

• 综 述 •

非小细胞肺癌 MET 基因变异及其抑制剂靶向治疗进展

牛 娜^{1,2}综述,刘震天²,斜方芳^{1,3△}审校

(1. 南昌大学医学院,江西 南昌 330006;2. 江西省肿瘤医院,江西 南昌 330029;

3. 江西省人民医院,江西 南昌 330006)

[摘要] 间质上皮转化因子(MET)是一种肝细胞生长因子酪氨酸激酶受体。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,MET 是重要的驱动基因之一,其激活途径多样,并通过多种机制影响肺癌细胞的存活、增殖和侵袭。在 NSCLC 中最常见的 MET 基因变异是 MET 第 14 号外显子跳跃突变和 MET 基因扩增,其中继发性 MET 基因扩增是表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性的 NSCLC 患者经 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗后重要的耐药形式。MET 抑制剂在多项临床试验中显示出有效获益。该文就 MET 在 NSCLC 中的基因变异类型、检测方法及目前已应用于临床的选择性 MET 抑制剂靶向治疗进展进行综述。

[关键词] 非小细胞肺癌; 间质上皮转化因子; 靶向治疗; MET 抑制剂

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.16.021

中图法分类号:R734.2

文章编号:1009-5519(2023)16-2805-07

文献标识码:A

Research progress in targeted therapy of MET gene variation and its inhibitors in non-small cell lung cancer

NIU Na^{1,2}, LIU Zhentian², TOU Fangfang^{1,3△}

(1. Medical College of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China; 2. Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang, Jiangxi 330029, China; 3. Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] Mesenchymal-epithelial transition factor (MET) is a receptor of liver cell growth factor tyrosinase. In non-small cell lung cancer (NSCLC), the MET is one of the important driver genes with diverse activation pathways and is involved in the survival, proliferation and invasion of lung cancer cells through multiple mechanisms. The most common MET gene variants in NSCLC are MET 14th exon-skipping mutations and MET gene amplification. Secondary MET gene amplification is an important form of drug resistance in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive NSCLC treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. MET inhibitors have shown effective benefits in multiple clinical trials. This article reviewed the types of MET gene variation, detection methods and the latest advances in selective MET inhibitors in the treatment of NSCLC for targeted therapies.

[Key words] Non-small cell lung cancer; Mesenchymal-epithelial transition factor; Targeted therapy; MET inhibitor

在全球范围内,肺癌的发病率仅次于乳腺癌,病死率居首位^[1]。在中国,肺癌是发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,大部分肺癌患者在确诊时已处于晚期^[2-3]。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌最常见的病理类型,占 80%~85%^[3-4]。在 NSCLC 的治疗中,目前已明确的靶点有表皮生长因子受体(EGFR)突变、间变性淋巴瘤激酶(ALK)重排和 c-ros 肉瘤致瘤因子-受体酪氨酸激酶(ROS1)重排等。间质上皮转化因子

(MET)编码 c-met 蛋白,是多种肿瘤潜在的治疗靶点^[5]。在 NSCLC 中,MET 基因变异最常见的是 14 号外显子跳跃突变,其发生率为 2%~4%^[6],MET 的激活途径多样,并通过多种机制影响肺癌细胞的存活、增殖和侵袭^[7]。大量研究显示,MET 可作为 NSCLC 的原发或继发驱动基因,继发 MET 扩增是靶向 EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药的主要机制之一,占 EGFR-TKIs 耐药机制的 5%~20%^[6,8-9],因而具有非常广泛的研究前景。本文将介绍在 NSCLC

△ 通信作者, E-mail: toufangfang@126.com。

中, MET 基因的常见变异类型、检测方法, 重点介绍选择性 MET 抑制剂靶向治疗进展。

1 MET 及基因变异类型

位于人类 7 号染色体长臂的 MET 编码 c-met 蛋白, c-met 是肝细胞生长因子(HGF)的酪氨酸激酶受体^[10], 这一受体主要存在于上皮细胞中。HGF 是一种旁分泌信号分子, 由间充质细胞产生和分泌, 是 c-met 的唯一配体^[11]。MET 受体与其配体 HGF 结合, 可诱导 MET 二聚体化、酪氨酸残基自磷酸化、底物对接和下游信号通路的激活。MET/HGF 轴通路异常参与了肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭和转移^[12]。MET 异常包括 MET 第 14 外显子跳跃突变、MET 基因扩增、MET 基因点突变、MET 基因融合和 MET 蛋白过表达等, 目前临床主要关注的是 MET 第 14 外显子跳跃突变、MET 基因扩增和 MET 蛋白过表达。

1.1 MET14 外显子跳跃突变 MET 14 外显子的基因突变会引起 14 外显子跳读, 使得含有 E3 泛素连接酶 c-cbl 结合位点(Y1003)的近膜结构域缺失, 进而导致 c-met 蛋白泛素化障碍、c-met 稳定性增加和降解率降低, 引起下游信号的持续激活, 最终成为肿瘤的驱动基因^[13]。在 NSCLC 中, MET 第 14 外显子跳跃突变发生率为 3%~4%, 一般不与其他驱动基因共存, 提示 MET 外显子跳跃突变可能是原发致癌驱动基因^[14]。MET 14 外显子跳跃突变好发于高龄(>70 岁)、女性、非吸烟、晚期的肺腺癌患者, 且在高加索人群中更常见, 相较驱动基因阴性肺癌患者, 其预后差^[13, 15-17]。肺肉瘤样癌(PSC)是 NSCLC 中一类罕见的肿瘤, 占肺部恶性肿瘤的 0.1%~0.5%。有研究报道, 在 PSC 中, MET 14 外显子跳跃突变的发生率最高可达 31.8%^[18]。

1.2 MET 基因扩增 MET 基因扩增分为原发性扩增和继发性扩增。MET 原发性扩增在肺腺癌中发生率为 1%~5%。MET 继发性扩增是 EGFR 突变患者 EGFR-TKIs 治疗后一种常见的耐药形式。MET 基因扩增在 EGFR 第 1 代和第 2 代靶向药物获得性耐药中的比例为 5%~20%, 在 EGFR 第 3 代靶向药物的获得性耐药占比最高可达 30%^[19-20]。此外, 有研究指出, MET 基因扩增也是 ALK 融合阳性 NSCLC 患者对 ALK 抑制剂耐药, 以及选择性转染重排(RET)融合阳性 NSCLC 患者对 RET 抑制剂耐药的机制^[21-22]。

1.3 MET 蛋白过表达 MET 编码 c-met 蛋白, 肝 HGF 与 MET 蛋白结合就会激活下游信号通路。MET 蛋白过表达可能在 MET 未发生基因突变的情况下被肿瘤细胞诱导激活, 也有可能是 MET 14 外显

子跳跃突变、MET 基因扩增或其他未知突变引起, 也有些无意义的基因变异会导致 MET 蛋白过表达, 但不激活 MET 信号通路。在没有已知的 MET 驱动基因情况下, MET 蛋白过表达是 MET 靶向治疗获益的不良预测指标^[22]。虽然 MET 蛋白过表达与肺癌预后不良有关^[23], 但其一般不是作为原发致癌驱动因素, 而是作为其他驱动基因激活后产生的二次事件, 从而促进肿瘤的生长^[24]。

2 MET 基因变异的检测

2.1 MET 14 外显子跳跃突变 MET14 外显子跳跃突变类型多样且覆盖区域较广。一项研究分析了 60 495 例 NSCLC 患者的基因, 共发现 1 387 例(2.3%) NSCLC 患者携带 MET14 外显子跳跃突变^[25]。研究人员对这些患者进行进一步检测, 发现 1 393 种 MET14 外显子跳跃突变, 横跨多个功能位点, 包括供体区(donor, 42%)、受体区(acceptor, 4.7%)、多嘧啶序列(poly-pyrimidine tract, 15%)、受体和多嘧啶序列(13%)、D1010(23%)、Y1003(2.1%), 以及全外显子缺失(whole exon deletions, 0.3%)。目前, 用于检测 MET14 外显子跳跃突变的方法包括基于 DNA 的二代测序(NGS)、基于 RNA 的二代测序、14 号外显子及其两侧内含子的 Sanger 测序和逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)等。其中, RT-PCR 和 NGS 检测具有更高的敏感性。基于 RNA 水平的 NGS 相比基于 DNA 水平的 NGS 用于检测 MET14 外显子跳跃突变更精准^[13]。另外, MET14 外显子跳跃突变常伴免疫组织化学(IHC)下的 MET 基因过表达。因此, 也有研究者建议可以先用 IHC 对患者进行检测筛选, 从而缩小目标人群^[26]。

2.2 MET 基因扩增 有 2 种方式可以引起 MET 基因拷贝数(GCN)增加, 一是整体染色体重复即多倍体, 二是局部区域基因重复即 MET 基因定点扩增。通常使用荧光原位杂交技术(FISH)检测 MET 基因扩增, 目前尚缺乏定义 MET 基因扩增的统一标准, 尚不能将 MET GCN 增加与 MET 基因扩增等同^[27]。常用的包括 Cappuzzo 评价系统和 PathVysion 评价系统 2 种方法。Cappuzzo 评价系统通过直接测定癌细胞中 MET GCN, 以 GCN \geq 5 作为标准, 但该方法并不能区分是多倍体还是定点扩增。因为每个 MET 基因所在的 7 号染色体上都有对应的着丝粒(CEP), 而染色体多体通常以 CEP 的数量来间接反映。目前一般推荐 PathVysion 评价系统即以 MET/CEP7(GCN 与 7 号染色体 CEP 数的比值) \geq 2 作为 MET 基因扩增的标准。有研究报道, 使用 NGS 能够检测出携带高水平 MET 基因扩增(GCN>10)的病例, 但

无法检测到不同水平的 MET 基因扩增^[28]。因此,在检测 GCN 时,NGS 尚不能取代荧光原位杂交技术。

2.3 MET 蛋白过表达 MET 蛋白过表达检测方法为 IHC,其中,3 个“+++”表示强阳性,2 个“++”为阳性,上述被定义为过表达;1 个“+”为弱阳性,“-”为阴性,上述被定义为无表达。目前,国内外检测 MET 尚无统一的判读标准。临床研究判读标准结合了相关抗体在肿瘤细胞中的表达强度和百分比,专家建议现阶段临床研究中,针对 IHC 检测结果应至少包括所使用的抗体信息、肿瘤细胞中阳性百分比和染色强度^[26]。

3 针对 MET 通路异常的治疗策略

抑制 MET 通路异常的方式主要包括 3 种:(1)阻止 MET 和 HGF 的细胞外结合,包括抗 MET 抗体和抗 HGF 抗体;(2)使用小分子抑制剂阻止酪氨酸激酶

(TK)结构域的磷酸化,分为多激酶 MET 抑制剂和选择性 MET 抑制剂;(3)通过阻止晚期激酶信号通路或信号转换器来阻断通路中的下游信号^[29]。

其中,MET-TKIs 又可分为 3 种类型^[30]: I、II、III 型(表 1)。I 型是 ATP 竞争性抑制剂,分为 I a 型和 I b 型,I b 型因为其 TKI 可以结合的位点较少故特异性较高;II 型是多靶点 TKI。临床前研究表明,对 I a 型(crizotinib)和 I b 型(tepotinib、capmatinib、savolitinib)耐药的患者对 II 型 TKI(cabozantinib、merestinib 和 glesatinib)可能仍然敏感。目前,多数与靶向 MET 治疗性单克隆抗体药物相关的研究仍处于早期或临床前期阶段,进一步疗效尚需临床数据验证。而针对 MET 基因扩增及 MET 基因突变这两种 MET 通路异常的治疗,靶向 MET 的小分子抑制剂研究最多,在临床研究中表现出不错的治疗潜力。

表 1 MET 抑制剂

药物	类型	靶点	临床试验	阶段
Multikinase MET TKIs				
Crizotinib(PF-02341066)	Ia	MET, ALK, ROS1	NCT00585195(PROFILE1001)	1/2
Cabozantinib(BMS-907351)	II	MET, RET, ROS1, VEGFR1/2/3, NTRK, KIT, FLT3, AXL	NCT01708954	2
Merestinib(LY2801653)	II	MET, ROS1, MST1R, FLT3, AXL, MERTK, MKNK1/2, DDR1/2, NTRK1/2/3	NCT02920996	2
Glesatinib(MGCD265)	II	MET, VEGFR1/2/3, RON, TIE-2	NCT02544633	2
Selective MET TKIs				
Tepotinib(EMD1214063)	Ib	MET	NCT02864992(VISION)	2
Capmatinib(INC280)	Ib	MET	NCT02414139(GEOMETRY mono-1)	2
Savolitinib(HMPL-504)	Ib	MET	NCT02897479	2
Tivantinib(ARQ197)	III	MET	NCT01244191(MARQUEE)	3

4 MET 抑制剂在 NSCLC 靶向治疗中的进展

在选择性 MET 抑制剂出现之前,针对 MET 基因扩增和 MET14 外显子跳跃突变的 NSCLC 患者治疗,应用较多的多靶点小分子抑制剂克唑替尼,有较好的抗肿瘤活性。而近 2 年在全球陆续获批应用于临床的选择性 MET 抑制剂卡马替尼、特泊替尼及我国自主研发的赛沃替尼相较于多激酶 MET 抑制剂,其高度选择性靶向 MET 治疗,显示出了更好的临床获益,以下将重点介绍及分析这 3 种选择性 MET 抑制剂在临床试验中的数据。

4.1 克唑替尼 克唑替尼是以 ALK、ROS-1、c-met 为靶点的小分子抑制剂,对 MET 基因变异具有活性。2014 年美国临床肿瘤学会(ASCO)上报了克唑替尼在晚期 MET 基因扩增的 NSCLC 患者中的抗肿瘤

活性^[31]。随后在 I 期 PROFILE1001 试验中,克唑替尼治疗 MET14 外显子跳跃突变 NSCLC 患者的研究结果显示,在 18 例可评价的患者中,44% 出现部分缓解,50% 呈现疾病稳定,没有出现进展的患者,抗肿瘤活性和安全性可观。2018 年美国食品和药品管理局(FDA)批准克唑替尼用于含铂方案化疗进展后携带 MET14 外显子跳跃突变的 NSCLC 患者治疗。在 2020 年报道的 PROFILE1001 扩展研究^[32]中,65 例可评价的 MET14 外显子跳跃突变患者的客观缓解率(ORR)为 32%,中位无进展生存期(mPFS)为 7.3 个月。PROFILE1001 研究的 MET 基因扩增亚组分析^[33]显示,克唑替尼治疗 MET 基因扩增的 ORR 为 28.9%,mPFS 为 5.1 个月。其中,高度扩增($n=21$)、中度扩增($n=14$)及低度扩增($n=3$)患者的

ORR 分别为 38.1%、14.3%、33.3%，mPFS 分别为 6.7、1.9、1.8 个月。结果提示克唑替尼在 MET 基因高度扩增(MET/CEP7 \geq 4)的患者中获益最大。

4.2 特泊替尼 特泊替尼是一种高选择性、ATP 竞争性、可逆、强效的 MET 抑制剂。VISION 研究^[34]是一项单臂、开放标签、多中心 II 期临床试验，入组患者为 III 期或 IV 期 MET 基因突变的 NSCLC 患者，研究分为 3 个队列：队列 A 为携带 MET 14 外显子跳跃突变的患者，队列 B 为携带 MET 基因扩增的患者(无 MET 14 外显子跳跃突变)，队列 C 为目前正在招募携带 MET 14 外显子跳跃突变患者，用以验证队列 A 的结果。队列 A($n=152$)研究结果显示，独立评审委员会(IRC)评估的患者 ORR 为 45%，中位缓解持续时间(mDOR)为 11.1 个月。而关于亚组的分析结果显示，年龄小于 75 岁($n=84$)和大于或等于 75 岁($n=68$)患者的 ORR 分别为 48.8%和 39.7%；初治($n=69$)与经治($n=83$)患者的 ORR 为 44.9%和 44.6%，显示出一致的疗效，mDOR 分别为 10.8 个月和 11.1 个月，mPFS 分别为 8.5 个月和 10.9 个月。同时，研究者报道了特泊替尼的颅内活性，由 IRC 使用神经肿瘤学脑转移缓解评估(RANO-BM)标准，对通过 CT/MRI 确定的脑部病灶进行了专门的回顾性分析，结果显示，特泊替尼在 MET14 外显子跳跃突变伴脑转移的 NSCLC 患者中表现出稳健的全身活性。最常见的 3 级及以上不良反应为外周性水肿(7%)，且淀粉酶和脂肪酶水平升高较为常见，但均为轻至中度。无论先前的治疗如何，不良事件的发生率均大致一致。特泊替尼在携带 MET 14 外显子跳跃突变各亚组(不同年龄、先前治疗类型、脑转移)患者中，均展示了可观的抗肿瘤活性及可控的安全性。而在队列 B($n=24$)中，一线(1L)、二线(2L)和三线(3L)分别有 7 例患者(29%)、10 例患者(42%)和 7 例患者(29%)接受了特泊替尼治疗。结果显示，IRC 评估的 ORR 为 42%(10/24)，一线为 71%(5/7)，二线为 30%(3/10)，三线为 29%(2/7)。特泊替尼为 MET 基因扩增 NSCLC 的一线治疗提供了新思路。

4.3 卡马替尼 卡马替尼是一种高选择性的 MET 抑制剂，是首个 FDA 批准的靶向治疗局部晚期或转移性 MET14 外显子跳跃突变 NSCLC 患者的药物。GEOMETRY mono-1^[35]是一项前瞻性、国际、开放标签、多队列的 II 期临床研究，旨在探索卡马替尼治疗携带 MET14 外显子跳跃突变或基因扩增的晚期 NSCLC 患者的疗效及安全性。基于患者 MET 基因突变状态及既往是否接受治疗，共分为 5 个队列，另有 2 个扩展队列，对研究数据进行外部验证。研究纳

入 364 例晚期 NSCLC 患者，在 1~5 组中，97 例患者具有 MET14 外显子跳跃突变，210 例 NSCLC 患者伴 MET 基因扩增。已接受治疗的患者入组 1~4 组，未接受治疗的患者入组 5a、5b 组。在 MET14 外显子跳跃突变 NSCLC 患者组成的队列中，中位年龄为 71 岁，与 MET 基因扩增患者(60~70 岁)队列相比年龄稍大。此外，与 MET 基因扩增的患者相比，MET14 外显子跳跃突变患者更有可能是女性且从未吸烟。根据 MET 基因突变类型(外显子 14 跳跃突变或基因扩增)及既往治疗情况进行分组评估，不同类型的患者对卡马替尼的治疗反应有所不同。盲法 IRC 评估疗效如下：在 97 例 MET14 外显子跳跃突变患者中，28 例为初治的 MET14 外显子跳跃突变转移性 NSCLC 患者，ORR 为 68%；69 例为经治患者，ORR 为 41%；在初治患者中(有 19 例应答者)，mDOR 为 12.6 个月，经治患者中(有 28 例应答者)，mDOR 为 9.7 个月。在 MET 基因扩增患者中，对于既往接受过治疗、MET 基因扩增和 GCN <10 的患者($n=101$)，卡马替尼疗效有限，ORR 为 7%~12%；对于 MET 基因扩增和 GCN ≥ 10 的患者，经治患者($n=41$)的 ORR 为 29%，初治患者($n=68$)的总缓解率为 40%。值得注意的是，基线时有 14 例患者脑转移，其中 12 例患者使用卡马替尼治疗控制了颅内疾病，共有 7 例患者获得颅内缓解，4 例患者达到完全缓解。就安全性而言，试验中所有队列中最常见的不良反应包括外周水肿、恶心和呕吐。67%的患者出现严重程度为 3~4 级的毒性反应。卡马替尼在 MET14 外显子跳跃突变晚期 NSCLC 患者中显示出显著的抗肿瘤活性，尤其是初治患者；在 MET 基因扩增晚期 NSCLC 患者中，GCN 高的患者疗效更好；在脑转移患者中也有不错的成绩。

4.4 赛沃替尼 赛沃替尼是我国拥有自主知识产权的创新药物，为我国首个获批的特异性靶向 MET 激酶的小分子抑制剂，用于治疗含铂化疗后疾病进展或不耐受标准含铂化疗、具有 MET14 外显子跳跃的局部晚期或转移性 NSCLC 成人患者。一项中国多中心、单臂、开放标签的 II 期临床研究^[36]入组伴 MET14 外显子跳跃的 NSCLC 患者，包括 PSC 患者。中位随访 17.6 个月，在全部 70 例患者中，IRC 评估的 ORR 为 42.9%，疾病控制率(DCR)为 82.9%，患者整体的 mPFS 为 6.8 个月，中位总生存期(OS)为 12.5 个月。此外该研究共入组 25 例 PSC 患者，赛沃替尼治疗的 ORR 达到 40%，mDOR 为 17.9 个月，mPFS 为 5.5 个月。其中最常见不良反应是谷草转氨酶、谷丙转氨酶水平升高和外周水肿。

4.5 赛沃替尼联合奥希替尼 MET 基因扩增是 NSCLC 中 EGFR-TKIs 耐药的潜在机制,对于 EGFR-TKIs 耐药后出现 MET 基因扩增的患者,EGFR-TKI 联合 MET 抑制剂有可观的获益。TATTON 研究^[37]是一项多臂、多中心、开放标签的 I B 期临床研究。纳入年龄大于或等于 18 岁,既往治疗进展的 EGFR 敏感突变或 MET 基因扩增局部晚期或转移性 NSCLC 患者。共有 4 个队列,2020 年公布的是 B、D 2 个扩展队列的初步研究。B 队列每天药物治疗剂量为奥希替尼 80 mg+赛沃替尼 600 mg,其中 B1 组为之前接受过第 3 代 EGFR-TKI 治疗的患者 69 例,B2 组为之前未接受过第 3 代 EGFR-TKI 治疗且 T790M 阴性的患者 51 例,B3 组为之前未接受过第 3 代 EGFR-TKI 治疗且 T790M 阳性的患者 18 例。D 队列每天药物治疗剂量为奥希替尼 80 mg+赛沃替尼 300 mg,纳入之前未接受过第 3 代 EGFR-TKI 治疗且 T790M 阴性的患者 42 例。结果显示,B 组总人群 ORR 为 48%,其中 B1 组为 30%,B2 组为 65%,B3 组为 67%;总体 PFS 为 7.6 个月,其中 B1、B2 组和 B3 组 PFS 分别为 5.4、9.0、11.0 个月;总体 DOR 为 9.5 个月,B1、B2 组和 B3 组 DOR 分别为 7.9、9.0、12.4 个月。D 组总人群 ORR 为 64%;PFS 为 9.1 个月;DOR 为 8 个月。2 组 OS 研究数据还未成熟。安全性方面,B 队列中 79 例(57%)患者、D 队列中 16 例(38%)患者发生了 3 级或以上不良事件。该研究基本覆盖了对第 1、2、3 代 EGFR-TKI 治疗耐药出现 MET 基因扩增的情况,且在使用第 3 代 EGFR-TKI 奥希替尼耐药的患者(B1 组)中 ORR 达到 30%,是目前其他药物难以达到的有效率,在 T790M 阴性患者(B2 组)中 ORR 也达到了之前未有过的高度。该研究结果显示,对于 EGFR 突变阳性患者使用任何代数的 EGFR-TKI,只要伴随 MET 基因扩增出现,使用奥希替尼联合赛沃替尼可以达到目前较为满意的 ORR、PFS 和 DOR,且不良反应可控,具有广泛的应用前景。但仍需进一步确定 MET 基因扩增的检测标准及联合用药的应用时机,以期依据 GCN 或 MET/CEP7 截断值等选定最佳获益人群。另有研究发现,丝裂原活化蛋白激酶抑制剂联合 MET 抑制剂治疗 MET 基因扩增的 NSCLC 疗效显著,但仍有待进一步研究^[38]。

5 总结与展望

在 NSCLC 中,MET14 外显子跳跃突变和 MET 基因扩增无论是作为原发驱动基因还是共同的靶向驱动基因,都有重要的意义,继发 MET 基因扩增是 EGFR-TKI 耐药的重要机制。目前,对于 MET 基因

突变阳性患者的识别及相关分子病理检测标准尚有待进一步优化,对 MET 基因扩增阳性的定义及阈值有待确定,以期能更好地确定最佳获益人群及在分子水平上对治疗进行疗效评估。针对 MET 基因突变阳性 NSCLC 患者的靶向治疗药物及相关临床研究正在不断完善,多项研究显示使用选择性 MET 抑制剂的患者获益显著。然而,靶向治疗不可避免的一个问题就是面临耐药,对于 HGF/MET 通路的研究具有重要意义,MET-TKIs 与其他治疗方案的联合或序贯应用或可提供解决办法,期待更多研究进一步验证。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] GAO S, LI N, WANG S, et al. Lung cancer in People's Republic of China[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(10): 1567-1576.
- [3] RECONDO G, CHE J, JÄNNE P A, et al. Targeting MET dysregulation in cancer[J]. Cancer Discov, 2020, 10(7): 922-934.
- [4] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer[J]. Lancet, 2021, 398(10299): 535-554.
- [5] LIANG H, WANG M. MET oncogene in non-small cell lung cancer: Mechanism of MET dysregulation and agents targeting the HGF/c-Met axis[J]. Oncol Targets Ther, 2020, 13: 2491-2510.
- [6] COMOGLIO P M, TRUSOLINO L, BOCCACCIO C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: A coherent approach to targeted therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(6): 341-358.
- [7] SALGIA R. MET in lung cancer: Biomarker selection based on scientific rationale[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(4): 555-565.
- [8] SUZAWA K, OFFIN M, SCHOENFELD A J, et al. Acquired MET exon 14 alteration drives secondary resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in EGFR-mutated lung cancer[J]. JCO Precis Oncol, 2019, 3: PO. 19. 00011.

- [9] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9):725-737.
- [10] MOOSAVI F, GIOVANNETTI E, SASO L, et al. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(8):533-566.
- [11] ZHUO L S, XU H C, WANG M S, et al. 2,7-naphthyridinone-based MET kinase inhibitors: A promising novel scaffold for antitumor drug development[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 178:705-714.
- [12] HUANG X, LI E, SHEN H, et al. Targeting the HGF/MET axis in cancer therapy: Challenges in resistance and opportunities for improvement[J]. *Front Cell and Dev Biol*, 2020, 8:152.
- [13] SOCINSKI M A, PENNELL N A, DAVIES K D. MET exon 14 skipping mutations in non-small-cell lung cancer: An overview of biology, clinical outcomes, and testing considerations[J]. *JCO Precis Oncol*, 2021, 5:PO. 20. 00516.
- [14] CORTOT A B, KHERROUCHE Z, DESCARPENTRIES C, et al. Exon 14 deleted MET receptor as a new biomarker and target in cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(5).
- [15] LIU S Y, GOU L Y, LI A N, et al. The unique characteristics of MET exon 14 mutation in Chinese patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9):1503-1510.
- [16] AWAD M M, OXNARD G R, JACKMAN D M, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7):721-730.
- [17] SCHROCK A B, FRAMPTON G M, SUH J, et al. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9):1493-1502.
- [18] SAFFROY R, FALLET V, GIRARD N, et al. MET exon 14 mutations as targets in routine molecular analysis of primary sarcomatoid carcinoma of the lung[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26):42428-42437.
- [19] WESTOVER D, ZUGAZAGOITIA J, CHO B C, et al. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29:10-19.
- [20] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9):725-737.
- [21] LIN J J, LIU S V, MCCOACH C E, et al. Mechanisms of resistance to selective RET tyrosine kinase inhibitors in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Anna Oncol*, 2020, 31(12):1725-1733.
- [22] GUO R, LUO J, CHANG J, et al. MET-dependent solid tumours - molecular diagnosis and targeted therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(9):569-587.
- [23] AYOUB N M, IBRAHIM D R, ALKHALIFA A E. Overcoming resistance to targeted therapy using MET inhibitors in solid cancers: Evidence from preclinical and clinical studies[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(12):143.
- [24] 俞晓晴, 徐艳珺, 范云. C-met 通路和抑制剂在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(4):287-292.
- [25] AWAD M M, LEE J K, MADISON R, et al. Characterization of 1,387 NSCLCs with MET exon 14 (METex14) skipping alterations (SA) and potential acquired resistance (AR) mechanisms[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15):9511-9511.
- [26] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌 MET 临床检测中国专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(11):1094-1103.
- [27] LAI G G Y, LIM T H, LIM J, et al. Clonal MET amplification as a determinant of tyrosine kinase inhibitor resistance in epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(11):876-884.
- [28] SCHUBART C, STÖHR R, TÖGEL L, et al.

- MET amplification in non-small-cell lung cancer (NSCLC)- a consecutive evaluation using next-generation sequencing (NGS) in a real-world setting[J]. *Cancers*, 2021, 13(19):5023.
- [29] MALIK R, MAMBETSARIEV I, FRICKE J, et al. MET receptor in oncology: From biomarker to therapeutic target [J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 147:259-301.
- [30] GUO R, LUO J, CHANG J, et al. MET-dependent solid tumours - molecular diagnosis and targeted therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(9):569-587.
- [31] PAIK P K, PFEIFFER B M, VIOIX H, et al. Matching-adjusted indirect comparison (MA-IC) of tepotinib with other MET inhibitors for the treatment of advanced NSCLC with MET exon 14 skipping mutations [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(7):3159-3179.
- [32] DRILON A, CLARK J W, WEISS J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration[J]. *Nat Med*, 2020, 26(1):47-51.
- [33] CAMIDGE D R, OTTERSON G A, CLARK J W, et al. Crizotinib in patients with MET-amplified NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(6):1017-1029.
- [34] LE X, SAKAI H, FELIP E, et al. Tepotinib efficacy and safety in patients with MET exon 14 skipping NSCLC: Outcomes in patient subgroups from the VISION study with relevance for clinical practice[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6):1117-1126.
- [35] WOLF J, SETO T, HAN J Y, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10):944-957.
- [36] LU S, FANG J, LI X, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring MET exon 14 skipping alterations: A multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10):1154-1164.
- [37] OXNARD G R, YANG J C, YU H, et al. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(4):507-516.
- [38] CHIBA M, TOGASHI Y, TOMIDA S, et al. MEK inhibitors against met-amplified non-small cell lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6):2236-2244.
- (收稿日期:2022-10-29 修回日期:2023-07-05)
- (上接第 2804 页)
- [53] WOO H H, CHAMBERS S K. Human ALKBH3-induced m(1)A demethylation increases the CSF-1 mRNA stability in breast and ovarian cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(1):35-46.
- [54] WAKU T N Y, YOKOYAMA W, NOMURA N, et al. NML-mediated rRNA base methylation links ribosomal subunit formation to cell proliferation in a p53-dependent manner[J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(12):2382-2393.
- [55] ENGEL M, CHEN A. The emerging role of mRNA methylation in normal and pathological behavior[J]. *Genes Brain Behav*, 2018, 17(3):e12428.
- [56] NETA G, BRENNER A V, STURGIS E M, et al. Common genetic variants related to genomic integrity and risk of papillary thyroid cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(8):1231-1237.
- (收稿日期:2022-10-30 修回日期:2023-07-05)