

Biopsi Cair pada Kanker Paru Fasya Az Zahra¹, Zhafira Rima Wanjaya², Lucky Togihon Harjantho Hutapea³

^{1,2}Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Kedokteran Paru, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pulmonologi intervensi telah mengalami kemajuan yang pesat khususnya dalam melakukan diagnostik dan tatalaksana kanker paru. Pulmonologi intervensi sendiri dapat didefinisikan sebagai ilmu dan seni berkaitan dengan kemampuan dalam melakukan prosedur invasif di bidang pulmonologi baik untuk keperluan diagnostik maupun tatalaksana dan untuk itu diperlukan pelatihan tambahan di luar program pelatihan standar yang sudah ada di bidang penyakit paru. Prosedur diagnostik dan terapi yang tercakup dalam pulmonologi intervensi adalah *transthoracic needle aspiration (TTNA)*, *transbronchial needle aspiration (TBNA)*, *rigid bronchoscopy*, *endobronchial ultrasound (EBUS)*, *laser bronchoscopy*, *endobronchial electrocautery*, *argon-plasma coagulation (APC)*, *cryotherapy*, *airway stenting insertion*, *balloon bronchoplasty*, *radiasi endobronkial (brachytherapy)*, *pleurosopi (medical thoracoscopy)*, *photodynamic therapy*, *percutaneous dilatational tracheostomy*, *transtracheal oxygen catheter insertion dan imaging-guided thoracic intervention*. Untuk nodul yang lebih besar (> 4 cm) dan letaknya perifer pendekatan perkutan dengan transthoracic needle aspiration (TTNA) yang dituntun CT scan menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi yaitu masing-masing 90 % dan 97 %. Namun demikian prosedur tersebut berisiko menyebabkan terjadinya pneumotoraks dengan insidens yang bervariasi antara 17% - 33%. Selanjutnya bila ukuran nodul < 1,5 cm angka keberhasilannya menjadi lebih kecil yaitu 74,4%. Demikian juga dengan tindakan mediastinoskopi yang selama ini merupakan prosedur standar untuk menentukan staging mediastinum pada kanker paru, walaupun menunjukkan sensitifitas yang tinggi hingga > 90%, namun berisiko menyebabkan terjadinya komplikasi yang fatal yaitu kerusakan pada pembuluh darah besar, saraf, trakea dan bronkus serta esofagus (< 0,5 %) dan komplikasi pneumotoraks (2,5 %).

Kata Kunci: Biopsi cair, diagnostik, kanker paru

Liquid Biopsy on Lung Cancer

Abstract

Pulmonology intervention has experienced rapid progress, especially in diagnosing and treating lung cancer. Pulmonology intervention itself can be defined as the science and art related to the ability to perform invasive procedures in the field of pulmonology both for diagnostic and treatment needs and for this requires additional training beyond the existing standard training programs in the field of pulmonary diseases. Diagnostic and therapeutic procedures included in pulmonary interventions are transthoracic needle aspiration (TTNA), transbronchial needle aspiration (TBNA), rigid bronchoscopy, endobronchial ultrasonography (EBUS), laser bronchoscopy, electroendobronchial surgery, argon-plasma coagulation (APC), cryotherapy, airway stenting, balloon bronchoplasty, endobronchial radiation (brachytherapy), pleuroscopy (medical thoracoscopy), photodynamic therapy, percutaneous dilated tracheostomy, transtracheal oxygen indwelling and image-guided thoracic intervention. For nodules larger (>4 cm) and peripherally located, a CT-guided percutaneous approach with transthoracic needle aspiration (TTNA) showed high sensitivity and specificity of 90% and 97%, respectively. However, this procedure has a risk of causing a pneumothorax with an incidence that varies between 17% - 33%. Furthermore, if the size of the nodule is <1.5 cm, the success rate will be smaller, namely 74.4%. Likewise with mediastinoscopy which has been a standard procedure for determining the mediastinal stage in lung cancer, even though it shows a high sensitivity of up to >90%, but the risk of causing fatal complications is injury to the large blood vessels, nerves, trachea and bronchi and esophagus. (<0.5%) and complications of pneumothorax (2.5%).

Keywords: Diagnostic, liquid biopsy, lung cancer

Korespondensi: Fasya Az Zahra; Jalan Nunyai Indah blok A nomor 1B Rajabasa Bandar Lampung ; e-mail: afasya93@gmail.com

Pendahuluan

Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker yang banyak ditemukan di dunia sejak tahun 1985, dan kanker ini memiliki angka insidensi dan mortalitas yang tinggi. Diagnostik dini kanker paru sangat dianjurkan karena sebagian besar pasien datang dengan kondisi penyakit yang sudah lanjut. Diperkirakan sekitar 30% pasien keganasan paru primer menunjukkan adanya gejala sumbatan pada saluran napas sentral yang dapat meningkatkan angka kematian.¹

Pada tahun 2020, penyakit ini menyebabkan 1,8 juta kematian (18,0% dari total kematian akibat kanker). Selain itu, kanker paru menempati urutan kedua di seluruh dunia dengan perkiraan 2,2 juta kasus kanker baru pada tahun 2020. Pada pria, kanker paru merupakan kanker yang paling sering didiagnosis dan penyebab utama kematian akibat kanker. Namun, pada wanita, itu menempati urutan kedua untuk mortalitas dan ketiga untuk morbiditas. Dilaporkan bahwa angka kejadian dan kematian kira-kira dua kali lebih tinggi pada pria dibandingkan pada Wanita.²

Kanker paru primer adalah tumor ganas yang umum. Kanker paru ini dibagi terutama menjadi dua jenis: *small cell lung cancer* (SCLC) dan kanker paru non-sel kecil. Penanda tumor berkontribusi pada diagnosis dini kanker paru dan memainkan peran penting dalam deteksi dini dan pengobatan, serta ketepatan terapi dan prediksi prognosis. *Low dose CT scan* (LDCT) dianggap sebagai metode standar untuk diagnosis dini kanker paru, yang secara signifikan dapat meningkatkan tingkat kelangsungan hidup paru. Selain itu, Diagnosis klinis memerlukan biopsi yang solid untuk menentukan histologi dan stadium tumor. Namun, operasi pengambilan biopsi jaringan memiliki batasan dan risiko tertentu.²

Peran biomarker konvensional sebagian besar dibatasi oleh heterogenitas tumor spasial dan temporal sedangkan biopsi cair lebih efektif untuk menghindari heterogenitas tumor untuk mengidentifikasi pasien yang mungkin tanggap terhadap terapi, memantau efek pengobatan secara dinamis dan untuk mengungkap mekanisme resistensi. Biopsi cair adalah cara non-invasif untuk mendapatkan spesimen jaringan dari pasien dengan mudah. NGS (*Next Generation Sequencing*) telah berhasil digunakan

baik dalam penelitian maupun secara klinis, dan telah menjadi salah satu alat utama dalam diagnosis kanker paru.

Hal ini menunjukkan hasil yang lebih baik daripada teknik standar yang digunakan untuk diagnosis kanker paru, dan mampu mengidentifikasi perubahan spesifik kanker paru dalam suatu berbagai sampel biologis seperti darah, plasma, jaringan beku segar atau FFPE, urin atau cairan tubuh lainnya. Keberhasilannya ditunjukkan dalam berbagai studi klinis yang dikembangkan untuk mendapatkan metode diagnosis kanker paru yang lebih baik.³

Isi

Biopsi cairan mengacu pada penggunaan berbagai cairan tubuh untuk menguji elemen biologis yang bersirkulasi yang berasal dari tumor. Biopsi cairan telah mengambil peran yang semakin penting dalam diagnosis kanker paru, karakteristik molekuler, pengawasan, pemantauan, dan mekanisme penentuan resistensi. Tes ini dapat memanfaatkan berbagai sumber DNA bebas sel (cfDNA) termasuk darah, cairan pleura, urin, dan lainnya untuk mendeteksi perubahan terkait tumor. Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer) atau dari luar paru.

Terjadinya kanker ditandai dengan pertumbuhan sel-sel paru normal yang menjadi abnormal atau tidak terbatas dan merusak jaringan-jaringan sel yang normal. Pertumbuhan sel-sel kanker akan menyebabkan jaringan menjadi besar yang biasa disebut tumor ganas. Kanker paru umumnya dibagi menjadi dua kategori besar, yakni *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Kategori NSCLC terbagi lagi menjadi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Sekitar 80% kasus kanker paru merupakan NSCLC.⁴

Tingkat kanker paru bervariasi di seluruh dunia, mencerminkan perbedaan geografis dalam penggunaan tembakau dan kualitas udara. Di seluruh dunia, kejadian kanker paru meningkat. Jumlah pasien dengan kanker paru pada pria jauh lebih tinggi di negara maju dibanding dengan negara-negara berkembang, Kanker paru pada wanita juga lebih banyak di negara maju dan dikaitkan dengan merokok. Di seluruh dunia, jumlah wanita yang menderita kanker paru semakin bertambah. Kejadian kanker paru wanita

di Eropa telah meningkat pada tahun 2017 melebihi angka kematian akibat kanker payudara untuk pertama kalinya, yaitu 14,6 kematian akibat kanker paru per 100.000 penduduk.^{5,6}

Patogenesis pada kanker paru mirip dengan kanker lainnya, paru diawali dengan aktivasi onkogen atau inaktivasi gen penekan tumor. Karsinogen menyebabkan mutasi pada gen ini yang menyebabkan perkembangan kanker. Mutasi pada proto-onkogen K-ras bertanggung jawab atas 10-30% adenokarsinoma paru. Sekitar 4% dari karsinoma paru non-sel kecil melibatkan gen fusi EML4-ALK tirosin kinase. Perubahan epigenetik - seperti perubahan metilasi asam deoksiribonucleat (DNA), modifikasi ekor histon, atau regulasi asam ribonukleat (RNA) mikro - dapat menyebabkan inaktivasi gen penekan tumor. Reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) mengatur proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis, dan invasi tumor.

Mutasi dan amplifikasi EGFR umum terjadi pada karsinoma paru non-sel kecil dan memberikan dasar untuk pengobatan dengan penghambat EGFR, Her2 / neu lebih jarang ditemukan. Mekanismenya mungkin melibatkan aktivasi sel stem yang abnormal. Di saluran pernapasan atas, sel stem yang mengekspresikan keratin lebih mungkin terpengaruh, pada Sebagian besar kasus menyebabkan karsinoma paru sel skuamosa. Di saluran pernapasan bawah, sel induk yang terlibat termasuk sel klub dan sel neuroepitel yang mengekspresikan protein sekretori sel klub. Karsinoma paru sel kecil dapat berasal dari garis sel ini, atau sel neuroendokrin, dan dapat mengekspresikan CD4. Metastasis kanker paru membutuhkan transisi dari tipe sel epitel ke mesenkim.^{2,6,7}

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa perubahan dalam sinyal molekuler atau ekstraseluler dapat secara langsung merusak plastisitas fenotipik, misalnya, pembatasan ekspresi faktor transkripsi dan kofaktor pada garis keturunan sel tertentu. Menggambarkan mekanisme dimana plastisitas berkontribusi terhadap regenerasi paru.^{2,8}

Secara keseluruhan, sel-sel ini menunjukkan peningkatan kerusakan DNA, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan homeostatis dan keadaan paru yang rusak seperti pembentukan jaringan fibrosis. Keadaan sel perantara yang muncul juga bisa menjadi mata rantai yang hilang sepanjang transisi sel alveolar

normal menjadi prakeganasan. Hipotesis ini telah didukung oleh adanya keadaan sel perantara ini dalam jaringan LUAD manusia.^{4,6}

Gejala pada kanker paru yaitu batuk merupakan gejala tersering (60-70%) pada kanker paru, hemoptysis, nyeri dada, sesak napas, berat badan berkurang, nafsu makan hilang, teraba massa pada pangkal leher, cepat lelah, demam. Gejala klinis sistemik juga kadang menyertai yaitu penurunan berat badan dalam waktu yang singkat, nafsu makan menurun, demam hilang timbul. Gejala yang berkaitan dengan gangguan neurologis (sakit kepala, lemah/parese) sering terjadi jika telah terjadi penyebaran ke otak atau tulang belakang. Nyeri tulang sering menjadi gejala awal pada kanker yang telah menyebar ke tulang. Terdapat gejala lain seperti gejala paraneoplastik, seperti nyeri muskuloskeletal, hematologi, vaskuler, neurologi, dan lain-lain.^{3,8}

Biopsi cairan merupakan alat yang menjanjikan untuk deteksi dini kanker dan dapat mengarah pada kemajuan yang signifikan sebagai alat diagnostik untuk berbagai jenis kanker, termasuk melanoma, payudara, kolorektal, paru, hati, ovarium, pankreas, dan perut. Berbagai cairan biologis termasuk darah tepi, urin, cairan pleura, asites, cairan mani, dan cairan serebrospinal (CSF) digunakan untuk mengisolasi target sirkulasi untuk aplikasi diagnostik. Namun, sulit untuk mempertahankan fungsi biologis dan viabilitas analit yang diisolasi dari sampel biopsi cair, dan reliabilitas target yang dipilih oleh analit belum jelas.

Biopsi cair dapat digunakan sebagai alternatif untuk biopsi tumor untuk mengevaluasi biomarker prediktif dan respons terhadap terapi, dan ada banyak studi baru yang mengevaluasi efek klinis dari teknik baru ini. Analisis biopsi cair dapat menjadi pilihan evaluasi yang lebih efektif untuk mengatasi tantangan pemantauan penyakit dini, efek pengobatan kuratif, dan diagnosis dini kekambuhan penyakit. Komponen biopsi cair terdiri dari^{9,10}

Biopsi cair merupakan teknik diagnostik baru yang memungkinkan evaluasi perubahan fisiologis atau patologis dalam organisme dengan mengeksploitasi isi cairan tubuh. Biopsi cair dapat dijadikan sebagai skrining, prognosis, dan monitoring terapi.

Dalam NSCLC, deteksi mutasi yang dapat ditargetkan diperlukan untuk menggunakan pengobatan. Mutasi tersebut dapat dideteksi

dengan analisis molekuler dari elemen biopsi cair. Selain itu, dalam kasus resistensi terhadap obat yang diberikan, memantau efektivitas pengobatan dengan menggunakan biopsi cair memungkinkan perubahan pengobatan yang tepat waktu menjadi pengobatan yang lebih efektif. Biopsi cair juga digunakan ketika pasien tidak memenuhi syarat untuk imunoterapi atau terapi target karena kurangnya mutasi spesifik.

Kemudian, jika keputusan diberikan tentang kemoterapi atau radioterapi, jumlah *common toxicity criteria* (CTC) dapat dipantau sebelum dan sesudah perawatan. Penelitian telah menunjukkan bahwa penurunan jumlah CTC setelah kemoterapi dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik, terutama pada kanker payudara metastatik, usus besar, dan prostat. Ada juga beberapa penelitian yang mengusulkan konsentrasi cfDNA sebagai penanda prediktif respon imunoterapi. Biopsi cair memungkinkan skrining dini dengan melacak DNA sirkulasi bebas perifer (cfDNA), RNA bebas sel, protein yang bersirkulasi, dan elemen lainnya. Biopsi cair memiliki kemampuan dalam mendeteksi, menganalisis, dan memantau kanker di berbagai cairan tubuh tanpa perlu mengambil potongan jaringan kanker.^{11,12}

Di dalam cairan ini berbagai elemen biologis dapat diidentifikasi, seperti sel tumor yang bersirkulasi (CTC) dan asam nukleat yang bebas dari vesikel ekstraseluler. Selain menjadi prosedur non-invasif atau invasif minimal, ini harus mewakili pandangan yang lebih baik tentang heterogenitas tumor dan memungkinkan pemantauan evolusi kanker secara *real-time*. Kemajuan teknologi dan molekuler baru-baru ini telah memungkinkan kemajuan besar baik dalam kemungkinan dan kapasitas untuk memurnikan komponen biopsi cair dan dalam analisis yang terakhir.¹³

Analisis komponen cairan biologis bisa menjadi alat yang sangat baik untuk melakukan diagnosis dini, memantau perjalanan penyakit dan efek pengobatan. Teknik ini, masih memiliki keterbatasan yang harus dievaluasi. Sel-sel tubuh kita mengalami mutasi terus menerus, yang seringkali diperbaiki secara spontan oleh sistem pertahanan seluler kita dan tidak menimbulkan massa tumor. Oleh karena itu, menemukan sel kanker yang bersirkulasi dalam darah orang yang sehat dan bebas gejala tidak berarti bahwa sebenarnya ada tumor yang sedang berkembang.

Selain itu, tidak semua sel ganas yang bersirkulasi menimbulkan metastasis: banyak, berkat aksi sistem kekebalan, tidak dapat mencapai organ target dan mati sebelum dapat merusak. Studi lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi teknik yang dapat meningkatkan klinik, khususnya di bidang onkologi.^{14,15}

Kemoterapi dilakukan untuk mengganggu pola pertumbuhan tumor, terutama terjadinya metastase ke daerah yang lebih luas dan mengurangi nyeri. Respon kanker paru terhadap kemoterapi tergantung tipe sel tumor. SLCL merespons agen kemoterapi karena laju pertumbuhannya cepat. Penelitian menunjukkan angka ketahanan hidup pada klien dengan SLCL dapat diperbaiki dengan kombinasi intensif kemoterapi dan radiasi. Namun, pada klien dengan NSCLC masih buruk.

Modalitas ini umum digunakan pada klien yang ditangani dengan pembedahan atau radiasi pada metastasis jauh. Obat-obat kemoterapi yang biasa diberikan untuk menangani kanker dan tumor, termasuk obat kombinasi diantaranya adalah cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate, procarbazine, etoposide dan cisplatin, mitomycin, vinblastine, dan cisplatin.¹⁶

Pengobatan kanker paru baru-baru ini berkembang dengan pengenalan terapi bertarget berdasarkan penggunaan inhibitor tirosin kinase (TKI). TKI digunakan pada pasien dengan NSCLC metastatik (stadium III atau IV) dan perubahan gen tertentu yang tidak bergantung pada level PD-L1. Pasien dengan NSCLC metastatik, varian molekuler onkogen driver yang dapat ditargetkan, dan juga tingkat ekspresi *programmed death ligand 1* (PD-L1) 1% atau lebih harus menerima terapi target lini pertama untuk onkogen yang terdeteksi daripada inhibitor pos pemeriksaan imun lini pertama.^{17,18,19}

Terapi yang ditargetkan menghasilkan tingkat respons yang lebih tinggi (misalnya, osimertinib, 80%) daripada ICI (tingkat respons yang buruk) pada pengaturan lini pertama dan ditoleransi dengan lebih baik. Terapi bertarget molekuler berdasarkan TKI telah meningkatkan hasil klinis pada sejumlah besar pasien NSCLC dengan penyakit lanjut, memungkinkan kelangsungan hidup bebas perkembangan yang jauh lebih lama.^{2,20}

Efek samping pengobatan TKI lebih sedikit dan tidak serius dibandingkan dengan kemoterapi konvensional dan meliputi: lesi pada kulit, diare, malaise umum, dan hepatotoksitas, dan

biasanya bersifat reversibel. Satu-satunya efek samping yang mematikan dari pengobatan TKI adalah penyakit paru interstitial; namun, hal ini sangat jarang terjadi.

Simpulan

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer) atau dari luar paru. Analisis biopsi cair dapat menjadi pilihan evaluasi yang lebih efektif untuk mengatasi tantangan pemantauan penyakit dini, efek pengobatan kuratif, dan diagnosis dini kekambuhan penyakit.

Daftar Pustaka

- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2019. 94(1):1623-40.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021. 71(2). 209-249.
- Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO Guidelines and the Critical Role of Immunohistochemical Markers in the Subclassification of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Moving from Targeted Therapy to Immunotherapy. *Semin. Cancer Biol.* 2018. 52(3). 103-109.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J. Thorac. Oncol.* 2015. 10(2). 1240-42.
- Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances since 2015. *J. Thorac. Oncol.* 2021. 17(6). 362-87.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26(1). 3552-59.
- Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2020. 198(1). 897-907.
- Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR-Mutations. *J. UOEH.* 2019. 41(1). 153-163.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D' Amico TA. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2022. 20(1) 497-530.
- Tong JH, Yeung SF, Chan AWH, Chung LY, Chau SL, Lung RWM, Tong CY, Chow C, Tin, EKY, Yu YH. 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(9). 3048-56.
- Pruis MA, Geurts-Giele WRR, von der TJH, Meijssen IC, Dinjens WNM, Aerts JGJV, Dingemans AMC, Lolkema MP, Paats MS, Dubbink HJ. Highly Accurate DNA-Based Detection and Treatment Results of MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Cancer. *Lung Cancer.* 2020. 140(1). 46-54.
- Bladt F, Friese-Hamim M, Ihling C, Wilm C, Blaukat A. The C-Met Inhibitor MSC2156119J Effectively Inhibits Tumor Growth in Liver Cancer Models. *Cancers.* 2014. 6(2). 1736-52.
- Bladt F, Faden B, Friese-Hamim M, Knuehl C, Wilm C, Fittschen C, Grädler U, Meyring M, Dorsch D, Jaehrling F. EMD 1214063 and EMD 1204831 Constitute a New Class of Potent and Highly Selective C-Met Inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2011. 19. 2941-51.
- Friese-Hamim M, Bladt F, Locatelli G, Stammberger U, Blaukat A. The Selective C-Met Inhibitor Tepotinib Can Overcome Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Resistance Mediated by Aberrant c-Met Activation in NSCLC Models. *Am. J. Cancer Res* 2017. 7(3). 962-72.
- Mikami K, Medová M, Nisa L, Francica P, Glück AA, Tschan MP, Blaukat A, Bladt F, Aebbersold DM, Zimmer Y. Impact of P53 Status on Radiosensitization of Tumor Cells by MET Inhibition-Associated Checkpoint Abrogation. *Mol. Cancer Res.* 2015. 13(2). 1544-53.
- Falchook GS, Kurzrock R, Amin HM, Xiong, W,

- Fu S, Piha-Paul SA, Janku F, Eskandari G, Catenacci DV, Klevesath M. First-in-Man Phase I Trial of the Selective MET Inhibitor Tepotinib in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.* 2020. 26(1). 1237-46.
17. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SHI, Camidge DR, Solomon BJ, Otterson GA, Villaruz LC, Riely GJ, Heist RS. Antitumor Activity of Crizotinib in Lung Cancers Harboring a MET Exon 14 Alteration. *Nat. Med.* 2020. 26(3). 47-51.
 18. Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized Therapy for Lung Cancer: Striking a Moving Target. *JCI Insight* 2018. 3. 120858.
 19. Burke M, Rashdan S. Management of Immune - Related Adverse Events in patients with non - small cell lung Cancer. *Front Oncol.* 2021. 11. 720-59.
 20. Li ZB, Chen DD, He QJ, Li L, Zhou G, Fu YM, et al. The LAC score indicates significant fibrosis in patients with chronic drug - induced liver injury: a large biopsy - based study. *Front Pharmacol.* 2021. 12. 734-90.