

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/therapy-gaps-identifying-new-targets-management-nsclc/13102/>

Released: 11/30/2021

Valid until: 11/30/2022

Time needed to complete: 15 分钟

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

---

治疗差距：识别 NSCLC 管理中的新目标

#### 第一章

Paik 医生：

MET 信号的失调在众多肿瘤类型的致癌过程中已得到了广泛描述。值得注意的是，所有 3 种类型的 MET 失调都在非小细胞肺型癌或 NSCLC 中出现过，因此 MET 基因畸变为开发新的治疗药物提供了极好的观点。

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Paul Paik 医生。今天，我将与 Viola Zhu 医生讨论 c-MET 基因畸变及其在 NSCLC 管理中的相关性，特别是对于那些有 MET 14 号外显子跳变的患者。在这第一章中，我们将讨论 NSCLC 中的 MET 原癌基因。

Zhu 医生，欢迎您参加本节目。

Zhu 医生：

感谢你们今天邀请我来到这里。

Paik 医生：

Zhu 医生，MET 原癌基因已牵涉到了许多癌症，包括 NSCLC。您能否为我们描述一下 NSCLC 中出现的各种类型的 MET 基因失调？其鉴定是如何影响对预后很差的 NSCLC 患者的治疗方法的？

Zhu 医生：

可以。MET，也就是 M-E-T，是一种原癌基因，可以编码一个受体酪氨酸激酶，其配体被称为 HGF，即肝细胞生长因子。MET 与其配体结合后，通过 RAS、RAF 和 PI3K 途径诱导下游信号传导。异常的 MET 信号传导可通过增加细胞增殖、生存、入侵和转移来促进肿瘤生长。现在，在非小细胞型肺癌中，异常的 MET 信号传导可通过多种机制发生，包括 MET 或 HGF 蛋白过度表达、MET 基因扩增、MET 基因突变，如 14 号外显子跳变，或 MET 基因融合/重新排列。特别应该注意的是，MET 14 号外显子跳变是主要的致癌驱动因素，可发生在大约 3% 至 4% 的非小细胞型肺癌患者身上。现在，这些突变可以在组织或液体活检样本中被检测出来。

说到 MET 14 号外显子跳变，这些基因组改变在空间上破坏了 MET 14 号外显子侧面的受体或供体部位的不同剪接点。因此，结果是 MET 的并膜结构域被删除，这可能导致 MET 泛素化受损、MET 周转率下降、信号传递增加。

Paik 医生：

在我们结束之前，Zhu 医生，您能为我们总结一下本章的关键收获吗？

Zhu 医生：

是的，当然。我想说的是，本章的启示是，MET 失调是一个非常重要的分子改变，特别是在非小细胞肺癌中看到的。我们的确需要测试每个患者，寻找 MET 失调，特别是 14 号外显子跳变，以使用有效的治疗药物治疗患者。

Paik 医生：

在第 2 章中，我们将讨论最近批准的和新出现的对携带 MET 基因畸变的 NSCLC 的治疗方法。请继续关注。

#### 第 2 章

Paik 医生：

欢迎。在第一章中，我们介绍了 NSCLC 中的 MET 原癌基因。在第 2 章中，我们将探讨最近批准的和新出现的针对携带 MET 基因畸

变的 NSCLC 患者的疗法。我是 Paul Paik 医生。

Zhu 医生：

我是 Viola Zhu。

Paik 医生：

Zhu 医生，让我们仔细看看最近批准的和新出现的疗法，这些疗法可能会改善携带 MET 基因畸变的 NSCLC 患者的治疗效果。

Zhu 医生：

当然。在我谈及针对非小细胞肺癌 MET 14 号外显子跳变的 2 种有效的 TKI [酪氨酸激酶抑制剂] 之前，我只想简单地提一下尝试阻断 MET 失调的各种治疗方法。其中包括抗 MET 受体单克隆抗体；抗 HGF 配体；单克隆抗体，如 ficlatuzumab；或选择性酪氨酸抑制剂，如 selumetinib、capmatinib、tepotinib；最后是各种多激酶抑制剂，如 crizotinib、cabozantinib、merestinib、glesatinib 和 sitravatinib。

我还想指出，MET 抑制剂可以分为 2 类，即 1 型与 2 型 MET 抑制剂，这取决于如何与 MET 酪氨酸激酶结合。1 型抑制剂还可以分为 1a 型和 b 型。一般来说，也许 2 型 MET 抑制剂可能从突变中拯救一些溶剂。

现在我确实想重点介绍 2 种 MET TKI，这些抑制剂已被批准用于治疗携带 MET 14 号外显子跳变的非小细胞肺癌患者。第一种 TKI 是卡马替尼。这种药物在 2020 年 5 月获得了 FDA 的加速批准，该批准依据的是里程碑式的 GEOMETRY 研究，而该研究于 2020 年 9 月发表于《新英格兰医学杂志》。现在，多团队的 2 期研究 GEOMETRY 正在评估卡马替尼，即对存在 MET 失调的非小细胞肺癌患者中每天用药两次，每次 400 毫克。该试验的主要终点是独立审查委员会确定的客观反应率。次要终点包括反应持续时间，这同样由独立审查委员会决定。因此，对于总共 69 名只接受过 1 线或 2 线治疗的患者而言，ORR 为 41%；DOR 为 9.7 个月。相比之下，对于 28 名以前没有接受过治疗的患者，ORR 更高，为 68%；DOR 更长，为 12.6 个月。我还想指出，这项试验还允许其他 MET 失调的非小细胞肺癌患者参加。例如，对于定义为基因拷贝数为 10 或更高的 MET 扩增，以前接受过治疗的患者的 ORR 实际上是 29%，而接受过治疗的患者则是 40%。

对于另一种 TKI，也就是特波提尼，该药物最初于 2020 年 3 月在日本获得批准，随后在今年，也就是 2021 年的 2 月，FDA 加速了批准，也可用于治疗携带 MET 14 号外显子跳变的非小细胞肺癌患者。该批准依据的是在 2020 年 5 月发表于新英格兰医学杂志上的具有里程碑意义的 VISION 研究。这是一项开放标签的 2 期研究，用于评估特波提尼，该药物在 MET 14 号外显子跳变患者中的用量为 500 毫克，每天一次。主要终点是由独立审查委员会对接受过至少 9 个月随访的患者确定的 ORR。因此，总共有 99 名患者符合该要求。ORR 为 46%，反应持续时间 (DOR) 为 11.1 个月。

现在，该试验还研究了如何通过液体活检或组织活检检测到这种分子改变的患者。因此，在 66 名患者中，液体活检组的 ORR 为 48%。对于组织活检组，在 60 名患者中，ORR 相当可观，为 50%。同样，周围水肿是最常见的毒性；在所有治疗中，相关的周围水肿占 7%。这种因 AE [不良事件] 而导致的继续治疗率大约是 11% 左右。

现在，就特波提尼而言，在 2020 年世界癌症大会上提出了一些最新的数据。在这份报告中，对于 69 名治疗不成功的患者，ORR 为 45%，DOR 为 10.8%。对 83 名以前接受过治疗的患者进行了观察，得到的数据具有相当可比性。其 ORR 为 45%，反应时间为 11.1 个月。所以，这差不多就是我的总结。

Paik 医生：

嗯，这已经很不错了。在我们结束之前，Zhu 医生，您能为我们总结一下本章的关键收获吗？

Zhu 医生：

是的，所以我的收获是，显然 MET 14 号外显子跳变是非小细胞肺癌中一个非常强大的主要致癌驱动因素。我们真的需要测试，如果我们发现这些病人存在这种情况，无论是用卡马替尼还是特波提尼治疗，都能获得非常有效且可忍受的治疗选择。

Paik 医生：

在第 3 章，我们将讨论新兴治疗方法和 c-MET 抑制剂。请继续关注。

第 3 章

Paik 医生：

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Paul Paik 医生，今天在我身旁的这位嘉宾是 Viola Zhu 医生。我们正在讨论 c-MET 基因畸变及其在 NSCLC 管理中的相关性，特别是对那些有 MET 14 号外显子跳变的患者。

欢迎。在第二章中，我们介绍了针对携带 MET 基因畸变的 NSCLC 患者的最新和新兴疗法。在第 3 章中，我们将从更广泛的角度来探讨 c-MET 抑制剂的治疗前景。我是 Paul Paik 医生。

Zhu 医生：

我是 Viola Zhu。

Paik 医生：

Zhu 医生，虽然大部分人都关注 c-MET 功能障碍是 NSCLC 的致癌驱动因素，但 MET 激活途径的情况已经得到了新的关注。特别令

人感兴趣的是这一途径在表达 EGFR 激活突变在 NSCLC 患者对 EGFR TKI 的后天耐药性中的作用，如 19 号外显子缺失或 21 号外显子点突变，即 L858R。您能为我们分析一下这个问题吗？

Zhu 医生：

MET 失调也可被视为 EGFR 阳性非小细胞肺癌患者在 EGFR TKI 治疗失败后的一种耐药机制。因此，当看到一个使用 EGFR TKI 的患者再次出现疾病进展后，通过做重复活检来寻找耐药机制是非常重要的。可以尝试采用组织活检或重复液体活检。例如，在检测到 MET 扩增时，可能必须尝试使用联合 TKI 方法来阻断最初的创始突变（在这种情况下为 EGFR 突变）和后天耐药突变（在这种情况下为 MET 扩增）。

所以这一概念实际上已经在临床试验中得到了检验。有一项被称为 INSIGHT 研究的试验项目在 6 个亚洲国家进行了开放标签、1b/2 期、多中心、随机试验。所以该试验招募了没有后天 T790M 突变但有后天 MET 过表达或扩增的 EGFR 阳性患者。这些患者被随机分为吉非替尼加特波提尼组和与铂类双药化疗组。该试验的主要终点是调查员评估的 PFS。次要终点包括总生存期和安全性。我想说的是，在这项试验中，只有 31 名患者被纳入联合 TKI 组，而其 PFS 为 4.9 个月。而对于化疗组的患者，PFS 为 4.4 个月。化疗组大约有 24 名患者。在总生存期方面，数据非常相似。联合 TKI 组的 OS 为 17.3 个月，而化疗组为 18.7 个月。

因此，该试验的结果基本上是负面的；然而，如果关注 34 名 MET 过表达患者，则通过 IHC 定义为 3+，其 PFS 和 OS 数据有利于联合 TKI 组：PFS 为 8.3 个月[吉非替尼+特波提尼组]，而化疗组为 4.4 个月；OS 为 37.3 个月，而化疗组为 17.9 个月。另外，如果看一下 19 名有 MET 扩增的患者就会发现，其基因拷贝数为 5 或更高，或比率为 2 或更高，同样，PFS 和 OS 数据都有利于联合 TKI 组。PFS 为 16.6 个月，而化疗组为 4.2 个月；OS 为 37.3 个月，而化疗组为 13.1 个月。因此，这项试验真正实现了目前正在进行的许多试验的设计，以研究这种组合方法，从而消除 EGFR 阳性非小细胞肺癌患者在接受 EGFR TKI 治疗后造成疾病进展的 MET 扩增或 MET 过表达的耐药机制。

所以简单地说，有几个正在进行的试验。第一项是 INSIGHT 2 研究，即奥希美替尼和特波提尼的组合研究。第二个试验是奥希美替尼加萨沃利替尼试验；萨沃利替尼是另一种 MET TKI。第三个是奥希美替尼加 TPX-0022，这是一种针对 MET 改变的下一代 TKI。最后，我想提一下 JNJ-372 的一项试验，即阿木伐替尼。这是一种人类双特异性 EGFR c-MET 抗体，因此从机制的角度来看，有可能认为这种治疗方法是 EGFR 阳性非小细胞肺癌的 MET 改变的一种选择。

Paik 医生：

在这个意义上，我认为，针对 EGFR 突变肺癌的这些 MET 路径改变工作是令人鼓舞的，因为在相对较短的时间内，我们已经能够进行一些不同的试验，让我们看到了一些希望，这会促成该领域的更多试验。因此，在这方面会取得更多的进展，我认为在 EGFR 突变肺癌和对奥希美替尼等药物的后天耐药性方面，还可以针对其他途径进行研究。

嗯，这已经很不错了。在我们结束之前，Zhu 医生，您能为我们总结一下本章的关键收获吗？

Zhu 医生：

因此，我的收获是，在 EGFR 阳性非小细胞肺癌患者中寻找耐药机制是非常重要的。这个概念，也许适用于存在疾病进展和现有 TKI 的等所有致癌驱动因素的患者。因此，当发现 MET 失调是一种耐药机制时，也许我们应该考虑采用一种组合方法来阻断原始突变以及 MET 失调。

Paik 医生：

好的，以上就是我们今天要说的全部内容。谢谢我们的听众，也感谢 Viola Zhu 医生的参与并及其享的宝贵见解。很高兴今天能与您进行对话。

Zhu 医生：

那么非常感谢你们今天邀请我来到这里。再见。