

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-48

Цитирование: Смолин С. А., Жукова Л. Г., Смолин А. В., Бубенко Д. Н., Гречухина К. С. Клиническое значение альтераций MET при НМРЛ и современные возможности лекарственной терапии. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3, стр. 37–48.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АЛЬТЕРАЦИЙ MET ПРИ НМРЛ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Смолин¹, Л.Г. Жукова¹, А.В. Смолин², Д.Н. Бубенко¹, К.С. Гречухина^{1,3}

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смерти от рака как в России, так и во всём мире. У большинства пациентов болезнь выявляется на поздней стадии, когда возможности локальных методов лечения ограничены, а системная химиотерапия не дает выраженного, долгосрочного эффекта. Появление таргетной терапии существенно изменило парадигму лечения НМРЛ. До 60% неплоскоклеточного НМРЛ имеют те или иные генетические альтерации, потенциально являющиеся мишенью для терапии, а для 50% уже имеются одобренные лекарственные препараты. Различные варианты активации сигнального пути MET (амплификация, альтерации гена) встречаются у 2–4% пациентов НМРЛ и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания. В последнее время удалось значительно продвинуться в разработке лекарственных препаратов способных воздействовать на этот сигнальный путь. Статья посвящена обзору наиболее важных исследований, посвящённых изучению новых терапевтических возможностей у пациентов НМРЛ с альтерацией сигнального пути MET.

Ключевые слова: НМРЛ, мутация MET, амплификация MET, таргетная терапия

ВВЕДЕНИЕ

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является ведущей причиной смерти от рака как в России, так и во всём мире [1]. У большинства пациентов болезнь выявляется на поздней стадии, когда возможности локальных методов лечения ограничены, а системная химиотерапия не дает выраженного, долгосрочного эффекта [2]. Иммуноterapia изменила парадигму лечения пациентов с распространенным раком легкого и дала возможность длительно контролировать болезнь у части пациентов [3]. Однако у примерно 30% больных отмечается прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии при первом контрольном исследовании [4]. Наличие драйверных мутаций в опухоли ассоциировано с худшей эффективностью иммунотерапии. У большинства пациентов лечение рака легкого с выявленной драйверной мутацией должно начинаться с таргетного препарата [5]. Следовательно, для нас первостепенной задачей является разработка и использование тех препаратов, которые напрямую воздействуют на патогенез НМРЛ.

Фактор С мезенхимально-эпителиального перехода (с-MET), также известный как рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR) — это белок, который кодируется геном MET. Данный рецептор принимает участие в эм-

бриональном развитии, активных репаративных процессах при повреждении тканей и играет важную роль в росте опухоли и метастазировании [6]. Активация тирозинкиназного рецептора и нарушение регуляции сигнального пути MET/HGF приводят к пролиферации, инвазии и метастазированию опухолевых клеток. Нарушения с-MET встречаются в многих опухолях, в том числе и легкого [7]. Они могут быть как основными драйверами в канцерогенезе, так и возникнуть вторично, как механизм резистентности к противоопухолевой терапии (например, к ингибиторам EGFR) [8]. Терапия, направленная на с-MET, является многообещающей стратегией лечения рака легкого.

СТРУКТУРА ГЕНА MET И БЕЛКА С-MET

Ген MET (рис. 1), ответственный за экспрессию с-MET, находится в 7 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. У взрослого человека активность гена отмечается в основном в плюрипотентных клетках, в местах, где требуется регенерация [9].

Обзоры и аналитика

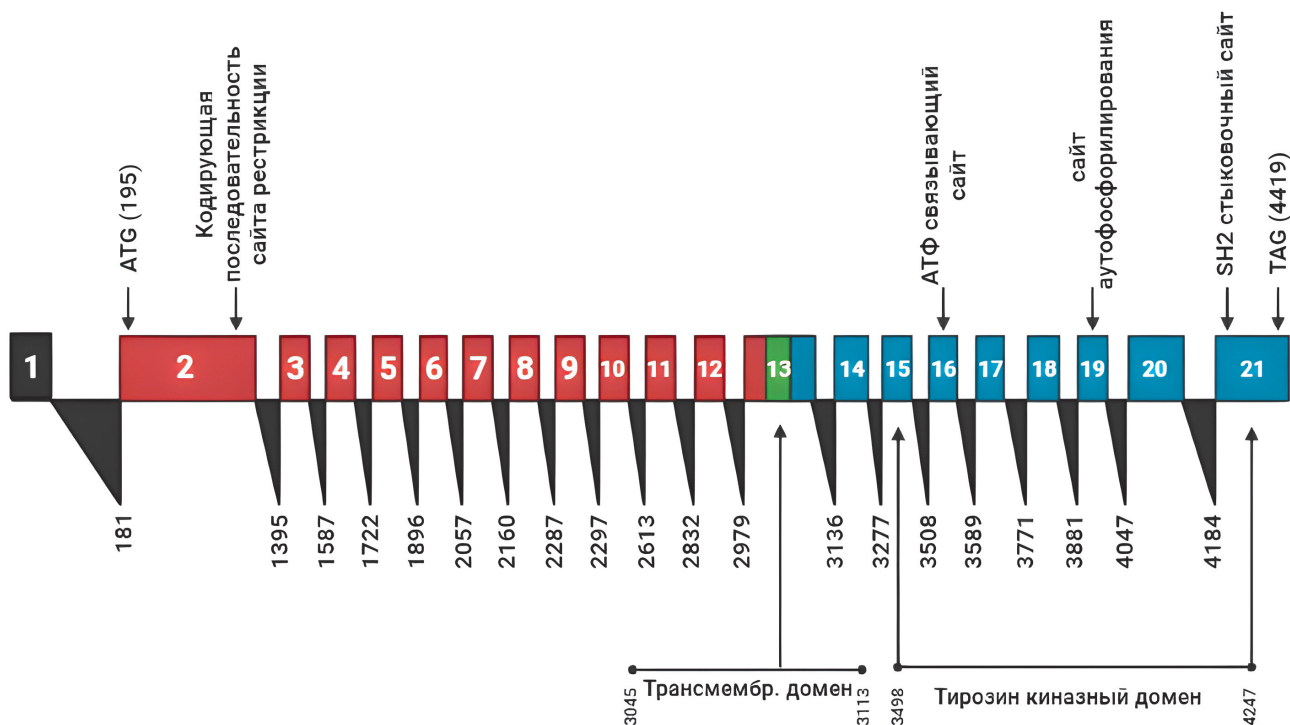


Рисунок 1. Структура гена MET.

Белок с-Met (рис. 2) состоит из α -субъединицы и трансмембранной β -субъединицы, которые объединены между собой дисульфидной связью. В структуре белка выделяют 10 доменов (подструктуры белка, которые выполняют свои обособленные функции). Sema-домен — последовательность, включающая α -цепь полностью и N-концевую часть β -цепи. Домен PSI (плексин-семафорин-интегрин) — последовательность, богатая цистеином. Также выделяют тирозинкиназный домен, четыре домена IPT — последовательности, кодирующие иммуноглобулиноподобные структуры для межбелкового взаимодействия, трансмембранный домен, юкта-мембранный домен и C-концевой участок [10].

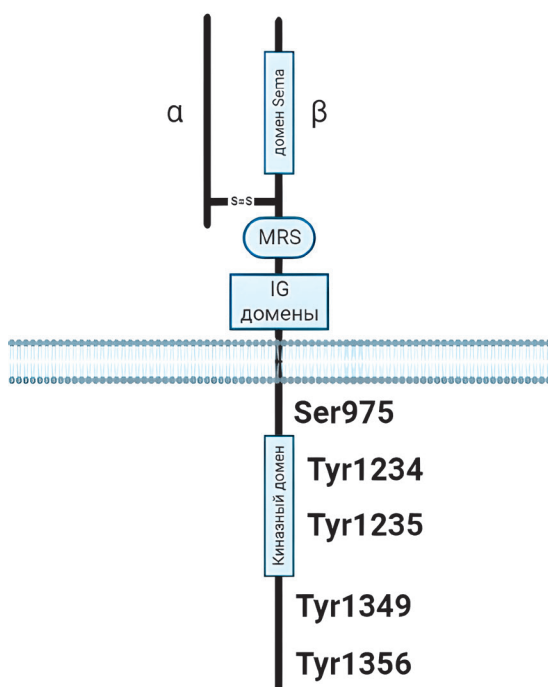


Рисунок 2. Структура белка с-MET.

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ,
АССОЦИИРОВАННЫЕ С MET

На данный момент единственными известными лигандами MET являются фактор роста гепатоцитов (HGF), он же рассеивающий фактор (SF), и его изоформа сплайсинга (NK1, NK2). Предшественник HGF (HGFA) синтезируется мезенхимальными клетками, фибробластами, что обуславливает высокий пролиферативный и метастатический потенциал у опухолевых MET+ клеток за счет аутостимуляции опухолевым окружением [9].

При связывании лиганда с рецептором происходит его димеризация, дальнейшая активация тирозинкиназы и нисходящих киназных путей (рис. 3):

1) путь PI3K, активация которого ведет к реорганизации цитоскелета и актиновых/миозиновых филаментов за счет активации киназы фокальной адгезии (ФАК) и взаимодействия с пакселином (PXN). Данная перестройка ведет к появлению миграционных способностей за счет появления ламиллоподий и филоподий, что при высокой экспрессии металлопротеиназ (MMP) и обуславливает повышенный метастатический потенциал у MET + опухолевых клеток [11].

Помимо этого, PI3K взаимодействует и с АКТ за счет его рекрутирования и активации, что ведет к mTOR-ассоциированному взаимодействию с рибосомальной S6K и, соответственно, к повышению синтетической способности.

2) MAPK путь активируется при взаимодействии с-MET с тирозинкиназным участком рецептора с Grb²/Gab1/SOS и активацией каскада RAS/BRAF/ERK, что ведет к повышению уровня пролиферации, приобретению мезенхимального (частично мезенхимального) фенотипа клеток за счет участия в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП) [12].

ИЗМЕНЕНИЯ MET

Мутации, приводящие к пропуску 14 экзона гена MET, снижают деградацию рецептора MET, что приводит к активации нисходящих киназных путей [13]. В 2015 году Фрамpton и др. провели масштабный поиск альтераций в 14 экзоне MET на базе 38028 образцов опухолевой ткани. Среди 221 образца, где выявили изменения в 14 экзоне MET, 193 образца были от больных раком лёгкого [14]. Данные мутации встречаются у 2–4% больных раком лёгкого, причем чаще всего при саркоматоидном гистологическом подтипе рака легкого (до 31%) [15]. Они ассоциированы с плохим прогнозом и чувствительностью к тирозинкиназным ингибиторам (ТКИ), ингибирующим с-MET [16,17].

Амплификация MET встречается в 2–5% НМРЛ [18]. Частота встречаемости амплификации MET возрастает до 22% у пациентов на фоне терапии ингибиторами EGFR [19]. Амплификация MET является одним из ключевых механизмов резистентности к ингибиторам EGFR и также, как пропуск 14 экзона MET, ассоциирована с плохим

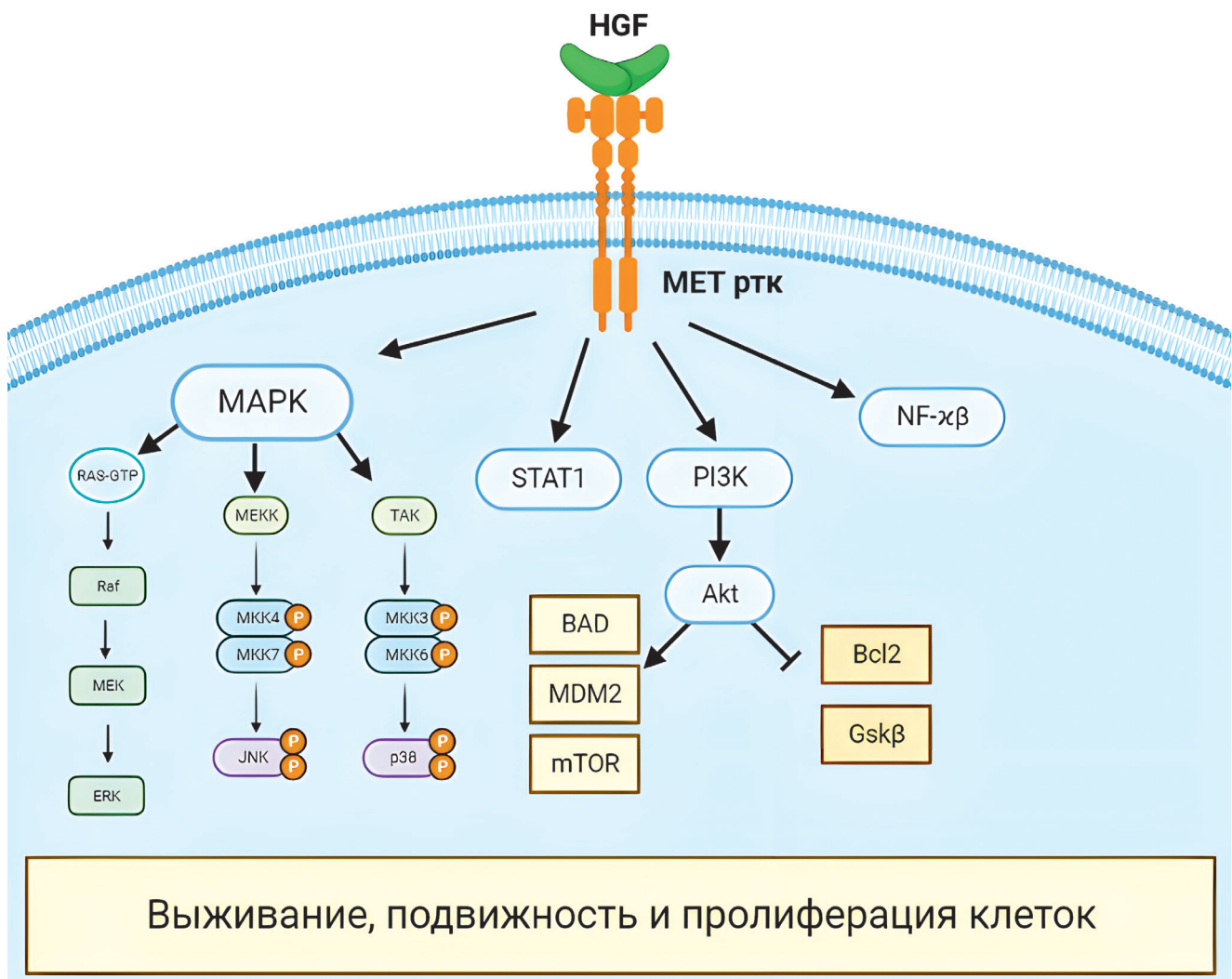


Рисунок 3. Сигнальные пути HGF-MET.

Обзоры и аналитика

прогнозом [20]. В различных исследованиях наблюдалась корреляция между числом копий гена MET и частотой ответа на кризотиниб (мультикиназный ТКИ, ингибирующий с-MET) [21,22].

Транслокации MET — это редкое генетическое событие в раке легкого, частота встречаемости менее 1%. Самые частые гены-партнеры MET — TPR, TRIM4, ZKSCAN1, PPF1B1, LRRFIP1, EPS15, DCTN1, PTPRZ1, NTRK1, CLIP2, TFG, HLA-DRB1. В литературе описан случай полного ответа на фоне терапии кризотинибом у 74-летней пациентки с транслокацией HLA-DRB1-MET [23].

Гиперэкспрессия MET возникает за счет усиления сигнала MET, вызывая трансформацию опухоли [24]. Гиперэкспрессия MET встречается в 15–70% случаев НМРЛ (в зависимости от панели антител и самого определения «гиперэкспрессия») и снова ассоциирована с плохим прогнозом [25]. Хотя гиперэкспрессия MET является важным прогностическим маркером, в качестве маркера эффективности таргетной терапии её использование затруднено (возможно, за счёт выраженной гетерогенности экспрессии MET в опухолевой ткани) [26]. Исследования III фазы, где изучалась гиперэкспрессия MET в качестве биомаркера эффективности MET-направленной терапии, провалились [27,28]. К позитивным исследованиям можно отнести исследование 2 фазы LUMINOSITY, в котором наблюдалась эффективность моноклонального антитела Телисотузамаб у пациентов с гиперэкспрессией MET [29].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Принимая во внимание важность данного рецептора в канцерогенезе рака легкого и его роль в развитии резистентности у EGFR + рака легкого, разрабатывается и используется ряд мультикиназных ингибиторов, моноклональных антител, низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ, направленных на основные звенья лиганд-рецепторного взаимодействия.

Ингибиторы тирозинкиназы MET

Использование данного типа препаратов является перспективным направлением в лечении рака легкого. Во-первых, низкая молекулярная масса и малый размер молекулы препарата позволяет максимально эффективно проникать в мембранное пространство и связываться с участками рецептора. Во-вторых, это возможность применения мультикиназных ингибиторов для блокирования нескольких прикладных точек. Но также имеется и ряд минусов: мультикиназные ингибиторы обладают более широким спектром токсичности, что зачастую ограничивает их применение.

Кабозантиниб

Кабозантиниб является мультикиназным ингибитором, взаимодействующим с VEGFR2, RET, AXL и MET. В клинических исследованиях, связанных с кабозантинибом, изменения MET не оценивались, а в основном были со-

средоточены на статусе EGFR. Данный препарат исследовался у пациентов с НМРЛ без мутаций в гене EGFR, ранее принимавших препарат эрлотиниб. Теоретическая основа состоит в том, что амплификация MET может быть потенциальным механизмом приобретенной устойчивости к ИТК EGFR. Несмотря на небольшой размер выборки, это исследование показало, что у пациентов с НМРЛ дикого типа EGFR кабозантиниб в отдельности или в сочетании с эрлотинибом имеет клинически значимую, более высокую эффективность, чем эрлотиниб в монотерапии (рис. 4) [30]. В настоящее время идёт исследование фазы II CABinMET, в котором уже будут оцениваться пациенты с METex14 мутациями либо с MET амплификацией.

ВБП в зависимости от статуса MET в НМРЛ без мутации EGFR

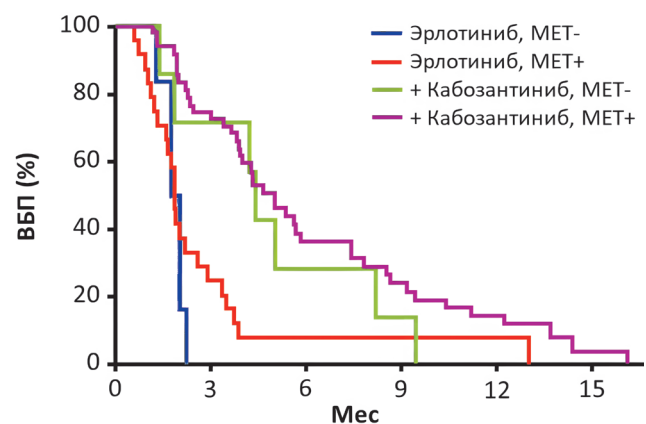


Рисунок 4. Данные об эффективности комбинации эрлотиниб + кабозантиниб в сравнении с эрлотинибом [30].

Кризотиниб

Кризотиниб представляет собой мультикиназный ингибитор, который конкурирует с доменом тирозинкиназы с-Met за связывание аденозинтрифосфата (АТФ), предотвращая активацию рецептора и передачу сигналов нижестоящим путям, также он конкурирует за места связывания АТФ с другими киназами, включая рецептор эндотелиального фактора роста (VEGFR), ROS1 и EML4-ALK [31,32]. Кризотиниб был одобрен FDA для больных НМРЛ с транслокацией ALK или ROS1.

В исследовании PROFILE-1001 из 18 пациентов с НМРЛ с мутациями METex14, получавших кризотиниб, у 8 пациентов был получен объективный ответ (44%; 95% ДИ: 22–69%) [31].

Кризотиниб обладает клинической активностью у больных НМРЛ с амплификацией MET или мутациями, приводящими к пропуску 14 экзона MET, что подтверждается исследованиями из реальной клинической практики (рис. 5). Однако требуется дальнейшая валидация препарата в данной популяции в крупных рандомизированных исследованиях [33].

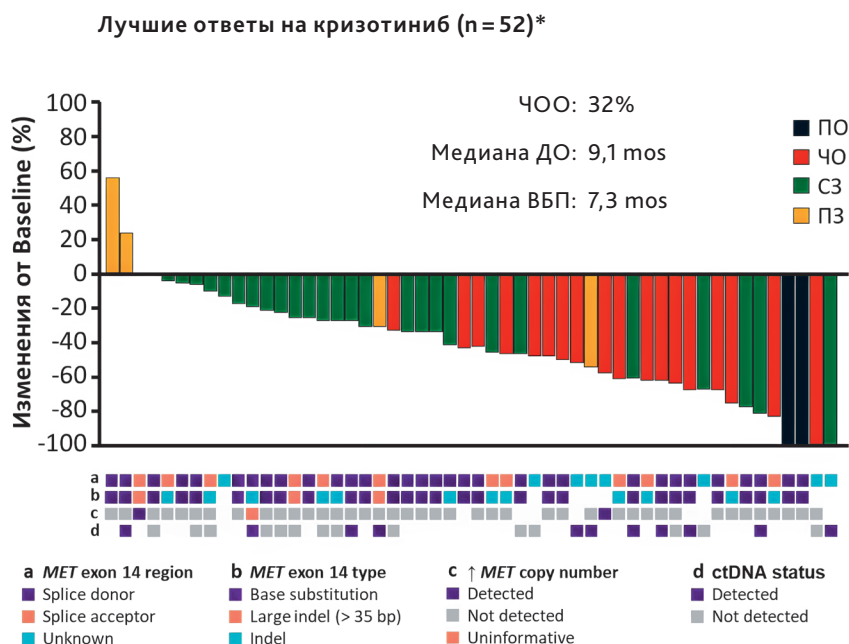


Рисунок 5. Данные ретроспективного исследования об эффективности кабозантиниба в реальной клинической практике [33].

Капматиниб

Капматиниб — низкомолекулярный ингибитор, обладающий высоким уровнем аффинитета в отношении MET рецептора. В доклинических испытаниях *in vivo* было продемонстрировано восстановление чувствительности к препарату эрлотиниб при развитии устойчивости к EGFR ингибитору [34].

В исследовании III фазы GEOMETRY mono-1 была продемонстрирована значимая эффективность капматиниба у больных НМРЛ с пропуском 14 экзона или амплификацией гена MET (рис. 6) [35]. Среди пациентов с мутацией 14 экзона, общий ответ наблюдался у 41% (95% ДИ от 29 до 53) из 69 пациентов, которые ранее получали одну или две линии терапии, и 68% (95% ДИ от 48 до 84) из 28 пациентов, которые ранее не получали лечения; средняя продолжительность ответа составила 9,7 месяцев (95% ДИ

от 5,6 до 13,0) и 12,6 месяцев (95% ДИ от 5,6 до NR) соответственно. Ограниченная эффективность наблюдалась у ранее лечившихся пациентов с MET амплификацией, у которых число копий гена составляло менее 10 (объективный ответ у 7–12% пациентов). Среди пациентов с амплификацией MET и числом копий гена 10 или выше объективный ответ наблюдался у 29% (95% ДИ от 19 до 41) ранее лечившихся пациентов и 40% (95% ДИ от 16 до 68) у тех, кто ранее не получал лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями были периферические отеки, тошнота и рвота, а нежелательные явления 3 или 4 степени были зарегистрированы у 67% пациентов. Связанные с лечением нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, наблюдались у 39 пациентов (11%).

Вышеуказанные результаты и контролируемый профиль безопасности, включающий в основном слабовыраженные

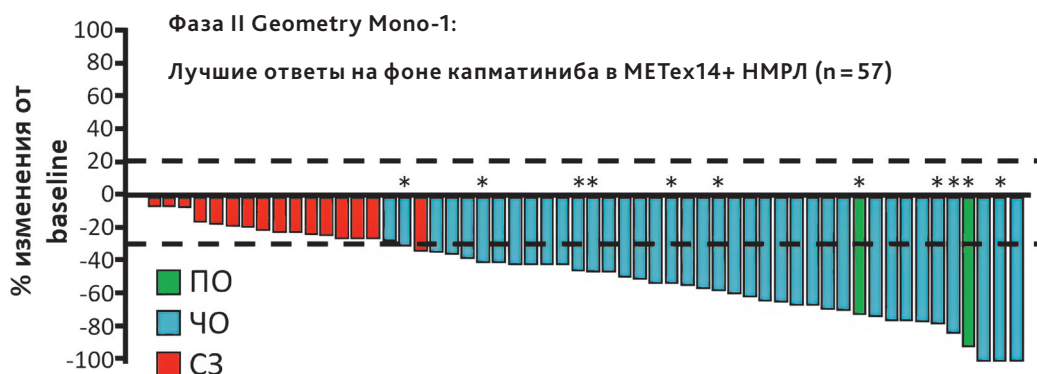


Рисунок 6. Данные исследования фазы III GEOMETRY mono-1 об эффективности капматиниба в METex14+ НМРЛ [35].

Обзоры и аналитика

и обратимые нежелательные явления, подтверждают, что капматиниб является новым терапевтическим вариантом у пациентов с распространенным НМРЛ с мутациями, приводящими к пропуску 14 экзона гена MET.

Эффективность капматиниба дополнительно подтверждена в исследовании реальной клинической практики RECAP [36]. В нем оценивались больные НМРЛ с пропуском 14 экзона гена MET, получавшие капматиниб в рамках программы раннего доступа в период с марта 2019 по декабрь 2021 года. Средний возраст составил 77 лет (диапазон 48–91), 56% были женщинами, 86% имели IV стадию заболевания, и у 27% пациентов были метастазы в головном мозге. У всех больных частота объективного ответа (ЧОО) составила 58% (95% ДИ, 47–69), тогда как у пациентов, не получавших лечение, она составила 68% (95% ДИ, 50–82), а у пациентов, получавших ранее лечение — 50% (95% ДИ, 35–65).

Медиана выживаемости без прогрессирования в общей группе исследования составила 9,5 месяцев (95% ДИ 4,7–14,3), тогда как у пациентов, получавших капматиниб в первой линии — 10,6 месяцев (95% ДИ 5,5–15,71), и 9,1 месяца (95% ДИ 3,1–15,1) — у пациентов, получавших его уже в последующих линиях. Медиана общей выживаемости составила 18,2 месяца (95% ДИ 13,2–23,1). У пациентов с измеримыми метастазами в головном мозге (n = 11) внутрисерпная ЧОО составила 46% (95% ДИ, 17–77).

Капматиниб показал приемлемый профиль безопасности. Частые побочные эффекты, связанные с лечением, включали периферические отеки (13%), повышение уровня креатинина (4%) и повышение уровня печеночных ферментов (3%). FDA одобрило использование капматиниба в мае 2020 года.

Тепотиниб

Тепотиниб является высокоселективным ингибитором MET. В доклинических исследованиях *in vivo* была продемонстрирована возможность преодоления резистентности к ИТК в опухолевых клетках с мутацией EGFR T790M [37].

В многоцентровом рандомизированном открытом мультикогортном исследовании VISION изучалось применение

тепотиниба (MSC2156119) у больных НМРЛ с пропуском 14 экзона гена MET [38].

Эффективность подлежала оценке у 152 пациентов (средний возраст 73,1 года). В общей популяции частота объективных ответов (ЧОО) составила 44,7% (рис. 7) [95% доверительный интервал (ДИ): 36,7–53,0]. У пациентов в возрасте < 75 лет (n = 84) и ≥ 75 лет (n = 68) ЧОО составил 48,8% (95% ДИ: 37,7–60,0) и 39,7% (95% ДИ: 28,0–52,3) соответственно. Пациенты, ранее не получавшие лечения (n = 69), по сравнению с ранее получавшими лечение (n = 83) показали схожую эффективность [ЧОО (95% ДИ): 44,9% (32,9–57,4) против 44,6% (33,7–55,9); медиана продолжительности ответа (95% ДИ): 10,8 (6,9-не поддается оценке) против 11,1 (9,5–18,5) месяцев]. Нежелательные явления, которые исследователи считали связанными с тепотинибом, были зарегистрированы у 89% пациентов. Нежелательные явления 3-й степени или выше возникли у 28% больных. Наиболее частым из этих нежелательных явлений 3 степени и выше были периферические отеки (в 7%). FDA одобрило использование тепотиниба в феврале 2021 года.

Саволитиниб

Саволитиниб является высокоселективным ингибитором MET-тирозинкиназы. В исследовании 2 фазы SAVANNAH добавление саволитиниба к терапии осимертинибом у больных EGFR-мутированным раком лёгкого после прогрессирования на осимертинибе позволило достичь частоты объективного ответа в 49% при высоком уровне MET амплификации или гиперэкспрессии MET (табл. 1) [39].

Также подтверждена активность препарата в монорежиме. Окончательные данные по общей выживаемости (ОВ) открытого исследования фазы II показали, что при медиане наблюдения 28,4 месяца медиана ОВ у пациентов, получавших саволитиниб, составила 12,5 месяцев (95% доверительные интервалы 10,5–21,4). В исследование включались пациенты, ранее получавшие лечение (n = 42) или не получавшие противоопухолевую терапию (n = 28) с саркоматоидной карциномой легких (PSC; n = 25) или другим немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) (n = 45) с пропуском 14 экзона MET. Показатели 18- и 24-месячной ОВ для всех пациентов

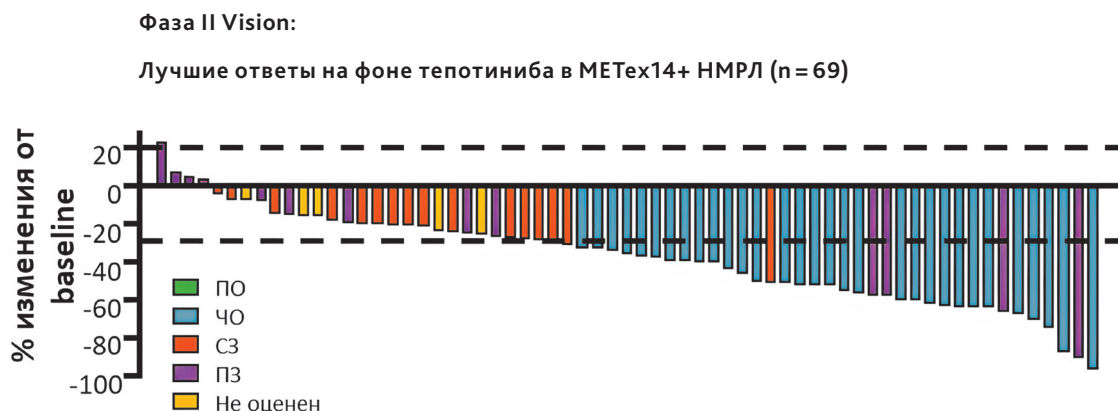


Рисунок 7. Данные исследования VISION об эффективности тепотиниба в METex14+ НМРЛ [38].

Таблица 1. Эффективность терапии в зависимости от уровня экспрессии MET или амплификации [39].

Результат	ИГХ50 + и/или FISH5 + (N = 193*)	ИГХ90 + и/или FISH10 + (n = 108)	Без ИГХ90 + и/или FISH10 + (n = 77)
ЧОО, % (95% ДИ)	32 (26–39)	49 (39–59)	9 (4–18)
Медиана ДО, мес. (95% ДИ)	8,3 (6,9–9,7)	9,3 (7,6–10,6)	6,9 (4,1–16,9)
Медиана ВБП, мес. (95% ДИ)	5,3 (4,2–5,8)	7,1 (5,3–8,0)	2,8 (2,6–4,3)

составили 42% и 31%. Наиболее частые побочные явления, связанные с приемом саволитиниба, были тошнота, усталость, рвота, периферические отеки [40].

Моноклональные антитела к MET/HGF

Действие моноклональных антител в отношении MET заключается во взаимодействии как с лигандом, так и с непосредственно рецептором. У данного типа препаратов есть несколько потенциальных преимуществ: специфичность связывания с определенной мишенью и высокий уровень аффинитета, что приводит к уменьшению степени токсичности.

Эмбетузумаб

Эмбетузумаб является моноклональным антителом (АТ), взаимодействующим с MET, предотвращающим связывание HGF лиганда со своим рецептором. В дальнейшем комплекс АТ-MET подвергается интернализации и протеасомной деградации преимущественно за счет убиквитирования.

В рандомизированном контролируемом исследовании фазы 2 изучали применение эмбетузумаба в комбинации с эрлотинибом в качестве первой линии лечения НМРЛ с EGFR мутацией [41]. Было продемонстрировано отсутствие существенной разницы в медиане ВБП в общей популяции (9,3 месяца с эмбетузумабом + эрлотиниб против 9,5 месяцев с монотерапией эрлотинибом [отношение рисков (ОР) = 0,89, 90% (ДО): 0,64–1,23]). Медиана ОВ составила 34,3 месяца при применении эмбетузумаба в сочетании с эрлотинибом против 25,4 месяцев при применении эрлотиниба (ОР = 0,74, 90% ДИ: 0,49–1,11). Комбинация эмбетузумаб плюс эрлотиниб хорошо переносилась, при этом периферические отеки и мукозит были единственными нежелательными явлениями, встречающимися в 10% или чаще по сравнению с эрлотинибом. Исследовательский апостериорный анализ показал улучшение медианы ВБП на 15,3 месяца у 24 пациентов с самой высокой экспрессией MET, что говорит о том, что требуются дополнительные исследования препарата.

Телисотузумаб ведотин (ABBV-399)

Телисотузумаб ведотин (Teliso-V) является конъюгатом АТ с лекарственным препаратом, ингибитором микротрубочек (мометилуристатин Е). В исследовании I фазы пациенты с НМРЛ при наличии гиперэкспрессии MET получали телисо-

тузумаб ведотин в качестве монотерапии [42]. По результатам исследования монотерапия Teliso-V была переносимой и продемонстрировала значимую противоопухолевую активность. На основе общей безопасности, фармакокинетики и результатов эффективности были выбраны схемы приема Teliso-V в дозе 1,9 мг/кг один раз в 2 недели и 2,7 мг/кг один раз в 3 недели для дальнейших исследований.

В исследовании 2 фазы LUMINOSITY также была продемонстрирована значимая эффективность телисотузумаба ведотина у предлеченных пациентов с гиперэкспрессией MET [29]. Частота объективного ответа составила 36,5% у пациентов в группе аденокарцином без мутации в гене EGFR. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) любой степени тяжести были периферическая сенсорная невропатия (25,0%), тошнота (22,1%) и гипоальбуминемия (20,6%).

ИММУНОТЕРАПИЯ

У пациентов с изменениями в MET после прогрессирования на фоне таргетной ± химиотерапии присутствует опция иммунотерапии. В ретроспективном клиническом исследовании была проанализирована эффективность иммунотерапии у пациентов с MET амплификацией, либо мутацией. Частота объективного ответа составила 16%, медиана выживаемости без прогрессирования 3,4 месяца, а медиана ОВ — 18,4 месяца. Тем самым, иммунотерапия у пациентов с изменениями в MET имеет ограниченную эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день достигнут значимый прогресс в изучении функции MET рецептора и его участия в канцерогенезе. На основании этих данных проводятся разработки и изучение ряда препаратов, позволяющих разнонаправленно воздействовать на различные прикладные точки. Ввиду плохого прогноза и малой эффективности ключевой опции для НМРЛ — иммунотерапии — необходимость использования новых и эффективных препаратов в этой особой популяции пациентов не вызывает сомнений.

В Российской Федерации определение мутации MET рекомендовано клиническими рекомендациями, что обусловлено появлением новых лечебных опций для этой категории и регистрации капматиниба в нашей стране.

Обзоры и аналитика

Таблица 2. Сравнение противоопухолевых препаратов с направленностью на MET.

Препарат	Группа препаратов	Вариант нарушения MET	Эффективность	Исследование
Кризотиниб ⁴	Мультикиназный ТКИ	METex14 mut ¹	ЧОО 44%	PROFILE-1001
Кабозантиниб ⁶	Мультикиназный ТКИ	METex14 mut ¹ /MET amp ²	В работе	CABinMET
Капматиниб ⁴	Селективный MET ТКИ	METex14 mut ¹ /MET amp ² (от 10 копий гена)	ЧОО 68% ЧОО 40%	GEOMETRY mono-1
Тепотиниб ⁵	Селективный MET ТКИ	METex14 mut ¹	ЧОО 46–50%	VISION
Саволитиниб ⁶	Селективный MET ТКИ	METex14 mut ¹ При EGFRmut ³ MET amp ² /MET экспрессия	МОВ 12,5 мес ЧОО 49%	NCT04923945 SAVANNAH
Эмибетузумаб ⁶	Моноклональное антитело (антиMET)	При EGFRmut ³ высокая MET экспрессия	ВБП 15,3 мес	NCT01900652
Телисотузумаб ведотин ⁶	Моноклональное антитело (антиMET)	MET экспрессия	ЧОО 36,5%	LUMINOSITY

¹ Мутации, приводящие к пропуску 14 экзона гена MET.² Амплификация гена MET.³ Мутации в 19 или 21 экзоне гена EGFR.⁴ Препарат зарегистрирован в РФ, опция присутствует в клин. рекомендациях RUSSCO, но отсутствует в АОР.⁵ Препарат одобрен FDA.⁶ Препарат в клинических исследованиях.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сергей А. Смолин, врач-онколог, научный сотрудник отделения химиотерапии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия**Людмила Г. Жукова**, д. м. н., проф., член.-корр. РАН, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия**Алексей В. Смолин**, к. м. н., начальник радиологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия**Дмитрий Н. Бубенко**, клинический ординатор отделения химиотерапия ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия**Катерина С. Гречухина**, к. м. н., заведующая химиотерапевтическим отделением ЦАОП ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ», ассистент кафедры клинической онкологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3-37-48

For citation: Smolin S. A., Zhukova L. G., Smolin A. V., Bubenko D. N., Grechukhina K. S. Clinical significance of MET alterations in non-small cell lung cancer and currently available therapies. Malignant Tumors. 2023 ; 13 (3) : 37–48 (In Russ.).

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MET ALTERATIONS IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND CURRENTLY AVAILABLE THERAPIES

S. A. Smolin¹, L. G. Zhukova¹, A. V. Smolin², D. N. Bubenko¹, K. S. Grechukhina^{1,3}¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia² N. N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia³ Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer mortality both in Russia and worldwide. At diagnosis, most patients have advanced disease when the use of local treatment modalities is limited and systemic chemotherapy fails to provide a pronounced and sustained benefit. The advent of targeted therapies has significantly changed the treatment paradigm of NSCLC. Genetic alterations representing potential molecular targets have been identified in up to 60% of non-squamous NSCLC cases, and agents directed against 50% oncogenic targets have been approved. Various activat-

ing mutations of the MET signaling pathway (gene amplifications and alterations) associated with unfavorable disease outcomes occur in 2–4% of NSCLC patients. Recently, significant advances in the development of therapies targeting this signaling pathway have been made. The article provides an overview of the key studies evaluating novel therapeutic options for NSCLC with MET alterations.

Keywords: NSCLC, MET mutation, MET amplification, targeted therapy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergei A. Smolin, Oncologist, Research Fellow, Department of Chemotherapy, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Lyudmila G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Oncology, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Aleksei V. Smolin, Head of the Radiology Center, N. N. Burdenko Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Dmitry N. Bubenko, Clinical Resident, Chemotherapy Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Katerina S. Grechukhina, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Assistant of the Department of Clinical Oncology, Central State Medical Academy, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray // *CA : a cancer journal for clinicians* .– 2021 .– Vol. 71, iss. 3 .– P. 209–249.
2. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer : A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials // *Journal of Clinical Oncology* .– 2008 .– Vol. 26, iss. 28 .– P. 4617–4625.
3. Wang, C. The landscape of immune checkpoint inhibitor plus chemotherapy versus immunotherapy for advanced non-small-cell lung cancer : A systematic review and meta-analysis / C. Wang, W. Qiao, Y. Jiang, M. Zhu, J. Shao, T. Wang, D. Liu, W. Li // *Journal of cellular physiology* .– 2020 .– Vol. 235, iss. 5 .– P. 4913–4927.
4. Mok, T. S. K. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042) : a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial / T. S. K. Mok, Y. Wu, L. Wu, I. Kudaba, D. M. Kowalski, B. C. Cho, H. Z. Turna, G. Castro, V. Srimuninimit, K. K. Laktionov, I. Bondarenko, K. Kubota, G. M. Lubiniecki, J. Zhang, D. Kush, G. Lopes, G. Adamchuk, M. – J. Ahn, A. Alexandru, O. Altundag, A. Alyasova, O. Andrusenko, K. Aoe, A. Araujo, O. Aren, O. Arrieta Rodriguez, T. Ativitavas, O. Avendano, F. Barata, C. H. Barrios, C. Beato, P. Bergstrom, D. Betticher, L. Bolotina, M. Botha, S. Buddu, C. Caglevic, A. Cardona, H. Castro, F. Cay Senler, C. A. S. Cerny, A. Cesas, G. – C. Chan, J. Chang, G. Chen, X. Chen, S. Cheng, Y. Cheng, N. Cherciu, C. – H. Chiu, S. Cicenias, D. Ciurescu, G. Cohen, M. A. Costa, P. Danchaivijitr, F. de Angelis, S. J. de Azevedo, M. Dediu, T. Deliverski, P. R. M. de Marchi, F. de The Bustamante Valles, Z. Ding, B. Doganov, L. Dreosti, R. Duarte, R. Edusma-Dy, S. Emelyanov, M. Erman, Y. Fan, L. Fein, J. Feng, D. Fenton, G. Fernandes, C. Ferreira, F. A. Franke, H. Freitas, Y. Fujisaka, H. Galindo, C. Galvez, D. Ganea, N. Gil, G. Giroto, E. Goker, T. Goksel, G. Gomez Aubin, L. Gomez Wolff, H. Griph, M. Gumus, J. Hall, G. Hart, L. Havel, J. He, Y. He, C. Hernandez Hernandez, V. Hesperhol, T. Hirashima, C. M. J. Ho, A. Horiike, Y. Hosomi, K. Hotta, M. Hou, S. H. How, T. – C. Hsia, Y. Hu, M. Ichiki, F. Imamura, O. Ivashchuk, Y. Iwamoto, J. Jaal, J. Jassem, C. Jordaan, R. A. Juergens, D. Kaen, E. Kalinka-Warzocho, N. Karaseva, B. Karaszewska, A. Kazarnowicz, K. Kasahara, N. Katakami, T. Kato, T. Kawaguchi, J. H. Kim, K. Kishi, V. Kolek, M. Koleva, P. Kolman, L. Koubkova, R. Kowalyszyn, D. Kowalski, K. Koynov, D. Ksienski, T. Kurata, G. Kuusk, L. Kuzina, I. Lacz, G. E. I. Ladrera, K. Laktionov, G. Landers, S. Lazarev, G. Lerzo, K. Lesniewski Kmak, W. Li, C. K. Liam, I. Lifirenko, O. Lipatov, X. Liu, Z. Liu, S. H. Lo, V. Lopes, K. Lopez, S. Lu, G. Martinengo, L. Mas, M. Matrosova, R. Micheva, Z. Milanova, L. Miron, T. Mok, M. Molina, S. Murakami, Y. Nakahara, T. Q. Nguyen, T. Nishimura, A. Ochsenbein, T. Ohira, R. Ohman, C. K. Ong, G. Ostoros, X. Ouyang, E. Ovchinnikova, O. Ozyilkan, L. Petruzella, X. D. Pham, P. Picon, B. Piko, A. Poltoratsky, O. Ponomarova, P. Popelkova, G. Purkalne, S. Qin, R. Ramlau, B. Rappaport, F. Rey, E. Richardet, J. Roubec, P. Ruff, A. Rusyn, H. Saka, J. Salas, M. Sandoval, L. Santos, T. Sawa, K. Seetalarom, M. Seker, N. Seki, F. Seolwane, L. Shepherd, S. Shevnya, A. K. Shimada, Y. Shparyk, I. Sinielnikov, D. Sirbu, O. Smaletz, J. P. H. Soares, A. Sookprasert, G. Speranza, V. Sriuranpong, Z. Stara, W. – C. Su, S. Suga-

Обзоры и аналитика

- wara, W. Szpak, K. Takahashi, N. Takigawa, H. Tanaka, J. Tan Chun Bing, Q. Tang, P. Taranov, H. Tejada, L. M. Tho, Y. Torii, D. Trukhyn, M. Turdean, H. Turna, G. Ursol, J. Vanasek, M. Varela, M. Vallejo, L. Vera, A. – P. Victorino, T. Vlasek, I. Vynnychenko, B. Wang, J. Wang, K. Wang, Y. Wu, K. Yamada, C. – H. Yang, T. Yokoyama, T. Yokoyama, H. Yoshioka, F. Yumuk, A. Zambrano, J. J. Zarba, O. Zarubekov, M. Zemaitis, L. Zhang, X. Zhang, J. Zhao, C. Zhou, J. Zhou, Q. Zhou, A. Zippelius // *The Lancet* .– 2019 .– Vol. 393, iss. 10183 .– P. 1819–1830.
5. Seegobin, K. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer With Actionable Mutations Other Than EGFR / K. Seegobin, U. Majeed, N. Wiest, R. Manochakian, Y. Lou, Y. Zhao // *Frontiers in oncology* .– 2021 .– Vol. 11 .– P. 750657.
 6. Birchmeier, C. Met, metastasis, motility and more / C. Birchmeier, W. Birchmeier, E. Gherardi, G. F. Vande Woude // *Nature reviews. Molecular cell biology* .– 2003 .– Vol. 4, iss. 12 .– P. 915–925.
 7. Olivero, M. Overexpression and activation of hepatocyte growth factor / scatter factor in human non-small-cell lung carcinomas / M. Olivero, M. Rizzo, R. Madeddu, C. Casadio, S. Pennacchietti, M. R. Nicotra, M. Prat, G. Maggi, N. Arena, P. G. Natali, P. M. Comoglio, M. F. Di Renzo // *British journal of cancer* .– 1996 .– Vol. 74, iss. 12 .– P. 1862–1868.
 8. Ríos-Hoyo, A. Acquired Mechanisms of Resistance to Osimertinib-The Next Challenge / A. Ríos-Hoyo, L. Moliner, E. Arriola // *Cancers* .– 2022 .– Vol. 14, iss. 8.
 9. Gherardi, E. Structural basis of hepatocyte growth factor / scatter factor and MET signalling / E. Gherardi, S. Sandin, M. V. Petoukhov, J. Finch, M. E. Youles, L. – G. Ofverstedt, R. N. Miguel, T. L. Blundell, G. F. Vande Woude, U. Skoglund, D. I. Svergun // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* .– 2006 .– Vol. 103, iss. 11 .– P. 4046–4051.
 10. Duh, F. M. Gene structure of the human MET proto-oncogene / F. M. Duh, S. W. Scherer, L. C. Tsui, M. I. Lerman, B. Zbar, L. Schmidt // *Oncogene* .– 1997 .– Vol. 15, iss. 13 .– P. 1583–1586.
 11. Gentile, A. The Met tyrosine kinase receptor in development and cancer / A. Gentile, L. Trusolino, P. M. Comoglio // *Cancer metastasis reviews* .– 2008 .– Vol. 27, iss. 1 .– P. 85–94.
 12. Boccaccio, C. Induction of epithelial tubules by growth factor HGF depends on the STAT pathway / C. Boccaccio, M. Andò, L. Tamagnone, A. Bardelli, P. Michieli, C. Battistini, P. M. Comoglio // *Nature* .– 1998 .– Vol. 391, iss. 6664 .– P. 285–288.
 13. Kong-Beltran, M. Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer / M. Kong-Beltran, S. Seshagiri, J. Zha, W. Zhu, K. Bhawe, N. Mendoza, T. Holcomb, K. Pujara, J. Stinson, L. Fu, C. Severin, L. Rangell, R. Schwall, L. Amler, D. Wickramasinghe, R. Yauch // *Cancer research* .– 2006 .– Vol. 66, iss. 1 .– P. 283–289.
 14. Frampton, G. M. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors / G. M. Frampton, S. M. Ali, M. Rosenzweig, J. Chmielecki, X. Lu, T. M. Bauer, M. Akimov, J. A. Bufill, C. Lee, D. Jentz, R. Hoover, S. – H. I. Ou, R. Salgia, T. Brennan, Z. R. Chalmers, S. Jaeger, A. Huang, J. A. Elvin, R. Erlich, A. Fichtenholtz, K. A. Gowen, J. Greenbowe, A. Johnson, D. Khaira, C. McMahon, E. M. Sanford, S. Roels, J. White, J. Greshock, R. Schlegel, D. Lipson, R. Yelensky, D. Morosini, J. S. Ross, E. Collisson, M. Peters, P. J. Stephens, V. A. Miller // *Cancer discovery* .– 2015 .– Vol. 5, iss. 8 .– P. 850–859.
 15. Schrock, A. B. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations / A. B. Schrock, G. M. Frampton, J. Suh, Z. R. Chalmers, M. Rosenzweig, R. L. Erlich, B. Halmos, J. Goldman, P. Forde, K. Leuenberger, N. Peled, G. P. Kalemkerian, J. S. Ross, P. J. Stephens, V. A. Miller, S. M. Ali, S. – H. I. Ou // *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* .– 2016 .– Vol. 11, iss. 9 .– P. 1493–1502.
 16. Tong, J. H. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis / J. H. Tong, S. F. Yeung, A. W. H. Chan, L. Y. Chung, S. L. Chau, R. W. M. Lung, C. Y. Tong, C. Chow, E. K. Y. Tin, Y. H. Yu, H. Li, Y. Pan, W. P. Chak, C. S. H. Ng, T. S. K. Mok, K. F. To // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* .– 2016 .– Vol. 22, iss. 12 .– P. 3048–3056.
 17. Paik, P. K. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping / P. K. Paik, A. Drilon, P. – D. Fan, H. Yu, N. Rekhtman, M. S. Ginsberg, L. Borsu, N. Schultz, M. F. Berger, C. M. Rudin, M. Ladanyi // *Cancer discovery* .– 2015 .– Vol. 5, iss. 8 .– P. 842–849.
 18. Kawakami, H. Targeting MET Amplification as a New Oncogenic Driver / H. Kawakami, I. Okamoto, W. Okamoto, J. Tanizaki, K. Nakagawa, K. Nishio // *Cancers* .– 2014 .– Vol. 6, iss. 3 .– P. 1540–1552.
 19. Engelman, J. A. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling / J. A. Engelman, K. Zejnullahu, T. Mitsudomi, Y. Song, C. Hyland, J. O. Park, N. Lindeman, C. – M. Gale, X. Zhao, J. Christensen, T. Kosaka, A. J. Holmes, A. M. Rogers, F. Cappuzzo, T. Mok, C. Lee, B. E. Johnson, L. C. Cantley, P. A. Jänne // *Science (New York, N. Y.)* .– 2007 .– Vol. 316, iss. 5827 .– P. 1039–1043.

20. Go, H. High MET gene copy number leads to shorter survival in patients with non-small cell lung cancer / H. Go, Y. K. Jeon, H. J. Park, S. – W. Sung, J. – W. Seo, D. H. Chung // *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* .– 2010 .– Vol. 5, iss. 3 .– P. 305–313.
21. Caparica, R. Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of MET Exon 14 Alterations / R. Caparica, C. T. Yen, R. Coudry, S. – H. I. Ou, M. Varella-Garcia, D. R. Camidge, G. de Castro // *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* .– 2017 .– Vol. 12, iss. 1 .– P. 141–144.
22. Ou, S. – H. I. Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification / S. – H. I. Ou, E. L. Kwak, C. Siwak-Tapp, J. Dy, K. Bergethon, J. W. Clark, D. R. Camidge, B. J. Solomon, R. G. Maki, Y. – J. Bang, D. – W. Kim, J. Christensen, W. Tan, K. D. Wilner, R. Salgia, A. J. Iafrate // *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* .– 2011 .– Vol. 6, iss. 5 .– P. 942–946.
23. Davies, K. D. Dramatic Response to Crizotinib in a Patient with Lung Cancer Positive for an HLA-DRB1-MET Gene Fusion / K. D. Davies, T. L. Ng, A. Estrada-Bernal, A. T. Le, P. R. Ennever, D. R. Camidge, R. C. Doebele, D. L. Aisner // *JCO precision oncology* .– 2017 .– Vol. 2017, iss. 1.
24. Danilkovitch-Miagkova, A. Dysregulation of Met receptor tyrosine kinase activity in invasive tumors / A. Danilkovitch-Miagkova, B. Zbar // *Journal of Clinical Investigation* .– 2002 .– T. 109, № 7 .– C. 863–867.
25. Park, S. High MET copy number and MET overexpression : poor outcome in non-small cell lung cancer patients / S. Park, Y. – L. Choi, C. O. Sung, J. An, J. Seo, M. – J. Ahn, J. S. Ahn, K. Park, Y. K. Shin, O. C. Erkin, K. Song, J. Kim, Y. M. Shim, J. Han // *Histology and histopathology* .– 2012 .– Vol. 27, iss. 2 .– P. 197–207.
26. Kwon, D. MET exon 14 skipping mutation in triple-negative pulmonary adenocarcinomas and pleomorphic carcinomas : An analysis of intratumoral MET status heterogeneity and clinicopathological characteristics / D. Kwon, J. Koh, S. Kim, H. Go, Y. A. Kim, B. Keam, T. M. Kim, D. – W. Kim, Y. K. Jeon, D. H. Chung // *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* .– 2017 .– Vol. 106 .– P. 131–137.
27. Spigel, D. R. Treatment Rationale Study Design for the MetLung Trial : A Randomized, Double-Blind Phase III Study of Onartuzumab (MetMab) in Combination With Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Patients Who Have Received Standard Chemotherapy for Stage IIIB or IV Met-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer / D. R. Spigel, M. J. Edelman, T. Mok, K. O'Byrne, L. Paz-Ares, W. Yu, K. Rittweger, H. Thurm // *Clinical lung cancer* .– 2012 .– Vol. 13, iss. 6 .– P. 500–504.
28. Scagliotti, G. V. Rationale and design of MARQUEE : a phase III, randomized, double-blind study of tivantinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer / G. V. Scagliotti, S. Novello, J. H. Schiller, V. Hirsh, L. V. Sequist, J. – C. Soria, J. von Pawel, B. Schwartz, R. von Roemeling, A. B. Sandler // *Clinical lung cancer* .– 2012 .– Vol. 13, iss. 5 .– P. 391–395.
29. Camidge, D. R. Telisotuzumab vedotin (Teliso-V) monotherapy in patients (pts) with previously treated c-Met-overexpressing (OE) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) / D. R. Camidge, J. Bar, H. Horinouchi, J. W. Goldman, F. V. Moiseenko, E. Filippova, I. Cicin, P. A. Bradbury, N. Daaboul, P. Tomasini, T. – E. Ciuleanu, D. Planchard, M. Moskovitz, N. Girard, J. Y. Jin, M. Dunbar, E. Bolotin, J. Looman, C. Ratajczak, S. Lu // *Journal of Clinical Oncology* .– 2022 .– T. 40, 16_suppl .– C. 9016.
30. Neal, J. W. Erlotinib, cabozantinib, or erlotinib plus cabozantinib as second-line or third-line treatment of patients with EGFR wild-type advanced non-small-cell lung cancer (ECOG-ACRIN 1512) : a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 2 trial / J. W. Neal, S. E. Dahlberg, H. A. Wakelee, S. C. Aisner, M. Bowden, Y. Huang, D. P. Carbone, G. J. Gerstner, R. E. Lerner, J. L. Rubin, T. K. Owonikoko, P. J. Stella, P. D. Steen, A. A. Khalid, S. S. Ramalingam // *The Lancet. Oncology* .– 2016 .– Vol. 17, iss. 12 .– P. 1661–1671.
31. Camidge, D. R. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET -amplified non-small cell lung cancer (NSCLC) / D. R. Camidge, S. – H. I. Ou, G. Shapiro, G. A. Otterson, L. C. Villaruz, M. A. Villalona-Calero, A. J. Iafrate, M. Varella-Garcia, S. Dacic, S. Cardarella, W. Zhao, L. Tye, P. Stephenson, K. D. Wilner, L. P. James, M. A. Socinski // *Journal of Clinical Oncology* .– 2014 .– T. 32, 15_suppl .– C. 8001.
32. Zou, H. Y. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms / H. Y. Zou, Q. Li, J. H. Lee, M. E. Arango, S. R. McDonnell, S. Yamazaki, T. B. Koudriakova, G. Alton, J. J. Cui, P. – P. Kung, M. D. Nambu, G. Los, S. L. Bender, B. Mroczkowski, J. G. Christensen // *Cancer research* .– 2007 .– Vol. 67, iss. 9 .– P. 4408–4417.
33. Shalata, W. Crizotinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified in Advanced Disease Non-Small Cell Lung Cancer : A Retrospective, Single Institution Experience / W. Shalata, A. Yakobson, S. Weissmann, E. Oscar, M. Iraqi, W. Kian, N. Peled, A. Agbarya // *Oncology* .– 2022 .– Vol. 100, iss. 9 .– P. 467–474.

Обзоры и аналитика

34. Lara, M. S. Preclinical Evaluation of MET Inhibitor INC-280 With or Without the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Erlotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer / M. S. Lara, W. S. Holland, D. Chinn, R. A. Burich, P. N. Lara, D. R. Gandara, K. Kelly, P. C. Mack // *Clinical lung cancer* .– 2017 .– Vol. 18, iss. 3 .– P. 281–285.
35. Jürgen Wolf, M. D., Takashi Seto, M. D., Ji-Youn Han, M. D., Ph. D., Noemi Reguart, M. D., Ph. D., Edward B. Garon, M. D., Harry J. M. Groen, M. D., Ph. D., Daniel S. W. Tan, M. D., Ph. D., Toyooki Hida, M. D., Ph. D., Maja de Jonge, M. D., Ph. D., Sergey V. Orlov, M. D., Egbert F. Smit, M. D., Ph. D., Pierre-Jean Souquet, M. D., et al. Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer / Jürgen Wolf, M. D., Takashi Seto, M. D., Ji-Youn Han, M. D., Ph. D., Noemi Reguart, M. D., Ph. D., Edward B. Garon, M. D., Harry J. M. Groen, M. D., Ph. D., Daniel S. W. Tan, M. D., Ph. D., Toyooki Hida, M. D., Ph. D., Maja de Jonge, M. D., Ph. D., Sergey V. Orlov, M. D., Egbert F. Smit, M. D., Ph. D., Pierre-Jean Souquet, M. D., et al. // *N Engl J Med* .– 03.09.2020 .– T. 383 .– C. 2020.
36. Illini, O. Real-world experience with capmatinib in MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer (RECAP) : a retrospective analysis from an early access program / O. Illini, H. Fabikan, A. Swalduz, A. Vikström, D. Krenbek, M. Schumacher, E. Dudnik, M. Studnicka, R. Öhman, R. Wurm, L. Wannesson, N. Peled, W. Kian, J. Bar, S. Daher, A. Addeo, O. Rotem, G. Pall, A. Zer, A. Saad, T. Cufer, H. G. Sorotsky, S. M. S. Hashemi, K. Mohorcic, R. Stoff, Y. Rovitsky, S. Keren-Rosenberg, T. Winder, C. Weinlinger, A. Valipour, M. J. Hochmair // *Therapeutic advances in medical oncology* .– 2022 .– Vol. 14 .– 17588359221103206.
37. Friese-Hamim, M. The selective c-Met inhibitor tepotinib can overcome epidermal growth factor receptor inhibitor resistance mediated by aberrant c-Met activation in NSCLC models / M. Friese-Hamim, F. Bladt, G. Locatelli, U. Stammberger, A. Blaukat // *American Journal of Cancer Research* .– 2017 .– Vol. 7, iss. 4 .– P. 962–972.
38. Le, X. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC : Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice / X. Le, H. Sakai, E. Felip, R. Veillon, M. C. Garassino, J. Raskin, A. B. Cortot, S. Viteri, J. Mazieres, E. F. Smit, M. Thomas, W. T. Iams, B. C. Cho, H. R. Kim, J. C .– H. Yang, Y .– M. Chen, J. D. Patel, C. M. Bestvina, K. Park, F. Griesinger, M. Johnson, M. Gottfried, C. Britschgi, J. Heymach, E. Sikoglu, K. Berghoff, K .– M. Schumacher, R. Bruns, G. Otto, P. K. Paik // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* .– 2022 .– Vol. 28, iss. 6 .– P. 1117–1126.
39. Ahn, M. P1.01–134 SAVANNAH : Phase II Trial of Osimertinib + Savolitinib in EGFR-Mutant, MET-Driven Advanced NSCLC, Following Prior Osimertinib / M. Ahn, M. Cantarini, P. Frewer, G. Hawkins, J. Peters, P. Howarth, G. Ahmed, T. Sahota, R. Hartmaier, X. Li-Sucholeiki, G. Oxnard // *Journal of Thoracic Oncology* .– 2019 .– T. 14, № 10 .– S415-S416.
40. Zaborowska-Szmi, M. Savolitinib for non-small cell lung cancer / M. Zaborowska-Szmi, S. Szmit, M. Krzakowski, D. M. Kowalski // *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)* .– 2023 .– Vol. 59, iss. 1 .– P. 17–36.
41. Miranda, O. Status of Agents Targeting the HGF / c-Met Axis in Lung Cancer / O. Miranda, M. Farooqui, J. M. Siegfried // *Cancers* .– 2018 .– Vol. 10, iss. 9.
42. Murakami, H. Preliminary Results of Safety and PK of Telisotuzumab Vedotin (T) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors / H. Murakami, K. Wakuda, H. Kenmotsu, A. Todaka, T. Yokota, N. Yamamoto, T. Shimizu, A. Shimomura, K. Yonemori, C. Ocampo, A. Parikh, K. Fukasawa, I. Matsumoto, K. Suzuki, Y. Fujiwara // *Annals of Oncology* .– 2019 .– T. 30 .– vi125.