

Аденокарцинома легкого с активирующей мутацией в 14-м экзоне MET: клиническое наблюдение

М.О. Мандрина^{1✉}, minavasya@yandex.ru, В.В. Бредер¹, М.В. Иванов², А.А. Лебедева³, В.В. Горбачевич¹, К.К. Лактионов¹, П.В. Кононец¹

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

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет); 117303, Россия, Москва, ул. Керченская, д. 1А, корп. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В современных подходах к лечению онкологических заболеваний все большую роль начинает играть персонализированная терапия. Существующий ранее одинаковый стандарт для каждого злокачественного заболевания расширяется новыми опциями и возможностями лечения в зависимости от каждой конкретной клинической ситуации, что позволяет повысить эффективность терапии и контроль заболевания. Отдельную нишу в индивидуальном подходе к противоопухолевому лечению занимает таргетная терапия злокачественных образований. Мутаций, способных привести к возникновению злокачественных новообразований, достаточно много, и именно персонализированный подход к пациенту помогает из этого множества отобрать те, которые с наибольшей вероятностью можно обнаружить у данного больного. Исследования мутации *cMET* позволили ей занять свою нишу в качестве терапевтической мишени. Выявление этой мутации в Российской Федерации не входит в стандартный перечень молекулярно-генетических исследований, проводимых у пациентов с аденокарциномой легкого. Но расширение панели молекулярного тестирования позволило бы повысить выявляемость этой мутации и, как следствие, улучшить результат лечения пациентов с этой мишенью. В данном клиническом случае описан опыт лечения пожилой пациентки с аденокарциномой легкого, в опухолевой ткани которой была выявлена мутация *MET*.

Ключевые слова: мутация *MET*, PD-L1, иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, кризотиниб

Для цитирования: Мандрина М.О., Бредер В.В., Иванов М.В., Лебедева А.А., Горбачевич В.В., Лактионов К.К., Кононец П.В. Аденокарцинома легкого с активирующей мутацией в 14-м экзоне MET: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;(9):154–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-154-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of treatment of a patient with non-small cell lung cancer with met exon 14 skipping

Maryana O. Mandrina^{1✉}, minavasya@yandex.ru, Valeriy V. Breder¹, Maxim V. Ivanov², Alexandra A. Lebedeva³, Vladimir V. Gorbachevich¹, Konstantin K. Laktionov¹, Pavel V. Kononets¹

¹ Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 1A, Kerchenskaya St., Moscow, 117303, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Personalized therapy is starting to play an increasing role in modern approaches to the treatment of oncological diseases. The previously existing uniform standard for each malignant disease is expanded with new options and treatment possibilities, depending on each specific clinical situation. That increases the effectiveness of therapy and helps to control the disease. A separate niche in the individual approach to anti-tumor treatment is occupied by targeted therapy of malignancies. There are a lot of mutations that can lead to the emergence of malignant neoplasms. So of all that multitude of choices the individual approach to a patient helps to select the mutations that are most likely to be found in a given patient. The research in the area of the *c-MET* mutation has allowed it to occupy its niche as a therapeutic target. The identification of this mutation is not included in the routine set of analyses performed for a patient with diagnosed lung adenocarcinoma. But expanding the panel of molecular testing would increase the detectability of this mutation and, as a result, improve the quality of treatment for this category of patients. This clinical case describes the experience of treatment of an elderly patient with lung adenocarcinoma, in whose tumor tissue a *MET* mutation was detected.

Keywords: *MET* mutation, PD-L1, immunotherapy, NSCLC, crizotinib

For citation: Mandrina M.O., Breder V.V., Ivanov M.V., Lebedeva A.A., Gorbachevich V.V., Laktionov K.K., Kononets P.V. Experience of treatment of a patient with non-small cell lung cancer with met exon 14 skipping. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-154-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Протоонкоген *MET* (также известен как *HGFR* – ген, кодирующий рецептор к фактору роста гепатоцитов) кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая, связываясь с лигандом HGF, индуцирует нижележащие сигнальные каскады, в т. ч. RAS-RAF и PI3K, отвечающие за регуляцию многих процессов в клетке, включая рост, деление и метаболическую активность. Нарушение активности *MET* вследствие амплификации гена, активирующей мутации киназного, околочелюстного или внеклеточного доменов, мутаций, приводящих к пропуску 14-го экзона или повышенной экспрессии рецептора или его лиганда, может приводить к возникновению злокачественных новообразований различных локализаций, а также быть фактором резистентности к противоопухолевыми препаратами. *MET*-рецептор и его лиганд HGF вовлечены в большое количество биологических процессов в организме – как нормальных, так и патологических. В злокачественных новообразованиях человека генетические повреждения в *MET*-протоонкогене встречаются редко. По недавним данным они обнаруживаются примерно у 2,5% людей с солидными опухолями. Чаще всего данная мутация выявляется при почечноклеточном, аденокарциномном, гастрозофагеальном раке, а также раке яичников. Патологическая активация HGF-*MET* пути ассоциируется, как правило, с более агрессивным течением онкологического заболевания и неблагоприятным прогнозом [1–3]. Мы представляем клинический случай лечения пожилой некурящей пациентки с метастатической аденокарциномой легкого, ассоциированной с мутацией пропуска 14-го экзона *MET*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки П. 1938 года рождения, не курящей, в марте 2018 г. по результатам плановой флюорографии было выявлено периферическое образование нижней доли правого легкого. По данным КТ исследования органов грудной клетки выявлены: образование в нижней доле правого легкого в S9 до 2,3 x 2,0 см, очаги в S6 правого легкого и по междолевой плевре до 0,8 x 0,5 см; в S2 обоих легких субплевральные очаги матового стекла до 0,6 см. Пациентка была оставлена под динамическое наблюдение. По результатам последующих КТ исследований органов грудной клетки был обнаружен дальнейший рост образования и выявленных очагов (рис. 1). 3 декабря 2018 г. пациентке была выполнена трансторакальная биопсия первичной опухоли под КТ контролем. Верифицирована TTF1-позитивная аденокарцинома, и рекомендовано оперативное вмешательство.

Учитывая возраст, сопутствующие заболевания, показанную при данной стадии заболевания химиолучевую терапию было принято решение не проводить. В январе 2019 г. в отделении торакальной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина пациентке была выполнена торако-скопическая нижняя лобэктомия справа с медиастиналь-

- **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки, декабрь 2018 г.: состояние до оперативного вмешательства
- **Figure 1.** Chest CT scan. December 2018. Status before surgery



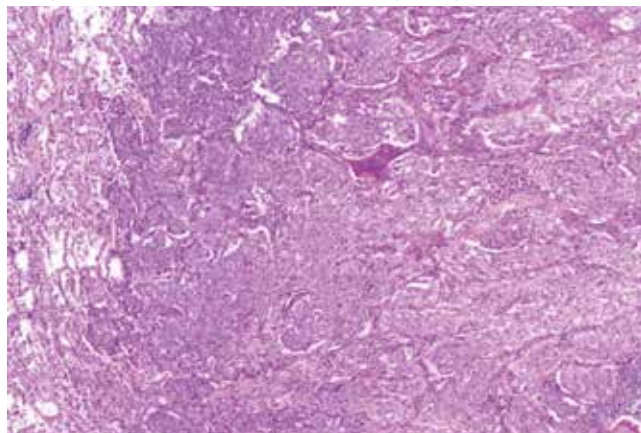
ной лимфодиссекцией. Послеоперационный диагноз: периферический рак нижней доли правого легкого pT2bN2M0 IIIB стадии, метастазы в медиастинальные лимфатические узлы, состояние после торакоскопической нижней лобэктомии справа от 23 января 2019 г. По результатам иммуногистохимического исследования был подтвержден диагноз аденокарциномы легкого (рис. 2).

Молекулярно-генетическое исследование не выявило активирующих мутаций в генах *EGFR* и *BRAF*, транслокаций *ALK* и *ROS1*. Результат исследования опухолевой ткани (TPS): обнаружен высокий уровень экспрессии PD-L1 – 99% (использован набор PD-L1 IHC 22C3 pharmDx).

Учитывая возраст, сопутствующие заболевания, состояние после оперативного вмешательства, от адьювантной химиотерапии, показанной при данной стадии заболевания, решено воздержаться. Практических рекомендаций по использованию иммунотерапии в качестве адьювантного лечения на данный момент нет. Пациентка была оставлена под динамическое наблюдение.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки от 15 марта 2019 г. обнаружен плеврит справа, лимфаденопатия средостения: претрахеальный до 1,1 см, в аортупульмональном окне до 1,0 см в корне правого легкого лимфатические узлы до 1,5 см.

- **Рисунок 2.** Аденокарцинома легкого, окраска гематоксилин-эозином
- **Figure 2.** Hematoxylin eosin staining. Lung adenocarcinoma



Пациентке были выполнены пункция плевральной полости и эндоскопическое исследование с трансэзофагеальной биопсией лимфатического узла, при цитологическом исследовании материала с обоих исследований ни в одном из них опухолевые клетки не обнаружены, в материале из лимфатического узла – лимфоидные элементы. В начале мая 2019 г. отмечено ухудшение общего состояния, 8 мая 2019 г. произведено дренирование правой плевральной полости с одномоментным получением 600,0 мл насыщенного геморрагического отделяемого, данных о кровотечении не обнаружено; 9 мая 2019 г. отмечены повторное ухудшение состояния, усиление одышки. По данным КТ выявлен гидроперикард (рис. 3). 11 мая 2019 г. произведено дренирование перикарда, получено геморрагическое отделяемое общим объемом 1 200 мл, при цитологическом исследовании – клетки аденокарциномы.

Зарегистрировано прогрессирование процесса: мета-статический перикардит и плеврит справа, состояние пациентки оценено как ECOG 3 до дренирования полостей и ECOG 2 – после оказания медицинской помощи.

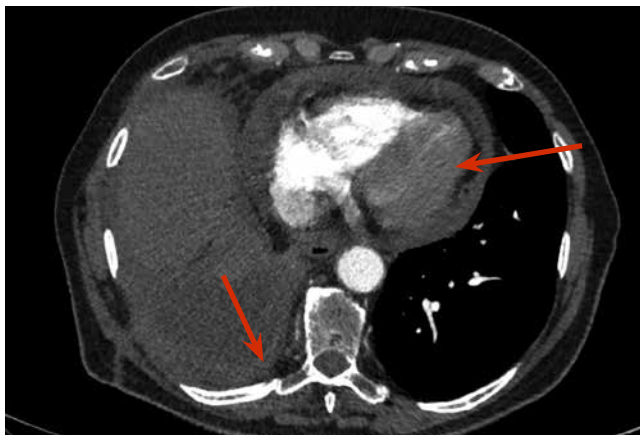
Учитывая высокую экспрессию PD-L1 в первичной опухоли, назначена иммунотерапия: пембролизумаб в режиме 200 мг в/в 1 раз в 3 нед.; с мая по июль 2019 г. было проведено 3 курса терапии. После кратковременной стабилизации объективного состояния уже в июле 2019 г. у пациентки появились жалобы на надсадный кашель.

По данным контрольной КТ от 19 июля 2019 г. выявлены новые очаги в легких, также расцененные как прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии пембролизумабом.

При удовлетворительном состоянии пациентки (ECOG 1) в качестве второй линии терапии прогрессирующего рака легкого был назначен следующий режим: пеметрексед 500 мг/м² в/в 1 день + карбоплатин AUC 5 в/в 1 день с интервалом между курсами 21 день. Забегая вперед, сообщаем, что суммарно с 26 июля по 16 декабря 2019 г. пациентка получила 8 курсов химиотерапии, первые 2 курса –

● **Рисунок 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 7 мая 2019 г.: состояние после торакоскопической нижней лобэктомии справа от 23 января 2019 г., умеренно напряженный гидроторакс, гидроперикард

● **Figure 3.** CT scan of the chest organs dated 05.07.2019. Condition after thoracoscopic lower lobectomy, on the right, dated 01.23.2019. Moderately tense hydrothorax. Hydropericardium



с выраженным клиническим эффектом, лечение переносилось с гематологической токсичностью 1–2-й степени, нарастающей утомляемостью от курса к курсу. На фоне химиотерапии зарегистрирован частичный эффект после 2 курсов, с последующей стабилизацией процесса (рис. 4А).

Принимая во внимание неэффективность иммунотерапии при известном высоком уровне PD-L1, возможность выявления других молекулярно-генетических нарушений – активирующих мутаций и (или) потенциальных блокаторов терапевтического эффекта ингибиторов иммунных контрольных точек, 12 августа 2019 г. выполнено повторное молекулярно-генетическое исследование образца опухоли. По данным NGS (секвенирование 409 протоонкогенов и генов опухолевой супрессии, с помощью набора реагентов Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel на платформе Ion Torrent S5) была выявлена мутация сайта сплайсинга в гене *MET* (NM_001127500.3:c.3082+1G>T), приводящая к пропуску 14-го экзона (METΔex14). Учитывая найденную потенциальную мишень для молекулярно-направленного лечения при удовлетворительном общем состоянии (ECOG 1), пациентка по собственному желанию отказалась от дальнейшего проведения химиотерапии и с 1 января 2020 г. была переведена на III линию терапии кризотинибом в режиме 250 мг 2 р/день внутрь. По данным контрольного КТ исследования органов грудной клетки от 29 мая 2020 г. (рис. 4В) выявлена положительная динамика в виде незначительного уменьшения очагов в обоих легких.

Лечение кризотинибом пациенткой в целом переносилось удовлетворительно, общее состояние оценивалось как ECOG 1. В процессе лечения отмечалось появление отеков нижних конечностей, увеличивающихся к вечеру, снижение артериального давления (до лечения была артериальная гипертензия в анамнезе). В клиническом анализе крови наблюдалась нефротоксичность I степени, вероятно, связанная с приемом кризотиниба, проявляющаяся ростом показателей мочевины и креатинина в крови (динамика изменения показателей креатинина и мочевины представлена в табл.) с последующей стабилизацией показателей. В целях контроля токсических проявлений лечения в отсутствие доступа к меньшей дозе препарата дозоинтенсивность терапии снижалась за счет пропуска вечерней дозы кризотиниба (250 мг/день) 2 раза в нед.

В январе 2021 г. пациентка стала отмечать невыраженное усиление одышки при объективном статусе ECOG 1. По данным КТ органов грудной клетки от 1 февраля 2021 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания за счет появления множественных рассеянных очагов в обоих легких и по плевре, перибронхиального инфильтрата по ходу среднедолевого бронха размерами до 4 x 4,2 см (рис. 4С), утолщение большого сальника и париетальной брюшины (возможный канцероматоз брюшины).

Таким образом, время до прогрессирования при применении кризотиниба в качестве терапии III линии сMET-позитивной аденокарциномы легкого составило 13 мес. Принято решение о прекращении приема кризотиниба с 15 февраля 2021 г. и о назначении химиотерапии по схеме «пеметрексед + карбоплатин» в качестве IV линии

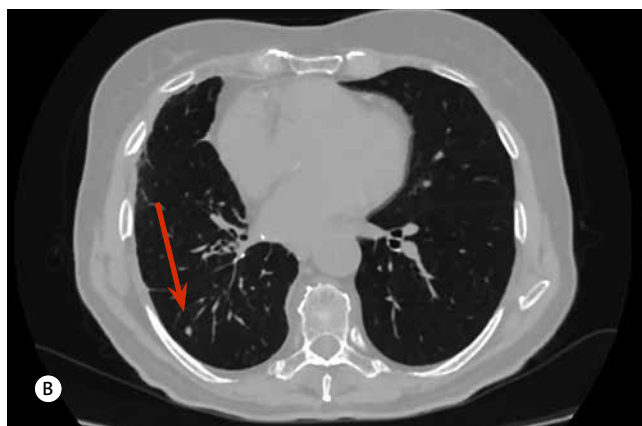
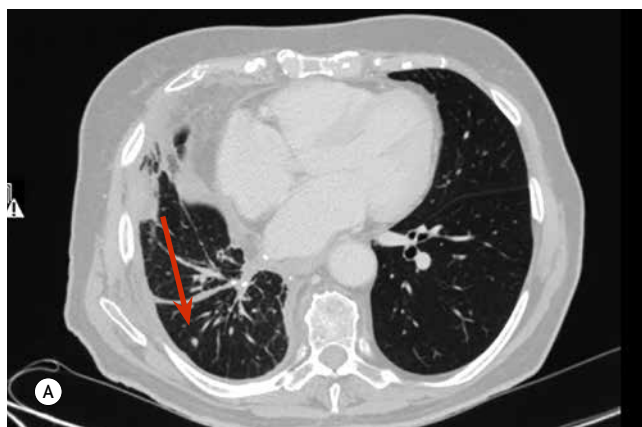
● **Таблица.** Динамика изменения показателей креатинина и мочевины

● **Table.** Dynamics of changes in creatinine and urea parameters

Биохимия крови	Ед.	Норма	23.12. 2019	03.02. 2020	18.02. 2020	25.02. 2020	11.03. 2020	13.04. 2020	12.05. 2020	15.06. 2020	14.09. 2020	19.10. 2020
Мочевина	Мм/л	1,7–7,3	7,23	10,7	10,7	17,8	13,6	15,2	14,9	18	10,8	8,1
Креатинин	Мкм/л	45–97	76	93	122	119	139	134	128	147	118	120

● **Рисунок 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки

● **Figure 4.** CT scan of the chest



A. От 25 декабря 2019 г.: состояние после 8 курсов терапии по схеме «пеметрексед + карбоплатин»
 A. CT scan of the chest, dated 25.12.2019. Status after 8 cycles pemetrexed + carboplatin, before starting crizotinib
 B. От 29 мая 2020 г.: состояние в процессе терапии кризотинибом с 1 января 2020 г.
 B (on the right). Status after 8 cycles with crizotinib dated 01.01.2020.
 C. От 1 февраля 2021 г.: прогрессирование на терапии кризотинибом, множественные очаги в легких
 C. CT scan of the chest dated 01.02.21. Disease progression on crizotinib therapy. Multiple lung metastases

терапии (реиндукция II линии), поскольку ранее был зарегистрирован клинический эффект. С 19 февраля 2021 г. пациентке проведен 1 курс по схеме «пеметрексед + карбоплатин» IV линии терапии. Однако через 3 дня пациентка отметила резкое ухудшение самочувствия до ECOG 2, быстрое нарастание одышки в покое, тахикардию, слабость. Исключив возможную пневмонию, в отсутствие объективных признаков прогрессирования опухоли по КТ мы расценили эту ситуацию как вспышку активности опухолевого процесса на отмену кризотиниба и повторно назначили кризотиниб 250 мг 2 р/день. Уже через 4 дня состояние пациентки стабилизировалось, и лечение было продолжено. К моменту написания статьи проведен 1 курс химиотерапии в сочетании с кризотинибом со стабилизацией процесса при клинически незначимой токсичности.

Учитывая прогрессирование процесса на терапии кризотинибом, подана заявка на включение пациентки в программу расширенного доступа к капматинибу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди механизмов нарушения регуляции MET-рецептора одним из наиболее часто встречающихся является мутация, возникающая как результат пропуска экзона 14 *MET* во время сплайсинга мРНК. Мутация *MET*Δex14 приводит к удалению из белка околомембранного домена, содержащего сайт связывания с убиквитинлигазой, что влечет нарушение деградации белка и, как следствие, повышению активности MET. Мутация обладает сильными онкогенными свойствами, а также является взаимоисключающей для действия других онкогенных мутаций. При комплексном геномном профилировании среди 11 205 случаев немелкоклеточного рака легкого мутация *MET*Δex14 была выявлена в 2,7% случаев, чаще при аденосквамозном и саркоматоидном гистологическом строении опухоли (8,2 и 7,7 % случаев соответственно), у пациентов с аденокарциномой – в 2,8%, плоскоклеточным раком легкого – 2,1% случаев. Имеются данные о выявлении мутации в опухоли у пациентов с крупноклеточным и мелкоклеточным раком легкого. Вероятность ее выявления выше среди пациентов старшей возрастной группы (средний возраст – 72,5 года), при этом 36% пациентов в изученной популяции с мутацией *MET*Δex14 никогда не курили [4].

Установлено, что активация *MET* усиливает экспрессию PD-L1, что в свою очередь способствует ускользанию опухоли от иммунного ответа. Но при этом ответ на применение ингибиторов контрольных иммунных точек у пациентов, как и в данном клиническом случае, достаточно скромно [5].

В исследовании, проведенном J.K. Sabari et al., у 44% пациентов с *cMET* экспрессия PD-L1 была выше 50%, у 17% входила в промежуток от 1 до 49% и у 39% пациентов была ниже 1%, общий уровень ответа на иммунотерапию составил 13%, среди пациентов с экспрессией PD-L1 \geq 50% общий ответ составил 33%, а у пациентов с негативным PD-L1 – 20%. Среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией METDex14 в опухолевой ткани преобладали женщины пожилого возраста. Таким образом, несмотря на высокую экспрессию PD-L1, ответы на иммунотерапию в целом более редкие и низкие, чем можно было бы ожидать у данной категории пациентов [6].

В схожем исследовании, проведенном X. Xing et al., была изучена корреляция экспрессии PD-L1 и PD-L2 и наличия мутаций *MET* у пациентов, больных раком желудка, и также выявлено, что большинство опухолей с высокой экспрессией PD-L1/2 были MET-позитивными [7]. Можно предположить, что активация *MET* (экспрессия или изменения гена) может служить причиной лекарственной устойчивости опухоли к иммунотерапии.

Исследование N. Glodde et al. было направлено на выявление причин этой устойчивости. На моделях рака у мышей было обнаружено, что при передаче сигналов HGF/cMET при использовании иммунотерапии регистрируется мобилизация нейтрофилов, которые впоследствии приобретают иммуносупрессивные свойства в опухолевой ткани и подавляют противоопухолевую активность Т-лимфоцитов [8]. Выявление зависимости между активацией *MET* и экспрессией PD-L1 послужило началом ряда исследований, посвященных изучению эффективности комбинированного лечения ингибиторами *MET* и ингибиторами контрольных иммунных точек [9].

В данном клиническом случае препаратом выбора для лечения пациентки в качестве терапии III линии был кризотиниб. Кризотиниб относится к группе ингибиторов анапластической лимфомной киназы (ALK), а также ROS1, RON и *MET*. Кризотиниб продемонстрировал эффективность у пациентов с опухолями, имеющими мутацию METDex14 или амплификацию гена *MET* (исследование PROFILE 1001). Однако результаты II фазы исследования кризотиниба в этих случаях (исследование METROS) говорят об ограниченном преимуществе с точки зрения частоты объективного ответа (ORR), выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости среди пациентов с мутацией METDex14. Фаза II исследования кризотиниба среди японских пациентов с мутацией METDex14 или амплификацией

cMET продолжается. В стадии II фазы исследования для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с амплификацией *MET* или мутацией METDex14 находятся мультикиназные ингибиторы: кабозантиниб, мерестиниб; селективные пероральные ингибиторы *MET*: саволитиниб, бозитиниб и тепотиниб [10–14]. Препарат капматиниб уже одобрен FDA¹ в мае 2020 г. для использования в качестве таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, в опухолевой ткани которых выявлена мутация METDex14. Консилиумом врачей-онкологов Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина рекомендовано получение препарата капматиниба для лечения пациентки из описанного выше клинического случая по программе расширенного доступа в качестве терапии V линии.

Кризотиниб является первым препаратом, одобренным для лечения пациентов, имеющих изменения гена *MET*, и, опираясь на данные представленного клинического случая, должен рассматриваться как терапевтическая опция для данной категории пациентов [15, 16].

Обнадешивающие результаты новых исследований позволяют предположить, что в скором времени селективные ингибиторы станут более эффективным, относительно безопасным и доступным средством лечения для пациентов, имеющих данную мутацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к лечению онкологических пациентов открывает новые терапевтические опции. Он особенно важен у больных аденокарциномой легкого с расширением молекулярного тестирования до комплексного геномного профилирования, включающего по меньшей мере все известные таргетируемые молекулярные нарушения при раке легкого. Метод NGS (секвенирование нового поколения) в данном случае позволил выявить таргетируемое молекулярное нарушение METDex14 и провести таргетную терапию кризотинибом, что при длительном и успешном контроле роста опухоли позволило сохранить качество жизни пожилой пациентке.



Поступила / Received 17.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021

Принята в печать / Accepted 09.06.2021

¹ FDA Approves First Targeted Therapy to Treat Aggressive Form of Lung Cancer. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-treat-aggressive-form-lung-cancer>.

Список литературы / References

- König D., Savic Prince S., Rothschild S.I. Targeted Therapy in Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. An Update on Treatment of the Most Important Actionable Oncogenic Driver Alterations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):804. <https://doi.org/10.3390/cancers13040804>.
- 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. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:653–663. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00516>.
- Sierra J.R., Tsao M.S. c-MET as a Potential Therapeutic Target and Biomarker in Cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(1 Suppl):S21–S35. <https://doi.org/10.1177/1758834011422557>.
- Awad M.M., Oxnard G.R., Jackman D.M., Savukoski D.O., 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>.
- Titmarsh H.F., O'Connor R., Dhaliwal K., Akram A.R. The Emerging Role of the c-MET-HGF Axis in Non-small Cell Lung Cancer Tumor Immunology and Immunotherapy. *Front Oncol*. 2020;10:54. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00054>.
- Sabari J.K., Montecalvo J., Chen R., Dienstag J.A., 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(15_suppl):8512–8512. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.8512.
7. Xing X., Guo J., Ding G., Li B., Dong B., Feng Q. et al. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 Expression and T Cells Infiltration in 1014 Gastric Cancer Patients. *Oncotarget*. 2017;7(3):e1356144. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1356144>.
 8. Glodde N., Bald T., van den Boorn-Konijnenberg D., Nakamura K., O'Donnell J.S., Szczepanski S. et al. Reactive Neutrophil Responses Dependent on the Receptor Tyrosine Kinase c-MET Limit Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2017;47(4):789.e9–802.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.012>.
 9. Papaccio F., Della Corte C.M., Viscardi G., Di Liello R., Esposito G., Sparano F. et al. HGF/MET and the Immune System: Relevance for Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3595. <https://doi.org/10.3390/ijms19113595>.
 10. Salgia R., Sattler M., Scheele J., Stroh C., Filip E. The Promise of Selective MET Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping. *Cancer Treat Rev*. 2020;87:102022. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102022>.
 11. Liang H., Wang M. MET Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanism of MET Dysregulation and Agents Targeting the HGF/c-Met Axis. *Onco Targets Ther*. 2020;13:2491–2510. <https://doi.org/10.2147/OTT.S231257>.
 12. Garajová I., Giovannetti E., Biasco G., Peters G.J. c-Met as a Target for Personalized Therapy. *Transl Oncogenomics*. 2015;7(Suppl 1):13–31. <https://doi.org/10.4137/TOG.S30534>.
 13. Baltschukat S., Engstler B.S., Huang A., Hao H.X., Tam A., Wang H.Q. 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>.
 14. Klemptner S.J., Borghei A., Hakimian B., Ali S.M., Ou S.I. Intracranial Activity of Cabozantinib in MET Exon 14-Positive NSCLC with Brain Metastases. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):152–156. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.127>.
 15. Wang S.X.Y., Zhang B.M., Wakelee H.A., Koontz M.Z., Pan M., Diehn M. et al. Case Series of MET Exon 14 Skipping Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancers with Response to Crizotinib and Cabozantinib. *Anticancer Drugs*. 2019;30(5):537–541. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000765>.
 16. Waqar S.N., Morgensztern D., Sehn J. MET Mutation Associated with Responsiveness to Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):e29–e31. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000478>.

Информация об авторах:

Мандрина Марьяна Олеговна, ординатор онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-7879-614X; minavasya@yandex.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; SPIN-код: 9846-4360; Author ID: 280121; vbredr@yandex.ru

Иванов Максим Вячеславович, к.б.н., научный сотрудник лаборатории функционального анализа генома, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет); 117303, Россия, Москва, ул. Керченская, д. 1А, корп. 1; ORCID: 0000-0002-9961-0129; maxim.ivanov@atlas.ru

Лебедева Александра Артемовна, студент Центра магистерских программ, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1920-5076; Lebedeva@oncoatlas.ru

Горбачевич Владимир Владимирович, ординатор рентгенодиагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7388-0497; go.vo2018@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения (химиотерапевтического № 17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; SPIN-код: 7404-5133; Author ID: 160970; lkoskos@mail.ru

Кононец Павел Вячеславович, к.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, директор Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, заведующий хирургическим отделением № 11 (торакальной онкологии), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4744-6141; p.kononets@ronc.ru

Information about the authors:

Maryana O. Mandrina, Resident of the Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-7879-614X; minavasya@yandex.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; Author ID: 280121; vbredr@yandex.ru

Maxim V. Ivanov, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Functional Genome Analysis, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 1A, Kerchenskaya St., Moscow, 117303, Russia; ORCID: 0000-0002-9961-0129; maxim.ivanov@atlas.ru

Alexandra A. Lebedeva, Postgraduate Student, Center of Master's Programs, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1920-5076; Lebedeva@oncoatlas.ru

Vladimir V. Gorbachevich, Resident of the Department of X-ray Diagnostic, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7388-0497; go.vo2018@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; Author ID: 160970; lkoskos@mail.ru

Pavel V. Kononets, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Scientific and Medical Work, Head of the Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Surgical Department No. 11 (Thoracic Oncology), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4744-6141; p.kononets@ronc.ru