



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.13
文章编号: 2095-1264(2023)06-0744-07

MET 扩增非小细胞肺癌患者的临床病理特征 及其对克唑替尼的响应分析^{*}

张海艳¹, 黄成成^{2*}, 栗静¹, 戴助^{1*}

(¹湖北省肿瘤医院 药学部, 湖北 武汉, 430079; ²中国人民解放军中部战区总医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖北 武汉, 430070)

摘要: **目的** 探讨非小细胞肺癌患者 MET 基因扩增与临床病理特征的相关性, 揭示 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者对克唑替尼的敏感性。 **方法** 回顾性分析 252 例非小细胞肺癌患者的临床病理资料, 采用二代测序法检测常见驱动基因 EGFR、ALK、ROS1、RET、HER2、BRAF 和 MET 的突变情况, 特定突变患者采用 Fish 法进行验证; 根据患者 MET 基因扩增情况进行分组, 比较各组患者年龄、吸烟史、性别、病理类型、疾病阶段及其他驱动基因突变情况; 收集 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者使用克唑替尼后的预后数据。 **结果** 252 例患者中, MET 扩增发生率为 19.4%(49/252), 其中原发 MET 扩增和继发 MET 扩增突变率分别为 16.2%(33/203)和 31.2%(15/48)。MET 扩增多见于 III~IV 期肺癌($P=0.02$)、骨转移($P=0.02$)及 ROS1 融合阳性($P=0.02$)患者, 与年龄、性别、吸烟史、病理学分类无明显相关性($P>0.05$)。31 例 MET 扩增阳性患者具有其他驱动基因突变, 其中 5 例患者使用克唑替尼进行治疗。5 例使用克唑替尼的患者中, 2 例是原发 MET 扩增, 3 例是继发 MET 扩增; 4 例使用克唑替尼获得了较好的效果, 1 例死于重度感染。 **总结** MET 扩增在本研究人群中的突变率高于文献报道, 且多见于临床分期较晚、骨转移、ROS1 融合阳性患者。MET 扩增与其他驱动基因突变共存的患者也能在一定程度上从克唑替尼中获益。

关键词: MET 扩增; 非小细胞肺癌; 存活; ROS1 融合

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

The clinicopathological characteristics and response to crizotinib of non-small cell lung cancer patients with MET amplification^{*}

ZHANG Haiyan¹, HUANG Chengcheng^{2*}, LI Jing¹, DAI Zhu^{1*}

(¹Department of Pharmacy, Hubei Cancer Hospital, Wuhan, 430079, Hubei, China; ²Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, 430070, Hubei, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between MET gene amplification and clinicopathological features in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients, and to reveal the sensitivity to crizotinib of patients with coexistence of MET amplification and other driver gene mutations. **Methods** Retrospective data from 252 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients were collected. Gene status of EGFR, ALK, ROS1, RET, HER2, BRAF, and MET were performed using second generation sequencing platform of HYK-PSTAR-IIA. In special MET amplification cases, MET were also validated by Fish method. Patients were divided into groups according to MET amplification detection results, and their age, smoking history,

^{*}基金项目:国家自然科学基金青年项目(NO 82104692)

作者简介:张海艳,女,硕士,主管药师,研究方向:肿瘤个体化用药。

^{*}并列第一作者:黄成成,男,博士,主治医师,研究方向:肿瘤发病机制研究。

^{*}通信作者:戴助,男,硕士,主任药师,研究方向:医院药学。

gender, pathological type, disease stage, and other driver gene mutations were compared among the groups. The prognostic data were also collected and analyzed of patients with coexisting MET amplification and other driver gene mutations after crizotinib treatment. **Results** Of the included 252 patients, 49 (19.4%) were positive for MET gene amplification. The frequency of de novo MET amplification and acquired MET amplification occurred in patients received EGFR-TKIs was 16.2% (33/203) and 31.2% (15/48), respectively. MET amplification was significantly associated with advanced stage (III~IV) ($P=0.02$), bone metastases ($P=0.02$) and ROS1 fusion-positive ($P=0.02$). No significant differences in the age, history of smoking, sex, and pathologic types were found. Of the 31 patients who had coexistent MET amplification and other genetic alterations, five patients including two cases of de novo MET amplification and three cases of acquired MET amplification, were treated with crizotinib. Four patients achieved good response to crizotinib, and one patient died of severe infection. All patients achieved certain response. **Conclusion** The frequency of MET amplification in this study was higher than that was reported in the literature. We observed a trend towards a high prevalence of advanced stage, bone metastases, and ROS1 fusion-positive patients. Patients with the coexistence of MET amplification and other driver gene mutations could also have some benefits from crizotinib.

Keywords: MET amplification; Non-small cell lung cancer; Survival; ROS1 fusion

前言

近年来,随着“精准医疗”的兴起,肺癌分子靶向药物治疗逐渐成为临床主要治疗手段之一。分子靶向治疗通过对患者的基因型进行分类,根据特定的基因型选择相应的靶向药物。常见的肺癌分子靶标有 EGFR (epidermal growth factor receptor)、ALK (anaplastic lymphoma kinase)、ROS1 (ROS proto-oncogene 1)、RET (rearranged during transfection)、HER-2 (human epidermal growth factor receptor-2)、BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)、MET (mesenchymal-epithelial transition) 及 PIK3CA (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) 等^[1]。c-MET (cellular-mesenchymal to epithelial transition factor) 是 MET 基因编码产生的具有自主磷酸化活性的跨膜受体,属于受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 超家族。c-MET 发生二聚、酪氨酸磷酸化,可激活下游信号通路,如 PI3K-Akt、Ras-MAPK、STAT、Wnt/ β -catenin 等,从而促进细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成等。失调的 c-MET 被异常激活后,可促进肿瘤的生长和转移^[2]。c-MET 通路异常激活包括 MET 14 外显子跳跃突变、MET 扩增和 MET 蛋白过表达三种类型^[3-4]。

MET 扩增即 MET 拷贝数扩增,与 EGFR、KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) 或其他驱动基因的激活有明确的联系,是获得性耐药的机制之一,MET 扩增患者预后较差^[1,5]。研究表明,非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者中,原发 MET 扩增和继发 MET 扩增的发生率分别为

1%~5% 和 5%~22%^[2,4]。克唑替尼是有效的 MET 抑制剂^[6-8],但中国人群中 MET 扩增的突变频率及临床病理特征尚有待进一步研究,且 MET 扩增与其他驱动基因共存患者使用克唑替尼的有效性尚有争议^[9]。

本研究检测了 252 例 NSCLC 患者的常见驱动基因 EGFR、ALK、ROS1、RET、HER2、BRAF 及 MET 的突变情况,探讨 MET 扩增与 NSCLC 临床病理特征及疗效的关系,以期为临床评估突变类型和靶向治疗提供理论依据;同时,收集 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者对克唑替尼的响应情况,为 MET 扩增与其他驱动基因共存患者使用克唑替尼提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析湖北省肿瘤医院 2017 年 4 月至 2020 年 7 月接受包含 MET 扩增的肺癌 panel 检测的患者 252 例。所有患者均经病理组织学免疫组化证实为 NSCLC,进行基因检测前 2 周内均未进行放疗,其中未使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 的患者 203 例,使用过 EGFR-TKIs 的患者 48 例,EGFR-TKIs 使用情况未知 1 例;男性 142 例,女性 110 例;不吸烟 149 例,吸烟 100 例,吸烟史不明确 3 例;腺癌 210 例,鳞癌 29 例,病理类型未知 13 例;临床分期 I~II 期 51 例,III~IV 期 200 例,分期不明 1 例;脑转移 46 例,未出现脑转移 201 例,脑转移情况未知 5 例;骨转移 61 例,未出现骨转移 186 例,骨转移情况未知 5 例。

1.2 试剂与仪器 QIAamp[®] Circulating Nucleic Acid Kit (德国 QIAGEN); Nanodrop one (美国 Thermo

Scientific); Mastercycler nexus 梯度 PCR 仪(德国 Eppendorf); HYK-PSTAR-IIA 测序仪(中国华因康); 5424R 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf); HYK-JSY-I A 孵化仪(中国华因康)。

1.3 基因检测方法 血清样本离心取上清,采用 QIAamp® Circulating Nucleic Acid Kit 试剂盒进行样本 DNA 提取,使用 Nanodrop one 测定样本 DNA 纯度和浓度,样本 DNA 的 OD_{260/280} 值在 1.8~2.0 为有效。采用华因康公司自制驱动基因突变检测试剂盒 2×long mix 进行扩增,扩增后样本采用 HYK-PSTAR-IIA 测序仪进行二代测序(next-generation sequencing, NGS)。特定样本采用 Fish 法进行 MET 扩增复验,将 DNA 样本送至深圳康昕瑞研究所进行检测。

基因检测 panel 分为三类:panel 1 包括 EGFR 突变、MET 14 外显子跳跃突变、BRAF 突变、HER2 突变、ALK 融合、ROS1 融合、RET 融合及 MET 扩增;panel 2 在 panel 1 的基础上增加了 KRAS 突变;panel 3 在 panel 2 的基础上增加了 NRAS 突变、PIK3CA 突变。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,采用 χ^2 检验或确切概率法、Spearman 等级相关分析对 MET 扩增与 NSCLC 临床病理特征的关系进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MET 扩增与 NSCLC 患者临床病理特征的关系 MET 扩增的突变率为 19.44%(49/252),其中原发 MET 扩增突变率为 16.2%(33/203),继发 MET 扩增突变率为 31.2%(15/48)。MET 扩增更易出现在 III~IV 期($P=0.02$)及骨转移($P=0.02$)患者中,而与性别、吸烟史、病理分类、年龄、脑转移无明显相关性($P > 0.05$)(表 1)。

2.2 MET 扩增与其他驱动基因的相关性 EGFR 18~21 外显子的突变频率为 4.4%~23.8%,其中 19 外显子和 21 外显子为主要突变。BRAF 突变、HER2 突变、K-RAS 突变、PIK3CA 突变的发生率分别为 3.57%(9/252)、2.38%(6/252)、4.93%(7/142)、4.88%(6/123)。ALK 融合、ROS1 融合、MET 扩增的发生率分别为 2.78%(7/252)、1.59%(4/252)、19.44%(49/252)(图 1)。本研究中,MET 扩增发生率仅次于 EGFR 基因突变率,具有重大研究意义。在分子水平上,MET 扩增更易于出现在 ROS1 阳性患者中

表 1 MET 扩增与 NSCLC 患者临床病理特征的关系

Tab. 1 Relationship between MET amplification and clinicopathological features of NSCLC

临床病理参数	例数	MET 无扩增	MET 扩增	<i>P</i>
总例数	252	203	49	0.02
原发	203	170	33	
继发	48	33	15	
未知	1	0	1	
年龄/岁				0.13
平均年龄	60.4	59.9	62.4	
偏差	10.4	10.1	11.4	
性别				0.60
男	142	116	26	
女	110	87	23	
吸烟史				0.36
不吸烟	149	124	25	
吸烟	100	78	22	
未知	3	1	2	
病理类型				0.21
腺癌	210	168	42	
鳞癌	29	26	3	
未知	13	9	4	
临床分期				0.02
I~II	51	47	4	
III~IV	200	156	44	
未知	1	0	1	
脑转移				0.12
是	46	34	12	
否	201	168	33	
未知	5	1	4	
骨转移				0.02
是	61	44	17	
否	186	158	28	
未知	5	1	4	

[(3/4, 75.0%) vs. (46/253, 18.2%)]($P=0.02$),而与 ALK 融合、RET 融合、HER2 突变及 BRAF 突变无明显相关性($P > 0.05$)。

2.3 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者使用克唑替尼的疗效 本研究中共有 49 例 MET 扩增阳性患者,其中 31 例存在其他驱动基因突变,EGFR 突变 23 例、ALK 融合 1 例、ROS1 融合 3 例、BRAF 突变 1 例、HER2 突变 3 例、KRAS 突变 2 例、PIK3CA 突变 2 例。仅有 5 例 MET 扩增与其他驱动基因突变共存的患者使用克唑替尼治疗,其中原发 MET 扩增 2 例,

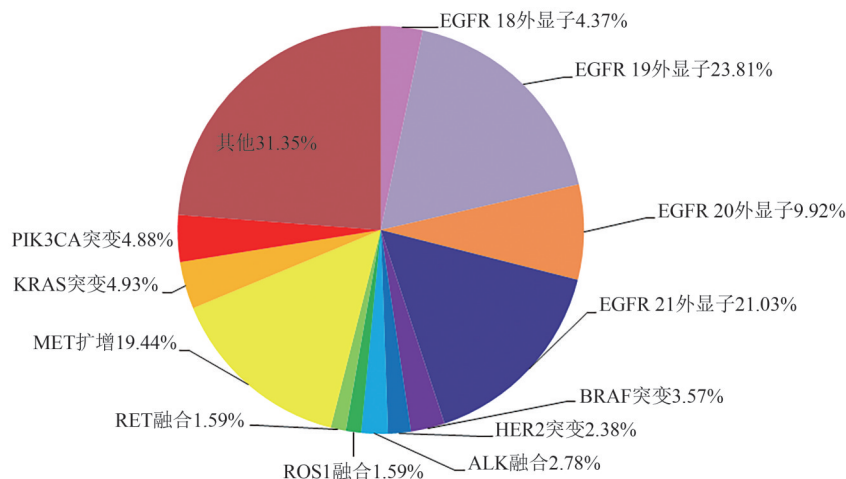


图 1 252 例 NSCLC 患者驱动基因突变情况

Fig. 1 Data of driver gene mutations in 252 NSCLC patients

表 2 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者临床数据

Tab. 2 The clinical data of patients with the coexistence of MET amplification and other driver gene mutations

病例	年龄/岁	性别	吸烟史	病理类型	临床分期	基因状态	使用克唑替尼前的治疗方式	克唑替尼治疗后 PFS	检测项目
1	60	男	有	腺癌	IV	原发 MET 扩增, ALK 融合	顺铂 1 周期; 洛铂+重组人血管内皮因子 1 周期; 顺铂+重组人血管内皮因子 1 周期	10 个月	Panel 1
2	47	女	无	腺癌	IV	原发 MET 扩增, ROS1 融合	未进行任何治疗	1 个月	Panel 3
3	57	男	有	腺癌	IV	继发 MET 扩增, EGFR E19 缺失突变	吉非替尼 (250 mg bid) 3 个月; 培美曲塞+奈达铂+重组人血管内皮因子 4 周期	≥16 个月	Panel 1
4	74	女	无	腺癌	IV	继发 MET 扩增, EGFR E21 L858R 突变	吉西他滨+顺铂 4 周期; 吉非替尼 (250 mg bid) 5 个月	死于重度感染	Panel 1
5	61	女	无	腺癌	IV	继发 MET 扩增, EGFR E19 缺失突变	厄洛替尼 (250 mg bid) 17 个月; 厄洛替尼 (250 mg tid) 2 个月; 奥希替尼 (80 mg qd) 22 个月	8 个月	Panel 3

继发 MET 扩增 3 例(表 2)。原发 MET 扩增患者(1 号、2 号)使用克唑替尼 (250 mg bid) 后无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 分别为 10 个月、1 个月, 继发 MET 扩增患者(3 号、5 号)使用克唑替尼 (250 mg bid) 后 PFS 分别为 16 个月、8 个月。

患者 1 首次确诊为肺腺癌伴胸部和骨转移后, 扩增阻滞突变系统 PCR (amplification refractory mutation system-PCR, ARMS-PCR) 检测提示 EGFR 野生型, 进行胸腔灌注化疗, 并抽取胸水, 将胸水中的细胞包埋成蜡块, 病理染色提示该蜡块中肿瘤细胞比例 >15%; 对该样本进行 panel 1 检测, 结果提示患者 MET 扩增且伴有 ALK 融合, 采用克唑替尼 250 mg bid 治疗 1 个月后, 胸部 CT 提示部分缓解 (partial

response, PR); 9 个月后患者头部出现疾病进展 (progressive disease, PD), 采用头部放疗, 并将克唑替尼更换为色瑞替尼 750 mg qd, 3 个月后患者胸部 CT 和脑部 NMR 均提示出现进展; 建议使用艾乐替尼 600 mg bid, 但患者病情迅速恶化并在 7 个月后死亡。

患者 5 首次确诊为肺腺癌晚期时, 根据基因检测结果 (EGFR 19 外显子缺失突变) 采用一代 EGFR-TKI 厄洛替尼 (250 mg bid) 进行治疗, 17 个月后发现进展; 故将厄洛替尼剂量调整为 250 mg tid, 但 2 个月后患者出现疾病进展; 第二次基因检测提示患者 EGFR 20 外显子 T790M 突变和 EGFR 19 外显子缺失突变, 根据检测结果更换奥希替尼 (80 mg qd) 治

疗, 22 个月后患者出现疾病进展; 第三次 panel 3 检测结果提示患者存在 MET 扩增和 EGFR 19 号显子缺失突变, 更换克唑替尼治疗, 4 周后病情明显缓解, 但 8 个月后患者脑部出现新病灶, 其他部位控制良好; 之后患者进行了传统放化疗。

3 讨论

MET 扩增是肺癌的驱动基因突变类型之一, 但 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者对 MET 抑制剂是否有效有待进一步研究。本研究结果显示, 无论是原发还是继发 MET 扩增与其他驱动基因突变共存, 患者均有可能对克唑替尼敏感。进一步高灵敏度检测结果显示, 原发 MET 扩增在本研究人群中的突变频率达到 16.2%, 继发 MET 扩增的发生率为 31.2%, 均高于既往文献报道。此外, MET 扩增常见于临床分期较晚的骨转移肺癌患者, 这也为 MET 扩增患者筛选提供了新的方向。多重驱动基因同时检测提示, MET 扩增较易出现在 ROS1 阳性患者中 (75.0% vs. 18.2%, $P=0.02$)。

本研究中, 原发和继发 MET 扩增发生率分别为 16.2% 和 31.2%, 均高于文献报道的 1%~5% 和 5%~22%^[2, 4]。分析原因可能有如下三点: ①本研究中大部分患者为腺癌 [83.33% (210/252)], 而既往研究显示腺癌患者 MET 扩增突变率较高^[10]; ②本研究采用 NGS 进行检测, 检测灵敏度达到 0.01%; ③本研究中 MET 扩增阳性的标准为 MET/CEN>2。以上原因均会导致本研究 MET 扩增检出率与文献存在一定差异。

肺癌患者 MET 扩增与病理类型、临床分期、转移情况的相关性尚有争议。目前尚无针对中国肺癌人群的大样本 MET 扩增临床病理特征的分析。欧洲多中心临床研究表明, MET 扩增与患者年龄、性别、转移程度、临床分期均无显著相关性^[5]。但一项中国多中心 NSCLC 患者临床研究表明, MET 扩增发生率约为 1%, 且常见于肺腺癌晚期患者, 但该研究中仅有 8 例 MET 扩增阳性患者^[11]。另一项纳入中国肺癌患者的临床研究表明, MET 扩增常见于肺腺癌脑转移患者, 但该研究仅对 47 例 MET 扩增样本进行了分析^[10]。有研究显示, 在中国膀胱癌患者中, MET 扩增常见于临床分期较晚的患者^[12]。本研究中, MET 扩增常见于临床分期较晚的患者 ($P=0.02$), 与以上研究较为一致; 但 MET 扩增与病理类型无显著相关性, 可能是由于本研究中鳞癌患者较

少, 难以观察到显著性差异。MET 扩增与骨转移显著相关则是本研究的新发现, 目前尚未在其他同类研究中观察到类似结果。有个案报道 MET 扩增常见于不吸烟患者, 但无显著性差异^[13-14], 与本研究较为一致。综上, 本研究发现 MET 扩增与病理类型、脑转移无显著相关性, 与临床分期、骨转移情况显著相关, 有利于筛选出适合使用克唑替尼的患者。

EGFR、KRAS、HER2、BRAF、ALK、RET、ROS1 和 MET 既往被认为是独立互斥的基因, 但近年来来越来越多的 EGFR、ALK 等基因共存突变被报道^[15-17]。本研究中, 31 例患者具有 MET 扩增与其他驱动基因突变共存, 提示大型 panel 检测的必要性。由于不同驱动基因突变的治疗策略不同, 多靶点检测变得十分重要。同时, 在分子水平上, MET 扩增与 ALK、RET、HER2、BRAF 突变均无显著相关性, 但易出现在 ROS1 阳性患者中 ($P=0.02$)。

克唑替尼是多重 MET/ALK/ROS1 抑制剂, 可用于 ALK 融合阳性、ROS1 融合阳性、MET 14 外显子跳跃突变、MET 过表达或高水平 MET 扩增患者^[18], 但对 MET 扩增及其他驱动基因突变共存患者的疗效并不确切^[9, 15]。本研究中, 5 例 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者中, 2 例是原发 MET 扩增, 分别与 ALK 融合和 ROS1 融合共存, 且均对克唑替尼有良好的响应。ALK 融合患者使用 ALK 抑制剂后出现继发 MET 扩增较为常见^[3, 18], 但本研究患者 1 为 ALK 融合与原发 MET 扩增并存, 较为罕见。该患者在使用克唑替尼耐药后, 对色瑞替尼和艾乐替尼也快速耐药, 这与文献报道的原发 ALK 融合和继发 MET 扩增患者情况一致^[3, 19-20]。由此推断, 原发和继发 MET 扩增阳性患者使用克唑替尼耐药后对二代/三代 ALK 抑制剂的反应较为类似。分析原因, 可能是由于患者病理类型的转化或其他未知的药物耐药突变 (例如: ALK 突变/ALK 扩增、c-KIT 扩增)^[21]。遗憾的是, 该患者在克唑替尼耐药后拒绝再次活检。ALK-TKIs 联合 MET-TKIs 可能是克服克唑替尼耐药的方法。患者 3 和患者 4 最初的基因检测结果提示具有 EGFR 敏感性突变, 采用一代 EGFR-TKIs 治疗后响应良好, 但之后出现耐药; 第二次基因检测结果提示患者并无 EGFR T790M 突变, 但具有 MET 扩增, 根据检测结果使用克唑替尼进行治疗, 其中患者 3 PFS 为 16 个月, 推断使用一代 EGFR-TKIs 后继发 MET 扩增可能对克唑替尼响应较好。患者 5 根据基因检测结果相继使用一代 EG-

FR-TKIs、三代 EGFR-TKIs、克唑替尼,使用克唑替尼 9 个月后出现脑转移,可能是由于克唑替尼无法穿过血脑屏障导致^[12]。Gou 等^[22]推断,使用奥希替尼耐药后继发 MET 扩增的患者更易出现获得性耐药,导致其对 MET-TKIs 或 EGFR-TKIs 响应较差。但患者 5 对克唑替尼响应较好,因此,使用三代 EGFR-TKIs 耐药后 MET 扩增的患者可尝试性给予 MET 抑制剂。目前认为,奥希替尼最常见的耐药机制是 EGFR C797S 突变, MET 扩增则是奥希替尼耐药的另一种机制^[23]。MET 抑制剂联合 EGFR-TKIs 可能是克服克唑替尼无法穿透血脑屏障的方法之一^[24],提示根据患者基因的动态变化及时更换靶向药物,对控制肿瘤的发展尤为重要。因此,在肿瘤的不同阶段,采取多重基因检测十分必要^[25]。

4 总结

综上所述,本研究发现 MET 扩增的发生率可能较以往文献报道更高,更易出现在临床分期较晚、骨转移、ROS1 融合阳性患者中;本研究首次揭示了 MET 扩增与 ROS1 可能存在相关性;原发和继发 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者均可能对克唑替尼有一定的敏感性;本研究也为 NGS 用于胸水 DNA 的 panel 检测提供了依据。但本研究也存在一定的局限性:首先,采用单中心回顾性样本数据,可能存在一定偏倚;其次,主要采用 NGS 进行检测,灵敏度高,但同时可能存在假阳性。因此,后续研究需要进一步扩大样本范围,同时尽可能采用多种检测方法进行目标基因检测,以及收集更多的数据研究克唑替尼对 MET 扩增与其他驱动基因突变共存患者的敏感性。

参考文献

[1] CHU Q S. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion [J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835919895756. DOI: 10.1177/1758835919895756.

[2] DRILON A, CAPPUZZO F, OU S I, 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.

[3] DAGOGO-JACK I, YODA S, LENNERZ J K, et al. MET alterations are a recurring and actionable resistance mechanism in ALK-positive lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(11): 2535–2545. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3906.

[4] WANG Q M, YANG S, WANG K, et al. MET inhibitors for targeted therapy of EGFR TKI-resistant lung cancer [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 63. DOI: 10.1186/s13045-019-0759-9.

[5] BUBENDORF L, DAFNI U, SCHÖBEL M, et al. Prevalence

and clinical association of MET gene overexpression and amplification in patients with NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape Project [J]. Lung Cancer, 2017, 111: 143–149. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.07.021.

[6] YILMAZ M, MESE S G, CIL I, et al. An advanced c-MET-amplified NSCLC patient that was treated with crizotinib [J]. J Oncol Pharm Pract, 2020, 26(2): 474–477. DOI: 10.1177/1078155219851853.

[7] WANG W X, WANG H, LU P H, et al. Crizotinib with or without an EGFR-TKI in treating EGFR-mutant NSCLC patients with acquired MET amplification after failure of EGFR-TKI therapy: a multicenter retrospective study [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 1–9. DOI: 10.1186/s12967-019-1803-9.

[8] HOANG T, MYUNG S K, PHAM T T, et al. Efficacy of crizotinib, ceritinib, and alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer treatment: a meta-analysis of clinical trials [J]. Cancers, 2020, 12(3): 526. DOI: 10.3390/cancers12030526.

[9] JORGE S E, SCHULMAN S, FREED J A, et al. Responses to the multitargeted MET/ALK/ROS1 inhibitor crizotinib and co-occurring mutations in lung adenocarcinomas with MET amplification or MET exon 14 skipping mutation [J]. Lung Cancer, 2015, 90(3): 369–374. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.10.028.

[10] SONG Z B, WANG H, YU Z Y, et al. De novo MET amplification in Chinese patients with non-small-cell lung cancer and treatment efficacy with crizotinib: a multicenter retrospective study [J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(2): e171–e176. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.11.007.

[11] SONG Z B, WANG X Z, ZHENG Y H, et al. MET gene amplification and overexpression in Chinese non-small-cell lung cancer patients without EGFR mutations [J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(2): 213–219.e2. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.09.011.

[12] KIM Y, BANG S S, JEE S, et al. Prevalence and clinicopathological significance of MET overexpression and gene amplification in patients with gallbladder carcinoma [J]. Cancer Res Treat, 2020, 52(2): 481–491. DOI: 10.4143/crt.2019.370.

[13] SAIGI M, MCLEER-FLORIN A, PROS E, et al. Genetic screening and molecular characterization of MET alterations in non-small cell lung cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20(7): 881–888. DOI: 10.1007/s12094-017-1799-7.

[14] TONG J H, YEUNG S F, CHAN A W H, et al. MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(12): 3048–3056. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2061.

[15] TANG Z Y, ZHANG J J, LU X Y, et al. Coexistent genetic alterations involving ALK, RET, ROS1 or MET in 15 cases of lung adenocarcinoma [J]. Mod Pathol, 2018, 31(2): 307–312. DOI: 10.1038/modpathol.2017.109.

[16] ZHU Y C, WANG W X, XU C W, et al. A novel co-existing ZCCHC8-ROS1 and de-novo MET amplification dual driver in advanced lung adenocarcinoma with a good response to crizotinib [J]. Cancer Biol Ther, 2018, 19(12): 1097–1101. DOI: 10.1080/15384047.2018.1491506.

[17] MORO-SIBILOT D, COZIC N, PÉROL M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial [J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1985–1991. DOI: 10.1093/annonc/mdz407.

- [18] OU S I, KWAK E L, SIWAK-TAPP C, et al. Activity of crizotinib (PF₀₂₃₄₁₀₆₆), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with *de novo* MET amplification [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(5): 942-946. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31821528d3.
- [19] YANAGITANI N, UCHIBORI K, KOIKE S, et al. Drug resistance mechanisms in Japanese anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer and the clinical responses based on the resistant mechanisms [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(3): 932-939. DOI: 10.1111/cas.14314.
- [20] MAZZOTTA M, FILETTI M, ROSSI A, et al. Is there a place for crizotinib in c-MET alterations? A case of efficacy in ALK positive NSCLC patient with secondary c-MET amplification [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(3): 440-441. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.016.
- [21] KAIHO T, NAKAJIMA T, IWASAWA S, et al. ALK rearrangement adenocarcinoma with histological transformation to squamous cell carcinoma resistant to alectinib and ceritinib [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 1557-1560. DOI: 10.2147/OTT.S236706.
- [22] GOU L Y, LI A N, YANG J J, et al. The coexistence of MET over-expression and an EGFR T790M mutation is related to acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 51311-51319. DOI: 10.18632/oncotarget.9697.
- [23] WANG Y B, LI L, HAN R, et al. Clinical analysis by next-generation sequencing for NSCLC patients with *MET* amplification resistant to osimertinib [J]. *Lung Cancer*, 2018, 118: 105-110. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.02.007.
- [24] LI Y L, ZHANG R, ZHOU Y Z, et al. Combined use of crizotinib and gefitinib in advanced lung adenocarcinoma with leptomeningeal metastases harboring MET amplification after the development of gefitinib resistance: a case report and literature review [J]. *Clin Lung Cancer*, 2019, 20(3): e251-e255. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.12.004.
- [25] ZHENG X X, ZHANG G W, LI P, et al. Mutation tracking of a patient with EGFR-mutant lung cancer harboring *de novo* MET amplification: successful treatment with gefitinib and crizotinib [J]. *Lung Cancer*, 2019, 129: 72-74. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.01.009.

校稿: 董珊珊 李征

本文引用格式: 张海艳, 黄成成, 栗静, 等. MET 扩增非小细胞肺癌患者的临床病理特征及其对克唑替尼的响应分析[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(6): 744-750. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.13.

Cite this article as: ZHANG Haiyan, HUANG Chengcheng, LI Jing, et al. The clinicopathological characteristics and response to crizotinib of non-small cell lung cancer patients with MET amplification [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(6): 744-750. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.06.13.