

作用于 Met 靶点的非小细胞肺癌治疗药物研究进展

徐晓燕, 陈 鹏*

天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060

摘 要: 继表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因融合之后, Met 基因激活突变和扩增被认为是非小细胞肺癌 (NSCLC) 下一个重要的驱动基因, 它与肿瘤的增殖、侵袭、转移及血管生成密切相关, 已成为靶向治疗领域研究的一大亮点。主要靶向治疗药物可分为抗 HGF 单克隆抗体、抗 c-Met 单克隆抗体和小分子抑制剂 3 类, 并多已进入临床试验阶段。对作用于 Met 靶点的非小细胞肺癌治疗药物的研究进展进行综述。

关键词: 靶向治疗药物; 非小细胞肺癌; 驱动基因

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)04-0562-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.04.036

Research progress on non-small-cell lung cancer drugs targeting Met

XU Xiao-yan, CHEN Peng

Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: Following the gene mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) and gene fusion of anaplastic lymphoma kinase (ALK), Met activating mutations and gene amplification are considered to be the next important driver gene of non-small-cell lung cancer (NSCLC), which is associated with tumor proliferation, invasion, metastasis, and angiogenesis. And this has become a major aspect of tumor targeted therapy research. The main targeted therapy drugs can be divided into anti-HGF monoclonal antibody, anti-c-Met monoclonal antibodies and small molecule inhibitors, and more of them have entered clinical trials. This review focuses on the latest research on c-Met and its targeted therapy drugs.

Key words: targeted therapy drugs; non-small-cell lung cancer; driver gene

表皮生长因子受体 (EGFR) 基因突变和间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因融合是非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者最为重要的两个肿瘤驱动基因, 靶向治疗逐渐取代传统化疗, 成为晚期患者的标准治疗方案。Met 基因的激活突变、扩增和过度表达被认为是 NSCLC 下一个重要的潜在治疗靶点^[1]。c-Met 是 Met 基因编码产生的具有自主磷酸化活性的跨膜受体, 属于酪氨酸激酶受体 (RTKs) 超家族, 由膜外 Sema 域、PSI 域、IPT 域和膜内 JM 域、催化域、C 末端组成^[2], 主要表达于上皮细胞。HGF 是目前发现的 c-Met 的唯一配体, 属于纤维蛋白溶酶原家族, 由 N 末端、Kringle 域、C 末端组成, 主要表达于间质细胞, 亦可表达于肿瘤细胞而通过自分泌机制发挥作用。HGF 与 c-Met 的 Sema 域结合

使 c-Met 发生二聚、酪氨酸磷酸化, 激活众多下游信号通路, 如 PI3K-Akt、Ras-MAPK、STAT 和 NF- κ B 等, 发挥其促细胞增殖、细胞存活、血管生成、形态发生、细胞分散等效应。HGF/c-Met 在正常人中促进组织的分化与修复, 而在肿瘤患者中则促进肿瘤细胞的增殖与转移。本文主要对作用于 Met 靶点的非小细胞肺癌治疗药物的研究进展进行综述。

1 肿瘤中 HGF/c-Met 通路异常

在肿瘤中, c-Met 信号通路异常激活通常是由于受体或配体的过表达、基因扩增和基因突变造成, 其中受体或配体的过度表达是最常见的原因^[3]。

1.1 HGF 或 c-Met 过表达

近期研究表明, NSCLC 中 HGF/c-Met 过表达与淋巴管生成相关^[4]。使用免疫染色检测 113 例 NSCLC

收稿日期: 2016-02-05

作者简介: 徐晓燕, 女, 内蒙古人, 医学硕士生, 主要从事肺部肿瘤等的临床研究。E-mail: xxy6288@163.com

*通信作者 陈 鹏, 医学博士, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科、骨髓移植和临床新药研究。E-mail: chenpengdoc@sina.com

组织和 113 例正常肺组织中的微淋巴管密度 (LMVD)、HGF- α 、c-Met、血管内皮生长因子 (VEGF-C) 水平, 结果表明, HGF- α 、c-Met、VEGF-C 在 NSCLC 中的表达水平显著高于正常组织, HGF- α 的表达水平与 c-Met、VEGF-C 的表达水平显著相关。在 NSCLC 组织中, HGF- α 、c-Met、VEGF-C 水平与 LMVD 显著相关, 淋巴结转移在 HGF- α 、c-Met、VEGF-C 阳性组中发生率较高。提示 HGF- α 、c-Met、VEGF-C 共同作用于 NSCLC 的淋巴管生成和淋巴结转移。

Zhuang 等^[5]发现, c-Met 和 RON 在子宫内膜腺癌中的表达要显著高于正常组织 ($P < 0.01$)。c-Met 的表达与组织学分级有关, RON 的表达与组织学分级、肌肉浸润、淋巴结转移有关 ($P < 0.05$)。Wang 等^[6]发现, CD44、CD47、c-Met 在卵巢透明细胞癌中 (OCCC) 显著高表达, 三者之间两两相关并呈协同作用。另外 OCCC 中还存在 Met 基因的扩增^[7]。结直肠癌中存在 c-Met 高表达, Gao 等^[8]的一项 Meta 分析表明结直肠癌中 c-Met 的高表达是预后不良因素, 总生存期和无病生存期显著缩短。

1.2 Met 基因扩增

很多原发性肿瘤中都发现有 Met 基因的扩增, 包括 61%NSCLC 和 35%SCLC^[9]。在 NSCLC 中, 67%腺癌、57%大细胞癌、57%鳞癌中存在 Met 基因扩增^[10]。在既往未接受过酪氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 治疗的肺腺癌患者中, 2%~21%存在 Met 基因扩增, 其并被认为是主要的肿瘤驱动基因^[11]。Met 基因扩增也可继发于 TKI 的治疗, 在厄洛替尼或吉非替尼治疗后产生耐药的 NSCLC 患者中 Met 基因扩增占 5%~25%^[12], 被认为是与 EGFR TKIs 获得性耐药最为相关的机制之一。c-Met TKIs 的应用, 可以恢复患者对 EGFR TKI 的敏感性。诊断为高水平的 Met 基因拷贝数增加的 NSCLC 患者预后不良, 尤其是病理分型为腺癌者^[13]。

10%~20%胃癌患者中也存在 Met 基因拷贝数的增加, 可能作为信号通路旁路而导致 EGFR/HER2 抑制剂耐药^[14]。Peng 等^[15]的一项 Meta 分析表明 Met 基因扩增和高表达是胃癌的一项预后不良因素。

1.3 Met 基因突变

Met 基因突变的发生率较低, 不同种族中又有不同, 发生率较高的是东亚人^[16]。最近 Awad 等研究人员通过大样本基因组测序, 分析了 6 376 例实体瘤和血液肿瘤标本, 在 933 例非鳞细胞的 NSCLC

(其中 873 例为腺癌) 中, 28 例 (3%) 具有 Met 基因 14 号外显子突变。这一突变比例与 ALK 重排相似, 高于 ROS1、RET 和 NTRK1 重排, 且突变的 28 例病例均为白色人种, 19 例 (68%) 为女性; 中位年龄为 72.5 岁, 显著高于 EGFR 和 KRAS 突变人群; 不吸烟人群的比例 (36%) 介于 EGFR 突变人群和 KRAS 突变人群之间。而且, I 期病例的比例 (46%) 亦显著高于另外两个突变人群。基因组拷贝数分析证实, 在 14 号外显子突变病例中, 6 例 (21%) 同时伴有高水平的 Met 基因拷贝数增加, 8 例 (29%) 伴有低水平的 Met 基因拷贝数增加。IV 期肺癌病例较 I~III 期更容易发生 Met 基因扩增^[17]。

2 靶向治疗药物

基于 HGF/c-Met 信号通路异常激活促进了多种肿瘤的发生发展, Met 基因异常成为 NSCLC 及其他多种肿瘤的重要潜在治疗靶点。依据 HGF/c-Met 信号通路中作用位点的不同, 可将靶向治疗药物分为抗 HGF 单克隆抗体、抗 c-Met 单克隆抗体和小分子抑制剂 3 类。抗 HGF 单克隆抗体、抗 c-Met 单克隆抗体分别与 HGF 和 c-Met 结合, 从而阻止 HGF 与 c-Met 的结合及受体磷酸化, 阻止信号传导; 小分子抑制剂主要指 c-Met 酪氨酸激酶抑制剂, 作用于膜内催化域从而阻止蛋白磷酸化, 阻断信号传导。其中酪氨酸激酶抑制剂又可分为选择性和非选择性两类, 选择性抑制剂主要作用于 c-Met, 非选择性抑制剂可作用于包括 c-Met 在内的多种酪氨酸激酶受体。各类靶向治疗药物现多已进入临床试验阶段。

2.1 抗 HGF 单克隆抗体

2.1.1 rilotumumab rilotumumab 是 Amgen 公司研发的完全人源化的抗 HGF IgG2 的单克隆抗体。I 期临床试验结果表明, rilotumumab 的最大耐受剂量为 20 mg/kg, 每两周 1 次, 主要不良反应为中低程度的乏力、恶心、便秘和周围水肿^[18]。I b 期临床试验表明 rilotumumab 与抗血管生成药物联合使用耐受性和安全性良好。对于进展期或转移的胃癌患者, 特别是存在 c-Met 信号通路异常者, rilotumumab 联合标准化疗能使患者显著获益^[19]。目前, rilotumumab 联合厄洛替尼治疗胃癌、胃食管结合部癌及 NSCLC 等的 II 临床试验正在进行当中。

2.1.2 ficlatuzumab ficlatuzumab 是美国 Aveo 公司研发的人源化抗 HGF IgG1 的单克隆抗体。I 期临床试验结果显示, ficlatuzumab (20 mg/kg, 每两周

1次)联合吉非替尼(250 mg, 1次/d), 15例亚洲 NSCLC 患者中5例获得了缓解。主要不良反应为皮疹、咳嗽、腹泻、食欲减退、水肿、乏力、药物过敏反应^[20]。II期临床试验^[21], 纳入未经 EGFR-TKI 治疗的188例晚期 NSCLC 患者(EGFR 突变情况未知), 将其随机分为吉非替尼联合 ficlatuzumab 组和吉非替尼组。结果显示, 两组的总体客观缓解率分别为43%、40%, 中位无进展生存期(PFS)分别为5.6、4.7个月, 两组比较差异无统计学意义。进一步的亚组分析显示吉非替尼联合 ficlatuzumab 组对 c-Met 低表达的患者有效率较高, 特别是对同时存在 EGFR 突变和 c-Met 低表达的患者, 其 PFS 获益较大。

2.2 抗 c-Met 单克隆抗体

onartuzumab 是美国基因泰克与罗氏公司联合研发的人源化抗 c-Met 单克隆抗体。I期临床试验推荐剂量为15 mg/kg, 每3周1次。主要不良反应为恶心呕吐、腹泻、皮疹、乏力、低蛋白血症^[22]。已经结束的II期临床试验共入组137例患者, 比较 onartuzumab 联合厄洛替尼与安慰剂联合厄洛替尼用于二线或三线治疗 NSCLC 的疗效。结果显示, 在 ITT 人群中 PFS 和总生存期(OS)没有显著获益。但 c-Met IHC 者显著获益, 平均 PFS 和 OS 延长。另外 c-Met FISH(+)或 FISH(-)/IHC 者 OS 获益, 但 c-Met IHC 者, onartuzumab 联合厄洛替尼治疗产生了相反的不利影响^[23]。近期公布的III期试验共入组499例IIIb期~IV期 c-Met IHC 阳性的 NSCLC 患者, 比较 onartuzuma 联合厄洛替尼与安慰剂联合厄洛替尼的疗效, 主要终点为 OS。结果显示, onartuzuma 联合厄洛替尼不能改善 OS、PFS 和总体有效率。

2.3 c-Met 酪氨酸激酶抑制剂

2.3.1 **tivantinib** tivantinib 是美国 ArQule 公司与日本 Daiichi Sankyo 公司联合研发的非 ATP 竞争性的选择性 c-Met 抑制剂。它既可以抑制 c-Met 磷酸化, 又可以抑制微管蛋白的聚合^[24]。I期临床试验, tivantinib 联合厄洛替尼使8名 NSCLC 患者中5名疾病稳定延长, 推荐剂量为360 mg, 2次/d。联合用药耐受性良好, 主要不良反应为乏力、恶心、呕吐、腹泻^[25]。II期临床试验共入组167例未经 EGFR TKI 治疗的进展期 NSCLC 患者, 随机分组, 评价 tivantinib 联合厄洛替尼的疗效, 主要终点为 PFS。结果显示, PFS 中位数在两组 ITT 人群中没有显著

差异, 但在调整主要预后因素之后, PFS 在治疗组 ITT 人群中显著延长。非鳞癌、EGFR 野生型、KRAS 突变患者接受 tivantinib 联合厄洛替尼治疗后, PFS 和 OS 显著获益, 新的转移癌发生时间延迟7.4个月。主要不良反应为皮疹、厌食、腹泻、乏力、恶心、呕吐, 发生率及严重程度之间无统计学意义^[26]。III期试验入组未经 EGFR TKI 和 c-Met TKI 治疗的非鳞癌患者, 比较 tivantinib 联合厄洛替尼与厄洛替尼单药的疗效, 主要终点为 OS。中期分析发现不能达到终点指标而提前终止。研究结果表明, 在 ITT 人群中, 联合用药使 PFS 和客观缓解率(ORR)显著获益, 但 OS 并没有显著延长。但是在 c-Met IHC 的患者中, OS 显著获益^[27]。另一项III期试验正在进行中, 主要评价厄洛替尼联合 tivantinib 与厄洛替尼联合安慰剂用于非鳞癌 EGFR 野生型亚洲 NSCLC 患者的疗效。

2.3.2 **cabozantinib** cabozantinib 是美国 Exelixis 与 Bristol-Myers Squibb 共同研发的 ATP 竞争性的非选择性抑制剂, 可作用于 c-Met、VEGFR2、RET、KIT 等。2012年已被 FDA 批准用于治疗进展性转移性甲状腺髓样癌。I期临床试验显示其与厄洛替尼联合应用安全性及耐受性较好。II期试验共入组9种实体瘤483例患者。结果显示, NSCLC 患者 ORR 达到40%, 其中13%患者达到部分缓解(PR), 伴 EGFR/KRAS 突变的患者获益更为显著^[28]。其他 II 期临床试验显示, cabozantinib 对于进展期卵巢癌、前列腺癌等亦有效。

2.3.3 **foretinib** foretinib 是 Exelixis 公司研发的非选择性抑制剂, 可作用于 c-Met、VEGFR、RON、AXL、PDGFR- β 、KIT、FLT3、TIE-2 等。I期临床试验推荐最大耐受剂量为3.6 mg/kg, 每两周进行5d的连续治疗, 药物耐受性良好。常见不良反应为高血压、乏力、腹泻、呕吐、蛋白尿、血尿^[29]。II期临床试验共入组74例乳头状肾细胞癌患者, 结果显示, foretinib 的抗肿瘤活性在 c-Met 种系突变的患者中尤为突出^[30]。目前 foretinib 联合厄洛替尼治疗进展或转移期的 NSCLC 患者的 I、II 期临床试验正在进行。

2.3.4 **克里唑替尼** 克里唑替尼是美国辉瑞公司研发的 ATP 竞争性的非选择性抑制剂, 可作用于 c-Met、ALK、RON 等^[31]。2011年已被 FDA 批准用于治疗 EML4-ALK 基因融合的晚期 NSCLC 患者。事实上, 克里唑替尼的研发最初是针对 c-Met

进行的。I 期临床试验评价了克里唑替尼 (250 mg, 2 次/d) 治疗 c-Met 扩增晚期 NSCLC 的疗效和安全性。受试者依据 c-Met 扩增程度 (FISH 法) 分为低度、中度和高度 3 组。结果显示, 3 组治疗有效率分别为 0%、17%、67%。不良反应主要为腹泻、恶心、呕吐、周围性水肿和视觉障碍^[21]。最近 Awad 等^[17]报道了 1 例 Met 突变的病例经克唑替尼治疗后肿瘤显著缩小的病例: 64 岁不吸烟女性患者, 诊断 IV 期低分化 NSCLC, 倾向腺癌。具有 Met 基因 14 号外显子突变, 同时伴有高水平的 Met 基因扩增而不伴有 EGFR、ALK 等其他常见驱动突变。qRT-PCR 证实该患者具有 14 号外显子跳跃。一线化疗出现疾病进展, 开始口服克唑替尼 250 mg, 2 次/d, 8 周后复查显示全身多处病灶均显著缩小, 治疗反应持续了 8 个月。证实 Met 基因 14 号外显子突变可作为治疗靶点。

3 结语

除此之外, 新近关于 HGF/c-Met 的研究, 还为 NSCLC 的治疗提供了一些新思路。c-Met 不仅表达于肿瘤细胞, 也可表达于肿瘤相关间质细胞。Finisguerra 等^[32]发现, HGF/c-Met 参与了中性粒细胞的聚集和杀伤作用。缺失 c-Met 的中性粒细胞向肿瘤部位的浸润能力和释放 NO 杀伤肿瘤细胞的能力均减弱。这一研究结果提示 c-Met TKI 可能会促进肿瘤的生长和转移而并不能使患者受益, 同时也提示了 c-Met TKI 可能具有抗炎作用。

Park 等^[33]还发现 c-Met 存在新的亚型 ($\Delta 13$ Met) 可以抑制 HGF/c-Met 信号通路并促进骨骼肌分化。 $\Delta 13$ Met 主要表达于人类骨骼肌细胞, 相比于 c-Met 来说缺乏外显子 13, 仅具细胞外域, 可与 HGF 结合但并无活性。

Niu 等^[34]研究发现, miR-454 高表达能够抑制 c-Met 介导的肿瘤发生发展, 骨肉瘤中 miR-454 下调从而促进了肿瘤增殖与转移。提示 miR-454 可以作为骨肉瘤患者治疗的潜在靶点。

目前, HGF/c-Met 已经成为 NSCLC 及其他多种肿瘤靶向治疗领域研究的一大亮点, 其在肿瘤的发生、发展、转移、浸润中均发挥重要作用, 并多提示预后不良, 但关于 HGF/c-Met 的研究仍需深入。针对该肿瘤驱动基因的靶向药物虽多已进入临床试验阶段, 但距离临床规范化使用仍有一段距离。另外, 可靠甄别受益患者的检测方法, 预防及克服获得性耐药等, 也都是仍未解决的问题。

参考文献

- [1] Sadiq A A, Salgia R. Met as a possible target for non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(8):1089-1096.
- [2] Gelsomino F, Facchinetti F, Haspinger E R, et al. Targeting the Met gene for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(2): 284-299.
- [3] Landi L, Minuti G, D'Incecco A, et al. Targeting c-Met in the battle against advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(2): 130-136.
- [4] Zhang N, Xie F, Gao W, et al. Expression of hepatocyte growth factor and c-Met in non-small-cell lung cancer and association with lymphangiogenesis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2797-2804.
- [5] Zhuang X P, Jin W W, Teng X D, et al. c-Met and RON expression levels in endometrial adenocarcinoma tissue and their relationship with prognosis [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015, 36(3): 255-259.
- [6] Wang H, Tan M, Zhang S, et al. Expression and significance of CD44, CD47 and c-Met in ovarian clear cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(2): 3391-3404.
- [7] Yamashita Y. Ovarian cancer: new developments in clear cell carcinoma and hopes for targeted therapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(5): 405-407.
- [8] Gao H, Guan M, Sun Z, et al. High c-Met expression is a negative prognostic marker for colorectal cancer: a Meta-analysis [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 515-520.
- [9] Ma P C, Jagadeeswaran R, Jagadeesh S, et al. Functional expression and mutations of c-Met and its therapeutic inhibition with SU11274 and small interfering RNA in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(4), 1479-1488.
- [10] Ma P C, Kijima T, Maulik G, et al. c-Met mutational analysis in small cell lung cancer: novel juxtamembrane domain mutations regulating cytoskeletal functions [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(19): 6272-6281.
- [11] Feng Y, Thiagarajan P S, Ma P C. Met signaling: novel targeted inhibition and its clinical development in lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(2): 459-467.
- [12] Engelman J A, 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.
- [13] Dimou A, Non L, Chae Y K, et al. Met gene copy number predicts worse overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC); a systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107677.
- [14] Fioroni I, Dell'Aquila E, Pantano F, et al. Role of c-

- mesenchymal-epithelial transition pathway in gastric cancer [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015 16(8): 1195-1207.
- [15] Peng Z, Zhu Y, Wang Q, *et al*. Prognostic significance of Met amplification and expression in gastric cancer: a systematic review with Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84502.
- [16] Krishnaswamy S, Kanteti R, Duke-Cohan J S, *et al*. Ethnic differences and functional analysis of Met mutations in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(18): 5714-5723.
- [17] Awad M M, Oxnard G R, Jackman D M, *et al*. Met exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent Met genomic amplification and c-Met overexpression [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 721-730.
- [18] Gordon M S, Sweeney C S, Mendelson D S, *et al*. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of AMG 102, a fully human hepatocyte growth factor neutralizing monoclonal antibody, in a first-in-human study of patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2): 699-710.
- [19] Oliner K S, Tang R, Anderson A, *et al*. Evaluation of Met path-way biomarkers in a phase II study of rilotumumab (R AMG 102) or placebo (P) in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) in patients (pts) with locally advanced or Metastatic gastric (G) or esophagogastric junction (EGJ) cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl): 4005.
- [20] Tan E, Park K, Lim W T, *et al*. Phase Ib study of ficlatuzumab (for-merly AV-299), an anti-hepatocyte growth factor (HGF) monoclonal antibody (MAb) in combination with gefitinib (G) in Asian patients (pts) with NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(suppl): 7571.
- [21] 蒋涛, 周彩存. 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.
- [22] Moss R A, Patel P, Bothos J. Complete results from phase I dose escalation study of MetMab, a monovalent antagonist antibody to the receptor Met, doses as single agent and in combination with beva-cizumab in patients with advanced solid malignancies [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 8): 504P.
- [23] Spigel D R, Ervin T J, Ramlau R, *et al*. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMAb or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(suppl): 7505.
- [24] 田红, 肖桂芝, 于鹏, 等. Tivantinib [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(3): 240-243.
- [25] Goldman J W, Laux I, Chai F, *et al*. Phase 1 dose-escalation trial evaluating the combination of the selective Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) plus erlotinib [J]. *Cancer*, 2012, 118(23): 5903-5910.
- [26] Sequist L V, von Pawel J, Garmey E G, *et al*. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in pre-viously treated non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(24): 3307-3315.
- [27] Scagliotti G, Novello S, Ramlau R, *et al*. Results of the phase 3 Marquee study: Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) plus erlotinib vs erlotinib plus placebo in NSCLC [OL]. [2016-01-06]. <http://files.shareholder.com/downloads/ARQL/2650277388x0x693826/f59dd69a-fcd1-4a02-8a40-93346b731bb8/ESMO%20MARQUEE%20Final%20Sat%20am.pdf>.
- [28] Gordon M S, Vogelzang N J, Schoffski P, *et al*. Activity of cabozantinib (XL184) in soft tissue and bone: results of a phase II randomized dis-continuation trial (RDT) in patients (pts) with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(suppl): 3010.
- [29] Eder J P, Shapiro G I, Appleman L J, *et al*. A phase I study of foretinib, a multi target inhibitor of c-Met and vascular endothelial growth factor receptor 2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3): 3507-3516.
- [30] Choueiri T K, Vaishampayan U, Rosenberg J E, *et al*. Phase II and biomarker study of the dual Met/VEGFR inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2): 181-186.
- [31] 王文倩, 时圣明, 金玉洁, 等. 克里唑替尼治疗 ALK 重排的非小细胞肺癌的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(4): 642-647.
- [32] Finisguerra V, Di Conza G, Di Matteo M, *et al*. Met is required for the recruitment of anti-tumoural neutrophils [J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 349-353.
- [33] Park M, Lee B S, Jeon S H, *et al*. A novel isoform of Met receptor tyrosine kinase blocks hepatocyte growth factor/Met signaling and stimulates skeletal muscle cell differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(3): 1804-1817.
- [34] Niu G, Li B, Sun J, *et al*. miR-454 is down-regulated in osteosarcomas and suppresses cell proliferation and invasion by directly targeting c-Met [J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(3): 348-355.