

Таргетная терапия MET-позитивного немелкоклеточного рака легкого



Таргетная терапия MET-позитивного немелкоклеточного рака легкого

Статья из журнала "Медицинский совет" №11, 2023 г.

Информация об авторах

Image

Лактионов Константин Константинович

д.м.н., заведующий отделением онкологических лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

Image

Реутова Елена Валерьевна

к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкологических лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

Введение

Онкоген *MET* (mesenchymal epithelial transition factor) кодирует тирозинкиназный рецептор, который, связываясь с лигандом HGF (hepatocyte growth factor), активирует множественные сигнальные пути, контролирующие пролиферацию, выживание,

миграцию и инвазию клеток, и является потенциальной терапевтической мишенью для противоопухолевой терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)¹. Нарушение регуляции *MET*-пути при раке легкого происходит посредством различных механизмов, включая генную мутацию *MET* с утратой 14 экзона (*METex14*), амплификацию и гиперэкспрессию белка, реаранжировку. Реаранжировка гена *MET* редко встречается при раке легкого. Гиперэкспрессия *MET* коррелирует со стадией опухолевого процесса и ассоциирована с негативным прогнозом, являясь предиктивным биомаркером плохого ответа на таргетную терапию². Амплификации *MET* обнаруживаются в 2–4% нелеченых опухолей НМРЛЗ. Кроме того, амплификация гена *MET* – одна из причин вторичной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) *EGFR*, которая наблюдается у 20% больных⁴.

В этом случае амплификация *MET* поддерживает активацию *PI3K/AKT*-сигнального пути в обход блокировки *EGFR*. Изменения *METex14* не ассоциированы с приобретенной резистентностью мутантных по *EGFR* опухолей легких к терапии TKI *EGFR*². Амплификация и мутация *METex14* являются факторами плохого прогноза у пациентов с НМРЛ. Мутации *METex14* выявляются в 3–4% образцов аденокарцином, но значительно чаще в саркоматоидных карциномах легких, очень агрессивной и рефрактерной к лечению форме НМРЛ. До 20–30% саркоматоидных карцином имеют подобный генетический дефект^{5–8}. Мутации *METex14* являются взаимоисключающими с другими драйверами рака легкого, такими как мутации *KRAS*, *EGFR* и *ERBB2*, реаранжировки с участием *ALK*, *ROS1* или *RET*. Но изменения *METex14* могут сочетаться с амплификацией *MET* и *MDM*²⁹.

Тестирование на точечные мутации, вставки или делеции, как правило, проводится на основе ДНК, извлеченной из зафиксированной формалином и залитой парафином ткани. Для быстрого тестирования могут быть применены многочисленные методы – полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование по Сэнгеру, аллель-специфическая ПЦР, ПЦР в реальном времени и другие. Поиск амплификации и/или реаранжировки генов чаще осуществляется с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Альтернативно экспрессия гена, оцененная с помощью ИГХ, может быть использована в качестве суррогата для тестирования слияния.

Первым препаратом, продемонстрировавшим длительный объективный эффект при активации сигнального пути *MET*, был кризотиниб^{10–12}.

За последнее десятилетие было разработано несколько ингибиторов *MET*, включая ИТК, моноклональные антитела (mAb) и конъюгаты антитело- лекарственное средство (ADC). Низкомолекулярные ИТК *MET* подразделяются на мультикиназные и селективные ингибиторы. К мультикиназным ингибиторам относят кризотиниб, кабозантиниб, MGCD265, AMG208, алтиратиниб и гольватиниб, к селективным – капматиниб, тепотиниб и тивантиниб⁹.

Наш обзор будет посвящен новому препарату, селективному ингибитору *MET* рецептора – капматинибу.

Обзор исследований

В доклинических исследованиях капматиниб показал активность в отношении различных типов активации сигнального пути *MET*^{13,14}. Предварительные клинические данные демонстрируют незначительные токсические эффекты и многообещающую эффективность монотерапии капматинибом у пациентов с метастатическим НМРЛ¹⁵⁻¹⁸.

Мы подробнее остановимся на результатах клинического исследования GEOMETRY mono-1¹⁵. Это было проспективное международное открытое многокогортное исследование второй фазы для оценки безопасности и эффективности капматиниба у пациентов с прогрессирующим НМРЛ с мутацией *METex14* или амплификацией *MET*. В исследование были включены пациенты как уже получавшие ранее противоопухолевое лекарственное лечение, так и нелеченные. Основные критерии включения – возраст старше 18 лет, IIIB или IV стадии НМРЛ любого гистологического подтипа, не имеющие активирующих мутаций в гене *EGFR* и транслокации в гене *ALK*, наличие как минимум одного измеряемого очага в соответствии с критериями RECIST 1.1. Определение статуса *MET* проводилось в центральной лаборатории. Разрешалось включать пациентов с метастатическим поражением головного мозга в стабильном состоянии. Пациенты были разделены на когорты в зависимости от предшествующего лечения и вида генетического нарушения. Всего было 7 когорт.

Одна или две линии предшествующей терапии в анамнезе :

- Когорта 1a – *MET* амплификация, количество копий гена ≥ 10 (n = 69).
- Когорта 1b – *MET* амплификация, количество копий гена 6-9 (n = 42).
- Когорта 2 – *MET* амплификация, количество копий гена 4-5 (n = 54).
- Когорта 3 – *MET* амплификация, количество копий гена (n = 30).
- Когорта 4 – мутации *METex14* (n = 69).

Одна линия предшествующей терапии :

- Когорта 6 – *MET* амплификация, количество копий гена (n = 34).

Без предшествующего лечения :

- Когорта 5a – *MET* амплификация, количество копий гена ≥ 10 (n = 15).
- Когорта 5b – мутации *METex14* (n = 28).
- Когорта 7 – мутации *METex14* (n = 63).

Капматиниб назначался внутрь в дозе 400 мг натошак дважды в день в 1-5 когортах и независимо от приема пищи в 6 и 7 когортах.

Главная цель исследования – оценить объективный ответ (полный или частичный), вторичные задачи – длительность ответа, время до прогрессирования, контроль за болезнью, профиль безопасности и фармакокинетика капматиниба.

Всего в исследование было включено 364 пациента. В когортах 1-5 у 97 пациентов была мутация *MET*, у 210 – амплификация. Больные в 1-4 когортах получили ранее от одной до четырех линий терапии, в 5-ю когорту вошли нелеченные пациенты. Средний

возраст больных с мутацией *MET* составил 71 год, они оказались несколько старше, чем больные с амплификацией (60–70 лет), среди больных с мутацией в гене *MET* было больше женщин и некурящих. В 6-й когорте было 34 пациента: 3 с амплификацией *MET* с количеством копий гена не менее 10 и 31 пациент с мутацией *METex14*, получавший ранее одну линию терапии. В 7-ю когорту вошло 23 пациента, все с мутацией *MET*, не получавшие ранее лекарственного лечения.

Эффективность капматиниба у больных с MET мутацией

По оценке независимого комитета, объективный ответ у 69 предлеченных больных составил 41% и у 28 нелеченых пациентов – 68%. Медиана длительности ответа была 9,7 и 12,6 мес. соответственно. Противоопухолевый эффект капматиниба реализовался быстро: у 82% получавших ранее лечение и у 68% нелеченых он был зарегистрирован уже при первой оценке эффекта. Все пациенты отметили клиническое улучшение. Медиана времени без прогрессирования была определена независимым комитетом как 5,4 мес. у предлеченных и 12,4 мес. у нелеченых пациентов. Результаты оценки исследователей были схожими.

Метастазы в головной мозг исходно определялись у 14 больных с мутацией *METex14*. Эффективность была оценена независимым нейрорадиологическим комитетом у 13 больных (10 из них получали ранее лечение, а 3 – нет). У 7 достигнут объективный интракраниальный ответ при первом же контрольном обследовании, включая 4 полных эффекта. У 3 из этих 7 пациентов в анамнезе было облучение головного мозга. Локальный контроль за болезнью был у 12 больных.

Эффективность у больных с MET амплификацией

Определяющим предиктивным фактором было количество копий гена. При количестве копий 4–5 и 6–9 объективный ответ составил по независимой оценке 9 и 12% соответственно. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) была одинаковой – 2,7 мес. Эти когорты были закрыты при промежуточном анализе. Активность капматиниба при количестве копий гена не менее 10 оказалась невысокой – объективный эффект (ОЭ) 29% у 69 предлеченных пациентов и 40% у 15 нелеченых пациентов, результаты были ниже заранее определенного порога значимости. Медиана длительности ответа была 8,3 и 7,5 мес., медиана времени без прогрессирования 4,1 и 4,2 мес. соответственно.

Переносимость капматиниба

Длительность терапии капматинибом в когортах варьировала от 6,6 до 48,2 нед. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени была зарегистрирована у 67% пациентов. Наиболее частыми осложнениями, развившимися вследствие исследуемой терапии как минимум у 10% больных, были периферические отеки, тошнота и рвота, повышение сыровоточного креатинина. Серьезные нежелательные явления отмечены у 48 из 364 пациентов (13%), частота их была ниже в когортах 1b, 2 и 3, где продолжительность терапии капматинибом была меньше. Отмена терапии потребовалась 11% пациентов. Этот показатель почти совпадал во всех когортах. 83 пациентам (23%) потребовалась редукция дозы.

Летальный исход был у 13 больных (4%), но только в одном случае исследователи не исключили влияние капматиниба (пульмонит). Другие причины смерти – фибрилляция предсердий, гепатит, пневмония, дыхательная недостаточность,

сепсис, септический шок, внезапная смерть.

Назначение капматиниба независимо от приема пищи (в когортах 6 и 7) коррелировало со снижением частоты гастроинтестинальных осложнений.

По результатам данного исследования капматиниб получил ускоренную регистрацию Управлением по безопасному применению продуктов питания и медикаментов США (US FDA) в мае 2020 г. для пациентов с метастатическим НМРЛ с мутацией в виде потери 14 экзона.

Наши питерские коллеги, принимавшие участие в исследовании GEOMETRY mono-1, опубликовали анализ результатов российской группы¹⁹. В него включены 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин) в возрасте от 59 до 82 лет с метастатическим НМРЛ с мутацией *METex14*. У пациентов, получавших капматиниб в первой линии (n = 6), ОЭ составил 50% и контроль за болезнью 100%, а во второй линии (n = 7) ОЭ равен 14,3%, контроль за болезнью – 71,4%. Медиана длительности ответа независимо от линии терапии составила 5,7 мес. Медиана ВБП при назначении капматиниба в первой линии составила 21,3 мес., а во второй линии – 3,5 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) в зависимости от линии терапии была в первой – 21,3 мес., а во второй – 24,6 мес. Терапия сопровождалась хорошей переносимостью, наиболее частыми нежелательными явлениями, обусловленными лечением, были периферические отеки (69,2%), гипокальциемия (53,8%), повышение креатинина (46,2%), большинство из них – 1-2-й степени токсичности. Необычных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Мы представили данные клинического исследования, но хотим также познакомить читателя с результатами применения капматиниба у больных НМРЛ с мутацией в гене *METex14* с метастатическим поражением головного мозга в условиях реальной клинической практики²⁰. Следует отметить, что частота метастазов в головной мозг у больных с подобным генетическим нарушением сопоставима с частотой в популяции больных с НМРЛ²¹.

Ретроспективно было проанализировано 68 историй болезни пациентов, начавших лечение капматинибом в 2020–2021 гг. Средний возраст пациентов составил 64,6 года, большинство из них были мужчины (60,3%), подавляющее большинство никогда не курили (91,2%). Все больные получили ранее 1 линию системной терапии по поводу метастатического НМРЛ. Четверть из них получили 2 линии и более. Облучение головного мозга было выполнено 64,7% пациентов. У 55 пациентов, получивших капматиниб в качестве первой линии после появления метастазов в головной мозг, ОЭ составил 90,9%, интракраниальный – 87,3%, медиана времени до прогрессирования была 14,1 мес. У больных, не получавших ранее лучевую терапию (ЛТ) на головной мозг, капматиниб был эффективен в 85,0% случаев, медиана времени без прогрессирования была так же 14,1 мес. Одногодичная ОВ составила 83,5% для всех пациентов и 95% для больных, не получавших ЛТ. Не было значимых различий в ответе у больных с симптомными и бессимптомными интракраниальными метастазами. Отдельно была проанализирована подгруппа пациентов, получавших после появления метастазов в головной мозг режимы, содержащие иммуноонкологические препараты, время без прогрессирования в этом случае было 5,1 мес., что существенно меньше, чем при назначении капматиниба на этом же

этапе (т. е. в первой линии после появления интракраниальных метастазов) – 14,1 мес.

Хотелось бы упомянуть еще об одном исследовании 2-й фазы по оценке эффективности капматиниба после терапии кризотинибом. По аналогии с ALK-позитивным НМРЛ, где последовательное назначение ИТК с большей противоопухолевой активностью, в том числе и интракраниальной, дает драматическое улучшение отдаленных результатов терапии, исследователи попытались экстраполировать эту модель на группу пациентов с MET позитивным НМРЛ. Капматиниб показал скромную активность у больных, предлеченных кризотинибом, возможно, из-за появления механизмов перекрестной резистентности. Эти данные только подтверждают приоритетное назначение капматиниба в первой линии при мутации METex14. Проведенный анализ циркулирующей опухолевой ДНК показал, что приобретенная устойчивость к капматинибу обусловлена вторичными мутациями *MET* и активацией сигнального пути MAPK, и это основные мишени для последующих линий таргетной терапии²².

Обсуждение

В настоящее время действующие национальные и международные руководства по лечению больных НМРЛ рекомендуют тестирование на онкогенные мишени, такие как мутация *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET*, *MET* и *HER2*²³⁻²⁵. Растущее число целевых онкогенных подтипов НМРЛ поддерживает широкое геномное тестирование. Как правило, в большинстве российских лабораторий исследования выполняются последовательно, начиная с поиска мутации в гене *EGFR* как наиболее частой, и далее идет поиск остальных вариантов генетических нарушений, это занимает непозволительно много времени, лишая возможности пациента получить таргетную терапию в первую линию, когда ответ на нее максимальный. Помимо временного фактора при проведении молекулярно-генетического тестирования мы часто сталкиваемся с проблемой малого количества опухолевого материала. С этими же проблемами сталкиваются наши зарубежные коллеги²⁶. Секвенирование следующего поколения, позволяющее одновременно обнаруживать множественные генетические изменения, включая точечные мутации, вставки и делеции, и в некоторых случаях изменения числа копий, слияния генов и другие структурные варианты, является оптимальным выбором для диагностики и определения лечебной тактики^{27,28}.

Мутация *MET* в виде выпадения 14 экзона рассматривается как потенциальная онкогенная мишень для ингибиторов *MET*. Мы располагаем убедительными данными о высокой противоопухолевой активности капматиниба у пациентов с данной мутацией. Лучшие результаты препарат демонстрирует в первой линии терапии – у 68% пациентов достигнут объективный ответ, с контролем роста опухоли более чем у 90% и медианой длительности ответа более года. У предлеченных больных капматиниб также эффективен, превосходя режимы, содержащие иммуноонкологические препараты и стандартные химиотерапевтические опции. Возможно, это связано с низкой мутационной нагрузкой в опухолях с мутацией *MET14ex*⁵. Было обнаружено, что высокий уровень амплификации также определяет показания к таргетной терапии. Капматиниб показал ограниченную активность при количестве копий гена менее 10. Частое присутствие других генетических нарушений при низких или умеренных уровнях амплификации *MET* не позволяет рассматривать ее как драйвер онкогенеза по сравнению с высокой амплификацией *MET*, при которой комутации встречаются редко²⁹.

В российской популяции уже есть положительный опыт применения капматиниба¹⁹.

Важно, что и в условиях реальной клинической практики капматиниб подтвердил свою эффективность и показал обнадеживающие результаты у больных с метастатическим поражением головного мозга независимо от того, проводилась ли ранее ЛТ или нет. Как известно, стандартная лекарственная противоопухолевая терапия у этой категории больных малоэффективна.

Таргетная терапия капматинибом заслуживает особого внимания, поскольку *MET*-позитивные пациенты – это, как правило, люди пожилого возраста, с более высокими рисками токсичности от комбинированных схем первой линии, которая зачастую оказывается неэффективной. Продолжается изучение капматиниба и в терапии *EGFR*-позитивного НМРЛ³⁰.

Заключение

Капматиниб является первым и пока единственным в РФ препаратом, одобренным для лечения взрослых пациентов старше 18 лет с метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией *METex14*. Таким образом, у нас появился новый стандарт лечения этой подгруппы больных НМРЛ, и это уже нашло отражение в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии в 2022 г.²⁰. Внедрение капматиниба в клиническую практику открывает перспективы улучшения результатов лечения для прогностически неблагоприятной когорты больных с *METex14*.

Список литературы

1. Finocchiaro G., Toschi L., Gianoncelli L., Baretta M., Santoro A. Prognostic and predictive value of MET deregulation in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med* . 2015;3(6):83. <https://doi.org/10.3978/j.issn.23055839.2015.03.43>.
2. Drilon A., Cappuzzo F., Ou S.I., Camidge D.R. Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be met? *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):15-26. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.014>.
3. Liu X., Jia Y., Stoopler M.B., Shen Y., Cheng H., Chen J. et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):794-802. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0674>.
4. Byers L.A., Diao L., Wang J., Saintigny P., Girard L., Peyton M. et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res* . 2013;19(1):279-290. <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
5. Tong J.H., Yeung S.F., Chan A.W., Chung L.Y., Chau S.L., Ming Lung R.W. et al. MET

amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res* . 2016;22(12):3048–3056. <https://doi.org/10.1158/10780432.CCR-15-2061>.

6. Wolf J., Baik C., Heist R.S., Neal J.W., Mansfield A.S., Buettner R. et al. Natural history, treatment (tx) patterns, and outcomes in MET dysregulated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). Presented at the EORTC-NCI-AACR Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Dublin, November 13–16, 2018. Available at: <https://stanfordhealthcare.org/publications/507/507112.html>.
7. Sabari J.K., Leonardi G.C., Shu C.A., Umeton R., Montecalvo J., Ni A. et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol* . 2018;29(10):2085–2091. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy334>.
8. Reis H., Metzenmacher M., Goetz M., Savvidou N., Darwiche K., Aigner C. et al. MET expression in advanced nonsmall-cell lung cancer: effect on clinical outcomes of chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(4):e441–e4633. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.03.010>.
9. Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация* . 2021;3(1):74–94. <https://doi.org/10.36425/rehab63268>. Shneider O.V., Kamilova T.A., Golota A.S., Sarana A.M., Scherbak S.G. Biomarkers and Target Therapy for Lung Cancer. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation* . 2021;3(1):74–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.36425/rehab63268>.
10. 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>.
11. 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>.
12. Drilon A., Clark J.W., Weiss J., Ou S.-H.I., Camidge D.R., Solomon B.J. et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med* . 2020;26(1):47–51. <https://doi.org/10.1038/s41591019-0716-8>.
13. Liu X., Wang Q., Yang G., Marando C., Koblisch H.K., Hall L.M. et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. *Clin Cancer Res* . 2011;17(22):7127–7138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1157>.
14. 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/10.1158/10780432.CCR-18-2814>.
15. Wolf J., Seto T., Han J.-Y., Reguart N., Garon E., Groen H.J.M. et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Engl J Med* . 2020;383(10):944–957. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002787>.
16. Heist R.S., Seto T., Han J.-Y., Reguart N., Garon E.B., Groen H.J.M. et al. CMET-22. Capmatinib (INC280) in MET Δ ex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. *Neuro Oncol* . 2019;21(6 Suppl.):vi56. <https://doi.org/10.1093%2Fneuroonc%2Fnoz175.223>.
17. Shih K., Falchook G.S., Becker K., Battiste J., Pearlman M., Shastry M., Burris H. A phase Ib study evaluating the c-MET inhibitor INC280 in combination with bevacizumab in glioblastoma multiforme (GBM) patients. *Neuro Oncol* . 2016;18(6):vi11–vi12.

<https://doi.org/10.1093/neuonc/now212.043>.

18. Schuler M., Berardi R., Lim W.-T., de Jonge M., Bauer T.M., Azaro A. et al. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-smallcell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial. *Ann Oncol*. 2020;31(6):789-797. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.293>.
19. Орлов С.В., Мусаелян А., Кочесокова Д.Л., Одинцова С.В., Загребин Ф.А., Тюрин В.И. и др. Капматиниб у пациентов с MET-положительным распространенным немелкоклеточным раком легкого: анализ российской группы в исследовании GEOMETRY MONO-1. *Вопросы онкологии*. 2022;68(6):758-768. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-758-767>. Orlov S.V., Musaelyan A., Kochesokova D.L., Odintsova S.V., Zagrebin F.A., Tyurin V.I. et al. Capmatinib in patients with MET-positive advanced nonsmall cell lung cancer: analysis of the Russian cohort in the Geometry mono-1 study. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(6):758-768. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-758-767>.
20. Paik P.K., Goyal R.K., Cai B., Price M.A., Davis K.L., Ansquer V.D. et al. Realworld outcomes in non-small-cell lung cancer patients with MET Exon 14 skipping mutation and brain metastases treated with capmatinib. *Future Oncol*. 2023;19(3):217-228. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-1133>.
21. Awad M.M., Leonardi G.C., Kravets S., Dahlberg S.E., Drilon A., Noonan S.A. et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96-102. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.011>.
22. Dagogo- Jack I., Moonsamy P., Gainor J.F., Lennerz J.K., Piotrowska Z., Lin J.J. et al. A Phase 2 Study of Capmatinib in Patients With MET-Altered Lung Cancer Previously Treated With a MET Inhibitor. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):850-859. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1605>.
23. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):41-59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-202212-3s2-41-59>. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of nonsmall cell lung cancer. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):41-59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
24. Kalemkerian G.P., Narula N., Kennedy E.B., Biermann W.A., Donington J., Leighl N.B. et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):911-919. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7293>.
25. Wu Y.L., Planchard D., Lu S., Sun H., Yamamoto N., Kim D.W. et al. Pan- Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small cell lung cancer; a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019;30(2):171-210. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy554>.
26. Gutierrez M.E., Choi K., Lanman R.B., Licitra E.J., Skrzypczak S.M., Pe Benito R. et al. Genomic profiling of advanced non-small cell lung cancer in community settings: gaps and opportunities. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):651-659. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.04.004>.
27. Miller T.E., Yang M., Bajor D., Friedman J.D., Chang R.Y.C., Dowlati A. et al. Clinical

utility of reflex testing using focused next-generation sequencing for management of patients with advanced lung adenocarcinoma. J Clin Pathol. 2018;71(12):1108–1115. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205396>.

28. Ferry- Galow K.V., Datta V., Makhoul H.R., Wright J., Wood B.J., Levy E. et al. What Can Be Done to Improve Research Biopsy Quality in Oncology Clinical Trials? J Oncol Pract. 2018;14(11):JOP1800092. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00092>.
29. Noonan S.A., Berry L., Lu X., Gao D., Barón A.E., Chesnut P. et al. Identifying the appropriate FISH criteria for defining MET copy number-driven lung adenocarcinoma through oncogene overlap analysis. J Thorac Oncol. 2016;11(8):1293–1304. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.033>.
30. Wu Y.-L., Zhang L., Kim D.-W., Liu X., Lee D.H., Yang J.C.-H. et al. Phase Ib/II study of capmatinib (INC280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFRmutated, MET factor- dysregulated non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2018;36(31):3101–3109. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7326>.

11263215/TAB/WEB/09.24/0

Теги

- Онкология

Source URL:

<https://pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/lungcancer/reviews/target-therapy>