

中国 MET 异常非小细胞肺癌临床诊疗现状调研

甘彬¹, 刘思阳², 严红虹¹, 吴一龙¹

(1. 广东省肺癌研究所, 南方医科大学附属广东省人民医院 (广东省医学科学院), 广州 510080;
2. 暨南大学附属第一医院血液科, 广州 510630)

[摘要] **目的** 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中间充质上皮转化因子(mesenchymal epithelial transition factor, MET)异常主要包括 MET 基因第 14 号外显子(MET exon 14)跳跃突变(简称 METex14 跳突)、MET 基因扩增及 MET 蛋白过表达等。METex14 跳突是 NSCLC 的原发致癌驱动变异, 在 NSCLC 患者中的发生率约为 0.9%~4%, 目前国内外已有多个针对 METex14 跳突的靶向药物获批上市。NSCLC 中原发 MET 基因扩增发生率约为 1%~5%, 与不良预后相关。MET 基因扩增更常继发于其他驱动基因阳性 NSCLC 患者靶向治疗后, 是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)耐药的重要机制之一。本调研旨在了解国内 MET 异常 NSCLC 患者的诊疗现状、受访医师对 MET 抑制剂的认知、对于 MET 异常 NSCLC 患者治疗决策的考量, 同时探求临床实践中未被满足的需求。**方法** 限定时间内诊治过 MET 异常的医师通过在线问卷形式参与调研, 并对结果进行汇总和描述性分析。**结果** 调研共回收 140 份有效问卷。对于 METex14 跳突 NSCLC, 无论初治还是经治, 超过 50% 的受访医师首选 MET-TKI 单药治疗。≥3 级不良事件发生率是最为关注的安全性指标, 最关注的不良反应有肺炎、肝毒性和胃肠道不良反应等, 对于 MET-TKI 导致的外周水肿关注度不高。对于 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增 NSCLC, 受访医师首选 MET-TKI 和 EGFR-TKI 双靶联合的治疗方案。大型随机对照研究更充分证据、检测有待规范和临床共识是 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增 NSCLC 主要的未被满足的需求。**结论** MET-TKI 在 METex14 跳突 NSCLC 的首选比例仍有待提升, 对于 MET-TKI 导致的外周水肿的关注度需提高以帮助更科学地进行管理。针对不同类型的 MET 变异的检测还需进一步标准化和规范化。

[关键词] 非小细胞肺癌; METex14 跳跃突变; MET 基因扩增; 现状调研

[中图分类号] R734.2 **[文献标志码]** A **DOI:**10.12019/j.issn.1671-5144.202401019

Current Situation Investigation of Clinical Diagnosis and Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer With MET Alterations in China

GAN Bin¹, LIU Si-yang², YAN Hong-hong¹, WU Yi-long¹

(1. Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Objective Mesenchymal epithelial transition (MET) factor alteration in non-small cell lung cancer (NSCLC) mainly includes MET exon 14 skipping alteration (METex14 skipping), MET gene amplification, and MET protein overexpression, etc. METex14 skipping is a driver gene mutation in advanced NSCLC, and the incidence of METex14 skipping in NSCLC patients was 0.9%~4%. Currently, several drugs targeting METex14 skipping have been approved in China and other countries. The incidence of de novo MET gene amplification in NSCLC patients was

[基金项目] CTONG-默沙东联合基金 (CTONG-YC20210201); 中国博士后科学基金第 70 批面上资助项目 (2021M701422)。

[作者简介] 甘彬 (1980-), 女, 广西南宁人, 助理研究员, 主要研究方向为临床试验项目实施及管理, 研究护士培养及管理。

[通讯作者] 吴一龙, E-mail: syyw@live.cn。

1%~5%, which was associated with poor prognosis. *MET* gene amplification is more frequently occurring after targeted therapy in NSCLC patients with other positive driver genes and is one of the important mechanisms of EGFR-TKI resistance. The purpose of this study is to understand the status of diagnosis and treatment of NSCLC patients with *MET* alterations in China, including awareness of physicians on *MET* inhibitors, considerations for treatment decisions of NSCLC patients with *MET* alterations, and to explore the unmet needs in clinical practice. **Method** Physicians who had treated *MET* alteration patients within a defined period participated in the survey through the online questionnaire, and the results were summarized and descriptively analyzed. **Results** A total of 140 valid questionnaires were collected. For *MET*ex14 skipping NSCLC, *MET*-TKI monotherapy was preferred by more than 50% of the physicians interviewed, regardless of whether patients were treatment naïve or pretreated. The incidence of grade ≥ 3 adverse events (AE) was the most concerned safety indicator, and the most concerned AEs included pneumonia, hepatotoxicity, and gastrointestinal AEs, etc. Peripheral edema caused by *MET*-TKI was of low concern. For *MET*-amplified *EGFR* mutant (*EGFR*m) NSCLC after EGFR-TKI resistance, the interviewed physicians preferred *MET*-TKI and EGFR-TKI dual-targeted combination therapy. More sufficient evidence from large-scale randomized controlled studies, standardized testing, and clinical consensus were the major unmet needs for *MET*-amplified *EGFR*m NSCLC after EGFR-TKI resistance. **Conclusions** The preferred proportion of *MET*-TKI therapy in *MET*ex14 skipping NSCLC remains to be improved, and more attention should be paid to *MET*-TKI-induced peripheral edema to help better management. Testing for different types of *MET* alteration requires further standardization and normalization.

Key words: non-small cell lung cancer; *MET*ex14 skipping; *MET* gene amplification; current situation investigation

间质上皮细胞转化因子(mesenchymal epithelial transition factor, *MET*)是一种原癌基因,位于人类7号染色体长臂,含有21个外显子,编码c-MET蛋白^[1]。*MET*变异的主要形式包括:*MET*第14号外显子(*MET* exon 14, *MET*ex14)跳跃突变、*MET*基因扩增和*MET*蛋白过表达等。*MET*ex14跳突和*MET*基因扩增均为原发性肿瘤驱动变异。*MET*ex14跳突在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中的发生率约为0.9%~4%,*MET*基因扩增在NSCLC中的发生率约为1%~5%^[2]。此外,*MET*基因扩增更常继发于其他驱动基因阳性NSCLC患者靶向治疗后,与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)的获得性耐药相关^[3]。

针对*MET*ex14跳突NSCLC,多个高选择性*MET*酪氨酸激酶抑制剂(*MET* tyrosine kinase inhibitor, *MET*-TKI)的临床研究数据显示出良好的疗效^[4-8],组织检测*MET*ex14跳突NSCLC初治人群的ORR为58.6%~77.1%,中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS)为11.7~15.9个月,中位总生存期(median overall survival, mOS)为20.3~29.7个月。国内外已有多个*MET*-TKI获得批准上市,改变了此类患者的诊疗格局。但由于高选择性*MET*抑制剂可及性等原因,2023中国临床肿瘤学会(Chinese

Society of Clinical Oncology, CSCO)非小细胞肺癌指南推荐此类初治人群按照驱动基因阴性患者进行治疗^[9]。对于EGFR-TKI耐药后*MET*扩增患者,*MET*抑制剂也开展了多项临床研究且初步取得了良好的疗效^[10-14]。由于*MET*变异相对少见,且国内外诊疗可能存在差异,因此加强诊疗调研尤为重要。我们进行了全国性调研,旨在了解*MET*异常NSCLC患者的诊疗现状、受访医师对于*MET*异常NSCLC诊疗的认知和需求,包括治疗选择和考量因素、安全性评价、尚需要深入研究的方向等方面。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究于2023年6月至7月间开展,形式为在线问卷调研。对符合招募标准的医师随机分批发放问卷。受访者招募标准为:(1)工作医院级别为三级医院;(2)工作科室为肿瘤科、呼吸内科、胸外科、放疗科;(3)医师职称为主治及以上;(4)参与调查前半年内诊治过*MET*ex14跳突且诊治过EGFR-TKI耐药后*MET*扩增晚期NSCLC患者。

1.2 研究方法

研究者自行编制调研问卷,经预调研和专家咨询后修改完善问卷内容,调研内容主要包括医师基本信息、医师对*MET*抑制剂的认知、医师对于

*MET*ex14 跳突/EGFR-TKI 耐药后 *MET* 扩增 NSCLC 患者治疗决策的考量、医师对治疗领域未被满足需求的观念等。

1.3 统计方法

调研结束后, 对问卷进行整理、编号, 实行双人双录入, 采用 SPSS 21.0 软件进行描述性分析。计数资料以使用频数和百分比等指标来描述。

2 结果

2.1 受访医师基本情况

本次调研共收集有效问卷 140 份, 来自 15 个省份的 65 家三甲医院。其中肿瘤科医师占比为 42.9%, 呼吸内科医师占比 35.7%, 胸外科医师占比 10.7%, 放疗科医师占比 10.7%; 主任医师占比 26.4%, 副主任医师占比 51.5%, 主治医师占比 22.1%; 32.1% 的医师来自一线城市, 48.6% 的医师来自新一线城市, 19.3% 的医师来自二线城市^[15] (表 1)。

表 1 受访医师基本情况 (n=140)
Tab.1 Basic information of interviewed physicians (n=140)

Items	Number	Percentage
Department		
Oncology	60	42.9%
Respiratory medicine	50	35.7%
Thoracic surgery	15	10.7%
Radiotherapy	15	10.7%
Professional title		
Chief physician	37	26.4%
Associate chief physician	72	51.5%
Attending doctor	31	22.1%
City tier		
First-tier city	45	32.1%
New first-tier city	68	48.6%
Second-tier city	27	19.3%

2.2 受访医师对 *MET*ex14 跳突 NSCLC 的诊疗观念调研结果

2.2.1 受访医师对 *MET*ex14 跳突 NSCLC 患者的治疗方案选择、决策考量因素和治疗满意度
在治疗方案选择上, 无论对于初治还是经治 *MET*ex14 跳突 NSCLC, 受访医师给出的首选治疗方案均为 MET-TKI 单药治疗 (占比分别为初治 57.1% 和经治 55.0%), 其次是免疫+化疗 (分别为

17.1% 和 10.0%) 或免疫+化疗+抗血管生成治疗 (14.3% 和 18.6%)。选择其余治疗模式如化疗联合抗血管生成治疗的比例在初治和经治患者中的比例均较低 (图 1A)。

对于 *MET*ex14 跳突初治 NSCLC 患者, 首选 MET-TKI 单药治疗的原因主要是: 客观缓解率 (overall response rate, ORR) 高、mPFS 长、mOS 长 (图 1B)。对于 *MET*ex14 跳突经治 NSCLC 患者, mPFS 长是相对 ORR 高更主要的考量因素 (图 1C)。无论初治还是经治, ORR 高是受访医师选择 MET-TKI 单药治疗模式的第一因素。对于经治患者, 受访医师较初治患者而言更加注重疾病控制率 (disease control rate, DCR)。对于初治或经治 *MET*ex14 跳突患者首选驱动基因阴性治疗方案的受访医师, 主要的考量因素为程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 状态 (85.5%)、经济因素 (73.9%)、肿瘤负荷 (65.2%) (图 1D)。

本研究还调研了受访医师对 MET-TKI 的治疗满意度: 1~10 分进行打分, 1 分表示完全不认可, 10 分表示完全认可, 8 分以上视为认可。受访医师对于“高选择性 MET-TKI 作为 *MET*ex14 跳突 NSCLC 一线治疗首选”给予 8 分及以上的比例为 77.2%, 整体对 ORR、mPFS、mOS 的认可度均值分别为 7.7、7.7 和 7.5。对 ORR、PFS、OS 的疗效期望值中位数分别为 60%、12 个月和 24 个月。

2.2.2 受访医师对 MET-TKI 的安全性评价

关于药物的安全性, 76.4% 的受访医师最关注的指标为三级以上不良事件 (adverse event, AE) 发生率。对于 MET-TKI 的安全性评价, 23.6% 的受访医师认为基本没有顾虑, 73.6% 的受访医师表示有顾虑和担忧, 但不良反应相对易处理和恢复。关于 MET-TKI 相关的 AE, 受访医师最关注肺炎 (31.4%)、其次是肝毒性 (27.1%), (表 2)。

2.2.3 *MET*ex14 跳突 NSCLC 患者未被满足需求和未来期待的方向

对于 *MET*ex14 跳突 NSCLC 患者, 经 MET-TKI 治疗后进展/耐药的后续治疗方案, 选择占比最高的是化疗+抗血管生成治疗 (45.7%)、其次为 MET-TKI 联合化疗 (20.7%)、MET-TKI 联合抗血管生成治疗 (12.9%)。受访医师认为晚期 NSCLC *MET*ex14 跳突患者未被满足的需求 (多选) 主要是: MET-TKI 治疗费用过高 (64.3%)、检测价格过高 (47.1%)、耐药后的治疗方案 (46.4%)。

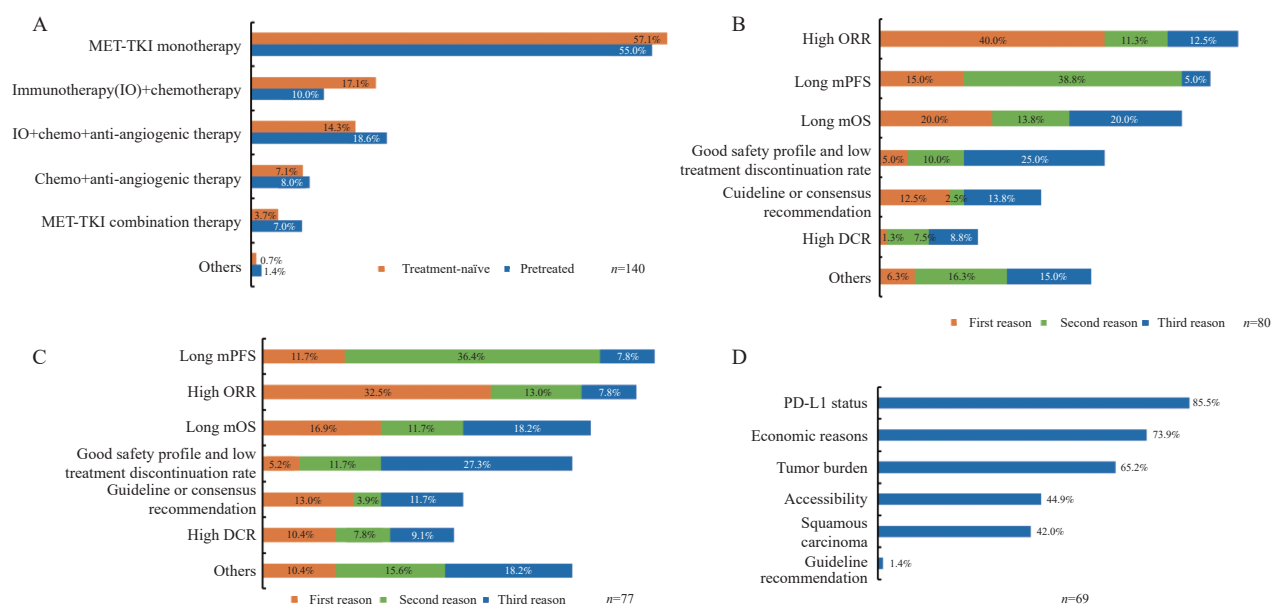


图1 *METex14* 跳跃突变初治/经治 NSCLC 患者治疗方案选择和决策因素

Fig.1 Treatment options and decision factors of interviewed physicians for treatment-naïve/pretreated *METex14* skipping NSCLC patients

注: A. *METex14* 跳跃突变初治/经治 NSCLC 患者治疗方案选择, 其中 MET-TKI 联合治疗包括联合化疗、抗血管生成治疗、免疫治疗; 其他包括单纯化疗或入组双抗/抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)临床研究; B、C. *METex14* 跳跃 NSCLC 初治和经治患者选择 MET-TKI 单药治疗作为首选方案的主要原因(多排序), 其他包括亚洲/中国数据优异、中位缓解持续时间长、可医保报销、液体活检指导临床实践等; D. 受访医师对于 NSCLC *METex14* 跳跃患者选择驱动基因阴性治疗方案的主要考量因素(多选)。

Note: A. Preferred treatment regimen of interviewed physicians for treatment-naïve/pretreated *METex14* skipping NSCLC patients. MET-TKI combination therapy includes MET-TKI combined with chemotherapy, anti-angiogenic therapy, or immunotherapy; others include chemotherapy alone or enrolled in clinical trials, e.g., MET bispecific antibody / antibody-drug conjugate (ADC); B, C. Main reasons for choosing MET-TKI monotherapy as preferred regimen (multi-choice, ranking). Others include excellent data in Asian/Chinese subgroups, long median duration of response, health insurance reimbursement and liquid biopsy testing approved etc.; D. Primary considerations of interviewed physicians in choosing non-targeted treatment regimens for *METex14* skipping NSCLC patients (multiple choices).

表 2 受访医师对 MET-TKI 的安全性关注情况(n=140)

Tab.2 Interviewed physicians' safety concerns for MET-TKIs (n=140)

Items	Number	Percentage
Drug safety indicators		
Grade ≥ 3 AEs	107	76.4%
AEs leading to dose reduction or treatment interruption	18	12.9%
AEs leading to treatment discontinuation	11	7.9%
Any grade AE	4	2.9%
Safety assessment		
With concerns, but AEs are relatively easy to manage and recover	103	73.6%
Without concerns, AEs can be well-managed	33	23.6%
With big concerns	4	2.9%
Most concerned AE		
Pneumonia/pneumonitis	44	31.4%
Hepatotoxicity	38	27.1%
Gastrointestinal adverse reactions	35	25.0%
Peripheral edema	23	16.4%

受访医师期待深入研究的方向有: NSCLC 其他 MET 异常的探索(66.4%)、*METex14* 跳跃联合治疗方式的探索(62.9%)、MET-TKI 耐药之后的探索(51.4%)(图 2)。

2.3 受访医师对 EGFR-TKI 耐药后 *MET* 扩增 NSCLC 的诊疗观念调研结果

2.3.1 受访医师对 EGFR-TKI 耐药后 *MET* 扩增 NSCLC 患者的治疗方案选择和治疗满意度

对于 EGFR-TKI 耐药后 *MET* 扩增 NSCLC 患者, 受访医师选择的治疗方案主要为赛沃替尼+EGFR-TKI、免疫治疗+化疗±抗血管生成治疗和特泊替尼+EGFR-TKI(图 3A)。影响受访医师治疗决策主要的指标为 OS、PFS、ORR(图 3B); 受访医师对 EGFR-TKI 耐药后 *MET* 扩增患者采取 MET-TKI+EGFR-TKI 模式作为首选方案的主要原因依次为 mOS 长、mPFS 长、ORR 高(图 3C)。受访医师认为双靶联合方案存在的问题主要为 AE(85.7%)和

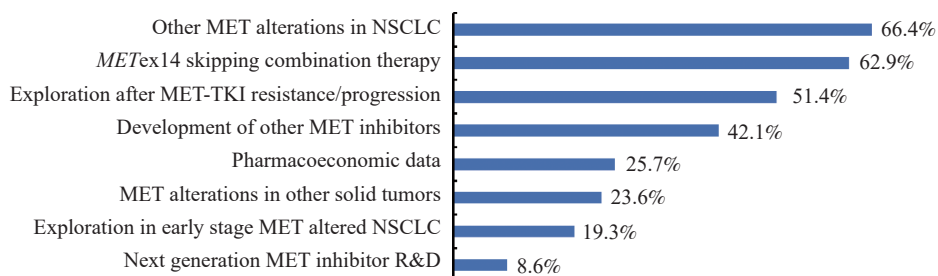


图2 受访医师期待深入研究的方向(n=140)

Fig.2 Direction of in-depth study expected by the interviewed physicians (n=140)

经济原因(57.1%), (图3D)。

本研究还调研了受访医师对 MET-TKI 联合 EGFR-TKI 双靶联合方案的治疗满意度, 对双靶联合方案给予 8 分及以上的比例为 75.8%。对双靶联

合方案的 ORR、mPFS、mOS 认可度均值分别为 7.4、7.3 和 7.2。而受访医师对此类患者治疗方案 ORR、PFS、OS 期待的中位数值分别为 65%、13 个月和 24 个月。

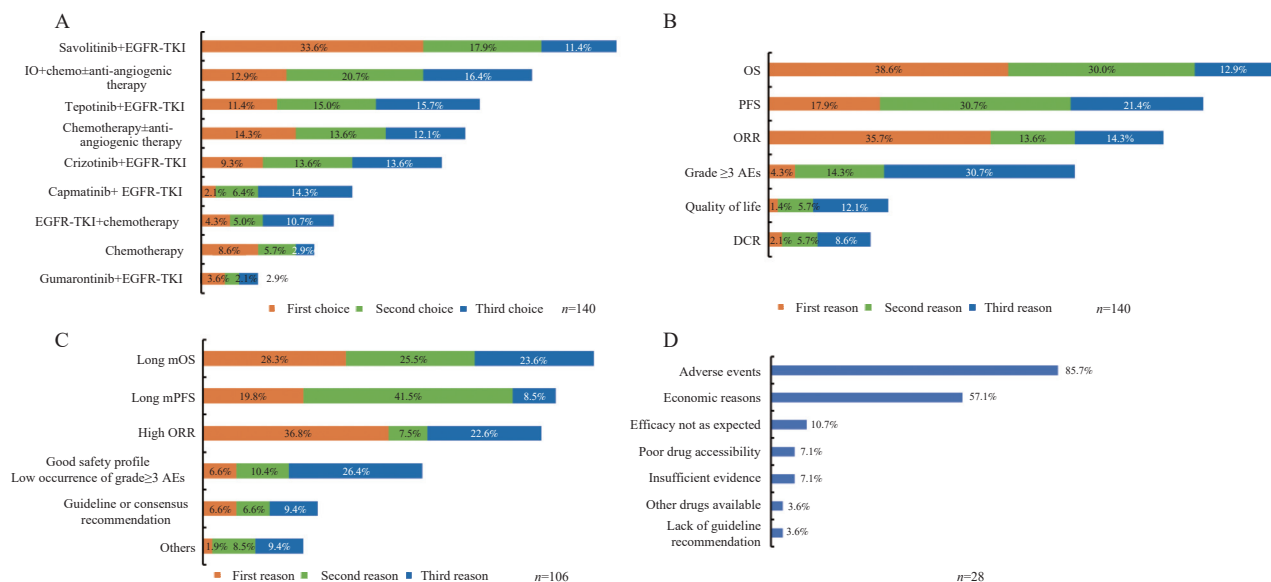


图3 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增 NSCLC 患者治疗方案选择和决策因素

Fig.3 Treatment options and decision factors of interviewed physicians for patients with MET-amplified EGFRm NSCLC after EGFR-TKI resistance

注: A. EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增患者的治疗方案选择(多选排序); B. EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增患者治疗方案选择原因(多选排序); C. 受访医师认可双靶方案作为首选用于 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增 NSCLC 患者的原因(多选排序); D. 受访医师认为双靶联合方案存在的问题。

Note: A. Regimen selection of interviewed physicians for patients with MET-amplified EGFRm NSCLC after EGFR-TKI resistance (multi-choice, ranking). B. Reasons for treatment regimen selection (multi-choice, ranking); C. Main reasons for choosing MET-TKI+EGFR-TKI dual targeted regimen as preferred regimen (multi-choice, ranking); D. Concerns of the dual targeted combination regimen considered by the interviewed physicians.

2.3.2 受访医师对 MET-TKI 联合 EGFR-TKI 方案的安全性评价

对 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增 NSCLC 患者治疗方案的安全性方面, 受访医师最为关注的指标为仍是三级以上治疗相关 AE 发生率(83.6%)。对

于双靶联合方案的安全性, 20.7% 的受访医师认为基本没有顾虑, 82.1% 的受访医师表示有顾虑和担忧, 但不良反应相对易处理和恢复。对于双靶联合方案的 AE, 受访医师最为关注间质性肺炎、胃肠道不良反应和 EGFR-TKI 相关的 AE, 见表 3。

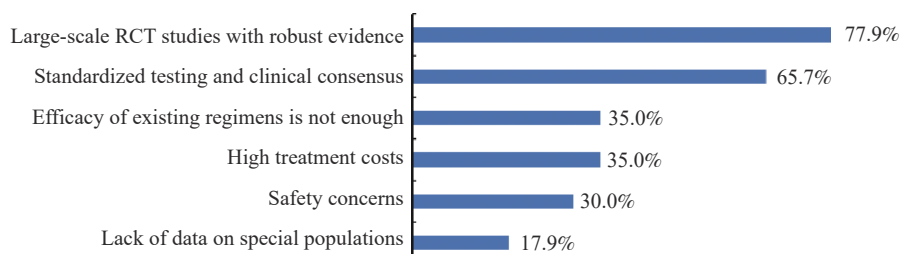
表3 受访医师对 MET-TKI 联合 EGFR-TKI 方案的安全性关注情况($n=140$)Tab.3 Interviewed physicians' safety concerns for MET-TKI+EGFR-TKI therapy ($n=140$)

Items	Number	Percentage
Drug safety indicators		
Grade ≥ 3 AEs	117	83.6%
AEs leading to dose reduction or treatment interruption	15	10.7%
AEs leading to treatment discontinuation	3	2.1%
Any grade AE	5	3.6%
Safety assessment		
With concerns, but AEs are relatively easy to manage and recover	115	82.1%
Without concerns, AEs can be well managed	20	14.3%
With big concerns	5	3.6%
Most concerned AE		
Interstitial pneumonia	55	39.3%
Gastrointestinal adverse reactions	31	22.1%
EGFR-TKI related AEs	23	16.4%
Hepatotoxicity	12	8.6%
Cardiac toxicity	10	7.1%
Peripheral edema	9	6.4%

2.3.3 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增人群主要的未被满足需求

对于 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增人群, 受访医师认为主要的未被满足的需求包括大型随机对

照试验(randomized controlled trial, RCT)更充分的证据(77.9%)和检测有待规范和临床共识(65.7%)(图4)。

图4 受访医师认为 EGFR-TKI 耐药后 MET 扩增 NSCLC 患者未被满足的需求($n=140$)Fig.4 Unmet needs of patients with MET-amplified EGFRm NSCLC after EGFR-TKI resistance considered by interviewed physicians ($n=140$)

此外本研究还调研了医师对于 MET 过表达作为潜在驱动基因的可行性: 多数受访医师认为可行(87.2%), 认为可行的主要原因是临床数据支撑(81.1%)、临床意义较为明确(54.9%)、覆盖更广泛的人群(40.2%)、检测便捷(22.1%)。

3 讨论

METex14 跳突作为 NSCLC 重要的治疗靶点, MET-TKI 已确立对于 METex14 跳突 NSCLC 患者的标准治疗地位^[16]。目前国内外的主要诊疗指

南^[9, 16-17], 均已将 METex14 跳突列入了晚期 NSCLC 一级或二级推荐检测项目。2023 版 CSCO 指南推荐对不可手术 III 期及 IV 期 NSCLC 的非鳞癌组织标本进行 METex14 跳跃突变检测, 并推荐 IV 期 METex14 跳跃突变 NSCLC 患者接受 MET-TKI 的治疗^[9]。代表性的 II 期 VISION 研究中组织检测确认 METex14 的 NSCLC 初治患者($n=111$)特泊替尼治疗的 ORR 为 58.6%, mPFS 为 15.9 个月, mOS 为 29.7 个月, 经治人群同样获益。国内外已有多个针对此靶点的 MET-TKI 获批适应证, 均显示出良

好的抗肿瘤疗效和可耐受的安全性^[4-8]。本调研进行时国内已有两种 MET-TKI 获批, 但本次调研结果显示, MET-TKI 在受访医师中的首选比例不足 60%, 仍有待进一步提升。部分受访医师仍选择化疗联合免疫治疗的方案作为 *METex14* 跳跃突变 NSCLC 患者的治疗选择。对于初治患者而言或许部分由于首个获批药物赛沃替尼的适应证是针对化疗不耐受或化疗失败的 *METex14* 跳跃突变 NSCLC 患者, 也因此 CSCO 指南中对初治人群没有给予推荐。除了前述的可及性原因, 部分原因可能是由于目前 MET-TKI 的获批研究均为单臂研究, 未与现有标准治疗进行头对头比较, 无法直接比较两种方案的疗效差异。其次, 相关研究显示约 61% 的 *METex14* 跳跃突变 NSCLC 患者 PD-L1 高表达 ($\geq 50\%$)^[18], 这可能导致部分临床医师倾向于对 *METex14* 跳跃突变 NSCLC 使用免疫治疗。

目前免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 联合化疗治疗 *METex14* 跳跃突变的 NSCLC 的疗效数据有限, 2023 年中国肺癌高峰论坛发布的《非小细胞肺癌少见/罕见靶点: 共识与争鸣》^[19] 中提到“除 *BRAF* 突变或 *KRAS* 和 *TP53* 共突变的 NSCLC 之外, 其他驱动基因阳性 NSCLC 难于从一线免疫治疗中获益。”真实世界背景下开展的 TOGETHER 研究间接对比了不同一线治疗方案在 *METex14* 跳跃突变 NSCLC 中的疗效^[20]: 与化疗联合免疫治疗方案相比, 特泊替尼的一线治疗的 PFS 和 OS 有更长的趋势。另一项卡马替尼的真实世界 RECAP 研究同样显示^[21], 相较于化疗联合免疫治疗方案, MET-TKI 一线治疗可为 *METex14* 跳跃突变 NSCLC 患者带来更高的获益。此外, 考虑到 *METex14* 跳跃突变 NSCLC 患者多为更高龄的患者^[22], 有较少的机会接受多线治疗, 将最有效治疗手段前移尤为重要。截止 2023 年底, 国内已经获批 4 种高选择性 MET-TKI, 其中有 3 种均可用于一线治疗, 可及性问题将得到很大改善。因此, 有必要进一步提高临床医师一线使用 MET-TKI 治疗 *METex14* 跳跃突变 NSCLC 的比例, 加强 MET-TKI 在临床医师中的认知观念。

MET 基因扩增常继发于其他驱动基因阳性 NSCLC 患者靶向治疗后, 是 EGFR-TKI 耐药的重要机制之一。目前 CSCO 指南推荐 EGFR-TKI 治疗失败的 T790M 阴性 NSCLC 患者标准治疗方案为含铂双药化疗±贝伐珠单抗, 但此种模式的疗效有限。多项共识和研究均提示再次活检以明确耐

药机制^[23-25], 基于耐药机制的治疗方案可能有效改善 EGFR-TKI 耐药患者的预后^[26]。对于检测到 *MET* 继发扩增的患者, 临床研究数据表明, EGFR-TKI 联合 MET 抑制剂可能是继发 *MET* 基因扩增导致的 EGFR-TKI 耐药患者的潜在治疗策略^[10-14]。INSIGHT 研究^[10] 结果表明特泊替尼联合吉非替尼的双靶联合方案与化疗相比, 可改善一/二代 EGFR-TKI 耐药后 T790M 阴性 NSCLC 患者的 PFS [16.6 个月 vs. 4.2 个月; 风险比 (hazard ratio, HR)=0.13] 和 OS (37.3 个月 vs. 13.1 个月; HR=0.10)。TATTON 研究^[11] 数据表明, 一/二代 EGFR-TKI 耐药后 *MET* 扩增患者接受赛沃替尼联合奥希替尼治疗的 ORR 为 62%~67%, 三代 EGFR-TKI 耐药后此方案治疗的 ORR 为 33%。而 INSIGHT2 研究^[12] 在一线奥希替尼耐药后 *MET* 扩增患者中也观察到了疗效 ($n=98$): ORR 为 50.0%, 中位缓解持续时间 (median duration of response, mDOR) 为 8.5 个月, mPFS 为 5.6 个月, mOS 为 17.8 个月; 其中在亚洲人群中看到更好的获益趋势 ($n=52$): ORR 为 59.6%, mDOR 为 7.3 个月, mPFS 为 6.9 个月, mOS 为 19.8 个月。然而针对这部分人群, 从本次调研结果可观察到, 现有治疗方案 (包括已发表的临床实验数据) 均未达到受访医师对疗效的期待值, 提示仍需更多的探索以寻找更优的方案。目前双靶联合方案尚未获批适应证, 化疗+免疫治疗+抗血管生成药物已在国内获批用于 EGFR-TKI 耐药后的治疗, 但从调研结果看到: 相较而言, MET-TKI 联合 EGFR-TKI 的双靶方案在受访医师中认可度和治疗选择率均更高, 提示未被满足的治疗需求以及受访医师对肺癌需精准治疗即“有靶打靶”的治疗观念。调研显示受访医师认为对于 *MET* 扩增的检测也有待进一步规范。目前临床研究主要采用 MET GCN ≥ 5 或 MET/CEP7 ≥ 2 作为入组标准^[10-13], SAVANNAH 研究初步结果显示^[13], 奥希替尼耐药后 *MET* 高扩增 (FISH GCN ≥ 10) 的患者奥希替尼联合赛沃替尼治疗显示出更好的临床疗效。目前有更多的双靶联合研究在进行中, 如 SAFFERON、SACHI 等; 相关的双抗和 ADC 药物在这一部分人群的研究也在进行中, 后续根据临床研究的结果, 具有疗效预测价值的 *MET* 基因扩增阈值可能会有调整。

关于 MET-TKI 的安全性, 本次调研结果显示, 受访医师对 MET-TKI 单药使用的安全性管理较有信心, 高达 97.1% 的受访医师认为 MET-TKI 安全

可控。MET-TKI的常见不良反应包括外周水肿、低蛋白血症、肌酐升高、胃肠道紊乱、肝不良反应等^[27],其中外周水肿是MET-TKI共同的常见不良反应。目前上市的MET-TKI外周水肿发生率均超过50%^[4-8],虽主要为1~2级,但如若管理不善可能影响治疗依从性。本次调研中,受访医师对MET-TKI导致的外周水肿的关注度较低(16.4%)。由于外周水肿的治疗需进行早期干预,因此临床医师有必要重视MET-TKI使用过程中出现的水肿,进行提前干预。调研还显示,受访医师对肝毒性的关注度较高,可能由于肝毒性是最早在国内上市的MET-TKI赛沃替尼的主要AE和其导致停药的主要AE之一。因此临床在应用赛沃替尼时,还应特别注意肝功能监测^[28]。

对于MET-TKI联合EGFR-TKI的双靶联合方案的安全性,整体上受访医师对EGFR-TKI相关的AE的关注度更高,同时也是受访医师顾虑双靶联合方案的主要原因,其他MET-TKI相关AE的关注度与MET-TKI单药基本一致。对于双靶联合方案导致的外周水肿,受访医师的关注度较单药治疗更低(6.4%),这一点需提高重视程度以便科学管理。

MET变异NSCLC的诊治目前还存在许多需要优化和解决的课题。如在调研结果中看到,对于METex14跳突NSCLC患者,对经MET-TKI治疗后进展/耐药的后续治疗方案受访医师的选择呈现多样化,而国内外指南也并没有较为一致的观点。因此受访医师认为MET-TKI耐药后的治疗方案也是主要的临床需求之一,随着未来更多患者使用MET-TKI治疗这一需求会更加凸显。因此有必要进一步明确METex14跳突NSCLC对MET-TKI的原发性和获得性耐药机制,开展更多的研究和探索,以更好地应对MET-TKI治疗过程中可能产生的耐药。除METex14跳跃突变和MET基因扩增外,其他MET异常尤其是MET过表达,其临床价值、与MET扩增的相关性、获益人群的阈值及相应治疗策略也有必要进行进一步的探索。此外,针对不同类型的MET变异的检测,除检测标准仍有待进一步规范外,还需进一步推动技术手段的整合和统一,使更多MET变异NSCLC患者能从MET-TKI治疗中获益。

本研究存在一定局限性。首先,本研究未对MET变异NSCLC患者的检测情况进行调研;其次,受访医师仅限三甲医院的医师,未对二级和一级医

院进行调研,这一点也部分由于MET异常比例相对偏低产生的限制和影响。因此,本研究的结论只能部分揭示目前临床医师对MET变异NSCLC的认知与诊治现状。

本研究通过问卷调研,发现受访医师对于MET变异NSCLC的认知与诊治现状中的一些问题。MET-TKI在METex14跳跃突变NSCLC的一线治疗中的使用率仍较低,对于MET-TKI导致的外周水肿的关注度需提高以帮助更科学地管理水肿。此外,具有疗效预测价值的MET基因扩增阈值和MET蛋白过表达的潜在指导价值有待进一步明确,针对不同类型的MET变异的检测还需进一步标准化和规范化。

[参 考 文 献]

- [1] FUJINO T, SUDA K, MITSUDOMI T. Lung cancer with *MET* exon 14 skipping mutation: genetic feature, current treatments, and future challenges[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2021, 12: 35–50. doi: 10.2147/LCTT.S269307.
- [2] Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center, Lung Cancer Group of Chinese Medical Association Chinese Society of Oncology, et al. Chinese expert consensus on clinical practice of *MET* detection in non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2022, 51(11): 1094–1103. [中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌 *MET* 临床检测中国专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(11): 1094–1103] doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20220606-00491.
- [3] COLEMAN N, HONG L, ZHANG J, et al. Beyond epidermal growth factor receptor: *MET* amplification as a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100319. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100319.
- [4] MAZIERES J, PAIK P K, GARASSINO M C, et al. Tepotinib treatment in patients with *MET* Exon 14-skipping non-small cell lung cancer: long-term follow-up of the VISION Phase 2 nonrandomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(9): 1260–1266. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.1962.
- [5] WOLF J, SETO T, HAN J Y, et al. Capmatinib in *MET* exon 14-mutated or *MET*-amplified non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 944–957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787.
- [6] LU S, FANG J, LI X Y, et al. Once-daily savolitinib in Chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring *MET* exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2021, 9(10): 1154–1164. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00084-9.

- [7] YU Y F, ZHOU J Y, LI X Y, et al. Gumarontinib in patients with non-small-cell lung cancer harbouring *MET* exon 14 skipping mutations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 1b/2 trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 59: 101952. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101952.
- [8] YANG J J, ZHANG Y, WU L, et al. 1379P Preliminary results of phase II KUNPENG study of vebreltinib in patients (Pts) with advanced NSCLC harboring c-MET alterations[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(S2): S791. doi: 10.1016/J.ANNONC.2023.09.2412.
- [9] Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) non-small cell lung cancer[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023. [中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 非小细胞肺癌诊疗指南-2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.]
- [10] LIAM C K, AHMAD A R, HSIA T C, et al. Randomized trial of tepotinib plus gefitinib versus chemotherapy in *EGFR*-mutant NSCLC with *EGFR* inhibitor resistance due to *MET* amplification: INSIGHT final analysis[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(10): 1879–1886. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3318.
- [11] HARTMAIER R J, MARKOVETS A A, AHN M J, et al. Osimertinib + savolitinib to overcome acquired *MET*-mediated resistance in epidermal growth factor receptor-mutated, *MET*-amplified non-small cell lung cancer: TATTON[J]. *Cancer Discov*, 2023, 13(1): 98–113. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0586.
- [12] KIM T M, GUARNERI V, JYE V P, et al. OA21.05 Tepotinib + osimertinib in *EGFR*-mutant NSCLC with *MET* amplification following 1L osimertinib: INSIGHT 2 primary analysis[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(11S): S94. doi: 10.1016/j.jtho.2023.09.106.
- [13] AHN M J, DE MARINIS F, BONANNO L, et al. EP08.02-140 *MET* biomarker-based preliminary efficacy analysis in SAVANNAH: savolitinib+osimertinib in *EGFR*m NSCLC post-osimertinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(9S): S469–S470. doi: 10.1016/j.jtho.2022.07.823.
- [14] WU Y L, ZHANG L, KIM D W, et al. Phase Ib/II study of capmatinib (INC280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) inhibitor therapy in patients with *EGFR*-mutated, *MET* factor-dysregulated non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(31): 3101–3109. doi: 10.1200/JCO.2018.77.7326.
- [15] Rankings of Cities' Business Attractiveness in China 2023 [EB/OL]. (2023-05-30). [第一财经新一线城市研究所 2023 版《城市商业魅力排行榜》][EB/OL]. (2023-05-30). <https://www.datayicai.com/report/detail/999638>.]
- [16] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) for Non-Small Cell Lung Cancer, 2023 version 5[EB/OL]. <https://www.nccn.org/>
- [17] Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center, Chinese Medical Association Chinese Society of Oncology, et al. Guidelines on clinical practice of molecular tests in non-small cell lung cancer in China[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2021, 50(4): 323–332. [中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心, 中华医学会肿瘤学分会肺癌学组, 等. 非小细胞肺癌分子病理检测临床实践指南 (2021 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(4): 323–332] doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20201220-00945.
- [18] LEE J K, MADISON R, CLASSON A, et al. Characterization of non-small-cell lung cancers with *MET* Exon 14 skipping alterations detected in tissue or liquid: clinicogenomics and real-world treatment patterns[J]. *JCO Precis Oncol*, 2021, 5(5): 1354–1376. doi: 10.1200/PO.21.00122.
- [19] WU Y L, LU S, CHENG Y, et al. Uncommon/rare mutations in non-small cell lung cancer: consensus and contention[J]. *The Journal of Evidence-Based Medicine*, 2023, 23(3): 129–139. [吴一龙, 陆舜, 程颖, 等. 非小细胞肺癌少见/罕见靶点: 共识与争鸣[J]. *循证医学*, 2023, 23(3): 129–139] doi: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.03.001.
- [20] CHRISTOPOULOS P, EKMAN S, GUISIER F, et al. 1381P TOGETHER: pooled real-world datasets of *MET*Ex14 skipping NSCLC and adjusted comparison of upfront (chemo-)immunotherapy with tepotinib from VISION[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(S2): S792–S793. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2414.
- [21] KRON A, SCHEFFLER M, WIESWEG M, et al. 1383P Efficacy of capmatinib compared to standard of care for German patients with locally advanced or metastatic NSCLC harboring *MET*Ex14 mutations: results from the RECAP study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(S2): S793–S794. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2416.
- [22] WOLF J, SETO T, HAN J Y, et al. Results of the GEOMETRY mono-1 phase II study for evaluation of the *MET* inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with *MET*Δex14 mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(S8): VIII741–VIII742. doi: 10.1093/annonc/mdy424.090.
- [23] PASSARO A, LEIGHL N, BLACKHALL F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of *EGFR* mutant non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 466–487. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.003.
- [24] The Society of Cancer Precision Medicine of Chinese Anti-Cancer Association, Lung Cancer Expert Group of Chinese Medical Journal. Chinese expert consensus on immunotherapy for advanced non-small lung cancer with oncogenic driver mutations (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2022, 44(10): 1047–1065. [中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会, 中华医学会杂志社肺癌研究协作组. 晚期驱动基因阳性非小细胞肺癌免疫治疗专家共识 (2022 版)[J]. *中华肿瘤*

- 杂志, 2022, 44(10): 1047–1065] doi: [10.3760/cma.j.cn112152-20220614-00416](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220614-00416).
- [25] DI NOIA V, D'AVENI A, D'ARGENTO E, et al. Treating disease progression with osimertinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: novel targeted agents and combination strategies[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100280. doi: [10.1016/j.esmoop.2021.100280](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100280).
- [26] CHOUDHURY N J, MARRA A, SUI J S Y, et al. Molecular biomarkers of disease outcomes and mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in advanced *EGFR*-mutant lung cancers[J]. *J Thorac Oncol*, 2023, 18(4): 463–475. doi: [10.1016/j.jtho.2022.11.022](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.11.022).
- [27] CORTOT A, LE X N, SMIT E, et al. Safety of MET tyrosine kinase inhibitors in patients with *MET* exon 14 skipping non-small cell lung cancer: a clinical review[J]. *Clin Lung Cancer*, 2022, 23(3): 195–207. doi: [10.1016/j.clcc.2022.01.003](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2022.01.003).
- [28] ZHANG L, WANG Y S, LIN L Z, et al. Chinese multidisciplinary expert consensus on the management of adverse drug reactions associated with savolitinib[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2023, 45(4): 298–312. [张力, 王永生, 林丽珠, 等. 赛沃替尼相关不良反应管理的中国多学科专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(4): 298–312] doi: [10.3760/cma.j.cn112152-20221226-00853](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20221226-00853).

[收稿日期] 2024-01-25



关于冒用《循证医学》编辑部名义的郑重声明

近期有作者反映收到冒用《循证医学》编辑部名义的邮件和电话，诱导作者添加个人微信/QQ等，为此《循证医学》编辑部郑重声明：

1. 《循证医学》编辑部未授权任何单位及个人进行网上征稿活动。
2. 《循证医学》不接受任何邮箱投稿，所有来稿，唯一投稿途径为 ScholarOne 稿件采编系统 (<https://mc03.manuscriptcentral.com/jebm>)。未在我刊采编系统投稿的文章，编辑部一律不予认可。
3. 《循证医学》编辑部跟作者沟通主要通过邮箱 xzyxzz@163.net 和电话 020-83844620 进行。编辑部若采用微信/QQ等通讯方式与作者联系，只限于处理已录用文稿，进入编辑程序及之后阶段的稿件；请收到相关添加个人微信/QQ等行为的作者，务必与编辑部电话或邮箱核实，此外的任何微信/QQ等言行（如职称评审、数据库整改等）均系假冒我刊编辑部工作人员，因此造成的损失，编辑部概不负责。
4. 《循证医学》编辑部不收取任何名义的加急费，严格执行三审制度后择优录取。

任何冒用我刊名义、伪造印章的行为都是违法的，请广大作者明辨真伪，避免上当受骗，特此申明。作者若有有任何疑问，欢迎咨询《循证医学》编辑部，电话：020-83844620，邮箱：xzyxzz@163.net。

《循证医学》编辑部