

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/liquid-and-tissue-biopsy-treatment-nsclc-focus-met-gene-aberrations/13099/>

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

液体和组织活检在 NSCLC 治疗中的应用：关注 MET 基因畸变

Paik 医生：

肺癌在美国和欧洲仍然是最常见的癌症，在日本则是第二常见的癌症。大多数肺癌被称为非小细胞型肺癌，或是 NSCLC，其中有大约 3% 至 4% 的肿瘤样本带有 MET 14 号外显子跳变。这些突变会导致 MET 激酶蛋白水平增加，并形成活跃的途径。具有 MET 14 号外显子跳变的 NSCLC 患者亚群会出现更糟糕的预后。因此，及时诊断和获得有效的靶向治疗是至关重要的。

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Paul Paik 医生。今天，我将与 Jyoti Patel 医生讨论液体活检给非小细胞型肺癌患者带来的好处，特别是那些有 MET 14 号外显子跳变的患者。Patel 医生，欢迎您参加本节目。

Patel 医生：

非常感谢，Paik 医生。

Paik 医生：

Patel 医生，对于液体活检和标准组织活检作为 NSCLC 诊断工作的一部分新价值的对比，有很多讨论。您能否带我们了解一下组织活检与液体活检的优缺点，包括从各自获得的信息类型方面？此外，我们如何才能提高液体活检在临床实验室中的使用率，以便增加对 NSCLC 患者的治疗选择来说是至关重要的遗传信息？

Patel 医生：

非常感谢。液体活检的发展有了巨大的创新，我们现在有了经过验证的数据集，显示出组织和液体活检之间的良好一致性。肿瘤的组织活检仍然是黄金标准；这已经得到了临床验证。但对于肺癌患者来说，经常有人出现转移性疾病，因此寻找诊断和组织确认需要尽可能减少创伤，并尽可能减少病人的潜在风险。通常情况下，我们能够得到一个好的样本，但很难重复这些活检。我们知道，在肿瘤演变的过程中，可能存在肿瘤异质性，以及不同的克隆群体，因此组织活检只对一个区域的组织进行采样。建议患者在病程中冒险接受多个时间点的活检也是不现实的。

使用 NGS 的液体活检确实是我们的主导平台。其覆盖面更大了。我们能够进行多基因测序，检测所有模式的基因组改变。我们能够检测到癌细胞的优势克隆，这些克隆可能说明了我们应该如何治疗患者。而且我们还可以在某种程度上进行实时观察。我们通过液体活检为非小细胞型肺癌患者测量的重要生物标志物是 EGFR、ALK、ROS1、RET 融合，以及重要的 MET 14 号外显子、HER2 突变、KRAS——而且这个清单还在继续增加。问题是，我们还没有对其进行完全验证，或将其纳入到常规临床实践中。其优点当然是无创伤，所以诊所里的病人可以接受液体活检，而且很快就行得到结果。

Paik 医生：

我认为，Jyoti，这很好地总结了液体活检的优势和与肿瘤活检的作用。

Jyoti，在你的讨论中，你提到 MET 基因畸变可以用液体活检来检测。你能否解释一下 MET 14 号外显子跳变到底是什么，为什么这会成为识别 NSCLC 患者的一个如此重要的遗传标记？而今天，使用液体活检来识别这种重要的畸变有多高的普遍性？

Patel 医生：

我们知道，MET 失调可通过两个主要机制发生。一个是 MET 中的 14 号外显子的转录丢失，这可能来自于点突变、插入或缺失，或整个外显子缺失。由于 MET 14 号外显子的跳变，基本上删除了结合位点，这导致 MET 泛素化受损，从而导致 MET 周转率下降。在大约 3% 到 4% 的非小细胞型肺癌患者中，这类 MET 变化是主要的致癌驱动因素，而且在液体活检中很容易检测到。

我们知道这些是不同的驱动因素，而且它们通常是单一的，所以不会与其他已知的致癌驱动因素一起出现，如 ALK、EGFR 和 ROS1。在临床上，MET 14 号外显子患者的年龄比其他一些突变如 EGFR、ALK 和 ROS1 要大一些，所以并没有真正的临床特征。我想说的是，每个被诊断为非小细胞型肺癌的患者都需要接受检查，而这些患者中有高达 4% 的人有 MET 14 号外显子突变。这是可以检测到的，同样，无论是用组织还是用血液，都能很确定地发现这一情况。

Paik 医生：

我认为最后一点特别值得指出的是，在其他一些驱动因素的改变中，例如在从未吸烟且有明显的临床特征的患者，我们确实没有发现 MET 14 外显子跳变，如你所指出的那样。因此，建议真的就像你说的那样，要测试每个患者。我还想指出，我们确实其他组织学发现了这些问题，NCCN 指南现在涵盖鳞状细胞肺癌，例如，肉瘤。因此，我认为这是生物学和特征方面的一个很好总结。

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 Jyoti Patel 医生。我们正在讨论液体活检对非小细胞型肺癌患者的好处，特别是那些有 MET 14 外显子跳变的患者。

因此，我们已经讨论了在 NSCLC 患者中识别 MET 14 号外显子跳变的重要性，而且与传统的组织活检相比，液体活检在这方面似乎具有一些真正的优势。也就是说，是否有概念能证明液体活检对 14 号外显子突变的确定可以实现有针对性的治疗干预，并改善结果？

Patel 医生：

所以，我觉得我们的数据不错。尤其值得一提的是，我认为周围支持批准特波提尼的数据在这种情况下应当予以考虑。因此，这些数据来自一项名为 VISION 的第二阶段研究，Paik 医生是该研究的主要作者，该研究发表在《新英格兰医学杂志》上，并曾在 ASCO 和世界肺癌会议上发表。在该研究中，有 152 名患者接受了特波提尼治疗，主要终点点是真实的反应率，而且至少有 99 名患者接受了 9 个月的随访。这一人群接受了特波提尼治疗，并且根据组织或血液或两者共同的检测，已知有 14 号外显子突变的患者，反应率为 46%。有趣的是，反应率几乎相同。在液体活检组，反应率是 48%，而在组织活检组的 60 名患者中，发硬率是 50%。基于最初提交的这些数据，FDA 早在 2009 年 9 月就授予了特波提尼的突破性称号。

对进一步的数据进行了分析，我们现在知道，接受特波提尼治疗的患者在治疗线上也没有明显的差异。在之前接受过治疗的患者中，反应率为 44.6%，中位反应时间为 11.1 个月。对于接受治疗的患者，反应率为 44.9%，中位反应时间为 10.8 个月。

就在最近，即今年 2 月 3 日，FDA 加速批准了特波提尼用于 MET 14 号外显子跳变的成年患者。这项研究证明，无论用哪种方式都能有效地观察这些患者。如果考虑一下维恩图，就会发现一些病人接受了组织活检，一些病人接受了液体活检，而我们能够再次证明两者之间的良好一致性。

Paik 医生：

对，我想这是我们一直以来做法的一种持续的演变，我想可以追溯到以前用非常有限的方式使用液体活检来检测 EGFR T790M 突变。我们对其他领域的恶性肿瘤也会这样做，我认为我们正在越来越多得这样做了。因此，这是一个很好的概念证明，但我认为这影响了我们现在拥有的所有非小细胞型肺癌的目标。因此，我还认为，我们应该为增加液体活检的使用提供进一步的理由，因为这种方法在我们的患者中具有优势。

Patel 医生，让我们看一下 NSCLC 中 MET 基因激活的另一个方面。我想讨论一下正在接受 EGFR TKI 治疗的具有 EGFR 突变的患者。其中许多患者对 EGFR TKI 治疗产生了耐药性，且有证据表明 MET 路径促进了这种耐药性。您能否简要谈谈这个问题，以及 MET 路径的抑制在预防或克服 EGFR TKI 耐药性方面可能发挥的作用？

Patel 医生：

因此，我认为这是一个很好的机会，可以讨论在接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗的患者的病程中使用液体活检。所以我们知道，患者最终会对奥希美替尼这样的真正的强效药产生后天耐药性，而且在过去几年里，我们对这种耐药性的表现有了很多了解。我们知道有一些现场耐药性，这是在 EGFR 基因内的耐药性，但我们也了解到可能有很多非目标耐药性。而对奥希美替尼产生耐药性的一种方法是 MET 扩增。通常，这是主要驱动因素之一。因此，对于 MET 扩增，有多项试验正在进行，并将 MET TKI 与奥希美替尼相结合。在临床上，我们在早期试验中看到了一些非常好的反应率。有 3 种 MET 抑制剂也获得了批准，这些抑制剂具有 MET 特异性，所以特波提尼和卡马提尼都有 2 期数据。当然，我认为，传统上已经在这些患者中使用了克唑替尼，并再次看到了一些不错的临床反应。

Paik 医生：

是的，现在看到 EGFR TKI 的治疗方法的发展是很吸引人的，包括第三代耐药性的情况和一些较新的改变，因为这些是该领域交叉融合的好例子。如果我们没有正在开发的选择性 MET TKI，那么我们就没有很好的治疗方法来测试那些有 MET 扩增的患者的后天耐药性，也不会有真正的好选择性疗法，来治疗那些有 MET 14 外显子跳变的患者。因此，人们在不同领域的工作都是很重要的，所有这些信息都是有用的，甚至可能会用在我们无法预见的道路上。

好的，这真是一场精彩的对话，但在结束之前，Patel 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？

Patel 医生：

当然。肺癌存在令人难以置信的异质性，我们知道致癌驱动因素可以作为目标，这对患者的临床治疗有很大的影响。因此，我们绝对有必要进行适当的测试。因此，在我的实践中，很可能会使用组织和血液活检，以真正确保我已经询问了病人的所有选择，因为我们看到

了这些很好的结果，所以当我们把正确的药物给到正确的病人时，会产生不错的临床影响。

Paik 医生：

我同意。在利用和真正了解液体活检的临床效用方面，我算是一个后来者。但我认为，随着所有不同的目标和现在需要的所有测试，液体活检真的是一个关键部分，并将成为我们照顾非小细胞型肺癌患者的一个关键部分。

遗憾的是，我们今天的时间就到这里了，感谢大家的收听，感谢 Jyoti Patel 医生，感谢您的参与，感谢您的精彩见解。很高兴今天能与您进行对话。

Patel 医生：

很好。非常感谢您的邀请。我真的很开心。