

メタスタシス

メタスタシス

MET阻害剤14

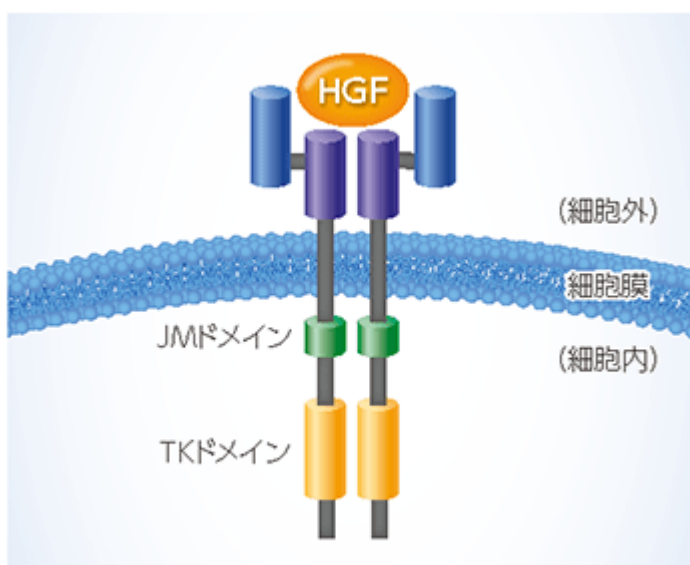
MET

- 1 Peruzzi B, Bottaro DP.: Clin Cancer Res 12(12), 3657-3660, 2006
- 2 Fujino T, et al.: J Thorac Oncol 2019; 14(10), 1753-1765, 2019
- 3 Kawakami H, et al.: Cancers(Basel) 6(3), 1540-1552, 2014
- 4 Bean J, et al.: Proc Natl Acad Sci U S A 104(52), 20932-20937, 2007
- 5 Dimou A, et al.: PLoS One 9(9), e107677, 2014
- 6 Tong JH, et al.: Clin Cancer Res 22(12), 3048-3056, 2016

mesenchymal-epithelial transition factor (MET) と hepatocyte growth factor (HGF) は、juxtamembrane (JM) domain と kinase domain (TK domain) を含む配対構造を持つ。MET は HGF と結合して活性化し、細胞増殖や転移を促進する。MET 阻害剤は、MET の JM domain と TK domain の両方を阻害する。

MET

Image



Sacco JJ, et al.: MJ. Transl Lung Cancer Res 4: 242-52, 2015

METエクソン14

7 Kong-Beltran, M., et al.: Cancer Res. 66(1), 283-289, 2006

8 Liu, X., et al.: Clin Cancer Res. 17(22), 7127-7138, 2011

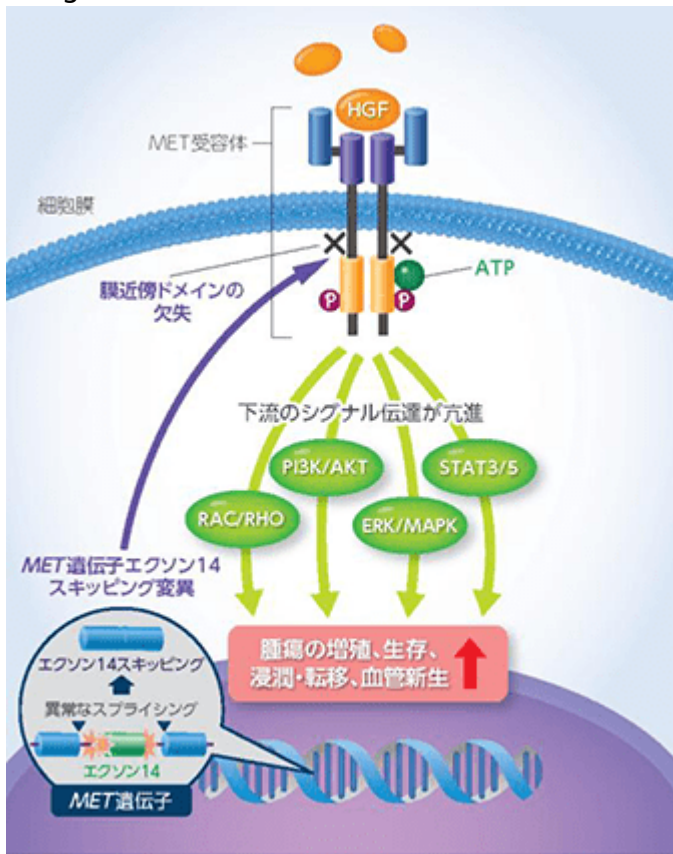
9 Christensen, JG., et al.: Cancer Lett. 225(1), 1-26, 2005

NSCLCにおいてMETエクソン14はMETの過剰発現と関連している。METエクソン14はMETの近傍ドメインを欠失させ、その結果としてMETの活性が亢進する。この亢進したMETは、RAC/RHO、PI3K/AKT、ERK/MAPK、STAT3/5などのシグナル伝達経路を活性化し、腫瘍の増殖、生存、浸潤・転移、血管新生を促進する。

METエクソン14はNSCLCにおいてMETの過剰発現と関連している。METエクソン14はMETの近傍ドメインを欠失させ、その結果としてMETの活性が亢進する。この亢進したMETは、RAC/RHO、PI3K/AKT、ERK/MAPK、STAT3/5などのシグナル伝達経路を活性化し、腫瘍の増殖、生存、浸潤・転移、血管新生を促進する。

METエクソン14はMETの過剰発現と関連している。

Image



Liu, X., et al.: Clin Cancer Res. 17(22), 7127-7138, 2011

Vansteenkiste, JF, et al.: Expert Rev Anticancer Ther. 19(8), 659-671, 2019

Drilon, A.: Clin Cancer Res. 22(12), 2832-2834, 2016

□□□□

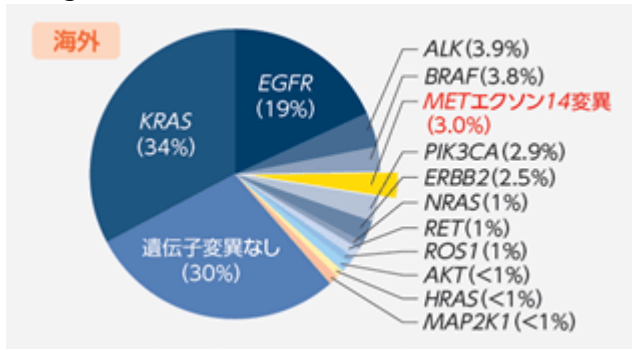
METエクソン14変異

- 10 Onozato, R., et al.: J. Thorac. Oncol. 4(1), 5-11, 2009
- 11 Seo, JS., et al.: Genome Res. 22(11), 2109-2119, 2012
- 12 Cancer Genome Atlas Research Network. Nature. 511(7511), 543-550, 2014
- 13 Awad, MM., et al.: J Clin Oncol. 34(7), 721-730, 2016
- 14 Mitsudomi, T.: Jpn J Clin Oncol. 40(2), 101-106, 2010

METエクソン14変異はNSCLC患者の3-4%に認められる(10-13)

NSCLC患者933例を対象とした調査(13)

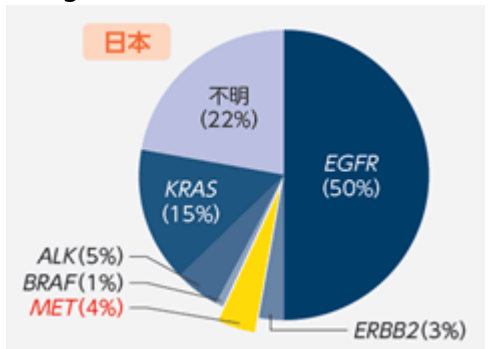
Image



この調査においてMETエクソン14変異は6,376例で確認された

この変異はNSCLC患者の14%に認められる

Image



METエクソン14変異

METエクソン14変異はNSCLC患者の14%に認められる
 (X2401)

この変異はNSCLC患者の14%に認められる

MET陽性14例NSCLC

MET陽性MET陽性14例NSCLC
 X2401陽性MET陽性14例NSCLC
 73例32.4%

MET陽性14例NSCLC n=157

Image

年齢, 中央値 (範囲), 歳 年齢区分, n (%)	73 (31-94)	NSCLC診断時の組織学的/細胞学的分類, n (%)	
≤35歳	1 (0.6)	腺癌	119 (75.8)
36~45歳	3 (1.9)	扁平上皮癌	8 (5.1)
46~55歳	2 (1.3)	大細胞癌	2 (1.3)
56~65歳	26 (16.6)	肉腫様癌	7 (4.5)
65歳≤	125 (79.6)	混合型	2 (1.3)
性別, n (%)		その他	17 (10.8)
女性	78 (49.7)	不明	2 (1.3)
男性	79 (50.3)	NSCLC診断時の転移部位, n (%)*	(n=108)
NSCLC診断時の喫煙歴, n (%)		副腎	22 (20.4)
喫煙者	27 (17.2)	骨	64 (59.3)
元喫煙者	61 (38.9)	脳	35 (32.4)
非喫煙者	64 (40.8)	肝	19 (17.6)
不明	5 (3.2)	肺	53 (49.1)
NSCLC診断時のステージ, n (%)		リンパ節	61 (56.5)
IA, IB, IIA, IIB期	21 (13.4)	腹膜	4 (3.7)
IIIA期	12 (7.6)	胸膜	37 (34.3)
IIIB期	15 (9.6)	皮膚/軟部組織	4 (3.7)
IV期	108 (68.8)	その他	18 (16.7)
不明	1 (0.6)	不明	6 (5.6)

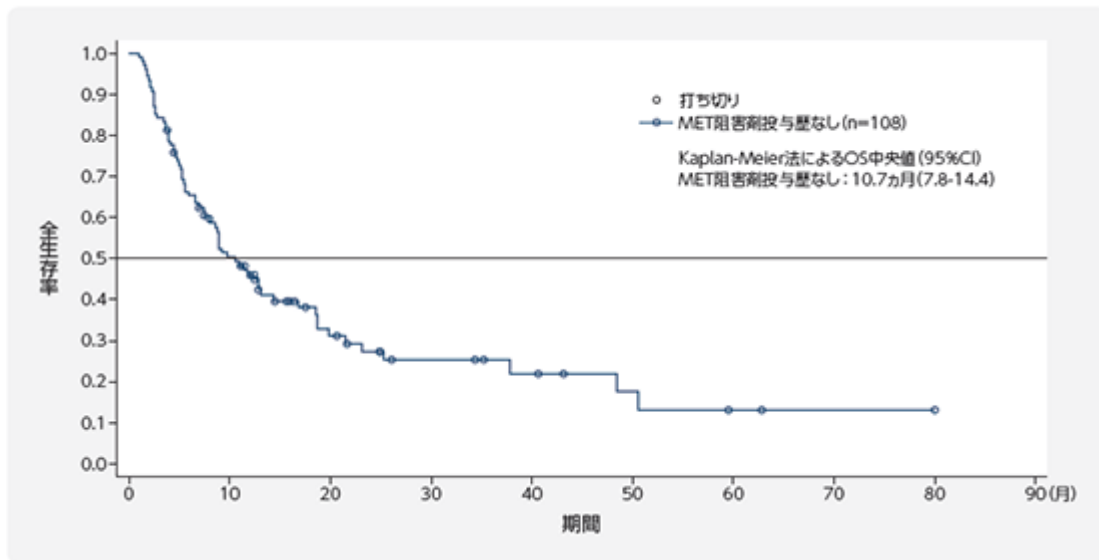
* 不明

MET陽性14例NSCLC

X2401陽性MET陽性MET陽性14例NSCLC OS 10.7

MET陽性MET陽性14例NSCLC OS n=108

Image



MET阻害剤投与歴あり (n=14) 患者の全生存率 (OS) は、MET阻害剤投与歴なし (n=108) 患者のOSと比較して有意に延長した。MET阻害剤投与歴あり患者のOSの中央値 (95%CI) は、MET阻害剤投与歴なし患者のOSの中央値 (95%CI) と比較して有意に延長した (MET阻害剤投与歴あり: 15.7ヵ月 (12.0-20.0) vs. MET阻害剤投与歴なし: 10.7ヵ月 (7.8-14.4))。

[図表を拡大表示する](#)

この図表は、[図表を拡大表示する](#)

[図表を拡大表示する](#)

Source URL: <https://prod.pro.novartis.com/jp-ja/products/tabrecta/disease>