

c-MET在非小细胞肺癌中的研究现状

马雨琪, 黄子静, 马军伟, 冯 蓓*

延安大学附属医院肿瘤科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年3月15日; 录用日期: 2024年4月9日; 发布日期: 2024年4月15日

摘 要

非小细胞肺癌(NSCLC)是一种异质性疾病,可由许多基因突变驱动发生。间质-上皮细胞转化因子(MET)是继表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)等之后的又一热门研究靶点。MET异常已被证实在多种致癌中,促进肿瘤侵袭、血管生成和转移。c-MET不仅是独立的肺癌驱动因子,也是介导其他驱动基因靶向治疗耐药的副驱动因子。目前,针对c-Met通路的治疗策略主要包括单克隆抗体和靶向MET基因的小分子TKIs。作者对MET改变的NSCLC的研究现状及治疗进展进行综述。

关键词

非小细胞肺癌, MET, 耐药, 靶向治疗

Current Research Status of c-MET in Non-Small Cell Lung Cancer

Yuqi Ma, Zijing Huang, Junwei Ma, Bei Feng*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 15th, 2024; accepted: Apr. 9th, 2024; published: Apr. 15th, 2024

Abstract

Non small cell lung cancer (NSCLC) is a heterogeneous disease that can be driven by many genetic mutations. Mesenchymal epithelial transition factor (MET) is another popular research target, following epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), and others. MET abnormalities have been proven to promote tumor invasion, angiogenesis, and metastasis in

*通讯作者。

various carcinogens. C-MET is not only an independent driving factor for lung cancer, but also a side driving factor that mediates the targeted treatment of drug resistance by other driving genes. At present, treatment strategies for the c-Met pathway mainly include monoclonal antibodies and small molecule TKIs targeting the MET gene. The author provides a review of the current research status and treatment progress of MET induced NSCLC.

Keywords

Non Small Cell Lung Cancer, MET, Drug Resistance, Targeted Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是最常见的癌症，也是全球癌症相关死亡的主要原因之一。2022 年我国有大约 4,824,700 例新发癌症病例和 2,574,200 例癌症死亡，其中新发肺癌病例有 106.06 万例，肺癌死亡病例有 73.33 万例，肺癌仍是中国恶性肿瘤发病和死亡的首位原因，并且较前几年相比有所增加[1]。非小细胞肺癌(NSCLC)最为常见，约占肺癌的 80%~85% [2]。分子病理学证实，约 73.9% 的 NSCLC 患者有驱动基因突变[3]，包括常见的 EGFR 和 ALK 突变，以及一些罕见突变靶点如 BRAF、MET、Her-2、RET 和 ROS1 等。MET 作为一种原癌基因，其过度激活与肿瘤发生、发展、预后与转归密切相关[4]。在所有原发 NSCLC 中，最常见的突变类型当属 METex14 跳跃突变，约占 3% [5]。MET 改变往往提示肿瘤的不良预后[5] [6] [7]，c-Met 传导的信号通路可通过多种机制如 c-Met 突变、扩增、过表达被异常激活，并在 NSCLC 的发生发展以及 EGFR-TKI 的耐药性方面发挥着重要作用。虽然目前已经证实了 METex14 跳突的驱动基因属性，但是其他类型的 MET 改变是否为 NSCLC 的驱动基因还有待考证。此外，由于敏感性及特异性的差异，采用不同方法检测出的 MET 改变可能有所不同，因此目前并没有统一且精准的检测标准及阈值来界定不同水平的 MET 扩增及过表达以供临床有效参考。本综述回顾了 MET 的结构、功能、MET 异常激活、MET 介导的各类型酪氨酸激酶抑制剂耐药现象以及针对 MET 改变 NSCLC 的靶向治疗等方面进行整理及回顾。

2. MET 的结构与功能

MET 基因全称为间质 - 上皮细胞转化因子(Mesenchymal Epithelial Transition Factor, MET)，位于 7 号染色体的 7q31 位点，DNA 长度约为 125 kb，包含 21 个外显子和 20 个内含子[8]。MET 基因编码的 MET 蛋白是一种跨膜受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)。一般来说，c-MET 的基因结构主要包括 N 端的胞外结合结构域、单跨膜螺旋结构域和具有酪氨酸激酶活性的胞质 C 端结构域。胞外结构域包含信号素(SEMA)、神经丛信号素整合素(PSI)和免疫球蛋白超家族(IgSF)结构域。胞内结构域包括近膜结构域、酪氨酸激酶结构域和羧基端多功能对接位点结构域[8] [9]。

肝细胞生长因子(又称“分散因子”，HGF)是 MET 蛋白唯一已知的天然配体，HGF 通常由间充质细胞产生和分泌[10]。HGF 与 MET 蛋白的胞外结构域 SEMA 的结合导致受体二聚化和激酶结构域酪氨酸残基的磷酸化以及羧基末端双齿酸底物结合位点的自磷酸化[11]，进一步激活众多下游信号通路，如 RAS/ERK/MAPK、PIK3-AKT、Wnt/ β -catenin 和 STAT 信号通路[4]，从而驱动细胞增殖、细胞迁移、侵

袭及血管生成和上皮-间质的转化[9]。因此 c-Met 和 HGF 的调控在哺乳动物发育、组织维持和修复中起重要作用[8]，并且它们的失调与癌症的进展有密切关系[4]。最早于 1984 年，Cooper 等人在化学诱导的人骨肉瘤细胞系中发现 MET 基因，该研究首次将 MET 基因确认为原癌基因[12]。目前，人们已经在多种类型的肿瘤组织中发现 MET 及其配体 HGF 的异常表达，而且在肿瘤组织中两者的表达水平相对于周围组织呈现出过表达状态。已有许多研究证实，无论何种 MET 异常激活均与疾病预后及生存率有着较高的相关性，Huy Gia Vuong 等认为 MET ex14 跳跃突变与不良预后显著相关[5]；Guo B 等也证实了 MET 高拷贝数及 MET 蛋白过表达均提示较差的生存率[13]；以上研究均证实了在非小细胞肺癌患者中筛查 MET 异常改变的必要性。

3. MET 异常激活机制(配体依赖途径的 MET 激活)

MET 异常激活机制是多种多样的，MET 基因改变的主要类型包括 MET 外显子 14 跳跃突变、MET 扩增、MET 过表达和 MET 融合。c-MET 异常激活可以发生在如肺癌、胃癌、肾癌等许多肿瘤中，并且往往提示肿瘤的不良预后[7]。一项对 NSCLC 患者的 Meta 分析显示，无论组织学如何，NSCLC 中 MET ex14 突变的总发生率为 3%。MET 基因扩增和剪接突变的发生率分别为 1.4% (2/148)和 3.3% (7/211) [5]。

3.1. MET ex14 跳跃突变

Casitas B lineage lymphoma (CBL)是一个多功能基因，编码一类适配器蛋白(CBL 家族蛋白)，在众多生理和病理过程中参与信号传导调控，与肿瘤的发生和进展、造血发育及 T 细胞受体调节有关[14]。CBL 蛋白属于泛素连接酶(E3)家族，主要调节受体酪氨酸激酶及非受体酪氨酸激酶的信号转导[14]，E3 泛素连接酶 CBL 介导的泛素化降解可以对 MET 蛋白进行负向调控[7]。c-MET 近膜区域存在的酪氨酸残基 Y1003 是 E3 泛素连接酶 CBL 的结合位点，而 MET 基因第 14 号外显子编码包含该结合位点的一部分，它负责调控 MET 蛋白的泛素化和降解，是 MET 蛋白负向调控的重要结构[15]。当 MET 基因改变破坏一些重要的结构如分支位点、多嘧啶束、内含子 13 的 3'剪接位点和内含子 14 的 5'剪接位点时，将导致 mRNA 异常剪接出现 MET ex14 跳跃突变，表现为 MET 第 14 号外显子区域丢失和第 13 与 15 号外显子融合，从而产生缺失 Y1003 c-CBL E3 泛素连接酶结合位点的 MET 受体，失去该结合位点后 MET 蛋白泛素化就会减少，其下游信号通路则被持续激活，最终导致肿瘤的发生、发展[15] [16]。当 MET 原癌基因第 14 号外显子在上述重要结构以外的部位发生碱基替换、插入或缺失等点突变时同样也会影响 Y1003 残基，导致 c-CBL 结合位点功能丧失从而 MET 蛋白泛素化及降解降低，但该过程并不一定会出现 c-CBL 结合位点的结构改变[16]。

一项荟萃分析表明，MET ex14 跳跃突变与 NSCLC 的组织学亚型显著相关，在腺癌(2%)、鳞状细胞癌(1%)、腺鳞状细胞癌(6%)及肺肉瘤样癌(13%)等不同组织学亚型中均有检出，且在肺肉瘤样癌中该突变类型的发生率最高[5]。发生 MET 外显子 14 突变的 NSCLC 患者具有年龄大，但与性别及吸烟史无关的特点[17] [18]。此外，MET ex14 跳跃突变通常不与其他常见的驱动基因突变共同发生[17]。还有研究表明，PD-L1 表达状态与 MET ex14 跳跃突变发生率也有显著相关，PD-L1 TPS \geq 90% 的肿瘤患者比 PD-L1 TPS $<$ 1% 的患者更有可能发生 MET ex14 跳跃突变(9.6% VS 2.1%; P = 0.003) [19]。

3.2. MET 扩增

MET 拷贝数增加通常出现在以下两种情况之中：局灶性扩增或 7 号染色体发生多倍体现象[20]。当肿瘤细胞中出现 7 号染色体的多个拷贝时就会发生多倍体，这种现象多由染色体复制等因素引起[20]。MET 局灶性扩增则是通过断裂、融合或桥接等机制导致局部基因复制扩增。目前已有研究证实，MET

的局灶性高拷贝扩增才能驱动肿瘤的发生,而多倍体并没有驱动作用[21]。那么如何去区分真正扩增和多倍体在 MET 扩增检测中是一个值得关注的问题。在多倍体中,虽然 MET 的拷贝数会增加,但由于每一个 MET 拷贝都与一个相应的着丝粒相关联,因此 MET/CEP7 比值并不会发生变化,而在真正的 MET 扩增中,只存在拷贝数增加而 CEP7 并不会增加。

目前临床上常用的两种 MET 扩增检测技术为荧光原位杂交技术(FISH)和二代测序技术(NGS)。FISH 检测技术是通过荧光原位杂交技术标记 MET 基因,可以结合形态直接观察肿瘤细胞中 MET 荧光信号的数量来计算 MET 基因拷贝数(GCN);也可以通过标记 MET 基因和第 7 号染色体着丝粒(CEP 7),计算每个细胞 MET 和 7 号染色体着丝粒的平均 MET 比值(MET/CEP7),即 MET 相对于 7 号染色体着丝粒的比值。因此 FISH 检测最大的优势是它可以检测不同水平的 MET 扩增,并且可以用来区分多倍体现象和局部扩增[22]。虽然相较于其他检测方法 FISH 检测更精确,但它可使用的样本较单一,只能检测肿瘤组织样本,因此对于肿瘤组织样本缺乏的患者来说,二代测序技术可能是一个更优选的方式。目前二代测序技术(NGS)也越来越多地用于临床实践中的 MET 扩增检测。与只能进行单基因检测的 FISH 检测技术相比,NGS 可以同时检测出其他潜在临床相关的并发基因组改变。并且,NGS 分析可使用的样本来源更广泛,它可以采用肿瘤组织、细胞(如胸腔积液或支气管肺泡灌洗液中的脱落细胞)或液体(血液、发生脑转移患者的脑脊液)等样本进行检测。虽然也有研究表明在细胞及液体检测 MET 扩增灵敏度较低,但对于无法获得肿瘤组织样本的患者来说也是一个可行的方法。然而有一些研究表明,使用 NGS 分析及 FISH 检测两种手段检测出的 MET 扩增水平并不一致。究其原因,其一,NGS 不易检测出多倍体扩增;其二,NGS 检测的敏感性与检测样本 DNA 含量相关,检测样本 DNA 含量较低时,其准确性显著下降[22] [23]。因此,NGS 分析适合进行患者初筛,对于 NGS 检测结果无法准确判断的患者再进一步进行 FISH 检测可以降低漏检。

通常人们将使用 FISH 检测方法检测出的 MET 拷贝数与第 7 号染色体着丝粒数目的比值 ≥ 2 定义为 MET 扩增。然而回顾诸多研究,定义 MET 扩增的标准并不一致。在 Cappuzzo 等人的一项研究中, MET 扩增的标准为 MET/CEP7 ≥ 5 [24], Ross Camidge 等人则将阈值设置为 MET/cep7 ≥ 1.8 [25],而在 GEOMETRY 研究中定义的 MET 扩增的 MET/cep7 值高达 10 [26]。如何去用一个统一的标准去定义不同方法检测出的不同水平 MET 扩增仍是一个难题。若将该阈值水平降低或许可以纳入更多 MET TKI 获益人群,但同时也可能会降低 MET TKI 疗效相关临床研究的阳性结果,而严格的标准意味着有更多人群被筛除,其中可能包括潜在临床最大获益的患者。因此还需要大量临床研究探索如何定义不同水平 MET 扩增才能筛选出 MET TKI 最大获益者。

此外,随着 EGFR TKI 耐药现象的深入认识,人们发现 c-MET 不仅仅是独立的肺癌驱动因子,对于出现 MET 扩增共突变的 EGFR TKI 耐药患者来说,c-MET 也是可进行联合靶向治疗的副驱动因子。2007 年,Engelman 等人首次发现 MET 扩增与第一代 EGFR TKIs 获得性耐药有关[27]。此后在每一代 TKIs 中均有报道 MET 基因扩增作为 EGFR TKI 治疗的获得性耐药机制。AURA3 研究表明,有 18% (14/78)的患者在奥希替尼二线治疗后出现 MET 基因扩增,这是继获得性 EGFR 突变(17/78, 22%)之后第二常见的耐药原因[28]。在 FLAURA 研究中,奥希替尼一线治疗耐药的患者 MET 扩增的发生率为 15% (14/91),超过 C797S 突变的 7% (6/91) [29]。大多数 EGFR 突变肺癌通过获得性 T790M 突变对 EGFR TKI 治疗产生耐药性,但由于 MET 与 EGFR 具有两条共有的信号通路—PI3K-Akt 以及 Ras-MAPK,即便 EGFR 信号通路未出现异常,当出现 MET 扩增时 PI3K 通路仍然可绕过 EGFR 通路被异常激活,从而在存在 EGFR 抑制剂的情况下提供旁路通路引起 EGFR TKIs 的获得性耐药。

最近有报道,在许多其他癌基因驱动的非小细胞肺癌酪氨酸激酶抑制的分子亚群中 MET 扩增是获得性耐药的一致机制。Ibiayi Dagogo-Jack 等人发现, MET 扩增可以通过一种不依赖 ALK 的旁途径介导

ALK TKI 耐药, 这种现象在 ALK TKIs 治疗后复发患者中的发生率可与 EGFR 突变 NSCLC 相当[30]。由此可见, MET 改变不仅仅可以独立驱动非小细胞肺癌的发生, 也可以与其他类型基因突变协同作用于肺癌的发生、发展以及 TKIs 耐药, 这仍需要人们的进一步深入探究。

3.3. MET 过表达

高 MET 蛋白表达往往与肿瘤预后不良有关[6], 但在没有其他 MET 改变的情况下, 其作为临床相关肺癌基因驱动因素的作用仍存在很大争议。有一项研究表明, 存在 MET ex14 跳跃突变的患者, 其 MET 蛋白水平往往呈现出过表达状态[7], 这种现象可能与 c-MET 的 14 号外显子发生跳跃突变后导致 MET 蛋白的分解减少有关。而另一项研究在分析评估免疫组织化学方法(IHC)在预测 NSCLC 患者 MET 基因扩增和 MET ex14 变异方面的敏感性时发现, 几乎所有 IHC 阳性患者的基因扩增和第 14 外显子改变均为阴性。这种现象一方面可能是因为除 MET 基因扩增之外, 蛋白质过表达大多是由 MET 蛋白受体的转录上调引起, 另一方面可能是肿瘤的异质性影响 MET 评估[31]。因此, MET 过表达和 cMET 受体激活之间的关系还不完全清楚。此外, 目前虽然有研究表明 MET 过表达与其他驱动基因共突变时可能从 MET TKI 得到获益[32], 但仍然没有成功的临床试验能够证实仅存在 MET 过表达人群可以从靶向治疗中获益, 因此 MET 蛋白过表达在临床实践中的作用仍然较为局限。

4. 针对 MET 改变 NSCLC 的治疗

在早期探索中, MET 靶向治疗成功率相对较低的原因之一可能是并未找到驱动肺癌发生的基因改变靶点, 因此缺乏足够准确的生物标志物以预测靶向治疗获益人群。并且针对 MET 突变患者中常规使用非靶向治疗的临床数据有限, 无法与靶向药物的数据进行比较。近年来, 随着对 c-MET 改变与长期使用 EGFR TKI 后发生耐药现象之间的关系深入研究, 多项研究表明几乎每一代 EGFR TKI 在使用一定时间后均会出现 c-MET 扩增[27]。因此从 2010 年后众多学者另辟蹊径开始考虑从使用 c-MET 抑制剂和 EGFR TKI 双药联合对抗耐药这一角度开始重新开启对 MET TKI 的研究。

针对 MET 受体拮抗剂主要包括酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)、单克隆抗体(mAb)和抗体-药物偶联物(ADC)。MET TKI 通常分为两种类型(I 和 II)。I 型抑制剂是与活性形式的 ATP 结合口袋结合的三磷酸腺苷(ATP)竞争性抑制剂。而 II 型 TKI 是 ATP 竞争性多靶点抑制剂, 该类抑制剂不仅占据 ATP 结合位点, 还能结合 ATP 口袋中激酶的非活性构象。近期, 备受关注的药物主要为 I 型 MET TKI 及单克隆抗体类药物。

4.1. I 型 MET TKIs

Ia 型 MET TKI 为多靶点激酶抑制剂, 主要代表药物是 Crizotinib。2015 年, Paik 等人首次报道了 MET ex14 剪接位点突变患者使用 MET TKI Crizotinib 治疗的反应[33]。近期有大量研究表明 Crizotinib 能够克服 MET 扩增介导的 TKI 获得性耐药, 尤其是具有高水平 MET 扩增的 TKI 耐药患者对克唑替尼的治疗更敏感[25] [30]。

Ib 型 MET TKI 为高选择性激酶抑制剂, 是目前 MET 14 号外显子跳跃突变 NSCLC 治疗领域的中流砥柱。代表药物包括 Capmatinib、Tepotinib、Savolitinib、Glumetinib。大量临床研究证实了这些药物无论是单药治疗或是与其他 TKI 联合治疗均有较好的疗效。2020 年, Capmatinib 先后于 FDA 及日本和欧洲获批用于治疗携带 METex14 突变的转移性 NSCLC 患者。GEOMETRY mono-1 试验结果显示, Capmatinib 在 METex14 突变的晚期 NSCLC 患者中显示出显著的抗肿瘤活性, 尤其是在一线治疗中疗效更加显著, 整体人群的总体缓解率(ORR)可以达到 68.3%。并且在 MET 扩增型晚期 NSCLC 患者中,

Capmatinib 治疗基因拷贝数高患者(基因拷贝数 ≥ 10)的疗效更好[26]。2020年3月, Tepotinib 在日本获批用于治疗 METex14 跳跃突变晚期 NSCLC, 成为全球首个上市的高选择性 MET 抑制剂。INSIGHT 研究最终结果表明, 在复发性 EGFR 突变伴 MET 过表达(IHC3+)或 MET 扩增的 NSCLC 中, 接受 Tepotinib + 吉非替尼联合方案治疗的患者对比接受化疗的患者, 显示出显著更优的无进展生存期(PFS, 16.6 月 VS 4.2 月)及总生存期(OS, 37.3 VS 13.1; HR = 0.09) [32]。最新的 INSIGHT 2 研究进一步发现, 在一线奥希替尼治疗耐药后合并 MET 扩增的 EGFR 突变 NSCLC 患者中采用 Tepotinib + 奥希替尼联合方案疗效显著, 特别是在亚洲患者中获益更加明显[34]。这表明 Tepotinib + 奥希替尼可为这一类高需求人群提供潜在的去化疗治疗方案。2021年, 我国一项关于 Savolitinib 临床试验中纳入了既往治疗一线治疗失败后的局部晚期或转移性 MET ex14 跳跃突变阳性的 NSCLC 及肺肉瘤样癌患者, 研究结果显示, 研究结果显示, 独立评审委员会(IRC)评估的 ORR 为 42.9% (95% CI 31.1%~55.3%), 疾病控制率(DCR)为 82.9%, 有 7 例 (10%)患者持续 12 个月或更长时间的缓解, 中位无进展生存期(mPFS)为 6.8 个月, 中位总生存期(mOS)为 12.5 个月。此外, 在肺肉瘤样癌人群(ORR: 40%, mPFS: 5.5 个月)及基线有脑转移患者中显示出较好疗效(ORR: 47%, mPFS: 6.9 个月) [35]。基于此研究, Savolitinib 成为我国首个获批治疗 MET ex14 跳跃突变阳性 NSCLC 的 MET 抑制剂。2023 年世界肺癌大会(WCLC)更新该研究数据, IRC 评估的 ORR 可达 59.5% (95% CI: 48.3%~70.1%), DCR 为 95.2% (95% CI: 88.3%~98.7%) [36]。此外, 在 TATTON 研究也表明, 对于奥希替尼耐药合并 MET 扩增的人群, Savolitinib 也显示出较好的抗肿瘤活性(ORR:20%, mPFS:5.4 个月) [37]。

4.2. 单克隆抗体类药物

抗体类药物可以通过阻断 MET 受体与其配体 HGF 之间的相互作用来抑制 MET 信号通路, 这类药物通常具有更高的选择性和更低的药物毒性。Amivantamab 是一种具有抗 EGFR 和 MET 双重活性的单克隆抗体, 正在进行的 I 期临床研究 CHRYSALIS 实验对该药物治疗 MET ex14 晚期 NSCLC 患者的疗效进行了探索, 在 2023 年 WCLC 上公布的最新研究结果表明, 整体人群的 ORR 为 33%, 在初治患者、未经 MET 抑制剂治疗的经治患者和既往接受过 MET 抑制剂的患者队列中, ORR 分别为 56%、46%和 19% [38]。Amivantamab 治疗提供了持久的临床获益(中位 DoR: 11.2 个月), 38%的患者缓解持续存在, 截至大会汇报时间, 最长缓解时间为 29 个月[38]。这表明 Amivantamab 在单药治疗 MET ex14 晚期 NSCLC 患者, 尤其是未经 MET 抑制剂治疗的患者中显示出良好的抗肿瘤活性。基于 Amivantamab 抗 EGFR/MET 的双重作用, 与小分子 EGFR-TKI 联合用药或可实现 EGFR 通路上下游以及 MET 旁路三个方面的阻断, 在抑制肿瘤增殖信号传导的同时, 也可能降低 MET 介导的耐药现象。近期许多研究证实了 Amivantamab 与 EGFR-TKI 联合用药无论是在一线或后线治疗均有显著疗效。在最近的 MARIPOSA 实验中, “Amivantamab + Lazertinib (A + L)” 双药方案向三代 EGFR TKI 奥希替尼单药治疗 EGFR 阳性的晚期 NSCLC 一线治疗发起挑战, 最新结果显示, 与奥希替尼相比, A+L 可显著延长患者的 PFS (23.7 个月 vs 16.6 个月)及中位持续缓解时间(DoR, 25.8 月 vs 16.8 月), 并降低患者死亡风险达 30% (HR: 0.7, 95% CI: 0.58~0.85)。同时该研究发现, 伴或不伴脑转移患者的 PFS 获益一致[39]。与此同时, Amivantamab 联合 EGFR-TKI 在用于奥希替尼耐药 NSCLC 患者后线治疗中也显示出很大优势。在 I 期临床研究 CHRYSALIS-2 实验中, Amivantamab + Lazertinib + 卡铂 + 培美曲塞(LACP 方案)用于经多线治疗的 EGFR-TKIs 耐药患者取得很好的疗效, 并且毒副作用与个药物单独使用时相似, 并未出现新的安全事件及累加毒性[40]。而 MARIPOSA-2 实验进一步表明, 对比单纯化疗组, ACP 及 LACP 方案均可延长患者的 mPFS (4.2 月 vs 6.3 月 vs 8.3 月) [41]。此外, 该研究也表明对于基线脑转移的患者, ACP 组及 LACP 组有更高的 ORR(ACP 组: 45%; LACP 组: 42%)并显著降低了颅内进展及死亡风险(ACP 组: 64%; LACP

组：63%；化疗组：36%)[41]。

5. 小结

MET 改变的非小细胞肺癌患者预后往往较差，该类患者长期以来缺乏有效的治疗手段，针对 MET 改变的靶向治疗研究进展为患者带来了新的希望。目前，对于 MET 抑制剂治疗 MET 改变的 NSCLC 研究主要集中在 MET ex14 跳跃突变，但与此同时，已有临床研究开始针对 MET 扩增、MET 蛋白过表达等其他类型 MET 改变的治疗进行深入探索。在肺癌精准治疗时代，必然会有越来越多的靶向药物为 MET 通路异常的 NSCLC 患者带来更好的疗效和更多的长期生存机会。

参考文献

- [1] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [2] Herbst, R.S., Heymach, J.V. and Lippman, S.M. (2008) Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 1367-1380.<https://doi.org/10.1056/NEJMra0802714>
- [3] Wen, S., Dai, L., Wang, L., *et al.* (2019) Genomic Signature of Driver Genes Identified by Target Next-Generation Sequencing in Chinese Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist*, **24**, e1070-e1081. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0572>
- [4] Furge, K.A., Zhang, Y.W. and Vande Woude, G.F. (2000) Met Receptor Tyrosine Kinase: Enhanced Signaling through Adapter Proteins. *Oncogene*, **19**, 5582-5589. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203859>
- [5] Vuong, H.G., Ho, A.T.N., Altibi, A.M.A., *et al.* (2018) Clinicopathological Implications of MET Exon 14 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lung Cancer*, **123**, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.006>
- [6] Wang, N., Zhu, Y., Wu, Y., *et al.* (2022) MET Overexpression in EGFR L858R Mutant Treatment-Naïve Advanced Lung Adenocarcinoma Correlated with Poor Prognosis: A Real-World Retrospective Study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 3219-3228. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04225-5>
- [7] Cortot, A.B., Kherrouche, Z., Descarpentries, C., *et al.* (2017) Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, **109**, Article djw262. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw262>
- [8] Liu, Y. (1998) The Human Hepatocyte Growth Factor Receptor Gene: Complete Structural Organization and Promoter Characterization. *Gene*, **215**, 159-169. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(98\)00264-9](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(98)00264-9)
- [9] Organ, S.L. and Tsao, M.S. (2011) An Overview of the c-MET Signaling Pathway. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **3**, S7-S19. <https://doi.org/10.1177/1758834011422556>
- [10] Sonnenberg, E., Meyer, D., Weidner, K.M., *et al.* (1993) Scatter Factor/Hepatocyte Growth Factor and Its Receptor, the c-Met Tyrosine Kinase, Can Mediate a Signal Exchange between Mesenchyme and Epithelia during Mouse Development. *Journal of Cell Biology*, **123**, 223-235. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.1.223>
- [11] Kong-Beltran, M., Stamos, J. and Wickramasinghe, D. (2004) The Sema Domain of Met Is Necessary for Receptor Dimerization and Activation. *Cancer Cell*, **6**, 75-84. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.06.013>
- [12] Cooper, C.S., Park, M., Blair, D.G., *et al.* (1984) Molecular Cloning of a New Transforming Gene from a Chemically Transformed Human Cell Line. *Nature*, **311**, 29-33. <https://doi.org/10.1038/311029a0>
- [13] Guo, B., Cen, H., Tan, X., *et al.* (2014) Prognostic Value of MET Gene Copy Number and Protein Expression in Patients with Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Published Literatures. *PLOS ONE*, **9**, e99399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099399>
- [14] Leardini, D., Messelodi, D., Muratore, E., *et al.* (2022) Role of CBL Mutations in Cancer and Non-Malignant Phenotype. *Cancers*, **14**, Article 839. <https://doi.org/10.3390/cancers14030839>
- [15] Kong-Beltran, M., Seshagiri, S., Zha, J., *et al.* (2006) Somatic Mutations Lead to an Oncogenic Deletion of Met in Lung Cancer. *Cancer Research*, **66**, 283-289. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2749>
- [16] Frampton, G.M., Ali, S.M., Rosenzweig, M., *et al.* (2015) Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discovery*, **5**, 850-859. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0285>
- [17] Mazieres, J., Vioix, H., Pfeiffer, B.M., *et al.* (2023) MET Exon 14 Skipping in NSCLC: A Systematic Literature Review of Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clinical Lung Cancer*, **24**, 483-497.

- <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2023.06.008>
- [18] Recondo, G., Guo, R., Cravero, P., *et al.* (2020) Clinical Characteristics, Genomic Features, and Recurrence Risk of Early-Stage MET Exon 14 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 9042. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9042
- [19] Lamberti, G., Li, Y., Spurr, L., *et al.* (2019) P2.04-32 Comparison of Clinicopathological and Genomic Characteristics between NSCLCs with a PD-L1 Tumor Proportion Score of $\geq 90\%$ vs. $< 1\%$. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, S720-S721. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1537>
- [20] Hellman, A., Zlotorynski, E., Scherer, S.W., *et al.* (2002) A Role for Common Fragile Site Induction in Amplification of Human Oncogenes. *Cancer Cell*, **1**, 89-97. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(02\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(02)00017-X)
- [21] Drilon, A., Cappuzzo, F., Ou, S.I., *et al.* (2017) Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? *Journal of Thoracic Oncology*, **12**, 15-26. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.014>
- [22] Schubart, C., Stöhr, R., Tögel, L., *et al.* (2021) MET Amplification in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)—A Consecutive Evaluation Using Next-Generation Sequencing (NGS) in a Real-World Setting. *Cancers*, **13**, Article 5023. <https://doi.org/10.3390/cancers13195023>
- [23] Peng, L.-X., Jie, G.-L., Li, A.-N., *et al.* (2021) MET Amplification Identified by Next-Generation Sequencing and Its Clinical Relevance for MET Inhibitors. *Experimental Hematology & Oncology*, **10**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00245-y>
- [24] Cappuzzo, F., Jänne, P.A., Skokan, M., *et al.* (2009) MET Increased Gene Copy Number and Primary Resistance to Gefitinib Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Annals of Oncology*, **20**, 298-304. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn635>
- [25] Camidge, D.R., Otterson, G.A., Clark, J.W., *et al.* (2021) Crizotinib in Patients with MET-Amplified NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 1017-1029. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.02.010>
- [26] Wolf, J., Seto, T., Han, J.Y., *et al.* (2020) Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 944-957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>
- [27] Engelman, J.A., Zejnullahu, K., Mitsudomi, T., *et al.* (2007) MET Amplification Leads to Gefitinib Resistance in Lung Cancer by Activating ERBB3 Signaling. *Science*, **316**, 1039-1043. <https://doi.org/10.1126/science.1141478>
- [28] Chmielecki, J., Mok, T., Wu, Y.L., *et al.* (2023) Analysis of Acquired Resistance Mechanisms to Osimertinib in Patients with EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer from the AURA3 Trial. *Nature Communications*, **14**, Article No. 1071. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35962-x>
- [29] Coleman, N., Hong, L., Zhang, J., *et al.* (2021) Beyond Epidermal Growth Factor Receptor: MET Amplification as a General Resistance Driver to Targeted Therapy in Oncogene-Driven Non-Small-Cell Lung Cancer. *ESMO Open*, **6**, Article 100319. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100319>
- [30] Dagogo-Jack, I., Yoda, S., Lennerz, J.K., *et al.* (2020) MET Alterations Are a Recurring and Actionable Resistance Mechanism in ALK-Positive Lung Cancer. *Clinical Cancer Research*, **26**, 2535-2545. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3906>
- [31] Guo, R., Berry, L.D., Aisner, D.L., *et al.* (2019) MET IHC Is a Poor Screen for MET Amplification or MET Exon 14 Mutations in Lung Adenocarcinomas: Data from a Tri-Institutional Cohort of the Lung Cancer Mutation Consortium. *Journal of Thoracic Oncology*, **14**, 1666-1671. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.06.009>
- [32] Liam, C.K., Ahmad, A.R., Hsia, T.C., *et al.* (2023) Randomized Trial of Tepotinib plus Gefitinib versus Chemotherapy in EGFR-Mutant NSCLC with EGFR Inhibitor Resistance Due to MET Amplification: INSIGHT Final Analysis. *Clinical Cancer Research*, **29**, 1879-1886. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-3318>
- [33] Paik, P.K., Drilon, A., Fan, P.D., *et al.* (2015) Response to MET Inhibitors in Patients with Stage IV Lung Adenocarcinomas Harboring MET Mutations Causing Exon 14 Skipping. *Cancer Discovery*, **5**, 842-849. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1467>
- [34] Kim, T.M., Guarneri, V., Jye, V.P., *et al.* (2023) OA21.05 Tepotinib + Osimertinib in EGFR-Mutant NSCLC with MET Amplification Following 1L Osimertinib: INSIGHT 2 Primary Analysis. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, S94. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.106>
- [35] Lu, S., Fang, J., Li, X., *et al.* (2021) Once-Daily Savolitinib in Chinese Patients with Pulmonary Sarcomatoid Carcinomas and Other Non-Small-Cell Lung Cancers Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations: A Multicentre, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **9**, 1154-1164. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00084-9)
- [36] Lu, S., Yu, Y., Guo, Q., *et al.* (2023) OA21.03 a Phase 3b Study of 1L Savolitinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic NSCLC Harboring MET Exon 14 Mutation. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, S92-S93. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.104>

-
- [37] Sequist, L.V., Han, J.-Y., Ahn, M.-J., *et al.* (2020) Osimertinib plus Savolitinib in Patients with EGFR Mutation-Positive, MET-Amplified, Non-Small-Cell Lung Cancer after Progression on EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: Interim Results from a Multicentre, Open-Label, Phase 1b Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 373-386. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30785-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30785-5)
- [38] Leighl, N., Cho, B.C., Hiret, S., *et al.* (2023) OA21.04 Amivantamab in Patients with Advanced NSCLC and MET Exon 14 Skipping Mutation: Results from the CHRYSALIS Study. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, S93-S94. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.105>
- [39] Cho, B.C., Felip, E., Spira, A.I., *et al.* (2023) LBA14 Amivantamab plus Lazertinib vs Osimertinib as First-Line Treatment in Patients with EGFR-Mutated, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Results from MARIPOSA, a Phase III, Global, Randomized, Controlled Trial. *Annals of Oncology*, **34**, S1306. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.062>
- [40] Lee, S.H., Cho, B.C., Spira, A.I., *et al.* (2023) MA13.06 Amivantamab, Lazertinib plus Platinum-Based Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC: Updated Results from CHRYSALIS-2. *Journal of Thoracic Oncology*, **18**, S146-S147. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.208>
- [41] Passaro, A., Cho, B.C., Wang, Y., *et al.* (2023) LBA15 Amivantamab plus Chemotherapy (with or without Lazertinib) vs Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC after Progression on Osimertinib: MARIPOSA-2, a Phase III, Global, Randomized, Controlled Trial. *Annals of Oncology*, **34**, S1307. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.063>