

# Применение трастузумаба дерукстекана у пациента с метастатическим HER2-позитивным раком желудка в качестве 4-й линии лечения

**А.Л. Корниецкая** , <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**С.Ф. Евдокимова**, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, [evdokimova.sevindzh@gmail.com](mailto:evdokimova.sevindzh@gmail.com)

**Л.В. Болотина**, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**А.А. Феденко**, <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, [fedenko@eesg.ru](mailto:fedenko@eesg.ru)

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

## Резюме

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее агрессивных и неблагоприятно текущих злокачественных новообразований, занимающих пятое и четвертое места в структуре онкологической заболеваемости и смертности соответственно. Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека 2 (HER2-neu) выявляется примерно у 20% больных с распространенным РЖ, что позволило успешно применять трастузумаб в комбинации с химиотерапией (ХТ) у этой когорты пациентов. Развитие резистентности к трастузумабу является серьезной проблемой, требующей поиска и разработки новых препаратов, нацеленных на блокаду HER2-neu. Трастузумаб дерукстекан представляет собой конъюгат «антитело – лекарственное средство», состоящий из антитела к рецептору HER2-neu и ингибитора топоизомеразы, связанных между собой расщепляемым линкером на основе тетрапептида. Препарат доказал свою эффективность в качестве монотерапии для лечения пациентов с метастатической или местно-распространенной HER2-положительной аденокарциномой желудка или кардиоэзофагеального перехода (КЭП) во 2-й и последующих линиях лечения. В приведенном клиническом случае представлен пациент 57 лет с аденокарциномой КЭП с метастатическим поражением печени, отдаленных лимфатических узлов и наличием гиперэкспрессии HER2-neu. После стандартной первой линии лекарственного лечения по схеме XELOX с трастузумабом пациенту было выполнено хирургическое лечение с последующим проведением послеоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX в комбинации с трастузумабом. Однако по завершении условно адьювантного этапа было отмечено прогрессирование опухолевого процесса, в связи с чем больному проведена вторая линия лекарственного лечения по схеме FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом в течение 4 мес. Учитывая отрицательную динамику, следующим этапом проведено 3 введения иммунотерапии ниволумабом, что в конечном итоге привело к развитию аутоиммунного гепатита и бурному прогрессированию заболевания. Практически последней надеждой пациенту было начато введение трастузумаба дерукстекана, что позволило добиться объективного ответа, а также улучшения клинического состояния пациента, что привело к достижению максимально продолжительной выживаемости без прогрессирования (ВБП).

**Ключевые слова:** рак желудка, кардиоэзофагеальный переход, трастузумаб дерукстекан, химиотерапия, HER2-neu, резистентность к трастузумабу, клинический случай

**Для цитирования:** Корниецкая АЛ, Евдокимова СФ, Болотина ЛВ, Феденко АА. Применение трастузумаба дерукстекана у пациента с метастатическим HER2-позитивным раком желудка в качестве 4-й линии лечения. *Медицинский совет.* 2024;18(10):145–150. <https://doi.org/10.21518/ms2024-250>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Fourth-line Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic gastric cancer

**Anna L. Kornietskaya** , <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Sevindzh F. Evdokimova**, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, [evdokimova.sevindzh@gmail.com](mailto:evdokimova.sevindzh@gmail.com)

**Larisa V. Bolotina**, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Alexander A. Fedenko**, <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, [fedenko@eesg.ru](mailto:fedenko@eesg.ru)

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

## Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most aggressive and unfavorably ongoing malignant neoplasms, occupying the fifth and fourth places in the structure of oncological morbidity and mortality, respectively. Overexpression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2-neu) is detected in about 20% of patients with advanced GC, which made it possible to successfully use trastuzumab in combination with chemotherapy (CT) in this cohort of patients. The development of resistance to trastuzumab is

a serious problem that requires research and development of new therapy targeted to block HER2-neu. Trastuzumab deruxtecan is an antibody–drug conjugate consisting of an antibody to the HER2-neu receptor and a topoisomerase inhibitor linked by a cleavable tetrapeptide-based linker. The drug has proven its effectiveness as a monotherapy for the treatment of patients with metastatic or locally advanced HER2-positive gastric adenocarcinoma or cardio esophageal junction in the 2<sup>nd</sup> and subsequent lines of treatment. In the above clinical case a 57-year-old patient with CEC adenocarcinoma with metastatic liver damage, distant lymphnodes and the presence of HER2-neu overexpression is presented. After the standard first-line drug treatment according to the XELOX scheme with trastuzumab, the patient underwent surgical treatment followed by postoperative chemotherapy according to the FOLFOX scheme in combination with trastuzumab. Given the negative dynamics, the next step was 3 injections of nivolumab immunotherapy, which eventually led to the development of autoimmune hepatitis and rapid progression of the disease. Almost the last hope for the patient was the introduction of trastuzumab deruxtecan, which allowed for an objective response, as well as an improvement in the patient's clinical condition, which led to the achievement of the longest possible progression-free survival (PFS).

**Keywords:** gastric cancer, esophagogastric junction cancer, trastuzumab deruxtecan, chemotherapy, HER2-neu, trastuzumab resistance, case report

**For citation:** Kornietskaya AL, Evdokimova SF, Bolotina LV, Fedenko AA. Fourth-line Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive metastatic gastric cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):145–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-250>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В 2022 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 33 092 новых случая РЖ и КЭП, а смертность от данной нозологии занимает 2-е место среди всех злокачественных новообразований [1, 2]. Амплификация гена или гиперэкспрессия рецептора HER2/neu на опухолевых клетках, по данным разных авторов, встречается у 7–34% пациентов [3, 4]. Несмотря на то что прогностическая роль позитивного статуса HER2/neu является противоречивой, ряд авторов связывают его с ухудшением прогноза и агрессивным течением заболевания [5, 6]. На сегодняшний день стандартом лекарственного лечения пациентов с метастатическим РЖ (мРЖ) с наличием гиперэкспрессии HER2/neu в 1-й линии является комбинация антиHER2-моноклонального антитела трастузумаба с фторпиримидинами и платисодержащим агентом. Согласно исследованию ToGA, добавление трастузумаба к цитостатикам привело к достоверному увеличению частоты объективного ответа (ЧОО) с 34 до 47%, медиана времени до прогрессирования увеличилась с 5,5 до 6,7 мес. (HR 0,71, 95% ДИ 0,59–0,81,  $p = 0,0002$ ), и впервые за долгое время медиана общей выживаемости (ОВ) – с 11,1 до 13,8 мес. (HR 0,74, 95% ДИ 0,6–0,91,  $p = 0,0046$ ) [7]. Однако после прогрессирования опухолевого процесса на первой линии антиHER2-терапии остальные таргетные препараты из данной группы не продемонстрировали своей эффективности [8–11]. Как комбинация паклитаксела с лапатинибом в рамках 2-й линии терапии распространенного HER2-позитивного РЖ в исследовании TuTAN, так и применение режима CAPOX в сочетании с лапатинибом в качестве 1-й линии лечения в исследовании TRIO-013/LOGIC не привело к статически достоверному улучшению ОВ [10, 11].

Определенные надежды были связаны с возможностью использования конъюгата «антитело – лекарственный препарат», которым является трастузумаб-эмантанзин (T-DM1). Механизм действия препарата обеспечивает

избирательную доставку цитотоксического агента к опухолевым клеткам-мишеням, что позволило добиться значимого увеличения ВБП и ОВ у предлеченных пациентов с метастатическим раком молочной железы (PMЖ) в исследовании EMILIA [12]. Однако применение T-DM1 у пациентов с HER2-позитивным раком желудка не увенчалось успехом, медианы общей (МОВ) и ВБП не различались между группами (МОВ составила 7,9 мес. в группе T-DM1 и 8,6 мес. в группе с таксансодержащим химиопрепаратом (ОР 1,15;  $p = 0,86$ ), БРВ – 2,7 мес. в группе T-DM1 по сравнению с 2,9 мес. соответственно) согласно исследованию GATSBY [8]. Подгрупповой анализ не позволил выделить какую-либо приоритетную когорту больных, включая подгруппы с HER2-neu 3+, для которой назначение T-DM1 оказалось бы эффективным.

Наиболее вероятной причиной неэффективности использования антиHER2-терапии во второй линии лекарственного лечения после прогрессирования на трастузумабе, а также остальных препаратов данной группы является гетерогенность экспрессии терапевтической мишени при РЖ, а также изменение или потеря гиперэкспрессии и/или амплификации HER2 при прогрессировании заболевания в связи с изменением молекулярного профиля опухоли [7, 9].

Трастузумаб дерукстека (T-DXd) является новым конъюгатом, состоящим из гуманизованного моноклонального антитела иммуноглобулина G1 к рецептору HER2/neu, ингибитора топоизомеразы I и расщепляемого линкера на основе тетрапептида, который связывает первые два компонента. Данный лекарственный препарат продемонстрировал эффективность как во второй, так и в более поздних линиях лечения PMЖ с гиперэкспрессией HER2neu, а также для подтипов с низкой экспрессией рецептора HER2 [13, 14]. Начав изучение конъюгата в отношении PMЖ, в последующем исследователи расширили спектр нозологий, для которых была апробирована эффективность этого лекарственного средства. В исследовании DESTINY-Gastric01 была продемонстрирована значимая

эффективность применения T-DXd у пациентов с метастатическим HER2-позитивным РЖ, которые получили не менее 2 предшествующих линий лечения [15]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 на две группы. В первой группе проводилась терапия трастузумабом дерукстеконом, во второй группе – химиотерапия по выбору врача (иринотекан или паклитаксел). Согласно результатам исследования ЧОО составила 51% в группе получавших трастузумаб дерукстеканом по сравнению с 14% в группе контроля ( $p < 0,001$ ) при медиане длительности ответа 11,3 и 3,9 мес., а также значимом улучшении ОВ, медиана которой составила 12,5 против 8,4 мес. соответственно.

Таким образом, в 2019 г. T-DXd был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для лечения пациентов с HER2-позитивным диссеминированным РЖ во второй и последующих линиях лечения.

Представленный клинический случай демонстрирует результат лечения пациента, получавшего терапию трастузумабом дерукстеконом в качестве четвертой линии терапии. Использованный вариант терапии привел к достижению частичного ответа и улучшению качества жизни больного при отсутствии значимых нежелательных явлений.

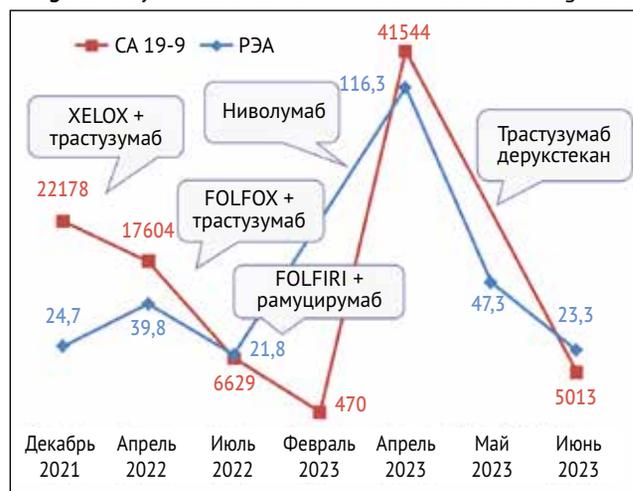
## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К. 57 лет в октябре 2021 г. отметил появление приступообразных болей в эпигастральной области, а также снижение массы тела на 5–7 кг в течение месяца. При обследовании по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен опухолевый инфильтрат на расстоянии 35 см от резцов, суживающий просвет на 1/2 с распространением на розетку кардии, субкардиальный отдел желудка. Произведена биопсия опухолевого образования. Морфологическое заключение: морфологическая картина соответствует тубулярной умеренно дифференцированной аденокарциноме. Пациенту 21.01.2022 г. с целью дообследования выполнена позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ), по данным которой обнаружено опухолевое образование в кардиальном отделе желудка с распространением на пищевод, а также метастатическое поражение парагастральных и парааортальных лимфатических узлов (л/у), метастатические очаги в печени. При первичном определении уровня опухолевых маркеров 24.12.2021 г.: CA 19-9 составил 22 178 ед/мл, раковоэмбриональный антиген (РЭА) – 24,7 нг/мл (рис. 1). Таким образом, установлен клинический диагноз: рак кардиального отдела желудка с переходом на абдоминальный отдел пищевода сT3N3bM1 (печень, лимфатические узлы), IV стадия.

27.01.2022 г. проведен 1-й курс ХТ по схеме XELOX. После получения результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования, где была обнаружена гиперэкспрессия HER2/neu (HER2/neu – 3+, PD-L1 SP263 (TPS) – 0%, MSS), к цитостатикам был добавлен таргетный препарат трастузумаб. С 17.02.2022 г. по 26.04.2022 г. проведено 3 курса ХТ по схеме XELOX в комбинации с трастузумабом. По данным контрольного обследования (ПЭТ-КТ) от 04.2022 г. отмечено

● **Рисунок 1.** Динамика опухолевых маркеров на различных схемах лекарственного лечения

● **Figure 1.** Dynamics of tumor markers in treatment regimens



уменьшение размеров очагов в печени и опухолевого образования в желудке. Опухолевый маркер CA 19-9 снизился до 17 604 ед/мл, а РЭА увеличился до 39,8 нг/мл.

25.05.2022 г. по месту жительства пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме левосторонней гемигепатэктомии, холецистостомии, атипичной резекции 5, 7, 8-го сегментов печени, трансиатальной субтотальной эзофагогастрэктомии, субтотальной проксимальной резекции желудка, лимфаденэктомии, эзофагостомии, концевой гастростомии.

По данным планового морфологического исследования послеоперационного материала установлена умеренно дифференцированная аденокарцинома кардиального отдела желудка со слабовыраженным регрессом опухоли, в краях резекции без опухолевого роста определяются метастазы в 21 из 38 регионарных л/у. Также отмечаются метастазы аденокарциномы в 5-м, 8-м сегментах печени.

По результату ИГХ резидуальной опухоли обнаружена гиперэкспрессия HER2/neu, PD-L1 SP263 (TPS) – 0%, MSS-статус. Пациенту продолжено проведение противоопухолевого лекарственного лечения, и с 04.07.2022 г. по 15.08.2022 г. проведено 4 курса ХТ по схеме «FOLFOX6 + трастузумаб». На фоне терапии в динамике отмечено снижение опухолевых маркеров: CA 19-9 до 6 629 Ед/мл, РЭА до 21,8 нг/мл.

Однако через 2 нед. после завершения химиотерапии при контрольной ПЭТ-КТ от 02.09.2022 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде продолженного роста первичной опухоли в стенках резецированного желудка до 10 x 14 мм  $SUV_{max} = 3,42$  и появления новых очагов в печени. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены метастатические очаги в 8-м сегменте печени до 47 мм, на границе 8-го и 1-го сегментов – до 50 мм, 6-го и 7-го сегментов – 31 мм.

С 13.09.2022 г. по 25.10.2022 г. проведено 4 курса второй линии лекарственного лечения по схеме «FOLFIRI + рамуцирумаб».

Проведенное инструментальное обследование (МРТ органов брюшной полости) 05.11.2022 г. определило

уменьшение размеров образований в печени: S8 с 45 до 37 мм, S7/8 с 48 до 29 мм, S6 с 30 до 20 мм, небольшое образование в S6 более не визуализируется.

С 28.11.2022 г. по 09.01.2023 г. проведено дополнительно 4 курса по прежней схеме, на фоне чего отмечено дальнейшее снижение опухолевого маркера СА 19-9 до 470 нг/мл к февралю 2023 г.

Тем не менее по завершении второй линии лекарственного лечения было зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения в размерах и уровня накопления радиофармацевтического препарата в образовании желудка, очагов в печени, а также появления очага в области лапаротомного рубца.

С 06.02.2023 г. по 06.03.2023 г. пациенту проведена третья линия лекарственного лечения с использованием иммунотерапевтического агента ниволумаба в дозе 240 мг каждые 2 нед. (3 введения).

При контроле биохимического анализа крови отмечено увеличение печеночных ферментов свыше 15 раз верхней границы нормы, что расценено как проявление аутоиммунного гепатита 3-й степени тяжести. По данным контрольного обследования зафиксировано бурное прогрессирование опухолевого процесса в виде увеличения количества и размеров очагов в печени, появления множественных увеличенных л/у в брюшной полости и малом тазу, а также очага в пупочной области размером до 34 мм и значимое ухудшение общего состояния пациента. На фоне терапии глюкокортикостероидами в дозе 2 мг/кг/сут отмечена нормализация показателей печеночных ферментов.

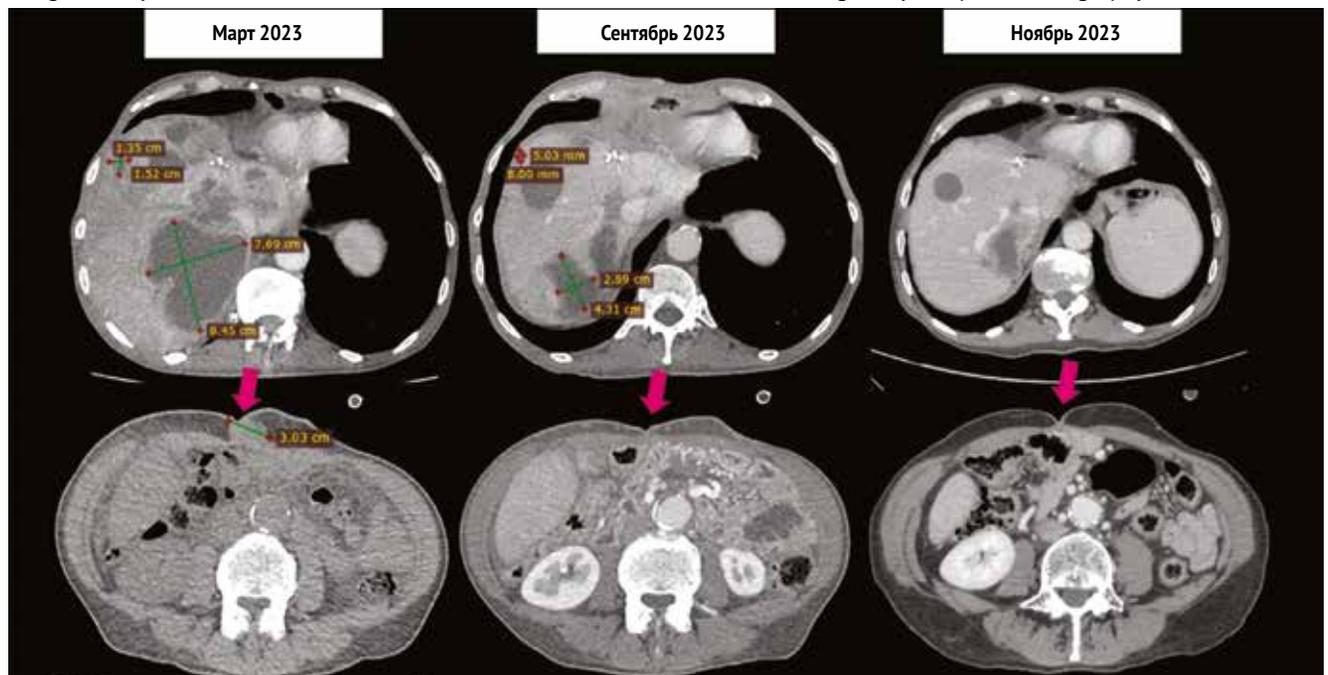
Таким образом, учитывая данные инструментально-го обследования, свидетельствующие о неэффективности иммунотерапии, и степень развившихся нежелательных явлений, которые не только требовали прекращения

терапии ниволумабом, но и предполагали невозможность продолжения данного лечения в последующем после купирования токсических реакций, было принято решение о смене режима лекарственного лечения. Принимая во внимание наличие у пациента гиперэкспрессии HER2neu и результаты проведенных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих эффективность трастузумаба дерукстекана во второй и последующих линиях терапии пациентов с метастатическим HER2-позитивным РЖ, онкологическим консилиумом сделано заключение о том, что единственно возможным вариантом лечения является попытка терапии данным препаратом.

С 24.03.2023 г. начата 4-я линия лекарственного лечения трастузумабом дерукстеканом. При контроле уровня опухолевых маркеров отмечено снижение РЭА до 47,3 нг/мл (до начала терапии Т-DXd 116,28 нг/мл), а через два месяца зафиксирована значительная положительная динамика по данным КТ: очаги в печени уменьшились, а метастатический очаг в пупочной области перестал визуализироваться (рис. 2). На фоне проводимой терапии отмечено улучшение общего состояния пациента и уменьшение болевого синдрома.

Пациенту продолжена терапия трастузумабом дерукстеканом с удовлетворительной переносимостью и стабилизацией достигнутого эффекта. Однако в сентябре 2023 г. в связи с развитием судорожного приступа с последующей потерей сознания пациенту выполнена МРТ головного мозга (ГМ), по данным которой в дорзальном отделе левой лобной доли парасагитально выявлено округлое опухолевое образование размерами до 30 x 23 мм с зоной перифокального отека протяженностью до 113 мм, деформирующее левый боковой желудочек. При этом экстракраниальные очаги продолжали уменьшаться в размерах (рис. 3).

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография динамики метастатических очагов в печени и очага в пупочной области  
 ● **Figure 2.** Dynamics of metastatic foci in the liver and a focus in the umbilical region by computed tomography



С 03.10.2023 г. по 05.10.2023 г. проведена лучевая терапия на аппарате «Кибернож» на область единичного очага в дорзальном отделе левой лобной доли со средней дозой 8 Гр, 3 фракции (GTV + 0 mm) до СОД 24 Гр.

Принимая во внимание нарастающую положительную динамику по экстракраниальным очагам, проведенное локальное лечение на солитарный очаг в ГМ, фактическое отсутствие резервов лекарственного лечения, пациенту было рекомендовано продолжение терапии по прежней схеме.

При контрольном обследовании в ноябре 2023 г. отмечено дальнейшее нарастание положительной динамики в виде уменьшения размеров опухолевых очагов в печени, а также исчезновения некоторых из них. Продолжено введение трастузумаба дерукстекана. Очередное обследование запланировано на январь 2024 г.

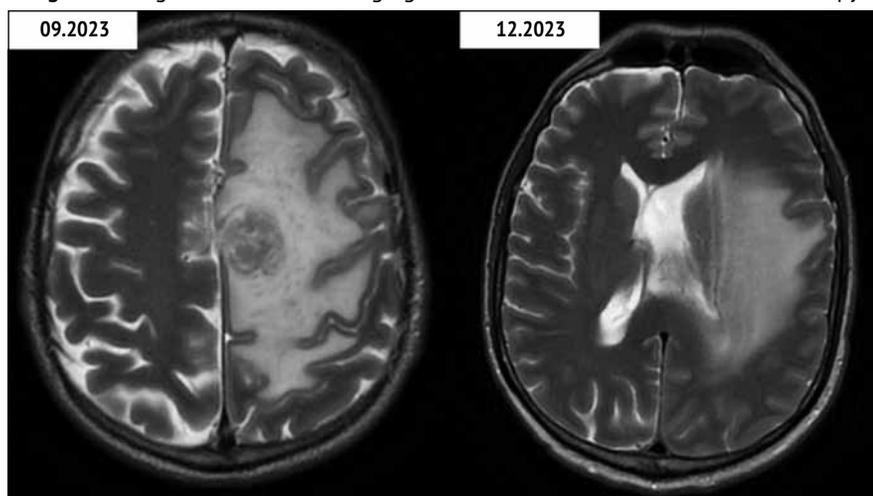
Однако 12 января 2024 г. наступила внезапная смерть пациента с большей долей вероятности в связи с тромбоэмболией легочной артерии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатический рак желудка имеет крайне неблагоприятный прогноз, что трансформируется в неудовлетворительные показатели выживаемости. По имеющимся статистическим данным, МОВ не достигает 1 года. Несомненно, идентификация новых мишеней и создание новых классов лекарственных препаратов позволяют существенно преодолеть данный рубеж [16]. Так, добавление трастузумаба в схему лечения при гиперэкспрессии рецептора или амплификации гена HER2-neu достоверно увеличивает ОВ. Однако при прогрессировании опухолевого процесса продолжение терапии трастузумабом во 2-й линии оказалось не более эффективным по сравнению с ХТ. Дальнейшие поиски привели к исследованию T-DXd – препарата класса «анти-тело – цитостатик» у пациентов с HER2-позитивным метастатическим РЖ в поздних линиях лечения. Более того, была продемонстрирована схожая эффективность данного лекарственного препарата вне зависимости от времени взятия биопсии – до начала трастузумаба, во время или после прогрессирования на таргетной терапии (ТТ). Как известно, потеря HER2-экспрессии после ТТ трастузумабом происходит в 30% случаев, однако в исследовании DESTINY-Gastric01 ребиопсия метастатических очагов не проводилась и исследовалась только первичная опухоль [17]. Также исследователями К. Shitara et al. было отмечено преимущество T-DXd независимо от количества копий ERBB2 в плазме крови при определении циркулирующих опухолевых дезоксирибонуклеиновых кислот [15].

● **Рисунок 3.** МРТ головного мозга до и после проведенной лучевой терапии

● **Figure 3.** Magnetic resonance imaging of brain before and after radiation therapy



● **Рисунок 4.** Характеристика течения заболевания

● **Figure 4.** Timeline of treatment and disease characteristics



В представленном клиническом случае было произведено повторное ИГХ-исследование послеоперационного материала после антиHER2-терапии и подтверждено сохранение положительного статуса HER2-neu. Однако следует отметить, что при развитии метастатического поражения головного мозга биопсия образования не выполнялась ввиду ослабленного общесоматического статуса пациента, а также риска развития осложнений. При этом пациент имел положительную динамику на терапии T-DXd по экстракраниальным очагам, которая сохранялась после локального лечения на единичный очаг в ГМ. Применение T-DXd в 4-й линии терапии обеспечило наибольшую продолжительность ответа, которая достигла 10 мес. (рис. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует эффективность применения трастузумаба дерукстекана у пациента, ранее получившего три линии лекарственного лечения с коротким безрецидивным интервалом на каждой из схем, включая ТТ трастузумабом и иммунотерапию ниволумабом.

Поступила / Received 05.04.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 27.04.2024  
Принята в печать / Accepted 04.06.2024

## Список литературы / References

- Каприн АД (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. Режим доступа: [https://oms66.ru/upload/iblock/52d/6u9u0a6ajmjoofxfl8m738lck2qz0g7lza/zno\\_2022.pdf](https://oms66.ru/upload/iblock/52d/6u9u0a6ajmjoofxfl8m738lck2qz0g7lza/zno_2022.pdf).
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, Van De Vijver M, Kim W et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008;52:797–805. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03028.x>.
- Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, Abe Y, Agatsuma T. The Latest Research and Development into the Antibody-Drug Conjugate, [fam-] Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), for HER2 Cancer THERapy. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67:173–185. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744>.
- Gao X, Zhao L, Zhang N, Han W, Liu K, Yan J et al. Impact of HER2 on prognosis and benefit from adjuvant chemotHERapy in stage II/III gastric cancer patients: a multicenter observational study. *Int J Surg Lond Engl*. 2023;109:1330–1341. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000370>.
- Motoshima S, Yonemoto K, Kamei H, Morita M, Yamaguchi R. Prognostic implications of HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Oncotarget*. 2018;9(10):9262–9272. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24265>.
- Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al. Trastuzumab in combination with chemotHERapy versus chemotHERapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;376:687–697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
- Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GASTBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640–653. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30111-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30111-0).
- Taberero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotHERapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1372–1384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30481-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9).
- Sato T, Xu R-H, Chung HC, Sun G-P, Doi T, Xu J-M et al. Lapatinib Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Alone in the Second-Line Treatment of HER2-Amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Populations: TyTAN – A Randomized, Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039–2049. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6136>.
- Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC-A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:443–451. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6598>.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>.
- Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.
- Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju Y et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10371):105–117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5).
- Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu M-H, Sakai D et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419–2430. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>.
- Le DT, Ott PA, Korytowsky B, Le H, Le TK, Zhang Y et al. Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Across Lines of THERapy in Patients With Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(1):32–38.e3. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.001>.
- Seo S, Ryu M-H, Park YS, Ahn JY, Park Y, Park SR et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotHERapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTRIC cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer*. 2019;22(3):527–535. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0891-1>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Корниетская, А.А. Феденко  
 Написание текста – А.Л. Корниетская, Л.В. Болотина  
 Сбор и обработка материала – С.Ф. Евдокимова  
 Редактирование – Л.В. Болотина  
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Феденко

## Contribution of authors:

Concept of the article – Anna L. Kornietskaya, Alexander A. Fedenko  
 Text development – Anna L. Kornietskaya, Larisa V. Bolotina  
 Collection and processing of material – Sevindh F. Evdokimova  
 Editing – Larisa V. Bolotina  
 Approval of the final version of the article – Alexander A. Fedenko

**Согласие пациента на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing the data.

## Информация об авторах:

**Корниетская Анна Леонидовна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2651-7158; [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Евдокимова Сэвиндж Физулиевна**, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2449-5866; [evdokimova.sevindh@gmail.com](mailto:evdokimova.sevindh@gmail.com)

**Болотина Лариса Владимировна**, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2787-5414; [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Феденко Александр Александрович**, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 9847-7668; [fedenko@eesg.ru](mailto:fedenko@eesg.ru)

## Information about the authors:

**Anna L. Kornietskaya**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; [kornietskaya@mail.ru](mailto:kornietskaya@mail.ru)

**Sevindh F. Evdokimova**, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; [evdokimova.sevindh@gmail.com](mailto:evdokimova.sevindh@gmail.com)

**Larisa V. Bolotina**, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; [lbolotina@yandex.ru](mailto:lbolotina@yandex.ru)

**Alexander A. Fedenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; [fedenko@eesg.ru](mailto:fedenko@eesg.ru)

## Рак легкого, ассоциированный с активирующей мутацией в 14-м экзоне гена *MET*

**В.А. Кузьмина**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0181-2919>, [emerallld@yandex.ru](mailto:emerallld@yandex.ru)

**Е.В. Реутова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, [ereutova@rambler.ru](mailto:ereutova@rambler.ru)

**К.К. Лактионов**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, [lkoskos@mail.ru](mailto:lkoskos@mail.ru)

**М.С. Ардзинба**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, [merabii@mail.ru](mailto:merabii@mail.ru)

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

### Резюме

В последние годы продолжается активный поиск и разработка новых терапевтических мишеней в отношении прогностически неблагоприятной группы пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Исследования показали, что возникновение рака легкого может быть связано с первичной мутацией драйверных генов, таких как *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *KRAS*, *RET*, *MET*, *HER2*, *NTRK1/2/3* и т.д., в норме отвечающих за физиологические процессы роста, пролиферации, дифференцировки. Открытие таргетных препаратов с высокой активностью в отношении некоторых мутаций привело к изменению парадигмы терапевтических подходов и улучшению прогноза у тщательно отобранной категории больных. Наличие активирующей мутации предопределяет клинико-морфологический портрет пациента. Одна из таких мутаций – мутация *MET* с пропуском 14-го экзона (*METex14 skipping mutation*), выявляется, как правило, у пациентов старшей возрастной группы с диссеминированным опухолевым процессом, более агрессивным течением болезни и неудовлетворительным прогнозом при применении только стандартной химиотерапии. Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного контроля над заболеванием при сохранении удовлетворительного качества жизни у пожилой пациентки с НМРЛ, ассоциированным с мутацией *METex14*, а также подчеркивает важную роль и ценность метода секвенирования следующего поколения для персонализации терапии и получения новых сведений о потенциальных мишенях и эффективных молекул к ним в будущем.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, мутация *METex14*, таргетная терапия, капматиниб, GEOMETRY mono-1

**Для цитирования:** Кузьмина ВА, Реутова ЕВ, Лактионов КК, Ардзинба МС. Рак легкого, ассоциированный с активирующей мутацией в 14-м экзоне гена *MET*. *Медицинский совет*. 2024;18(10):153–160. <https://doi.org/10.21518/ms2024-244>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Lung cancer associated with an activating mutation in the 14<sup>th</sup> exon of the *MET* gene

**Valeriya A. Kuzmina**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-0181-2919>, [emerallld@yandex.ru](mailto:emerallld@yandex.ru)

**Elena V. Reutova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, [ereutova@rambler.ru](mailto:ereutova@rambler.ru)

**Konstantin K. Laktionov**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, [lkoskos@mail.ru](mailto:lkoskos@mail.ru)

**Merab A. Ardzinba**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, [merabii@mail.ru](mailto:merabii@mail.ru)

<sup>1</sup> Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

### Abstract

In recent years, the active search and development of new therapeutic agents for a prognostically unfavourable group of patients with disseminated non-small cell lung cancer (NSCLC) has continued. Studies show that the occurrence of lung cancer can be associated with mutations of driver genes such as *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *KRAS*, *RET*, *MET*, *HER2*, *NTRK1/2/3*, etc., in the normal processes of growth, proliferation, differentiation. The discovery of targeting drugs with high activity against certain mutations has led to a paradigm opening of therapeutic approaches and continued prognosis in serious disease. The presence of activating mutations predetermines the clinical and morphological profile of the patient. One of the random mutations – *MET* mutation with exon 14 skipping (*METex14*) is observed, as a rule, in patients of older age group, with disseminated tumour process, more aggressive course of the disease and poor prognosis with chemotherapy alone. This case provides an opportunity for long-term disease control while maintaining satisfactory quality of life in an elderly patient with NSCLC associated with *METex14* mutations, as well as providing a major role and method for obtaining next-generation value for personalisation of therapy and new insights into the scientific targets and the future use of molecules to them.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, *METex14* mutation, targeted therapy, capmatinib, GEOMETRY mono-1

**For citation:** Kuzmina VA, Reutova EV, Laktionov KK, Ardzinba MA. Lung cancer associated with an activating mutation in the 14<sup>th</sup> exon of the *MET* gene. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):153–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-244>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Ген *MET* (mesenchymal-epithelial transition factor), расположенный на хромосоме 7q31, кодирует тирозинкиназный рецептор, лигандом которого является фактор роста гепатоцитов (HGF/SF) [1, 2]. Связывание с рецептором вызывает в клетке сложный каскад сигналов, затрагивающих пути MAPK, PI3K, STAT, NF-κB, ведущих в конечном счете к митогенным и локомоторным эффектам, к таким как изменение морфологии клеток, ремоделирование межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, инициация эпителиально-мезенхимального перехода [3–5]. Трансформация эпителия в мигрирующие фибробластоподобные клетки наблюдается на определенных стадиях эмбриогенеза и процессах регенерации (например, при заживлении ран), однако такая конверсия играет драматическую роль в канцерогенезе, обуславливая активную возможность клетки к инвазии и метастазированию, что в совокупности определяет клинически агрессивное течение заболевания и неблагоприятный прогноз, а в ряде ситуаций отражает приобретенную резистентность к противоопухолевым препаратам [6, 7].

Нарушение регуляции пути *MET* происходит посредством различных механизмов, которые включают в себя гиперэкспрессию тирозинкиназного рецептора *MET* и/или его лиганда (HGF), генетические альтерации гена (мутации, амплификация, транслокация или нарушение регуляции транскрипции), а также нарушение деградации *MET* [8]. Данные доклинических и клинических исследований позволяют утверждать, что в случае немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) активация *MET* может служить как первичным онкогенным фактором, так и вторичным фактором приобретенной резистентности к таргетной терапии у EGFR и ALK-позитивных пациентов [9, 10]. Так, амплификация гена *MET*, встречающаяся *de novo* в 2–4% НМРЛ, обуславливает приобретенную резистентность к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) EGFR в 20% случаев за счет активного фосфорилирования рецептора активации PI3K/AKT – нижележащего сигнального пути [11]. К другим онкогенным драйверным событиям можно отнести гиперэкспрессию рецептора *MET* (23%), а также представляющую наибольший интерес в рамках описанного клинического случая утрату 14-го экзона *MET* (*METex14* skipping mutation), встречающуюся в 3–5% НМРЛ, преимущественно при аденокарциноме (3–4%), в большей степени при саркоматоидной карциноме (13%) и в 1–2% случаев других гистологических подтипов [12, 13].

Пациенты с мутацией *METex14*, как правило, более старшего возраста (65–76 лет), чаще женщины, преимущественно некурящие. Медиана возраста установления диагноза значительно выше, чем у пациентов с другими драйверными мутациями (*EGFR*, *KRAS* или *ALK*) [12].

Так, при ретроспективном анализе терапии 148 пациентов с НМРЛ, ассоциированного *METex14* мутацией, медиана возраста составила 72 года, 57% были женщинами и 39% никогда не курили. На момент первоначального диагноза у 36% пациентов была I стадия заболевания, 12% – II стадия, 22% – III стадия и 30% – IV стадия. У 71 пациента с исходно диссеминированным заболеванием или системным прогрессированием наиболее распространенными мишенями метастазирования стали лимфатические узлы (67%), легкие (53%), плевра/перикард (51%), кости (49%) и головной мозг (37%). Среди них в группе пациентов, никогда не получавших специализированную терапию в отношении *MET*, медиана выживаемости составила 8,1 мес., при этом наблюдалась тенденция к ухудшению выживаемости при наличии конкурентной амплификации *MET* (23% случаев) по сравнению с НМРЛ без амплификации *MET* (5,2 мес. против 10,5 мес.,  $p = 0,06$ ). В то же время среди пациентов, получивших терапию как минимум одним MET-ИТК на том или ином этапе лечения, медиана общей выживаемости составила 24,6 мес. [14].

Представленные в настоящее время ингибиторы *MET* можно разделить на 2 основных функциональных класса, исходя из механизма связывания. Более селективные ингибиторы 1-го типа конкурентно связываются с АТФ-связывающим карманом активной киназы *MET* и в зависимости от необходимости взаимодействия с остатком G1163, подразделяющийся на подтип 1a (кризотиниб, уязвимый в отношении мутаций в этой области) и 1b (капматиниб, тепотиниб, саволотиниб). Ингибиторы 2-го типа связывают АТФ-карман в неактивном состоянии, к ним относят кабозантиниб, меристиниб, глесатиниб и т.д. [15, 16].

Первым препаратом, продемонстрировавшим клиническую эффективность у пациентов с НМРЛ, несущих мутации пропуска *METex14*, был кризотиниб. В исследовании PROFILE 1001 изучалось применение кризотиниба у пациентов с различными генетическими изменениями в опухолевой ткани (ALK, ROS1, с-Met) как ранее предлеченных, так и у никогда не получавших специального противоопухолевого лечения. При анализе данных 65 пациентов с мутацией пропуска *METex14* частота объективных ответов (ЧОО) составила 32% (95% ДИ 10–45) при медиане продолжительности ответа 9,1 мес. (95% ДИ 6,4–12,7) и медиане ВПБ 7,3 мес. (95% ДИ 5,4–9,1) [17]. На основании первых результатов этого исследования в 2018 г. FDA одобрило применение кризотиниба у предлеченных пациентов с метастатическим НМРЛ, ассоциированным с *METex14*. Однако в последующих проспективных исследованиях препарат продемонстрировал неоднозначные результаты. Так, в исследовании II фазы METROS ЧОО в когорте пациентов с амплификацией и пропуском 14-го экзона *MET* составила 27%, медиана времени без прогрессирования (ВБП) – 4,4 мес. (95% ДИ 3,0–5,8), а общая