factor*) et PBAF (*polybromo BRG1-associated factor*) (5). Ces deux complexes jouent un rôle clé dans le remodelage de la chromatine qui est un processus primordial nécessaire à la réplication, à la transcription et à la réparation de l'ADN (6). En modulant l'expression des gènes, ces complexes contribuent donc à de nombreuses fonctions dont la

régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Ces complexes sont constitués de 10 à 15 sous-unités protéiques, dont certaines sont constantes comme une des deux sous-unités ATPase catalytiques, SMARCA4/BRG1 et SMARCA2/BRM, présentes de manière mutuellement exclusive. Les autres sous-unités constantes chez l'Homme sont SMARCB1/SNF5/INI1, SMARCC1/BAF155 et SMARCC2/BAF170 (Figure 1). L'énergie générée par l'hydrolyse de l'ATP grâce à l'ATPase permet de moduler la position des nucléosomes et donc d'exposer ou non la chromatine aux différentes protéines permettant entre autres la transcription et la réplication.

Les altérations de ce complexe sont fréquentes, approximativement retrouvées dans 20 % des cancers (7), et sont observées dans une grande variété de cancers. Des altérations ont été identifiées dans tous les gènes codant les différentes sous-unités de ce complexe, les altérations des sous-unités SMARCB1 et SMARCA4 étant les mieux décrites. Les altérations de ce complexe sont retrouvées dans de nombreux types tumoraux avec des fréquences accrues pour certains types histologiques (Tableau 1). Les mutations ont été décrites tantôt comme « *driver* », apparaissant précocement pendant la tumorigenèse ou tantôt comme des altérations « *passenger* », sous-clonales survenant plus tardivement durant la tumorigenèse (8). De plus, des mutations constitutionnelles ont également été décrites dans le gène *SMARCB1* définissant le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes de type 1 (RTPS1; OMIM #609322), et dans le gène *SMARCA4* définissant le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes de type 2 (RTPS2; OMIM #613325) (9).

[SMARCB1/INI1](#)

Il s'agit d'une sous-unité constante du complexe SWI/SNF, codée par un gène situé sur le chromosome 22 (22q11.2). Elle est exprimée de manière ubiquitaire chez l'Homme. La protéine issue de ce gène est appelée INI1. L'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-INI1 permet de mettre en évidence une perte d'expression nucléaire de la protéine INI1, due à diverses altérations génétiques inactivant les deux allèles du gène, définissant les tumeurs avec perte de SMARCB1 (INI1). Les mutations de *SMARCB1* ont été les premières mutations de ce complexe décrites dans des tumeurs rhabdoïdes malignes (MRT) pédiatriques. Le terme « rhabdoïde » provient de l'aspect des cellules qui ressemblent à des rhabdomyoblastes (cellules tumorales à l'origine des rhabdomyosarcomes). Ces tumeurs surviennent essentiellement chez les enfants de moins de 3 ans, elles peuvent être uni ou

multifocales mais souvent très invasives et de très mauvais pronostic avec une survie médiane d'un an (10,11). Elles sont le plus souvent développées dans le cerveau, les tissus mous et le rein. Le spectre des tumeurs SMARCB1 déficientes s'est ensuite étendu aux sarcomes épithélioïdes qui touchent préférentiellement les hommes d'âge jeune et siègent majoritairement dans les tissus mous des extrémités (12). Les mutations de *SMARCB1* semblent être identifiées uniquement dans des tumeurs malignes non-épithéliales, c'est-à-dire non carcinomateuses.

[SMARCA4/BRG1](#)

Les mutations inactivatrices de *SMARCA4* engendrent une perte de l'expression nucléaire de la protéine BRG1, également aisément mise en évidence par l'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-BRG1. Ces mutations ont été décrites dans une faible proportion (inférieure à dix pour cent) des tumeurs malignes rhabdoïdes (MRT) non déficientes en SMARCB1 (13) puis dans les carcinomes à petites cellules de l'ovaire de type hypercalcémiant (SCCOHT) (14). Du fait de leur ressemblance morphologique avec les MRT, les SCCOHT sont désormais classés dans le même spectre que les MRT et non plus comme des carcinomes. Plus récemment des mutations de *SMARCA4* ont été décrites dans des formes très agressives de sarcomes thoraciques, appelés sarcomes thoraciques SMARCA4 déficients (15), présentant de nombreuses similitudes morphologiques et phénotypiques avec les SCCOHT ; toutes ces tumeurs ont également en commun une très grande agressivité et sont associées à un très mauvais pronostic. Enfin, des pertes de *SMARCA4* ont également été décrites dans des carcinomes de différentes origines, notamment du poumon (16) et de l'endomètre (17).

Il apparaît donc que l'inactivation du complexe SWI/SNF et notamment de *SMARCA4* est une caractéristique portée par deux types histologiques différents : les carcinomes et les sarcomes ayant des aspects épithélioïdes et rhabdoïdes, avec une expression variable de marqueurs épithéliaux (cytokératine) et de marqueurs mésenchymateux (vimentine) pour chacune de ces entités. Ainsi, la frontière entre ces deux entités n'est pas clairement définie.

Les sarcomes thoraciques SMARCA4 déficients

Les sarcomes thoraciques SMARCA4 déficients sont des tumeurs malignes agressives à croissance rapide et sont associés à un pronostic sombre. Ils se présentent comme des

masses médiastino-pulmonaires chez des patients jeunes (médiane de 40 ans), le plus souvent de sexe masculin et tabagiques (supérieur à 20 PA). La présence de métastases ganglionnaires dès le diagnostic est fréquente, sous forme d'adénopathies généralement médiastinales nécrotiques, ce qui les distingue des autres types de sarcome généralement peu lymphophiles. La réponse à la chimiothérapie est très limitée et la progression locale rapide. Généralement ces tumeurs sont inextirpables chirurgicalement et lorsque l'exérèse chirurgicale est pratiquée, la récurrence est inéluctable et rapide en moins d'un mois. La médiane de survie est d'environ sept mois (15,16,18). Ces tumeurs ressemblent histologiquement aux tumeurs rhabdoïdes (MRT) SMARCB1-déficientes et aux carcinomes de l'ovaire hypercalcémiant (SCCOHT). Les cellules tumorales se disposent en plages solides interrompues par une nécrose extensive (Figure 2). Généralement, les cellules tumorales expriment focalement les marqueurs épithéliaux de type cytokératines de large spectre (AE1/AE3) ou EMA (*épithelial membrane antigen*). Hormis, la perte d'expression nucléaire de BRG1, elles présentent en commun avec les MRT et les SCCOHT, une perte de l'expression nucléaire de la seconde sous-unité ATPasique : SMARCA2 (ou BRM), ce qui semblerait dans certaines études les différencier des carcinomes SMARCA4 déficients (15,16). Néanmoins, cette donnée ne semble pas être partagée par tous les auteurs puisque deux études ont montré la présence de perte totale d'expression concomitante de SMARCA4 et de SMARCA2 dans des carcinomes SMARCA4 déficients (4,19). En revanche, aucun des sarcomes ni des carcinomes SMARCA4 déficients ne possède de perte concomitante avec SMARCB1 (15,19).

Les carcinomes pulmonaires SMARCA4 déficients

Peu de données sont disponibles à ce jour sur ces carcinomes dont la description ne figure pas dans l'actuelle classification OMS des tumeurs pulmonaires (20). D'après les données de la littérature, environ cinq à dix pour cent des CPNPC présentent des pertes de SMARCA4 (BRG1) (21–23). La plus large étude monocentrique portant sur 316 patients caucasiens porteurs de CPNPC consécutifs réséqués, a montré qu'environ cinq pour cent des adénocarcinomes pulmonaires et des carcinomes épidermoïdes présentaient une perte de SMARCA4 (19). Ces carcinomes surviennent généralement chez des patients tabagiques comme c'est le cas avec les sarcomes SMARCA4 déficient, ce qui explique que ces deux tumeurs soient souvent enrichies en mutations de type transversion C>A/G>T en rapport avec le tabagisme des patients porteurs de ces deux types de tumeurs (24). En revanche,

l'âge médian au diagnostic est généralement plus tardif, environ 50 ans, en comparaison des sarcomes du même spectre. Le pronostic des carcinomes SMARCA4 déficients semble plus sombre que celui des carcinomes sans déficit de SMARCA4 (4,22,23,25). Il semblerait que la fréquence des carcinomes SMARCA4 déficients diminuerait avec le degré de différenciation de la tumeur : les carcinomes à grandes cellules ou pléomorphes présentent plus fréquemment une perte de BRG1 que les adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes (34 % versus 7 %, respectivement) (26). Il a été suggéré un lien entre perte de SMARCA4 et transition épithélio-mésenchymateuse (23), permettant d'expliquer que parmi les adénocarcinomes, ceux de haut grade (architecture solide) présentent plus souvent une perte ou une diminution de l'expression de BRG1 alors que ceux de bas grade (architecture lépidique) n'ont jamais de perte de BRG1 (Figure 3).

De même, les adénocarcinomes avec perte de SMARCA4 sont plus souvent TTF1 négatifs (4,26), ce qui souligne l'intérêt d'utiliser BRG1 dans le panel immunohistochimique des CPNPC pour orienter vers une origine pulmonaire, même si d'autres carcinomes d'autre origine comme l'endomètre peuvent perdre BRG1 (27). Ainsi, la perte de fonction de SMARCA4 pourrait être un événement oncogénique secondaire responsable de la dédifférenciation des carcinomes (27,28). Les carcinomes SMARCA4 déficients possèdent une différenciation épithéliale plus marquée voire une différenciation glandulaire avec une expression diffuse des marqueurs épithéliaux alors que les sarcomes SMARCA4 déficients présentent généralement des expressions focales des marqueurs épithéliaux (16), mais la distinction entre carcinome et sarcome thoracique SMARCA4 déficients est parfois difficile à mettre en évidence d'un point de vue histologique, compte tenu de la positivité des marqueurs épithéliaux dans ces deux types de tumeurs. Certains auteurs ont proposé des marqueurs qui semblent pertinents comme la claudin-4 qui semblent toujours positives dans les carcinomes et négatives dans les sarcomes (16). Concernant les altérations moléculaires thérapeutiques, il semblerait que ces carcinomes ne soient pas associés à certaines mutations oncogéniques comme celles des gènes *EGFR* et *ALK*, et donc non éligibles à des thérapies ciblées par inhibiteurs de tyrosine kinase alors qu'ils peuvent être associés à la présence de mutations dans d'autres drivers oncogéniques, comme *KRAS* ou associés à la présence d'autres mutations comme celles des gènes *TP53*, *STK11* et *KEAP1* (4,21–23,29). La présence de ces deux dernières mutations pourrait avoir, en partie, une implication thérapeutique

puisqu'on sait qu'elles semblent être prédictives d'une mauvaise réponse à l'immunothérapie (30,31).

Perspectives thérapeutiques

A l'heure actuelle, le traitement des tumeurs avec déficit protéique de la voie SWI/SNF n'est pas spécifique et associe de la chirurgie combinée à de la radio-chimiothérapie. Dans les formes métastatiques, seule la chimiothérapie est proposée avec un pronostic qui reste très péjoratif. Certains traitements plus spécifiques semblent néanmoins émerger et avoir une certaine efficacité, comme les inhibiteurs d'EZH2 (*Enhancer of Zeste homolog 2*). EZH2 est la sous-unité catalytique de PRC2 (*Polycomb Repressive Complex 2*) qui est une histone-méthyltransférase dont le rôle est de triméthyliser l'histone H3 sur sa lysine 27 (H3K27me3) permettant ainsi la répression de l'expression de gènes, notamment ceux impliqués dans la prolifération cellulaire. L'activité d'EZH2 est donc opposée à celle du complexe SWI/SNF qui au contraire favorise, entre autres, la transcription. L'utilisation d'inhibiteurs d'EZH2 inhibe son activité méthyltransférase et donc diminue le taux H3K27me3, rééquilibrant ainsi l'activité transcriptionnelle. Le tazémétostat qui est un inhibiteur de l'activité d'EZH2, est actuellement en cours d'évaluation dans une étude de phase 2. Les premiers résultats semblent montrer une efficacité dans les tumeurs SMARCB1 déficientes et SMARCA4 déficientes qui sont associées à une surexpression d'EZH2 (32,33). L'indication de ces inhibiteurs d'EZH2 n'est à ce jour pas encore accessible aux carcinomes SMARCA4 déficients. De plus, il a été montré que les CPNPC SMARCA4 déficients semblent être associés à une bonne sensibilité aux chimiothérapies à base de sels de platine avec un avantage de survie chez ces patients comparés à ceux sans diminution de l'expression de SMARCA4 (34). Enfin, une autre possibilité thérapeutique est l'immunothérapie qui a montré une efficacité dans un cas de sarcome thoracique SMARCA4 déficient (35), dans quatre cas de carcinomes à petites cellules de l'ovaire de type hypercalcémiant, SMARCA4 déficients (36) et dans un cas de carcinome pulmonaire SMARCA4 déficient (37). Ces données doivent néanmoins être confirmées sur des cohortes de plus grande taille, mais il est possible que l'efficacité de l'immunothérapie soit restreinte à un sous-groupe de ces tumeurs comme c'est le cas avec les autres CPNPC.

Conclusion

Les tumeurs thoraciques SMARCA4 déficientes sont des entités encore mal connues regroupant des carcinomes pulmonaires et des sarcomes de forme médiastino-pulmonaire. La présentation clinique de ces deux entités semble similaire avec des tumeurs de stade avancé touchant une majorité de patients tabagiques avec une prédominance masculine et un pronostic sombre. Ainsi, la reconnaissance de ces entités est particulièrement importante car elle pourrait avoir des implications pronostique et thérapeutique. La distinction entre ces deux entités est parfois difficile histologiquement et il pourrait s'agir du même spectre lésionnel à des niveaux de différenciation différents. Des études plus approfondies avec des essais thérapeutiques dédiés à ce type de tumeur semblent nécessaires pour améliorer le pronostic et la prise en charge de ces patients.

R m rci m nts

Ce travail bénéficie du soutien de l'Université des Antilles.

Déclaration d'li ns d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en lien avec les données de cet article.

Références

1. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 6.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. mai 2015;13(5):515-24.
2. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 20 2018;36(9):911-9.
3. Biton J, Mansuet-Lupo A, Pécuchet N, Alifano M, Ouakrim H, Arrondeau J, et al. TP53, STK11, and EGFR Mutations Predict Tumor Immune Profile and the Response to Anti-PD-1 in Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 15 2018;24(22):5710-23.
4. Reisman DN, Sciarrotta J, Wang W, Funkhouser WK, Weissman BE. Loss of BRG1/BRM in human lung cancer cell lines and primary lung cancers: correlation with poor prognosis. *Cancer Res*. 1 févr 2003;63(3):560-6.
5. Wilson BG, Roberts CWM. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer*. 9 juin 2011;11(7):481-92.
6. Quinn J, Fyrberg AM, Ganster RW, Schmidt MC, Peterson CL. DNA-binding properties of the yeast SWI/SNF complex. *Nature*. 29 févr 1996;379(6568):844-7.
7. Kadoch C, Hargreaves DC, Hodges C, Elias L, Ho L, Ranish J, et al. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nat Genet*. juin 2013;45(6):592-601.
8. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 29 mars 2013;339(6127):1546-58.
9. Sévenet N, Sheridan E, Amram D, Schneider P, Handgretinger R, Delattre O. Constitutional Mutations of the hSNF5/INI1 Gene Predispose to a Variety of Cancers. *Am J Hum Genet*. nov 1999;65(5):1342-8.
10. Brennan B, Stiller C, Bourdeaut F. Extracranial rhabdoid tumours: what we have learned so far and future directions. *Lancet Oncol*. juill 2013;14(8):e329-336.
11. Versteeg I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merck MF, Ambros P, Handgretinger R, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature*. 9 juill 1998;394(6689):203-6.
12. Chbani L, Guillou L, Terrier P, Decouvelaere AV, Grégoire F, Terrier-Lacombe MJ, et al. Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 106 cases from the French sarcoma group. *Am J Clin Pathol*. févr 2009;131(2):222-7.
13. Hasselblatt M, Gesk S, Oyen F, Rossi S, Viscardi E, Giangaspero F, et al. Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression. *Am J Surg Pathol*. juin 2011;35(6):933-5.
14. Jelinic P, Mueller JJ, Olvera N, Dao F, Scott SN, Shah R, et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet*. mai 2014;46(5):424-6.

15. 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.* oct 2015;47(10):1200-5.
16. Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, Kodaira M, Motoi T, Motoi N, et al. Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. *Mod Pathol.* 2017;30(6):797-809.
17. Kolin DL, Dong F, Baltay M, Lindeman N, MacConaill L, Nucci MR, et al. SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma (malignant rhabdoid tumor of the uterus): a clinicopathologic entity distinct from undifferentiated carcinoma. *Mod Pathol.* 2018;31(9):1442-56.
18. Sauter JL, Graham RP, Larsen BT, Jenkins SM, Roden AC, Boland JM. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: a distinctive clinicopathological entity with undifferentiated rhabdoid morphology and aggressive behavior. *Mod Pathol.* 2017;30(10):1422-32.
19. Herpel E, Rieker RJ, Dienemann H, Muley T, Meister M, Hartmann A, et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens. *Annals of Diagnostic Pathology.* 1 févr 2017;26:47-51.
20. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1240-2.
21. La Fleur L, Falk-Sörqvist E, Smeds P, Berglund A, Sundström M, Mattsson JS, et al. Mutation patterns in a population-based non-small cell lung cancer cohort and prognostic impact of concomitant mutations in KRAS and TP53 or STK11. *Lung Cancer.* 2019;130:50-8.
22. Fukuoka J, Fujii T, Shih JH, Dracheva T, Meerzaman D, Player A, et al. Chromatin remodeling factors and BRM/BRG1 expression as prognostic indicators in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2004;10(13):4314-24.
23. 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.* févr 2013;104(2):266-73.
24. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell.* 14 sept 2012;150(6):1121-34.
25. Medina PP, Romero OA, Kohno T, Montuenga LM, Pio R, Yokota J, et al. Frequent BRG1/SMARCA4-inactivating mutations in human lung cancer cell lines. *Hum Mutat.* mai 2008;29(5):617-22.
26. 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.* nov 2015;65(11):595-602.
27. Karnezis AN, Hoang LN, Coatham M, Ravn S, Almadani N, Tessier-Cloutier B, et al. Loss of switch/sucrose non-fermenting complex protein expression is associated with dedifferentiation in endometrial carcinomas. *Mod Pathol.* mars 2016;29(3):302-14.
28. Köbel M, Hoang LN, Tessier-Cloutier B, Meng B, Soslow RA, Stewart CJR, et al. Undifferentiated Endometrial Carcinomas Show Frequent Loss of Core Switch/Sucrose Nonfermentable Complex Proteins. *Am J Surg Pathol.* janv 2018;42(1):76-83.

29. Orvis T, Hepperla A, Walter V, Song S, Simon J, Parker J, et al. BRG1/SMARCA4 inactivation promotes non-small cell lung cancer aggressiveness by altering chromatin organization. *Cancer Res.* 15 nov 2014;74(22):6486-98.
30. Skoulidis F, Byers LA, Diao L, Papadimitrakopoulou VA, Tong P, Izzo J, et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. *Cancer Discov.* août 2015;5(8):860-77.
31. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer.* sept 2019;19(9):495-509.
32. Wilson BG, Wang X, Shen X, McKenna ES, Lemieux ME, Cho Y-J, et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell.* 19 oct 2010;18(4):316-28.
33. Italiano A, Soria J-C, Toulmonde M, Michot J-M, Lucchesi C, Varga A, et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):649-59.
34. Bell EH, Chakraborty AR, Mo X, Liu Z, Shilo K, Kirste S, et al. SMARCA4/BRG1 Is a Novel Prognostic Biomarker Predictive of Cisplatin-Based Chemotherapy Outcomes in Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 2016;22(10):2396-404.
35. Henon C, Blay JY, Massard C, Mir O, Bahleda R, Dumont S, et al. Long lasting major response to pembrolizumab in a thoracic malignant rhabdoid-like SMARCA4-deficient tumor. *Ann Oncol.* 22 mai 2019;
36. Jelinic P, Ricca J, Van Oudenhove E, Olvera N, Merghoub T, Levine DA, et al. Immune-Active Microenvironment in Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type: Rationale for Immune Checkpoint Blockade. *J Natl Cancer Inst.* 01 2018;110(7):787-90.
37. 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.* mai 2019;10(5):1285-8.
38. Roberts CW, Galusha SA, McMenamin ME, Fletcher CD, Orkin SH. Haploinsufficiency of Snf5 (integrase interactor 1) predisposes to malignant rhabdoid tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 5 déc 2000;97(25):13796-800.
39. Witkowski L, Carrot-Zhang J, Albrecht S, Fahiminiya S, Hamel N, Tomiak E, et al. Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet.* mai 2014;46(5):438-43.
40. Ramos P, Karnezis AN, Craig DW, Sekulic A, Russell ML, Hendricks WPD, et al. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet.* mai 2014;46(5):427-9.

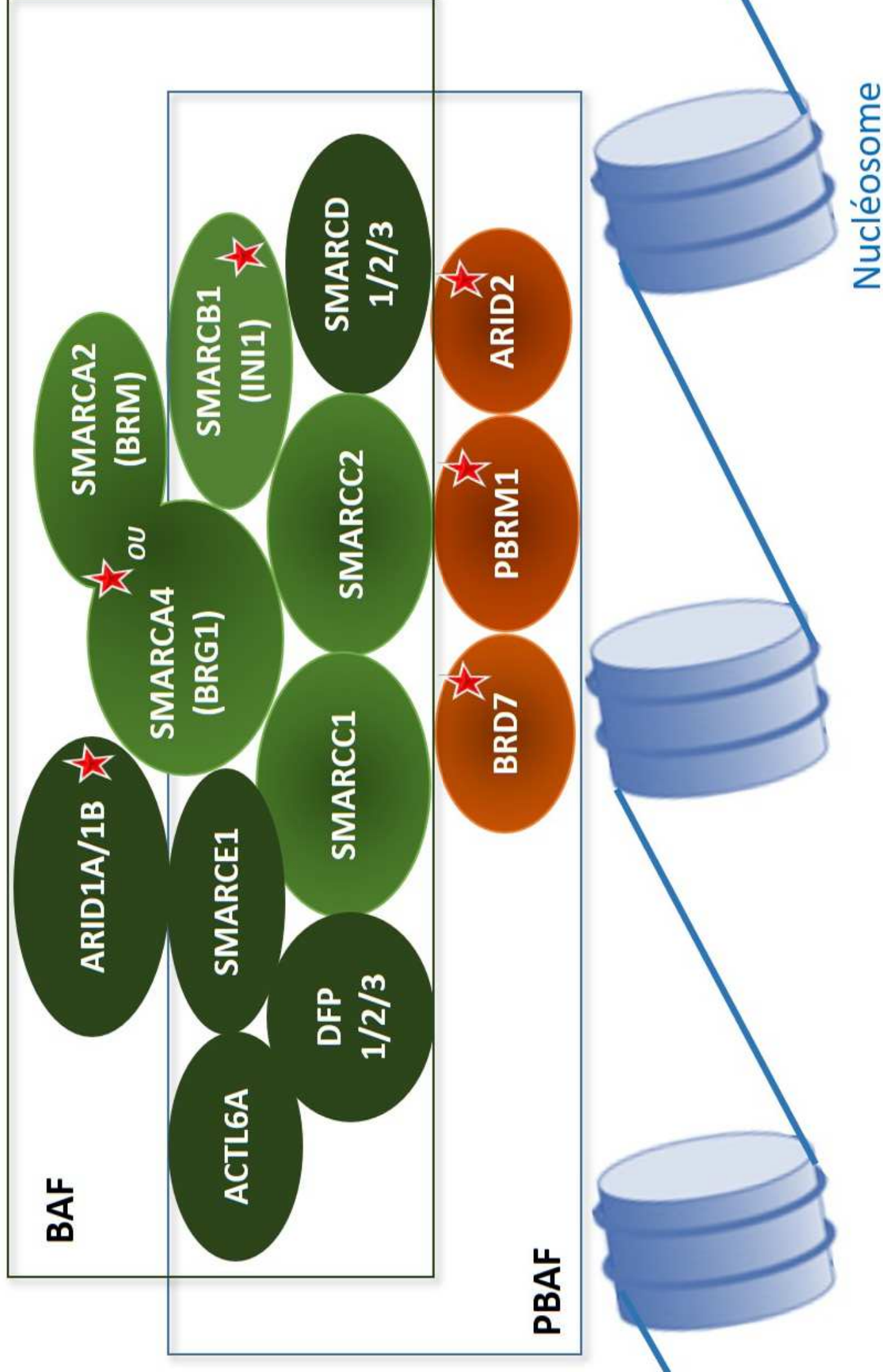
Légendes des figures

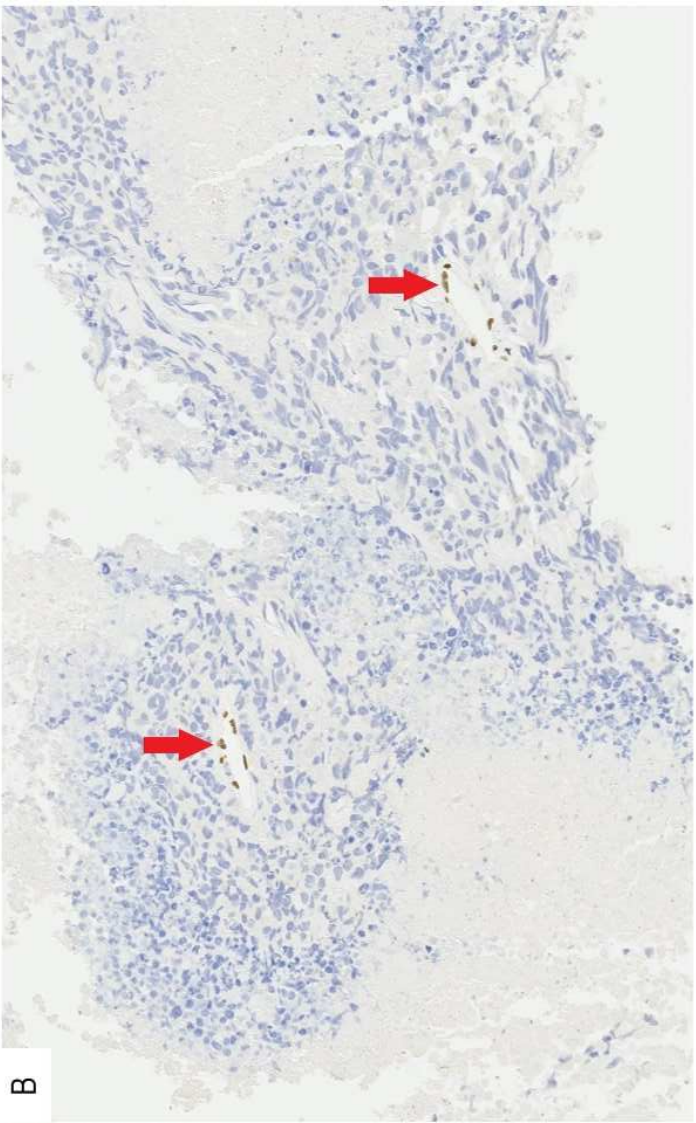
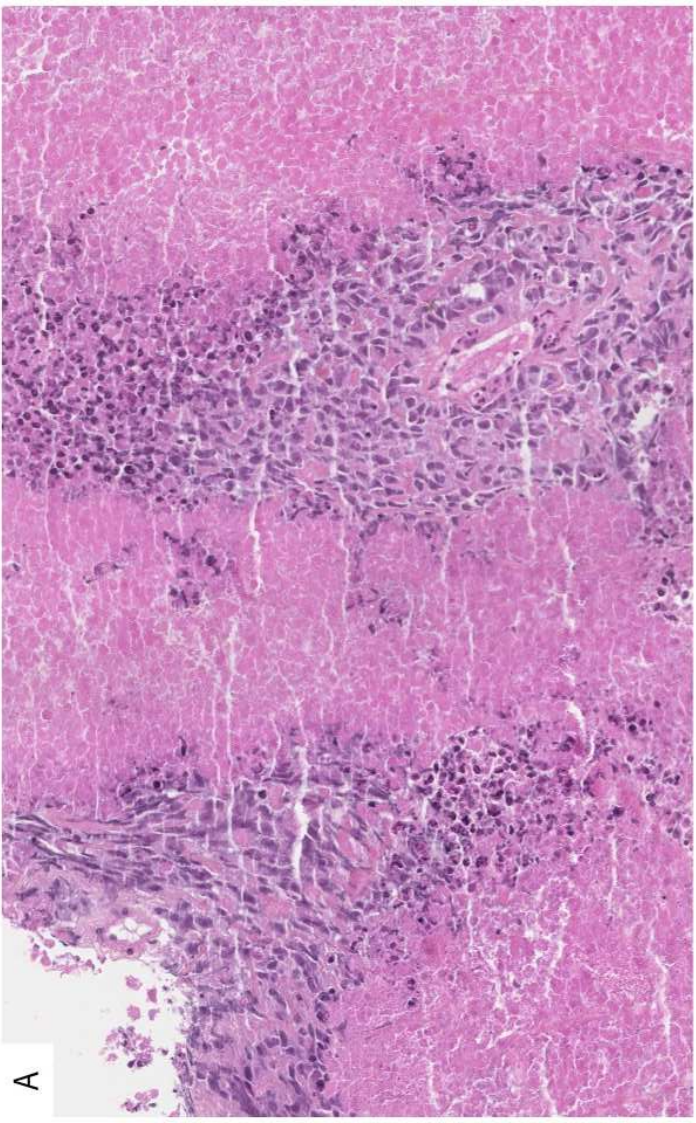
Figure 1 : Représentation schématique des deux sous-types du complexe SWI/SNF (SWItch-Sucrose Non Fermentable) : BAF et PBAF. Ce complexe comporte entre 10 à 15 sous-unités, les sous-unités constantes (vert clair) sont SMARCB1, SMARCC1, SMARCC2 et une des deux sous-unités catalytiques SMARCA4 (BRG1) et SMARCA2 (BRM), cette dernière n'étant présente que dans le complexe BAF à la différence de SMARCA4 qui est présent dans les deux sous-types. Les sous-unités marquées par une étoile désignent celles où des altérations ont été décrites dans des cancers. Adapté de Helming et al, cancer cell 2014.

Figure 2 : Sarcome thoracique SMARCA4 déficient. A. Prolifération tumorale épithélioïde comportant une nécrose extensive, HES (x 20). B. Perte d'expression nucléaire diffuse de la protéine BRG1 des cellules tumorales avec présence de cellules endothéliales non tumorales sans perte d'expression nucléaire (témoin positif) (flèches rouges), étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-BRG1 (Abcam) (x 20).

Figure 3 : Carcinome thoracique SMARCA4 déficient. A. Adénocarcinome comportant deux contingents, l'un bien différencié à gauche de l'image, d'architecture papillaire et tubuleuse, l'autre peu différencié à droite de l'image, d'architecture solide, HES (x 10). B. Diminution de l'expression nucléaire de la protéine BRG1 dans les cellules tumorales du contingent solide avec conservation de l'expression nucléaire dans le contingent bien différencié, étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-BRG1 (Abcam) (x 10). C. Perte d'expression nucléaire de TTF1 dans les cellules tumorales du contingent solide avec marquage du contingent bien différencié, étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-TTF1 (SPT24) (x 10).

Complexe SWI/SNF





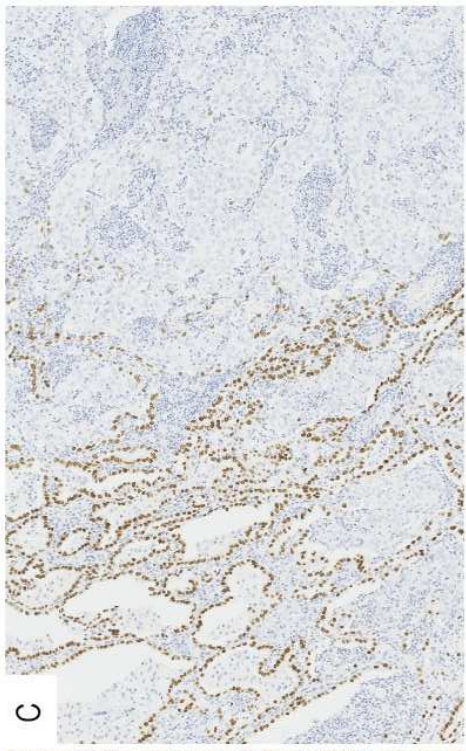
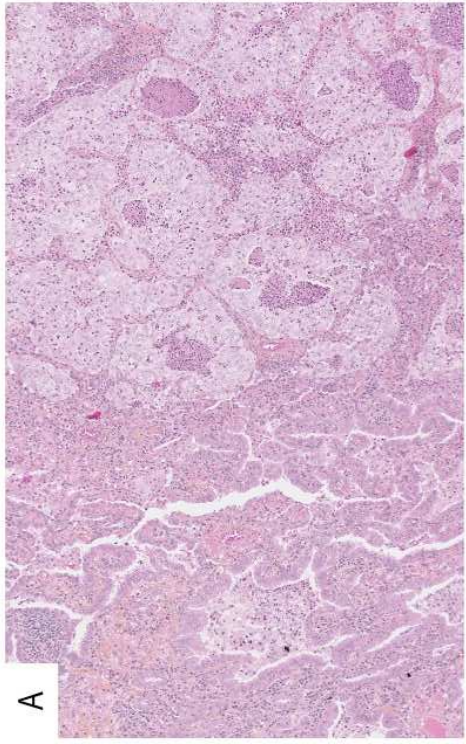


Tableau 1 : Tumeurs les plus fréquentes présentant des altérations oncogéniques de *SMARCB1* et *SMARCA4*.

Sous-unité du complexe BAF inactivée	Types de tumeurs	Caractéristiques cliniques	Références
SMARCB1 /INI1	Tumeurs malignes rhabdoïdes (MRT) (90%)	Enfants de < 3 ans, localisation ubiquitaire (tissus mous, rein, cerveau)	(11,38)
	Sarcomes épithélioïdes	Adulte, tumeur superficielle des extrémités ou tumeurs profondes des tissus mous	(12)
SMARCA4 /BRG1	Carcinomes à petites cellules de l'ovaire de type hypercalcémiant (SCCOHT)	Jeune adulte entre 20-30 ans, localisation ovarienne uni ou bilatérale	(11,39,40)
	Sarcomes thoraciques SMARCA-4-déficients (SMARCA-4DTS)	Homme jeune (40 ans), localisation médiastino-pulmonaire	(15)
	Tumeurs malignes rhabdoïdes (MRT) (10%)	Même caractéristiques que pour SMARCB1 déficient	(11)