

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-048>

Резолюция по итогам экспертного совета по подходам к диагностике и терапии *RET*-положительного немелкоклеточного рака лёгкого в РФ

Resolution on the results of the expert council on approaches to diagnostics and therapy of *RET*-positive non-small cell lung cancer in the Russian Federation

Для цитирования: Резолюция по итогам экспертного совета по подходам к диагностике и терапии *RET*-положительного немелкоклеточного рака лёгкого в РФ. Злокачественные опухоли 2025;15(2):73–76. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-048>

For citation: Resolution on the results of the expert council on approaches to diagnostics and therapy of *RET*-positive non-small cell lung cancer in the Russian Federation. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2025;15(2):73–76 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-048>

Рак легкого (РЛ) является одной из наиболее распространенных онкологических патологий в Российской Федерации. В структуре мужской онкологической заболеваемости в 2023 году рак легкого (трахея, бронхи, легкое) занял 2-е место и составил 14,5% от всех онкологических заболеваний у мужчин. У женщин заболеваемость раком легкого несколько ниже, однако также составляет 3,9% и занимает видное место в общей структуре.

В Российской Федерации в 2023 году абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов рака трахеи, бронхов и легкого составило для обоих полов 58905 случаев, занимая третью позицию в общей структуре онкологической заболеваемости (оба пола) и уступая лишь раку кожи (кроме меланомы) и раку молочной железы [1,2].

Исторически сложилось так, что карциномы легкого делят на немелкоклеточный (НМРЛ) и мелкоклеточный типы, существенно различающиеся по своим биологическому поведению, вариантам терапии и ожидаемому прогнозу. Группа немелкоклеточных карцином включает в себя аденокарциному, плоскоклеточный, крупноклеточный, железисто-плоскоклеточный и некоторые другие гистологические подтипы. Наибольшее количество драйверных мутаций при НМРЛ обнаруживается при неплюскоклеточном НМРЛ, в частности, при аденокарциномах [3].

В настоящее время, при выявлении неплюскоклеточного (в том числе, диморфного) НМРЛ рекомендовано проведение молекулярно-генетических и иммуно-гистохимических (ИГХ) исследований (гистологический или цитологический материал) на наличие активирующих мутаций и экспрессии PD-L1 [4]. При неоперабельной III стадии и IV стадии НМРЛ обязательный объем тестирования включает определение мутации гена EGFR 18–21 экзоны, транслокации ALK (в том числе, методом ИГХ), транслокации ROS1 и мутации BRAF V600E; при отсутствии перечисленных активирующих мутаций, в качестве возможного объема тестирования также рекомендовано исследование

уровня экспрессии PD-L1, определение транслокации *RET* и некоторых других драйверных мутаций [4].

RET-транслокация — это структурные повреждения гена *RET*, ведущие к активации тирозинкиназы рецептора *RET*. Химерные генетические структуры могут появляться в результате взаимного слияния последовательностей, в норме находящихся в отдалении и функционирующих независимо друг от друга. Объединение последовательностей может также происходить на уровне ДНК и обусловлено характерными для геномной нестабильности структурными перестройками: делециями, инсерциями, инверсиями, транслокациями, приводящими к перемещению генетического материала. Второй механизм — образование химерных транскриптов на уровне РНК в результате транс-или цис-сплайсинговых событий. Наиболее частым при НМРЛ является слияние с химерным белком, состоящим из члена семейства кинезинов 5B (KIF5B) и *RET* (экзон 15 KIF5B и экзон 12 *RET*). Перестройки и мутации в гене *RET* крайне редко сочетаются с другими проканцерогенными изменениями и, как правило, являются взаимоисключающими с мутациями RAS и BRAF. Очевидно, альтерации гена *RET* являются независимыми онкогенными драйверами и могут быть, уникальной терапевтической мишенью, особенно при неплюскоклеточном НМРЛ. Таким образом, выявление альтераций в гене *RET* целесообразно рассматривать как необходимую составляющую в диагностике и выборе стратегии эффективного лечения при *RET* + НМРЛ [5–9].

В российской популяции пациентов, по данным локальных отечественных исследовательских и диагностических программ [11], частота выявления *RET*-положительного статуса у пациентов с неплюскоклеточным НМРЛ составляет около 2%. Таким образом, достаточно большое число пациентов нуждается в своевременной таргетной терапии [10,11]. Для терапии *RET* + (положительных) опухолей на территории Российской Федерации в настоящий момент

зарегистрирован препарат селперкатиниб, являющийся высокоселективным пероральным тирозинкиназным ингибитором, блокирующим активность *RET* рецептора.

Эффективность и безопасность селперкатиниба при *RET* + НМРЛ оценивалась в международном рандомизированном клиническом исследовании LIBRETTO 001, куда включались пациенты с различными онкологическими заболеваниями, в том числе и значительное количество больных с *RET* + НМРЛ ($n = 356$). В первой линии терапии селперкатиниб получили 69 пациентов, а после предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины — 247 [12].

По данным исследования LIBRETTO 001 селперкатиниб показал высокую эффективность вне зависимости от предшествующей терапии: в популяции без предшествующего лечения частота объективного ответа составила 84%, частота контроля заболевания 94%, длительность ответа на лечение превысила 20 месяцев и составила 20,2 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 22,0 месяца, 2-летняя общая выживаемость составила 69,3% [12]. В популяции предлеченных пациентов частота объективного ответа составила 61%, контроль заболевания был достигнут у 94% пациентов, длительности ответа — 28,6 месяца. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 24,9 месяца, 2-летняя общая выживаемость составила 68,9% [12].

Подгрупповой анализ пациентов с НМРЛ со слиянием *RET* с интракраниальными метастазами в исследовании LIBRETTO 001 показал высокую эффективность селперкатиниба, причем интракраниальный ответ наблюдался независимо от предшествующей терапии. Частота объективного ответа составила 85%, а частота интракраниального контроля заболевания — 100%; медиана длительности ответа не была достигнута на этапе анализа данных. Медиана выживаемости без прогрессирования у данной категории пациентов составила 19,35 месяца [13].

Отдельным международным рандомизированным клиническим исследованием, посвященным изучению эффективности селперкатиниба в 1 линии в лечении *RET* + НМРЛ, явилось исследование LIBRETTO 431, изучавшее эффективность селперкатиниба в сравнении с химиотерапией на основе препаратов платины с добавлением (и без добавления) второго терапевтического агента — PD-1 ингибитора пембролизумаба [14].

Показанная частота объективного ответа для селперкатиниба была выше, чем в группе сравнения, составив 84% по сравнению с 65%. Медиана длительности ответа также была выше в группе селперкатиниба по сравнению с группой сравнения (24,2 месяца против 11,5 месяцев). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе селперкатиниба составила 24,8 месяца по сравнению с 11,2 месяцев в группе сравнения. При этом был показан приемлемый профиль безопасности: нежелательные явления, потребовавшие корректировки дозы, были отмечены у 77,8% пациентов в группе селперкатиниба и у 75,5% в группе платиносодержащей химиотерапии ± пембролизумаба [15–17]. Известно, что таргетная терапия у пациентов

с НМРЛ и драйверными мутациями, как правило, демонстрирует высокую скорость развития ответа (1,56 мес. — алектиниб, 1,43 мес. — осимертиниб, 1,57 мес. — кризотиниб). Данный показатель для препарата селперкатиниб в исследовании LIBRETTO составил 1,45 мес. по сравнению с 1,53 мес. для ХТ ± пембролизумаб [15,18–20].

Высокая актуальность проблемы при наличии современных диагностических и терапевтических возможностей ее решения требует прояснения оптимальных подходов, рассмотрение и оценка которых явились целью проведения настоящего экспертного совета с вовлечением ведущих специалистов, занимающихся данной проблемой в Российской Федерации.

В ходе экспертного совета были рассмотрены текущие подходы к диагностике альтераций гена *RET* при НМРЛ и рекомендованы оптимальные методы их выявления; выделены критерии для назначения системной терапии при НМРЛ и определено место селперкатиниба в лекарственной терапии данной онкопатологии.

ТЕКУЩИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ АЛЬТЕРАЦИЙ ГЕНА *RET* ПРИ НМРЛ

Экспертный совет пришел к консолидированному заключению о целесообразности проведения молекулярно-генетической диагностики альтераций гена *RET* при НМРЛ.

1. Проведение диагностики альтераций гена *RET* при НМРЛ возможно в рамках постановки первичного диагноза либо на этапе выбора системной терапии первой линии и после прогрессирования на терапии первой и последующих линий лечения.
2. Диагностику альтераций гена *RET* при НМРЛ целесообразно проводить у пациентов с неплоскоклеточным гистологическим типом на метастатических и неоперабельных стадиях онкологического заболевания.
3. Оптимальным методом диагностики *RET* альтераций в широкой реальной клинической практике можно считать секвенирование нового поколения (NGS). Альтернативными методами диагностики являются полимеразно-цепная реакция (ПЦР) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH).
4. При поиске драйверных мутаций при НМРЛ оптимален одномоментный поиск всех возможных вариантов, а при невозможности целесообразным представляется последовательное определение с поиском *RET* альтераций при отсутствии мутаций в генах EGFR, ALK и BRAF, ROS1.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ НМРЛ

Для выбора наилучшего варианта системного лечения НМРЛ необходимо определение молекулярно-генетического профиля опухоли для оптимального выбора таргетной терапии с целью увеличения общей выживаемости пациентов и переносимости лечения [3,4]. Экспертный

совет рассмотрел критерии и факторы, влияющие на принятие решения о начале системной терапии *RET* + НМРЛ:

1. С учетом данных, продемонстрированных в исследованиях LIBRETTO 001 и LIBRETTO 431, в случаях наличия *RET* альтераций назначение селперкатиниба целесообразно в более ранних линиях системной терапии.
2. При невозможности использования селперкатиниба в первой линии лечения можно рассмотреть назначение препарата во второй и последующих линиях.

Безусловно, решение о необходимости той или иной диагностики (включая молекулярную), равно как и выбор

терапевтических подходов, всегда остается за лечащим врачом и основывается на уникальной совокупности факторов и возможностей, присущих конкретной клинической ситуации. Настоящая резолюция призвана оказать поддержку практикующим онкологам в определении оптимальной стратегии диагностики и терапии пациентов с неоперабельным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Представленные в резолюции тезисы определены на основании накопленных к настоящему времени научно-клинических данных, консолидированного мнения экспертов и носят рекомендательный характер.

ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ

Председатель:

Лактионов Константин Константинович, д. м. н., первый заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №17 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФGAOU BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Участники:

Бредер Валерий Владимирович, д. м. н., заведующий отделом лекарственного лечения, ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №17 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Гладков Олег Александрович, д. м. н., проф., директор клиники «ЭВИМЕД», Заслуженный врач РФ, Челябинск

Демидова Ирина Анатольевна, к. м. н., заведующая лабораторией молекулярной биологии Московской городской онкологической больницы №62, Москва

Жукова Людмила Григорьевна, д. м. н., член-корр. РАН, заместитель директора ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва

Моисеенко Федор Владимирович, д. м. н., заведующий онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) отделения биотерапии ГБУЗ «СПб КНЦСВМП (о) им. Н.П. Напалкова», доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Орлов Сергей Владимирович, д. м. н., проф., член-корр. РАН, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2023. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 262 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2023. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 262 p (In Russ.)
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – илл. – 276 с.
Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p (In Russ.)
3. Рак легкого. Под ред. К. К. Лактионова, В. В. Бредера — М. : «ГРАНАТ», 2020.
Lung cancer. Eds.: K.K. Laktionov, V.V. Breder — M. : “GRANAT”, 2020
4. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В. и соавт. Немелкоклеточный рак легкого. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):65–104. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>

- Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., et al. Non-small cell lung cancer. Practical recommendations RUSSCO, part 1.1. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):65–104 (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-04>
5. Latysheva N.S., Babu M.M. Discovering and understanding oncogenic gene fusions through data intensive computational approaches. *Nucleic Acids Res* 2016;44(10):4487–503. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw282>
 6. Subbiah V., Cote G.J. Advances in targeting *RET*-dependent cancers. *Cancer Discov* 2020;10(4):498–505. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-1116>
 7. Agrawal N., Jiao Y., Sausen M., et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in *RET* and *RAS*. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):E364–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2703>
 8. Al-Jundi M., Thakur Sh., Gubbi S., Klubo-Gwiedzinska J. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer—a comprehensive review. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):2104. <https://doi.org/10.3390/cancers12082104>
 9. Gautschi O., Milia J., Filleron T., et al. Targeting *RET* in patients with *RET*-Rearranged lung cancers: results from the global, multicenter *RET* registry. *J Clin Oncol* 2017;35(13):1403–1410. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9352>
 10. Li T., Kung H.J., Mack P.C., Gandara D.R. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol* 2013;31(8):1039–49. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3753>
 11. Результаты проекта АНО НООП «Таргетное секвенирование ткани опухоли больных немелкоклеточным непластическим раком легкого в Российской Федерации». Доступно по: <https://77.37.209.172/archive/?id=NKZvNa502x0>
 12. Drilon A., Subbiah V., Gautschi O., et al. Selpercatinib in patients with *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2023;41(2):385–394. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00393>. Erratum in: *J Clin Oncol* 2023 Nov 1;41(31):4941. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01849>
 13. Subbiah V., Gainor J.F., Oxnard G.R., et al. Intracranial efficacy of selpercatinib in *RET* fusion-positive non-small cell lung cancers on the LIBRETTO-001 trial. *Clin Cancer Res* 2021;27(15):4160–4167. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0800>
 14. ClinicalTrials.gov identifier NCT04194944. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants with Advanced or Metastatic *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (LIBRETTO-431). US Clinical Trials Registry, 2025. Available at: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04194944>
 15. Zhou C., Solomon B., Loong H.H., et al. First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in *RET* Fusion-Positive NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389(20):1839–1850. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309457>
 16. Loong H.H.F., Goto K., Solomon B.J., et al. Randomized phase III study of first-line selpercatinib versus chemotherapy and pembrolizumab in *RET* fusion-positive NSCLC. ESMO Congress 2023, LBA4
 17. Lee A.T.M., Ou S.I. LIBRETTO-431: Confirming the superiority of selpercatinib to chemotherapy and the lack of efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced *RET* fusion-positive (*RET*+) NSCLC, another unique never-smoker predominant molecular subtype of NSCLC. *Lung Cancer (Auckl)* 2024;15:75–80. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S460147>
 18. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>
 19. Mok T., Camidge D.R., Gadgeel S.M., et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;31(8):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>
 20. Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L., et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011–9. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(12\)70344-3](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(12)70344-3)