

ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Newsletter N°12 – 25/03/2025

Focus sur SMARCA4

Dr Inès DUPARC – CHU, Rouen

Physiopathologie

- ❖ Le gène *SMARCA4* est situé sur le chromosome 19, en position p13.2 (1). Il code pour la protéine BRG1 qui constitue la sous-unité catalytique centrale du complexe protéique SWItch/Sucrose Non-Fermentable (SWI/SNF). Le complexe (SWI/SNF) est impliqué dans le remodelage de la chromatine. En favorisant la compaction de l'ADN autour des histones, il participe notamment à la régulation de l'expression génique et à la réparation de l'ADN (2). Aussi des mutations de ses différentes sous-unités sont retrouvées dans environ 25% des cancers chez l'homme (3).
- ❖ Des mutations de *SMARCA4* ont été décrites dans deux sous-ensembles de tumeurs thoraciques.
- ❖ Premièrement, la perte de l'expression de BRG1 est observée dans 5 à 10 % des cancers du poumon non à petites cellules, il s'agit des carcinomes bronchiques non à petites cellules *SMARCA4* déficients (SD-NSCLC). La majorité des cas de SD-NSCLC sont des adénocarcinomes pulmonaires solides de haut grade TTF1 négatifs, cette entité est décrite depuis 2003 (4).
- ❖ Deuxièmement, un type de tumeur thoracique indifférenciée *SMARCA4* déficients (SD-UT) a également été décrit et considéré comme distinct des cancers bronchiques non à petites cellules *SMARCA4* déficients. Cette entité était précédemment classée parmi les sarcomes et a été reclassée dans la 8e édition de la classification des tumeurs thoracique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS 2021), car ces tumeurs présentent finalement des caractéristiques de carcinomes indifférenciés induits par le tabac (5,6). Ces deux types de tumeurs présentent généralement une signature tabac, associant des mutations des gènes *TP53*, *KRAS*, *KEAP1* et *STK11*, et une charge mutationnelle élevée (4,5,7).
- ❖ Néanmoins, les SD-UT diffèrent des SD-NSCLC en termes de caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, immunohistochimiques et pronostiques. Ils coexistent dans 5 % des cas. Des études récentes suggèrent qu'il existe un continuum biologique entre ces deux entités, le SD-UT représentant un stade moins différencié du SD-NSCLC (5).

Diagnostic

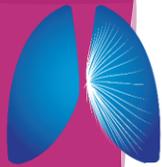
- ❖ Deux approches permettent de retenir le diagnostic de carcinome bronchique non à petites cellules *SMARCA4* déficient :
 - ❖ La perte ou la réduction importante de l'expression nucléaire de la protéine BRG1 en immunohistochimie,
 - ❖ L'identification d'une mutation pathogénique du gène *SMARCA4*. Il est nécessaire pour cela d'utiliser un large panel et/ou un séquençage complet du gène pour identifier tous les cas, car ces mutations sont nombreuses ; aucune mutation récurrente n'a été décrite (8).
- ❖ La méthode optimale pour diagnostiquer le déficit en *SMARCA4* reste incertaine, car la corrélation entre la perte d'expression nucléaire de BRG1 et la mutation de *SMARCA4* n'est pas encore totalement établie.
- ❖ On observe le plus souvent que les mutations tronquantes (c.-à-d. décalage du cadre de lecture, site d'épissage ou non-sens) sont associées à une perte d'expression de la protéine. En revanche, des mutations non tronquantes (c'est-à-dire des mutations faux-sens) qui entraînent une réduction de l'activité de BRG1 ont également été observées. Enfin, la perte de BRG1 peut survenir indépendamment de la mutation de *SMARCA4* en raison de mécanismes non mutationnels, de mutations introniques et de grandes délétions (9).

Epidémiologie

- ❖ Ces deux entités touchent majoritairement les hommes, fumeurs, d'âge médian au diagnostic d'environ 66 ans pour les SD-NSCLC et 48 ans pour les SD-UT (4,10). Ces tumeurs sont généralement diagnostiquées à un stade avancé (60% des cas), et sont associées à un mauvais pronostic. Le pronostic des SD-UT semble particulièrement défavorable, avec une médiane de survie comprise entre quatre et sept mois (5,11). Dans des études récentes, les mutations tronquantes, qui sont associées à une perte de la protéine BRG1, ont été identifiées comme un indicateur de mauvais pronostic (12).

Thérapeutiques

- ❖ Un traitement local doit être proposé lorsqu'il est possible.
- ❖ Au stade métastatique la chimiothérapie à bases de sel de platine reste le traitement de référence. Une moindre efficacité de la chimiothérapie à base de sel de platine associée au pemetrexed par rapport à l'association au paclitaxel a été rapportée. Ceci pourrait être lié à une augmentation de l'expression de la thymidylate synthase en cas de déficience du complexe SWI/SNF (13,14).

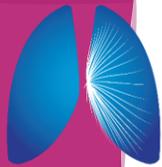


🌸 Ces tumeurs ne présentent que rarement des altérations oncogéniques qui confèrent une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase, en dehors de *KRAS p.G12C*, et ne sont donc pas accessibles à des thérapies ciblées en première intention (11). Des thérapies ciblées anti-*SMARCA4/SMARCA2* sont en cours de développement, il s'agit pour l'instant d'essais de phase 1 (PRT3789).

🌸 La place de l'immunothérapie dans la prise en charge des SD-NSCLC n'est pas consensuelle dans la littérature. Plusieurs éléments suggèrent une efficacité potentielle de l'immunothérapie dans ces tumeurs. En effet, d'autres mutations de protéines du complexe SWI/SNF telles que *ARID1A* sont prédictives d'une bonne réponse à l'immunothérapie (15). La mutation du gène *SMARCA4* est aussi associée à une charge mutationnelle importante, ce qui est également prédictif de réponse à l'immunothérapie (16) (17), (18). À l'inverse, la faible expression de Program Death Ligand 1 (PD-L1) (12) [32] et les caractéristiques immunosuppressives du microenvironnement de ces tumeurs (pauvre en lymphocytes T CD8 cytotoxiques, T CD4 mémoires, et riche en lymphocytes T régulateurs) sont prédictives d'une moindre efficacité de l'immunothérapie. Enfin Shi et al. ont rapporté un résultat prometteur de la chimio-immunothérapie sur la survie sans progression dans 133 tumeurs thoraciques déficientes en *SMARCA4*, avec une PFS médiane de 7,5 vs. 3,5 mois, parmi 104 SD-NSCLC et 29 SD-UT, respectivement ($p < 0,001$) (21).

Références

1. Chetty R, Serra S. SMARCA family of genes. *Journal of Clinical Pathology*. 1 mai 2020;73(5):257-60.
2. Wilson BG, Roberts CWM. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer*. 9 juin 2011;11(7):481-92.
3. Oike T, Ogiwara H, Nakano T, Yokota J, Kohno T. Inactivating Mutations in SWI/SNF Chromatin Remodeling Genes in Human Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1 sept 2013;43(9):849-55.
4. Velut Y, Decroix E, Blons H, Alifano M, Leroy K, Petitprez F, et al. SMARCA4-deficient lung carcinoma is an aggressive tumor highly infiltrated by FOXP3+ cells and neutrophils. *Lung Cancer*. juill 2022;169:13-21.
5. Rekhtman N, Montecalvo J, Chang JC, Alex D, Ptashkin RN, Ai N, et al. SMARCA4-Deficient Thoracic Sarcomatoid Tumors Represent Primarily Smoking-Related Undifferentiated Carcinomas Rather Than Primary Thoracic Sarcomas. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 févr 2020;15(2):231-47.
6. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 mars 2022;17(3):362-87.
7. 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.
8. Liang X, Gao X, Wang F, Li S, Zhou Y, Guo P, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. juill 2023;12(13):14171-82.
9. Hodges HC, Stanton BZ, Cermakova K, Chang CY, Miller EL, Kirkland JG, et al. Dominant-negative SMARCA4 missense mutations alter the accessibility landscape of tissue-unrestricted enhancers. *Nat Struct Mol Biol*. janv 2018;25(1):61-72.
10. Wang A, Jin Y, Cao Z, Lu L, Li Z. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of advanced SMARCA4-deficient thoracic tumors. *Cancer Med*. 20 déc 2023;13(1):e6809.
11. 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. *Modern Pathology*. 1 juin 2017;30(6):797-809.
12. Schoenfeld AJ, Bandlamudi C, Lavery JA, Montecalvo J, Namakydoust A, Rizvi H, et al. The Genomic Landscape of SMARCA4 Alterations and Associations with Outcomes in Patients with Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2 nov 2020;26(21):5701-8.
13. Gonen N, Assaraf YG. Antifolates in cancer therapy: Structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resistance Updates*. 1 août 2012;15(4):183-210.
14. Gunawardena RW, Fox SR, Siddiqui H, Knudsen ES. SWI/SNF Activity Is Required for the Repression of Deoxyribonucleotide Triphosphate Metabolic Enzymes via the Recruitment of mSin3B*. *Journal of Biological Chemistry*. 13 juill 2007;282(28):20116-23.
15. Zhu G, Shi R, Li Y, Zhang Z, Xu S, Chen C, et al. ARID1A, ARID1B, and ARID2 Mutations Serve as Potential Biomarkers for Immune Checkpoint Blockade in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Immunol*. 2021;12:670040.
16. Naito T, Udagawa H, Umemura S, Sakai T, Zenke Y, Kirita K, 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*. 1 déc 2019;138:35-42.
17. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, Patel SP, Frampton GM, Miller V, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. nov 2017;16(11):2598-608.
18. 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. *Thoracic Cancer*. 2019;10(5):1285-8.
19. Lamberti G, Spurr LF, Li Y, Ricciuti B, Recondo G, Umetsu R, et al. Clinicopathological and genomic correlates of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1 juin 2020;31(6):807-14.
20. Alessi JV, Ricciuti B, Spurr LF, Gupta H, Li YY, Glass C, et al. SMARCA4 and Other SWI/SNF/Sucrose NonFermentable Family Genomic Alterations in NSCLC: Clinicopathologic Characteristics and Outcomes to Immune Checkpoint Inhibition. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 juill 2021;16(7):1176-87.
21. Shi M, Pang L, Zhou H, Mo S, Sheng J, Zhang Y, et al. Rare SMARCA4-deficient thoracic tumor: Insights into molecular characterization and optimal therapeutic methods. *Lung Cancer*. juin 2024;192:107818.



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Tableau des voies d'addiction avec les essais en cours

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai					
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT	
ALK	Réarrangement	En cours	Alectinib	Accès précoce post-AMM	ALECENSA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant, après résection complète de la tumeur, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ALK-positif à haut risque de récurrence	Adjuvant					
EGFR	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	En cours	Osimertinib	Accès précoce post-AMM	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résecable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimio-radiothérapie à base de platine	Post RT-CT					
							Oui	Amivantamab	AAC	<u>1L en association avec la CT (schéma papillon)</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant#	1
	Exon 20						2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT04868877
							2/+	3	WU-KONG28	SUNVOZERTINIB vs CT	NCT 05668988
							3/+	1/2	WU-KONG1	Sunvozertinib	NCT03974022
							2	2	REZILIEN T2	Zipalertinib	NCT05967689
							1	3	REZILIEN T3	zipalertinib + CT vs CT	NCT05973773
							1	3	FURVENT	Furmonertinib vs CT	NCT05607550
							2				
	DEL 19/ L858R dans l'exon 21	Oui	Amivantamab	AAP	<u>En association avec la CT (carboplatine-pemetrexed: schéma mariposa 2) après échec ITK EGFR</u> https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/rybrevant	2					



ONCO-Addict

La newsletter du GFPC sur les voies d'addiction

Driven Oncogénique	Mutation	Accès précoce Pré AMM				Essai				
			MOLECULE	Type ACCES		Ligne	Phase	Nom	Descriptive	NCT
HRAS		Oui	Tipifarnib	AAC	https://ansm.sante.fr/tableau-atun/tipifarnib-300-mg-comprime					
MET		OUI	Crizotinib	CPC	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/xalkori-200-mg-gelule	2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT039387
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT037522
						2/3	3	GEOMETRY-3	Capmatinib vs Docetaxel	NCT042707
	Amplification / Hyperexpression de MET	oui	Telisotuzumab Vedotin	AAC	CBNPC non squameux avancé/métastatique en rechute/réfractaire : *En situation d'impasse thérapeutique après 2 lignes de traitement *Amplification c-met ou surexpression c-met caractérisée par IHC *Absence de mutation EGFR https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/telisotuzumab-vedotin#	2/+	1/2	MCLA-129	Anti-EGFR and Anti-c-MET Bispecific	NCT046887
						1/+	2	VISION	tepotinib	NCT026499
						2/+	1/2	***	REGN5093	NCT047709
						2/+	1	TPX-0022	TPX-0022	NCT039387
						2/+	1/2	SPARTA	APL-101	NCT037522
						2/3	2	LUMINOSITY	Telisotuzumab vedotin	NCT033953
						altération MET chez EGFR +				
post osimertinib	3	SAFFRON	savolitinib + osimertinib vs CT	NCT056139						
post osimertinib	2	CoC	savolitinib + osimertinib vs savolitinib + placebo	NCT040677						
NGR-1	Fusion	Oui	Zenocutuzumab		Contacter LABORATOIRE (Merus) + E-SATURNE	2/+	1/2	eNRGy	Zenocutuzumab	NCT021294
			Seribantumab	AAC	Contacter LABORATOIRE (Elevation Oncology) + E-SATURNE					
NUT-BDR4	Fusion	Oui	BMS-98158	AAP	https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bms-986158#					
		Oui	Lurbinectedin	AAC	E-SATURNE					
NTRK		Oui	Repotrectinib	AAC	Patients ayant déjà reçu une première ligne de traitement par Crizotinib https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/repotrectinib	2/+	1/2	TRIDEN T-1	Repotrectinib	NCT039311