



扫码阅读电子版

MET 扩增与非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的相关性

刘东¹ 王玉波²

¹陆军军医大学基础医学院五大队, 重庆 400038; ²陆军军医大学大坪医院呼吸内科, 重庆 400042

通信作者: 王玉波, Email:wangyubo_110@163.com

【摘要】 MET 是一个常见于肺癌患者的原癌基因。MET 扩增与非小细胞肺癌患者的不良预后有关, 其参与了肺癌细胞的增殖、存活、凋亡、侵袭、迁移和血管生成。研究证实 MET 扩增是一代及三代表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的重要耐药机制, 患者使用克唑替尼达到克服 MET 扩增所致 EGFR-TKI 耐药的效果。

【关键词】 MET 扩增; 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂; 耐药; 癌, 非小细胞肺

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.09.011

Correlation between MET amplification and EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer

Liu Dong¹, Wang Yubo²

¹Battalion Five of Basic Medical Sciences, Army Medical University, Chongqing 400038, China; ²Department of Respiratory Medicine, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Wang Yubo, Email:wangyubo_110@163.com

【Abstract】 MET is a proto oncogene commonly seen in lung cancer patients. MET amplification is associated with poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. It is involved in the proliferation, survival, apoptosis, invasion, migration and angiogenesis of lung cancer cells. Studies have confirmed that MET amplification is related to the resistance of the first generation and the three generation of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). Patients were treated with Crizotinib to overcome the effect of MET amplification on EGFR-TKI resistance.

【Key words】 MET amplification; Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor; Resistance; Carcinoma, non-small-cell lung

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.09.011

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤之一。在我国, 肺癌每年的新增病例为 70.5 万, 死亡病例为 56.9 万, 是恶性肿瘤发病率和病死率之首^[1]。近年来, 随着分子生物学的发展, 表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的治疗中的应用得到迅速发展, 然而耐药限制了其临床应用。多项研究发现 EGFR-TKI 耐药的患者中检测到 MET 扩增。本文对 MET 扩增与 NSCLC 患者 EGFR-TKI 耐药的相关性进行综述。

1 MET 扩增概述

MET 是一个原癌基因, 位于人类 7 号染色体长臂 (7q21-31), 长度约 125 kb, 同时含有 21 个外显子^[2], 其蛋白产物是酪氨酸激酶受体, 它包含了以下结构区: Sema

区、4 个 IPT 区、PSI 区、JM 区、TK 区和 TM 区。Sema 区为配体结合区, JM 区则包含多个酪氨酸磷酸化位点并具有启动酪氨酸激酶活性的作用。MET 的配体是肝细胞生长因子 (human hepatocyte growth factor, HGF), 也被称为离散因子, 属于纤维蛋白溶酶原家族, 由 N 末端、Kringle 域、C 末端组成。成熟的 HGF 是由蛋白水解酶作用于前体产生的 α 链和 β 链经二硫键链接而成的异二聚体, 具有活化 MET 的功能^[3]。生理状态下 HGF/MET 信号通路在胚胎和成人机体内都有表达, 在胚胎发育过程中, HGF/MET 信号通路在促进有丝分裂、诱导形态生成等过程中扮演重要角色; 在成人体内, 该信号途径则在组织损伤后的修复和再生中发挥作用。MET 扩增即 MET 拷贝数扩增, 包括整条染色体重复和局部基因的重复^[4]。通常使用荧光原位杂交技术、二代测序检测 MET 拷贝数扩增^[5]。

2 MET 扩增与 NSCLC 的关系

在 1%~20% 的 NSCLC 患者中测到 MET 扩增, 其与不良预后有关。Okuda 等^[6]分析了 213 例 NSCLC 患者的病理切片, 发现 MET 拷贝数增加是 NSCLC 患者术后预后差的相关因素。而 Cappuzzo 等^[7]研究表明 MET 扩增的 NSCLC 患者预后可能与其平均基因拷贝数相关。在 NSCLC 中 MET 与其配体 HGF 结合后, 胞质中的酪氨酸残基发生自身磷酸化, 激活了酪氨酸激酶及其它效应蛋白, 从而激活了细胞内多种信号通路, 如 PI3K-Akt、Ras-MAPK 及 STAT3 通路等^[8-9], 也对 NSCLC 细胞的增殖、存活、凋亡、侵袭、迁移和血管生成产生影响^[10]。

3 MET 扩增与 EGFR-TKI 耐药的关系

近年来, 研究发现 HGF/MET 除了在 NSCLC 的发生和发展中起着重要的作用外^[11], 也是 EGFR-TKI 获得性耐药的一个重要机制^[12]。

3.1 MET 扩增与一代 EGFR-TKI 耐药关系 一代 EGFR-TKI 在临床已获得广泛应用, 如厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼。但令人遗憾的是, 大部分患者使用一代 EGFR-TKI 8~16 月后出现耐药^[13]。在吉非替尼或厄洛替尼耐药的肺癌患者中, 21% 的患者检测出 MET 扩增^[14]。Benedettini 等^[15]通过建立的吉非替尼耐药细胞系的 MET 活化模型, 发现当细胞存在大量 MET 活化时, EGFR-TKI 对肺癌细胞的作用明显减弱, 即便是敏感突变的细胞也同样受限, 提示 MET 活化与 EGFR-TKI 的原发性耐药关系密切。Engelman^[12]等建立了对吉非替尼产生获得性耐药的肺癌细胞株, 通过对其干预, 发现这一耐药归因于 MET 扩增。他们认为 MET 扩增导致的吉非替尼耐药是通过以 ErbB3 介导的 PI3K 通路持续激活, 从而绕过了受抑制的 EGFR 靶点而产生。也有多项研究^[12, 16-18]表明, HGF/MET 信号通路是 EGFR-TKI 获得性耐药的一个重要机制, HGF/MET 信号通路可激活 PI3K-Akt、Ras-MAPK 及 STAT3。

3.2 MET 扩增与三代 EGFR-TKI 耐药关系 第三代 EGFR-TKI 是新一代不可逆性、选择性酪氨酸激酶抑制剂, 对表皮生长因子受体敏感突变和 T790M 耐药突变均有更好的作用, 可克服包括厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼等因 T790M 引起的获得性耐药^[19-20]。目前主要的代表药物为奥希替尼 (osimertinib, AZD9291)。二线奥希替尼患者的中位无进展生存期为 10.1 个月, 明显优于化疗组患者 (4.4 个月), 降低了 70% 的疾病进展风险。一线使用奥希替尼的 NSCLC 患者的无进展生存期为 18.9 个月, 也明显优于一代 EGFR-TKI (10.2 个月), 降低了 54% 的进展或死亡风险。研究报道服用奥希替尼的耐药机制主要与表皮生长因子受体 C797S 突变有关^[21]。但有研究报道奥希替尼耐药患者也检测到 MET 扩增, 认为 MET 扩增是另一种可能导致奥希替尼耐药的机制^[22-24]。

研究证明在细胞系水平, MET 扩增可导致表皮生长因子受体 T790M 细胞 (HCC827GR) ERK 和 AKT 持续磷酸化, 进而降低三代 EGFR-TKI 的敏感性^[25]。但克唑替尼联

合奥希替尼或 CO-1686 后, 能明显减 ERK 和 AKT 的活化。一项收集了 13 例奥希替尼耐药的 NSCLC 患者治疗前和耐药后的血浆或组织进行 NGS 检测的研究发现, 4 例 (30.8%) 患者在奥希替尼耐药后检测到 MET 扩增; 且 MET 扩增组患者的无进展生存期短于无 MET 扩增组患者 (3.5 个月比 9.9 个月, $P = 0.117$), 提示出现 MET 扩增患者的预后更差^[5]。2017 年美国临床肿瘤学会也在报告指出, 23 例奥希替尼的耐药患者中 7 例 (30.4%) 检测出 MET 扩增^[5]。MET 扩增也被认为是第三代 EGFR-TKI 的又一重要耐药机制^[26]。但目前尚缺少 MET 扩增与奥希替尼耐药的大样本的队列研究。

4 MET 抑制剂与克服 EGFR-TKI 的关系

克唑替尼最早是针对 MET 开发的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 其机制是通过抑制 MET 激酶与 ATP 的结合及结合之后的自身磷酸化而发挥作用, 之后发现克唑替尼是 MET/ROS/ALK 的多靶点酪氨酸激酶抑制剂。2011 年美国食品药品监督管理局批准克唑替尼用于治疗存在 EML4-ALK 融合基因的晚期 NSCLC 患者, 但它在 MET 阳性的晚期 NSCLC 中的作用依然处于探索阶段。2014 年美国临床肿瘤学会也报道了一项关于克唑替尼的部分 I 期研究 (NCT00585195), 旨在研究 MET 扩增的晚期 NSCLC 患者服用克唑替尼的疗效和安全性, 共入组了 16 例患者, 入组患者按 MET/GEP7 (7 号染色体着丝粒) 比例分为 3 组: >1.8 且 <2.2 (低度, $n = 1$), ≥ 2.2 且 ≤ 5 (中度, $n = 6$) 和 > 5 (高度, $n = 6$); 所有患者均服用克唑替尼 250 mg 2 次/d; 结果显示, 克唑替尼对低、中、高度 MET 扩增患者的有效率为 0、17% 和 67%。

Gou 等^[26]发现, MET 扩增所致吉非替尼或厄洛替尼获得性耐药的 NSCLC 患者, 在联合使用克唑替尼治疗后, 缓解率为 45.5%, 疾病控制率为 54.5%。Wang 等^[5]报道了 2 例奥希替尼耐药的肺癌患者, 根据 EGFR 有无 T790M 突变的不同选择了一代或三代 EGFR-TKI 联合克唑替尼, 影像学复查提示 2 例患者疗效均达到部分缓解, 且 1 例患者的脑转移病变基本消失。克唑替尼是克服 MET 扩增获得性耐药的良好选择。目前新型 MET 抑制剂在研发过程中, Katayama 等^[27]在建立的吉非替尼耐药细胞系 HCC827-GR 中检测到 MET 扩增, 而利用 PHA-665752 阻断 MET 信号通路达到了恢复耐药细胞对吉非替尼的敏感性。因此, 克唑替尼对 MET 扩增所致的 EGFR-TKI 耐药具有一定作用, 但尚缺乏较大样本量的临床研究结果支持, 所以需要更多的临床研究验证。

EGFR-TKI 在晚期 NSCLC 治疗中发挥了良好的疗效和较少的不良反应, 但耐药已成为亟待解决的问题^[28]。MET 扩增已证实与第一代及第三代 EGFR-TKI 的耐药密切相关。而针对耐药后的治疗, 与之相应的 MET 抑制剂及多种药物联合也逐渐应用于临床。MET 抑制剂在 MET 通路异常激活的患者中初显成效, 目前临床主要使用的药物是克唑替尼, 但尚缺乏大样本的临床研究证实其实效。但在克唑替尼耐药之后, 目前的研究极其有限, 期待未来

疗效更好、更安全的新型 MET 抑制剂的问世。如何应对不可避免的耐药现象, 需要更多的基础及临床研究给学者提供启发, 也期待更多的分子靶向药物的个体化精准治疗给患者带来更好的疗效和更长的生存期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(1): 1-8. DOI: 10. 11735/j. issn. 1004-0242. 2016. 01. A001.
- [2] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2167-2177. DOI: 10. 1056/NEJMoa1408440.
- [3] Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, et al. Targeting MET in cancer: rationale and progress[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(2): 89-103. DOI: 10. 1038/nrc3205.
- [4] Kawakami H, Okamoto I, Okamoto W, et al. Targeting MET amplification as a new oncogenic driver[J]. Cancers (Basel), 2014, 6(3): 1540-1552. DOI: 10. 3390/cancers6031540.
- [5] Wang Y, Li L, Han R, et al. Clinical analysis by next-generation sequencing for NSCLC patients with MET amplification resistance to osimertinib[J]. Lung Cancer, 2018, 118: 105-110. DOI: 10. 1016/j. lungcan. 2018. 02. 007.
- [6] Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, et al. Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer[J]. Cancer Sci, 2008, 99(11): 2280-2285. DOI: 10. 1111/j. 1349-7006. 2008. 00916. x.
- [7] Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(10): 1667-1674. DOI: 10. 1200/JCO. 2008. 19. 1635.
- [8] Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(9): 2310-2318. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-12-2791.
- [9] Trovato M, Torre ML, Ragonese M, et al. HGF/c-met system targeting PI3K/AKT and STAT3/phosphorylated-STAT3 pathways in pituitary adenomas: an immunohistochemical characterization in view of targeted therapies[J]. Endocrine, 2013, 44(3): 735-743. DOI: 10. 1007/s12020-013-9950-x.
- [10] Favoni RE, Alama A. Preclinical strategies targeted at non-small-cell lung cancer signalling pathways with striking translational fallout[J]. Drug Discov Today, 2013, 18(1-2): 11-24. DOI: 10. 1016/j. drudis. 2012. 07. 011.
- [11] Tsuta K, Kozu Y, Mimae T, et al. c-MET/phospho-MET protein expression and MET gene copy number in non-small cell lung carcinomas[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(2): 331-339. DOI: 10. 1097/JTO. 0b013e318241655f.
- [12] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling[J]. Science, 2007, 316(5827): 1039-1043. DOI: 10. 1126/science. 1141478.
- [13] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128. DOI: 10. 1016/S1470-2045(09)70364-X.
- [14] Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(52): 20932-20937. DOI: 10. 1073/pnas. 0710370104.
- [15] Benedettini E, Sholl LM, Peyton M, et al. Met activation in non-small cell lung cancer is associated with de novo resistance to EGFR inhibitors and the development of brain metastasis[J]. Am J Pathol, 2010, 177(1): 415-423. DOI: 10. 2353/ajpath. 2010. 090863.
- [16] Cappuzzo F, Janne PA, Skokan M, et al. MET increased gene copy number and primary resistance to gefitinib therapy in non-small-cell lung cancer patients[J]. Ann Oncol, 2009, 20(2): 298-304. DOI: 10. 1093/annonc/mdn635.
- [17] Appleman LJ. MET signaling pathway: a rational target for cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(36): 4837-4838. DOI: 10. 1200/JCO. 2011. 37. 7929.
- [18] Blumenschein GR Jr, Mills GB, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the hepatocyte growth factor-cMET axis in cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(26): 3287-3296. DOI: 10. 1200/JCO. 2011. 40. 3774.
- [19] Remon J, Caramella C, Jovelet C, et al. Osimertinib benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumor DNA[J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 784-790. DOI: 10. 1093/annonc/mdx017.
- [20] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640. DOI: 10. 1056/NEJMoa1612674.
- [21] Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small-cell lung cancer harboring EGFR T790M[J]. Nat Med, 2015, 21(6): 560-562. DOI: 10. 1038/nm. 3854.
- [22] Planchard D, Loriot Y, André F, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients[J]. Ann Oncol, 2015, 26(10): 2073-2078. DOI: 10. 1093/annonc/mdv319.
- [23] Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, et al. Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(1): 15-26. DOI: 10. 1016/j. jtho. 2016. 10. 014.
- [24] Ortiz-Cuaran S, Scheffler M, Plenker D, et al. Heterogeneous mechanisms of primary and acquired resistance to third-generation EGFR inhibitors[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(19): 4837-4847. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-15-1915.
- [25] Chabon JJ, Simmons AD, Lovejoy AF, et al. Corrigendum: Circulating tumour DNA profiling reveals heterogeneity of EGFR inhibitor resistance mechanisms in lung cancer patients[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13513. DOI: 10. 1038/ncomms13513.
- [26] Gou L, Wu YL, Yang J, et al. Targeting c-Met overexpression for overcoming acquired resistance to EGFR TKIs in NSCLC[J]. J Oncol, 2015, 33(15s): 8091.
- [27] Katayama R, Aoyama A, Yamori T, et al. Cytotoxic activity of tivantinib (ARQ 197) is not due solely to c-MET inhibition[J]. Cancer Res, 2013, 73(10): 3087-3096. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-12-3256.
- [28] 王莉洁, 梁志欣, 喻航, 等. 肺癌的驱动基因与靶向治疗研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(4): 297-301. DOI: 10. 3760/cma.j. issn. 1673-436X. 2017. 04. 012.