

# 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>, [emeralld@yandex.ru](mailto:emeralld@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>, [emeralld@yandex.ru](mailto:emeralld@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, NFκ-B, 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 МЕТ-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, c-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

выживаемость (ОВ) – 5,4 мес. (95% ДИ 4,2–6,5) [18]. Приведенные выше данные и результаты недавнего мета-анализа демонстрируют ограниченную клиническую пользу препарата и предполагают его применение в строго ограниченных ситуациях [19]. В настоящее время кризотиниб одобрен FDA и EMA для лечения пациентов с ALK- и ROS1-положительным НМРЛ.

В поисках более эффективного лечения для данной группы пациентов активно исследовалась новая молекула MET-ингибитора 1b подтипа капматиниб, обладавшая согласно преклиническим данным высокой селективностью / сродством в отношении с-мет киназы [20].

Клиническая польза и безопасность капматиниба были впервые продемонстрированы в проспективном нерандомизированном открытом многокогортном исследовании II фазы GEOMETRY mono-1 [21], включавшем пациентов с IIIB или IV степенью НМРЛ с нарушением регуляции *MET*, не имеющих альтераций в генах *EGFR* и *ALK*. Всего было включено 364 пациента, которые были разделены на когорты в зависимости от анамнеза предыдущего лекарственного лечения и типа генетического нарушения *MET* (основные характеристики когорт и число участников отражены в *табл. 1*): 5 когорт для оценки эффективности на основе заранее определенных статистических гипотез и 2 расширенные когорты, 6 и 7 были добавлены для получения подтверждающих клинических данных. Выявление генетических изменений *MET* при включении в исследование производилось на основании ПЦР с обратной транскрипцией, в отношении *METex14*, и методом FISH, в отношении *MET*-амплификации. В дальнейшем этот же морфологический материал был изучен ретроспективно с помощью NGS платформы FoundationOne CDx, показав 99%-ную степень соответствия результатов с анализом метода ПЦР при поиске альтераций *METex14* (у 1 пациента

была выявлена неканоничная мутация, приведшая к пропуску 14-го экзона).

В заранее определенных когортах (1–5) у 97 пациентов выявлена мутация *MET14ex*, у 210 – амплификация *MET*. Стоит отметить, что средний возраст пациентов с *MET14ex* НМРЛ составил 71 год, в то время как средний возраст пациентов с амплификацией *MET* находился в диапазоне 60–70 лет. Пациенты с мутацией пропуска экзона 14 *MET* чаще были женщинами и никогда не курили.

Среди пациентов с мутациями *MET14ex* 400 наблюдалась у 41% из 69 предлеченных пациентов (95% ДИ 29–53) и у 68% из 28 ранее не получавших лечения (95% ДИ 48–84). Медиана продолжительности ответа составила 9,7 мес. (95% ДИ 5,6–13,0) и 12,6 мес. (95% ДИ 5,6–н/д) соответственно. Ответ на терапию капматинибом достигался достаточно быстро, при этом у большинства пациентов (82% предлеченных и 68% нелеченых) наблюдался ответ при первой оценке опухоли после начала терапии *MET*-ИТК. Медиана ВБП составила 5,4 мес. (95% ДИ 4,2–7,0) у предлеченных и 12,4 мес. (95% ДИ 8,2–н/д) у нелеченых больных. Стоит отметить, что у 12 из 13 пациентов с метастатическим поражением ЦНС и наличием мутации *MET14ex* был достигнут интракраниальный контроль.

Длительность терапии капматинибом в когортах варьировала от 6,6 до 48,2 нед. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ), развившимися как минимум у 10% больных, были периферические отеки (51% любой степени, 9% 3–4 степени), тошнота (45 и 2%), рвота (28 и 2%) и повышение уровня креатинина в крови (24% и не зарегистрированы). Частота НЯ 3–4-й степени зарегистрирована у 67% пациентов. Серьезные НЯ зарегистрированы у 48 пациентов (13%), реже в 1b, 2 и 3 когортах, в которых длительность приема капматиниба была меньше. Меньшая частота НЯ со стороны ЖКТ

● **Таблица 1.** Когорты пациентов в исследовании GEOMETRY mono-1

● **Table 1.** Patient cohorts used in the GEOMETRY mono-1 study

| Когорты                                      |                                   | Анамнез предшествующей терапии | Генетический тип альтерации                                                                       | Количество пациентов (всего 364) | Режим приема препарата |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Когорты на основании статистической гипотезы |                                   |                                |                                                                                                   |                                  |                        |
| 1                                            | 1a                                | 1-я или 2-я линии терапии      | <i>MET</i> -амплификация >10 копий                                                                | 69                               | Строго натошак         |
|                                              | 1b                                |                                | <i>MET</i> -амплификация 6–9 копий<br><i>MET</i> -амплификация 4–5 копий                          | 42                               |                        |
| 2                                            |                                   |                                | 54                                                                                                |                                  |                        |
| 3                                            | <i>MET</i> -амплификация <4 копий |                                | 30                                                                                                |                                  |                        |
| 4                                            | Мутация <i>MET14ex</i>            |                                | 69                                                                                                |                                  |                        |
| 5                                            | 5a                                | Не проводилась                 | <i>MET</i> -амплификация >10 копий                                                                | 15                               |                        |
|                                              | 5b                                |                                | Мутация <i>MET14ex</i>                                                                            | 28                               |                        |
| Расширенные когорты                          |                                   |                                |                                                                                                   |                                  |                        |
| 6                                            | 1-я линия терапии                 |                                | <i>MET</i> -амплификация >10 копий или<br>Мутация <i>MET14ex</i> + любая <i>MET</i> -амплификация | 34                               | Без ограничений        |
| 7                                            | Не проводилась                    |                                | Мутация <i>MET14ex</i>                                                                            | 63                               |                        |

Примечание. В группах пациентов с *METex14* допускалась одновременная амплификация *MET*, в то время как в когортах пациентов с амплификацией *MET* не допускалась ко-мутация *MET14ex*.

наблюдалась в 6 и 7 когортах, в которых препарат принимался вне зависимости от приема пищи. Редукция доз препаратов потребовалась 83 пациентам (23%). Отмена терапии в связи с НЯ была необходима 39 пациентам (11%).

Многообещающие результаты исследования GEOMETRY топо-1, удовлетворительный профиль безопасности препарата привели к ускоренному приоритетному одобрению капматиниба при распространенном НМРЛ с мутацией *MET14ex* (FDA/EMA), а также диагностический тест системы Foundation One CDx как сопутствующей диагностической системы для выявления мутаций *METex14* у пациентов с НМРЛ, потенциально рассматриваемых для терапии капматинибом.

Представленный клинический случай посвящен практическому применению капматиниба, нового селективного тирозинкиназного ингибитора *MET* с удовлетворительным профилем безопасности, у некурящей пожилой пациентки с аденокарциномой легкого, ассоциированной с мутацией потери 14-го экзона (*METex14*).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Б. 1938 г.р. без вредных привычек, с наличием сопутствующей кардиальной патологии в виде гипертонической болезни с контролируемой степенью АГ, III степени, риск ССО 3, ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ, I степени, 1–2 ФК по NYHA.

В мае 2014 г. при плановом флюорографическом исследовании было выявлено новообразование левого легкого. При комплексном обследовании установлен диагноз: «периферический рак верхней доли левого легкого. cT1N0M0, IA ст.». По данным иммуноцитохимического исследования (ИЦХ) верифицирована TTF1-позитивная аденокарцинома легкого.

Учитывая общее состояние пациентки, распространенность опухолевого процесса, морфологический тип опухоли, было рекомендовано выполнение хирургического вмешательства с последующим обсуждением тактики лечения по результатам исследования операционного материала. 02.06.2014 выполнена верхняя лобэктомия слева с систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией. По данным морфологического исследования: в ткани левого легкого узел с макроскопическими размерами 2,0×1,5×1,5 см, представленной инвазивной карциномой стелющегося типа высокой степени дифференцировки. Выявлены метастазы в 2 из 3 лимфоузлов парасубаортальной группы. Край резекции R0, инвазия в плевру отсутствует – PL0. Таким образом, после изучения операционного материала произведено рестадирование заболевания и окончательный диагноз сформулирован как «периферический рак верхней доли левого легкого с метастазами в лимфоузлы средостения, pT1N2M0, IIIA ст.». При дальнейшем генетическом исследовании опухолевого материала в августе 2014 г. не выявлено активирующих мутаций в гене *EGFR* (ПЦР ex18, 19 и 21), не обнаружена реаранжировка 2-й хромосомы в гене *ALK* (FISH).

На основании полученных данных согласно решению консилиума с 15.08.2014 по 17.10.2014 проведено 4 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин, с удовлетворительной переносимостью лечения. По окончании терапии по данным контрольного обследования отсутствовали признаки прогрессирования заболевания, а также были получены результаты дополнительного молекулярно-генетического исследования (МГИ, методом аллель-специфичной гибридизации, биочипов и секвенирования), свидетельствовавшие об отсутствии соматических точковых мутаций («hot points») в генах *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, *PIK3CA*. По данным ИГХ транслокация ROS-1 не выявлена, PD-L1 0%. Пациентке были даны рекомендации о диспансерном наблюдении.

В ноябре 2019 г. отмечено ухудшение состояния в виде появления осиплости голоса, одышки при умеренно выраженной нагрузке, рентгенологически выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения очага в парамедиастинальных отделах левого легкого. ВБП составило 65 мес. (5 лет и 5 мес.)

Проведен мультидисциплинарный консилиум, учитывая анамнез заболевания, морфологический подтип опухоли (TTF1-позитивная аденокарцинома), результаты молекулярно-генетических исследований, общее состояние и возраст пациента (ECOG 1), а также наличие сопутствующих кардиальных заболеваний, принято решение о проведении 1-й линии лекарственной терапии по схеме: пеметрексед + карбоплатин. С 22.01.2020 по 25.03.2020 проведено 4 курса 1-й линии лекарственной терапии по вышеуказанной схеме, лечение переносила с выраженной астенией. По данным ПЭТ-КТ 18-ФДГ с к/у 20.04.2020 – стабилизация опухолевого процесса. Учитывая анамнез и локальный характер прогрессирования заболевания, достижение стабилизации по результатам контрольного обследования, отказ пациента от проведения поддерживающей терапии, решением консилиума рекомендовано проведение курса стереотаксической лучевой терапии (СЛТ).

С 13.05.2020 по 20.05.2020 проведен курс СЛТ на область метастаза в парамедиастинальных отделах левого легкого, РД 7Гр, 6 фракций, СД 42Гр, без осложнений. По данным КТ ОГК, ОБП с к/у 03.06.2020 – стабилизация опухолевого процесса, данных за прогрессирование заболевания нет. Проведен мультидисциплинарный консилиум, учитывая объем проведенного лечения, было рекомендовано проведение поддерживающей иммунотерапии (ИТ) дурвалумабом 1 раз в 28 дней.

С 16.06.2020 проводилась иммунотерапия (ИТ) по вышеуказанной схеме с сохраняющимся достигнутым эффектом вплоть до 08.04.2021, когда по данным ПЭТ-КТ 18-ФДГ с к/у выявлено значимое увеличение и накопление радиофармпрепарата в единичных надключичных и паравазальных лимфатических узлах слева. Таким образом, ВБП при проведении последовательной химиолучевой терапии с последующим проведением 11 курсов поддерживающей ИТ составило 11 мес. Решением мультидисциплинарной команды было принято решение о прекращении терапии дурвалумабом, рекомендовано

проведение курса лучевой терапии (ЛТ) на вышеописанную область лимфоузлов, РД 4Гр, 10 фракций, СД 40Гр (олигопрогрессирование, возраст, ограниченность лекарственных опций, FRAILITY). Запланированное лечение выполнено в полном объеме с 24.05.2021 по 04.06.2021 без осложнений, пациенту были даны рекомендации о динамическом наблюдении.

При очередном контрольном обследовании по данным КТ ОГК, ОБП с к/у 18.10.2022 установлено системное прогрессирование заболевания в виде появления опухолевых очагов в легких, внутригрудных и шейно-надключичных лимфоузлах слева, клинически сопровождающееся усилением одышки, появлением малопродуктивного кашля, общей слабости. ВБП при проведении СЛТ составило 17 мес. Учитывая объем, сроки и результаты ранее проведенного лечения, общее состояние (ECOG 1–2), обусловленное как наличием основного заболевания, так и сопутствующей патологии, и возраст пациента (83 года), гистологический подтип опухоли, отсутствие анамнестических данных о курении, было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования методом NGS, начало проведения 2-й линии моноиммунотерапии ниволумабом с дальнейшим обсуждением тактики лечения по результатам МГИ.

С 25.10.2022 по 11.01.2023 проведено 6 циклов ИТ ниволумабом 1 раз в 14 дней. При проведении первого контрольного обследования зарегистрирована отрицательная динамика в рамках стабилизации, терапия продолжена. В процессе лечения получены результаты NGS, выявлены альтерации в гене *MET*: участок сплайсинга 14-го экзона (*METex14*, 3028 + 2T>A), амплификация. На основании полученных данных принято решение о прекращении ИТ ниволумабом, даны рекомендации о проведении таргетной терапии по схеме: капматиниб 400 мг внутрь 2 р/сут ежедневно.

С января 2023 г. по настоящее время в процессе терапии капматинибом с проведением плановых контрольных обследований, лечение переносит с астенией 1-й степени, периферическими отеками 2-й степени, клинически

● **Рисунок 1.** КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 23.01.2023 до начала таргетной терапии

● **Figure 1.** I.V. contrast-enhanced chest CT scan dated January 23, 2023 before initiation of targeted therapy



отмечает улучшение общего состояния, рентгенологически достигнут частичный ответ (рис. 1 и 2). В связи с появлением периферических отеков (декомпенсация со стороны сердечно-сосудистой системы исключена), была произведена редукция доз на 1-й уровень, препарат назначен в дозе 300 мг 2 раза в сут. ежедневно, проводилась симптоматическая противоотечная (диуретическая) терапия с клиническим эффектом. В настоящее время по данным актуально контрольного обследования в декабре 2023 г., достигнутый противоопухолевый эффект сохраняется. Общее самочувствие пациентки удовлетворительное, серьезных жалоб, связанных с проведением терапии, нет. Длительность таргетной терапии к настоящему времени составляет 14 мес.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные реальной клинической практики подтвердили высокую эффективность и удовлетворительную безопасность капматиниба, показав сопоставимые результаты с регистрационным исследованием. Более того, результаты ретроспективного анализа исследовательского института Сары Кэннон продемонстрировали, что преимущества терапии ингибиторами *MET* не ограничиваются вновь диагностированным НМРЛ *METex14*, пациенты с данной мутацией отвечают на терапию ингибиторами *MET* даже после получения стандартной терапии (например, ХТ, ИТ или ЛТ) [22], как и в описанном нами клиническом наблюдении, несмотря на анамнез предыдущего лечения при получении информации о наличии мутации и переходе на соответствующую таргетную терапию был достигнут эффективный контроль над заболеванием.

Применение иммуноонкологических препаратов у нашей пациентки оказалось неэффективным. В настоящее время накоплено достаточное количество данных, подтверждающих, что наличие активирующей мутации потенциально может быть предиктором неэффективности

● **Рисунок 2.** Частичный ответ по данным КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 21.08.2023 на фоне применения капматиниба

● **Figure 2.** Partial response according to findings of I.V. contrast-enhanced chest CT scan dated August 21, 2023 during capmatinib therapy



применения ИТ при метастатическом НМРЛ даже у пациентов с высокими уровнями экспрессии PD-L1, что нашло свое отражение в рекомендациях NCCN. Несколько исследований было посвящено изучению использования ИТ у пациентов с НМРЛ *METex14*. Остановимся на некоторых из них. В исследовании J.K. Sabari et al. 2017 г. при изучении уровня PD-L1 у 41 пациента с НМРЛ, ассоциированного с *METex14*, экспрессия PD-L1  $\geq 50\%$  определена у 44% (18/41, 95% ДИ 30–59%), PD-L1 1–49% у 17% (7/41, 95% ДИ 8–32%) и PD-L1  $< 1\%$  у 39% больных (16/41, 95% ДИ 26–54%). Из них ИТ получили 15 человек: ниволумаб – 5, пембролизумаб – 3, атезолизумаб – 2, дурвалумаб – 1 и ипилимумаб + ниволумаб – 4. Общий ответ на иммунотерапию составил 13% (2/15, 95% ДИ 3–39%). ЧОО составила 33% у пациентов с опухолями PD-L1  $\geq 50\%$  (1/3; 95% ДИ 6–80%) и 20% у пациентов с опухолями PD-L1 0% (1/5, 95% ДИ 2–64%). Продолжительность терапии варьировала от 2 нед. до 9,6 мес. [23]. При дальнейшем изучении этой популяции в более широком исследовании J.K. Sabari et al. 2018 г. среди 111 пациентов с НМРЛ, ассоциированного с *METex14*, экспрессия PD-L1 0% выявлена у 37%, 1–49% у 22% и  $\geq 50\%$  у 41% больных. У пациентов, поддающихся оценке ответа ( $n = 24$ , табл. 2), ЧОО составила 17% (95% ДИ 6–36%), экспрессия PD-L1  $\geq 50\%$  и высокий уровень опухолевой мутационной нагрузки (ТМВ) не имели корреляцию с объективными ответами, медиана ВБП составила 1,9 мес. (95% ДИ 1,7–2,7). Исследователи приходят к выводу, что несмотря на частую экспрессию PD-L1, ЧОО при применении ИТ остается достаточно низкой, а медиана ВБП короткой [24]. Открытым остается вопрос о роли применения комбинированных схем лечения с включением иммуноонкологических препаратов, требующий дальнейшего изучения.

Эффективный контроль над болезнью при использовании молекулярно-направленной терапии диссеминированных форм НМРЛ создает предпосылки к ее изучению на более ранних стадиях заболевания. И нам уже доступны некоторые положительные результаты исследований. Наиболее ярким примером в рамках периоперационного подхода является рандомизированное исследование 3-й фазы ADAURA, в котором оценивались результаты проведения адъювантной терапии ИТК-EGFR 3-го поколения

● **Таблица 2.** Распределение пациентов в исследовании J.K. Sabari et al., получивших в анамнезе иммунотерапию [23]

● **Table 2.** Distribution of patients, who were previously treated with immune therapy, in the J.K. Sabari et al. study [23]

| Вид ИТ / линия лечения | 1-я | 2-я | 3-я | Всего       |
|------------------------|-----|-----|-----|-------------|
| Пембролизумаб          | 6   | 2   | 1   | 9           |
| Ниволумаб              | 0   | 4   | 6   | 10          |
| Атезолизумаб           | 1   | 0   | 0   | 1           |
| Дурвалумаб             | 2   | 0   | 0   | 2           |
| Ипилимумаб + Ниволумаб | 2   | 0   | 0   | 2           |
| Всего                  | 11  | 6   | 7   | 24 пациента |

осимертинибом в течение 3 лет по сравнению с плацебо (1:1) у пациентов, получивших радикальное оперативное лечение по поводу EGFRmut+ (Ex19del/L858R) НМРЛ IB–IIIA стадии. Первичной конечной точкой выбрано ВБП для пациентов II–IIIA стадии, вторичной конечной точкой исследования являлось ВБП для всей исследуемой популяции и ОВ. По обновленным данным 2023 г. 5-летняя ОВ для всей популяции составила 88% в группе осимертиниба и 78% в группе наблюдения HR 0,49 (0,34–0,70;  $p < 0,0001$ ), медиана ВБП составила 65,8 мес. в группе осимертиниба и 28,1 мес. в группе наблюдения HR 0,27 (0,21; 0,34) [25, 26]. Однако учитывая, что часть пациентов из группы стандартной терапии впоследствии при прогрессировании заболевания получили исследуемый препарат, а полноценные данные о результатах лечения данной подгруппы еще не доступны, вопрос остается открытым и дискуссионным, какую подгруппу мы лечим и профилируем рецидив заболевания, а кому продлеваем ВБП. Требуется дальнейшее наблюдение и обновление результатов исследования. Исследование ALINA также посвящено адъювантному применению таргетной терапии у пациентов с НМРЛ, ассоциированного с транслокацией ALK IB–IIIA стадии, по сравнению со стандартной адъювантной платиносодержащей химиотерапией, при медиане наблюдения 27,8–27,9 мес., количество пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадии без признаков прогрессирования заболевания к 2-му году наблюдения составляет 93,6% в группе приема алектиниба и 63,7% в группе ХТ HR 0,24 (95% ДИ 0,13–0,43;  $p < 0,001$ ). Это послужило поводом для одобрения алектиниба FDA в качестве адъювантной терапии 18 апреля 2024 года [27]. Эффективность капматиниба в качестве периоперационного подхода в настоящее время изучается в рамках исследования 2-й фазы GEOMETRY-N [28], сбор данных еще не окончен.

Молекулярно-направленная терапия изучается также в контексте местно-распространенного неоперабельного НМРЛ, в настоящее время проводится двойное слепое плацебоконтролируемое исследование LAURA, оценивающее эффективность и безопасность проведения поддерживающей терапии осимертинибом после проведения одновременной химиолучевой терапии у пациентов с EGFRmut + НМРЛ III ст. Согласно пресс-релизу, опубликованному в феврале 2024 г., было достигнуто статистически значимое улучшение ВБП при применении осимертиниба по сравнению с группой наблюдения, данные по ОВ еще не зрелы<sup>1</sup>. Вероятнее всего, эта новая точка приложения будет изучена и в контексте других известных нам таргетируемых мишеней.

Таким образом, мы имеем все больше данных о необходимости как можно более раннего широкого генетического изучения опухолевого материала для определения максимально эффективных опций на том или ином этапе лечения. С учетом трендов, скорости открытий новых мишеней и разработки молекул к ним, возможности одновременного проведения исследования сразу по нескольким таргетным направлениям порой в условиях

<sup>1</sup> AZ Network. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/tagrisso-improved-pfs-in-stage-iii-lung-cancer.html>.

ограниченного количества материала, невозможности получения ребиопсии, некоторых временных ограничений, наиболее рациональным подходом видится рутинное выполнение широкого молекулярно-генетического исследования методом секвенирования по возможности с момента установления первичного диагноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже на ранних стадиях заболевания информация о генетическом статусе опухолевого материала значимо влияет на принятие решений и в свою очередь влияет на исход лечения пациентов. Нам видится, что группа пациентов с активирующими мутациями, в том числе и редкими, имеет свой клиничко-морфологический портрет, паттерны

клинического течения заболевания, требующие эффективного контроля над болезнью, что достигается путем применения молекулярно-направленной терапии, при сохранении высокого качества жизни. Еще одной такой эффективной опцией стал капматиниб, зарегистрированный в РФ в 2022 г., как первый и в настоящее время единственный в РФ ингибитор тирозинкиназы *MET*, предназначенный для лечения пациентов с НМРЛ, ассоциированного с делецией 14-го экзона в гене *MET*. Препарат показал высокую эффективность и удовлетворительную безопасность как в регистрационном исследовании, так и в реальной клинической практике [29].

Поступила / Received 03.04.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2024  
Принята в печать / Accepted 29.05.2024



## Список литературы / References

- Fujino T, Suda K, Mitsudomi T. Emerging MET tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25(3):229–249. <https://doi.org/10.1080/14728214.2020.1791821>.
- Skead G, Govender D. Gene of the month: MET. *J Clin Pathol*. 2015;68(6):405–409. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203050>.
- Zhang Y, Xia M, Jin K, Wang S, Wei H, Fan C et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol Cancer*. 2018;17(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0796-y>.
- Matsumoto K, Ziober BL, Yao CC, Kramer RH. Growth factor regulation of integrin-mediated cell motility. *Cancer Metastasis Rev*. 1995;14(3):205–217. <https://doi.org/10.1007/BF00690292>.
- Smyth EC, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. *Oncotargets Ther*. 2014;7:1001–1014. <https://doi.org/10.2147/OTT.S44941>.
- Tong JH, Yeung SF, Chan AW, Chung LY, Chau SL, Lung RW et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):3048–3056. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2061>.
- Sierra JR, Tsao MS. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(1 Suppl):S21–35. <https://doi.org/10.1177/1758834011422557>.
- Salgia R. MET in Lung Cancer: Biomarker Selection Based on Scientific Rationale. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(4):555–565. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0472>.
- Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):15–26. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.014>.
- Dagogo-Jack I, Yoda S, Lennarz JK, Langenbucher A, Lin JJ, Rooney MM et al. MET Alterations Are a Recurring and Actionable Resistance Mechanism in ALK-Positive Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2535–2545. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3906>.
- Liu X, Jia Y, Stoopler MB, Shen Y, Cheng H, Chen J et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):794–802. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0674>.
- Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer – A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2018;123:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.006>.
- Socinski MA, Pennell NA, Davies KD. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:653–663. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00516>.
- Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, Dahlberg SE, Drilon A, Noonan SA et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96–102. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.011>.
- Porter J. Small molecule c-Met kinase inhibitors: a review of recent patents. *Expert Opin Ther Pat*. 2010;20(2):159–177. <https://doi.org/10.1517/13543770903514137>.
- Bahcall M, Pawletz CP, Kuang Y, Taus LJ, Sim T, Kim ND et al. Combination of Type I and Type II MET Tyrosine Kinase Inhibitors as Therapeutic Approach to Prevent Resistance. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(2):322–335. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0344>.
- Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020;26(1):47–51. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8>.
- Landi L, Chiari R, Tiseo M, D'Inca F, Dazzi C, Chella A et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. *Clin Cancer Res*. 2019;25(24):7312–7319. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0994>.
- Vuong HG, Nguyen TQ, Nguyen HC, Nguyen PT, Ho ATN, Hassell L. Efficacy and Safety of Crizotinib in the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer with ROS1 Rearrangement or MET Alteration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2020;15(5):589–598. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00745-7>.
- Liu X, Wang Q, Yang G, Marando C, Koblish HK, Hall LM et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. *Clin Cancer Res*. 2011;17(22):7127–7138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1157>.
- Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(10):944–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>.
- McKenzie A, Fisher A, Correll M, Jones C, Correia J, Thurber J, Misch A et al. Clinical and genomic analysis of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with MET exon14 skipping (METex14) mutations and responses to anti-MET therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):9613. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.9613](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9613).
- Sabari JK, Montecalvo J, Chen R, Dienstag JA, Mrad C, Bergagnini I et al. PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14-altered non-small cell lung cancers (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2017;35:8512–8512. [https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.8512](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.8512).
- Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, Umeton R, Montecalvo J, Ni A et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2085–2091. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy334>.
- Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137–147. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304594>.
- Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830–1840. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02186>.
- Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, Barlesi F, Nishio M, Lee DH et al. LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2023;34(2):S1295–S1296. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.051>.
- Lee JM, Awad MM, Saliba TR, Caro N, Banerjee H, Kelly K. Neoadjuvant and adjuvant capmatinib in resectable non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutation or high MET amplification: GEOMETRY-N trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl):TPS8590. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.TPS8590](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS8590).
- Illini O, Fabikan H, Swaldutz A, Vikström A, Krenbek D, Schumacher M et al. Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP): a retrospective analysis from an early access program. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221103206. <https://doi.org/10.1177/17588359221103206>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, В.А. Кузьмина  
 Написание текста – В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, М.С. Ардзинба  
 Сбор и обработка материала – В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова, М.С. Ардзинба  
 Обзор литературы – В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова  
 Анализ материала – В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова, К.К. Лактионов  
 Редактирование – В.А. Кузьмина, Е.В. Реутова, К.К. Лактионов  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Реутова, К.К. Лактионов

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov, Valeriya A. Kuzmina  
 Text development – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov, Merab A. Ardzinba  
 Collection and processing of material – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba  
 Literature review – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova  
 Material analysis – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov  
 Editing – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov  
 Approval of the final version of the article – Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov

**Информация об авторах:**

**Кузьмина Валерия Александровна**, аспирант отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; emerallld@yandex.ru

**Реутова Елена Валерьевна**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ereutova@rambler.ru

**Лактионов Константин Константинович**, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

**Ардзинба Мераб Сергеевич**, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; merabii@mail.ru

**Information about the authors:**

**Valeriya A. Kuzmina**, Postgraduate Student, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; emerallld@yandex.ru

**Elena V. Reutova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ereutova@rambler.ru

**Konstantin K. Laktionov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

**Merab A. Ardzinba**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Cancer Drug Therapy Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; merabii@mail.ru