

Crizotinib 治疗 *EML4-ALK* 阳性晚期非小细胞肺癌的临床转化研究

Translational research on crizotinib in *EML4-ALK* positive advanced non-small cell lung cancer

李嘉瑜, 李雪飞, 周彩存(同济大学附属上海市肺科医院 肿瘤科, 上海 200433)

[摘要] 棘皮动物微管相关蛋白样 4(echinoderm microtubule associated protein like 4, *EML4*) 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*) 融合基因(*EML4-ALK*) 是近年来新发现的癌变驱动基因, 该融合基因阳性的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者有其独特的临床特征, 可能与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI) 耐药相关。针对 *EML4-ALK* 基因突变的新靶向药物——*ALK* 抑制剂 crizotinib, 现已经进入 III 期临床试验。I 期及 II 期临床试验均证实, crizotinib 治疗 *EML4-ALK* 阳性晚期 NSCLC 患者有效, 能够改善肿瘤患者症状, 患者的无进展生存期(progression free survival, PFS) 延长, 总体有效率(overall response rate, ORR) 提高。且 crizotinib 的毒性作用较小, 与传统化疗相比, 患者耐受性较好。与其他 TKI 一样, crizotinib 也存在获得性耐药现象, 其耐药机制有待进一步研究。本文就 crizotinib 从基础研究向治疗 *EML4-ALK* 阳性晚期 NSCLC 患者临床应用的转化过程作一回顾。

[关键词] crizotinib; 非小细胞肺癌; *EML4-ALK*; 靶向治疗

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)04-0428-05

大部分肺癌起病隐匿, 就诊时已处于疾病晚期, 通常针对这些患者的治疗只能缓解症状, 预后很差。近年来传统化疗对这些晚期肺癌患者的疗效已达到平台期^[1-2], 期待着新的药物或治疗策略的出现, 以改变患者的预后。以酪氨酸激酶为靶点的靶向治疗在特定基因亚群的癌症患者中取得了较好的效果。例如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI) 吉非替尼(gefitinib) 和厄洛替尼(erlotinib), 它们与 ATP 竞争结合 EGFR 酪氨酸激酶催化区域, 抑制 EGFR 酪氨酸激酶自身磷酸化及下游的信号转导, 起到抗肿瘤的作用。棘皮动物微管相关蛋白样 4(echinoderm microtubule associated protein like 4, *EML4*) 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*) 融合基因(*EML4-ALK*) 是新发现的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 的癌变驱动基因^[3], 而 crizotinib 是 *ALK* 及 c-MET 信号通路抑制剂, 已在 *ALK* 阳性的间变性大细胞淋巴瘤及炎性肌纤维母细胞瘤患者中取得了较好的疗效^[4-5]。从 crizotinib 的实验研究到成功地进入 I、II、III 期临床试验, 这是转化医学的典型病例, 本文就 crizotinib 治疗 *EML4-ALK* 阳性晚期 NSCLC 的临床试验作一回顾。

1 *EML4-ALK* 融合基因的结构

EML4 属于棘皮动物微管相关蛋白样蛋白家族

成员, 由 N 末端碱基区、疏水的棘皮动物微管相关蛋白区(hydrophobic echinoderm microtubule-associated protein-like protein, HELP) 以及 WD 重复区 3 部分构成^[6]。*ALK* 属于胰岛素受体家族成员, 该蛋白由膜外部分、穿膜区域以及膜内催化区域组成^[7]。*EML4* 和 *ALK* 分别位于 2p21 和 2p23, 两者之间相隔约 120 000 bp 个碱基对。2 号染色体短臂易位形成了 *EML4-ALK* 融合基因, 即 *EML4* 不同程度地被截断, 倒置后连接于保留酪氨酸激酶活性的截断 *ALK* 上, 就形成了不同的 *EML4-ALK* 融合基因, 并表达 *EML4-ALK* 融合蛋白^[3,8-10]。根据 *EML4* 的截断部位及长短不同, *EML4-ALK* 至少有 11 种变异体。而 *EML4* 的三个结构区域均在 *EML4-ALK* 融合基因异常激活中起重要作用^[1,3,11]。2007 年, Soda 等^[3] 在一例 NSCLC 患者的组织标本中首次发现 *EML4-ALK* 融合基因。此后的许多研究^[12-16] 发现, NSCLC 患者中有 3% ~ 7% 的患者含有该融合基因。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81172101)。Project supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81172101)

[作者简介] 李嘉瑜(1987 -), 女, 浙江省宁波市人, 博士, 主要从事肺部肿瘤的基础与临床研究。E-mail: hshr2005@163.com

[通信作者] 周彩存(ZHOU Cai-cun, corresponding author), E-mail: caicunzhou@yahoo.com.cn

2 *EML4-ALK* 融合基因与 NSCLC

为了验证 *EML4-ALK* 融合基因的致癌作用, Soda 等^[17]将转染了 *EML4-ALK* 融合基因的小鼠 3T3 细胞接种到裸鼠,建立了能够在肺上皮细胞中特异表达 *EML4-ALK* 蛋白的转基因裸鼠模型。针对 ALK 的免疫组化确证小鼠腺癌细胞胞质中有棕色颗粒聚集,这与 *EML4-ALK* 融合基因阳性患者的特点相吻合。低水平的 *EML4-ALK* 蛋白在小鼠中亦可引发肺部肿瘤,更证明 *EML4-ALK* 在 NSCLC 发生中起了重要的作用。

除了 *EML4-ALK* 外,在 NSCLC 中同时也发现了其他 ALK 融合基因的存在,如 *TGF-ALK*, *KIF5B-ALK* 等^[18-21],但这些融合基因的发生率较 *EML4-ALK* 低。*NPM-ALK* 是淋巴瘤中研究得最透彻的 ALK 融合基因^[7],可激活 MEK/ERK、PI3K/AKT 及 JAK/STAT3 通路^[22],因此,在 *EML4-ALK* 融合基因所导致的 NSCLC 中,这些通路也有可能活化。Koivunen 等^[15]和 Li 等^[23]研究发现,ALK 抑制剂可抑制 MEK/ERK、PI3K/AKT 及 JAK/STAT3 的活化,促进细胞凋亡,说明这三条信号通路在 *EML4-ALK* 致癌中具有重要作用。

根据国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)2005 年公布的数据,全球每年有 120 万肺癌新发病例。按照肺癌患者中 85% 为 NSCLC^[24],而以 NSCLC 中 3% ~ 7% 为 *EML4-ALK* 阳性估算,世界上 *EML4-ALK* 阳性患者每年可增加 30 000 ~ 70 000 例。Shaw 等^[14]挑选了 141 例至少具有两项如下特征的 NSCLC 患者:亚裔、女性、无吸烟史或轻度吸烟、腺癌。根据之前的研究^[13,15],*EML4-ALK* 阳性的 NSCLC 患者以女性居多,然而在这项研究中,尽管入选的女性患者几乎是男性患者数量的两倍,但男性 *EML4-ALK* 阳性者的比例远高于女性(23% vs 9%)。另外,该研究还发现,在不吸烟或轻度吸烟的 NSCLC 患者中,EGFR 突变和 *EML4-ALK* 阳性的患者分别为 32% 和 22%。而在 EGFR 野生型的不吸烟或轻度吸烟 NSCLC 患者中,*EML4-ALK* 阳性者占到 33%。这就意味着在非 EGFR 突变的不吸烟和轻度吸烟 NSCLC 患者中约 1/3 含有 *EML4-ALK* 融合基因。同时,这项研究还指出:在 EGFR-TKI 耐药的 EGFR 突变患者中,*EML4-ALK* 阳性的患者达 10%,提示 *EML4-ALK* 的存在可能与 EGFR-TKI 耐药有关。由此可见,在特定 NSCLC 患者中相当比例的患者可能为 *EML4-ALK* 阳性,这使得寻求一种能够抑制 *EML4-ALK* 融合基

因的药物显得尤为重要。

3 Crizotinib 治疗 NSCLC 患者的 I 期临床试验

Crizotinib 是一种口服的 ALK 选择性抑制剂。它最初是作为一种 c-MET 抑制剂来研发,后来发现其对 ALK 也有很好的抑制作用,是一种对 ALK 和 MET 均有效的小分子抑制剂,它能与 ATP 竞争性结合 ALK 的胞内酪氨酸催化区域。细胞实验^[25]证明,crizotinib 在一定浓度范围内对间变性大细胞淋巴瘤、成神经细胞瘤及 NSCLC 的某些 ALK 扩增或易位的细胞株有抑制作用。目前,crizotinib 治疗 *EML4-ALK* 阳性 NSCLC 患者的临床试验正在世界各国展开。

在 Kwak 等^[26]的 I 期临床试验中,crizotinib 使多数 *EML4-ALK* 阳性 NSCLC 患者的肿瘤缩小或维持稳定。该研究入组了 82 例 *EML4-ALK* 融合基因阳性的 NSCLC 患者,口服 crizotinib 250 mg,每日 2 次,28 d 为一个周期,直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。入组患者在经过 6.4 个月的治疗后,46 例获得部分缓解,1 例完全缓解,即客观有效率(objective response rate, ORR)为 57%,27 例(33%)患者疾病稳定(stable disease, SD)。在该数据发表时仍有 63 例还在 crizotinib 进行治疗,预计 6 个月 PFS 为 72%,而中位 PFS 还尚未统计。

2011 年 6 月,在美国芝加哥召开的 ASCO (American Society of Clinical Oncology)会议上,Camidge 教授^[27]公布了一项研究结果,该研究入组的 NSCLC 患者例数达 119 例,中位年龄为 51 岁(21 ~ 79 岁),57% 的患者不吸烟,97% 为腺癌。研究对不同人群的 ORR 进行了比较(表 1),到目前为止,入组患者中 23 例死亡,2 例失访,并无治疗相关死亡的报道;共 94 位患者(79%)可进行 OS 分析。Crizotinib 治疗 8 周后,患者的疾病控制率为 79%,16 周时疾病控制率 67%,治疗的中位有效时间为 48 周。这项临床试验中,服用 crizotinib 的 *EML4-ALK* 阳性 NSCLC 患者 PFS 达 10 个月,ORR 为 61%,该研究的数据仍在不断更新中。与 NSCLC 二线化疗药物仅 10% 有效率相比^[28],crizotinib 在 *EML4-ALK* 阳性患者中的高有效率令人鼓舞。

同年的 ASCO 会议上,Shaw 等^[29]将 I 期临床试验中入组的经 crizotinib 治疗的 82 位 *EML4-ALK* 阳性患者与 37 例未接受 crizotinib 治疗的 *EML4-ALK* 阳性患者及 253 例 ALK⁻/EGFR⁻ 患者进行了比较。82 例经 crizotinib 治疗的 *EML4-ALK* 阳性患者,其 1 年时总生存率(overall survival, OS)为 77%,2 年时

为64%,中位OS还未统计。而OS不受性别($P=0.35$)、种族(亚洲与非亚洲人群, $P=0.46$)、吸烟史(吸烟与不吸烟, $P=0.82$)、年龄(≥ 60 岁与 < 60 岁, $P=0.93$)等影响。37例未接受 crizotinib 治疗的 ALK 阳性对照患者中,化疗的1年和2年生存率分别为73%和33%,中位OS为20个月。在 crizotinib 作为二、三线治疗的32例 EML4-ALK 阳性患者中,总体生存明显优于24例二线化疗的 EML4-ALK 阳性对照患者($P=0.004$),1年生存率分别为71%和46%,2年生存率分别为61%和9%。而中位OS在 EML4-ALK 阳性治疗组还未统计,在 EML4-ALK 阳性对照组为11个月。123位 EML4-ALK 阴性对照患者经二线化疗后,其1年与2年总体生存率分别为49%和33%,中位OS为11个月(表2)。虽然 I 期临床试验还未统计出 EML4-ALK 阳性 crizotinib 治疗组患者的中位 OS,但不难看出, EML4-ALK 阳性患者在经过 crizotinib 治疗后的 OS 较两个对照组有显著延长的趋势。

表1 Crizotinib I 期临床试验中 NSCLC 患者的 ORR

组别	n/N	ORR(%)
年龄		
≥65岁	11/16	69
<65岁	60/100	60
前期治疗		
未经治疗	12/15	80
接受1种治疗且有转移灶	21/35	60
接受过至少2种治疗	38/66	58
人种		
亚裔	28/34	82
非亚裔	43/82	52

表2 I 期临床试验 EML4-ALK 阳性二线/三线 crizotinib 治疗(A)组与 EML4-ALK 阳性二线化疗(B)组及 EML4-ALK 阴性二线化疗(C)组患者的 OS

组别	n	1年 OS (%)	2年 OS (%)	中位 OS 时间 (月)
A	32	71	61	-
B	24	46	9	11
C	123	49	33	11

I 期试验显示, crizotinib 治疗相关的常见不良反应为恶心/呕吐、腹泻、视力障碍、水肿(外周性与局限性)及便秘,多为轻中度。发生外周性水肿的

患者在采取保护性措施或利尿剂治疗后可明显缓解。总体说来,与传统化疗的骨髓抑制相比, crizotinib 在临床试验中显示出较好的安全性与耐受性。

4 Crizotinib 治疗 NSCLC 患者的 II 期临床试验

除了 I 期试验外,另有一 II 期单臂试验(PROFILE 1005)^[30]正在进行。该项试验涵盖了12个国家57个地区的经 FISH 证实为 EML4-ALK 阳性的 NSCLC 患者,预计入组400位患者。入组条件为:在接受至少一种化疗方案后病情进展的患者,以及在 PROFILE 1007 中作为对照组接受单药化疗后疾病进展的患者。但未接受过化疗的 EML4-ALK 阳性患者不能入选该试验。这项试验的首要终点为 ORR。这些患者口服 crizotinib 250 mg,每日2次,21 d 为一个周期。每6周根据 RECIST 1.1 标准评价肿瘤对治疗的反应,每3周根据欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)的生活质量问卷 QLQ-C30/QLQ-LC13 v3 评估患者的不良反应及患者报告的临床结局(patient reported outcome, PRO)。2011年 ASCO 会议上, Crinò 等^[31]公布了这项临床试验的初步结果:136例患者进行了药物安全性评估,109位患者进行了临床结局评价,76例患者进行了肿瘤治疗效果的评价。这项试验入组患者的中位年龄为52岁(28~82岁),其中94%为腺癌,68%为非吸烟患者,53%为女性患者,93%的患者接受过两种以上(1~9种)化疗。患者服用 crizotinib 治疗的平均时间为9周,且88%的患者仍在接受治疗。经过 crizotinib 治疗后,76例患者中63位(83%)肿瘤缩小,其中41例患者肿瘤缩小 $\geq 30\%$,7例患者确定为疾病进展。

该项临床试验中,经 crizotinib 治疗的患者最常见的不良反应为恶心(46%)、视力障碍(45%)、呕吐(39%)、腹泻(29%),多数为1~2级。3~4级的不良反应仅在15%的患者中出现,主要为谷丙转氨酶升高、呼吸困难及中性粒细胞减少。9例死亡的患者中2例死亡原因为肺炎,考虑可能与治疗相关。据患者报告的临床结局来看,患者的疼痛、咳嗽、呼吸困难、劳累等10多项症状在经过2个周期的治疗后得到明显改善,只有便秘项在治疗后加重。就目前 II 期临床试验公布的数据, crizotinib 在 EML4-ALK 阳性 NSCLC 患者中使用较安全且耐受性好,可以减轻患者的临床症状,并有确切的抗肿瘤活性。

5 Crizotinib 治疗 NSCLC 患者的 III 期临床试验

由于 I 期、II 期的临床试验收到了较好的效果,且

不良反应小,患者耐受性好,接下来的Ⅲ期临床试验应运而生。2009年12月开始的一项试验(PROFILE 1007)^[32]将 crizotinib 与标准单药化疗,即与培美曲赛或多西他赛进行比较,所有入组患者均为用 FISH 法证实的 *EML4-ALK* 阳性晚期 NSCLC 患者,该试验还要求患者之前只接受过一种含铂类药物的双药化疗。试验预计入组 318 位患者,首要终点为 PFS。

2011年初,另一项将 crizotinib 作为一线治疗与铂类/培美曲赛联合化疗进行比较的临床试验已在 *ALK* 阳性的 NSCLC 患者中展开(PROFILE 1014)^[33], 预计入组 334 位患者,以 PFS 为首要终点。

6 *EML4-ALK* 阳性 NSCLC 患者对 crizotinib 的耐药情况

2010年,Choi等^[34]报道了1例 *EML4-ALK* 阳性的 NSCLC 患者,在经过5个月 crizotinib 治疗后疾病恶化,在比较患者用药前痰液及疾病再度恶化后的胸水时,发现患者用药后 *EML4-ALK* 融合基因出现了两种点突变(C1156Y 和 L1196M),可能与 crizotinib 的耐药有关。这两种突变独立发生,不会在一个细胞中同时存在。小鼠 BA/F3 细胞实验结果发现,crizotinib 对 *EML4-ALK* 阳性 BA/F3 细胞的生长抑制为浓度依赖性,而含有 C1156Y 或 L1196M 突变的 *EML4-ALK* 阳性 BA/F3 细胞对 crizotinib 的敏感性明显下降,且 L1196M 突变的细胞耐药性强于 C1156Y 突变的细胞。Western blotting 检测结果显示,crizotinib 可以明显抑制 *EML4-ALK* 阳性 BA/F3 细胞 *ALK* 的酪氨酸磷酸化,而在 C1156Y 和 L1196M 突变的 BA/F3 细胞中,crizotinib 对其抑制作用明显下降。小鼠在体实验也得出了与细胞离体试验相同的结果,即 C1156Y 和 L1196M 突变的 *EML4-ALK* 阳性小鼠对 crizotinib 不敏感,且 L1196M 突变小鼠对该药物敏感性较 C1156Y 突变小鼠更差。

EML4-ALK 的 L1196M 突变与 *EGFR* 的 T790M 突变、*BCR-ABL* 的 T315I 突变等所导致的酪氨酸激酶抑制剂耐药相似,为均看家位点的突变,使药物与目标蛋白酪氨酸激酶域的相互作用发生障碍,从而使药物作用难以发挥。但 *EML4-ALK* 的 C1156Y 突变导致 crizotinib 耐药的机制至今不明确。

7 Crizotinib 治疗 NSCLC 临床转化的展望

EGFR 抑制剂在 *EGFR* 突变患者中的疗效得到Ⅲ期临床试验证实用了将近10年时间^[35]。相比之下,从2007年第一次在 NSCLC 中发现 *EML4-ALK*

融合基因这一突变后,仅仅4年不到的时间,针对这种基因突变的药物 crizotinib 研发成功,并且Ⅰ期临床试验已证明了 crizotinib 在 *EML4-ALK* 阳性晚期 NSCLC 患者中疗效显著,而 crizotinib 的另外两项Ⅲ期大规模临床试验亦正在进行,这是医学基础研究向临床应用转化的较成功的案例。靶向治疗的飞速发展使人们对 NSCLC 患者的预后充满信心,而靶向治疗的效果如何,很重要的一点是在制定治疗方案前获得足够的组织标本,对患者的肿瘤进行正确的分子水平的分型诊断。这体现了基础医学在指导临床药物选择中的重要作用,也是未来肿瘤个体化治疗的必然趋势。

就目前的临床试验结果来看,*EML4-ALK* 融合基因阳性的患者服用 crizotinib 治疗有效率高、PFS 长、毒性反应小。Crizotinib 是否能够在临床上取代传统化疗作为 *EML4-ALK* 融合基因阳性 NSCLC 患者的一线治疗药物还有待进一步的研究。如何在众多的 NSCLC 患者中高效准确地筛选出带有 *EML4-ALK* 融合基因的患者,以及如何克服 crizotinib 耐药的瓶颈,是今后研究亟待解决的问题。另外,虽然 C1156Y 突变引起 crizotinib 耐药的机制仍是一个谜,但 Katayama 等^[36]发现, NVP-TAE684、AP-26113、IPI-504、17-AGG 等药物对 L1196M 突变的耐药 H3122 细胞株有效,这对 *EML4-ALK* 阳性的 NSCLC 患者来说又是一个喜讯,但这些药物在耐药的 *EML4-ALK* 阳性患者中的效果及安全性仍有待实践检验。

[参考文献]

- [1] Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of *EML4-ALK* non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(10): 1773-1780.
- [2] Janku F, Stewart DJ, Kurzrock R. Targeted therapy in non-small cell lung cancer is it becoming a reality? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2010, 7(7): 401-414.
- [3] Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 561-566.
- [4] Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in *ALK*-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1727-1733.
- [5] Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(8): 775-776.
- [6] Pollmann M, Parwaresch R, Adam-Klages S, et al. Human *EML4*, a novel member of the *EMAP* family, is essential for microtubule formation [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(17): 3241-3251.
- [7] Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase

- proteins in growth control and cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2004, 199(3): 330-358.
- [8] Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi M, et al. Clinicopathologic features of non-small cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(3): 889-897.
- [9] Choi YL, Takeuchi K, Soda M, et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 4971-4976.
- [10] Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6618-6624.
- [11] Crystal AS, Shaw AT. New targets in advanced NSCLC: EML4-ALK [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2011, 9(3): 207-214.
- [12] Shimura K, Kageyama S, Tao H, et al. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas [J]. *Lung Cancer*, 2008, 61(2): 163-169.
- [13] Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(1): 13-17.
- [14] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small cell lung cancer who harbor EML4-ALK [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): 4247-4253.
- [15] Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(13): 4275-4283.
- [16] Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from non-smokers with wild-type EGFR and KRAS [J]. *Cancer*, 2009, 115(8): 1723-1733.
- [17] Soda M, Takada S, Takeuchi K, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(50): 19893-19897.
- [18] Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer [J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1190-1203.
- [19] Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokine identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(9): 3143-3149.
- [20] Wong DW, Leung EL, Wong SK, et al. A novel KIF5B-ALK variant in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2011, 117(12): 2709-2718.
- [21] Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: Portent of the future? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(10): 672-675.
- [22] Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, et al. Anaplastic lymphoma kinase: Signalling in development and disease [J]. *Biochem J*, 2009, 420(3): 345-361.
- [23] Li Y, Ye X, Liu J, et al. Evaluation of EML4-ALK fusion proteins in non-small cell lung cancer using small molecule inhibitors [J]. *Neoplasia*, 2011, 13(1): 1-11.
- [24] Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1367-1380.
- [25] Mcdermott U, Iafrate AJ, Gray NS, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(9): 3389-3395.
- [26] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1693-1703.
- [27] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a Phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). [C/OL]// the 2011 ASCO Annual Meeting, McCormick place, Chicago, June 3-7, 2011 [2012-06-22] http://www.oncuviv.com/portals/0/linkedfiles/ASCO_2011_Camidge.pdf.
- [28] Gridelli C, Ardizzone A, Ciardiello F, et al. Second-line treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2008, 3(4): 430-440.
- [29] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Impact of crizotinib on survival in patients with advanced, ALK-positive NSCLC compared with historical controls [C/OL]// the 2011 ASCO Annual Meeting, McCormick place, Chicago, June 3-7, 2011 [2012-06-22] http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7507.
- [30] ClinicalTrials.gov. An investigational drug, PF-02341066, is being studied in patients with advanced non-small cell lung cancer with a specific gene profile involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene [R/OL]. United States, Food and Drug Administration, June 30, 2009 [2012-06-22] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932451>
- [31] Crinò L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with Crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005 [C/OL]// the 2011 ASCO Annual Meeting, McCormick place, Chicago. (2011-06-03) [2012-06-22] http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/7514.
- [32] ClinicalTrials.gov. An investigational drug, PF-02341066 is being studied versus standard of care in patients with advanced non-small cell lung cancer with a specific gene profile involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene [R/OL]. United States, Food and Drug Administration. (2009-06-30) [2012-06-22] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932893>.
- [33] ClinicalTrials.gov. A clinical trial testing the efficacy of crizotinib versus standard chemotherapy pemetrexed plus cisplatin or carboplatin in patients with ALK positive non squamous cancer of the lung (PROFILE 1014) [R/OL]. United States, Food and Drug Administration. (2010-06-29) [2012-06-22] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01154140>
- [34] Choi YL, Soda M, Yamashita Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1734-1739.
- [35] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [36] Katayama R, Khan TM, Benes C, et al. Therapeutic strategies to overcome Crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(18): 7535-7540.
- [收稿日期] 2012 - 04 - 01 [修回日期] 2012 - 05 - 29
- [本文编辑] 王莹