

# Немелкоклеточный рак легкого с мутацией в гене *MET*: клинический случай лечения *MET*-ингибитором капматинибом

К.В. Меньшиков<sup>1,2,✉</sup>, kmenshikov80@bk.ru, А.В. Султанбаев<sup>1,2</sup>, Ш.И. Мусин<sup>2</sup>, В.С. Чалов<sup>3</sup>, И.А. Меньшикова<sup>1</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>2</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>2</sup>, Ш.Н. Галимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

<sup>2</sup> Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

<sup>3</sup> Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, корп. 2

## Резюме

Ген *MET* кодирует клеточный рецептор, обладающий тирозинкиназной активностью и участвующий в процессах эмбрионального развития, органогенеза и заживления ран. При некоторых злокачественных новообразованиях, включая немелкоклеточный рак легкого, отмечается гиперэкспрессия гена *MET*. Капматиниб является селективным *MET*-ингибитором 1b-типа. В исследовании GEOMETRY-mono 1 был включен 151 пациент с делецией в 14-м экзоне гена *MET*. Для пациентов во второй линии терапии ЧОО составила 51%, медиана ВБП – 6,9 мес. Мы приводим клинический случай лечения НМРЛ у предлеченной пациентки в возрасте 50 лет с делецией в 14-м экзоне гена *MET*. Мутация в гене *MET* выявлена при секвенировании нового поколения. Исходно пациентка обратилась на метастатической стадии заболевания, перенесла хирургический компонент лечения по поводу осложнения рака легкого. В первой линии получила платиносодержащий режим химиотерапии, при прогрессировании рассмотрена таргетная терапия. В настоящее время выживаемость без прогрессирования составляет 9 мес. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность таргетной терапии капматинибом у предлеченной пациентки с распространенным НМРЛ с делецией в 14-м экзоне гена *MET*. Необходимость тестирования пациентов с распространенным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на редкие мутации, такие как *MET*, *RET*, очевидна.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого, *MET*, капматиниб, мутация, химиотерапия, платиносодержащий режим, прогрессирование, таргетная терапия

**Для цитирования:** Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Чалов ВС, Меньшикова ИА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Галимов ШН. Немелкоклеточный рак легкого с мутацией в гене *MET*: клинический случай лечения *MET*-ингибитором капматинибом. *Медицинский совет*. 2024;18(21):146–152. <https://doi.org/10.21518/ms2024-545>.

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

## Non-small cell lung cancer with *MET* mutation: A clinical case of treatment with *MET* inhibitor capmatinib

Konstantin V. Menshikov<sup>1,2,✉</sup>, kmenshikov80@bk.ru, Alexander V. Sultanbaev<sup>1,2</sup>, Shamil I. Musin<sup>2</sup>, Vitaliy S. Chalov<sup>3</sup>, Irina A. Menshikova<sup>1</sup>, Ainur F. Nasretdinov<sup>2</sup>, Nadezda I. Sultanbaeva<sup>2</sup>, Shamil N. Galimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

<sup>3</sup> PET-Technology Nuclear Medicine Centre; 58/2, Richard Sorge St., Ufa, 450054, Russia

## Abstract

The *MET* gene encodes cell surface receptors that have tyrosine kinase activity and mediates embryonic development, organogenesis, and wound healing. Overexpression of *MET* is observed in some human cancers, including non-small cell lung cancer. Capmatinib is a selective type 1b inhibitor of *MET*. A total of 151 patients with *MET* exon 14 skipping mutations were enrolled in the GEOMETRY-mono 1 study. ORR achieved was 51% in patients receiving second-line chemotherapy, the median PFS was 6.9 months. We present a clinical case of NSCLC treatment in a pretreated patient aged 50 years with *MET* exon 14 skipping mutations. The *MET* mutation was detected by next-generation sequencing. Initially, the patient presented with metastatic disease, underwent surgical treatment due to lung cancer complications. She received a platinum-containing chemotherapy regimen as the first-line therapy, and in case of progression, targeted therapy was considered. Currently, progression-free survival is 9 months. This clinical observation shows the efficacy of targeted capmatinib therapy in a pretreated patient with advanced NSCLC and *MET* exon 14 skipping mutations. Testing of patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer for rare mutations such as *MET*, *RET* is clearly needed.

**Keywords:** non-squamous non-small cell lung cancer, *MET*, capmatinib, mutation, chemotherapy, platinum-containing regimen, progression, targeted therapy

**For citation:** Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, Chalov VS, Menshikova IA, Nasretidinov AF, Sultanbaeva NI, Galimov SHN. Non-small cell lung cancer with *MET* mutation: A clinical case of treatment with *MET* inhibitor capmatinib. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-545>.

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

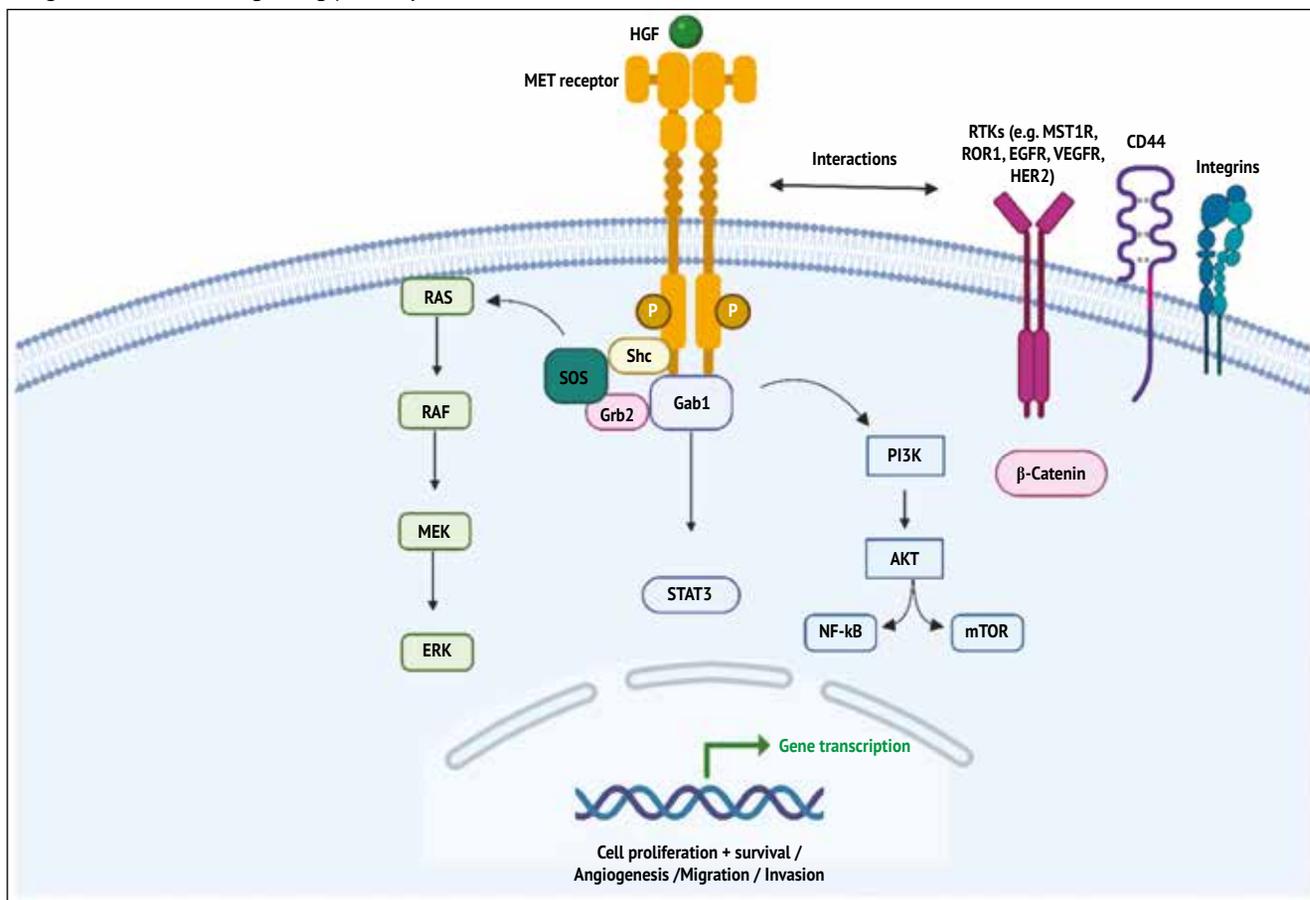
## ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смерти от рака как в России, так и во всем мире. У большинства пациентов болезнь выявляется на поздней стадии, когда возможности локальных методов лечения ограничены, а системная химиотерапия не дает выраженного долгосрочного эффекта [1]. Поиск драйверных мутаций и назначение таргетной терапии позволяют улучшить результаты лечения распространенного НМРЛ. Одной из мишеней для таргетной терапии является мутация в гене *MET*. Ген *MET*, ответственный за экспрессию *c-MET*, находится в 7-й хромосоме, локусе 7q21-q31. Он отвечает за важнейшие клеточные процессы: деление и морфогенез. В период эмбрионального развития ген *MET*

экспрессируется во всех клетках организма и играет ключевую роль в процессах гаструляции, ангиогенеза, развития мышечной и нервной ткани. Лигандом к рецептору *MET* служит цитокин – фактор роста гепатоцитов (Hepatocyte growth factor, HGF). *HGF* вырабатывается фибробластами, нейтрофилами и макрофагами, но изначально был идентифицирован как митоген для гепатоцитов. Важно, что *c-MET* может взаимодействовать с другими лигандами или клеточными рецепторами, такими как гомолог *MET* *RON* (также известный как *MST1R*), *ROR1*, *CD44*, интегрины и *CD151*, усложняя сигнальный путь (*рис. 1*) [1–9].

*MET* экспрессируется в нормальных эпителиальных клетках, и наблюдается гиперэкспрессия при некоторых злокачественных новообразованиях, включая НМРЛ [10–12]. Мутации в гене *MET* также встречаются при

- **Рисунок 1.** Сигнальный путь *HGF/c-MET*
- **Figure 1.** *HGF/c-MET* signaling pathway



*MET* – мезенхимально-эпителиальный переход; HGF – фактор роста гепатоцитов; RAS – белки вируса саркомы крыс; BRAF – серин/треонин-протеинкиназа B-Raf (гомолог В вирусного онкогена саркомы мышей *v-Raf*); MEK – митоген-активируемая протеинкиназа; ERK – внеклеточные сигнально регулируемые киназы; SOS – белок Son of sevenless (также называемый фактором обмена гуаниновых нуклеотидов); Shc – белок, содержащий домен Src Homology 2 (адаптерный белок); Grb2 – белок, связанный с рецептором фактора роста 2; Gab1 – белок, связывающий GRB2 1; STAT3 – трансдуктор сигнала и активатор транскрипции 3; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; AKT – протеинкиназа В (также называемая PKB); NF-kB – ядерный фактор каппа-легкой цепи-энхансер активированных В-клеток; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; RTKs – пути рецепторной тирозинкиназы; MST1R – рецептор стимулятора макрофагов протеина 1; ROR1 – рецептор тирозинкиназы – подобный орфанный рецептор 1; EGFR – эпидермальный фактор роста; VEGFR – фактор роста эндотелия сосудов; HER2 – рецептор эпидермального фактора роста человека 2

папиллярном почечноклеточном раке (1–4%), амплификации в гене *MET* – при раке желудка, меланоме [13–17]. Фактор роста гепатоцитов и гиперэкспрессия *MET* изучены в четырех ретроспективных исследованиях, па данным которых были получены следующие результаты: более агрессивное течение НМРЛ, худшие показатели общей выживаемости (ОВ) [18–21].

G. Frampton et al. проанализировали биоптаты опухолей у 38 028 пациентов и обнаружили 221 (0,6%) случай с мутацией в 14-м экзоне *MET*: 3,0% при аденокарциноме легкого и 2,3% при других морфологических вариантах рака легкого [22]. M. Awad et al. опубликовали в 2016 г. первое ретроспективное исследование пациентов с мутацией в 14-м экзоне гена *MET* при НМРЛ [23]. Из 993 пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ они выявили 28 (3%) пациентов с мутацией в 14-м экзоне гена *MET*. В большинстве случаев морфологически была аденокарцинома, в 14% из них была плеоморфная карцинома легкого [24].

Важной проблемой является диагностика мутаций в 14-м экзоне гена *MET* из-за их относительной редкости и сложности, поскольку не все из них приводят к делеции 14-го экзона. Секвенирование нового поколения (NGS) является наилучшим выбором в качестве платформы для тестирования, поскольку оно имеет преимущество обнаружения других онкогенных драйверов одновременно с использованием одного теста, проведенного на одном образце.

Капматиниб – низкомолекулярный ингибитор, обладающий высоким уровнем аффинитета в отношении *MET*-рецептора. Доклинические данные показали, что капматиниб активен в моделях злокачественных новообразований с *MET*-мутацией как *in vitro*, так и *in vivo* [25, 26].

В исследовании I фазы, где изучался капматиниб, приняли участие 55 пациентов с НМРЛ с мутацией в гене *MET*. Были получены многообещающие результаты по ЧОО. В исследование II фазы GEOMETRY-mono 1 было включено 364 пациента с НМРЛ с *MET*-мутацией, получавших лечение капматинибом и распределенных в несколько групп в зависимости от вариантов изменения гена *MET* и предшествующей терапии [27]. Был включен 151 пациент с делецией в 14-м экзоне гена *MET* [28, 29]. Среди 69 пациентов, ранее получавших терапию, ЧОО составила 41%, медиана ВБП – 5,4 мес. Для пациентов во второй линии терапии ЧОО составила 51%, медиана ВБП – 6,9 мес. Важно отметить, что среди 28 пациентов, не получавших ранее терапии, ЧОО составила 68%, медиана ВБП – 12,4 мес., а ОВ – 20,8 мес. [30]. Ограниченная эффективность наблюдалась у ранее лечившихся пациентов с *MET*-амплификацией, у которых число копий гена составляло менее 10 (объективный ответ у 7–12% пациентов).

Эффективность капматиниба дополнительно подтверждена в исследовании реальной клинической практики RECAP. В нем оценивались больные НМРЛ с пропуском 14-го экзона гена *MET*, получавшие капматиниб в рамках программы раннего доступа в период с марта 2019 г. по декабрь 2021 г. Средний возраст составил 77 лет (диапазон 48–91), 56% были женщинами, 86% имели IV стадию заболевания, а у 27% пациентов были метастазы в головном мозге. У всех ЧОО составила 58% (95% ДИ, 47–69),

тогда как у непрелеченных пациентов она составила 68% (95% ДИ, 50–82), а у пациентов, получавших ранее терапию, – 50% (95% ДИ, 35–65) [1, 31].

Ниже мы приводим клиническое наблюдение лечения пациентки с немелкоклеточным неплоскоклеточным раком легкого с делецией в 14-м экзоне гена *MET*.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г. на момент установления диагноза в возрасте 50 лет. В июне 2023 г. обратилась в РКОД с жалобами на боли в грудной клетке, сухой кашель. Статус по ECOG составлял 1 балл. По данным КТ ОГК от 22.06.2023 г.: в S6/3 нижней доли левого легкого определяется объемное образование с бугристыми контурами, неоднородной солидной структуры, плотностью +21 + 46Hu, размерами 55 x 46 x 72 мм. В правой боковой массе тела Th12 позвонка определяется литический участок неправильной формы с неровными контурами, с замещением мягкотканым компонентом, истончением и прерывистостью кортикальной пластины, размерами 25 x 18 x 17 мм.

По данным бронхоскопии, опухолевого роста не выявлено. С целью верификации диагноза 06.07.2023 г. произведена трансторакальная пункция под КТ-контролем. В последующем отмечено формирование абсцесса в зоне проведения пункции. С учетом наличия некупирующегося консервативными мероприятиями абсцесса 28.07.2023 г. произведена циторедуктивная нижняя лобэктомия слева с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией, санация, дренирование левой плевральной полости. Послеоперационная морфология и иммуногистохимия – картина наиболее соответствует плеоморфной карциноме легкого с долей аденокарциномы около 50%, плоскоклеточной карциномы около 20%, веретенноклеточного и гигантоклеточного компонента около 30%.

29.08.2023 г. в условиях нейрохирургического отделения произведена вертебропластика Th12 под лучевым контролем.

С 04.09.2023 г. по 17.11.2023 г. проведено 4 курса химиотерапии в режиме пеметрексед, карбоплатин, а также ингибиторы остеолитической активности – золедроновая кислота. В связи с нарастанием болевого синдрома 04.10.2023 г. произведена радиочастотная абляция периферических нервов, вегетативных ганглиев L4-L5, L5-S1. На момент окончания химиотерапии первой линии у пациентки выраженный болевой синдром, требующий обезболивания морфином по 2 мл 4 раза в сутки, нижний парапарез за счет стеноза позвоночного канала и патологического перелома тела позвонка Th12. Статус по ECOG 3 балла. Во время проведения химиотерапии отмечены следующие нежелательные явления – нейтропения III ст., лейкопения III ст., анемия II ст.

По данным КТ от 13.12.2023 г., зарегистрирована прогрессия заболевания. В задних отделах верхней доли левого легкого парамедиастинально определяется патологическая зона с нечеткими, неровными контурами, мягкотканой структуры, размерами около 39 x 26 x 50 мм, с краевой деструкцией заднего отрезка

6-го ребра слева. Также выявлено наличие остеолитических метастазов в Th3-, в Th12-позвонках, осложненных патологическим переломом и клиновидной деформацией Th12, с деформацией дурального мешка. Вздутие кортикальной пластины головки 11-го ребра справа.

20.12.2023 г. пациентка повторно оперирована – ламинэктомия Th12, удаление метастатической опухоли. В последующем у пациентки сохранялся выраженный болевой синдром и нижний парапарез.

В январе 2024 г. получен результат молекулярно-генетического тестирования. В биоптате опухоли выявлена делеция в 14-м экзоне гена *MET*. Проведено ПЭТ КТ 08.02.2024 г. Выявлено наличие пневмогидроторакса слева, по плевре слева множественные метаболически активные мягкотканые сливные очаги с прорастанием в межпозвоночные пространства, в окружающие мягкие ткани, в позвоночный канал, частичной деструкцией прилежащих костных структур общими размерами до 36 x 48 x 97 мм, SUVmax 19,32 (рис. 2).

Статус по ECOG 3–4 балла, болевой синдром, купирующийся морфином по 2 мл каждые 6 ч, нижний парапарез. В клинических анализах анемия I ст., по данным ЭхоКГ, ФВЛЖ 61%.

С учетом выявленной делеции в 14-м экзоне гена *MET*, наличия метастатического НМРЛ решено начать таргетную

терапию препаратом капматиниб. С 02.03.2024 г. пациентка начала терапию капматинибом по 200 мг два раза в сутки.

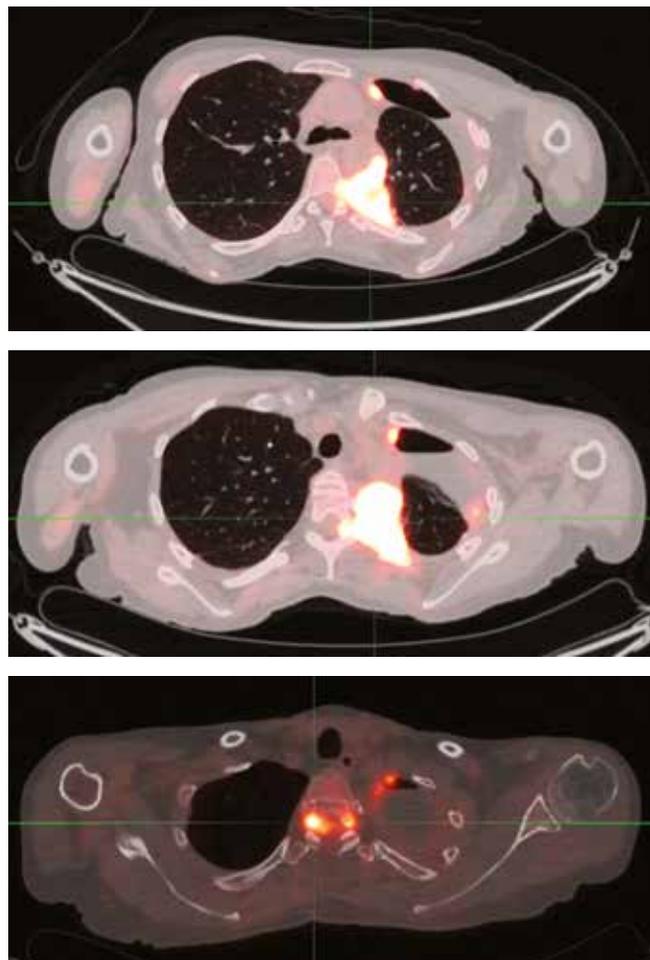
Из нежелательных явлений следует отметить развитие через восемь недель терапии отеков нижних конечностей. Степень тяжести расценена как 3-я, т. к. разница в окружности конечностей составила более 30% и были ограничения в повседневной деятельности. Прием капматиниба был прекращен на две недели, пациентка начала прием тиазидных диуретиков в терапевтической дозе. После двухнедельного перерыва отеки разрешились, пациентка возобновила прием капматиниба в дозе 150 мг два раза в сутки. В последующем отмечались отеки нижних конечностей, но степень выраженности не превышала первую.

На контрольном исследовании – КТ ОГК, ОБП от 14.05.2024 г. (после трех месяцев терапии) отмечена положительная динамика, уменьшение размеров очагов более чем на 30%. Таким образом, констатирован частичный ответ (рис. 3).

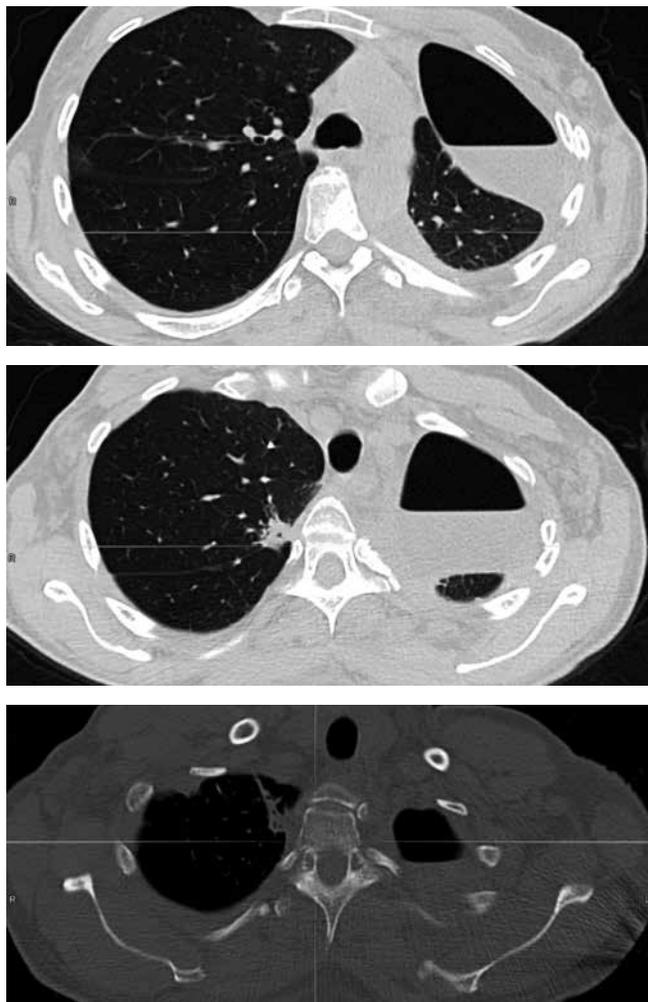
В настоящее время пациентка продолжает терапию капматинибом в дозе 300 мг/сут. Следует отметить уменьшение выраженности болевого синдрома на таргетной терапии селективным ингибитором тирозинкиназы *MET*, снижение потребности в наркотических анальгетиках. Выживаемость без прогрессирования в настоящее время составила 9 мес.

● Рисунок 2. ПЭТ КТ от 08.02.2024 г.

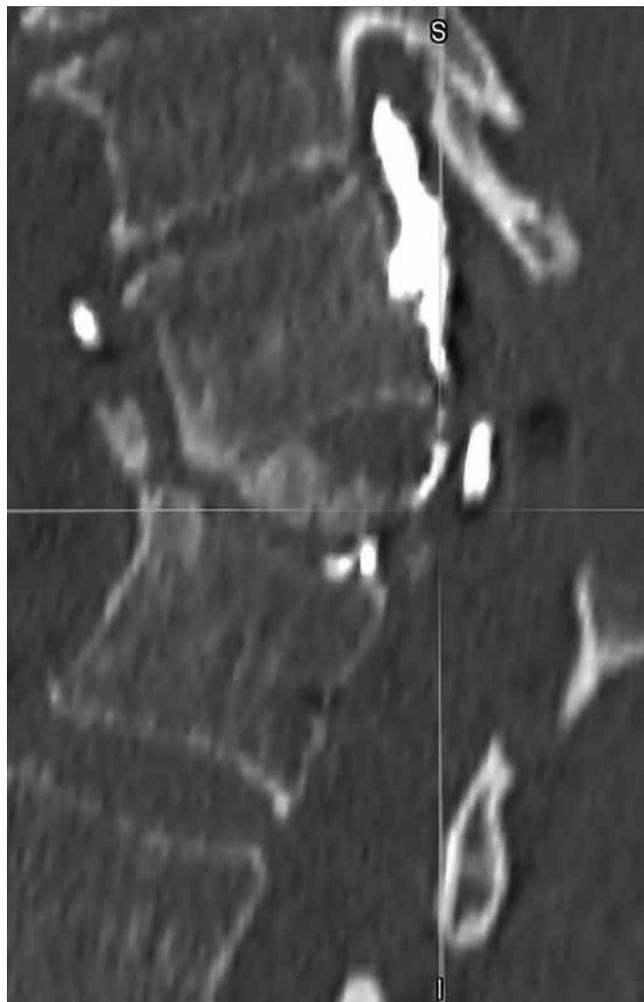
● Figure 2. PET-CT scans (February 8, 2024)



● **Рисунок 3.** Контрольное КТ ОГК, ОБП от 14.05.2024 г.  
 ● **Figure 3.** Check-up chest, abdomen CT scans (May 14, 2024)



Уменьшение размеров очагов более 30%. Частичный ответ



## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентке с делецией в 14-м экзоне гена *MET* начата терапия капматинибом, в т. ч. и на основании данных исследования GEOMETRY-mono 1. В данное исследование включались пациенты с наличием делеции в 14-м экзоне гена *MET* и получавшие ранее терапию, что соответствовало профилю пациентки [32]. Результаты, полученные для этой когорты, продемонстрированы следующие: ВБП составила 5,4 мес., ЧОО – 41%, полных ответов не было зарегистрировано, в 78% случаев достигнут контроль за заболеванием [32]. В исследовании реальной клинической практики RECAP у предлеченных пациентов ЧОО составила 50% [1]. Из альтернативной таргетной терапии доступен кризотиниб. В исследовании PROFILE-1001 из 18 пациентов с НМРЛ с мутациями в 14-м экзоне гена *MET*, получавших кризотиниб, у 8 пациентов был получен объективный ответ (44%; 95% ДИ 22–69%). Кризотиниб не зарегистрирован на территории РФ для лечения НМРЛ с мутацией в гене *MET*. В итальянском многоцентровом исследовании II фазы METROS для пациентов с *MET*+ или *ROS1*+ НМРЛ было включено 10 пациентов с делецией в 14-м экзоне гена *MET* [33]. ЧОО составила 27%,

медиана ВБП – 4,4 мес., а ОВ – 5,4 мес., что свидетельствовало о низкой клинической эффективности кризотиниба у пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией в гене *MET*. Однако кризотиниб не зарегистрирован для лечения таких пациентов с распространенным раком легкого с мутацией в гене *MET*. Было зарегистрировано два полных ответа [33].

С учетом наличия у пациентки явлений компрессии спинного мозга и неврологической симптоматики важным аспектом являлось достижение объективного ответа. Капматиниб обеспечивал ЧОО у 41% пациентов по результатам регистрационного исследования Geometry mono-1 [32].

Нежелательное явление – отеки нижних конечностей – соответствовало профилю безопасности капматиниба. В исследовании GEOMETRY-mono 1 наиболее частыми нежелательными явлениями были периферические отеки, тошнота и рвота, а нежелательные явления 3-й или 4-й степени были зарегистрированы у 67% пациентов [32]. Периферические отеки отмечались у 54% пациентов, причем в 14% случаях 3–4-й степени. Данное нежелательное явление было ожидаемым и купировано, в т. ч. и кратковременной отменой терапии с последующей редукцией дозы капматиниба.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность таргетной терапии капматинибом у предлеченной пациентки с распространенным НМРЛ с делецией в 14-м экзоне гена *MET*. Необходимость тестирования пациентов с распространенным

неплюскоклеточным немелкоклеточным раком легкого на редкие мутации, такие как *MET*, *RET*, очевидна. Безопасность и эффективность капматиниба подтверждается реальной клинической практикой.



Поступила / Received 07.10.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 04.11.2024  
Принята в печать / Accepted 15.11.2024

## Список литературы / References

1. Смолин СА, Жукова ЛГ, Смолин АВ, Бубенко ДН, Гречухина КС. Клиническое значение альтераций *MET* при НМРЛ и современные возможности лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3):37–48. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-48>.  
Smolin SA, Zhukova LG, Smolin AV, Bubenko DN, Grechukhina KS. Clinical significance of *MET* alterations in non-small cell lung cancer and currently available therapies. *Malignant Tumours*. 2023;13(3):37–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-48>.
2. Gherardi E, Sandin S, Petoukhov MV, Finch J, Youles ME, Ofverstedt LG et al. Structural basis of hepatocyte growth factor/scatter factor and *MET* signalling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(11):4046–4051. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509040103>.
3. Yu Y, Zhou J, Li X, Goto K, Min X, Nishino K et al. Gumarantinib in patients with non-small-cell lung cancer harbouring *MET* exon 14 skipping mutations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 1b/2 trial. *EClinical Medicine*. 2023;59:101952. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101952>.
4. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):339–357. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009>.
5. Ye X, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression. *Trends Cell Biol*. 2015;25(11):675–686. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.012>.
6. Recondo G, Che J, Jänne PA, Awad MM. Targeting *MET* Dysregulation in Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(7):922–934. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1446>.
7. Stoker M, Gherardi E, Perryman M, Gray J. Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell motility. *Nature*. 1987;327(6119):239–242. <https://doi.org/10.1038/327239a0>.
8. Spitaleri G, Trillo Aliaga P, Attili I, Del Signore E, Corvaja C, Corti C et al. *MET* in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Cross 'a Long and Winding Road' Looking for a Target. *Cancers*. 2023;15(19):4779. <https://doi.org/10.3390/cancers15194779>.
9. Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the *MET* oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(6):341–358. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0002-y>.
10. Ljubimova JY, Petrovic LM, Wilson SE, Geller SA, Demetriou AA. Expression of HGF, its receptor c-met, c-myc, and albumin in cirrhotic and neoplastic human liver tissue. *J Histochem Cytochem*. 1997;45(1):79–87. <https://doi.org/10.1177/002215549704500111>.
11. Olivero M, Rizzo M, Madeddu R, Casadio C, Pennacchietti S, Nicotra MR et al. Overexpression and activation of hepatocyte growth factor/scatter factor in human non-small-cell lung carcinomas. *Br J Cancer*. 1996;74(12):1862–1868. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.646>.
12. Rygaard K, Nakamura T, Spang-Thomsen M. Expression of the proto-oncogenes c-met and c-kit and their ligands, hepatocyte growth factor/scatter factor and stem cell factor, in SCLC cell lines and xenografts. *Br J Cancer*. 1993;67(1):37–46. <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.7>.
13. Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L. Drug development of *MET* inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(6):504–516. <https://doi.org/10.1038/nrd2530>.
14. Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Vande Woude G. Targeting *MET* in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(2):89–103. <https://doi.org/10.1038/nrc3205>.
15. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017;545:175–180. <https://doi.org/10.1038/nature22071>.
16. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, Song Y, Dias-Santagata D, Lifshits E et al. Pre-existence and clonal selection of *MET* amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell*. 2010;17(1):77–88. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.11.022>.
17. Kwak EL, Ahnronian LG, Siravegna G, Mussolin B, Borger DR, Godfrey JT et al. Molecular Heterogeneity and Receptor Coamplification Drive Resistance to Targeted Therapy in *MET*-Amplified Esophageal Cancer. *Cancer Discov*. 2015;5(12):1271–1281. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0748>.
18. Ichimura E, Maeshima A, Nakajima T, Nakamura T. Expression of c-met/HGF receptor in human non-small cell lung carcinomas in vitro and in vivo and its prognostic significance. *Jpn J Cancer Res*. 1996;87(10):1063–1069. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1996.tb03111.x>.
19. Fernandes M, Hoggard B, Jamme P, Paget S, Truong MJ, Grégoire V et al. *MET* exon 14 skipping mutation is a hepatocyte growth factor (HGF)-dependent oncogenic driver in vitro and in humanised HGF knock-in mice. *Mol Oncol*. 2023;17(11):2257–2274. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13397>.
20. Masuya D, Huang C, Liu D, Nakashima T, Kameyama K, Haba R et al. The tumour-stromal interaction between intratumoral c-met and stromal hepatocyte growth factor associated with tumour growth and prognosis in non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*. 2004;90(8):1555–1562. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601718>.
21. Beau-Faller M, Ruppert AM, Voegeli AC, Neuville A, Meyer N, Guerin E et al. *MET* gene copy number in non-small cell lung cancer: molecular analysis in a targeted tyrosine kinase inhibitor naïve cohort. *J Thorac Oncol*. 2008;3(4):331–339. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318168d9d4>.
22. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM et al. Activation of *MET* via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to *MET* inhibitors. *Cancer Discov*. 2015;5(8):850–859. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0285>.
23. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P et al. *MET* Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent *MET* Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):721–730. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4600>.
24. Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, Paz-Ares L, Mocci S, Phan S et al. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: *MET*Lung. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):412–420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.2160>.
25. Scagliotti G, von Pawel J, Novello S, Ramlau R, Favaretto A, Barlesi F et al. Phase III Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tivantinib (ARQ 197) Plus Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Previously Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):2667–2674. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.7317>.
26. Liu X, Wang Q, Yang G, Marando C, Koblisch 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>.
27. Baltshukat S, Engstler BS, Huang A, Hao HX, Tam A, Wang HQ et al. Capmatinib (INC280) Is Active Against Models of Non-Small Cell Lung Cancer and Other Cancer Types with Defined Mechanisms of *MET* Activation. *Clin Cancer Res*. 2019;25(10):3164–3175. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2814>.
28. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM et al.; GEOMETRY mono-1 Investigators. 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>.
29. Wolf J, Garon EB, Groen HJM, Tan DS-W, Robeva A, Le Mouhaer S et al. Capmatinib in *MET* exon 14-mutated, advanced NSCLC: Updated results from the GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 15):9020. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.9020](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9020).
30. Heist RS, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM et al. Capmatinib (INC280) in *MET*Δex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. *Neuro Oncol*. 2019;21(Suppl. 6):vi56. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz175.223>.
31. Illini O, Fabikan H, Swalduz 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>.
32. Heist R, Vansteenkiste J, Smit E, Groen H, Garon E, Hida T et al. MO01.21 Phase 2 GEOMETRY Mono-1 Study: Capmatinib in Patients with *MET*Δex14-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer who Received Prior Immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(Suppl. 1):24–25. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.10.069>.
33. 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>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Ш.Н. Галимов  
 Написание текста – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев  
 Сбор и обработка материала – В.С. Чалов, Ш.И. Мусин  
 Обзор литературы – А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева  
 Анализ материала – И.А. Меньшикова, Ш.И. Мусин  
 Редактирование – А.В. Султанбаев  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Н.И. Султанбаева

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Shamil N. Galimov  
 Text development – Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev  
 Collection and processing of material – Shamil I. Musin, Vitaliy S. Chalov  
 Literature review – Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva  
 Material analysis – Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin  
 Editing – Alexander V. Sultanbaev  
 Approval of the final version of the article – Nadezda I. Sultanbaeva

**Информация об авторах:**

**Меньшиков Константин Викторович**, к.м.н., доцент кафедры онкологии и клинической морфологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru  
**Султанбаев Александр Валерьевич**, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru  
**Мусин Шамиль Исмагилович**, к.м.н., заведующий хирургическим отделением опухолей «голова – шея», Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin\_shamil@mail.ru  
**Чалов Виталий Сергеевич**, заведующий отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт, Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450054, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru  
**Меньшикова Ирина Асхатовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru  
**Насретдинов Айнур Фанутович**, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru  
**Султанбаева Надежда Ивановна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru  
**Галимов Шамиль Нариманович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>

**Information about the authors:**

**Konstantin V. Menshikov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Clinical Morphological Sciences, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru  
**Alexander V. Sultanbaev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru  
**Shamil I. Musin**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Head & Neck Surgery Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin\_shamil@mail.ru  
**Vitaliy S. Chalov**, Head of the Department of Radiotherapy, Radiotherapist, PET-Technology Nuclear Medicine Centre; 58/2, Richard Sorge St., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru  
**Irina A. Menshikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru  
**Ainur F. Nasretdinov**, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru  
**Nadezda I. Sultanbaeva**, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru  
**Shamil N. Galimov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>