

# РЕДКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ В ДАЛЬНЕЙШЕМ БУДУЩЕМ

## RARE MOLECULAR ABNORMALITIES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND WAYS TO SOLVE THEM IN THE FUTURE

**A. Selezneva  
A. Fatyanova  
I. Reshetov**

**Summary.** Numerous publications have highlighted therapeutic advances, offering new treatment options for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring rare molecular abnormalities. **Goals and objectives:** To analyze various clinical studies with rare types of molecular disorders, such as skipping of exon 14 (METex14), mutations and amplifications, overexpression of the HER2 gene, KIF5B-RET fusion, KRASG12C missense mutations found in NSCLC.

**Materials and methods:** Various clinical studies with rare molecular disorders NSCLC in which targeted therapy has been successfully used are reviewed. **Results:** Primary and secondary endpoint results for each clinical trial are presented, including objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS). **Conclusions:** The results obtained are a prerequisite for the development of new targeted agents, selective for rare molecular disorders, which will not only have a therapeutic effect, but will be able to cope with acquired resistance.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, targeted therapy, rare molecular disorders, missense mutations, gene fusions.

**Селезнева Алина Владимировна**

Врач онколог, аспирант, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России  
alinaselezneva15@yandex.ru

**Фатьянова Анастасия Сергеевна**

Кандидат медицинских наук, доцент,  
ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
fatyanova@mail.ru

**Решетов Игорь Владимирович**

Академик РАН, профессор, доктор медицинских наук,  
ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)  
ivreshetov@mail.ru

**Аннотация.** Многочисленные публикации подчеркнули терапевтические достижения, предлагая новые варианты лечения для пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием редких молекулярных нарушений. **Цели и задачи:** провести анализ различных клинических исследований с редкими видами молекулярных нарушений, таких как пропуск 14 экзона (METex14), мутации и амплификации, гиперэкспрессии гена HER2, слияние KIF5B-RET, миссенс мутации KRASG12C встречающихся при НМРЛ. **Материалы и методы:** Рассмотрены различные клинические исследования с редкими молекулярными нарушениями НМРЛ, в которых успешно применяется таргетная терапия. **Результаты:** Представлены результаты первичных и вторичных контрольных точек к каждому клиническому исследованию, которые включает частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ). **Выводы:** Полученные результаты является предпосылкой к разработке новых таргетных агентов, селективных в отношении редких молекулярных нарушений, которые будут оказывать не только терапевтический эффект, но иметь возможность справляться с приобретенной резистентью.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легких, таргетная терапия, редкие молекулярные нарушения, миссенс мутации, слияния генов.

Мутации и амплификации, гиперэкспрессии гена HER2, пропуск 14 экзона (METex14), слияние KIF5B-RET, миссенс мутации KRASG12C в НМРЛ считаются редкими и встречаются приблизительно от 1 % до 10 %. Продолжается проведение различных клинических исследований с целью повышения эффективности таргетной терапии для пациентов с прогрессирующим НМРЛ. Рак легкого не единственное заболевание, при котором встречаются вышеперечисленные молекулярные нарушения. Наиболее чаще мутация RET встречается при раке щитовидной железы, HER2 при раке молочной железы, KRAS — при колоректальном раке. Клинические исследования показывают эффективность применения таргетной терапии при наличии редких молекулярных aberrаций в опухоли, которые встре-

чаются в НМРЛ. Статистические данные некоторых исследований еще не зрелые, но уже подаются надежды в лечении для пациентов с метастатическим НМРЛ с наличием редких молекулярных нарушений. Фактор роста гепатоцитов (HGF) — пептид, который действует на различные эпителиальные клетки, регулируя рост, движение и морфогенез клеток, а также регенерацию тканей поврежденных органов. HGF связывается со своим специфическим рецептором c-Met и далее передает сигналы в клетку, а также запускает внутреннюю киназную активность c-Met. Нижестоящие каскадные пути HGF/c-Met включают: JAK/STAT3, PI3K/Akt/NF-κB и Ras/Raf, которые влияют на пролиферацию, рост и выживание клеток [1]. Ген MET, полученный из остеосаркомы расположен на 7 хромосоме на ее длинном плече,

локус 7q21-q31 [2]. Нормальное функционирование гена заключается в активации для ускорения регенерации ран и тканей, в гематологии ген MET участвует в образовании зрелых клеток крови [3–4]. Экспрессия рецептора с-Met связана с более высокой стадией опухоли и худшим исходом. Механизм, с помощью которого стимуляция с-Met HGF приводит к усилению подвижности, миграции и инвазии, недостаточно изучен [5]. С-Met сверхэкспрессируется, активируется и иногда мутирует в клеточных линиях НМРЛ. В НМРЛ пропуск 14 экзона (METex14) составляет примерно 3–4 % и обычно связан с отсутствием других мутаций [6]. Мутации (пропуск экзона 14), амплификация гена и гиперэкспрессия белка могут привести к онкогенной активации MET. METex14 является наиболее часто встречаемым нарушением при мутации в гене MET. Группа пациентов с наличием METex14 старше пациентов, имеющих молекулярные нарушения в генах EGFR, KRAS или ALK. В нерандомизированном открытом клиническом исследовании фазы II VISION целью которого являлась оценка долгосрочной эффективности и безопасности тепотиниба, препарата высокоселективного ингибитора MET, у пациентов с подтвержденным прогрессирующим (местнораспространенным или метастатическим) METex14 НМРЛ. Пациенты с такими мутациями как EGFR, ALK или получавшие более двух линий терапии были исключены из исследования. Так же критериями исключения были пациенты с наличием активных метастазов в головном мозге. В исследовании VISION пациенты получали тепотиниб 1 раз в день. Средний возраст пациентов составил 73,1 года. Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6 недель в течение первых 9 месяцев лечения и 12 недель после. Первичной конечной точкой считался объективный ответ по RECIST. Вторичные конечные точки включали ВБП, ОБ. В исследовании пациенты были разделены на 2 когорты: А и С. В когорту А включены пациенты с прогрессирующими/метастатическим НМРЛ с пропуском METex14 с сентября 2016 года по май 2021 года. Когорта С предназначена для подтверждения результатов из когорты А. Обе когорты включали 313 пациентов. ЧОО составила 51,4 %. Медиана ВБП 13,8 месяца, медиана ОБ 25,5 месяцев. [7]. В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании MARIPOSA в котором было приведено сравнение комбинации амивантамаба + лазертиниба по сравнению с монотерапией осимертинибом и монотерапией лазертиниба. В клиническое исследование включены пациенты с метастатическим НМРЛ с мутацией EGFR (Ex19del или L858R [8]. Медиана ВБП 23,7 месяца в группе амивантамаб-лазертиниб vs 16,6 месяцев в группе осимертиниба, HR=0,70, медиана ВБП в группе лазертиниба составила 18,5 месяцев, данные ОБ на момент публикации результатов были незрелыми. (p=0,019). Исследование MARIPOSA улучшает показатели ВБП при использовании комбинированного лечения амивантамаба и лазертиниба. В сентябре 2024 года по результатам клинического исследования

MARIPOSA-2 FDA было одобрено применение амивантамаба с карбоплатином и пеметрекседом. Терапия предназначалась для пациентов, находящихся на лечении второ и более линий терапии и метастатического НМРЛ с EGFRmut. Медиана ВБП 6.3 мес. в группе амивантамаба+ химиотерапия (ХТ) и 4.2 мес. в группе только (p <0.0001) [9]. При НМРЛ изменения HER2 включает генные мутации, амплификацию гена и гиперэкспрессию белка. [10]. Мутации HER2 встречаются от 2 % до 4 %. Мутации HER2 обычно являются взаимоисключающими и не встречаются при наличии мутаций в других онкогенных драйверах, таких как EGFR, ALK, BRAF, NRAS, KRAS, PIK3CA, MEK1 и AKT. Мутация HER2 может быть как первичным молекулярным нарушением, так и проявляться в качестве приобретенного механизма резистентности к лечению ИТК — EGFR. Чаще всего мутация встречается у женщин, никогда не куривших или имеющих незначительный стаж курения. По сравнению с другими драйверными нарушениями пациенты с мутацией HER2 чаще имеют метастатическое поражение головного мозга. Амплификация встречается в 3 % при первичной выявляемости и в 10 % образуют резистентность к ИТК-EGFR. Чаще такими пациентами являются мужчины со стажем курения. Гиперэкспрессия белка составляет от 2 % до 20 %. При раке легкого нет существенной корреляции между увеличением количества копий гена HER2 и гиперэкспрессией белка, как это обычно происходит при раке молочной железы. В полном, слепом, многоцентровом клиническом исследовании DESTINY-Lung02 оценивали эффективность препарата трастузумаб-дерукстекана при HER2 НМРЛ. Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст 18+, наличие метастатического НМРЛ с наличием мутаций HER2 ранее получавшие лечение ХТ на основе препаратов платины с иммунотерапией или без нее. Разрешалось включать пациентов с наличием неактивных метастазов в головной мозг. Пациенты были рандомизированы на две группы, первая группа принимала трастузумаб дерукстекана в дозировке 5,4 мг/кг, а вторая 6,4 мг/кг. ЧОО в группе 5,4 мг/кг составила 49,0 %, а группе в 6,4 мг/кг 56,0 %, соответственно. Ответы на лечение наблюдались вне зависимости от ранее проводимого лечения [11]. RET (REarranged during Transfection) — протоонкоген, кодирующий тирозинкиназу трансмембранного рецептора, участвующую в эмбриональном развитии [12]. Слияния RET при НМРЛ встречается от 1 %–2 % и обычно выявляется при отсутствии других молекулярных нарушений [13]. Ген RET расположен на длинном плече 10 хромосомы и состоит из 20 экзонов [14]. Слитый ген KIF5B-RET включает слияние экзона 16 из KIF5B и экзона 12 из RET и тем самым оказывает онкогенный потенциал. В рандомизированном глобальном открытом контролируемом исследовании III фазы LIBRETTO-431 были включены пациенты с метастатическим RET+ НМРЛ для приема селперкатиниба в монорежиме в сравнении с химиотерапией или только с ХТ на основе препаратов

платины. Первичной конечной точки являлась ВБП, вторичной конечной точкой — ЧОО. Медиана ВБП 24,8 месяцев в группе селперкатиниба и 11,2 месяцев в группе ХТ ( $p < 0,001$ ). Объективный ответ на терапию составил 84 % и 65 %, соответственно. Данные ОВ признаны не зрелыми [15]. Суперсемейство белков RAS включает в себя три типа изоформ — вирус крысиной саркомы Кирстена (KRAS), вирус саркомы крыс Харви (HRAS) и вирусный онкогенный гомолог нейробластомы RAS (NRAS). Замещение глицина на цистеин (G12C) происходит в 12 кодоне и составляет 44–49 % всех мутаций. 12 % пациентов, имеющих стаж курения и гистологическую структуру аденокарциномы легкого имеют мутацию KRAS G12C [16]. Соторасиб получил ускоренное одобрение FDA на основании результатов клинического исследования CodeBreakK-100 для пациентов с НМРЛ с наличием

ем мутации KRASG12C. ЧОО составило 37,1 % [17]. Еще одним препаратом для лечения НМРЛ при наличии мутации KRASG12C является адаграсиб, который показал свою эффективность у пациентов с наличием бессимптомных не леченных метастазов в головной мозг в клиническом исследовании KRYSTAL-1. ЧОО 42 %, медиана ВБП составила 5,4 месяца, а ОВ 11,4 месяцев [18]. Несмотря на успехи в лечении рака легкого устойчивость к таргетной терапии НМРЛ является серьезной проблемой при лечении заболевания. Полученные результаты являются предпосылкой к разработке новых таргетных агентов, селективных в отношении редких молекулярных нарушений, которые будут оказывать не только терапевтический эффект, но иметь возможность справляться с приобретенной резистентностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Zhao Y., Ye W., Wang Y.D., Chen W.D. HGF/c-Met: A Key Promoter in Liver Regeneration. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 17; 13:808855. doi: 10.3389/fphar.2022.808855. PMID: 35370682; PMCID: PMC8968572.
- Cooper C.S., Park M., Blair D.G., Tainsky M.A., Huebner K., Croce C.M., Vande Woude G.F. Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature.* 1984 Sep 6–11;311(5981):29–33. doi: 10.1038/311029a0. PMID: 6590967.
- Chmielowiec J., Borowiak M., Morkel M., Stradal T., Munz B., Werner S., Wehland J., Birchmeier C., Birchmeier W. c-Met is essential for wound healing in the skin. *J Cell Biol.* 2007 Apr 9;177(1):151–62. doi: 10.1083/jcb.200701086. Epub 2007 Apr 2. PMID: 17403932; PMCID: PMC2064119.
- Mizuno K., Higuchi O., Ihle J.N., Nakamura T. Hepatocyte growth factor stimulates growth of hematopoietic progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993 Jul 15;194(1):178–86. doi: 10.1006/bbrc.1993.1801. PMID: 8392836.
- Sattler M., Salgia R. c-Met and hepatocyte growth factor: potential as novel targets in cancer therapy. *Curr Oncol Rep.* 2007 Mar;9(2):102–8. doi: 10.1007/s11912-007-0005-4. PMID: 17288874.
- Socinski M.A., Pennell N.A., Davies K.D. MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *J.C.O Precis Oncol.* 2021 Apr 13;5:PO.20.00516. doi: 10.1200/PO.20.00516. PMID: 34036238; PMCID: PMC8140815.
- Kato T., Yang J.C., Ahn M.J., Sakai H., Morise M., Chen Y.M., Han J.Y., Yang J.J., Zhao J., Hsia T.C., Berghoff K., Bruns R., Vioix H., Lang S., John A., Le X., Paik P.K. Efficacy, and safety of tepotinib in Asian patients with advanced NSCLC with MET exon 14 skipping enrolled in VISION. *Br J Cancer.* 2024 Jun;130(10):1679–1686. doi: 10.1038/s41416-024-02615-9. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38575731; PMCID: PMC11091176.
- Cho B.C., Felip E., Hayashi H., Thomas M., Lu S., Besse B., Sun T., Martinez M., Sethi S.N., Shreeve S.M., Spira A.I. MARIPOSA: phase 3 study of first line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2022 Feb;18(6):639–647. doi: 10.2217/fo-2021-0923. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34911336.
- Passaro A., Wang J., Wang Y., Lee S.H., Melosky B., Shih J.Y., Wang J., Azuma K., Juan-Vidal O., Cobo M., Felip E., Girard N., Cortot A.B., Califano R., Cappuzzo F., Owen S., Popat S., Tan J.L., Salinas J., Tomasini P., Gentzler R.D., William W.N. Jr., Reckamp K.L., Takahashi T., Ganguly S., Kowalski D.M., Bearz A., MacKean M., Barala P., Bourla A.B., Girvin A., Greger J., Millington D., Withelder M., Xie J., Sun T., Shah S., Diorio B., Knoblauch R.E., Bauml J.M., Campelo R.G., Cho B.C.; MARIPOSA-2 Investigators. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol.* 2024 Jan;35(1):77–90. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.117. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37879444.
- Uy N.F., Merkhofer C.M., Baik C.S. HER2 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Emerging Therapies. *Cancers (Basel).* 2022 Aug 27;14(17):4155. doi: 10.3390/cancers14174155. PMID: 36077691; PMCID: PMC9454740.
- Goto K., Goto Y., Kubo T., Ninomiya K., Kim S.W., Planchard D., Ahn M.J., Smit E.F., de Langen A.J., Pérol M., Pons-Tostivint E., Novello S., Hayashi H., Shimizu J., Kim D.W., Kuo C.H., Yang J.C., Pereira K., Cheng F.C., Taguchi A., Cheng Y., Feng W., Tsuchihashi Z., Jänne P.A. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J. Clin Oncol.* 2023 Nov 1;41(31):4852–4863. doi: 10.1200/JCO.23.01361. Epub 2023 Sep 11. Erratum in: *J. Clin Oncol.* 2024 Feb 1;42(4):485. doi: 10.1200/JCO.23.02574. Erratum in: *J. Clin Oncol.* 2024 Sep 13; JCO2401883. doi: 10.1200/JCO-24-01883. PMID: 37694347; PMCID: PMC10617843.
- Drilon A., Oxnard G.R., Tan D.S.W., Loong H.H.F., Johnson M., Gainor J., McCoach C.E., Gautschi O., Besse B., Cho B.C., Peled N., Weiss J., Kim Y.J., Ohe Y., Nishio M., Park K., Patel J., Seto T., Sakamoto T., Rosen E., Shah M.H., Barlesi F., Cassier P.A., Bazhenova L., De Braud F., Garralda E., Velcheti V., Satouchi M., Ohashi K., Pennell N.A., Reckamp K.L., Dy G.K., Wolf J., Solomon B., Falchook G., Ebata K., Nguyen M., Nair B., Zhu E.Y., Yang L., Huang X., Olek E., Rothenberg S.M., Goto K., Subbiah V. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl J. Med.* 2020 Aug 27;383(9):813–824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653. PMID: 32846060; PMCID: PMC7506467.
- Kim J.O., Lee J., Shin J.Y., Oh J.E., Jung C.K., Park J.K., Sung S.W., Bae S.J., Min H.J., Kim D., Park J.Y., Kang J.H. KIF5B-RET Fusion gene may coincide oncogenic mutations of EGFR or KRAS gene in lung adenocarcinomas. *Diagn Pathol.* 2015 Aug 14; 10:143. doi: 10.1186/s13000-015-0368-z. PMID: 26268359; PMCID: PMC4535765.

14. Nishikawa G., Klein M.A. Targeting RET alterations in non-small cell lung cancer. *Curr Probl Cancer*. 2024 Apr; 49:101074. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2024.101074. Epub 2024 Mar 16. PMID: 38494387.
15. Zhou C., Solomon B., Loong H.H., Park K., Pérol M., Arriola E., Novello S., Han B., Zhou J., Ardizzoni A., Mak M.P., Santini F.C., Elamin Y.Y., Drilon A., Wolf J., Payakachat N., Uh M.K., Rajakumar D., Han H., Puri T., Soldatenkova V., Lin A.B., Lin B.K., Goto K.; LIBRETTO-431 Trial Investigators. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC. *N. Engl J. Med.* 2023 Nov 16;389(20):1839–1850. doi: 10.1056/NEJMoa2309457. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870973; PMCID: PMC10698285.
16. Rekowska A.K., Rola P., Kwiatkowska A., Wójcik-Superczyńska M., Gil M., Krawczyk P., Milanowski J. Abnormalities in the KRAS Gene and Treatment Options for NSCLC Patients with the G12C Mutation in This Gene—A Literature Review and Single-Center Experience. *Biomedicines*. 2024 Jan 31;12(2):325. doi: 10.3390/biomedicines12020325. PMID: 38397927; PMCID: PMC10886466.
17. Yang J., Huang J., Yuan G., Lin X.C., Chen H.J., Yang J.J. Mixed response to the first-line treatment of KRAS G12C inhibitor, sotorasib, in non-small cell lung cancer: A brief report. *Clin Case Rep.* 2024 May 24;12(6): e8866. doi: 10.1002/ccr3.8866. PMID: 38799516; PMCID: PMC11126647.
18. Negrao M.V., Spira A.I., Heist R.S., Jänne P.A., Pacheco J.M., Weiss J., Gadgeel S.M., Velastegui K., Yang W., Der-Torossian H., Christensen J.G., Sabari J.K. Intracranial Efficacy of Adagrasib in Patients From the KRYSTAL-1 Trial With KRASG12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Who Have Untreated CNS Metastases. *J. Clin Oncol.* 2023 Oct 1;41(28):4472–4477. doi: 10.1200/JCO.23.00046. Epub 2023 Jun 16. PMID: 37327468; PMCID: PMC10553074.

---

© Селезнева Алина Владимировна (alinaselezneva15@yandex.ru); Фатьянова Анастасия Сергеевна (fatyanova@mail.ru);

Решетов Игорь Владимирович (ivreshetov@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»