

AĞCIYƏR XƏRÇƏNGİNDƏ MET GEN MUTASIYASININ
EPIDEMİOLOJİ VƏ MOLEKULYAR ASPEKTLƏRİ^{1,2}Mehdizadə S.Q.*, ²Vekilov.V.N.¹Milli Onkologiya Mərkəzi, Molekulyar Onkologiya Laboratoriyası, Bakı, Azərbaycan²Azərbaycan Tibb Universiteti, Epidemiologiya və Biostatistika kafedrası, Bakı, Azərbaycan

Qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngində (QKHAX) MET genindəki dəyişikliklərin hədəflənə bilən molekulyar marker kimi klinik praktikaya daxil olması və proqnozla bağlı qeyri-müəyyənliklər bu mövzunu müasir onkologiyada aktual tədqiqat istiqamətlərindən birinə çevirmişdir. **Məqsəd.** QKHAX olan və MET genində mutasiya aşkar edilmiş pasiyentlərin klinik və demoqrafik xüsusiyyətlərini kompleks şəkildə təhlil etmək, mutasiyaların şişin aqressivliyi və risk faktorları, o cümlədən siqaret istifadəsi ilə mümkün əlaqəsini qiymətləndirməkdir. **Material və metodlar.** Retrospektiv tədqiqatda 2014–2024-cü illərdə FFPE nümunələr üzərində real-time PCR metodu ilə molekulyar analiz aparılmış 187 pasiyent daxil edilmişdir. Onlardan 16-sında MET mutasiyası müəyyən edilmişdir. Pasiyentlər yaş, cins, histoloji dərəcə və siqaret istifadəsi üzrə qruplaşdırılmış və statistik təhlil aparılmışdır. **Nəticələr və müzakirə.** MET mutasiyasına malik pasiyentlərin əksəriyyəti 65 yaşdan yuxarı, kişilər üstünlük təşkil etmişdir. Xəstələrin 81,25%-də yüksək histoloji dərəcə (G3–G4) qeydə alınmışdır. Pasiyentlərin 56,25%-i siqaret istifadə etmişdir, lakin ROC analizi bütün istifadəsi ilə şişin aqressivliyi arasında statistik əhəmiyyətli əlaqə göstərməmişdir. Bu nəticələr MET mutasiyalarının klinik təsirlərinin mürəkkəb xarakter daşdığını və əlavə tədqiqatlara ehtiyac olduğunu göstərir. **Yekun.** Tədqiqat molekulyar diaqnostikanın və fərdiləşdirilmiş terapiyanın vacibliyini vurğulayır. MET mutasiyalarının proqnostik və terapevtik rolu haqqında əlavə araşdırmaların aparılması tövsiyə olunur.

Açar sözlər: MET mutasiyası, ağciyər xərçəngi, molekulyar diaqnostika, fərdiləşdirilmiş terapiya

Ağciyər xərçəngi dünyada xərçəngdən ölüm hallarının əsas səbəblərindən biri olaraq qalmaqdadır. Xəstəliyin inkişafında genetik və molekulyar dəyişikliklərin rolu xüsusilə önəmlidir. Qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi (QKHAX) bütün ağciyər şişlərinin təxminən 85%-ni təşkil edir və bu xəstəlikdə müəyyən edilən molekulyar hədəflər fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyalarının formalaşmasına imkan verir [1]. Son illərdə MET (mesenchymal-epithelial transition) genində baş verən mutasiyalar, xüsusilə ekzon 14 sıçramaları, klinik əhəmiyyətli biomarker kimi diqqət mərkəzinə keçmişdir [2]. MET geni tirozin kinaza aktivliyinə malik olan və hüceyrə proliferasiyası, differensiasiyası, angiogenez və metastaz proseslərində iştirak edən HGF reseptorunu kodlayır [3]. Bu gendə meydana gələn mutasiyalar, o cümlədən ekzon 14 sıçramaları, proteolitik parçalanmanın azalmasına, nəticədə reseptorun hiperaktivliyinə və şişin invaziv xüsusiyyətlərinin güclənməsinə səbəb olur [4–8]. Əvvəlki araşdırmalar göstərir ki, MET mutasiyası daha çox yaşlı pasiyentlərdə, xüsusilə kişi cinsində rast gəlinir və bəzi hallarda siqaret çəkmə ilə əlaqəli olmaya bilər [10]. MET geninin molekulyar analizinin aparılması pasiyentlərin müalicə planının fərdiləşdirilməsində və xəstəlik gedişatının daha

dəqiq proqnozlaşdırılmasında vacib hesab olunur. Həmçinin, hədəf yönümlü terapiyalar – məsələn, ALK gen restranslyasiyaları üçün ALK-inhibitorları – qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngində uğurlu klinik nəticələr göstərmişdir, bu da MET-mutasiyalı xəstələr üçün oxşar strategiyaların perspektivli ola biləcəyini düşündürür [11].

Lakin bu mutasiyaların pasiyentlərin yaşı, siqaret tarixçəsi və şişin histoloji xüsusiyyətləri ilə əlaqəsi yerli populyasiyada geniş tədqiq olunmamışdır. Bu əlaqələrin müəyyən edilməsi molekulyar diaqnostikanın təkmilləşdirilməsi və fərdiləşdirilmiş müalicə yanaşmalarının düzgün istiqamətləndirilməsi baxımından mühüm elmi və klinik əhəmiyyət kəsb edir.

Tədqiqatın məqsədi 2014–2024-cü illər ərzində Milli Onkologiya Mərkəzinə müraciət etmiş qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi (QKHAX) xəstələri arasında MET gen mutasiyasının yayılmasını qiymətləndirmək, həmçinin pasiyentlərin yaşı, bütün istifadəsi və şişin histoloji dərəcəsi ilə MET mutasiyası arasındakı mümkün əlaqəni müəyyən etməkdir. Tədqiqatda əlavə olaraq histoloji dərəcə ilə bütün istifadəsi arasında proqnostik münasibətin qiymətləndirilməsi məqsədilə ROC analizi aparılmışdır.

Material və metodlar. Tədqiqat retrospektiv

müşahidə xarakteri daşıyır və 2014-2024-cü illər ərzində Azərbaycan Milli Onkologiya Mərkəzinə müraciət etmiş 187 qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi (QKHAX) xəstəsini əhatə edir. Patoloji nümunələr formalinlə fiksə olunmuş və parafinlə əhatələnmiş (FFPE) toxumalardan əldə edilmişdir. Molekulyar analizlər real-time PCR metodu ilə EntroGen və Qiagen firmasına məxsus reagent dəstlərindən istifadə olunaraq aparılmışdır.

Statistik təhlillər IBM SPSS Statistics 26.0 proqramında həyata keçirilmişdir. Tütün istifadəsi, yaş qrupları və histoloji dərəcə arasında mümkün əlaqələrin təhlili üçün təsviri statistika və ROC analizi tətbiq edilmişdir.

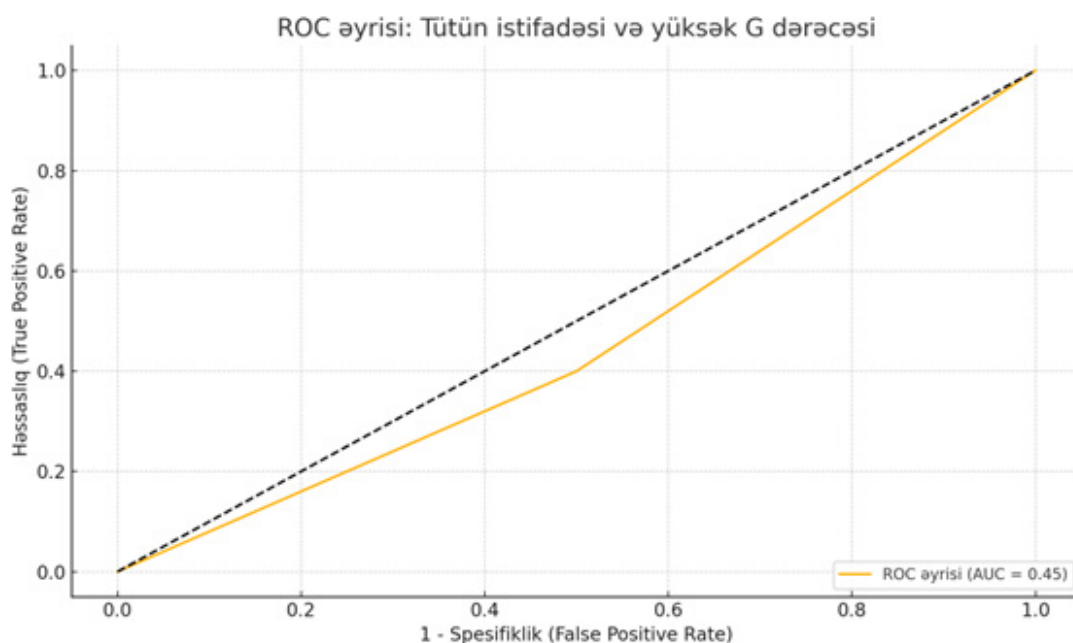
Tədqiqat Azərbaycan Tibb Universitetinin Etik Komitəsi tərəfindən təsdiqlənmişdir (Protokol №36, 18.10.2024).

Nəticə və onların müzakirəsi. Analiz edilmiş 187 qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi

(QKHAX) xəstəsindən yalnız 16 nəfərdə MET gen mutasiyası aşkarlanmışdır. Mutasiya aşkarlanan pasiyentlərin demoqrafik və klinik göstəricilərinin təhlili aşağıdakı nəticələri ortaya qoymuşdur:

1. Mutasiyaya malik pasiyentlərin 81,25%-i 65 yaşdan yuxarı yaş qrupunda olmuşdur.
2. Kişi cinsi üstünlük təşkil etmişdir (69%).
3. Xəstələrin 56.25%-i siqaret istifadəçisi olmuşdur.

Histoloji dərəcənin təhlili göstərmişdir ki, MET mutasiyası olan pasiyentlərin 81,25%-də yüksək dərəcəli (G3–G4) şiş qeydə alınmışdır. ROC analiz nəticələrinə görə siqaret istifadəsinin yüksək histoloji dərəcə ilə əlaqəsi statistik cəhətdən əhəmiyyətli olmamışdır ($AUC=0,45$) (Şək.). Bu nəticələr MET mutasiyası olan şişlərdə yaşın, cinsin və histoloji dərəcənin mühüm rol oynaya biləcəyini, lakin tütün istifadəsinin proqnostik əhəmiyyət daşımadığını göstərir.



Şəkil. ROC əyrisi: Tütün istifadəsinin yüksək histoloji dərəcə (G3–G4) ilə əlaqəsinin proqnostik gücü

Aparılan tədqiqatın nəticələri göstərir ki, MET gen mutasiyası qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi (QKHAX) pasiyentləri arasında nisbətən az rast gəlinən, lakin klinik baxımdan əhəmiyyətli bir molekulyar göstəricidir. Mutasiyanın yaşlı və kişi pasiyentlərdə daha yüksək tezliklə müşahidə olunması əvvəlki beynəlxalq araşdırmaların nəticələri ilə üst-üstə düşür [12-14]. Bu fakt, MET mutasiyasının müəyyən demoqrafik qruplarda daha çox rast gəlindiyini göstərir və pasiyentlərin risk qruplarına ayrılmasında əhəmiyyətli ola bilər.

Tədqiqatda əldə edilən mühüm müşahidələrdən biri MET mutasiyası olan xəstələrin böyük hissəsində yüksək histoloji dərəcənin (G3–G4) qeydə alınmasıdır. Bu, mutasiyanın şişin bioloji davranışına təsir göstərməsi ehtimalını artırır. Ədəbiyyatlarda da MET mutasiyası ilə yüksək dərəcəli şişlərin daha aqressiv gedışata malik olması arasında əlaqə qeyd olunmuşdur [15-17]. Bu kontekstdə hazırkı nəticələr həmin məlumatları dəstəkləyir və MET mutasiyasının proqnostik əhəmiyyət daşıya biləcəyini göstərir.

Diqqətçəkən digər məqam bütün istifadəsi ilə histoloji agresivlik arasında əhəmiyyətli əlaqənin müəyyən edilməməsidir. ROC analizində əldə edilən qeyri-statistik nəticə bütün faktorunun MET mutasiyası üçün əsas proqnostik göstərici olmadığını göstərir. Bu, MET mutasiyası ilə şişin inkişaf mexanizmlərinin bütünə bağlı olmayan patogenetik proseslərlə əlaqəli ola biləcəyini göstərir.

Həmçinin qeyd edilməlidir ki, MET-mutasiya pozitiv xəstələrin sayının nisbətən az olması bəzi statistiki göstəricilərin geniş təhlil imkanlarını məhdudlaşdırır. Lakin buna baxmayaraq, nəticələr klinik praktikada MET mutasiyasının aşkarlanmasının əhəmiyyətini bir daha ön plana çıxarır. Gələcək tədqiqatlar üçün daha geniş nümunə sayına malik prospektiv araşdırmaların aparılması, eləcə də MET ekspressiyasının immunhistokimyəvi səviyyədə qiymətləndirilməsi tövsiyə edilə bilər.

Yekun. Tədqiqatın nəticələri göstərir ki, MET gen mutasiyası qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi xəstələri arasında nisbətən az rast gəlinməsinə baxmayaraq, klinik və molekulyar baxımdan

diqqətləliq əhəmiyyət daşıyır. Mutasiya əsasən yaşlı və kişi pasiyentlərdə aşkarlanmış, həmçinin bu pasiyentlərin əksəriyyətində yüksək histoloji dərəcəli (G3–G4) şişlər müşahidə olunmuşdur. Tütün istifadəsinin isə şişin aqressivlik dərəcəsi ilə statistik olaraq əhəmiyyətli əlaqəyə malik olmadığı müəyyən edilmişdir.

Bu nəticələr MET mutasiyasının ağciyər xərçəngi pasiyentlərində proqnostik və terapeutik əhəmiyyətə malik ola biləcəyini göstərir. Molekulyar diaqnostika metodlarının tətbiqinin genişləndirilməsi xəstələrin fərdiləşdirilmiş müalicə strategiyalarının seçilməsində mühüm rol oynaya bilər. Gələcək tədqiqatlarda daha geniş nümunə sayı və biomarkerlərin çoxparametrlili təhlili ilə MET mutasiyasının klinik önəminin daha dəqiq qiymətləndirilməsi məqsəduyğundur.

Maraqların toqquşması. Müəlliflər maraqların toqquşmasının olmadığını bildirirlər.

Maliyyə fəaliyyətinin şəffaflığı. Müəlliflərin təqdim olunan materiallar və metodlarla bağlı heç bir maliyyə marağı yoxdur.

ƏDƏBİYYAT – REFERENCES – ЛІТЕРАТУРА

1. Awad M.M., Oxnard G.R., Jackman D.M., et al. MET exon 14 mutations in NSCLC // *J Clin Oncol.* - 2016; 34(7):721–730; <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.8922>
2. Drilon A., Cappuzzo F., Ou S.I., Camidge D.R., et al. Targeting MET in lung cancer // *Clin Cancer Res.* - 2017; 23(12):2899–2905; <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2279>
3. Tong J.H., Yeung S.T., Chan A.S., et al. MET overexpression and gene amplification in NSCLC // *Lung Cancer.* - 2016; 94:1–6; <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.03.011>
4. Liu X., Xie F., Li Q., et al. Molecular analysis of MET-mutated lung cancer // *Oncotarget.* - 2017; 8(61):104727–104734; <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22035>
5. Reungwetwattana T., Liang Y., Zhu V., Ou S.I. MET alterations in lung cancer // *Curr Treat Options Oncol.* - 2018; 19(3):10; <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0536-x>
6. Camidge D.R., Ou S.I., Sholl L.M., et al. MET alterations in lung cancer: predictive or prognostic? // *Lancet Oncol.* - 2022; 23(3):e125–e136; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00511-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00511-6)
7. Fujino T., Suda K., Kim Y.H., et al. MET exon 14 mutation and immunotherapy // *J Thorac Oncol.* - 2021; 16(3):418–430; <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.027>
8. Reichel J., Klingbiel D., Kocher F., et al. Frequency and clinical relevance of MET mutations // *Mod Pathol.* - 2018; 31(1):38–50; <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.106>
9. Sakai K., Takeuchi K., Nakanishi Y., et al. MET mutations and therapy response // *Cancer Sci.* - 2020; 111(9):3358–3366; <https://doi.org/10.1111/cas.14501>
10. Lim S.M., Kim H.R., Lee J.S., et al. MET mutation: diagnosis and targeted therapy // *Cancer Res Treat.* - 2019; 51(2):613–623; <https://doi.org/10.4143/crt.2018.478>
11. Mehdiadeh S.G. A retrospective molecular epidemiological analysis of EML4 ALK gene fusions in non-small cell lung cancer patients in the Azerbaijani population (2014–2024) // *Egypt J Med Hum Genet.* - 2025, 26, 180; <https://doi.org/10.1186/s43042-025-00808-2>
12. Zhang Y., Kim H., Lee J., et al. MET exon 14 skipping mutation in NSCLC and response to MET inhibitors // *J Thorac Oncol.* - 2021; 16(3):429–437; <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.028>
13. Hong D.S., Fakih M., Strickler J.H., et al. Targeting MET dysregulation in cancer // *Cancer Discov.* - 2021; 11(2):489–505; <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1484>
14. Gendreau S., Shaw A.T., Liu G., et al. MET inhibitors in NSCLC: clinical development and resistance mechanisms // *J Clin Med.* - 2020; 9(5):1320; <https://doi.org/10.3390/jcm9051320>
15. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma // *Nature.* - 2014; 511:543–550; <https://doi.org/10.1038/nature13385>
16. Frampton G.M., Fichtenholtz A., Otto G., et al. Genomic profiling in lung cancer // *Nat Commun.* - 2015; 6:8651; <https://doi.org/10.1038/ncomms9651>
17. Lee G.D., Kim Y., Park J., et al. Clinicopathologic features of MET-mutant lung cancer // *Pathol Res Pract.* - 2020; 216(1):152758; <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152758>

SUMMARY

EPIDEMIOLOGICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF MET GENE MUTATIONS IN LUNG CANCER

^{1,2}Mehdizadeh S.Q., ²Vekilov V.N.

¹National Oncology Center, Laboratory of Molecular Oncology, Baku, Azerbaijan;

²Azerbaijan Medical University, Department of Epidemiology and Biostatistics, Baku, Azerbaijan

As molecular profiling and targeted therapies expand in non-small cell lung cancer (NSCLC), MET alterations have gained increasing clinical relevance; however, uncertainties regarding their prognostic implications continue to make this topic highly pertinent. **Objective.** To perform a comprehensive analysis of the clinical and demographic characteristics of patients with NSCLC harboring MET gene mutations, and to evaluate the potential association of these mutations with tumor aggressiveness and risk factors, including smoking. **Materials and Methods.** This retrospective study included 187 patients who underwent molecular analysis of FFPE samples using real-time PCR between 2014 and 2024. MET mutations were identified in 16 patients. Patients were stratified by age, sex, histological grade, and smoking status, and statistical analyses were performed. **Results and Discussion.** The majority of patients with MET mutations were over 65 years old, with a predominance of males. High histological grade (G3–G4) was observed in 81.25% of cases. While 56.25% of patients had a history of smoking, ROC analysis did not show a statistically significant association between tobacco use and tumor aggressiveness. These findings highlight the complex clinical impact of MET mutations and the need for further investigation. **Conclusion.** The study emphasizes the importance of molecular diagnostics and personalized therapy. Further research is recommended to clarify the prognostic and therapeutic role of MET mutations.

Keywords: MET mutation, lung cancer, molecular diagnostics, personalized therapy

РЕЗЮМЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ МУТАЦИЙ ГЕНА MET ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

^{1,2}Мехдизаде С.К., ²Векилов В.Н.

¹Национальный Онкологический Центр, Лаборатория молекулярной онкологии,
Баку, Азербайджан;

²Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра эпидемиологии и биostatистики,
Баку, Азербайджан

В условиях внедрения молекулярного профилирования и появления таргетных подходов при немелкоклеточном раке лёгкого (НМРЛ) изменения гена MET приобретает особую клиническую значимость, однако их прогностическое значение остаётся неоднозначным, что и определяет актуальность темы. **Цель.** Провести комплексный анализ клинических и демографических характеристик пациентов с НМРЛ, у которых выявлены мутации гена MET, а также оценить возможную связь этих мутаций с агрессивностью опухоли и факторами риска, включая курение. **Материал и методы.** В ретроспективное исследование было включено 187 пациентов, которым в период 2014–2024 гг. проводился молекулярный анализ FFPE образцов методом real-time PCR. Мутации MET были выявлены у 16 пациентов. Пациенты были распределены по возрасту, полу, гистологической степени и наличию курения, после чего выполнен статистический анализ. **Результаты и обсуждение.** Большинство пациентов с мутациями MET были старше 65 лет, при этом преобладали мужчины. Высокая гистологическая степень (G3–G4) отмечена у 81,25% случаев. Несмотря на то, что 56,25% пациентов курили, ROC-анализ не показал статистически значимой связи между курением и агрессивностью опухоли. Полученные данные подчеркивают сложный клинический эффект мутаций MET и необходимость дальнейших исследований. **Заключение.** Исследование подчеркивает важность молекулярной диагностики и персонализированной терапии. Рекомендуется проведение дополнительных исследований для уточнения прогностической и терапевтической роли мутаций MET.

Ключевые слова: мутация MET, рак легкого, молекулярная диагностика, персонализированная терапия

Redaksiyaya daxil olub: 11.01.2025

Çapa tövsiyə olunub: 05.02.2025

Rəyçi: b.ü.f.d. L.Ə.Məlikova