

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.12.032

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250917.1808.019\(2025-09-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250917.1808.019(2025-09-18))

SMARCA4 突变肺癌患者治疗的研究进展*

杨 淋,王玉波

(重庆大学附属江津医院呼吸与危重症医学科,重庆 402260)

[摘要] 肺癌具有较高的发病率和死亡率。SMARCA4 是一种重要的三磷酸腺苷(ATP)依赖性染色质重塑蛋白,在细胞周期调节、细胞分化等生物过程中发挥关键作用。SMARCA4 突变在多种类型肿瘤中均有发现,尤其在肺癌中,其突变与肿瘤的发生、发展、治疗反应和预后密切相关。该文对 SMARCA4 在肺癌中的作用和影响进行概述,并梳理了 SMARCA4 突变肺癌相关的治疗方法,以期临床实践提供参考。

[关键词] SMARCA4;非小细胞肺癌;小细胞肺癌;治疗

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)12-2909-06

Research progress on treatment for lung cancer patients with SMARCA4 mutations*

YANG Lin, WANG Yubo

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Chongqing University Jiangjin Hospital, Chongqing 402260, China)

[Abstract] Lung cancer exhibits high incidence and mortality rates. SMARCA4 is a crucial ATP-dependent chromatin remodeling protein that plays a pivotal role in diverse cellular processes, including cell cycle regulation and differentiation. SMARCA4 mutations have been identified in various tumor types, particularly in lung cancers, where they are closely associated with tumorigenesis, progression, treatment response, and prognosis. This article provides an overview of the role and impact of SMARCA4 in lung cancer and summarizes the therapeutic strategies relevant to SMARCA4-mutated lung cancers, with the aim of informing clinical practice.

[Key words] SMARCA4; non-small cell lung cancer; small cell lung cancer; treatment

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一。据统计,2022 年全球约有 2 000 万新发癌症病例和 970 万癌症死亡病例,其中肺癌是最常见的癌症,也是癌症死亡的首要原因^[1]。肺癌的预后因病理类型和分子特征的不同而有所差异^[2-3]。SMARCA4 是一种重要的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)依赖性染色质重塑蛋白,在细胞周期调节、细胞分化等生物过程中发挥关键作用。SMARCA4 突变在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)中均有发现,其突变与肿瘤的发生、发展、治疗反应和预后密切相关。本文对 SMARCA4 在肺癌中的作用和影响进行概述,梳理 SMARCA4 突变肺癌的治疗策略,以期临床实践提供参考。

1 SMARCA4 概述

SMARCA4 是人交配型转换缺陷/蔗糖不可发酵复合物(switch defective/sucrose non-fermentable,

SWI/SNF)染色质重塑复合物的催化亚基^[4]。SWI/SNF 通过调节核小体的拓扑结构来调控基因转录^[5]。在肺癌中,SMARCA4 的失活会削弱 SWI/SNF 的抑癌功能,导致肿瘤发生和进展^[6]。作为一种抑癌基因,SMARCA4 在约 10% 的 NSCLC 中存在异常表达,在细胞分化、增殖和转录等多种生物学过程中发挥着重要作用^[4]。而在 SCLC 中,SMARCA4 缺失可能表现出积极恶化的表型,患者的预后较差^[7],表明 SMARCA4 在 SCLC 的肿瘤抑制中也起到非常重要的作用。此外,在肺部 SMARCA4 的突变会使肺泡 II 型上皮细胞或 Clara 细胞等特定细胞更容易发生恶性转化和肿瘤进展,导致高度去分化的肿瘤和转移发生率的增加^[8],这表明 SMARCA4 在肺部的抑癌功能具有细胞类型特异性。

1.1 SMARCA4 突变 NSCLC

SMARCA4 突变 NSCLC 的临床特征表现出一定的特性,大量研究发现 SMARCA4 突变 NSCLC 通常

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2024NSCQ-MSX0781)。

与年龄较大和男性有关^[9-11]。在 KIM 等^[12]的研究中, SMARCA4 突变的 NSCLC 患者都有吸烟史, 这表明吸烟可能是 SMARCA4 突变 NSCLC 发生、发展的重要危险因素。除此之外, SMARCA4 突变的 NSCLC 患者在诊断时通常已处于疾病晚期。ZHOU 等^[13]的研究发现, 79.5% 的 SMARCA4 缺失的 NSCLC 患者在诊断时 TNM 分期已达Ⅲ~Ⅳ期。LI-ANG 等^[9]的研究发现, SMARCA4 缺失的 NSCLC 患者更易发生肾上腺和淋巴结转移, 而且这些患者通常具有较大的侵袭性肿瘤体积和较高的肿瘤增殖指数。这提示 SMARCA4 突变可能与肿瘤的侵袭性和转移潜能相关。虽然 SMARCA4 突变 NSCLC 的病理特征具有一定的异质性, 但总体上表现出一些共同的特点, 而组织学类型则多为分化较差的癌, 比如大细胞癌^[14], 但也可见于分化较好的腺癌和鳞癌^[15]。

1.2 SMARCA4 突变 SCLC

SCLC 是一种侵袭性神经内分泌肿瘤, 生长迅速、恶性程度高, 易出现转移, 近 70% 的 SCLC 患者确诊时已出现远处转移^[16]。SMARCA4 突变在 SCLC 中并不常见, 由于 SCLC 具有明显的异质性, 可根据转录因子表达的不同分为多种亚型, 包括神经母细胞特异性转录因子 1 (achaete-scute complex homolog 1, ASCL1)、神经元分化因子 1 (neurogenic differentiation factor 1, NEUROD1) 和 POU 类 2 同源盒 3 (pou class 2 homeobox 3, POU2F3) 等标志物^[17-18]。它与这些亚型标志物之间存在复杂的相互作用。SMARCA4 可以直接结合并激活 ASCL1 和 NEUROD1 表达, 从而促进神经内分泌亚型的分化^[19]。对于 POU2F3 亚型, 研究表明哺乳动物 SWI/SNF (包括 SMARCA4) 是 POU2F3 阳性 SCLC 细胞的重要依赖因子, SMARCA4 对维持 POU2F3 介导的基因调控网络十分重要^[17], 其缺失或功能失活可能对 SCLC 的亚型特征影响很大。SMARCA4 突变还定义了一种特别的 SCLC 亚型。研究表明, 部分被诊断为 Yes 相关蛋白 1 高表达 SCLC 的细胞系, 实际上是 SMARCA4 缺失的, 所以被重新分类为 SMARCA4 缺失的未分化肿瘤^[20]。这个发现说明 SMARCA4 在 SCLC 分类中的作用非常重要, 也说明 SCLC 的分子分型比之前更复杂。研究 SMARCA4 突变和其他基因突变的关系, 能更好地理解 SCLC 的分子异质性, 为更精准地诊断和治疗提供依据。

SMARCA4 在 SCLC 细胞的神经内分泌功能分化中扮演着重要的角色。研究表明, SMARCA4 的表达和神经内分泌基因的表达呈正相关, 这说明 SMARCA4 可能通过控制这些基因的表达来影响 SCLC 的神经内分泌特征^[19]。SMARCA4 也可以通

过控制抑制元件 1-沉默转录因子 (repressor element-1 silencing transcription factor, REST) 的剪接来间接影响神经内分泌分化。REST 是神经内分泌表型的已知抑制因子, SMARCA4 通过调节 SRRM4 依赖性的 REST 转录来控制 REST 的表达^[19]。因此, SMARCA4 在维持 SCLC 的神经内分泌状态中具有双重作用, 既能直接激活神经内分泌转录因子, 又能抑制神经内分泌抑制因子的表达。深入理解 SMARCA4 在 SCLC 亚型分化中的作用机制, 有助于开发更有效的 SCLC 治疗方法。

2 SMARCA4 突变 NSCLC 的治疗方法

SMARCA4 突变 NSCLC 的治疗一直是临床研究的重点。由于 SMARCA4 突变导致肿瘤细胞具有特殊的生物学特性, 传统的治疗效果可能欠佳。最近几年免疫治疗在 SMARCA4 突变 NSCLC 中展现出了一定的潜力, 但疗效还需要更多研究来证实。靶向治疗和联合治疗策略也在探索中, 目的是提高患者的生活质量和生存率。

2.1 传统治疗方法: 手术、放化疗

SMARCA4 突变 NSCLC 是一类具有独特临床病理特征的恶性肿瘤, 目前其治疗方法的制订面临许多挑战。对于早期可切除的 SMARCA4 突变 NSCLC 患者, 手术切除是主要的治疗手段。由于 SMARCA4 突变 NSCLC 通常与较大的侵袭性肿瘤体积和更高的肿瘤增殖指数相关^[9], 提示 SMARCA4 突变可能与肿瘤的快速进展有关, 并且增加了局部复发的风险。考虑到 SMARCA4 突变 NSCLC 患者通常伴有淋巴结转移^[9], 彻底的淋巴结清扫对于提高手术疗效至关重要。对于局部晚期或转移性 SMARCA4 突变 NSCLC 患者, 放化疗仍是其重要的治疗手段, 但 SMARCA4 突变 NSCLC 患者对传统化疗的反应较差^[4]。这可能与 SMARCA4 在调控细胞凋亡和 DNA 修复中的作用有关。XUE 等^[21]发现, SMARCA4/2 的缺失会抑制化疗诱导的细胞凋亡, 从而导致化疗耐药。除此之外, SMARCA4 突变 NSCLC 常伴随其他基因突变, 这些合并突变可能进一步影响放化疗的疗效。由此可见, 手术切除和放化疗在 SMARCA4 突变 NSCLC 的治疗中都存在局限性。手术治疗主要适用于早期患者, 但 SMARCA4 突变 NSCLC 具有侵袭性强的特点, 容易发生转移和复发。放化疗虽然可以用于治疗局部晚期或转移性患者, 但 SMARCA4 突变 NSCLC 对化疗药物不敏感, 且放化疗的副作用也限制了其应用。总而言之, 在 SMARCA4 突变 NSCLC 的诊疗过程中, 必须充分认识到传统治疗方法的局限性, 并根据患者的具体情况, 制订个体化的治疗方案。

2.2 免疫治疗

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 已成为 NSCLC 治疗的重要手段。通常认为,较高的肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 与更好的免疫治疗反应相关,因为高 TMB 可能导致更多新抗原的产生,从而增强肿瘤的免疫原性^[22]。SMARCA4 突变与较高的 TMB 相关^[23-24],这提示 SMARCA4 突变 NSCLC 可能对免疫治疗更敏感。大量的研究表明,程序性死亡受体配体 1 (programmed cell death 1-ligand 1, PD-L1) 高表达的肿瘤通常对 ICIs 治疗反应更好。SMARCA4 缺失的肿瘤中 PD-L1 表达通常为阴性^[25],但部分研究仍观察到 ICIs 治疗的疗效,提示可能存在其他影响因素。越来越多的研究也表明,SMARCA4 突变并非孤立存在,常常与其他基因突变共存,这些合并突变可能会影响免疫治疗的疗效。丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (serine/threonine kinase 11, STK11) 和 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1) 突变与 SMARCA4 突变同时出现时,可能会降低免疫治疗的疗效^[26-27]。而 SMARCA4 和肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53) 同时突变时,免疫治疗可能更有效^[24]。SMARCA4 缺失也可能导致肿瘤微环境的改变,VELUT 等^[28]发现,SMARCA4 缺失的 NSCLC 免疫环境特征是 FOXP3⁺ 细胞和中性粒细胞密度增加,但 CD8⁺ T 细胞浸润减少,这会导致形成免疫抑制微环境,从而影响免疫治疗的效果。

此外,许多研究发现 SMARCA4 突变 NSCLC 对免疫治疗的反应存在差异。早期研究表明,SMARCA4 突变与 NSCLC 患者较差的预后相关^[9];在一项纳入 2 689 例 NSCLC 患者的研究显示,Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS) 突变 NSCLC 亚组中,如果同时存在 SMARCA4 突变,免疫治疗的效果可能会更差^[23]。但也有研究发现,在接受 ICIs 治疗的 NSCLC 患者中,SMARCA4 突变可能与改善的治疗结果相关^[29]。LIU 等^[26]也发现,与非 ICIs 治疗相比,ICIs 治疗改善了Ⅳ期 SMARCA4 缺失的 NSCLC 患者的中位无进展生存期和中位总生存期。WANG 等^[30]发现,SMARCA4 缺失会导致肿瘤细胞内部先天免疫系统关键基因及炎症细胞因子表达下调。这种表达下调是由于 SMARCA4 缺失导致增强子区域的染色质可及性降低,进而影响先天免疫反应相关基因的表达。总之,SMARCA4 突变 NSCLC 的免疫治疗是一个复杂而充满挑战的领域,需要更多深入的研究来开发更有效的治疗策略。

2.3 靶向治疗

SMARCA4 突变肺癌的治疗面临巨大挑战,传统

治疗手段效果有限。大量的研究正积极探索靶向治疗方法,主要集中在 SMARCA4 下游信号通路或与其共突变的靶点。

2.3.1 增强子同源蛋白 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 抑制剂

EZH2 参与组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化,在 SMARCA4 突变的肿瘤中可能发挥代偿作用。研究表明,在 SMARCA4 突变的肺癌细胞和小细胞卵巢癌原位移植小鼠模型中,使用赖氨酸特异性去甲基酶 6 抑制剂 GSK-J4 表现出强大的抗肿瘤效果^[31]。但是,SMARCA4 突变的细胞对组蛋白去乙酰化酶抑制剂辛二酰苯胺异羟肟酸不敏感,这可能会导致组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化的异常积累^[31]。虽然 EZH2 抑制剂在临床前研究中显示出一定的潜力^[5],但仍需更多临床数据来验证其在 SMARCA4 突变肺癌中的疗效。

2.3.2 周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinases, CDK4/6) 抑制剂

CDK4/6 在细胞周期调控中发挥关键作用。SMARCA4 缺失可能导致细胞周期调控紊乱,使得肿瘤细胞对 CDK4/6 抑制剂敏感。临床前数据和初步的临床经验表明,抑制 CDK4/6 可能是一种有希望的 SMARCA4 缺失性未分化肿瘤治疗方法^[32]。

2.3.3 共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶 (ataxia-telangiectasia and rad3-related protein, ATR) 抑制剂

ATR 是 DNA 损伤修复通路的关键蛋白。SMARCA4 缺失可能导致 DNA 损伤修复能力下降,使得肿瘤细胞对 ATR 抑制剂更加敏感,从而产生合成致死效应^[5]。临床前研究已经开始探索 ATR 抑制剂在 SMARCA4 缺失肿瘤中的应用^[32]。

2.3.4 其他靶向策略

除了上述靶点外,其他潜在的靶向治疗策略也在研究中,如 SMARCA2 (BRM) 抑制剂和 KRAS G12C 抑制剂。SMARCA2 (BRM) 与 SMARCA4 (BRG1) 具有同源性,在 BRG1 缺失的癌症中,BRM 可能发挥代偿功能。研究已发现可口服的 BRM 和 BRG1 双重抑制剂,该抑制剂可以下调 BRM 依赖性基因的表达^[33]。在 BRG1 突变的肺肿瘤异种移植模型中,口服给药后表现出抗增殖活性^[33]。NEGRAO 等^[34]发现在 KRAS G12C 突变的 NSCLC 中,SMARCA4 的共突变与 KRAS G12C 抑制剂单药治疗的较差临床结果相关。

2.3.5 联合靶向治疗

鉴于 SMARCA4 突变肺癌的复杂性,只用一种靶向药物治疗可能效果不佳。联合靶向治疗,比如同时

抑制多个重要信号通路,或者把靶向治疗和化疗、放疗或免疫治疗一起用,可能提高治疗效果。有研究发现,破坏哺乳动物 SWI/SNF ATP 酶 SMARCA4/SMARCA2 可以让一些耐药模型重新对奥希替尼敏感^[35]。这也许为探索合理的联合治疗方法提供了方向。

总之,靶向治疗为 SMARCA4 突变肺癌的治疗提供了新的希望。但目前的研究仍处于早期阶段,需要更多的临床试验来验证这些靶向药物的疗效和安全性,并探索最佳的联合靶向治疗方案。

2.4 联合治疗策略

SMARCA4 突变 NSCLC 通常侵袭性强、预后差,对传统治疗反应不佳,所以探索联合治疗方法提高效果很重要。联合治疗策略主要是通过不同机制的协同作用,提高 SMARCA4 突变 NSCLC 的治疗效果。

免疫治疗联合化疗 (cellular immunotherapy, CIT) 已成为晚期 NSCLC 一线治疗的重要方法^[28]。但是,合并 SMARCA4 突变可能会影响 CIT 的治疗效果。研究表明,在非鳞状 NSCLC 患者中,如果合并 SMARCA4 突变,那么 CIT 的客观缓解率、无进展生存期和总生存期都明显缩短^[27]。LIANG 等^[9]还发现接受 CIT 的 SMARCA4 突变 NSCLC 患者,常常能得到更长的中位总生存期。值得注意的是,化疗方案的选择可能影响 CIT 的疗效。研究显示,在 SMARCA4 缺失的胸部肿瘤中,用紫杉醇的化疗联合免疫治疗比用培美曲塞的方案效果更好,患者中位无进展生存期更长^[36],这说明化疗药物的选择可能会影响免疫治疗的协同效应。

放疗可以引起肿瘤细胞死亡,释放肿瘤相关抗原,从而增强免疫反应,这种现象称为“免疫原性细胞死亡”。免疫治疗联合放疗可能对 SMARCA4 突变 NSCLC 产生更好的效果。LIU 等^[26]还发现对于局部晚期 SMARCA4 突变 NSCLC 患者,在放疗等局部治疗中加入 ICI 可以明显提高中位无进展生存期。但是,CIT 的最佳使用时间、剂量和分割方式还需要更多研究。因为联合治疗也可能增加不良反应的发生率和严重程度,在制订联合治疗方案时,需要充分评估患者的整体情况,衡量治疗的获益和风险。

3 SMARCA4 突变 SCLC 的治疗策略

对于 SCLC 的治疗一直充满了挑战,SMARCA4 突变可能进一步影响治疗方案的选择和预后。传统的 SCLC 治疗面临很大困难,患者预后普遍较差。这很大程度上是因为 SCLC 在分子层面的高度异质性没有被充分认识和利用,导致缺少有效的精准治疗方法。SMARCA4 在 SCLC 中的作用不如在 NSCLC 中那么清楚,但是最近几年,随着分子诊断技术的进步,

SMARCA4 突变在 SCLC 中的作用越来越被重视。目前关于 SMARCA4 突变 SCLC 对化疗敏感性的研究比较少,现已有的数据不能准确评估它的敏感性和耐药机制。只有少量个案报道显示 SMARCA4 突变 SCLC 可能对传统治疗方案反应不佳。MAT-THAIOU 等^[7]报告了 1 例罕见的 SCLC 病例,患者 SMARCA4 缺失并且病情进展迅速,这说明和 NSCLC 类似,SMARCA4 缺失的 SCLC 患者可能病情更重,生存期更短。由于 SCLC 本身具有异质性,并且 SMARCA4 突变不是单独发生的,它和其他基因一起突变可能共同影响化疗反应。所以想准确评估 SMARCA4 突变本身对化疗敏感性的影响,还需要更大样本量及更系统的研究。

GAY 等^[37]研究发现,采用阿替利珠单抗、卡铂和依托泊苷进行化疗、免疫治疗的 SCLC 患者的生存率有所提高。但在 CHIBA 等^[38]的研究中,SMARCA4 缺失的 SCLC 患者在接受 ICI 治疗后出现胸腔积液明显增加,并出现胸壁肿瘤播散等超进展症状。这提示需要对 SMARCA4 突变 SCLC 患者使用 ICI 的疗效进行更深入的分析 and 研究。在未来的可能治疗方案上,Yes 相关蛋白 1 通路在 SMARCA4 突变的肿瘤中可能异常激活^[20],针对 Yes 相关蛋白 1 通路的抑制剂可能对 SMARCA4 突变 SCLC 有效。但需要更多的数据来指导临床实践。

总而言之,SMARCA4 突变在 SCLC 中的作用复杂,整体预后较差,对其与传统治疗反应之间关系的研究仍处于初步阶段。ICI 已成为多种肿瘤治疗的重要手段,但在 SMARCA4 突变 SCLC 中的疗效尚需深入研究。

4 总结与展望

SMARCA4 作为重要的抑癌基因,其突变在肺癌等多种肿瘤的发生、发展中起着关键作用。目前针对 SMARCA4 突变肺癌的治疗仍面临诸多挑战,传统治疗方法如手术、化疗和放疗对 SMARCA4 突变肺癌的疗效有限。靶向治疗目前也尚无针对性药物,潜在的治疗方案仍处于早期研究阶段。免疫治疗虽然显示出一定的潜力,但并非所有患者都能从中获益。期待后续更多的研究为 SMARCA4 突变肺癌患者提供更好的疗效和预后。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J

- Clin, 2024, 74(3):229-263.
- [2] 赵喜连, 丁彩霞, 俞雪燕, 等. EGFR 突变与 ALK 融合共存非小细胞肺癌的临床病理特征分析[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(24):4616-4623.
- [3] RELI V, TREROTOLA M, GUERRA E, et al. Abandoning the notion of non-small cell lung cancer[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(7):585-594.
- [4] TIAN Y, XU L, LI X, et al. SMARCA4: current status and future perspectives in non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2023, 554:216022.
- [5] MARDINIAN K, ADASHEK J J, BOTTA G P, et al. SMARCA4: implications of an altered chromatin-remodeling gene for cancer development and therapy[J]. Mol Cancer Ther, 2021, 20(12):2341-2351.
- [6] ZHANG M, DONG Y, MENG R, et al. SMARCA4 deficiency in lung cancer: from signaling pathway to potential therapeutic targets[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2025, 64(1):e70022.
- [7] MATTHAIIOU A M, TOMOS I, BIZYMI N, et al. SMARCA4 deficiency in small cell lung cancer: a case report and narrative review of the literature[J]. Biomol Biomed, 2025, 25(10):2394-2399.
- [8] CONCEPCION C P, MA S, LAFAVE L M, et al. Inactivation promotes lineage-specific transformation and early metastatic features in the lung[J]. Cancer Discov, 2022, 12(2):562-585.
- [9] LIANG X, GAO X, WANG F, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer[J]. Cancer Med, 2023, 12(13):14171-14182.
- [10] LONG J, CHEN Y, LUO X, et al. Clinical features and prognostic biomarkers in patients with SMARCA4-mutated non-small cell lung cancer[J]. Transl Lung Cancer Res, 2024, 13(8):1938-1949.
- [11] WUMENER X, YE X, ZHANG Y, et al. SMARCA4/BRG1-deficient non-small cell lung cancer: clinical, imaging, pathological features, and follow-up results of 23 patients[J]. Transl Lung Cancer Res, 2025, 14(1):107-123.
- [12] KIM J H, WOO J H, LIM C Y, et al. SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma: clinicodemographic, computed tomography, and positron emission tomography-computed tomography features[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(3):1753-1764.
- [13] ZHOU P, FU Y, TANG Y, et al. Thoracic SMARCA4-deficient tumors: a clinicopathological analysis of 52 cases with SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer and 20 cases with thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor[J]. PeerJ, 2024, 12:e16923.
- [14] NAMBIRAJAN A, SINGH V, BHARDWAJ N, et al. SMARCA4/BRG1-deficient non-small cell lung carcinomas: a case series and review of the literature[J]. Arch Pathol Lab Med, 2021, 145(1):90-98.
- [15] HERPEL E, RIEKER R J, DIENEMANN H, et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens[J]. Ann Diagn Pathol, 2017, 26:47-51.
- [16] MEGYESFALVI Z, GAY C M, POPPER H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(6):620-652.
- [17] DUPLAQUET L, SO K, YING A W, et al. Mammalian SWI/SNF complex activity regulates POU2F3 and constitutes a targetable dependency in small cell lung cancer[J]. Cancer Cell, 2024, 42(8):1352-1369.
- [18] STEWART C A, DIAO L, XI Y, et al. YAP1 status defines two intrinsic subtypes of LC-NEC with distinct molecular features and therapeutic vulnerabilities[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(20):4743-4754.
- [19] REDIN E, SRIDHAR H, ZHAN Y A, et al. SMARCA4 controls state plasticity in small cell lung cancer through regulation of neuroendocrine transcription factors and REST splicing[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1):58.
- [20] NG J, CAI L, GIRARD L, et al. Molecular and pathologic characterization of YAP1-expressing small cell lung cancer cell lines leads to reclassification as SMARCA4-deficient malignancies[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(9):1846-1858.
- [21] XUE Y, MORRIS J L, YANG K, et al. SMARCA4/2 loss inhibits chemotherapy-induced apoptosis

- by restricting IP3R3-mediated Ca^{2+} flux to mitochondria [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 5404.
- [22] SHOLL L M. Biomarkers of response to checkpoint inhibitors beyond PD-L1 in lung cancer [J]. *Mod Pathol*, 2022, 35 (Suppl. 1): 66-74.
- [23] ALESSI J V, RICCIUTI B, SPURR L F, et al. SMARCA4 and other switch/sucrose nonfermentable family genomic alterations in NSCLC: clinicopathologic characteristics and outcomes to immune checkpoint inhibition [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16 (7): 1176-1187.
- [24] ZHANG Y, SUN D, HAN W, et al. SMARCA4 mutations and expression in lung adenocarcinoma: prognostic significance and impact on the immunotherapy response [J]. *FEBS Open Bio*, 2024, 14 (12): 2086-2103.
- [25] CHEN J, ZHENG Q, WANG J, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in SMARCA4-deficient and TP53 mutant undifferentiated lung cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103 (8): e36959.
- [26] LIU H, HONG Q, ZHENG S, et al. Effective treatment strategies and key factors influencing therapeutic efficacy in advanced SMARCA4-deficient non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2024, 198: 108022.
- [27] ALESSI J V, ELKRIEF A, RICCIUTI B, et al. Clinicopathologic and genomic factors impacting efficacy of first-line chemoimmunotherapy in advanced NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18 (6): 731-743.
- [28] VELUT Y, DECROIX E, BLONS H, et al. SMARCA4-deficient lung carcinoma is an aggressive tumor highly infiltrated by FOXP3⁺ cells and neutrophils [J]. *Lung Cancer*, 2022, 169: 13-21.
- [29] SCHOENFELD A J, BANDLAMUDI C, LAVERY J A, et al. The genomic landscape of SMARCA4 alterations and associations with outcomes in patients with lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26 (21): 5701-5708.
- [30] WANG Y, MERAZ I M, QUDRATULLAH M, et al. Mutation of SMARCA4 induces cancer cell-intrinsic defects in the enhancer landscape and resistance to immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2025, 85 (11): 1997-2013.
- [31] ROMERO O A, VILARRUBI A, ALBURQUERQUE-BEJAR J J, et al. SMARCA4 deficient tumours are vulnerable to KDM6A/UTX and KDM6B/JMJD3 blockade [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 4319.
- [32] LONGO V, CATINO A, MONTRONE M, et al. Treatment of thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumors: where we are and where we will go [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (6): 3237.
- [33] PAPILLON J P N, NAKAJIMA K, ADAIR C D, et al. Discovery of orally active inhibitors of Brahma homolog (BRM)/SMARCA2 ATPase activity for the treatment of Brahma related gene 1 (BRG1)/SMARCA4-mutant cancers [J]. *J Med Chem*, 2018, 61 (22): 10155-10172.
- [34] NEGRAO M V, ARAUJO H A, LAMBERTI G, et al. Comutations and KRASG12C inhibitor efficacy in advanced NSCLC [J]. *Cancer Discov*, 2023, 13 (7): 1556-1571.
- [35] DE MIGUEL F J, GENTILE C, FENG W W, et al. Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes promote tyrosine kinase inhibitor resistance in EGFR-mutant lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (8): 1516-1534.
- [36] SHI M, PANG L, ZHOU H, et al. Rare SMARCA4-deficient thoracic tumor: insights into molecular characterization and optimal therapeutics methods [J]. *Lung Cancer*, 2024, 192: 107818.
- [37] GAY C M, STEWART C A, PARK E M, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39 (3): 346-360.
- [38] CHIBA Y, KAWANAMI T, YAMASAKI K, et al. Hyper-progressive disease after immune checkpoint inhibitor in SMARCA4-deficient small-cell lung carcinoma [J]. *Respirol Case Rep*, 2020, 8 (8): e00667.