

· 综述 ·

c-MET 与肺癌 EGFR-TKIs 耐药关系研究进展[▲]

宁瑞玲 于起涛* 周韶璋 曾爱屏 王惠临 赵文华 蒋玮

(广西医科大学附属肿瘤医院呼吸肿瘤内科, 南宁市 530021)

【摘要】 随着分子生物学和分子靶向治疗的不断发展, 肿瘤治疗进入一个新阶段。在对非小细胞肺癌(NSCLC)的分子生物学研究中, 表皮生长因子受体(EGFR)突变已成为医学研究普遍关注的分子靶点, 针对这一靶点所研制出的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)如吉非替尼、厄洛替尼等已被广泛应用于临床的治疗。但部分患者对EGFR-TKIs不敏感或对其产生耐药性, 直接影响了EGFR-TKIs的临床疗效。一些研究结果显示, 肝细胞生长因子受体(c-MET)与NSCLC的发生、发展、组织学类型及患者的预后密切相关。本文就c-MET受体的结构、功能及其与NSCLC患者对EGFR-TKIs产生耐药的关系以及针对耐药患者的治疗策略等进行综述。

【关键词】 非小细胞肺癌; 肝细胞生长因子受体(c-MET); EGFR-TKIs; 耐药; 综述

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-7768(2018)02-0202-03

DOI:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2018.02.17

目前肺癌已成为世界各国病死率最高的疾病, 其发病率和病死率 in 各类恶性肿瘤中均位居首位^[1]。85%以上的肺癌患者属于非小细胞肺癌, 而大多数非小细胞肺癌患者在被发现时已发展至肿瘤的晚期, 患者整体五年生存率约为15.6%^[2]。近年来, 以EGFR为靶点的分子靶向药物为肺癌患者的个体化治疗开拓了一片新天地, 在临床已逐步取代了传统细胞毒性药物。以厄洛替尼和吉非替尼为代表的EGFR-TKIs, 目前已被广泛用于治疗EGFR突变型晚期NSCLC患者, 但有些患者出现原发性耐药或者在使用EGFR-TKIs后的8~10个月内出现获得性耐药^[3-6], 因此研究破解EGFR-TKIs的耐药机制成了晚期非小细胞肺癌患者治疗亟待解决的难题。一些研究结果显示, c-MET基因的扩增或过度表达可能是NSCLC细胞对EGFR-TKIs产生耐药的机制之一^[7-8], 但具体作用机制尚不完全清楚。本文就c-MET受体的结构、功能及其与NSCLC患者对EGFR-TKIs产生耐药的关系以及针对耐药患者的治疗策略等综述如下。

1 c-MET 的结构和功能

肝细胞生长因子(HGF)的受体c-MET属于酪氨酸激酶受体(RTKs)超家族成员之一, 是原癌基因c-MET编码的具有自主磷酸化活性的跨膜受体, 由胞外区、跨膜区和胞内区三部分组成^[9]。c-MET是由50kD的 α 亚基和140kD的 β 亚基组成的异二聚体, α 亚基和 β 亚基的胞外区作为配体识别部位可识别并结合HGF。当HGF与c-MET结合时, 细胞质中酪氨酸残基(Tyr1234、

Tyr1235)自身可实现磷酸化, 激活c-MET胞质内蛋白酪氨酸激酶结构域(PTK), 而激活的PTK可引起c-MET羧基末端酪氨酸(Tyr1349、Tyr1356)自身磷酸化。细胞质中的多种底物蛋白聚集到羧基末端并被快速磷酸化, 最后激活细胞内的多种信号通路。正常状态的HGF/c-MET信号通路在胚胎时期可以控制细胞移动, 在细胞的其他分化阶段也参与多种生理过程^[10]。

2 非小细胞肺癌患者对 EGFR-TKIs 敏感的机制

对EGFR-TKIs敏感的非小细胞肺癌, 大多数对EGFR发生活化突变敏感, 研究发现EGFR活化突变主要有两种机制: 第一是第19外显子突变发生在第746~752位密码子, 均为碱基缺失突变, 导致EGFR蛋白中丢失部分氨基酸序列, 使受体ATP结合囊的角度发生变化, 从而增强了癌细胞对其的敏感性; 第二是第21外显子的点突变, 在第851位密码子出现T→G转换, 促使EGFR中相应的氨基酸由亮氨酸转变为精氨酸(L858R), 从而增强了A-loop的稳定性, 提高了癌细胞对EGFR-TKIs的敏感度^[11]。EGFR发生活化突变的结果使EGFR突变的非小细胞肺癌患者对EGFR-TKIs具有较高敏感性, 但当对EGFR-TKIs敏感的非小细胞肺癌患者通过EGFR信号通路得到的有关信号被EGFR-TKIs阻断时, 癌细胞就会启动相应机制再次获取生存信号, 从而避免凋亡。

3 c-MET 基因的扩增与过度表达与 EGFR-TKI 耐药的关系

EGFR-TKIs能够对酪氨酸激酶磷酸化以及下游信号的转导发挥有效的抑制作用^[12], 已被广泛用于晚期非

▲基金项目: 2018年度广西高校中青年教师基础能力提升项目(2018KY0121)

* 通信作者

小细胞肺癌患者的治疗,其主要作用机制是,EGFR-TKI 通过与细胞内酪氨酸激酶结构域上的 ATP 位点竞争性结合阻止 EGFR 磷酸化,从而抑制 PI3K 信号通路^[13]。虽然部分非小细胞肺癌患者对 EGFR-TKIs 产生耐药,但若在 EGFR-TKIs 获得性耐药发生后立即停止治疗,则患者的病情通常会发展得更快^[14]。主要原因在于,c-MET 为肝细胞生长因子受体,具有酪氨酸激酶活性,c-MET 原癌基因可通过 ERBB3-PI3K-AKT、MAPK-ERK1/2 通路绕过被抑制的 EGFR 磷酸化激酶通路产生扩增,扩增的 c-MET 通过旁路激活作用促进下游信号转导避免了 EGFR-TKIs 的杀伤,促使癌细胞增殖,最终导致患者对 EGFR-TKIs 耐药^[15]。c-MET 在一般组织中呈低表达或不表达,但在肺癌、肝癌、胰腺癌以及甲状腺癌组织中均可见 c-MET 的表达。研究表明,癌细胞可通过分泌产生多类细胞因子,促使周边成纤维细胞不断分泌 HGF,有些癌组织甚至可同时表达 c-MET 和 HGF,组成正反馈循环,导致癌细胞无限生长。c-MET 高表达的癌细胞对 HGF 具有更高的敏感性和侵害度,其 c-MET 扩增不依赖 EGFR 通路,10% 的 EGFR-TKIs 耐药是完全由 c-MET 基因扩增所导致^[16]。临床实践中发现,使用吉非替尼或厄洛替尼治疗有 c-MET 扩增的有耐药肿瘤细胞的患者,其疗效均不理想,而加用 c-MET 激酶抑制剂后疗效则会很快得到改善。血管紧张素肽可用作 HGF/c-MET 的抑制剂^[17]。在 c-MET 扩增的肿瘤细胞系中,肿瘤细胞的生长取决于 c-MET 信号通路;而在 c-MET 无扩增的肿瘤细胞系中则没有生长抑制情形出现,约 20% 的 EGFR-TKIs 获得性耐药和 c-MET 基因扩增有一定的关系^[18]。由此可见,c-MET 主要是通过为癌细胞提供生存信号对肺癌的发生发展发挥作用。

4 针对 c-MET 的过度表达患者的治疗策略

目前,可通过有效阻止酪氨酸残基磷酸化和 EGFR 信号通路传导来抑制耐药性的靶向性治疗肺癌患者的药物不少,部分已开始临床试验并取得良好效果,这些靶向药物主要包括巴洛酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体两类^[13]。

4.1 针对 c-MET 的酪氨酸酶抑制剂 第一种为 Tivantinib (ARQ-197),它是第一个非 ATP 竞争性的 c-MET 抑制剂,可有效抑制 c-MET 磷酸化,阻断下游 c-MET 信号通路。ARQ-197 能通过增强 c-MET 活性,反过来抑制下游 c-MET 效应器,从而阻断成型和配体调节的 c-MET 自磷酸化。第二种为 Cabozantinib (XL184/BMS-907351),它是一种有效的 VEGFR2 抑制剂,靶向作用于 VEGFR2 和 c-MET 时,能有效抑制 c-MET、Flt-1/3/4、Tie2 等,对非小细胞肺癌等多种肿瘤

均具有抗癌效果。第三种是 INC280,它是一种高选择性的口服 c-MET 抑制剂,联合吉非替尼治疗时患者的耐受性良好,其最常见的药物相关副作用是导致患者恶心、呕吐、腹泻和皮疹。

4.2 针对 c-MET 的单克隆抗体 (1) Rilotumumab (AMG102) 是一种完全性 IgG2 类人源化抗 HGF 单克隆抗体,能抑制 HGF 与 c-MET 结合及其介导 c-MET 磷酸化。(2) Ficlatusumab (AV-299) 是 IgG1 类人源化抗体,与 HGF 配体结合具有高亲和力,能特异性抑制 HGF/MET 的生物活性。在临床前模型试验中,AV-299 显示出强烈的抗肿瘤活性;I 期临床试验数据表明,患者对其具有良好的耐受性,其与 EGFR 抑制剂厄洛替尼和吉非替尼联合应用能取得良好疗效,其最常见的不良反应为导致患者乏力、外周性水肿、头痛和腹泻。

5 结 语

近年来,分子靶向药物治疗已成为肺癌患者个体化治疗的一种新方法,使用 EGFR-TKIs 治疗较传统疗法副作用小、疗效好,已成为晚期及部分早期非小细胞肺癌患者的有效治疗手段。但治疗过程中的原发性和获得性耐药会导致靶向治疗的应用受到一定限制,增加肺癌患者的治疗难度。c-MET 信号通路是近期研究发现的与肺癌耐药有关的分子,是非小细胞肺癌靶向治疗领域研究的热点。随着研究的不断深入,对 c-MET 与 NSCLC 耐药的关系研究会更加全面、深入,从而提供新的 NSCLC 靶向治疗方案,给耐药患者的治疗带来更多的希望。

参 考 文 献

- [1] 赵俊卿,李云峰,杨之斌. 肿瘤细胞发生细胞上皮-间质转变机制的研究[J]. 肿瘤,2010,30(10):890-893.
- [2] 周宁,梁爱玲,等. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药机制及其对策的研究进展[J]. 广东医学,2014,35(19):3109-3112.
- [3] 王津京. EMT 和 IGF-1R 在非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 获得性耐药中的作用[D]. 广州:南方医科大学,2013.
- [4] Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of EGFR-TKI treatment for EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer[J]. Lung cancer, 2015, 88(1):74-79.
- [5] 白晓燕. Hedgehog 信号通路在 EGFR-TKI 敏感和耐药非小细胞肺癌细胞中的作用机制研究[D]. 广州:南方医科大学,2013.
- [6] 徐晓燕. 作用于 Met 靶点的非小细胞肺癌治疗药物研究进展[J]. 现代药物与临床,2016,31(4):562-566.

(下转第 223 页)

者 TC、TG、LDL-C 水平显著低于对照组、脂 HDL-C 水平显著高于对照组;治疗后两组患者 NIHSS 评分均显著降低,观察组患者的 NIHSS 评分显著低于对照组。提示急性脑梗死患者在口服瑞舒伐他汀治疗基础上联合使用普罗布考进行治疗,能够有效调节脂质代谢,提高临床疗效。

综上所述,瑞舒伐他汀与普罗布考联合治疗急性脑梗死患者,能有效改善血脂代谢状况及神经功能缺损情况,提高临床疗效,值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] 贺春晖,李霞,赵懿清,等.急性脑梗死合并肺部感染患者的病例分析[J].中国药物应用与监测,2016,13(3):186-188.
- [2] 王瑜.普罗布考联合瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者脂质代谢的影响[J].中国医药,2016,11(5):679-682.
- [3] 王跃龙,谢莉,钱林学.普罗布考联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2014,29(12):1372-1375.
- [4] 江思德,邹耀兵,肖静,等.瑞舒伐他汀治疗急性脑梗死伴动脉硬化43例临床评价[J].中国药业,2015,24(23):19-21.
- [5] 昌传良.普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者脂

质代谢的疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(10):83-84.

- [6] 蔡谋善,沈春林,曾令海,等.瑞舒伐他汀片对急性脑梗死患者血脂、踝肱指数及颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].医学综述,2016,22(24):4920-4922.
- [7] 吴境,朱烽.瑞舒伐他汀对急性脑梗死患者血栓溶解及预后的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(10):85-86.
- [8] 刘国勤.瑞舒伐他汀与普罗布考联合用药在颈动脉粥样硬化斑块治疗中的应用价值[J].中国医学装备,2015,12(8):92-95.
- [9] 徐大雄,徐世成,罗华.瑞舒伐他汀联合普罗布考对颈动脉粥样硬化斑块患者血脂及CRP的影响[J].贵州医科大学学报,2016,41(7):848-850,854.
- [10] 刘德祥,王晶.普罗布考、阿托伐他汀联合治疗颈动脉粥样硬化斑块临床疗效观察[J].内科,2016,11(1):13-15,68.
- [11] 黄盼盼,聂田,张娟,等.普罗布考联合阿托伐他汀对急性脑梗死患者脂质代谢的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(2):164-166.
- [12] 张化宇.普罗布考联合阿托伐他汀治疗脑梗死患者的疗效及对生活质量的影响[J].内科,2015,10(6):787-789,798.

(收稿日期:2017-12-25 修回日期:2018-02-24)

(上接第203页)

- [7] 田艳花,余宗阳,欧阳学农.非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药预测生物标志物研究进展[J].医学研究生学报,2012,25(5):536-539.
- [8] 贾文韞,李宝兰,岳文涛.c-Met/ErbB3/PI3K 信号通路在肺癌 EGFR-TKI 获得性耐药中的研究进展[J].肿瘤防治研究,2011,38(6):721-723.
- [9] 王彩霞,周晓军.非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 耐药机制的研究进展[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(3):279-284.
- [10] 张帆. EGFR-TKI 治疗晚期非小细胞肺癌局部进展后放疗治疗疗效分析[J].中国实用医药,2015,10(6):173-174.
- [11] 李嘉瑜,周彩存.非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药机制研究进展[J].实用肿瘤杂志,2012,27(6):573-578.
- [12] 刘慧慧,王孟昭,胡克,等. EGFR-TKI 在非小细胞肺癌中耐药机制的研究进展[J].中国肺癌杂志,2013,15(10):535-540.
- [13] 乔洪源,陈建新,余宗阳,等. HGF 及其 c-MET 受体在非小细胞肺癌中的研究进展[J].中国肿瘤,2014,23(2):141-147.

- [14] 宁瑞玲,宋向群,于起涛,等. EGFR-TKI 联合化疗治疗 EGFR-TKI 获得性耐药的晚期非小细胞肺癌疗效分析[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2015,24(7):20-21.
- [15] 蒋涛,周彩存等. HGF/c-MET 抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].中国肺癌杂志,2015,18(4):240-244.
- [16] Sandelin M, Berglund A, Sundström M, et al. Patients with Non-small Cell Lung Cancer Analyzed for EGFR: Adherence to Guidelines, Prevalence and Outcome[J]. Anticancer research,2015,35(7):3979-3985.
- [17] 徐慧媛. HGF、C-Met、p-Met 在 NSCLC 中表达的临床病理特征及与 EGFR 表达的相关性[D]. 南宁:广西医科大学,2016.
- [18] Tseng YH, Tseng YC, Lin YH, et al. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment and Salvage Chemotherapy in EGFR-Mutated Elderly Pulmonary Adenocarcinoma Patients. The oncologist,2015,20(7):758-766.

(收稿日期:2018-01-04 修回日期:2018-03-05)