

# 非小细胞肺癌MET基因突变的机制及靶向药物研究进展

韩森 马旭 方健

**【摘要】** 间质-上皮细胞转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 基因是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的一种重要肿瘤驱动基因, 针对MET 14外显子的跳跃突变的靶向治疗药物给患者带来新的希望。目前已经上市或者即将上市的MET抑制剂包括: 克唑替尼、卡博替尼、沃利替尼和Tepotinib等。MET抑制剂的客观缓解率较高, 并且安全性良好。但是, MET抑制剂的耐药不可避免, 因此需要重视对于耐药机制的研究。肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) /MET信号通路抑制剂与其他药物的联合应用, 对于抑制和逆转耐药可能发挥重要作用。

**【关键词】** 肺肿瘤; MET; 靶向治疗; 沃利替尼

## Progress on Mechanism of MET Gene Mutation and Targeted Drugs in Non-small Cell Lung Cancer

Sen HAN, Xu MA, Jian FANG

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Sen HAN and Xu MA contributed equally to this paper.

Corresponding author: Jian FANG, E-mail: fangjian5555@163.com

**【Abstract】** Mesenchymal-epithelial transition factor (MET) gene is an important tumor driver gene of non-small cell lung cancer (NSCLC). Drugs targeting MET 14 exon skipping mutation bring new hope to patients. MET inhibitors that are currently on the market or are about to be marketed include: crizotinib, cabozantinib, savolitinib and tepotinib. The objective response rate of MET inhibitors is high, and the safety is good. However, resistance of MET-tyrosine kinase inhibitor (TKI) is inevitable, so it is necessary to pay attention to the study of drug resistance mechanism. In addition, the combined use of hepatocyte growth factor (HGF)/MET inhibitors and other drugs may play an important role in inhibiting and reversing drug resistance.

**【Key words】** Lung neoplasms; MET; Target therapy; Savolitinib

This paper was supported by the grant from Science Foundation of Peking University Cancer Hospital (No. 2020-27)(to Sen HAN).

在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗中, 针对特定肿瘤驱动基因的靶向药物发挥着极其重要的作用。目前已明确的靶点有表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变、间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 重排和ROS1重排等<sup>[1,2]</sup>。针对这些靶点分别有不同种类的小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)。间质-上

皮细胞转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, MET) 被认为是继EGFR、ALK和ROS1之后在NSCLC中的另一个重要肿瘤驱动基因和治疗靶点, 目前受到越来越多的关注<sup>[3-5]</sup>。MET基因的异常主要包括3种形式: MET 14外显子跳跃突变、MET基因扩增和蛋白过表达。其中, 针对MET 14外显子跳跃突变的靶向药物最具发展和应用前景, 本文中MET基因突变主要指MET 14外显子跳跃突变。目前, 至少有7种针对MET基因突变的TKI已经上市或者正在进行临床试验, 包括克唑替尼、卡博替尼、沃利替尼、Tepotinib、Capmatinib、Glesatinib和Merestinib, 另外有更多的药物在进行临床前研究<sup>[6,7]</sup>。本文将结合MET 14外显子突变的特点, 重点对这些药物的

本文受北京大学肿瘤医院科学研究基金项目 (No.2020自主-27) 资助

韩森与马旭为共同第一作者

作者单位: 100142 北京, 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 (通讯作者: 方健, E-mail: fangjian5555@163.com)

研究情况和临床应用进行综述,并提出未来MET抑制剂的发展方向 and 面临的挑战。

## 1 MET基因突变

**1.1 MET基因和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)/MET信号通路** MET基因位于人类7号染色体(7q21-31),长度约125 kb,同时含有21个外显子<sup>[8]</sup>。由MET基因编码的蛋白为c-MET,也称为肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR),是具有自主磷酸化活性的跨膜受体,属于酪氨酸激酶受体超家族,主要表达于上皮细胞。HGF是目前发现的c-MET的唯一配体,属于纤维蛋白溶酶原家族,主要表达于间质细胞。HGF能够与c-MET的细胞外结构域结合,促使c-MET发生二聚化、酪氨酸磷酸化,激活众多下游信号通路,如PI3K-Akt、Ras-MAPK、STAT和Wnt/ $\beta$ -catenin等,从而发挥促进细胞增殖、细胞生长、细胞迁移、侵袭血管及血管生成等效应。这在正常的组织发育和肿瘤进展中都发挥重要作用,即c-MET正常表达时促进组织的分化与修复,当调节异常时则促进肿瘤的增殖与转移<sup>[9]</sup>。c-MET通路异常激活主要包括MET 14外显子跳跃突变、MET基因扩增和c-MET蛋白过表达3种类型。

**1.2 MET 14外显子跳跃突变** c-MET主要由E3泛素连接酶c-Cbl主导降解。MET 14外显子对应编码141个氨基酸,其所在的近膜结构域是c-MET的关键负性调控区,包含着E3泛素连接酶c-Cbl酪氨酸结合位点(Y1003),参与c-MET蛋白的泛素化和降解。MET 14外显子的基因突变会引起14外显子跳读(exon skipping),使得含有E3泛素连接酶c-Cbl结合位点的近膜结构域缺失,进而导致c-MET蛋白泛素化障碍、c-MET稳定性增加和降解率减低,引起下游信号的持续激活,最终成为肿瘤的驱动基因<sup>[10]</sup>。

在NSCLC中, MET 14外显子跳跃突变的总体发生率大约在3%-6%<sup>[11,12]</sup>。美国癌症基因组研究组通过对230例肺腺癌的mRNA和DNA高通量测序结果进行分析,发现约4%的肺腺癌存在MET 14外显子跳跃突变<sup>[13]</sup>。Awad等<sup>[14]</sup>利用二代测序的方法检测933例NSCLC患者的基因,发现28例(3.0%) NSCLC患者存在MET 14外显子跳跃突变。在肺肉瘤样癌中, MET 14外显子跳跃突变的发生率可能更高,达到约22%<sup>[15]</sup>。在肺鳞癌中, MET 14外显子跳跃突变的发生率较低,约为2%<sup>[16]</sup>。在中国人群中,其突变发生率可能明显低于高加索人群, Liu等<sup>[17]</sup>分析1,296例中

国NSCLC患者的DNA,发现仅有12例(0.9%)患者具有MET 14外显子跳跃突变,这与Zheng等<sup>[18]</sup>研究的结果相似(1.3%, 23/1,770)。既往研究<sup>[19,20]</sup>显示MET 14外显子跳跃突变不与EGFR、ALK等NSCLC的其他驱动基因共存,提示其代表一种独立的肿瘤驱动基因,但是MET 14外显子跳跃突变可以与MET基因扩增和蛋白过表达并存<sup>[21]</sup>。对于MET 14外显子跳跃突变、MET基因扩增和c-MET蛋白过表达三者之间是否存在必然联系,不同的研究有着不同的结果,目前尚无大规模的研究证据支持。

## 2 作用于MET基因突变的药物机制

基于HGF/c-Met信号通路异常激活, Met基因突变成为NSCLC中重要的治疗靶点。根据HGF/c-Met信号通路中作用位点的不同,可将靶向治疗药物分为三大类:抗HGF单克隆抗体、抗c-Met单克隆抗体和小分子TKI。前两者分别在细胞外与HGF和c-Met结合,从而阻止HGF与c-Met的结合及受体磷酸化,阻止信号传导;小分子TKI作用于膜内催化域从而阻止蛋白磷酸化,阻断信号传导。目前研究最多的也最具有治疗潜力的是小分子TKI,因此本文重点关注此类靶向药物。

根据作用机制,针对MET基因突变的TKI(MET-TKI)可分为3种类型(I型、II型和III型)<sup>[22]</sup>。I型TKI是ATP竞争性的,与MET主链中的氨基酸残基形成氢键,其中又分为Ia型和Ib型,区别在于Ib型TKI可以结合的位点较少,不包括甘氨酸残基的G1163位点(类似于ALK的G1202和ROS1的G2032位点),因此特异性较高。临床常用的药物克唑替尼属于Ia型MET-TKI, Tepotinib和沃利替尼属于Ib型MET-TKI。II型MET-TKI一般为多靶点TKI,不仅占据ATP结合位点,还能通过管家基因突变进入非活性DFG-out构象形成的疏水口袋,对产生二次突变的MET仍具有抑制作用,或许可以逆转由Y1230等突变引起的I型MET-TKI耐药<sup>[6]</sup>。卡博替尼属于II型MET-TKI。III型MET-TKI作用于与ATP结合位点完全不同的变构位点,目前尚没有药物进入临床研究阶段。

## 3 作用于MET基因突变的靶向药物

下面将分别介绍目前已经上市、即将上市和正在进行临床试验的几种MET-TKI(表1)。

**3.1 克唑替尼** 克唑替尼(Crizotinib)是多靶点药物,其作用于ALK、ROS1、MET等<sup>[23]</sup>。目前其获批的适应证是

表1 作用于MET 14外显子跳跃突变的靶向药物

Tab 1 TKIs targeting MET gene mutation

Drugs	Targets	Types of TKI	Current status	Clinical trial number	Affiliated company
Crizotinib	MET, ALK, ROS-1	Ia	On the market	NCT0058519 NCT02465060 NCT02499614 NCT02664935	Pfizer
Cabozantinib	MET, VEGFR2, RET, KIT, AXL	II	On the market	NCT01639508	Elevis
Savolitinib	MET	Ib	In the process of marketing	NCT02897479	Hutchison MediPharma
Tepotinib	MET	Ib	On the market	NCT02864992/2015-005 696-24	Merck
Capmatinib	MET	Ib	In the process of marketing	NCT02750215 NCT01324479	Novartis
Glesatinib	MET, VEGFR, RON, TIE-2	II	Clinical trials in progress	NCT02544633	Mirati Therapeutics
Merestinib	MET, TIE-1, AXL, ROS1, DDR1/2, FLT3, MERK, RON, MKNK1/2	II	Clinical trials in progress	NCT02920996	Eli Lilly

EGFR: epidermal growth factor receptor; ALK: anaplastic lymphoma kinase; TKI: tyrosine kinase inhibitor; VEGFR2: vascular endothelial growth factor receptor 2.

ALK和ROS-1基因重排的NSCLC。克唑替尼作为Ia型MET-TKI能够抑制c-MET的自身磷酸化，从而抑制下游信号通路、抑制细胞增殖和促进凋亡<sup>[24]</sup>。2020年最新版美国国家癌症综合网（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）指南（Version 3.2020）推荐克唑替尼可以用于MET基因扩增和MET 14外显子突变的晚期NSCLC患者，这是目前NCCN指南中推荐的唯一一个MET-TKI。这一推荐是基于临床试验的结果，例如在PROFILE-1001研究中招募了21例初治或者化疗后耐药的MET 14外显子突变的NSCLC患者，其中18例在初步报告时可评估疗效，在中位随访时间相对较短的5.3个月内，客观缓解率（objective response rate, ORR）达到44%<sup>[25]</sup>。最新发表在Nature Medicine上的报道对PROFILE-1001进行了扩展，在69例MET外显子14突变的晚期NSCLC患者中评估克唑替尼的抗肿瘤活性和安全性。在65例可评估反应的患者中，ORR为32%（95%CI: 21%-45%）<sup>[26]</sup>。因此，克唑替尼有望在不久的将来也获得治疗MET基因突变的适应证。克唑替尼的常见不良反应包括视觉异常、消化道反应、肝功能异常、QT间期延长和心动过缓等。

**3.2 卡博替尼** 卡博替尼（Cabozantinib）是II型口服MET-TKI，具有多靶点作用，包括MET、VEGFR2、KIT、RET和AXL。虽然卡博替尼已经上市，但其适应证是甲状腺髓样癌。初步研究结果<sup>[27]</sup>显示卡博替尼对NSCLC可能也

有一定疗效。例如Paik等<sup>[28]</sup>报道1例晚期NSCLC患者同时存在MET 14外显子突变和MET扩增，应用卡博替尼治疗后肿瘤完全缓解。目前针对MET基因突变的II期临床试验正在进行中。卡博替尼的不良反应主要包括腹泻、恶心呕吐等消化道反应，转氨酶升高，手足综合征，心脏毒性和高血压等。

**3.3 沃利替尼** 沃利替尼（Savolitinib, Volitinib）是Ib型口服MET-TKI，由我国和记黄埔公司和阿斯利康公司合作研发。临床前研究显示沃利替尼可抑制c-MET磷酸化和下游信号传导，对于多种异种移植模型具有抗肿瘤活性，也包括EGFR和KRAS野生型的NSCLC。目前该药物已完成“评价沃利替尼治疗MET外显子14突变的局部晚期或转移性肺肉瘤样癌和其他NSCLC患者的有效性、安全性和耐受性的多中心、开放II期的临床研究”入组。中期结果显示ORR高达51.6%（16/31），与治疗相关的不良反应大部分为1级-2级，包括：恶心、呕吐、外周组织水肿和肝功能异常<sup>[29]</sup>。目前沃利替尼正在进行中国食品药品监督管理局的上市申请。因此，沃利替尼可能成为在中国获批的第一款针对MET基因突变的靶向药物。

**3.4 Tepotinib** Tepotinib是Ib型口服MET-TKI，2020年3月在日本获批上市，用于治疗不可切除、MET 14外显子跳跃突变的晚期或复发性NSCLC患者。这是全球首个针对c-Met单一靶点的靶向药。其实在临床前的研究中，



Tepotinib在多种肿瘤模型中都观察到抗肿瘤活性,无论MET激活是否依赖于HGF<sup>[30]</sup>。Tepotinib的I期临床试验是在包括肺癌在内的实体肿瘤中进行的,着重评价具有MET扩增或者高表达患者的有效性和安全性<sup>[31]</sup>。而Tepotinib的获批是基于一项单臂、II期VISION研究结果。该研究共纳入99例MET外显子14跳跃突变的NSCLC患者,接受Tepotinib治疗后的ORR达到42.4%,并且Tepotinib耐受性良好,最常见的治疗相关不良事件为周围水肿(53.8%)、恶心(23.8%)和腹泻(20.8%)<sup>[32]</sup>。

**3.5 Capmatinib** Capmatinib是Ib型口服MET-TKI。Capmatinib的II期临床试验(GEOMETRY mono-1)是评估用于治疗携带MET外显子14跳跃突变的转移性NSCLC,包括初治患者和先前接受过治疗的患者,目前入组已结束。共97例患者入组,在初治患者中总ORR为67.9%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为96.4%,中位无进展生存期为9.69个月。在经治患者中ORR为40.6%,DCR为78.3%,中位无进展生存期为5.42个月。受试者中约有一半的脑转移患者对Capmatinib应答(54%, 7/13)<sup>[33,34]</sup>。最常见的治疗相关不良事件包括周围性水肿、恶心、肌酐升高和呕吐等。该药也已进入药品审批程序,期望在不久的将来上市。

**3.6 Glesatinib** Glesatinib是II型口服MET-TKI,作用靶点包括MET、VEGFR、RON和TIE-2。I期临床试验<sup>[35]</sup>显示其具有较好的安全性和一定的有效性。II期临床试验正在进行中,入组MET扩增和MET 14外显子跳跃突变的晚期NSCLC患者。

**3.7 Merestinib** Merestinib是II型口服MET-TKI,作用靶点包括MET、TIE-1、AXL、ROS1、DDR1/2、FLT3、MERTK、RON和MKNK1/2。临床前期研究<sup>[36]</sup>显示具有较好的抗肿瘤治疗活性。II期临床试验正在进行中,入组MET 14外显子跳跃突变的晚期NSCLC患者。

#### 4 作用于HGF/MET信号通路的其他药物

除了针对MET 14外显子突变,还有一些药物作用于HGF/MET信号通路的其他靶点。例如:抗HGF单克隆抗体(Rilotumumab, Ficlatuzumab)、抗c-Met单克隆抗体(Onartuzumab, HLX55, SHR-A1403)。这些药物都在进行临床研究中,目前尚无一种成熟药物上市。这些药物的研究多用于与MET-TKI联合,从而抑制或者逆转MET-TKI的耐药现象。另外, MET-TKI也可以与其他靶向药联合,主要作用也是抑制或者逆转耐药。例如最新发表在

*The Lancet Oncology*杂志上的研究<sup>[37]</sup>显示,携带EGFR突变的晚期NSCLC患者,在接受EGFR-TKI治疗后出现耐药并伴有MET基因扩增时,联合应用沃利替尼和奥希替尼具有较好的疗效。因此这种联合治疗模式可能成为未来发展的方向<sup>[38]</sup>。

#### 5 小结

MET基因是NSCLC的一种重要肿瘤驱动基因,与EGFR、ALK和ROS-1等存在互斥现象<sup>[13]</sup>。MET-TKI是治疗NSCLC患者中具有MET基因突变人群的有效药物。从已上市药物Tepotinib和即将上市的药物沃利替尼、Capmatinib的临床试验结果看,针对MET 14外显子的跳跃突变的单药有效率较高,ORR均达到40%以上,并且安全性较好,必将成为未来的治疗希望。但是MET-TKI的耐药不可避免,因此下一步需要加强对于MET-TKI耐药机制的研究。另外, HGF/MET信号通路的抑制剂与其他药物联合应用也可能具有治疗潜力,对于抑制和逆转耐药发挥重要作用。总之,在肺癌的精准治疗时代,分子检测和靶向药物必将为MET基因突变的NSCLC患者带来更好的疗效和长期生存机会。

#### 参考文献

- 1 Sabari JK, Santini F, Bergagnini I, et al. Changing the therapeutic landscape in non-small cell lung cancers: the evolution of comprehensive molecular profiling improves access to therapy. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(4): 24. doi: 10.1007/s11912-017-0587-4
- 2 Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA, et al. Scientific advances in lung cancer 2015. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(5): 613-638. doi: 10.1016/j.jtho.2016.03.012
- 3 Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8): 1089-1096. doi: 10.1200/jco.2012.43.9422
- 4 Kong-Beltran M, Seshagiri S, Zha J, et al. Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer. *Cancer Res*, 2006, 66(1): 283-289. doi: 10.1158/0008-5472.can-05-2749
- 5 Yin LM, Lu Y. MET exon 14 skipping mutations in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2018, 21(7): 64-70. [尹利梅, 卢铀. MET 14外显子跳跃突变在非小细胞肺癌中的研究进展. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(7): 64-70.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2018.07.09
- 6 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. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.011
- 7 Van Der Steen N, Giovannetti E, Pauwels P, et al. cMET exon 14 skipping: From the structure to the clinic. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1423-1432.

- doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.005
- 8 Organ SL, Tsao MS. An overview of the c-MET signaling pathway. *Ther Adv Med Oncol*, 2011, 3(1 Suppl): S7-S19. doi: 10.1177/1758834011422556
- 9 Moosavi F, Giovannetti E, Saso L, *et al*. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(8): 533-566. doi: 10.1080/10408363.2019.1653821
- 10 Awad MM. Impaired c-Met receptor degradation mediated by *MET* exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 879-881. doi: 10.1200/jco.2015.64.2777
- 11 Gow CH, Hsieh MS, Wu SG, *et al*. A comprehensive analysis of clinical outcomes in lung cancer patients harboring a *MET* exon 14 skipping mutation compared to other driver mutations in an East Asian population. *Lung Cancer*, 2017, 103: 82-89. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.12.001
- 12 Heist RS, Shim HS, Gingipally S, *et al*. *MET* exon 14 skipping in non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2016, 21(4): 481-486. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0510
- 13 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*, 2014, 511(7511): 543-550. doi: 10.1038/nature13385
- 14 Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, *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 Clin Oncol*, 2016, 34(7): 721-730. doi: 10.1200/jco.2015.63.4600
- 15 Liu X, Jia Y, Stoopler MB, *et al*. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable *MET* gene mutations. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8): 794-802. doi: 10.1200/jco.2015.62.0674
- 16 Schrock AB, Frampton GM, Suh J, *et al*. Characterization of 298 patients with lung cancer harboring *MET* exon 14 skipping alterations. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1493-1502. doi: 10.1016/j.jtho.2016.06.004
- 17 Liu SY, Gou LY, Li AN, *et al*. The unique characteristics of *MET* exon 14 mutation in Chinese patients with NSCLC. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(9): 1503-1510. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.016
- 18 Zheng D, Wang R, Ye T, *et al*. *MET* exon 14 skipping defines a unique molecular class of non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41691-41702. doi: 10.18632/oncotarget.9541
- 19 Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, *et al*. Exon 14 deleted *MET* receptor as a new biomarker and target in cancers. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(5). doi: 10.1093/jnci/djw262
- 20 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): 850-859. doi: 10.1158/2159-8290.cd-15-0285
- 21 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): 3048-3056. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2061
- 22 Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, *et al*. Targeting *MET* in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 89-103. doi: 10.1038/nrc3205
- 23 Cui JJ, Tran-Dubé M, Shen H, *et al*. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem*, 2011, 54(18): 6342-6363. doi: 10.1021/jm2007613
- 24 Tanizaki J, Okamoto I, Okamoto K, *et al*. *MET* tyrosine kinase inhibitor crizotinib (PF-02341066) shows differential antitumor effects in non-small cell lung cancer according to *MET* alterations. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(10): 1624-1631. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822591e9
- 25 Drilon AE, Camidge DR, Ou S-HI, *et al*. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced *MET* exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2016, 34(15\_suppl): 108. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.108
- 26 Drilon A, Clark JW, Weiss J, *et al*. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a *MET* exon 14 alteration. *Nat Med*, 2020, 26(1): 47-51. doi: 10.1038/s41591-019-0716-8
- 27 Hellerstedt BA, Vogelzang NJ, Kluger HM, *et al*. Results of a phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of cabozantinib in patients with non-small-cell lung carcinoma. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(2): 74-81. e71. doi: 10.1016/j.clcc.2018.10.006
- 28 Paik PK, Drilon A, Fan PD, *et al*. Response to *MET* inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring *MET* mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov*, 2015, 5(8): 842-849. doi: 10.1158/2159-8290.cd-14-1467
- 29 Lu S, Fang J, Cao L, *et al*. Abstract CT031: Preliminary efficacy and safety results of savolitinib treating patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring *MET* exon 14 skipping mutations. *Cancer Res*, 2019, 79(13 Supplement): CT031. doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT031
- 30 Bladt F, Faden B, Friese-Hamim M, *et al*. EMD 1214063 and EMD 1204831 constitute a new class of potent and highly selective c-Met inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(11): 2941-2951. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-12-3247
- 31 Falchook G, Amin H, Fu S, *et al*. Efficacy, safety, biomarkers, and phase II dose modeling in a phase I trial of the oral selective c-Met inhibitor tepotinib (MSC2156119J). *J Clin Oncol*, 2015, 33(15\_suppl): 2591. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.2591
- 32 Paik PK, Veillon R, Cortot AB, *et al*. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with *MET* ex14 mutations. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl): 9005. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.9005
- 33 Vansteenkiste JF, Van De Kerkhove C, Wauters E, *et al*. Capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(8): 659-671. doi: 10.1080/14737140.2019.1643239
- 34 Heist R, Seto T, Han JY, *et al*. Cmet-22. capmatinib (INC280) in *met*Δex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy

- data from the phase 2 geometry mono-1 study. *Neuro-Oncology*, 2019, 21(Supplement\_6): vi56. doi: 10.1093/neuonc/noz175.223
- 35 Kollmannsberger C, Sharma S, Shapiro G, *et al.* Phase I study of receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, MGCD265, in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15\_suppl): 2589. doi: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.2589
- 36 Kawada I, Hasina R, Arif Q, *et al.* Dramatic antitumor effects of the dual MET/RON small-molecule inhibitor LY2801653 in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 884-895. doi: 10.1158/0008-5472.can-12-3583
- 37 Sequist LV, Han JY, Ahn MJ, *et al.* 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. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 373-386. doi: 10.1016/s1470-2045(19)30785-5
- 38 Miranda O, Farooqui M, Siegfried JM. Status of agents targeting the HGF/c-Met axis in lung cancer. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 280. doi: 10.3390/cancers10090280

(收稿: 2020-04-16 修回: 2020-05-26 接受: 2020-05-29)

(本文编辑 丁燕)



Cite this article as: Han S, Ma X, Fang J. Progress on mechanism of *MET* gene mutation and targeted drugs in non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2020, 23(7): 609-614. [韩森, 马旭, 方健. 非小细胞肺癌*MET*基因突变的机制及靶向药物研究进展. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(7): 609-614.] doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.102.32