## Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:
https://reachmd.com/programs/cme/meeting-future-global-challenges-case-based-presentations-management-nsclc/13101/

Released: 11/30/2021
Valid until: 11/30/2022
Time needed to complete: 15 分钟

**ReachMD**
www.reachmd.com
info@reachmd.com
(866) 423-7849

---

迎接未来的全球挑战：NSCLC 控制中的病例介绍

Paik 医生：
肺癌在美国和欧洲是最常见的癌症，在日本则是第二常见的癌症。 虽然非小细胞型肺癌（NSCLC）有许多致癌驱动因素，但对于其中 3% 至 4% 携带 MET 14 外显子跳变的患者来说，其预后非常严重。 而对于 EGFR 突变的 NSCLC 患者来说，MET 路径失调可能会造成对 EGFR TKI 治疗的耐药性。

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Paul Paik 医生。 今天，我将与 Joshua Sabari 医生讨论一些病例情景。 我们将重点讨论识别 MET 基因畸变的重要性，并了解 MET 和 EGFR 激活途径在非小细胞型肺癌中协同作用的意义。 Sabari 医生，欢迎您参与此次节目。

Dr. Sabari：
谢谢您，Paik 医生。 我很期待这次精彩的讨论。

Paik 医生：
Sabari 医生，先来聊聊一位 47 岁的男性患者，这位患者被诊断为晚期转移性 NSCLC。 医生发现他没有出现 EGFR 突变，而且他的 PDL-1 状态低于 1%。 该患者在一家地区/社区医院接受了一线化疗。 该患者实现了局部反应，病情稳定了 6 个月，但此后出现了复发。 然后该患者被介绍到您那里，以寻求下一步的治疗。 在做出这种二线选择时，哪些信息是至关重要的？

Dr. Sabari：
是的，所以我想知道病人肿瘤的分子状态。 因此，组织 NGS 以及血浆 NGS -即下一代测序，也被称为液体活检，将是确定驱动改变的关键，以便让病人能够与靶向治疗相匹配。 基于组织的 NGS，特别是基于 DNA 的 NGS，与液体 NGS 或液体活检之间有关键的区别，主要在于基于组织的 NGS 的平均周转时间往往是几周。 也就是说，3 个星期左右就能获得结果。 而液体活检的周转时间相当短，平均大约为 3 至 5 天或 7 天。 对于液体活检，还可以识别病人肿瘤的异质性。 而在组织活检中，只能识别实际样本本身的突变。 因此，我经常在前期使用液体活检和组织活检来识别驱动因素的改变，然后将病人与靶向治疗匹配起来。

而在病人身上做下一代测序之所以如此重要，是因为有多个靶点已经获得了 FDA 批准的匹配靶向治疗，如 EGFR、ALK、ROS1、RET、MET 和 NTRK 融合。 而了解一个病人是否有这种驱动因素的改变，不仅可以预测对治疗的潜在反应，而且还与存活率有关。 因此，这些是至关重要的。

Paik 医生：
对。 提到所有这些不同的目标是一件很了不起的事情。 实际上，我认为，有 7 个不同的标靶可以用已经开发的匹配治疗方法进行处理，真的， 这是在相对较短的时间里开发出来起来的，这非常令人惊讶，并真正强调了对这位特定病人进行这种测试的重要性。

因此，Sabari 医生，在这个特定的病例中，完整的基因分析显示，患者携带有 MET 基因畸变，更具体地说，是 MET 14 号外显子跳变。 患者的其他突变则是阴性的，如 ALK、ROS 和 RET。 那么，在了解了这一点之后，您对二线的做法会是什么？ 而且，如果在化疗前就能得到患者的肿瘤基因图谱，会不会改变这位患者的一线干预？

Dr. Sabari：
所以 MET 14 号外显子的跳变是比较常见的，对吗？ 按照您看到的文献，报告的频率在 3% 到 7% 之间。 您看，有趣的是，在患有肉瘤型癌瘤或肉瘤型癌症的患者中，其频率明显较高，20%、30% 的人将被确认具有 MET 14 外显子。 是的，我认为事先了解这些数据会对 MET 特异性靶向药物的治疗有指导意义。


© 2023 ReachMD

因此，目前有 2 种 FDA 批准的 MET 14 号外显子治疗方法，即卡马替尼以及特波提尼。 而这两种都是 MET 特异性抑制剂。 而且，你知道，了解患者的驱动力改变真的很重要，因为这不仅会改变患者的结果——这也非常重要，为什么不在二线环境下为我们的患者这样做？ 我们想先用最好的药物。 我们希望使用我们的治疗方法，这在前面具有最佳的活动可能性。 因此，不幸的是，大多数患者实际上无法获得非小细胞型肺癌的二线治疗。 因此，如果事先知道这些信息，就能在一线治疗中将该患者与卡马替尼或特波提尼进行匹配。

Paik 医生：
对。 有趣的是，根据最早的一些报告，早在 2015 年就确定了 MET 14 外显子跳变是可操作的，这个领域发展得非常迅速。 这两项研究的数据看起来确实很有希望，反应率平均约为 50%，PFS 中位值约为 9 至 10 个月。

在该病例中，我要指出的一点是，这个患者非常年轻，只有 47 岁，这有点不寻常，因为现在 MET 14 外显子跳变诊断的年龄中位数大约是 72 至 73 岁。 这一点很重要，因为年龄较大的患者会有一些问题，例如像化疗这样的标准一线疗法在这一人群中是否有良好的耐受性。

Dr. Sabari：
我完全同意。 而这里的一个争议是，在一线治疗中，免疫疗法是否与靶向治疗一样有效，我们没有任何前瞻性的数据来证明这一点。 但是，正如您所说，目前 FDA 的建议是在一线环境中使用 MET TKI。

Paik 医生：
刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。 我是 Paul Paik 医生，今天在我身旁的这位嘉宾是 Joshua Sabari 医生。 我们正在讨论识别 MET 基因畸变并了解在非小细胞型肺癌患者亚群中 MET 和 EGFR 激活途径之间关系对患者管理的影响的重要性。

所以，让我们略微换个角度来看。 有一位 54 岁的女性患者被诊断为晚期转移性 NSCLC。 该患者接受了全面的遗传评估，并被发现带有 EGFR 突变。 她开始使用第三代EGFR TKI 进行治疗， 且反应良好。 我们知道，许多这类患者都对 EGFR TKI 治疗产生了耐药性，而这位患者也不例外。 您能否讨论一下 NSCLC 中对 EGFR TKI 耐药性的依据，以及 MET 路径在这种耐药性中具有作用的证据？

Dr. Sabari：
是的，对靶向治疗的后天耐药性是普遍的，不仅对肺癌如此，在大多数实体瘤中也是如此。 我们可以想一下，某种程度上，后天性耐药性的产生的是一个复杂的问题。大多数患者如果在前面使用第三代 EGFR 抑制剂就不会再出现我们从第一代和第二代抑制剂中发现的典型耐药性突变，例如 T790M 溶剂的耐药性，或者我应该说是耐药性突变。 因此对于第三代 EGFR TKI，我们发现的最常见的耐药性突变是 C797S 和 MET 扩增。 但是，与我们在第一代和第二代抑制剂中看到的情况相比，即 60% 的患者有 T790M，在第三代 EGFR TKI 的患者中，这种情况要少得多。 因此，MET 扩增可能只出现在大约 15% 的患者中，而在 C797S 中也有类似的数量，大约占 15% 的患者。 因此，在用奥希美替尼进行治疗后，我们对患者进行了重新排序，以尝试了解治疗的新途径，这一点非常重要。 所以，MET 是可以作为目标的，对吗？ 我们谈到了 MET 14 外显子与 MET-靶向 TKI。 可能我们在第三代-EGFR-TKI 耐药性中也以 MET 为目标。

Paik 医生：
领域转移的速度之快，令人惊讶。 Josh, 我想你和我都还记得病人还在接受第一代 TKI 治疗的情况，关于检测的决定是非常直接的，之后大约有一半的人出现了 T790M 突变。 而且我认为，正如你指出的，在奥希姆替尼之后，耐药性测试的情况变得更加复杂了。 但出于事后治疗选择的考虑，进行这种广泛的测试仍然很重要。

MET 基因过表达或扩增会促进 EGFR TKI 耐药性的出现，就像我们讨论的临床病例情况。 Sabari 医生，有什么证据能说明可以使用 MET 抑制剂来延缓甚至是逆转 NSCLC 对 EGFR TKI 治疗的耐药性？

Dr. Sabari：
有几项前瞻性研究，主要是 1/2 期研究，主要是在 MET-导向的耐药性患者中将 MET 抑制剂加入第-三代 EGFR TKI。 而且，尽管反应并不明显，但在 MET- 介导的耐药性患者中，MET 抑制显然是有活性的。 最近，出现了一种化合物 JNJ-372，也就是 amivantamab，这是一种双特异性 EGFR 和 c-MET 抑制剂，已经显示出了活性，在可能存在 MET 抗性突变的患者中，大约有 30% 的反应率。 所以我认为这是一个非常新颖的研究和理解的细分领域。 问题是，我们是要在这一领域使用靶向治疗，对每个病人进行排序，还是要使用更广泛的方法，从整体上针对潜在的抗药性机制？ 我认为现在说这些还为时过早。 但同样，了解患者是否具有 MET-介导的耐药性对于为患者提供进一步的治疗方案是至关重要的。

Paik 医生：
看看这些试验最终的进展如何是很有趣的事情。 我认为，正如您所提到的，这里有许多不同的方法，包括抗体-药物结合物和选择性 MET 抑制剂，也有关于特波提尼和萨沃利提尼的数据报告。 但有趣的是，由于不完全明确的原因，总的来说，反应率没有我们预期的那么高。 也许这与亚克隆异质性有关，但我认为这是在后天抗药性背景中获得最多动力的目标领域之一。 因此，再次看到该领域在短期内如何展开将是很有趣的。

好的，这真是一场精彩的对话，但在结束之前，Sabari 医生，您能与我们的听众分享下您在这方面所了解的关键信息吗？

Dr. Sabari：
当然。 我认为在一天结束时，为了确定驱动因素的改变，对病人进行前期测序是非常重要的，这样才能将病人与最佳疗法相匹配。 我认


© 2023 ReachMD

为，这里的另一个信息是，MET 是可处理的。 MET 14 号外显子、MET 扩增以及 MET 介导的抗性显然具有潜在的活性，应进一步研究。

Paik 医生：
我同意。 我认为这里的关键是测试，而且是广泛地测试不同的内容，我认为，Josh，你已经提到了，要针对 EGFR TKI 疗法的抗药性以及一线诊断的不同情况进行测试。 在今天结束之前，我以前也说过，无论如何，基本上对所有这些不同的目标进行测试都是相当重要的，希望能找到其中一个目标，至少对坐在你办公室里的病人是这样。

好的，以上就是我们今天要说的全部内容。 谢谢我们的听众，也感谢 Joshua Sabari 医生的参与并及其享的宝贵见解。 很高兴今天能与您进行对话。

Dr. Sabari：
谢谢您，Paik 医生。 我也很高兴与您交谈。


© 2023 ReachMD