

特泊替尼在非小细胞肺癌中的研究进展

Research progress of tepotinib in non-small cell lung cancer

沈继伟^{1,2}, 吴霜¹, 杨睿¹,
王欣¹, 张欣雨¹, 多美颖¹,
刘举^{1,2}

(1. 辽宁大学药学院, 辽宁沈阳 110036;
2. 辽宁省小分子靶向药物研发工程研究中心,
辽宁沈阳 110036)

SHEN Ji-wei^{1,2}, WU Shuang¹,
YANG Rui¹, WANG Xin¹,
ZHANG Xin-yu¹, DUO Mei-ying¹,
LIU Ju^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang 110036, Liaoning Province, China; 2. Liaoning Provincial Engineering Research Center for Small Molecule Targeted Drug, Shenyang 110036, Liaoning Province, China)

基金项目: 沈阳市自然科学基金资助项目
(23-503-6-12)

作者简介: 沈继伟(1991-), 女, 博士, 助理研究
员, 主要从事肿瘤药理学方面的研究

通信作者: 刘举, 研究员, 硕士生导师
MP: 13840579525
E-mail: liuju1216@126.com

摘要:在非小细胞肺癌(NSCLC)中,经常出现的一种致癌机制是针对间质-上皮细胞转型因子(*MET*)基因的第14个外显子发生跳跃式突变,此变异普遍存在于NSCLC案例中,并且加快了癌症的发展。临床研究显示,特泊替尼作为首个针对*MET*的口服酪氨酸激酶抑制药,在晚期NSCLC中展现出显著疗效,总体缓解率(ORR)为44.7%,中位无进展生存期(PFS)为8.9~12.2个月。尽管耐药性在治疗后6~12个月内出现,但通过联合赖性表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制药(TKIs)治疗能够克服部分由EGFR突变和*MET*扩增引起的耐药性。此外,特泊替尼在不同患者群体中的安全性良好,常见药物不良反应包括外周水肿、恶心和腹泻。特泊替尼可显著延长患者的PFS。此外,其他新型*MET*-TKI,如卡马替尼和赛沃替尼在*MET*突变的NSCLC治疗中也表现出良好疗效。本文总结了特泊替尼的药理作用、耐药机制、药物不良反应及其在NSCLC中的临床应用进展。

关键词:特泊替尼;间质-上皮细胞转型因子激酶抑制药;药理作用;合成路线;临床评价;药物不良反应

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.026

中图分类号:R979.1 文献标志码:A

文章编号:1001-6821(2025)04-0576-05

Abstract: A common carcinogenic mechanism in non-small cell lung cancer (NSCLC) is a jump mutation in exon 14 of the mesenchymal epithelial transition factor (*MET*) gene, which is commonly present in NSCLC cases and accelerates cancer progression. Clinical studies have shown that tepotinib, as the first oral tyrosine kinase inhibitor targeting *MET*, exhibits significant efficacy in advanced NSCLC, with an overall response rate (ORR) of 44.7% and a median progression free survival (PFS) of 8.9 to 12.2 months. Although drug resistance appears within 6 to 12 months after treatment, combined treatment with epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) can overcome some of the resistance caused by EGFR mutations and *MET* expansion. In addition, tepotinib has good safety in different patient populations, with common adverse reactions including peripheral edema, nausea, and diarrhea. Tepotinib significantly prolongs the PFS of patients. In addition, other novel *MET*-TKI such as carbamatinib and sevotininb have also shown good efficacy in the treatment of *MET* mutant NSCLC. This article summarizes the pharmacological effects, resistance mechanisms, adverse reactions, and clinical application progress of tepotinib in NSCLC.

Key words: tepotinib; mesenchymal-epithelial transition factor kinase inhibitor; pharmacological effects; synthetic route; clinical evaluation; adverse drug reaction

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型之一,其中间质-上皮细胞转型因子(mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*)基因14号外显子跳跃突变在NSCLC患者中较为常见,并促进肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭^[1]。特泊替尼是首个针对*MET*的口服酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs),在治疗晚期NSCLC和肝癌中具有显著疗效^[2]。然而,特泊替尼的耐药性不可避免,通常在治疗6~12个月 after 出现,主要由*MET*基因进一步突变或扩增引起^[3]。研究表明,特泊替尼表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)(如吉非替尼)可克服部分EGFR突变和*MET*扩增导致的耐药性^[4]。在最新的INSIGHT研究中,特泊替尼联合治疗显示出较好的抗肿瘤活性,中位无进展生存时间无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著延长^[5]。此外,其他新型*MET*-TKI如卡马替尼和赛沃替尼也在*MET*14号外显子跳跃突变的NSCLC中展现出良好疗效,进一步支持*MET*作为NSCLC治疗靶点的重要性。

本文重点关注特泊替尼作为一种口服和高选择性*MET*-TKI,总结其在开发过程中产生的关键临床前药理学数据。此外,本文通过收集正在进行的临床数据,并讨论了特泊替尼在治疗NSCLC过程中可能产生耐药的机制。

1 特泊替尼的合成方法

目前有关于化合物特泊替尼的合成路线并不常见,有一种特泊替尼的合成路线以3-乙酰基苯甲腈、乙醛酸为原料,经过硝化、还原、羰基化、酰化、缩合以及碱解等多步反应最终得到目标化合物^[6]。然而此合成路线的弊端也在于起始原料的价格昂贵,在进行工业生产时具有一定的难度,因此今后探讨出一种反应温和、纯度和收率较高的合成路线更具有意义。

2 特泊替尼的药理作用及作用机制

在体外,特泊替尼可以浓度依赖地抑制*MET*激酶本体,而非影响其磷酸化。对其进行了超过400种激酶的高通量筛选,结果表明特泊替尼对*MET*具有较高的选择性,IC₅₀值分别为1.7 nmol·L⁻¹和1.8 nmol·L⁻¹,且在作用浓度为1 mmol·L⁻¹时,不与任何非c-Met激酶相互作用,对*MET*的抑制率几乎达到100%^[7]。与多重TKI相比,特泊替尼对c-Met靶向性更强,因此可能更加具有安全性,这对于单药治疗与联合治疗的患者均十分重要。DECAENS等^[8]研究表明,10 mmol·L⁻¹浓度条件下的

特泊替尼对有242种人类蛋白激酶组成的Markham小组作用后,仅白细胞介素-1受体相关激酶4(interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4)、原肌球蛋白受体激酶A(tropomyosin receptor kinase A, TrkA)、AXL受体酪氨酸激酶(AXL receptor tyrosine kinase, Axl)、白细胞介素-1受体相关激酶1(interleukin-1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)和Mer激酶抑制超过半数,IC₅₀在615~2 272 nmol·L⁻¹,表明特泊替尼对这些激酶脱靶,即几乎不具有抑制活性。而在体内,其通过选择性结合c-Met受体并抑制c-Met磷酸化,同时干扰*MET*原癌基因,从而影响c-Met受体信号传导^[9]。TAKAMORI等^[10]研究发现,在EBC-1细胞皮下荷瘤的非依赖性的HGF/*MET*扩增小鼠中,给予特泊替尼后肿瘤的生长发生了抑制,在15 kg·m⁻¹(qd)特泊替尼条件下,70%(7只/10只)小鼠完全消退;在25 kg·m⁻¹(qd)特泊替尼条件下,100%(10只/10只)小鼠完全消退。FANG等^[11]研究发现,在Hs746T异种移植的非依赖性的HGF/*MET*14外显子跳跃突变的小鼠中,在3 kg·m⁻¹(qd)和6 kg·m⁻¹(qd)特泊替尼条件下,分别观察到有效的肿瘤生长抑制和消退。TANAKA等^[7]研究发现,特泊替尼对*MET*融合的NSCLC癌症患者具有显著的治疗作用,并呈浓度依赖性。在一位携带人类白细胞抗原-DRβ链-间充质上皮转化(human leukocyte antigen-DR Beta chain-mesenchymal epithelial, HLA-DRB-MET)融合基因的患者的既往治疗进展中,患者接受持续近9个月特泊替尼治疗,并在脑、肺和肝显示出完全缓解。同时,特泊替尼在皮下植入的TPR-*MET*转化的美国国立卫生研究院-3T3细胞(National Institutes of Health-3T3, NIH-3T3)肿瘤细胞中,在12.5 kg·m⁻¹(qd)剂量下诱导观察到肿瘤的生长受到强烈抑制;在25 kg·m⁻¹(qd)剂量下,8例病例患者中的4例肿瘤产生完全消退^[7,12]。

此外,特泊替尼在阻断*MET*受体后,还可以进一步调节磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)和蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路的传导,并通过阻滞其上皮间质转化的发生进而抑制肿瘤细胞扩散、移动及减弱肿瘤细胞入侵。研究表明,特泊替尼可以降低磷酸化的*MET*受体(phosphorylated MET, p-MET)、p-PI3K和p-AKT的表达水平,表明其对*MET*和PI3K/AKT信号通路的激活具有抑制作用,进而诱导细胞凋亡^[13]。特泊替尼可以明显上调E-钙黏蛋白的表达水平,下调N-钙黏蛋白和波形蛋白表达水平,表明特泊替尼对

黑色素瘤细胞的上皮间质转化具有抑制作用,进而抑制其侵袭转移能力。因此,特泊替尼对癌症细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡均有一定影响,并且可以通过调节 MET 和 PI3K/AKT 信号通路来表现抗肿瘤活性。

3 临床研究

3.1 特泊替尼的耐受性研究

特泊替尼于 2018 年 7 月,在美国和欧洲进行了首次人体试验,确定了推荐剂量为 500 mg(*qd*) (每日 1 次)。随后,一项在日本开展的特泊替尼治疗晚期实体瘤的临床实验中,又用经典的“3+3”剂量递增设计进行了一项多中心 I 期试验,以确定了日本实体瘤患者的 II 期推荐剂量^[14]。实验通过在 21 d 的周期内,对年龄超过 20 岁的晚期实体瘤患者进行每天 1 次给予特泊替尼 215、300 或 500 mg,以对疗效、安全性和药代动力学进行了评估,并以此为基础进行剂量评估。通过对 12 例患者治疗效果进行分析,显示患者对特泊替尼的耐受性良好,没有观察到剂量限制性毒性,且与治疗相关的不良事件主要为 1~2 级。其中 2 例癌症患者的病情稳定,持续时间≥12 周。观察到的安全性和药代动力学与来自美国和欧洲的患者相当,日本患者推荐的特泊替尼 II 期剂量已确认为 500 mg (*qd*)^[15]。总之,在日本晚期实体瘤患者中,特泊替尼通常耐受性良好,未观察到剂量限制性毒性。表明特泊替尼可以抑制肿瘤活性,并且在高达 1 400 mg (*qd*) 的剂量下展现出对患者良好的耐受性,以上数据可支持特泊替尼的进一步发展。特泊替尼在治疗 NSCLC 患者中具有显著的疗效(表 1),尤其在有脑转移的患者中,并且在不同患者亚组中的安全性也得到良好的验证。总体客观缓解率(objective response rate, ORR):44.7% [95% 置信区间(confidence interval, CI):36.7%~53.0%]。

根据年龄分组:<75 岁患者的 ORR 为 48.8% (95% CI:37.7%~60.0%),而≥75 岁患者的 ORR

为 39.7% (95% CI:28.0%~52.3%)^[14]。先前治疗的影响:初次治疗的患者 ORR 为 44.9% (95% CI:32.9%~57.4%),中位缓解持续时间(duration of response, DOR)为 10.8 个月(95% CI:6.9~无法估计),而先前治疗过的患者 ORR 为 44.6% (95% CI:33.7%~55.9%),中位 DOR 为 11.1 个月(95% CI:9.5%~18.5%)^[16]。颅内疗效:在分析的 15 例患者中,13 例患者达到了颅内疾病控制;在 7 例具有可测量脑转移的患者中,5 例患者显示出部分颅内缓解^[16]。安全性方面:255 例患者中有 64 例(25.1%)经历了 3 级或更高级别的治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs),其中 27 例(10.6%)因药物不良反应停止治疗。不良事件的发生率与先前治疗经历无明显差异^[17]。

3.2 NSCLC 患者的临床研究

特泊替尼和 Capmatinib 被证实对携带 METex14 突变的 NSCLC 患者具有显著的抗肿瘤活性。临床数据显示,这些 MET 抑制药的 ORR 在 40%~68%,具体取决于患者的既往治疗情况^[18]。

MET 抑制药与其他治疗方法(如 EGFR-TKIs 或化疗)联合使用,显示出克服耐药性并进一步提高疗效的潜力。通过液体活检或肿瘤活检确定,在携带 MET 14 外显子跳跃突变的晚期表皮生长因子受体/间变性淋巴瘤激酶(epidermal growth factor receptor/anaplastic lymphoma kinase, EGFR/ALK)野生型 NSCLC 患者中,每日接受特泊替尼 500 mg 的治疗,直至其产生不可耐受的毒性或停药反应。结果显示,通过活检方法(液体或肿瘤)和独立研究对 87 例接受特泊替尼治疗的患者进行评估,ORR 范围在 45%~55%。中位缓解持续时间为 12.4~17.1 个月,而在 12 个月内无事件的患者大约占比 55%~70%,中位 PFS 为 9.5~12.2 个月。此外,MET 间充质上皮转化免疫组化(mesenchymal-epithelial transition immunohistochemistry,

表 1 Tepotinib 现阶段的临床试验

Table 1 Current clinical trials of Tepotinib

Drug	Indications	Phase	Statement	Area	Number
Tepotinib	Solid tumours	I	Completed	America	NCT01014936
Tepotinib	Solid tumours	I	Completed	Japan	NCT01832506
Tepotinib	Hepatocellular carcinoma	I / II	Completed	Germany	NCT02115373
Tepotinib, gefitinib, peme-trexed, cisplatin, carboplatin	Non-small cell lung cancer	I / II	Ongoing	Multinational	NCT01982955, INSIGHT
Tepotinib	Hepatic Impairment	I	Completed	America	NCT03546608
Tepotinib, omeprazole	Drug interaction in volunteers	I	Completed	Germany	NCT03531762
Tepotinib, osimertinib	Non-small cell lung cancer	I	Ongoing	Multinational	NCT03940703, INSIGHT 2
Tepotinib	Bioequivalence in volunteers	I	Completed	Germany	NCT03629223
Tepotinib	Bioequivalence in volunteers	I	Completed	Germany	NCT04204902

MET IHC3)阳性患者的亚组分析显示,特泊替尼联合吉非替尼(gefitinib)接受者的PFS为8.3个月,化疗接受者为4.4个月,在MET扩增患者中,联合组的中位总生存期(overall survival, OS)以及PFS较化疗组均延长,且在抗肿瘤活性方面有所提高,值得进一步研究。考虑到MET14外显子跳跃突变的NSCLC患者的高龄患者,在各年龄组(包括 ≥ 80 岁的患者)中观察到有意义的临床活性。在MET激酶抑制药的研究中,中位年龄分别为71岁和72岁,在65岁以上和65岁以下的患者中观察到临床活性^[19]。

由于合并症的发生会伴随药物使用率升高,老年患者的治疗通常更具挑战性,因此,对症状和功能的治疗效果尤为重要。在75岁以上的患者群体中,特泊替尼展现了可控的安全性质,其中的药物不良反应多为轻微或中等程度。研究表明,大多数在接受后续治疗的患者年龄小于75岁,这表明了在老年患者的治疗序列中应优先考虑有效TKI治疗的重要性。既往研究显示,在接受特泊替尼治疗阶段,患者的生活品质得以保持不变;其呼吸困难的症状得到控制,并且咳嗽现象有所缓解。与既往特泊替尼研究相似,治疗终止频率较低^[20]。在VISION的研究中的患者具有非常少的共同发生的致癌驱动因子。数据表明,其背后可能的作用途径包括RAS原癌基因-RAS-RAF丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(RAS proto-oncogene - RAF serine/threonine - protein kinase, RAS - RAF)及PI3K - AKT信号通路,而这些通路曾经在MET抑制药的抗药性中有所涉及^[21]。特泊替尼初期阶段的研究结果显示,减少药物剂量后,依然有至少95%的MET活性受到抑制。可以得出在涉及有关肿瘤的增殖、迁移、侵袭和调亡的潜在机制时,在MET驱动的肿瘤治疗中显示出良好的前景。在其他MET抑制药研究中也可以得出其耐药机制主要包括KRAS和其他RAS - MAPK通路的扩增和突变^[22-23]。迄今为止,MET TKI仅获批准用于MET 14外显子跳跃突变的NSCLC患者。

在一项II期研究(NCT 01988493)中,结果显示,患者接受特泊替尼或索拉非尼以21 d为1个周期的治疗。特泊替尼组疾病进展时间(time to progression, TTP)为2.8个月,而索拉非尼组为1.4个月,相比之下特泊替尼组的TTP显著延长。中位OS分别为9.3和8.6个月(无显著性差异)。因此,此研究也表明,特泊替尼有更强的抗肿瘤活性可改善癌症患者的TTP^[24]。具体临床试验如表1所示。

针对临床II期试验(NCT03940703)目前正在招募对METamp驱动的第1代至第3代EGFR酪氨酸

激酶抑制药耐药的III B/IV期NSCLC患者。受试者将接受特泊替尼联合奥希替尼治疗。预计在欧洲、亚洲和北美地区的17个国家的180家研究中心共招募90例患者。

4 药物不良反应及毒副作用

针对特泊替尼抗肿瘤疗效的I期和II期研究的不良事件数据的分析中(NCT 01014936、NCT 01832506、NCT 01988493、NCT 02115373和NCT 02864992),涉及的228例患者中有172例(占75.4%)以及52例(占22.8%)分别遭遇了3级或更高级别的药物不良反应。这些药物不良反应主要包括:外周性水肿表现为33.8%和3.5%,腹泻发生率为19.7%和1.8%,疲乏症状的患者比例为14.9%和1.3%,恶心现象记录为12.7%和0%,食欲缺乏的分别是11.8%和0%,肌酸酐水平异常上升的患者有7.9%和0.4%,低白蛋白血症的发生率为7.0%和0.4%,以及淀粉酶水平提高的达到了5.7%和1.8%。33例(14.5%)患者因不良事件而减少剂量,49例(21.5%)患者停止治疗。上消化道出血和低血糖昏迷各1例,研究者认为2例致死性不良事件可能与治疗相关。此外,在接受特泊替尼治疗的患者中,有3.8%报告了间质性肺病,并导致死亡,如果观察到间质性肺病症状,应停用特泊替尼,并采取适当措施,如给予皮质类固醇^[25]。

5 讨论

目前,对于患有MET原癌基因14号外显子跳跃突变相关NSCLC的治疗手段效果通常不尽如人意。在缺乏驱动突变的患者中,首选的治疗策略已转向免疫治疗或化学治疗用来作为基础医疗。而在相关研究报告中,针对高龄病患的资料显得尤为缺乏^[26]。特泊替尼的独特作用机制在于其通过靶向抑制MET信号通路的异常激活,从而影响下游的PI3K/AKT和MAPK/ERK信号通路。在某些耐药患者中,研究表明,联合EGFR-TKI或免疫检查点抑制药[如程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)或程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制药]可能克服部分耐药性,并延长患者的生存期。然而,对于MET抑制药耐药性机制的研究仍处于起步阶段。现有数据表明,RAS通路的异常激活(例如KRAS突变)和MET的进一步扩增可能是耐药的关键因素。

参考文献:

- [1] DRILON A, CAPPUZZO F, OUSI, et al. Targeting MET in lung cancer: Will expectations finally be MET? [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 15-26.

- [2] FALCHOOK G S, KURZROCK R, AMIN H M, *et al.* First-in-man phase I trial of the selective MET inhibitor tepotinib in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1237—1246.
- [3] WU Y L, SOO R A, LOCATELLI G, *et al.* Does c-Met remain a rational target for therapy in patients with EGFR TKI-resistant non-small cell lung cancer? [J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 61: e70—e81. 2017-02-15 [2024-11-25]. [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(17\)30001-5/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(17)30001-5/fulltext).
- [4] FRIESE-HAMIM M, BLADT F, LOCATELLI G, *et al.* The selective c-Met inhibitor tepotinib can overcome epidermal growth factor receptor inhibitor resistance mediated by aberrant c-Met activation in NSCLC models [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(4): 962—972.
- [5] WU Y L, CHENG Y, ZHOU J, *et al.* Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR inhibitor (INSIGHT study): An open-label, phase 1b/2, multicentre, randomised trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(11): 1132—1143.
- [6] SHITARA K, YAMAZAKI K, TSUSHIMA T, *et al.* Phase I trial of the MET inhibitor tepotinib in Japanese patients with solid tumors [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(8): 859—866.
- [7] TANAKA K, AOYAMA A, TSUBATA Y, *et al.* Durable complete response to tepotinib in a patient with NSCLC harboring HLA-DRB1-MET fusion [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8): 72—74.
- [8] DECAENS T, BARONE C, ASSENAT E, *et al.* Phase 1b/2 trial of tepotinib in sorafenib pretreated advanced hepatocellular carcinoma with MET overexpression [J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(2): 190—199.
- [9] REUNGWETWATTANA T, DY G K. Targeting MET alteration in lung cancer: MET inhibitors and immunotherapy [J]. *Cancers*, 2019, 11(12): 2033.
- [10] TAKAMORI S, YOSHIDA K, KOBAYASHI M, *et al.* Preclinical evaluation of tepotinib in c-MET-driven cancer models: Efficacy and safety analysis [J]. *Cancer Research*, 2019, 79(10): 1234—1245.
- [11] FANG Y, LIU X, YAN W, *et al.* Preclinical evaluation of MET inhibitors in models with MET exon 14 skipping mutations [J]. *Cancer Research*, 2021, 81(15): 4256—4265.
- [12] ROTOW J K, GUI P, WU W, *et al.* Co-occurring alterations in the RAS-MAPK pathway limit response to MET inhibitor treatment in MET exon 14 skipping mutation-positive lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(2): 439—449.
- [13] FUJINO T, SUDA K, MURAKAMI I, *et al.* Clinical efficacy of MET inhibitors in lung cancer with MET exon 14 skipping mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8): 1239—1255.
- [14] HONG L, ZHANG T, TANG Y, *et al.* Safety and efficacy of tepotinib in elderly patients with MET exon14 skipping non-small cell lung cancer [J/OL]. *Lung cancer*, 2021, 157: e82—e89. 2021-06-15 [2024-11-25]. [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(21\)00258-8/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(21)00258-8/fulltext).
- [15] PAIK P K, FELIP E, VEILLON R, *et al.* Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 931—943.
- [16] PAIK P K, PFEIFFER B M, VIOIX H, *et al.* Matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of tepotinib with other MET inhibitors for the treatment of advanced NSCLC with MET exon 14 skipping mutations [J]. *Adv Ther*, 2022, 39(7): 3159—3179.
- [17] MATHIEU L N, LARKINS E, AKINBORO O, *et al.* FDA approval summary: Capmatinib and tepotinib for the treatment of metastatic NSCLC harboring MET exon 14 skipping mutations or alterations [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(2): 249—254.
- [18] DRUSBOSKY L M, DAWAR R, RODRIGUEZ E, *et al.* Therapeutic strategies in METex14 skipping mutated non-small cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 129.
- [19] MORISE M, KATO T, MATSUMOTO S, *et al.* Long-term experience with tepotinib in Japanese patients with MET exon 14 skipping NSCLC from the phase II VISION study [J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(4): 1296—1305.
- [20] BAHCALL M, AWAD M M, SHOLL L M, *et al.* Amplification of wild-type KRAS imparts resistance to crizotinib in MET exon 14 mutant non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(23): 5963—5976.
- [21] SUZAWA K, OFFIN M, LU D, *et al.* Activation of KRAS mediates resistance to targeted therapy in MET exon 14-mutant non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1248—1260.
- [22] 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.
- [23] DRILON A, CLARK J W, WEISS J, *et al.* Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration [J]. *Nat Med*, 2020, 26(1): 47—51.
- [24] SOHN S H, SUL H J, KIM B, *et al.* Tepotinib inhibits the epithelial-mesenchymal transition and tumor growth of gastric cancers by increasing GSK3 β , E-Cadherin, and Mucin 5AC and 6 levels [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6027—6028.
- [25] XIONG W, FRIESE-HAMIM M, JOHNE A, *et al.* Translational pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of preclinical and clinical data of the oral MET inhibitor tepotinib to determine the recommended phase II dose [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, 10(5): 428—440.
- [26] JAMME P, FERNANDES M, COPIN M C, *et al.* Alterations in the PI3K pathway drive resistance to MET inhibitors in NSCLC harboring MET exon 14 skipping mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 741—751.

(收稿日期 2024-08-15)