

综 述

HGF/c-Met 与胃癌靶向治疗的研究进展

朱雪茹, 郑磊贞

上海交通大学 医学院附属新华医院肿瘤科, 上海 200092

[摘要] 胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,大部分患者在诊断时已属晚期。近年来,尽管胃癌诊治技术得到了较好的发展,但肿瘤的局部浸润和转移等问题仍阻碍了胃癌的预后,晚期胃癌的5年存活率仍然很低。随着分子生物学的发展,许多新的靶向治疗药物成为研究热点,部分药物已进入临床研究中。肝细胞生长因子及其受体(HGF/c-Met)信号通路与胃癌的发生、发展、转移及预后有密切的关系,是胃癌靶向治疗极具潜力的靶点。该文就该信号通路的结构和功能、对胃癌发生发展的影响以及靶向该信号通路的胃癌治疗药物的研究进展进行综述。

[关键词] 胃癌;靶向治疗;HGF/c-Met

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2016.01.027 **[中图分类号]** R735.2 **[文献标志码]** A

Research progress of HGF/c-Met-related targeted therapy of gastric cancer

ZHU Xue-ru, ZHENG Lei-zhen

Department of Oncology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] Gastric cancer is one of the most common malignancies and most patients have been at the advanced stage when they were diagnosed. In recent years, although diagnosis and treatment techniques of gastric cancer develop rapidly, problems such as local infiltration and metastasis still affect the prognosis of gastric cancer. The 5-year survival rate of patients with advanced gastric cancer remains very low. With the development of molecular biology, many novel targeted agents have been research hotspots and some of them are at the phase of clinical research. Hepatocyte growth factor/cellular-mesenchymal to epithelial transition factor (HGF/c-Met) signaling pathway is closely correlated with the occurrence, development, metastasis, and prognosis of gastric cancer and is a potential target for the targeted therapy of gastric cancer. This paper reviews research progresses of structures and functions of HGF/c-Met signaling pathway, effects of HGF/c-Met signaling pathway on the occurrence and development of gastric cancer, and HGF/c-Met signaling pathway-related targeted agents of gastric cancer.

[Key words] gastric cancer; targeted therapy; HGF/c-Met

胃癌是世界上癌症死亡的第二大常见原因,年发病人数约为100万人,年死亡人数约达70万^[1],因此,寻求有效的治疗手段成为国内外的研究热点。目前的研究发现,肝细胞生长因子及其受体(HGF/c-Met)信号通路与胃癌发生、发展、转移及预后均有密切的联系,针对该信号通路的靶向药物将成为胃癌治疗新的突破点。

1 HGF/c-Met 结构与功能

1.1 HGF 结构与功能

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是一种多功能活性因子,由日本学者 Nakamura 等^[2]首次从部分肝切除的大鼠血小板和血浆中分离纯化而来,主要由间质细胞产生。HGF 基因位于人染色

[作者简介] 朱雪茹(1991—),女,硕士生;电子信箱:15061962112@163.com。

[通信作者] 郑磊贞,电子信箱:zhengleizhen2006@126.com。

体 7q21, 蛋白由 728 个氨基酸组成, 是 1 条 α 链和 1 条 β 链经二硫键连接而成的异二聚体。在 α 链的 N 端有一发夹样的结构, 是 HGF 发挥生物学效应的主要作用元件; 而 β 链有丝氨酸蛋白酶样结构, 是 HGF 与间质表皮转化因子 (或肝细胞生长因子受体, cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-Met) 的结合位点^[3]。

HGF 是具有多种生物学活性的生物因子, 可刺激多种内皮和上皮细胞进行有丝分裂、组织形成, 具有诱导上皮细胞迁移、侵袭, 血管内皮再生等功能^[4]。

1.2 c-Met 结构和功能

c-Met 蛋白是酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kinases, PTKs) 超家族成员之一, 由 *MET* 原癌基因编码, 是具有磷酸化活性的跨膜受体, 主要由上皮细胞产生。c-Met 是 1984 年 Cooper 等^[5] 在研究骨肉瘤 Hos 细胞系时首次克隆出的一个具有转化活性的片段, 它在骨肉瘤细胞系中与易位启动子区域 (translocated promoter region, TPR) 融合, 形成 1 个 TPR-MET 融合体^[6]。

MET 基因位于人染色体 7q21-q31^[7], 蛋白由 α 亚基和 β 亚基以二硫键形式连接。 α 亚基仅含有胞外区, 而 β 亚基有胞外区、跨膜区和胞内区, 前者借助二硫键附于后者形成异二聚体^[8]。2 种亚基的胞外区是配体识别位点, 胞内部分则具有酪氨酸激酶活性。

c-Met 与多种癌基因产物和调节蛋白相关, 具有很强的促细胞增殖, 诱导上皮细胞和成纤维细胞离散和运动的作用。它参与多种体内过程, 如细胞信号转导、细胞骨架重建等, 是调节细胞增殖、分化和修复过程的一个重要因子^[3]。

1.3 HGF/c-Met 信号转导通路

正常情况下, HGF 本身并没有丝氨酸蛋白酶活性, 只有在与 c-Met 受体结合以后, 才能发挥其生理作用^[9]。Bottaro 等^[10] 在 1991 年首次发现 c-Met 是 HGF 受体。

与其他酪氨酸激酶受体相似, c-Met 跨膜区由单个 α 螺旋组成, 在大部分亚域胞质近膜区 (juxtamembrane, JM) 含有 2 个磷酸化位点: S985 和 Y1003。S985 磷酸化后, 激酶活性将被抑制; Y1003 磷酸化可以使 c-Met 内化降解^[6]。而当 c-Met 与 HGF 结合以后, 胞内区的酪氨酸残基 Tyr1234/Tyr1235 将发生自

身磷酸化作用, 使蛋白激酶结构域中的 PTK 被激活。激活的 PTK 使 c-Met 羧基末端的酪氨酸 Tyr1349/Tyr1356 发生自身磷酸化。最后, 胞质内的多种底物蛋白如 PI3 激酶、磷脂酶 Cys 等被募集于此, 并迅速发生磷酸化作用, 从而使细胞内多种信号通路如 Ras/RAF、PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT、Crk/C3G/Rap1 等被激活^[11], 促进细胞增殖、再生、分化、血管生成、侵袭及转移^[12], 调节细胞骨架重排, 促进细胞运动。

HGF 和 c-Met 广泛存在于多种细胞中, 参与多种生理活动过程。例如, 在损伤的组织中发挥修复、再生及血管形成功能, 在胚胎发育中控制细胞移动^[13]。然而, 当 HGF/c-Met 信号通路失调时, 细胞的生长与运动将发生紊乱, 最终可能导致肿瘤的发生、发展及转移等。

2 c-Met 与胃癌的关系

2.1 c-Met 与肿瘤的关系

生理状态下, HGF/c-Met 信号通路受到正负两方面的严格调控而使其处于平衡状态, 而特异性的基因损伤、转录上调及配体依赖性的自分泌或旁分泌机制可以引起 c-Met 的异常激活^[14], 从而引起细胞的增殖、迁移及侵袭生长等活动。

最初报道^[15] 发现的 *c-Met* 基因突变只发生在酪氨酸激酶区 (tyrosine kinase, TK), 与遗传性和散发性的肾细胞癌有关。之后, 大量研究^[16-20] 报道 *c-Met* 过表达和扩增也发生于很多肿瘤中, 如肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌、淋巴瘤以及头颈部癌等。

2.2 c-Met 与胃癌的关系

胃癌发病是一个多因素、多步骤的过程, 由该病的诱发因素如幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染, 及基因和表观遗传学的异常共同引起细胞的增殖和转移^[21]。早在 1995 年, 研究者^[22] 指出编码酪氨酸激酶受体的癌基因发生扩增或突变后, 将对胃癌的发生发展起重要作用。c-Met 是酪氨酸激酶受体家族的一员, 其与胃癌的关系也十分密切。正常情况下, HGF/c-Met 信号通路可以被暂时激活, 例如, 损伤的肾脏、肝脏和心脏中均可以检测到 HGF 和 c-Met, 说明该信号通路在生理状态下具有保护机体免受损伤、促进修复和再生的作用^[6]。而该信号通

路发生调节异常在肿瘤的存活、生长、血管形成及转移中有重要作用。

近年来,国内外学者研究发现^[23-25],胃癌组织中 c-Met 表达率较高,且和胃癌侵袭、转移及较差预后有关,但与患者的性别、年龄,肿瘤的大小、位置及分化程度无关。Zhao 等^[26]采用免疫组织化学法检测 182 例胃癌组织、慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、异常增生组织及正常胃黏膜中 c-Met 表达,结果发现胃癌组织中 c-Met 表达率明显高于其他组织,且淋巴结转移胃癌组织中的表达率明显高于未转移者。Sotoudeh 等^[21]采用免疫组织化学法检测 124 例胃癌患者组织内的 c-Met 表达,发现 c-Met 的过表达与淋巴结转移和血管侵袭有关。Ha 等^[27]对 495 例胃癌患者的组织标本采用免疫组织化学法进行回顾性研究,结果提示 c-Met 过表达胃癌患者总生存期和无病生存期均短于未过表达者。

3 靶向 HGF/c-Met 信号通路的胃癌治疗药物研究现状

3.1 抗 HGF 单克隆抗体

HGF 单克隆抗体主要通过干扰 HGF 与 c-Met 结合而阻止肿瘤的生长。目前,众多的生长因子抑制剂处于临床试验阶段,正在研究中的肝细胞生长因子抑制剂主要有 rilotumumab、ficlatuzumab 和 TAK-701^[13]。这 3 种药物都是人源化的免疫球蛋白 G 单克隆抗体,可选择性结合 HGF,阻止 HGF 与 c-Met 的结合,抑制 c-Met 激酶的活化。目前,Rilotumumab 正处于 II 期临床试验中,与 FOLFOX (fluorouracil + leucovorin + oxaliplatin, 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙 + 奥沙利铂)^[28]、ECX (epirubicin + cisplatin + xeloda, 表柔比星 + 顺铂 + 希罗达)^[29]等方案联合用于晚期胃肠道肿瘤的治疗。一项 121 例胃癌或胃食管交界处癌患者参加的 II 期临床随机对照试验结果提示^[30], ECX + rilotumumab 组与 ECX + 安慰剂组相比较,无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 由 4.2 个月延长至 5.6 个月 (风险比 $HR = 0.64$), 总生存期 (overall survival, OS) 从 5.7 个月延长至 11.1 个月 ($HR = 0.29$)。RILOMET-1 研究^[29]是采用 rilotumumab 联合 ECX 方案一线治疗 c-Met(+) 晚期胃癌/胃食管交界处腺癌的一项 III 期临床随机试验,但独立数据委员会安全审查时发现 rilotumumab 联合化疗组较单独化疗组死亡率更高,遂即安进公司于 2014 年

11 月 26 日宣布终止该项临床研究。

3.2 抗 c-Met 单克隆抗体

Onartuzumab/MetMab 属于 c-Met 单克隆抗体,可以抑制 c-Met 受体的二聚化,进而阻止 HGF 与 c-Met 的结合,导致下游信号转导受阻而起抑瘤作用。Onartuzumab 在非小细胞肺癌临床研究中较为深入,Spigel 等^[31]使用 onartuzumab 或安慰剂联合厄洛替尼治疗非小细胞肺癌的 II 期临床试验研究结果发现,c-Met 基因突变或扩增的非小细胞肺癌患者服用该药物后,PFS 和 OS 均较服用安慰剂组显著延长。然而,进一步的 III 期临床试验因未得出有意义的临床结果而提前结束,试验以失败告终^[32-33]。该 III 期临床试验失败的原因有待于研究者们进一步研究分析。在胃癌 I 期临床实验中^[34],1 例胃癌肝转移患者,病理分期为 PT3N1M1 的化疗困难患者,在使用 onartuzumab 治疗后获得持续完全缓解 (大于 2 年)。MetGastric 研究^[29]是 onartuzumab 胃癌 III 期临床随机试验,采用 onartuzumab 联合 FOLFOX 治疗人类表皮生长因子受体 (Her) (-)/c-Met (+) 转移性胃食管癌患者,目前该项研究正在进行中。

3.3 小分子酪氨酸激酶抑制剂

小分子酪氨酸激酶抑制剂通过阻止 c-Met 激酶的激活,抑制下游信号转导,从而抑制肿瘤的增殖、侵袭及转移。根据与 c-Met 结合位点的不同^[35],小分子激酶抑制剂又可以分为 I 类 (SU-11274 类) 和 II 类 (AM-7 类); 此外还有第 3 类小分子激酶抑制剂^[36],即 ARQ197/Tivantinib, 该类小分子选择性结合未磷酸化的激酶,切断关键的催化位点,从而抑制 c-Met 的磷酸化作用。

3.3.1 Tivantinib (ARQ197) Tivantinib (ARQ197) 是非 ATP 竞争性的小分子 c-Met 激酶抑制剂,可以抑制配体依赖性或非依赖性的 c-MET 磷酸化,进而阻止下游的信号转导^[37]。Tivantinib 与埃罗替尼联合治疗非小细胞肺癌的 II 期临床试验已表明^[38],该药在抑制肿瘤的侵袭、转移、增殖及诱导凋亡方面有明显的效果。而用 tivantinib 单药治疗晚期转移的胃癌患者时,并未出现明显疗效^[39]。

3.3.2 Crizotinib Crizotinib 是 c-Met 和间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 的双重抑制剂,已获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗非小细胞肺癌,但在 c-Met 扩增、过表达或突

变的胃癌患者中,治疗效果尚无一致结论。Okamoto 等^[40]用 crizotinib 喂饲胃癌小鼠模型结果提示:c-Met 扩增阳性的小鼠在喂饲该药物之后,出现肿瘤抑制;而 c-Met 扩增阴性小鼠则未出现明显的疗效。Lennerz 等^[41]对 4 例使用 crizotinib 治疗的晚期胃癌患者研究发现,有 2 例患者用药后疾病进展;而另外 2 位患者用药后临床症状好转,主要表现为胃纳较好、疼痛减轻、肿块缩小,疗效维持约 4 个月。

3.3.3 Foretinib Foretinib 是多重小分子酪氨酸激酶抑制剂,对 c-Met、巨噬细胞刺激蛋白受体(recepteur d'origine nantais, RON)、血管生成素受体(TIE-2)及血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等受体均有较高的亲和力,其主要通过与 ATP 结合,改变其结构,抑制激酶活性。Shah 等^[42]对 74 例晚期胃癌患者采用 foretinib 单药治疗,给予间歇给药或持续给药,结果提示 20.2% 的患者服用 foretinib 后达到病情稳定,中位稳定时间为 3.2 个月,没有患者出现完全缓解或部分缓解。

除了这些药物以外, cabozantinib、golvatinib、MGCD265、JNJ-38877606、MK-2461 等众多小分子酪氨酸激酶抑制剂尚处于各期临床试验中,其疗效有待于进一步研究。

4 总结与展望

近年来,分子靶向治疗是胃癌治疗研究的热点, Her-2、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、VEGFR 等基因突变均与胃癌有关, c-Met 是极具潜力的靶点,因此, HGF/c-Met 信号通路抑制剂是治疗胃癌的潜在突破口。目前,部分靶向该信号通路的药物正处于临床试验阶段,其中 onartuzumab、crizotinib 及 rilotumumab 在治疗晚期胃癌的早期临床试验中取得一定疗效,而且 onartuzumab 联合化疗的Ⅲ期临床试验处于运行阶段,有望成为胃癌治疗的有效手段。当然,另有大部分药物疗效尚未确定,因此,还需要研究者们进行大量研究。除此之外,研究者可以将研究靶点拓展到 HGF/c-Met 信号通路下游各基因,增加研究范围以期寻求合适的治疗手段。

[参考文献]

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.

[2] Zeng Q, Chen S, You Z, et al. Hepatocyte growth factor inhibits anoikis in head and neck squamous cell carcinoma cells by activation of ERK and Akt signaling independent of NFkappa B[J]. J Biol Chem, 2002, 277(28): 25203-25208.

[3] Raghav KP, Gonzalez-Angulo AM, Blumenschein GR Jr. Role of HGF/MET axis in resistance of lung cancer to contemporary management[J]. Transl Lung Cancer Res, 2012, 1(3): 179-193.

[4] Wu JG, Yu JW, Wu HB, et al. Expressions and clinical significances of c-MET, p-MET and E2f-1 in human gastric carcinoma[J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 6.

[5] Cooper CS, Blair DG, Oskarsson MK, et al. Characterization of human transforming genes from chemically transformed, teratocarcinoma, and pancreatic carcinoma cell lines[J]. Cancer Res, 1984, 44(1): 1-10.

[6] Dean M, Park M, Vande Woude GF. Characterization of the rearranged tpr-met oncogene breakpoint[J]. Mol Cell Biol, 1987, 7(2): 921-924.

[7] Cecchi F, Rabe DC, Bottaro DP. Targeting the HGF/Met signaling pathway in cancer therapy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(6): 553-572.

[8] Sattler M, Ma PC, Salgia R. Therapeutic targeting of the receptor tyrosine kinase Met[J]. Cancer Treat Res, 2004, 119: 121-138.

[9] Naldini L, Vigna E, Narsimhan R, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates the tyrosine kinase activity of the receptor encoded by the proto-oncogene c-MET[J]. Oncogene, 1991, 6(4): 501-504.

[10] Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product[J]. Science, 1991, 251(4995): 802-804.

[11] Teng L, Lu J. cMET as a potential therapeutic target in gastric cancer (Review) [J]. Int J Mol Med, 2013, 32(6): 1247-1254.

[12] Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(12): 915-925.

[13] Corso S, Comoglio PM, Giordano S. Cancer therapy: can the challenge be MET? [J] Trends Mol Med, 2005, 11(6): 284-292.

[14] Avan A, Maftouh M, Funel N, et al. MET as a potential target for the treatment of upper gastrointestinal cancers: characterization of novel c-Met inhibitors from bench to bedside[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(8): 975-989.

[15] Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I [J]. Curr Med Chem, 2004, 4(8): 855-868.

[16] Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas[J]. Nat Genet, 1997, 16(1): 68-73.

[17] Ma PC, 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.

[18] Go H, Jeon YK, Park HJ, et al. High MET gene copy number leads to shorter survival in patients with non-small cell lung cancer[J]. J

- Thorac Oncol, 2010, 5(3): 305–313.
- [19] Miller CT, Lin L, Casper AM, et al. Genomic amplification of MET with boundaries within fragile site FRA7G and upregulation of MET pathways in esophageal adenocarcinoma[J]. Oncogene, 2006, 25(3): 409–418.
- [20] Samuelson E, Levan K, Adamovic T, et al. Recurrent gene amplifications in human type I endometrial adenocarcinoma detected by fluorescence in situ hybridization[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2008, 181(1): 25–30.
- [21] Sotoudeh K, Hashemi F, Madjd Z, et al. The clinicopathologic association of c-MET overexpression in Iranian gastric carcinomas; an immunohistochemical study of tissue microarrays[J]. Diagn Pathol, 2012, 7: 57.
- [22] Tahara E. Genetic alterations in human gastrointestinal cancers[J]. Cancer, 1995, 75(6): 1410–1417.
- [23] Lee KH, Choi EY, Hyun MS, et al. Hepatocyte growth factor/c-met signaling in regulating urokinase plasminogen activator in human stomach cancer: a potential therapeutic target for human stomach cancer[J]. Korean J Intern Med, 2006, 21(1): 20–27.
- [24] Han SU, Lee HY, Lee JH, et al. Modulation of E-cadherin by hepatocyte growth factor induces aggressiveness of gastric carcinoma[J]. Ann Surg, 2005, 242(5): 676–683.
- [25] Park WS, Oh RR, Kim YS, et al. Absence of mutations in the kinase domain of the Met gene and frequent expression of Met and HGF/SF protein in primary gastric carcinomas[J]. APMIS, 2000, 108(3): 195–200.
- [26] Zhao J, Zhang X, Xin Y. Up-regulated expression of Ezrin and c-Met proteins are related to the metastasis and prognosis of gastric carcinomas[J]. Histol Histopathol, 2011, 26(9): 1111–1120.
- [27] Ha SY, Lee J, Kang SY, et al. MET overexpression assessed by new interpretation method predicts gene amplification and poor survival in advanced gastric carcinomas[J]. Mod Pathol, 2013, 26(12): 1632–1641.
- [28] Iveson T, Donehower R, Davidenko I, et al. 6504 ORAL safety and efficacy of epirubicin, cisplatin, and capecitabine (ECX) plus rilotumumab (R) as first-line treatment for unresectable locally advanced (LA) or metastatic (M) gastric or esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(11): S443.
- [29] Hack SP, Bruey JM, Koeppen H. HGF/MET-directed therapeutics in gastroesophageal cancer: a review of clinical and biomarker development[J]. Oncotarget, 2014, 5(10): 2866–2880.
- [30] Oliner KS, Tang R, Anderson A, et al. Evaluation of MET pathway 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(15 Suppl): 4005.
- [31] Spigel DR, Ervin TJ, 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(15 Suppl): 7505.
- [32] Spigel DR, Edelman MJ, Mok T, et al. Treatment rationale study design for the MetLung trial: a randomized, double-blind phase III study of onartuzumab (MetMab) in combination with erlotinib versus erlotinib alone in patients who have received standard chemotherapy for stage III B or IV Met-positive non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13(6): 500–504.
- [33] Rolfo C, Van Der Steen N, Pauwels P, et al. Onartuzumab in lung cancer: the fall of Icarus? [J] Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(5): 487–489.
- [34] 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.
- [35] Dussault I, Bellon SF. From concept to reality: the long road to c-Met and RON receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2009, 9(2): 221–229.
- [36] Eathiraj S, Palma R, Volckova E, et al. Discovery of a novel mode of protein kinase inhibition characterized by the mechanism of inhibition of human mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) protein autophosphorylation by ARQ 197[J]. J Biol Chem, 2011, 286(23): 20666–20676.
- [37] Scagliotti GV, Novello S, von Pawel J. The emerging role of MET/HGF inhibitors in oncology[J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(7): 793–801.
- [38] Asaoka Y, Ikenoue T, Koike K. New targeted therapies for gastric cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2011, 20(5): 595–604.
- [39] Muro K, Ryu MH, Yasui H, et al. A phase II study of tivantinib monotherapy in patients with previously treated advanced or recurrent gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15 Suppl): 4082.
- [40] Okamoto W, Okamoto I, Arao T, et al. Antitumor action of the MET tyrosine kinase inhibitor crizotinib (PF-02341066) in gastric cancer positive for MET amplification[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(7): 1557–1564.
- [41] Lennerz JK, Kwak EL, Ackerman A, et al. MET amplification identifies a small and aggressive subgroup of esophagogastric adenocarcinoma with evidence of responsiveness to crizotinib[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(36): 4803–4810.
- [42] Shah MA, Wainberg ZA, Catenacci DV, et al. Phase II study evaluating 2 dosing schedules of oral foretinib (GSK1363089), cMET/VEGFR2 inhibitor, in patients with metastatic gastric cancer[J]. PloS One, 2013, 8(3): e54014.

[收稿日期] 2015-06-17

[本文编辑] 瞿麟平