

ONKOGENE *MET*-ALTERATIONEN BEIM NICHT-KLEINZELLEN LUNGENKREBS

Dr. med. Tobias Overbeck

Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
Universitätsmedizin Göttingen

VNR: 2760909011801820016 | Gültigkeit: 30.03.2022 – 30.03.2023

1 EINLEITUNG

Nach Berechnungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist Lungenkrebs neben Brustkrebs die weltweit häufigste Krebsart (2 Mio. Neuerkrankungen im Jahr 2020) und stellt zudem die häufigste krebsbedingte Todesursache dar [WHO 2020]. Insgesamt handelt es sich bei etwa 80 % der Lungenkrebsfälle um nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), der histologisch nach der WHO-Klassifikation wiederum in Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, großzellige Karzinome und neuroendokrine Tumore eingeteilt wird [Kraywinkel und Schönfeld 2018, Onkopedia 2021]. Neben der prognostisch und therapeutisch wichtigen histologischen Unterscheidung gewinnt die molekulare Charakterisierung des NSCLC immer mehr an Bedeutung. So sind inzwischen zahlreiche genetische Alterationen als molekulare Treiber identifiziert und eine Reihe zielgerichteter Therapien zugelassen worden. Weitere zielgerichtete Therapien befinden sich in der Entwicklung und klinischen Prüfung. Die Identifi-

kation molekularer Treiber hat seit der Zulassung von Gefitinib zur Erstlinientherapie von Patient*innen mit *EGFR*-mutiertem NSCLC im Jahr 2009 die Diagnostik und Therapie des NSCLC wesentlich verändert.

Die *MET*-Dysregulation umfasst verschiedene onkogene Treiber, für die derzeit unterschiedliche zielgerichtete Therapien in der klinischen Prüfung oder in der Zulassung sind. Sogenannte *MET*-Exon-14-Skipping- (*MET*ex14-) Mutationen stehen dabei im Fokus der Forschung und die entsprechenden zielgerichteten Therapien sind am weitesten in der Entwicklung fortgeschritten. Daneben gibt es *MET*-Amplifikationen (*MET*-Amp) und -Fusionen sowie eine Protein-Überexpression [Guo et al. 2020]. Ziel der vorliegenden CME-Fortbildung ist es, wichtige molekulare Treiber beim NSCLC mit Schwerpunkt auf Alterationen des *MET*-Gens vorzustellen sowie diagnostische Möglichkeiten und therapeutische Optionen zu erläutern.

2 ÜBERSICHT DER MOLEKULAREN TREIBER BEIM NSCLC

Die im Folgenden näher beschriebenen molekularen Treiber haben im Wesentlichen einen gemeinsamen Pathomechanismus, der zu Zellüberleben und unkontrollierter Proliferation führt: Die genetischen Veränderungen betreffen transmembrane oder intrazelluläre (Rezeptor-)Tyrosinkinasen (TK) oder Guanosin-Triphosphatasen (GTPasen) und führen zu deren konstitutiver und Liganden-unabhängiger Aktivierung. Daraus resultiert eine entsprechende Aktivierung der beteiligten Signalwege. Die zielgerichteten Therapien unterbinden die dysregulierte Signalübertragung, indem TK-Inhibitoren (TKI) bzw. GTPase-Inhibitoren an die betroffenen Proteine binden und diese inaktivieren.

2.1 WICHTIGE MOLEKULARE TREIBER MIT ZUGELASSENEN ZIELGERICHTETEN THERAPIEN

Aktivierende *EGFR*-Mutationen zählen zu den häufigsten molekularen Treibern, für die zielgerichtete Therapien zugelassen sind. So wurden nach einer Auswertung des deutschen CRISP-Registers, die 3.717 Patient*innen mit fortgeschrittenem NSCLC einschloss, bei 11 % aller nicht-plattenepithelialen Karzinome *EGFR*-Mutationen nachgewiesen (Hinweis: Nicht alle Patient*innen wurden entsprechend getestet) [Griesinger et al. 2021]. Andere Quellen geben eine Prävalenz von 11 – 19 % an [Barlesi et al. 2016, Hong et al. 2021, Kris et al. 2014]. Typische *EGFR*-Mutationen sind die Exon-19-Deletion und die L858R-Missense-Mutation, darüber hinaus gibt es aber auch Insertionen, weitere Punktmutationen und komplexe Mutationen [Cheng et al. 2012]. Insbesondere Exon-20-Insertionen werden aktuell in zahlreichen Studien adressiert. Für die Behandlung des NSCLC mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen sind die TKI Afatinib, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib zugelassen [Rote Liste 2021]. Jedoch sind nicht alle Alterationen durch alle TKI gleichermaßen adressierbar. Im Dezember 2021 wurde zudem der bispezifische Antikörper Amivantamab zur Therapie des NSCLC mit aktivierender *EGFR*-Exon-20-Insertion nach Versagen einer Platin-basierten Chemotherapie

zugelassen. Amivantamab bindet an die extrazellulären Domänen der Rezeptoren *EGFR* und *MET*.

Alterationen des *ALK*-Gens treten beim NSCLC mit einer Häufigkeit von etwa 4 – 5 % auf [Barlesi et al. 2016, Griesinger et al. 2021, Hong et al. 2021, Skoulidis und Heymach 2019]. In den meisten Fällen handelt es sich dabei um Translokationen, die zur Bildung des EML4-*ALK*-Fusionsproteins führen [Shaw und Solomon 2011]. Die TKI Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib und Lorlatinib sind jeweils zur Erstlinientherapie des *ALK*-positiven NSCLC zugelassen [Rote Liste 2021].

BRAF-Mutationen sind bei etwa 2 – 3 % der Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nachweisbar [Barlesi et al. 2016, Griesinger et al. 2021, Hong et al. 2021, Kris et al. 2014]. Therapeutisch relevant ist die V600-Punktmutation, für die eine zielgerichtete Therapie bestehend aus einer Kombination des *BRAF*-Inhibitors Dabrafenib und des *MEK*-Inhibitors Trametinib zugelassen ist [Rote Liste 2021].

Veränderungen des *ROS1*-Gens sind mit einer niedrigen Prävalenz von 1 – 2 % verbunden [Griesinger et al. 2021, Hong et al. 2021, Skoulidis und Heymach 2019]. Typischerweise handelt es sich dabei um Translokationen, die zu einer Vielzahl unterschiedlicher Fusionspartner führen. Da die *ROS1*- und *ALK*-Proteine im Bereich der ATP-Bindungsstelle eine Sequenzhomologie von 80 % aufweisen [Rossi et al. 2017], ist der dort angreifende *ALK*-Inhibitor Crizotinib auch zur Behandlung des NSCLC mit *ROS1*-Translokation zugelassen. Darüber hinaus kann der TKI Entrectinib zur Erstlinientherapie eingesetzt werden [Rote Liste 2021].

NTRK- und *RET*-Alterationen treten beim NSCLC mit einer sehr geringen Frequenz von bis zu 1 % auf [Griesinger et al. 2021, Hong et al. 2021, Russo et al. 2020]. In beiden Fällen stehen Translokationen im Vordergrund, die zahlreiche unterschiedliche Fusionsproteine hervorbringen können [Farago und Azzoli 2017]. Entrectinib und Larotrectinib sind zur Erstlinientherapie solider Tumore mit *NTRK*-Translokation zugelassen. Zur Erstlinienbehandlung des NSCLC mit *RET*-Translokation steht seit Ende 2021 Pralsetinib zur Verfügung. Darüber

hinaus kann Selpercatinib zur Zweitlinientherapie nach Chemotherapie und/oder Immuntherapie eingesetzt werden [Rote Liste 2021].

KRAS-Mutationen zählen neben *EGFR*-Mutationen zu den häufigsten molekularen Treibern und können seit kurzem z. T. ebenfalls mit einer zielgerichteten Therapie adressiert werden. Bei 17,3 % aller nicht-plattenepithelialen Karzinome des CRISP-Registers wurden *KRAS*-Mutationen nachgewiesen [Griesinger et al. 2021], andere Quellen geben sogar Häufigkeiten von 25 – 30 % beim metastasierten Adenokarzinom an [Kris et al. 2014, Skoulidis und Heymach 2019]. In westlichen Populationen macht die *KRAS*^{G12C}-Mutation etwa 40 – 50 % aller Mutationen dieses Gens aus [Burns et al. 2020]. Gegen diese Zielstruktur richtet sich auch der GTPase-Inhibitor Sotorasib, der im Januar 2022 eine bedingte Zulassung zur Behandlung erwachsener Patienten mit *KRAS*^{G12C}-positivem NSCLC und mindestens einer vorhergehenden systemischen Therapie erhielt.

3 DER *MET*-SIGNALWEG

Das *MET*-Gen ist auf Chromosom 7 lokalisiert und kodiert eine Rezeptor-Tyrosinkinase mit intra- und extrazellulären Domänen, die von epithelialen Zellen diverser Organe exprimiert wird. Als Ligand fungiert der Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF), der von mesenchymalen Zellen, Fibroblasten und glatten Muskelzellen ausgeschüttet wird und bei Bindung eine Homodimerisierung und Autophosphorylierung des Rezeptors induziert. Die physiologische Funktion des *MET*-Signalwegs beinhaltet u. a. die Gewebe- und Zellbildung während der Embryonalentwicklung sowie Geweberegeneration und Wundheilungsprozesse. Eine Dysregulation des *MET*-Signalwegs tritt in zahl-

2.2 WICHTIGE MOLEKULARE TREIBER MIT BEANTRAGTER ZULASSUNG UND IN DER KLINISCHEN ENTWICKLUNG

Die wichtigsten *MET*-Alterationen, *MET*_{ex14}-Mutationen und *MET*-Amp, sind bei etwa 3 % bzw. bis zu 5 % der Patient*innen mit NSCLC ohne einen anderen bekannten onkogenen Treiber nachweisbar [Frampton et al. 2015, Guo et al. 2020, Vuong et al. 2018]. *MET*-Alterationen sind Gegenstand dieser CME-Fortbildung und werden in den folgenden Kapiteln ausführlich beleuchtet. Dazu gehört auch eine Darstellung der Therapieoptionen (Kapitel 6) inklusive der zwei TKI, für die das Prüfverfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bereits läuft bzw. kürzlich mit der Zulassung abgeschlossen wurde.

Schließlich sind auch Veränderungen des *ERBB2/HER2*-Gens zu nennen, die mit einer Häufigkeit von 1 – 3 % identifiziert werden [Barlesi et al. 2016, Hong et al. 2021, Kris et al. 2014]. In 80 – 90 % der Fälle handelt es sich um Insertionen in Exon 20 [Zhao und Xia 2020]. Sowohl TKI als auch Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate werden zurzeit in klinischen Studien erprobt. Eine vielversprechende klinische Aktivität zeigten z. B. die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) und Trastuzumab-Emtansin in Phase-II-Studien, wobei sich Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit für T-DXd andeuteten [Li et al. 2018, Li et al. 2021].

reichen Krebsarten auf, darunter neben Lungenkrebs auch Leber-, Darm- und Brustkrebs [Zhang et al. 2018]. Dabei können die dem *MET*-Rezeptor nachgeschalteten Signalketten auf vielfältige Weise zur onkogenen Transformation der Zellen beitragen (Abbildung 1). So führt die *MET*-Dysregulation über den Src/FAK-Signalweg zu erhöhter Zellmobilität und -invasion, über den ERK/MAPK-Signalweg zu erhöhter Zellproliferation und Zellzyklusprogression, über den PI3K/AKT-Signalweg zu vermehrtem Zellüberleben und über den STAT/JAK-Signalweg zu Zelltransformation [Lee et al. 2021, Organ und Tsao 2011].

4 ALTERATIONEN DES MET-GENS BEIM NSCLC

Eine *MET*-Dysregulation kann auf verschiedenen Ursachen beruhen, dazu zählen sowohl genetische Alterationen, wie Exon-14-Skipping-Mutationen, Amplifikation und Fusionen/Translokationen, als auch eine Überexpression des Proteins. In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Alterationen näher beleuchtet.

4.1 *MET*ex14-MUTATIONEN

Die negative Regulation des *MET*-Signalwegs erfolgt über die Bindung der E3-Ubiquitin-Ligase c-CBL an das Tyrosin an Position 1.003 der Aminosäurekette im Bereich der Juxtamembran-Domäne des Rezeptors. Diese Bindestelle wird von Exon 14 kodiert. Die von c-CBL vermittelte Ubiquitylierung induziert die

Degradation des Proteins und unterbindet damit eine weitere Aktivierung der nachfolgenden Signalketten (Abbildung 1) [Tan et al. 2021].

*MET*ex14-Mutationen umfassen eine heterogene Gruppe genetischer Alterationen, die das korrekte Splicen, d. h. die Entfernung der Introns aus der *MET*-pre-mRNA (*pre-messenger RNA*), beeinträchtigen. Als Resultat geht neben den Introns auch das Exon 14 verloren, sodass die c-CBL-Bindestelle im translatierten Protein fehlt. Die negative Regulation von *MET* durch Ubiquitylierung ist somit nicht mehr möglich [Guo et al. 2020]. Inzwischen sind mehr als 120 Alterationen bekannt, die zum Fehlen von Exon 14 führen, darunter überwiegen Insertionen und Deletionen unterschiedlicher Länge [Frampton et al. 2015, Guo et al. 2020].

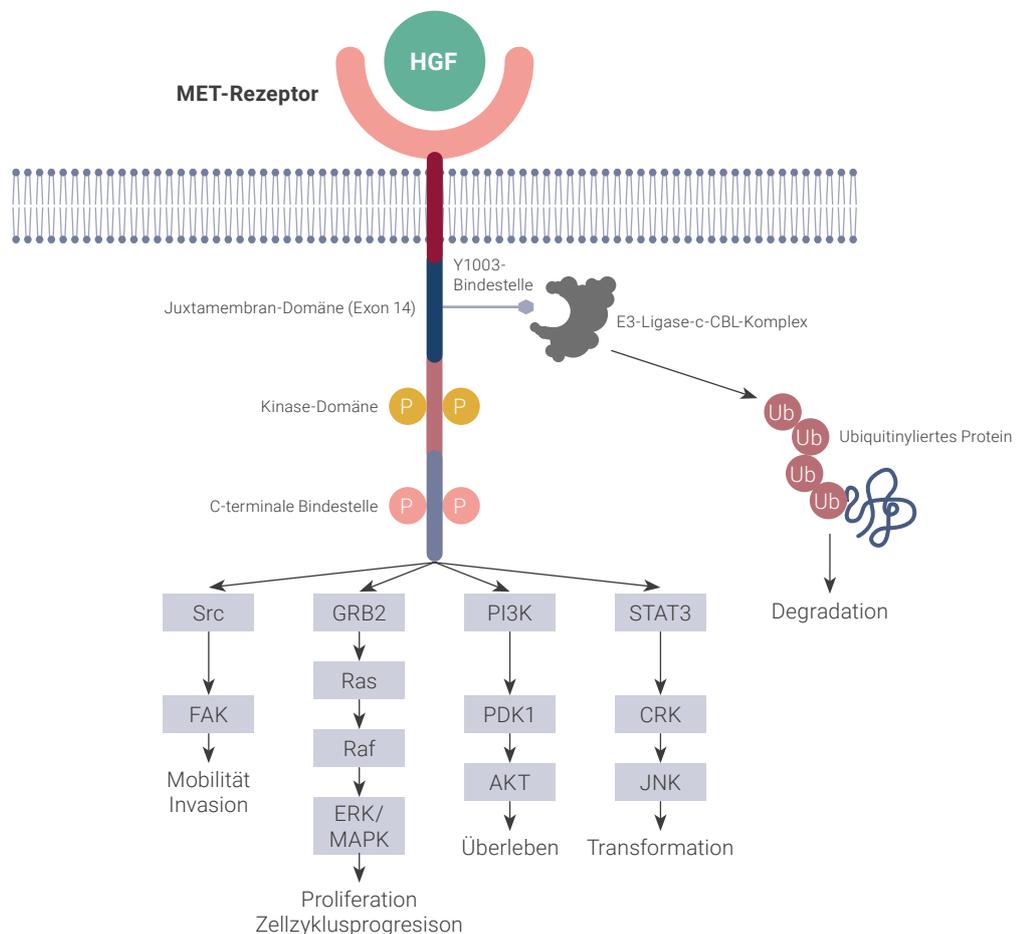


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung des *MET*-Signalwegs; modifiziert nach [Lee et al. 2021, Organ und Tsao 2011]. HGF: Hepatozyten-Wachstumsfaktor, P: Phosphat, Ub: Ubiquitin, Y1003: Tyrosin an Position 1003

Die Prävalenz von *MET*ex14-Mutationen bei Patient*innen mit NSCLC beträgt etwa 3 % – bei keiner anderen Krebsart wurde diese genetische Veränderung so häufig beobachtet [Frampton et al. 2015, Vuong et al. 2018]. 15 – 21 % der Patient*innen mit *MET*ex14-mutiertem NSCLC weisen gleichzeitig eine *MET*-Amp auf [Reungwetwattana et al. 2017]. Darüber hinaus sind *MET*ex14-Mutationen mit bestimmten Patient*innen- und Krankheitseigenschaften verbunden. So ergab eine Meta-Analyse, dass *MET*ex14-Mutationen gegenüber *MET*-Wildtyp-NSCLC mit einem höheren Erkrankungsalter assoziiert waren und hinsichtlich Geschlecht und Rauchgewohnheiten häufiger bei Frauen und Nichtraucher*innen auftraten [Vuong et al. 2018]. Zudem sind bestimmte histologische Subtypen häufiger betroffen: Wie eine Übersichtsarbeit zeigte, war in vielen Studien die Prävalenz bei adenosquamösen Karzinomen am höchsten, gefolgt von Adenokarzinomen, wohingegen der Anteil plattenepithelialer Karzinome mit *MET*ex14-Mutation sehr gering war [Reungwetwattana et al. 2017]. Eine solche genetische Veränderung war darüber hinaus ein negativer prognostischer Marker und mit einem schlechteren Gesamtüberleben (OS) assoziiert [Tong et al. 2016, Yeung et al. 2015]. Weitere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass das Vorliegen einer *MET*ex14-Mutation mit einem schlechteren Ansprechen auf Immuntherapien einhergeht (s. Kapitel 6.1) [Mazieres et al. 2019].

4.2 *MET*-AMP

Bei der *MET*-Amp handelt es sich um eine Erhöhung der Genkopienzahl (*Gene Copy Number*, GCN), die aus einer Vervielfältigung des regionalen oder fokalen DNA-Abschnitts, in dem das *MET*-Gen liegt, resultiert. Daneben kann eine Erhöhung der *MET*-GCN auch Folge einer Polysomie sein, in diesem Fall liegen mehr als zwei Kopien des gesamten Chromosoms 7 vor. Folglich werden sämtliche Gene dieses Chromosoms amplifiziert, darunter z. B. auch *EGFR*. Mithilfe des Verhältnisses aus *MET*-Genen und Chromosom-7-Zentromeren (*MET/CEP7*) kann zwischen einer Polysomie und einer wahren *MET*-Amp unterschieden werden (s. Abbildung 2 und Kapitel 5.2). Eine *MET*-Amp wurde bereits in zahlreichen Krebsarten nachgewiesen, beim NSCLC wird die Prävalenz mit bis zu 5 % angegeben [Guo et al. 2020]. Übereinstimmende Patient*innencharakteristika können aufgrund fehlender diagnostischer Standards (s. Kapitel 5.2) noch nicht herausgearbeitet werden. Insgesamt zeigte sich beim NSCLC keine starke Assoziation mit den Rauchgewohnheiten der Patient*innen [Guo et al. 2020]. Eine GCN ≥ 10 in der Gewebebiopsie trat laut einer Studie von Overbeck et al. ausschließlich in schlecht differenzierten Adenokarzinomen auf, ging selten mit Co-Mutationen einher und war mit einem verkürzten OS und einem größeren Sterberisiko ver-

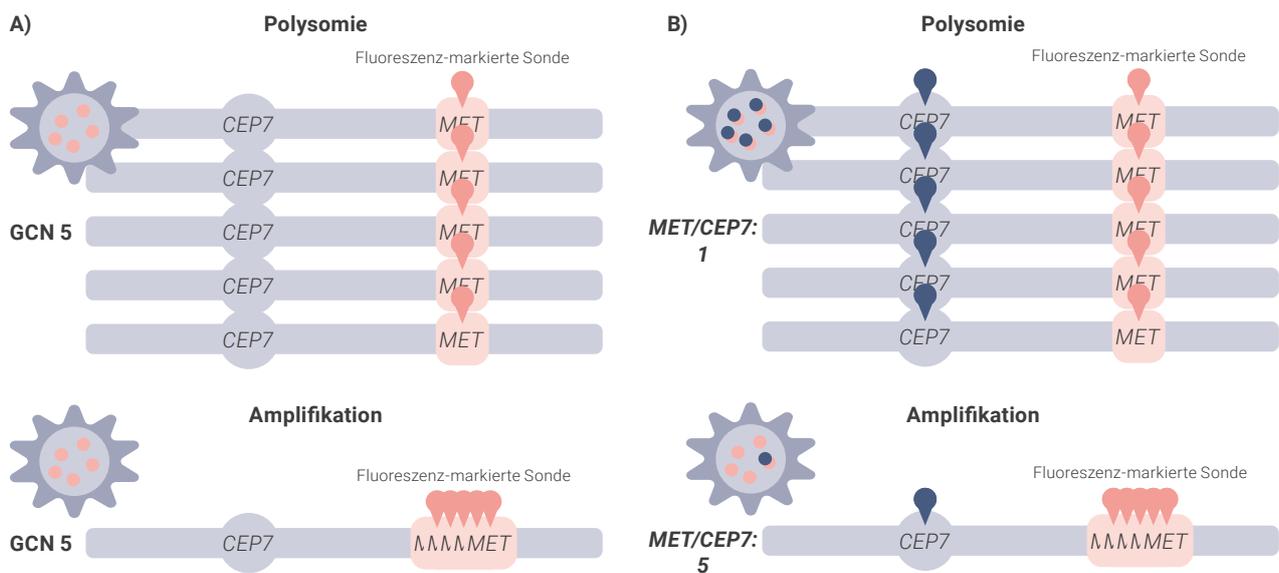


Abbildung 2: Unterscheidung von Polysomie und Amplifikation mittels Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH); modifiziert nach [Guo et al. 2020]. A: Verwendung einer Fluoreszenz-markierten DNA-Sonde zur Ermittlung der Genkopienzahl (GCN). B: Verwendung von zwei Fluoreszenz-markierten DNA-Sonden zur Ermittlung des *MET/CEP7*-Verhältnisses.

CEP7: Chromosom-7-Zentromer

bunden [Overbeck et al. 2020]. In einer anderen Studie trat eine geringgradige *MET*-Amp ($2 \leq MET/CEP7 < 5$) oder Polysomie im Tumorgewebe gemeinsam mit *EGFR*- oder *KRAS*-Mutationen auf. Eine hochgradige *MET*-Amp ($MET/CEP7 \geq 5$) ging hingegen nicht mit anderen Co-Mutationen außer *MET*ex14-Mutationen einher und war mit einer schlechteren Prognose verbunden [Tong et al. 2016]. Die *MET*-Amp spielt zudem eine wichtige Rolle bei akquirierten TKI-Resistenzen. So wurde diese genetische Alteration bei 5 – 20 % der Patient*innen mit einer *EGFR*-TKI-Resistenz identifiziert und stellt die häufigste Ursache für eine sogenannte Bypass-Aktivierung dar, wobei der durch einen TKI gehemmte Signalweg von einem alternativen Signalweg umgangen wird [Guo et al. 2020, Leonetti et al. 2019]. Dies ist ein Beispiel für einen *Off-Target*-Mechanismus, wohingegen *On-Target*-Resistenzen durch Alterationen in dem von einer zielgerichteten Therapie adressierten Gen hervorgerufen werden. Die *MET*-Amp ist unter anderem für die erworbene, d. h. therapieinduzierte, und eventuell auch die intrinsische, d. h. vorbestehende, Resistenz gegen Osimertinib, einen *EGFR*-TKI der dritten Generation, verantwortlich. Daraus ergab sich die Rationale für eine Kombinationstherapie aus Osimertinib und *MET*-Inhibitoren, die derzeit in klinischen Studien untersucht wird [Leonetti et al. 2019]. Darüber hinaus wird der *MET*-Amp auch eine Rolle bei der *ALK*-TKI-Resistenz zugeschrieben, die jedoch bislang weniger genau untersucht ist [Guo et al. 2020].

5 DIAGNOSTIK BEI *MET*-ALTERIERTEM NSCLC

Aktuell wird empfohlen alle Patient*innen mit NSCLC im Stadium IV vor Beginn einer Erstlinientherapie auf therapierelevante genetische Veränderungen zu testen [Onkopedia 2021]. Eine Erweiterung dieser Empfehlung zur Testung auf *EGFR*-Mutationen bei Patient*innen im Stadium IB bis IIIA nach vollständiger Tumoresektion gilt auf Grundlage der ADAURA-Studie mit Zulassungserweiterung von Osimertinib [Wu et al. 2020]. Darüber hinaus gilt es zukünftig eine breite molekulare Diagnostik auch in früheren Stadien zu etablieren, insbesondere vor dem Hintergrund zu erwartender Zulassungen z. B. von Immuntherapien in der Adjuvanz.

4.3 *MET*-FUSION/TRANSLOKATION

MET-Fusionen entstehen durch intra- oder interchromosomale Translokation sowie durch para- oder perizentrische Inversionen. Die resultierenden Fusionsproteine bestehen typischerweise aus der *MET*-Kinase-Domäne sowie einer Dimerisierungsdomäne des Fusionspartners, welche die konstitutive, Liganden-unabhängige Aktivierung der Kinasefunktion induziert [Guo et al. 2020]. Die Prävalenz von *MET*-Fusionen beim NSCLC ist sehr niedrig und beträgt circa 0,5 % der Lungen-Adenokarzinome, die keine anderen molekularen Treiber aufweisen. Entsprechend unklar ist bislang die klinische und prognostische Relevanz dieser Alteration [Lee et al. 2021].

4.4 *MET*-ÜBEREXPRESSION

Eine erhöhte *MET*-Proteinmenge kann zum einen die Folge von *MET*ex14-Mutationen oder *MET*-Amp sein, doch auch in Abwesenheit dieser genetischen Veränderungen ist eine *MET*-Überexpression möglich. Dies geschieht auf Ebene der Transkription und kann durch Ereignisse wie Hypoxie und Entzündung hervorgerufen werden [Guo et al. 2020]. Mit einem Anteil von 35 – 72 % aller NSCLC ist die Prävalenz zwar sehr hoch, jedoch korreliert die beobachtete Überexpression nicht mit der *MET*-Aktivität [Lee et al. 2021]. Auch die Bedeutung als onkogener Biomarker ist bislang unklar [Lee et al. 2021].

Für den Nachweis einer *MET*-Dysregulation eignen sich, in Abhängigkeit der zugrunde liegenden genetischen Alteration, unterschiedliche molekularbiologische Methoden. Allen gemein ist, dass Tumorgewebe aktueller Goldstandard als Testmaterial ist. Mit der fortschreitenden Entwicklung der *Liquid Biopsy* könnte in Zukunft für Sequenzierungsverfahren jedoch eine Blutprobe ausreichen [Lee et al. 2021]. Hinsichtlich der *MET*-Dysregulation ist die *Liquid Biopsy* derzeit kein Teil der Routinediagnostik und Regelversorgung.

5.1 *MET*Ex14-MUTATIONEN

Der Nachweis von *MET*-Exon-14-Skipping ist komplex, da es keine sogenannte Hotspot-Mutation gibt. Stattdessen sind mehr als 120 unterschiedliche Mutationen bekannt, die zu einem Fehlen von Exon 14 führen können. Die Immunhistochemie (IHC), das Standardverfahren zur Detektion von Protein-Überexpression, erwies sich für den Nachweis von *MET*Ex14-Mutationen als nicht geeignet, u. a. da eine Überexpression nicht ausschließlich auf *MET*Ex14-Mutationen beruht [Tan et al. 2021]. Vielmehr stellen DNA- und RNA-basierte Sequenzierungsverfahren die Methoden der Wahl dar [Guo et al. 2020]. Für die Sequenzierung von DNA stehen zum einen die Sanger-Sequenzierung und zum anderen das *Next Generation Sequencing* (NGS) zur Verfügung. Ersteres ist durch eine hohe Spezifität, aber eine geringe Sensitivität gekennzeichnet, verliert in der Biomarkertestung beim NSCLC jedoch zunehmend an Bedeutung [Tan et al. 2021]. Letzteres gilt aufgrund der zunehmenden Zahl an molekularen Treibern als *State of the Art*, da es die gleichzeitige Analyse mehrerer Zielgene in einer Gewebeprobe ermöglicht. Im Wesentlichen gibt es beim NGS zwei Verfahren, die sich in ihrer Methode zur Anreicherung der DNA unterscheiden: *Hybrid-Capture*- und Amplikon-basierte DNA-Anreicherung. Limitation aller DNA-Sequenzierungsverfahren ist, dass bei bis dato unbekanntem *MET*-Alterationen nicht nachgewiesen werden kann, ob sie tatsächlich zu einem Skipping von Exon 14 führen [Guo et al. 2020]. Dies wird erst durch die Anwendung von RNA-basierten Methoden möglich. Dazu zählt die quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) ebenso wie das RNA-basierte NGS. Ein qRT-PCR-Test weist jedoch lediglich die *MET*Ex14-Mutation nach, wobei der Materialaufwand für diesen einen Test verhältnismäßig hoch ist. Mithilfe des RNA-basierten NGS können hingegen auch Informationen über die Exon-13-Exon-15-Schnittstellen gewonnen werden [Tan et al. 2021]. Vorteil aller Sequenzierungsverfahren, die auf einer Analyse von mRNA beruhen, ist, dass die Herausforderungen einer Sequenzierung großer intronischer Regionen der DNA umgangen und neben *MET*Ex14-Mutationen auch andere Fusionen, z. B. des *ALK*-Gens, nachgewiesen werden können. Nachteilig sind jedoch die geringere Stabilität und größere Empfindlichkeit von RNA im Vergleich zu DNA [Guo et al. 2020].

5.2 *MET*-AMP

Die *MET*-Amp kann ebenfalls mittels Verfahren wie qRT-PCR und NGS nachgewiesen werden, als Goldstandard gilt jedoch die Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH). Dabei werden mittels fluoreszenzmarkierten DNA-Sonden gezielt DNA-Abschnitte im histologischen Schnittpräparat angefärbt. Wird dabei lediglich eine *MET*-spezifische Sonde verwendet, so lässt sich zwar die GCN bestimmen, eine Polysomie kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Wenn zusätzlich eine *CEP7*-spezifische Sonde eingesetzt wird, kann das *MET/CEP7*-Verhältnis ermittelt und zwischen Polysomie und *MET*-Amp unterschieden werden (Abbildung 2) [Guo et al. 2020]. Im Gegensatz zur FISH lassen sich mithilfe des NGS neben einer *MET*-Amp gleichzeitig andere genomische Veränderungen identifizieren. „Verunreinigungen“ der Tumorproben mit gesunden Zellen sowie eine schlechte DNA-Qualität, z. B. bei älteren Tumorproben, erschweren jedoch den Nachweis von Gen-Amplifikationen mittels NGS. Auch ist die bioinformatische Analyse ungleich aufwendiger [Guo et al. 2020]. Im Vergleich zu FISH und NGS ist die qRT-PCR weniger gut für den Nachweis von *MET*-Amp charakterisiert und der Materialaufwand ist vergleichsweise hoch [Drilon et al. 2017].

Bisher herrscht kein Konsens über ein einheitliches Testverfahren oder *Cut-off*-Werte, die die Grenze einer klinisch relevanten Amplifikation festlegen. Cappuzzo et al. definierten beispielsweise ein positives FISH-Ergebnis als ≥ 5 *MET*-Kopien/Zelle [Cappuzzo et al. 2009]. Schildhaus et al. definierten wiederum eine *MET*-Amp als $MET/CEP7 \geq 2,0$ oder durchschnittliche GCN pro Nukleus $\geq 6,0$ oder ≥ 10 % der Tumorzellen mit ≥ 15 *MET*-Kopien [Schildhaus et al. 2015]. In der bereits erwähnten Studie von Overbeck et al. wurde wiederum eine *Top-Level*-Kategorie mit GCN ≥ 10 definiert, die mit spezifischen Eigenschaften assoziiert war [Overbeck et al. 2020]. Die fehlende Standardisierung erschwert Vergleiche zwischen Studien sowie die Bestimmung der *MET*-Amp-Prävalenz und Patientencharakteristika.

5.3 *MET*-FUSION

Der Nachweis von *MET*-Fusionen kann grundsätzlich sowohl durch FISH als auch qRT-PCR und NGS erfolgen. Die FISH ist jedoch ungeeignet, um sehr komplexe oder unbekannte Gen-Umlagerungen zu detektieren. DNA-basiertes NGS eignet sich hingegen zur Identifikation vielzähliger *MET*-Fusionen, doch lange oder repetitive Introns stellen eine Hürde für dieses Verfahren dar. Diese Schwachstellen können wiederum von RNA-basiertem NGS umgangen werden [Guo et al. 2020].

5.4 *MET*-ÜBEREXPRESSION

Die IHC stellt das Standardverfahren für den Nachweis von Protein(-über-)expression dar. Dabei wird das Zielprotein im histologischen Schnittpräparat durch spezifische Antikörper und daran gekoppelte Färbereaktionen detektiert. Für den Nachweis der *MET*-Überexpression stehen verschiedene monoklonale und polyklonale Antikörper sowie Antikörper gegen das phosphorylierte *MET*-Protein zur Verfügung.

Das Ausmaß und die Intensität der Färbung gelten als Maß für die Expression, wobei unterschiedliche Bewertungsskalen Verwendung finden. Bei der sehr häufig genutzten 0 – 3+-Skala erfolgt eine Einteilung in negative (0), schwache (1+), mittlere (2+) und starke (3+) Färbung. Eine Bewertung von 2+ in mehr als der Hälfte der Zellen gilt häufig als Kriterium für die *MET*-Überexpression. Zur Bestimmung der sogenannten H-Werte wird hingegen der prozentuale Anteil der Zellen mit einer 1+, 2+ oder 3+ Färbung mit dem jeweiligen Wert der Farbintensität multipliziert, sodass der resultierende Wert im Bereich von 0 bis 300 liegt. Ein H-Wert ≥ 200 wird üblicherweise als Überexpression definiert. An dieser Stelle soll nochmals betont werden, dass von einer *MET*-Überexpression nicht auf *MET*ex14-Mutationen oder eine *MET*-Amp geschlossen werden kann, vielmehr müssen diese Alterationen durch die in den obigen Kapiteln beschriebenen Methoden direkt nachgewiesen werden. Neben der IHC eignet sich auch die Massenspektrometrie für den Nachweis einer Protein-Überexpression, diese Methode wird jedoch bislang nur zu Forschungszwecken angewendet [Guo et al. 2020].

6 THERAPIEOPTIONEN BEI *MET*-ALTERIERTEM NSCLC

6.1 IMMUNOTHERAPIEN

Wie einige Studien zeigen konnten, ist der Anteil an *MET*-dysregulierten Patient*innen mit einem PD-L1-Tumor-Proportion-Score (TPS) $> 50\%$ im Vergleich zu Patient*innen mit anderen molekularen Treibern oder Wildtyp-NSCLC hoch [Hong et al. 2021]. Beispielsweise hatten in einer bizenrischen US-amerikanischen sowie einer bizenrischen asiatischen Studie von 147 bzw. 13 Patient*innen mit *MET*ex14-mutiertem NSCLC 41 % bzw. 69 % einen PD-L1-TPS $\geq 50\%$ [Sabari et al. 2018, Xu et al. 2020]. In einer deutschen Studie des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) wiesen 34,8 % der 227 Patient*innen mit *MET*-Amp oder *MET*ex14-Mutation einen PD-L1-TPS $\geq 50\%$ auf [Kron et al. 2021]. Dennoch liegen bisher nur wenige Daten zur Wirksamkeit von Immuntherapien bei NSCLC-Patient*innen mit *MET*-Dysregulation vor. In der Studie

von Sabari et al. wurde beispielsweise unter 24 Patient*innen mit *MET*ex14-Mutation, die eine Immuntherapie erhalten hatten, eine Gesamtansprechrate (ORR) von 17 % und ein medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von 1,9 Monaten beobachtet. Dabei zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Ansprechen und der PD-L1-Expression [Sabari et al. 2018]. In zwei weiteren retrospektiven Studien, welche die Wirksamkeit von Immuntherapien bei NSCLC mit verschiedenen molekularen Treibern untersuchten, ergab sich zum einen für 36 eingeschlossene Patient*innen mit *MET*ex14-Mutation oder *MET*-Amp eine ORR von 16 % sowie ein mPFS von 3,4 Monaten und zum anderen für 30 Patient*innen mit *MET*ex14-Mutation eine ORR von 35,7 % und ein mPFS von 4,9 Monaten [Guisier et al. 2020, Mazieres et al. 2019]. Im Vergleich dazu betrug beispielsweise die ORR bei *MET*-unselektierten Patient*innen mit einem PD-L1-TPS $\geq 50\%$

unter Pembrolizumab 46 % und unter Atezolizumab 38 %. Die jeweiligen Ergebnisse für das mPFS waren 7,7 und 8,1 Monate [Herbst et al. 2020, Reck et al. 2021]. Diese Ergebnisse deuten insgesamt auf eine schlechtere Wirksamkeit von Immun-Monotherapien bei NSCLC mit *MET*-Dysregulation hin. Wie bereits für andere molekulare Treiber gezeigt, sind zielgerichtete Therapien mit TKI bei vorliegender *MET*-Dysregulation mit einer besseren Wirksamkeit verbunden [Awad et al. 2019]. Generell soll Patient*innen mit positivem Mutationsstatus und bei verfügbarer zielgerichteter Therapie ein TKI als Erstlinientherapie und, falls vorhanden, alternative TKI in weiteren Therapielinien angeboten werden [Leitlinienprogramm Onkologie 2018].

6.2 TKI MIT (BEANTRAGTER) ZULASSUNG

Capmatinib ist ein Typ-I-Inhibitor des *MET*-Rezeptors, d. h. der TKI blockiert die ATP-Bindungstasche von *MET* im aktiven Zustand. Außerhalb der EU ist der Wirkstoff in mehreren Ländern, z. B. in den USA und der Schweiz, zur Therapie des *MET*14-mutierten NSCLC bei erwachsenen Patient*innen zugelassen, die EU-Zulassung ist aktuell bei der EMA beantragt. Capmatinib wird zweimal täglich oral mit einer Dosierung von 400 mg eingenommen. Die Wirksamkeit und Sicherheit des *MET*-TKI wurden unter anderem in der Phase-II-Studie GEOMETRY-mono-1 untersucht, die

mehrere Kohorten therapienaiver bzw. vorbehandelter Patient*innen mit *ALK*- und *EGFR*-Wildtyp-NSCLC im Stadium IIIB/IV und *MET*14-Mutation bzw. *MET*-Amp umfasste. Die Studie war so konzipiert, dass Patient*innen je nach Therapielinie in unterschiedliche Kohorten eingeschlossen wurden und die jeweiligen Therapielinien unabhängig voneinander ausgewertet werden konnten. So betrug die ORR der Kohorte 4, die 69 Patient*innen mit *MET*14-mutiertem NSCLC und ein bis zwei vorangegangenen Therapien einschloss, 41 % (Abbildung 3). Die mediane Dauer des Ansprechens (mDOR) betrug 9,7 Monate, das mPFS 5,4 Monate und das OS 13,6 Monate. Therapienaive Patient*innen mit *MET*14-Mutation wurden in der Kohorte 5b untersucht, hier ergab sich für 28 Studienteilnehmer*innen eine ORR von 68 %, eine mDOR von 12,6 Monaten, ein mPFS von 12,4 Monaten und ein OS von 20,8 Monaten [Wolf et al. 2021, Wolf et al. 2020]. Diese Ergebnisse wurden in zwei Expansionskohorten mit vorbehandelten (Kohorte 6, n = 31) bzw. therapienaiven (Kohorte 7, n = 32) Patient*innen mit *MET*14-Mutation bestätigt (Kohorte 6: ORR: 52 %, mDOR: 8,4 Monate, mPFS: 6,9 Monate, OS: nicht erreicht; Kohorte 7: ORR: 66 %, mDOR: nicht erreicht, mPFS: 10,8 Monate, OS: nicht erreicht) [Wolf et al. 2021]. Zudem zeigte eine retrospektive Wirksamkeitsanalyse bei Patient*innen mit *MET*14-Mutation und Hirnmetastasen bei Studienbeginn ein intrakranielles Ansprechen bei 54 % der 13 Patient*innen mit auswertbaren Hirnläsionen. Davon wiesen vier einen voll-

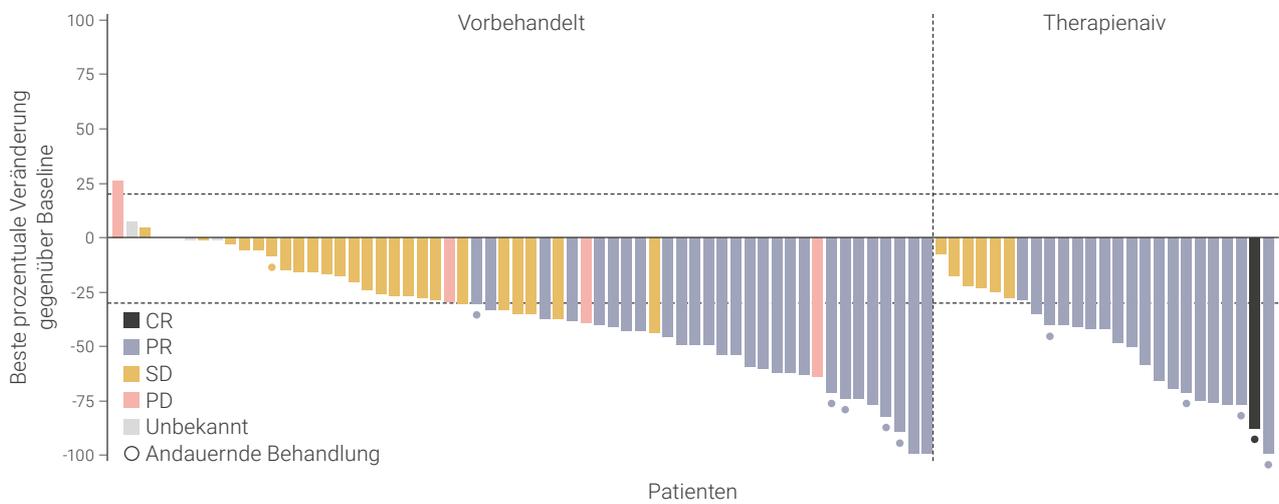


Abbildung 3: Ansprechen auf Capmatinib bei vorbehandelten und therapienaiven Patienten mit *MET*14-Mutation; modifiziert nach [Wolf et al. 2020].

CR: vollständiges Ansprechen, PD: fortschreitende Erkrankung, PR: partielles Ansprechen, SD: stabile Erkrankung

ständigen Rückgang aller Metastasen im Gehirn auf. Das intrakranielle Ansprechen erwies sich als genauso schnell wie das systemische Ansprechen [Garon et al. 2020]. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) der Sicherheitsanalyse, die 373 Studienteilnehmer*innen aller Kohorten einschloss, waren periphere Ödeme (54,2 %), Übelkeit (45 %), Erbrechen (28,2 %), erhöhtes Blutkreatinin (26,5 %), Dyspnoe (23,3 %), Fatigue (22,3 %) und verminderter Appetit (21,2 %). Insgesamt berichteten 98,4 % der Patient*innen von UE, unabhängig von deren Ursache [Wolf et al. 2021]. Zusammen stellen diese Daten die Grundlage der beantragten Zulassung von Capmatinib in Europa dar. Zudem wird aktuell die Wirksamkeit und Sicherheit von Capmatinib im Vergleich zu Docetaxel in der Phase-III-Studie GEOMETRY-III untersucht (Tabelle 1).

Tepotinib ist ein weiterer Typ-I-Inhibitor des MET-Rezeptors, der im Februar 2022 die Zulassung der EMA zur Behandlung erwachsener Patient*innen mit fortgeschrittenem *MET*Ex14-mutiertem NSCLC und vorhergehender Immun- und/oder platinhaltiger Chemotherapie erhalten hat. Zuvor war der Wirkstoff bereits in mehreren Ländern außerhalb Europas zugelassen worden (Tabelle 1). Tepotinib wird einmal täglich oral mit einer Dosierung von 450 mg eingenommen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der offenen Phase-II-Studie VISION untersucht. Gemäß dem Studienprotokoll wurden Patient*innen eingeschlossen, die basierend auf *Liquid Biopsy* oder Gewebebiopsie

positiv auf die *MET*Ex14-Mutation getestet wurden; eine Unterscheidung hinsichtlich der Therapielinien wurde hingegen nicht vorgenommen. Eine erste Auswertung schloss 152 Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem *ALK*- und *EGFR*-Wildtyp-NSCLC und *MET*Ex14-Mutation ein. Bei Patient*innen mit einem Follow-up von mindestens neun Monaten (n = 99) betrug die durch unabhängige Gutachter*innen ermittelte ORR (primärer Endpunkt) 46 % (Abbildung 4) und die mDOR sowie das mPFS 11,1 bzw. 8,5 Monate. Patient*innen, die mittels *Liquid Biopsy* auf *MET*Ex14-Mutationen getestet wurden, hatten eine ähnliche ORR (48 %) wie Patient*innen mit Gewebebiopsie (50 %). Bei elf Patient*innen mit Hirnmetastasen betrug die ORR 55 %. Das Ansprechen erfolgte meist innerhalb von sechs Wochen nach Beginn der Behandlung. Die Sicherheitsanalyse umfasste schließlich alle 152 Studienteilnehmer und ergab, dass bei einem Anteil von 98 % UE unabhängig von der Ursache auftraten. Am häufigsten (alle Grade) waren periphere Ödeme (63 %), Übelkeit (26 %) und Diarrhö (22 %) [Paik et al. 2020].

Savolitinib, ebenfalls ein Typ-I-Inhibitor des MET-Rezeptors, ist in China zur Therapie von Patient*innen mit *MET*Ex14-mutiertem NSCLC bei Progress unter systemischer Therapie zugelassen. Alternativ kann der MET-TKI dort eingesetzt werden, wenn keine Chemotherapie möglich ist. Für Europa wurde bislang keine Zulassung bei der EMA beantragt. In einer offenen, multizentrischen Phase-II-Studie werden derzeit die

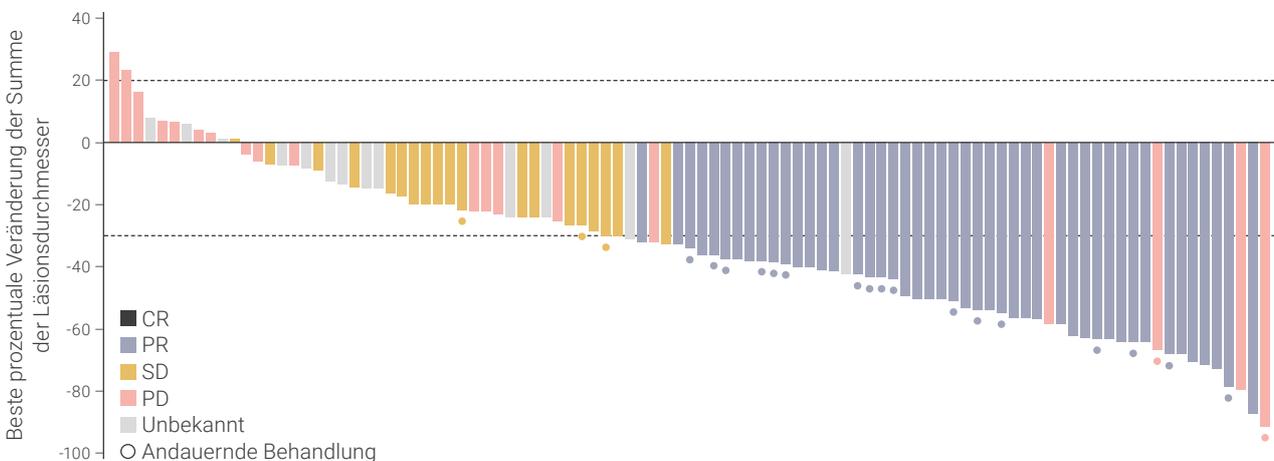


Abbildung 4: Ansprechen auf Tepotinib bei vorbehandelten Patienten mit *MET*Ex14-Mutation; bestimmt mittels Gewebebiopsie und/oder *Liquid Biopsy*; modifiziert nach [Paik et al. 2020].

CR: vollständiges Ansprechen, PD: fortschreitende Erkrankung, PR: partielles Ansprechen, SD: stabile Erkrankung

Wirksamkeit und Sicherheit bei Patient*innen mit *MET*ex14-mutierten pulmonalen sarkomatoiden Karzinomen und anderen histologischen Subtypen des NSCLC untersucht. Die Dosierung von Savolitinib erfolgt darin abhängig vom Körpergewicht und beträgt 600 mg oral einmal täglich für Personen ≥ 50 kg und 400 mg für Personen < 50 kg. Primärer Endpunkt der Studie ist die ORR gemäß einem unabhängigen Gutachter*innenkomitee. Eine erste Auswertung schloss 61 Patient*innen in die Wirksamkeitsanalyse ein und zeigte eine ORR von 47,5 % sowie eine Krankheitskontrollrate (DCR) von 93,4 %. Die mDOR war noch nicht

erreicht und das mPFS aller behandelten Patient*innen (n = 70) betrug 6,8 Monate. Die häufigsten UE (≥ 20 %) waren periphere Ödeme, Übelkeit, erhöhte Aspartat-Aminotransferase-(AST-)/Alanin-Aminotransferase-(ALT-)Werte, Erbrechen und Hypoalbuminämie. Bei 41,4 % der Patient*innen traten UE mit Grad ≥ 3 auf [Lu et al. 2020]. Eine Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Savolitinib bei Patient*innen mit *MET*ex14-mutiertem NSCLC hat kürzlich mit der Rekrutierung begonnen und weitere Studien untersuchen aktuell die Kombination von Savolitinib mit Osimertinib (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der *MET*-TKI mit (beantragter) Zulassung.

Wirkstoff	Inhibitortyp*	Stand klinischer Entwicklung beim <i>MET</i> -dysregulierten NSCLC	Laufende klinische Studien**	Zulassungen
Capmatinib	Typ I	Phase III	<ul style="list-style-type: none"> > NCT04427072 (Phase III) > NCT02414139, NCT04677595, NCT04926831 (alle Phase II) 	<ul style="list-style-type: none"> > Zulassung bei der EMA beantragt > In mehreren Ländern außerhalb Europas für erwachsene Patient*innen mit <i>MET</i>ex14-mutiertem NSCLC zugelassen
Tepotinib	Typ I	Phase II	<ul style="list-style-type: none"> > NCT02864992 (Phase II) 	<ul style="list-style-type: none"> > Seit Februar 2022 in Europa für erwachsene Patient*innen mit <i>MET</i>ex14-mutiertem NSCLC und vorhergehender Immun- und/oder platinhaltiger Chemotherapie zugelassen > In mehreren Ländern außerhalb Europas für erwachsene Patient*innen mit <i>MET</i>ex14-mutiertem NSCLC zugelassen
Savolitinib	Typ I	Phase III	<ul style="list-style-type: none"> > NCT04923945 (Phase III) > NCT02117167, NCT03944772 (beide Phase II) 	<ul style="list-style-type: none"> > In China bei <i>MET</i>ex14-mutiertem NSCLC und Progress unter systemischer Therapie zugelassen

*Typ-I-Inhibitor: Blockiert ATP-Bindungstasche von *MET* im aktiven Zustand.

**Genannt sind Monotherapie-Studien, die am weitesten fortgeschritten sind.

EMA: Europäische Arzneimittelagentur, *MET*ex14: *MET*-Exon-14-Skipping, NSCLC: *Non-Small Cell Lung Cancer*, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitoren

6.3 TKI IN KLINISCHEN STUDIEN

Eine Vielzahl an Substanzen wird in klinischen Studien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei *MET*-dysreguliertem NSCLC untersucht. Im Folgenden werden die Wirkstoffe aufgeführt, die in ihrer Entwicklung am weitesten fortgeschritten sind.

Crizotinib, ein Typ-I-Inhibitor, zeigte als erster TKI eine Anti-Tumor-Aktivität beim *MET*_{ex14}-mutierten NSCLC. Während der TKI bereits zur Therapie des *ALK*- bzw. *ROS1*-positiven NSCLC zugelassen ist, laufen aktuell verschiedene Phase-II-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patient*innen mit *MET*-Dysregulation (NCT04084717, NCT02465060 [NCI-MATCH], NCT02664935 [*National Lung Matrix Trial*]).

Eine Übersicht weiterer *MET*-TKI in der klinischen Entwicklung gibt Tabelle 2.

Tabelle 2: *MET*-TKI in der klinischen Entwicklung für Patienten mit NSCLC; modifiziert nach [Hong et al. 2021].

Wirkstoff	Inhibitortyp*	Stand klinischer Entwicklung beim <i>MET</i> -dysregulierten NSCLC	Klinische Studien**	Zulassungen
Bozitinib	Typ I	Phase II	> NCT04258033, NCT03175224 (beide laufend)	> Keine
Cabozantinib	Typ II	Phase II	> NCT01639508 (laufend) > NCT03911193 (Status unbekannt) > NCT00940225 (abgeschlossen)	> In Deutschland zugelassen für andere Krebsarten***
Glesatinib	Typ II	Phase II	> NCT02544633 (abgeschlossen)	> Keine
Merestinib	Typ II	Phase II	> NCT02920996 (laufend)	> Keine

*Typ-I-Inhibitor: Blockiert ATP-Bindungstasche von *MET* im aktiven Zustand; Typ-II-Inhibitor: Blockiert ATP-Bindungstasche von *MET* im inaktiven Zustand.

**Genannt sind Monotherapie-Studien, die am weitesten fortgeschritten sind.

***Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, hepatozelluläres Karzinom, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes medulläres Schilddrüsenkarzinom.

NSCLC: *Non-Small Cell Lung Cancer*, TKI: Tyrosinkinase-Inhibitoren

7 FAZIT

Die Identifikation von molekularen Treibern beim NSCLC hat diagnostische und therapeutische Veränderungen mit sich gebracht. So gewinnt die molekulare Testung und Klassifizierung neben der histologischen Einteilung des NSCLC immer mehr an Bedeutung und zielgerichtete Therapien werden aufgrund ihrer besseren Wirksamkeit bevorzugt eingesetzt. Die *MET*-Dysregulation umfasst mit *MET*ex14-Mutationen, *MET*-Amp, *MET*-Fusionen und Protein-Überexpression unterschiedliche onkogene Treiber, die jeweils zu einer konstitutiven und Liganden-unabhängigen Aktivierung des *MET*-Signalwegs führen. *MET*ex14-Mutationen sind hierbei am besten untersucht und die Entwicklung zielgerichteter Therapien ist am weitesten fortgeschritten. Diese Mutationen sind mit spezifischen Krankheits- und Patient*innencharakteristika verbunden. Für die molekularpathologische Diagnostik eignen sich am besten DNA- und RNA-basierte Sequenzierungsverfahren, wobei NGS

mit zunehmender Anzahl an therapierelevanten molekularen Treibern beim NSCLC immer mehr in den Vordergrund rückt. Während Immuntherapien bei Patient*innen mit *MET*-Dysregulation trotz einer hohen PD-L1-Expression weniger wirksam zu sein scheinen, wurden mit Capmatinib und Tepotinib zwei *MET*-TKI mit guter Wirksamkeit und akzeptablem Sicherheitsprofil entwickelt. Für Capmatinib ist die Zulassung zur Therapie des *MET*ex14-mutierten NSCLC bei der EMA beantragt, Tepotinib erhielt die Zulassung im Februar 2022. Weitere vielversprechende zielgerichtete Therapien befinden sich in der klinischen Entwicklung und könnten die Behandlungsoptionen zukünftig noch erweitern. Da insbesondere die *MET*-Amp auch einen bedeutenden Mechanismus der *Off-Target*-Resistenz gegen TKI anderer onkogener Treiber, z. B. EGFR-TKI, darstellt, könnten sich Kombinationen aus *MET*-Inhibitoren mit anderen TKI ebenfalls als wirksame therapeutische Strategien erweisen.

8 LITERATUR

- Awad MM**, Leonardi GC, Kravets S, 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
- Barlesi F**, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016;387(10026):1415 – 26
- Burns TF**, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Targeting KRAS-mutant non-small-cell lung cancer: one mutation at a time, with a focus on KRAS G12C mutations. *J Clin Oncol* 2020;38(35):4208 – 18
- Cappuzzo F**, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1667 – 74
- Cheng L**, Alexander RE, MacLennan GT, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol* 2012;25(3):347 – 69
- Drilon A**, Cappuzzo F, Ou SI, et al. Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? *J Thorac Oncol* 2017;12(1):15 – 26
- Farago AF**, Azzoli CG. Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(5):550 – 9
- Frampton GM**, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov* 2015;5(8):850 – 9
- Garon EB**, Heist RS, Seto T, et al. Abstract CT082: Capmatinib in METex14-mutated (mut) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results from the phase II GEOMETRY mono-1 study, including efficacy in patients (pts) with brain metastases (BM). *Cancer Research* 2020;80(16 Supplement):CT082
- Griesinger F**, Eberhardt W, Nusch A, et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021;152:174 – 84
- Guisier F**, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol* 2020;15(4):628 – 36
- Guo R**, Luo J, Chang J, et al. MET-dependent solid tumours - molecular diagnosis and targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(9):569 – 87
- Herbst RS**, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1–selected patients with NSCLC. *New England Journal of Medicine* 2020;383(14):1328 – 39
- Hong L**, Zhang J, Heymach JV, et al. Current and future treatment options for MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:1758835921992976
- Kraywinkel K**, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 2018;24(12):946 – 51
- Kris MG**, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *Jama* 2014;311(19):1998 – 2006
- Kron A**, Scheffler M, Heydt C, et al. Genetic heterogeneity of MET-aberrant NSCLC and its impact on the outcome of immunotherapy. *J Thorac Oncol* 2021;16(4):572 – 82
- Lee M**, Jain P, Wang F, et al. MET alterations and their impact on the future of non-small cell lung cancer (NSCLC) targeted therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2021;25(4):249 – 68
- Leitlinienprogramm Onkologie**. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 020/0070L. 2018. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Lungenkarzinom.98.0.html>, abgerufen am: 24.11.2021
- Leonetti A**, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2019;121(9):725 – 37
- Li BT**, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2532 – 7
- Li BT**, Smit EF, Goto Y, et al. LBA45 - Primary data from DESTINY-Lung01: a phase II trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (Pts) with HER2-mutated (HER2m) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2021;32(suppl_5):S1283 – S346
- Lu S**, Fang J, Li X, et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):9519
- Mazieres J**, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30(8):1321 – 8
- Onkopedia**. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 02.11.2021
- Organ SL**, Tsao MS. An overview of the c-MET signaling pathway. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(1 Suppl):S7 – s19
- Overbeck TR**, Cron DA, Schmitz K, et al. Top-level MET gene copy number gain defines a subtype of poorly differentiated pulmonary adenocarcinomas with poor prognosis. *Transl Lung Cancer Res* 2020;9(3):603 – 16
- Paik PK**, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med* 2020;383(10):931 – 43
- Reck M**, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score \geq 50%. *J Clin Oncol* 2021;39(21):2339 – 49
- Reungwetwattana T**, Liang Y, Zhu V, et al. The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: the Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable. *Lung Cancer* 2017;103:27 – 37
- Rossi G**, Jocolé G, Conti A, et al. Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: current and future perspectives. *Lung Cancer (Auckl)* 2017;8:45 – 55
- Rote Liste**. 2021. www.rote-liste.de, abgerufen am: 24.11.2021
- Russo A**, Lopes AR, Scilla K, et al. NTRK and NRG1 gene fusions in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Precision Cancer Medicine* 2020;3
- Sabari JK**, Leonardi GC, Shu CA, 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 – 91
- Schildhaus HU**, Schultheis AM, Rüschoff J, et al. MET amplification status in therapy-naïve adeno- and squamous cell carcinomas of the lung. *Clin Cancer Res* 2015;21(4):907 – 15
- Shaw AT**, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(8):2081 – 6
- Skoulidis F**, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2019;19(9):495 – 509
- Tan AC**, Loh TJ, Kwang XL, et al. Novel therapies for metastatic non-small cell lung cancer with MET exon 14 alterations: a spotlight on capmatinib. *Lung Cancer (Auckl)* 2021;12:11 – 20

- Tong** JH, Yeung SF, Chan AW, 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 – 56
- Vuong** HG, Ho ATN, Altibi AMA, et al. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2018;123:76 – 82
- WHO**. Cancer today - fact sheets lung. 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>, abgerufen am: 24.11.2021
- Wolf** J, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated, advanced NSCLC: updated results from the GEOMETRY mono-1 study. *J Clin Oncol* 2021;39(15_suppl):9020
- Wolf** J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(10):944 – 57
- Wu** Y-L, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine* 2020;383(18):1711 – 23
- Xu** Z, Li H, Dong Y, et al. Incidence and PD-L1 expression of MET 14 skipping in chinese population: a non-selective NSCLC cohort study using RNA-based sequencing. *Onco Targets Ther* 2020;13:6245 – 53
- Yeung** SF, Tong JHM, Law PPW, et al. Profiling of oncogenic driver events in lung adenocarcinoma revealed MET mutation as independent prognostic factor. *J Thorac Oncol* 2015;10(9):1292 – 300
- Zhang** Y, Xia M, Jin K, et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol Cancer* 2018;17(1):45
- Zhao** J, Xia Y. Targeting HER2 alterations in non-small-cell lung cancer: a comprehensive review. *JCO Precision Oncology* 2020; 10.1200/P0.19.00333(4):411 – 25



Die Lernkontrollfragen lassen sich online unter <https://cmemedipoint.de/onkologie/lungenkrebs/> oder mit dem angehängten Faxblatt beantworten.

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welcher Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) ist **nicht** für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC) mit aktivierenden *EGFR*-Mutationen zugelassen?
 - a. Afatinib
 - b. Dacomitinib
 - c. Erlotinib
 - d. Gefitinib
 - e. Lorlatinib

2. Bei welchem onkogenen Treiber des NSCLC steht eine **Punktmutation** im Vordergrund?
 - a. *ALK*
 - b. *BRAF*
 - c. *ROS1*
 - d. *NTRK*
 - e. *RET*

3. Welche Aussage zum *MET*-Signalweg ist **falsch**?
 - a. Als Ligand fungiert der Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF).
 - b. Die Bindung des Liganden induziert eine Homodimerisierung des *MET*-Rezeptors.
 - c. Die physiologische Funktion des Signalwegs beinhaltet Geweberegeneration und Wundheilung.
 - d. Bei *MET*-Dysregulation führt der nachgeschaltete ERK/MAPK-Signalweg zu erhöhter Zellproliferation.
 - e. Bei *MET*-Dysregulation führt der nachgeschaltete PI3K/AKT-Signalweg zu vermehrtem Zellüberleben.

4. Welche Aussage zu *MET*-Exon-14-Skipping- (*MET*Ex14-)Mutationen ist **richtig**?
 - a. Es handelt sich um genetische Alterationen, die zu einer Duplikation von Exon 14 in der *pre-messenger* RNA (*pre-mRNA*) führen.
 - b. Die positive Regulation von *MET* durch Ubiquitylierung ist nicht mehr möglich.
 - c. Sie sind mit einem höheren Erkrankungsalter assoziiert als *MET*-Wildtyp-NSCLC.
 - d. Hinsichtlich Geschlecht und Rauchgewohnheiten traten *MET*Ex14-Mutationen häufiger bei Männern und Raucher*innen auf.
 - e. Die Prävalenz von *MET*Ex14-Mutationen war in vielen Studien bei plattenepithelialen Karzinomen am höchsten.

5. Welche Aussage zur *MET*-Amplifikation (*MET*-Amp) ist **falsch**?
 - a. Mithilfe des Verhältnisses aus *MET*-Genen und Chromosom-7-Zentromeren (*MET/CEP7*) kann zwischen einer Polysomie und einer wahren *MET*-Amp unterschieden werden.
 - b. Die Prävalenz beim NSCLC wird mit bis zu 5 % angegeben.
 - c. In einer Studie ging eine Genkopienzahl (GCN) ≥ 10 in der Gewebebiopsie nur selten mit Co-Mutationen einher und war mit einem verkürzten Gesamtüberleben (OS) verbunden.
 - d. Die *MET*-Amp ist eine seltene Ursache für die *EGFR*-TKI-Resistenz durch Bypass-Aktivierung.
 - e. Der *MET*-Amp wird eine Rolle bei der *ALK*-TKI-Resistenz zugeschrieben.

6. Welche Aussage zur Diagnostik von *MET*Ex14-Mutationen ist richtig?

- a. DNA- und RNA-basierte Sequenzierungsverfahren sind die Methode der Wahl.
- b. Die Sanger-Sequenzierung gewinnt in der Biomarkertestung an Bedeutung.
- c. DNA-basiertes *Next Generation Sequencing* (NGS) weist auch bei bis dato unbekanntem *MET*-Alterationen direkt das Fehlen von Exon 14 nach.
- d. Mithilfe des RNA-basierten NGS können keine Informationen über die Exon-13-Exon-15-Schnittstellen gewonnen werden.
- e. RNA-Sequenzierungsverfahren profitieren von der höheren Stabilität von RNA gegenüber DNA.

7. Welche Methode gilt als Goldstandard zum Nachweis einer *MET*-Amp?

- a. Immunhistochemie (IHC)
- b. Sanger-Sequenzierung
- c. NGS
- d. Quantitative Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR)
- e. Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH)

8. Welche Aussage zu Immuntherapien bei *MET*-alteriertem NSCLC ist richtig?

- a. Der Anteil an Patient*innen mit einem PD-L1-Tumor-Proportion-Score (TPS) > 50 % ist im Vergleich zu Patient*innen mit anderen molekularen Treibern oder Wildtyp-NSCLC gering.
- b. In einer Studie von Sabari et al. zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Ansprechen auf eine Immuntherapie und der PD-L1-Expression bei Patient*innen mit *MET*Ex14-Mutation.
- c. In zwei retrospektiven Studien war unter Immuntherapie die Gesamtansprechrates (ORR) von Patient*innen mit *MET*Ex14-Mutation und *MET*-Amp jeweils > 50 %.

- d. In zwei retrospektiven Studien war unter Immuntherapie das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) von Patient*innen mit *MET*Ex14-Mutation und *MET*-Amp jeweils länger als 7 Monate.
- e. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf eine ebenso gute Wirksamkeit von Immun-Monotherapien bei NSCLC mit *MET*-Dysregulation wie bei Wildtyp-NSCLC hin.

9. Welche Aussage zu *MET*-Inhibitoren ist falsch?

- a. Capmatinib, Tepotinib und Savolitinib sind Tyrosin-Kinase-Inhibitoren des *MET*-Rezeptors.
- b. Capmatinib, Tepotinib und Savolitinib werden oral verabreicht.
- c. Die erstmalige Zulassung in den USA von Tepotinib, Capmatinib und Savolitinib erfolgte jeweils für Patient*innen mit NSCLC und *MET*-Amp.
- d. Das intrakranielle Ansprechen unter Capmatinib erwies sich als genauso schnell wie das systemische Ansprechen.
- e. Das Ansprechen auf Tepotinib erfolgte in der Phase-II-Studie VISION meist innerhalb von sechs Wochen nach Behandlungsbeginn.

10. Welcher *MET*-TKI, der sich in der klinischen Entwicklung für Patienten mit NSCLC befindet, ist in Deutschland bereits für andere Krebsarten zugelassen?

- a. Bozitinib
- b. Cabozantinib
- c. Glesatinib
- d. Merestinib
- e. Keiner

IMPRESSUM

AUTOR

Dr. med. Tobias Overbeck

Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
Universitätsmedizin Göttingen

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Beratungstätigkeit/Honorare: AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Takeda, Tesaro/GSK

Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen: AstraZeneca, Lilly, Roche

Reiseunterstützung: AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Roche

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Stefanie Blindert

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von der Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 15.765,- € finanziert.

Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.