

HGF 及其 c-MET 受体在非小细胞肺癌中的研究进展

乔洪源,陈建新,余宗阳,欧阳学农
(南京军区福州总医院,福建 福州 350025)

摘要:随着肿瘤分子生物学的飞速发展,分子靶向治疗已成为目前晚期肺癌治疗方法中最具前景的研究领域,因此分子靶点的研究也早已成为医学界关注的热点。近年来,研究发现 HGF 及其 c-MET 受体与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发生、发展、组织学类型及预后密切相关。全文就 HGF 及其 c-MET 受体的结构、功能及其相关的靶向药物在 NSCLC 中的研究进展进行综述。

关键词: HGF; c-MET; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2014)02-0141-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.02.A013

Research Progress on HGF and c-MET Receptor in Non-small Cell Lung Cancer

QIAO Hong-yuan, CHEN Jian-xin, YU Zong-yang, et al.

(Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, Fuzhou 350025, China)

Abstract: With the rapid development of tumor molecular biology, molecular targeted therapy has been the most promising area of research in the treatment of advanced lung cancer, so molecular targets also has become the focus of attention in the medical profession. In recent years, researchers found that HGF and c-MET receptor are associated with the occurrence, development, histological type and prognosis of non-small cell lung cancer(NSCLC). In this paper, the structure, function and correlative targeted drugs of HGF and c-MET receptor in NSCLC were comprehensively reviewed.

Key words: HGF; c-MET; non-small cell lung cancer; targeted therapy

目前,肺癌是发生率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者约占 80%^[1]。由于早期症状缺乏特异性,多数患者确诊时已属晚期,失去手术机会,尽管近年放化疗技术不断提高,但是肺癌患者的总体预后仍然很差,5 年生存率低于 20%^[2]。近年来,随着肿瘤分子生物学研究的不断深入,以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为首的分子靶向治疗开辟了晚期肺癌治疗的新篇章,使得一部分 NSCLC 患者的总生存期(overall survival, OS)显著延长^[3]。近 10 年来,继 EGFR 之后又

有一系列驱动基因被发现,如 *PIK3CA*、*BRAF*、*HER-2*、*MAP2K1* 等,并针对这些靶点研究出许多靶向药物,且绝大多数取得了令人满意的治疗效果^[4]。在众多靶点中,研究发现肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)及其 c-MET 受体是 NSCLC 靶向治疗领域的一个重要分子靶标。本文就 HGF 及其 c-MET 受体在 NSCLC 中的研究进展进行综述。

1 HGF/c-MET 的结构和功能

HGF 是 1984 年由 Nakamura 等^[5]发现,编码 HGF 的基因位于 7 号染色体 q21 区,大小约 70kb,包括 18 个外显子和 17 个内含子。HGF 前体是由 728 个

收稿日期:2013-07-01;修回日期:2013-07-24
基金项目:国家自然科学基金(81274002)
通讯作者:欧阳学农, E-mail: oyxnong@163.com

氨基酸残基组成的单链,在蛋白水解酶的作用下产生活性形式,成熟的 HGF 是由 96kD 的 α 链和 34kD 的 β 链经二硫键连接而组成的异二聚体。HGF 含 6 个结构域,分别为氨基末端结构域、4 个 Kringle 结构域及类丝氨酸蛋白酶结构域(SPH)。HGF 能刺激多种细胞生长,并参与血管生成及免疫活性的调节,还可促进肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭,是一种具有多种功能的生物因子^[6]。近年来,研究发现 HGF 高表达是 NSCLC 患者使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)后产生获得性耐药的一个重要原因^[7]。

c-MET 属于酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 超家族成员之一,为原癌基因 MET 编码的一类具有自主磷酸化活性的跨膜受体^[8],编码该受体的基因位于 7 号染色体 q31 区,大小约 110kb,包括 21 个外显子。c-MET 受体是由 50kD 的 α 链和 145kD 的 β 链组成的异二聚体,包括 3 个功能不同的结构域,即胞外区、跨膜区及胞内区。研究表明在肝癌^[9]、胰腺癌^[10]、肺癌^[11]及甲状腺癌^[12]中均可见 c-MET 受体的过表达。近年来,研究发现 c-MET 受体高表达及其基因扩增均是 EGFR-TKI 获得性耐药的一个重要机制^[13]。

2 HGF/c-MET 介导的信号通路

HGF/c-MET 信号通路在肿瘤发生发展中起非常重要的作用,当 c-MET 与其配体 HGF 结合后,胞质中酪氨酸残基(Tyr1234、Tyr1235)可发生自身磷酸化,从而激活 c-MET 胞质内蛋白激酶结构域中酪氨酸激酶(phosphotyrosine kinase, PTK),激活的 PTK 可引起 c-MET 羧基末端酪氨酸(Tyr1349、Tyr1356)的自身磷酸化^[14]。随后,细胞质中的多种效应蛋白募集到磷酸化的羧基末端并被快速磷酸化,最后激活细胞内多种信号通路,如 PI3K、MAPK 及 Stat3 通路等^[15]。正常的 HGF/c-MET 信号通路在不同细胞、不同分化阶段参与多种生理过程,如胚胎发育过程中控制细胞的移动,组织损伤后的修复过程等。研究表明肿瘤细胞可以分泌多种细胞因子,如白介素 1、成纤维细胞生长因子和血小板源生长因子,这些细胞因子均可以刺激邻近的成纤维细胞分泌 HGF,有些肿瘤也可以同时表达 HGF 和 c-MET,从而形成正反

馈,促进肿瘤细胞的无限生长^[16]。也有研究报道在 c-MET 受体过表达的肿瘤中,c-MET 受体可以不依赖 HGF 被激活,这也是 EGFR-TKI 获得性耐药的一个重要机制^[13]。

3 HGF/c-MET 在 NSCLC 中的表达

既往关于 EGFR 分子靶点的研究显示出其在肺癌患者中多见^[17],而关于 HGF/c-MET 在肺癌组织中的研究也提示其主要存在于低分化腺癌患者中。Tsuta 等^[18]对 906 例 NSCLC 患者的病理切片应用免疫组织化学法 (immunohistochemistry, IHC) 检测 c-MET 和磷酸化 MET (phospho-MET, p-MET) 的表达水平,并应用亮视野原位杂交技术 (bright-field in situ hybridization, BISH) 检测 c-MET 基因拷贝数量,结果显示 c-MET 和 p-MET 的表达阳性率及 c-MET 基因拷贝数量在不同的组织学类型中均不同,其中低分化腺癌中 c-MET 的阳性表达率和 c-MET 基因拷贝数量均较高。艾婷等^[19]采用实时荧光定量 PCR 对 61 例 NSCLC 患者中的 c-MET 的 DNA 相对拷贝数进行检测,发现在腺癌中的相对拷贝数为 0.16,鳞癌中的相对拷贝数为 0.11,差异具有统计学意义 ($P=0.049$)。Tsao 等^[20]研究发现 HGF/c-MET 在 NSCLC 中呈高表达,且腺癌中表达率高于鳞癌中。综上所述,以上研究均提示 HGF/c-MET 高表达主要存在于肺腺癌患者中,这为临床医师对 NSCLC 患者分子靶标检测的选择提供了更好的依据。

4 HGF/c-MET 与 NSCLC 预后

在 NSCLC 中存在许多分子靶点,这些靶点中绝大部分与预后有密切联系,研究发现 HGF/c-MET 与预后也存在一定联系。Cappuzzo 等^[21]利用 FISH 技术对 435 例 NSCLC 术后标本进行检测,发现 c-MET 基因拷贝数 ≥ 5 的患者 48 例 (11.1%),单变量分析发现 c-MET 基因拷贝数高的患者预后较差 ($HR=0.59$, 95%CI: 0.41~0.85, $P=0.005$),多变量模式分析也显示 c-MET 基因拷贝数高的患者死亡风险高 ($HR=0.66$, 95%CI: 0.43~0.99, $P=0.04$),该研究进一步提示 c-MET 基因拷贝数高的患者预后较差。Okuda 等^[22]利用实时荧光定量 PCR 技术对 213 例

NSCLC 患者的 *c-MET* 基因扩增数目进行检测,结果显示 *c-MET* 基因拷贝数目 ≤ 3 的患者 201 例,*c-MET* 基因拷贝数目 > 3 的患者 12 例,两者的总生存期具有显著性差异($P=0.0414$),且 *c-MET* 基因拷贝数目 > 3 的患者预后较差,提示基因拷贝数越高的患者预后越差。Tretiakova 等^[23]利用 IHC 法对 129 例肺癌患者的癌组织及癌旁正常组织的 *c-MET*、*p-MET* 及 HGF 水平进行检测,发现在小细胞肺癌和 NSCLC 中均能检测到 *c-MET*、*p-MET* 及 HGF 的高表达,并发现细胞质中的 Y1003 和细胞核中的 Y1365 是磷酸化 *c-MET* 的特殊形式,两者高表达则患者预后不良,提示 *p-MET* 可作为预测肺癌预后的生物标志物。Park 等^[24]利用荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)和 IHC 法对 380 例肺癌术后切除标本进行检测,发现 *c-MET* 阳性的患者死亡风险高($HR=1.618$; $95\%CI:1.066\sim 2.456$, $P=0.024$),提示 *c-MET* 过表达和 *c-MET* 基因拷贝数增高是 NSCLC 患者术后预后的不良因素。综上所述,这些研究均提示 HGF/*c-MET* 可以作为判断 NSCLC 患者预后的一个重要标志物,若 HGF/*c-MET* 表达或基因扩增数高于正常,则患者预后一般较差。

5 HGF/*c-MET* 与 EGFR-TKI 耐药

EGFR-TKI 目前已广泛用于晚期 NSCLC 的治疗,其中亚裔、女性、非吸烟、腺癌患者及 EGFR 突变患者对 EGFR-TKI 治疗效果较好^[25],其作用机制是 EGFR-TKI 能够与 ATP 竞争性结合 EGFR 的酪氨酸激酶结构域,抑制 EGFR 磷酸化,从而抑制 PI3K 信号通路。但是有些患者对 EGFR-TKI 的治疗并不敏感,或开始对该类药物高度敏感,但经过约 10~14 个月的中位无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)后最终产生耐药,即获得性耐药^[26]。近年研究表明 HGF/*c-MET* 参与 EGFR-TKI 治疗的获得性耐药,在 *c-MET* 扩增的患者,虽然 EGFR-TKI 从一方面抑制了 ERBB3(HER-3)的激活,但 *MET* 扩增亦可激活 ERBB3 通路,导致患者对 EGFR-TKI 耐药^[27]。Engelman 等^[28]在建立的吉非替尼耐药细胞系 HCC827-GR 中检测到 *c-MET* 基因的扩增,而发现利用 *MET*-TKI 抑制剂(PHA-665752)阻断 *MET* 信号通路可以恢复耐药细胞对吉非替尼的敏感性。Bean 等^[29]

研究发现 EGFR-TKI 获得性耐药约 20%是由 *c-MET* 基因扩增引起的。

但也有研究发现,高表达 HGF 也是 EGFR-TKI 治疗产生获得性耐药的一个重要原因。Yano 等^[30]研究发现过表达 HGF 的肺腺癌细胞株能够通过磷酸化 *c-MET*,恢复 PI3K/AKT 信号通路,从而参与 EGFR-TKI 的获得性耐药。而在临床上,Yano 等^[7]对来自日本的 97 例 NSCLC 患者分析发现,HGF 过表达占 EGFR-TKI 获得性耐药的 61%,较 EGFR T780M 二次突变(52%)及 *MET* 基因扩增(9%)引起的原因更高,而在 EGFR-TKI 原发耐药的原因中,HGF 过表达达到了 29%,均高于 EGFR T780M 二次突变(0)及 *MET* 基因扩增(4%)。这些研究均提示 HGF 过表达可能也是 EGFR-TKI 耐药的一个重要原因。

6 针对 HGF/*c-MET* 的靶向药物

目前,针对 HGF/*c-MET* 靶点的靶向药物有多种,其主要机制均是抑制 HGF/*c-MET* 信号通路的传导,部分药物已经进入临床试验并取得了令人期待的试验结果,也有部分药物正在进行临床前的研究,如 CE-356621^[31]。根据这些靶向药物的生物学作用,主要将其分为酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体两种类型。

6.1 针对 HGF/*c-MET* 的酪氨酸激酶抑制剂

6.1.1 Tivantinib

Tivantinib (ARQ-197) 是美国 ArQule 公司与日本 Daiichi Sankyo 等公司联合研发的非 ATP 依赖的 *c-MET* 抑制剂。Tivantinib 对未活化的 *c-MET* 具有较强的选择性抑制作用,并且可抑制 *c-MET* 的自我磷酸化。Tivantinib 不仅能够抑制细胞增殖,而且还可以抑制 *c-MET* 过度表达的肿瘤细胞中胱天蛋白酶依赖的细胞凋亡^[32]。该药可用于治疗多种实体瘤,如胃癌、胰腺癌、NSCLC 等^[32]。

Tivantinib 的 II 期临床试验^[33]共入组 167 例 NSCLC 患者,实验组 84 例,其中 54%为腺癌,7%存在 *EGFR* 突变,12%存在 *KRAS* 突变;对照组 83 例,其中 64%为腺癌,13%存在 *EGFR* 突变,6%存在 *KRAS* 突变。实验组患者给予厄洛替尼(150mg,口服,1次/d)加 Tivantinib(360mg,口服,2次/d, q28d),对照组患者给予厄洛替尼(150mg,口服,1次/d)加

安慰剂, 对照组患者在疾病进展后可接受厄洛替尼加 Tivantinib 治疗。研究结果显示: 两组无进展生存期分别为 3.8 个月和 2.3 个月 ($HR=0.81, 95\%CI: 0.57\sim1.16, P=0.24$), 总生存期分别为 8.4 个月和 6.8 个月 ($HR=0.88, 95\%CI: 0.6\sim1.3, P=0.50$)。在病理类型为鳞癌患者中, 无进展生存期分别为 4.3 个月和 2.2 个月 ($HR=0.71, 95\%CI: 0.46\sim1.1, P=0.12$), 总生存期分别为 9.9 个月和 6.8 个月 ($HR=0.72, 95\%CI: 0.6\sim1.3, P=0.18$)。以上试验结果证实, 患者能够耐受厄洛替尼加 Tivantinib 治疗, 并且延长了患者无疾病进展生存期和中位生存期, 尤其是在组织学类型为鳞癌、EGFR 野生型、KRAS 突变阳性的 NSCLC 患者中。

Tivantinib 的 III 期临床试验^[34]计划入组 988 例 NSCLC 患者, 并根据患者既往相关治疗、性别、吸烟史、EGFR 及 KRAS 突变情况进行分层, 这项研究的目的是为了证明厄洛替尼加 Tivantinib 比厄洛替尼单药能够更好地改善患者的 OS。日本也在进行类似研究, 他们主要是为了观察 Tivantinib 加厄洛替尼是否能够改善 EGFR 野生型、组织学类型为鳞癌的局部晚期或转移性的 NSCLC 患者的 OS (项目编号: NCT01377376)。

6.1.2 Crizotinib

近年来研究发现的棘皮动物微管相关蛋白样 4-间变性淋巴瘤激酶 (chondromatous microtubule-associated protein-like 4/anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK) 参与了 NSCLC 的发生过程, 以 EML4-ALK 为靶点的分子靶向药物的应用成为治疗 NSCLC 的焦点。美国食品与药品管理局 (food and drug administration, FDA) 于 2011 年 8 月 26 日批准辉瑞公司生产的 Crizotinib (PF-2341066) 用于治疗存在 EML4-ALK 融合基因的晚期 NSCLC 患者。但是, 最初 Crizotinib 的研发是针对 c-MET 的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 其机制主要是通过抑制 c-MET 激酶与 ATP 的结合及两者结合之后的自身磷酸化而发挥作用。Zou 等^[35]研究发现 Crizotinib 还具有抑制 HGF 刺激血管内皮细胞生长的作用, 提示其可能具有抗肿瘤血管生成作用。Ou 等^[36]报道 1 例存在 c-MET 扩增而非 ALK 融合基因的 NSCLC 患者使用 Crizotinib 后获得快速持续的缓解, 提示 Crizotinib 在临床上可能作为一种 c-MET 抑制剂, 但仍需要进一

步研究, 并需要大样本数据资料的支持。

6.1.3 Cabozantinib

Cabozantinib (XL184/BMS-907351) 是美国 Exelixis 与 Bristol-Myers Squibb 共同开发的多靶点抑制剂, 其主要是作为 c-MET 与 VEGFR2 靶点的抑制剂, 但对 RET、KIT、AXL 及 FLT3 等也具有抑制作用^[37], 该药的临床试验显示其对多种实体瘤具有抗肿瘤作用, 包括 NSCLC。Cabozantinib 于 2012 年 11 月 29 日被 FDA 批准用于治疗转移性甲状腺髓样癌。

Cabozantinib 的 I b 期临床试验显示其与厄洛替尼联合使用具有较好的安全性及耐受性^[38]。Cabozantinib 的 II 期临床试验 (项目编号: NCT00940225) 共入组 483 例患者, 包括 9 种实体瘤, 结果显示在 NSCLC 患者中客观缓解率达到 40%, 其中有 13% 的患者达到部分缓解 (partial response, PR), 而存在 EGFR 和 KRAS 突变的 NSCLC 患者均达到了 PR 或 SD。由于该研究样本量太少, 不足以得出令人信服的结论, 但仍提示 Cabozantinib 可能是 NSCLC 靶向治疗领域中一种非常重要的靶向药物^[39]。

6.2 针对 HGF/c-MET 的单克隆抗体

6.2.1 Rilotumumab

Rilotumumab (AMG102) 是 Amgen 公司研发的完全人源化的抗 HGF 单克隆抗体, 其作用机制是阻止 HGF 与 c-MET 的结合及其介导 c-MET 磷酸化。Burgess 等^[40]利用免疫沉淀法显示 Rilotumumab 能优先与成熟的、活化的 HGF 结合。Jun 等^[41]研究发现 Rilotumumab 可增强替莫唑胺和多西他赛在 U87-MG 细胞中的抗增殖活性和抗生长效应。Rilotumumab 的 I b 期临床试验^[42]显示与抗血管生成药物联合使用具有较好的耐受性及安全性。目前, 关于 Rilotumumab 联合厄洛替尼作用于复发或进展的晚期 NSCLC 的 I/II 期临床试验正准备开展 (项目编号: NCT 01233687)。

6.2.2 Ficlaturumab

Ficlaturumab (AV-299) 是由美国 Aveo 公司研发的抗 HGF 单克隆抗体。Ficlaturumab 的 I b 期临床试验显示 Ficlaturumab 和吉非替尼或厄洛替尼联用具有良好的耐受性, 当 Ficlaturumab 用量最高达到 20mg/kg 时, 也未见明显毒副作用。Ficlaturumab 的 II 期临床试验^[43]共入组未经 EGFR-TKI 治疗的晚期肺癌患者 188 例 (EGFR 突变情况未经筛选), 随

机分组并分别接受吉非替尼及联合药物（吉非替尼+ Ficlatusumab）治疗，总体客观缓解率分别为40%和43%，平均PFS分别为4.7个月和5.6个月，接受联合药物治疗的患者表现出了较好的客观缓解率和较长的无疾病进展生存时间，但差异无统计学意义。但是，亚组分析显示联合给药对低c-MET表达的患者有效率较高，特别是对EGFR存在激活突变及低c-MET表达两者共存的患者，其PFS获益较大，提示Ficlatusumab可能能够延长这类人群对EGFR-TKI耐药的时间，但由于样本量太小，无法得出可靠的结论，还需要进一步研究。

6.2.3 MetMb

MetMb 是美国基因泰克（Genentech）与罗氏（Roche）公司联合研发的抗c-MET单克隆抗体，其作用机制是阻止HGF与c-MET的结合及c-MET二聚体化，抑制HGF/c-MET介导的肿瘤生长。MetMb的Ⅰb期临床试验显示出较好的安全性和耐受性，并推荐剂量为15mg/kg，每1周一次。MetMb的Ⅱ期临床试验（项目编号：NCT00854308）主要是比较MetMb加厄洛替尼与安慰剂加厄洛替尼用于二线或三线治疗NSCLC的效果，该试验共入组128例患者，并均等随机分配入组，结果显示MetMb加厄洛替尼组PFS及OS均有临床获益，特别是MET FISH≥5或FISH检测阴性但IHC检测c-MET（2+/3+）的患者，其实验组与对照组PFS分别为3个月和1.5个月（HR=0.47，P=0.01），OS分别为12.6个月和4.6个月（HR=0.37，P=0.002）。Catenacci等^[44]报道1例胃癌伴肝转移的48岁女性患者，其存在c-MET基因高多体性并有HGF自分泌，使用MetMb后，病灶完全缓解持续近2年。提示我们应该对MetMb用于针对c-MET基因的靶向治疗进行更深入的研究。MetMb联合标准含铂两药方案用于治疗晚期NSCLC的临床试验将准备开展（项目编号：NCT00854308、NCT01496742）。

7 小 结

目前，HGF及其c-MET受体是NSCLC靶向治疗领域研究的一大亮点，其在NSCLC中的发生、发展及EGFR-TKI耐药中均有非常重要的作用，其高表达主要见于低分化腺癌患者，并提示预后较差，而

针对该靶点的药物研究也是医药学界关注的热点。虽然目前针对HGF及c-MET受体的绝大多数靶向药物已进入临床试验阶段，但真正类似EGFR-TKI药物的研究及临床上的规范化使用，还有很长一段路需要走，相信在不久的将来，基于HGF及c-MET受体的靶向治疗将成为晚期NSCLC个体化治疗的一部分。

参考文献：

- [1] Varughese S, Jahangir KS, Simpson CE, et al. A paradigm shift in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2012, 344(2): 147-150.
- [2] Siegfried JM, Gubish CT, Rothstein ME, et al. Combining the multitargeted tyrosine kinase inhibitor vandetanib with the antiestrogen fulvestrant enhances its antitumor effect in non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(3): 485-495.
- [3] D'Arcangelo M, Cappuzzo F. Erlotinib in the first-line treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(5): 523-533.
- [4] Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2): 175-180.
- [5] Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 122(3): 1450-1459.
- [6] Radtke S, Milanovic M, Rossé C, et al. ERK2 but not ERK1 mediates HGF-induced motility in non-small cell lung carcinoma cell lines [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(11): 2381-2391.
- [7] Yano S, Yamada T, Takeuchi S, et al. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(12): 2011-2017.
- [8] Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, et al. Targeting MET in cancer: rationale and progress [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 89-103.
- [9] Ogunwobi OO, Puszyk W, Dong HJ, et al. Epigenetic Up-regulation of HGF and c-MET Drives Metastasis in Hepatocellular Carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63765.
- [10] Hage C, Rausch V, Giese N, et al. The novel c-MET inhibitor cabozantinib overcomes gemcitabine resistance and stem cell signaling in pancreatic cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4e627.

- [11] Koudelakova V, Kneblova M, Trojanec R, et al. Non-small cell lung cancer- genetic predictors [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2013, 157 (2): 125-136.
- [12] Liu J, Brown RE. Immunohistochemical expressions of fatty acid synthase and phosphorylated c-MET in thyroid carcinomas of follicular origin [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2011, 4(8): 755-764.
- [13] Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway [J]. Clin Lung Cancer, 2009, 10(4): 281-289.
- [14] Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(9): 2310-2318.
- [15] 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. [Epub ahead of print].
- [16] van Leenders GJ, Sookhlall R, Teubel WJ, et al. Activation of c-MET induces a stem-like phenotype in human prostate cancer[J]. PLoS One, 2011, 6(11): e26753.
- [17] Li MF, Ouyang XN, Yu ZY. An analysis of EGFR mutation and clinicopathological characteristics in patients with non-small cell lung cancer[J]. China Cancer, 2012, 21(7): 539-542. [李梅芳, 欧阳学农, 余宗阳. 非小细胞肺癌 EGFR 突变及临床病理特征分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(7): 539-542.]
- [18] Tsuta K, Kozu Y, Mima 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.
- [19] Ai T, Wang N, Song LP. Detection of epidermal growth factor receptor and c-MET gene copies for prognostic evaluation of non-small cell lung cancer [J]. Journal of Southern Medical University, 2011, 31(2): 285-288. [艾婷, 王宁, 宋丽萍. EGFR 和 c-MET 基因的相对拷贝数在非小细胞肺癌预后中的意义 [J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(2): 285-288.]
- [20] Tsao MS, Yang Y, Marcus A, et al. Hepatocyte growth factor is predominantly expressed by the carcinoma cells in non-small-cell lung cancer [J]. Hum Pathol, 2001, 32(1): 57-65.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Tretiakova M, Salama AK, Karrison T, et al. MET and phosphorylated MET as potential biomarkers in lung cancer[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2011, 30 (4): 341-354.
- [24] Park S, Choi YL, Sung CO, et al. High MET copy number and MET overexpression: poor outcome in non-small cell lung cancer patients [J]. Histol Histopathol, 2012, 27(2): 197-207.
- [25] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. N Engl J Med, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [26] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958-967.
- [27] Karamouzis MV, Konstantinopoulos PA, Papavassiliou AG. Targeting MET as a strategy to overcome crosstalk-related resistance to EGFR inhibitors [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(7): 709-717.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Yano S, Wang W, Li Q, et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations [J]. Cancer Res, 2008, 68(22): 9479-9487.
- [31] Tseng JR, Kang KW, Dandekar M, et al. Preclinical efficacy of the c-MET inhibitor CE-355621 in a U87 MG mouse xenograft model evaluated by 18F-FDG small-animal PET [J]. J Nucl Med, 2008, 49(1): 129-134.
- [32] Munshi N, Jeay S, Li Y, et al. ARQ 197, a novel and selective inhibitor of the human c-MET receptor tyrosine kinase with antitumor activity [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9

- (6):1544–1553.
- [33] Schiller J, Akerley W, Brugger W, et al. Results from ARQ 197–209: A global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (18S): LBA7502.
- [34] Scagliotti GV, Novello S, Schiller JH, et al. rationale and design of MARQUEE: A phase III, randomized, double-blind study of Tivantinib plus Erlotinib versus Placebo plus Erlotinib in previously treated patients with locally advanced or metastatic, nonsquamous, non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(5):391–395.
- [35] Zou HY, Li Q, Lee JH, et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-MET, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4408–4417.
- [36] Ou SH, Kwak EL, 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.
- [37] Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12):2298–2308.
- [38] Wakelee H, Gettinger S, Engelman J, et al. A phase I b/II study of XL184 (BMS 907351) with and without erlotinib (E) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(Suppl 15):3017.
- [39] Gordon M, Vogelzang N, Schoffski P, et al. Activity of cabozantinib (XL184) in soft tissue and bone: Results of a phase II randomized discontinuation trial (RDT) in patients (pts) with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29:196s.
- [40] Burgess TL, Sun J, Meyer S, et al. Biochemical characterization of AMG 102: a neutralizing, fully human monoclonal antibody to human and nonhuman primate hepatocyte growth factor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(2):400–409.
- [41] Jun HT, Sun J, Rex K, et al. AMG 102, a fully human anti-hepatocyte growth factor/scatter factor neutralizing antibody, enhances the efficacy of temozolomide or docetaxel in U-87 MG cells and xenografts [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(22 Pt 1):6735–6742.
- [42] Rosen P, Sweeney C, Park D, et al. AMG 102, an HGF/SF antagonist, in combination with anti-angiogenesis targeted therapies in adult patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S):3570.
- [43] D’Arcangelo M, Cappuzzo F. Focus on the potential role of ficlatuzumab in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Biologics*, 2013, 7:61–68.
- [44] Catenacci DV, Henderson L, Xiao SY, et al. Durable complete response of metastatic gastric cancer with anti-Met therapy followed by resistance at recurrence [J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(7):573–579.