

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.01.018

· 综述 ·

克里唑蒂尼:晚期 *EML4-ALK* 阳性非小细胞肺癌患者的潜在标准治疗

Crizotinib: Potential standard treatment for *EML4-ALK* positive patients with advanced non-small cell lung cancer

楚慧丽 综述, 王俊 审阅(中国人民解放军济南军区总医院 肿瘤科, 山东 济南 250031)

[摘要] *EML4-ALK* 为棘皮动物微管相关蛋白样 4 (echinoderm microtubule associated protein-like4, *EML4*) 和间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, *ALK*) 的融合基因, 自在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 首次被发现以来受到越来越多的关注, *EML4-ALK* 最常见于从不/轻度吸烟的肺腺癌患者, *EML4-ALK* 阳性 NSCLC 代表了 NSCLC 患者一个独特的亚型。所有 *EML4-ALK* 变体 (variant) 均具有生物学功能, 其表达产物为嵌合酪氨酸激酶, 可持续性促进细胞增殖, 导致肿瘤的发生和转移。以 *EML4-ALK* 为靶点的 *ALK* 抑制剂克里唑蒂尼 (crizotinib) 治疗该亚型晚期 NSCLC 效果较佳。未来的挑战是寻找最佳的 *EML4-ALK* 检测方法, 能简单、快速、灵敏和准确地鉴定出 *EML4-ALK* 阳性晚期 NSCLC 患者, 以促使克里唑蒂尼早日成为晚期 NSCLC 患者的一线标准治疗。本研究对 *EML4-ALK* 在 NSCLC 患者中的突变情况、*EML4-ALK* 的检测方法及克里唑蒂尼在治疗 NSCLC 中的潜在价值与临床应用进展作一综述。

[关键词] *EML4-ALK*; 克里唑蒂尼; 非小细胞肺癌

[中图分类号] R734.2; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)01-0105-05

肺癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤, 也是癌症患者死亡的主要原因^[1]。其中, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌总发病率的 80% ~ 85%, 并且绝大多数患者确诊时已属晚期^[2-3], 普通化疗方案对于延长晚期 NSCLC 患者生存期的效果不佳。近年来以酪氨酸激酶为靶点的治疗方案在特定基因型肿瘤患者的治疗中占据了越来越重要的地位。携带突变型酪氨酸激酶表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的 NSCLC 患者对酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs; 包括吉非替尼与厄洛替尼) 敏感^[4-5]。EGFR-TKIs 药物对 NSCLC 患者显著的治疗效果, 确立了根据患者的基因分型, 选择合适靶向药物进行个体化治疗的方案。

2007 年, 日本学者 Soda 等^[6]在 NSCLC 患者中首次发现了 *EML4-ALK* 融合基因, 随后针对 *EML4-ALK* 融合基因阳性突变患者研发了一种口服抑制剂克里唑蒂尼 (crizotinib), 并且在 2010 年进入 I 期临床试验, 接受安全性和有效性的评估^[7]。克里唑蒂尼也是一种 c-Met 高度特异性的抑制剂^[8]。

1 *EML4-ALK* 的体外转化致瘤活性

EML4-ALK 融合基因是一个 3 926 bp 大小的 DNA 片段, 由 *EML4* 基因 13 号外显子与 *ALK* 基因 19 号外显子断裂融合形成, 编码 1 059 个氨基酸组

成的蛋白质^[6]。研究人员通过测序法最终构建了 *EML4-ALK* 融合基因 (亚型 1), 将该基因转染小鼠 3T3 成纤维细胞, 然后接种裸鼠, 建立了表达 *EML4-ALK* 融合基因的肺癌小鼠模型, 在体外证实了该融合基因的转化致瘤活性^[9]。随着研究的深入, 研究人员还发现了 *EML4-ALK* 融合基因的其他亚型, 主要区别在于 *EML4* 发生断裂的位点不同^[6]。目前已经发现了至少 11 种 *EML4-ALK* 基因亚型, 所有这些亚型都涉及 *ALK* 的酪氨酸激酶区, 具有 *EML4* 的断裂区域, 并且多数亚型具有致瘤性^[10]。例如, NSCLC 细胞株 H3122 和 DFCI032 包含的亚型是 *EML4* 外显子 13 融合型, 而 H2228 细胞具有 *EML4* 外显子 6a/b^[11]。另外, *EML4* 不是在 *ALK* 易位的 NSCLC 中唯一的融合基因类型, *TFG* 和 *KIF5B* 基因型也是 NSCLC 肿瘤样本中经见到的类型^[12]。*EML4-ALK* 融合蛋白诱导肿瘤细胞的生长和发展,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 30901788, No. 81272619); 山东省自然科学基金资助项目 (No. ZR2010HQ038, No. ZR2010HM059)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30901788, No. 81272619), and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2010HQ038, No. ZR2010HM059)

[作者简介] 楚慧丽 (1985 -), 女, 山东省菏泽市人, 硕士, 技师, 主要从事肿瘤分子诊断方面的研究。E-mail: chuhuilic@163.com

[通信作者] 王俊 (Wang Jun, corresponding author), E-mail: ggjun2005@126.com

但对其胞内信号转导通路的研究还不清楚。同样, *EML4-ALK* 融合基因的具体生理功能还不明确, 但有证据表明, *EML4-ALK* 融合基因在神经系统的发育中扮演着重要的角色^[13], 人类 *EML4-ALK* 融合蛋白的表达局限于中枢神经系统细胞中^[14]。在间变性大细胞淋巴瘤中, 对 *NPM-ALK* 的研究主要集中在 Ras 和 PI3K-AKT 信号转导通路。最近报道^[15]显示, *NPM-ALK* 与生长因子受体结合蛋白 2 的相互作用对调节 ALCL 细胞信号转导通路发挥关键作用。因此, 对于 *EML4-ALK* 融合蛋白如何促进肿瘤细胞的生长和增殖有很多潜在的可能性。

2 *EML4-ALK* 融合基因的检测方法

EML4-ALK 融合基因检测方法有多种, break-apart 荧光原位杂交法 (break-apart fluorescence *in situ* hybridization, break-apart FISH)、免疫组织化学法 (immunohistochemistry, IHC) 和逆转录聚合酶链式反应 (reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 为常用的 3 种方法。

在临床试验中, break-apart FISH 已被作为确认 *EML4-ALK* 基因亚型的标准方法^[16]。Break-apart FISH 采用一个绿色中心探针和一个红色端探针, 特异性标记细胞核中的 *ALK* 位点来检查 *ALK* 基因的重排。在荧光显微镜下若出现红色和绿色的分裂光, 提示有 *ALK* 基因重排; 若出现黄色, 则没有 *ALK* 基因重排。若在一个样本中检测到 $\geq 5\%$ 的细胞出现分裂光信号, 则认为是 *EML4-ALK* 基因阳性^[17]。然而, break-apart FISH 对操作者经验要求较高, 并且这种技术并没有得到广泛应用^[18]。

IHC 技术广泛应用于临床, 该技术是用探针标记的抗体定位检测组织样本中的特异性抗原, 但是当靶抗原表达水平较低时, 采用 IHC 技术检测就会比较困难。例如, 检测间变性大细胞淋巴瘤的 *EML4-ALK* 蛋白常用 IHC, 但检测 NSCLC 的 *EML4-ALK* 蛋白时, IHC 技术检测敏感性不高, 这可能与 *EML4-ALK* 蛋白在肺癌组织表达中水平较低有关^[19]。另外, 样本的制备和所采用的检测技术也会对结果有一定的影响^[19]。

RT-PCR 技术敏感性较高, 常用于鉴别 *EML4-ALK* 融合基因的亚型。对于石蜡样本, 因存放时间过久可能会导致部分遗传物质的降解, 影响检测结果, 所以 RT-PCR 更适合于新鲜冰冻样本的检测^[20-21]。由于该技术需要预先设计好的引物检测已知的融合基因, 因此对于未知的融合基因类型可

能无法检测^[22]。

所有的临床检测方法都要尽量降低假阴性的概率、提高检测的特异性和稳定性。寻找一种有效并且能广泛使用的方法是日前针对 NSCLC 个体化治疗所面临的挑战, 为确保肿瘤患者都能接受到最为合适的治疗, 临床上需要一种稳定且操作性强的检测系统。理想的检测系统不仅可以提供 *EGFR*、*KRas*、*ALK* 基因的检测, 也可以对影响治疗效果的突变基因进行检测, 并且整个检测过程周期较短, 患者可以根据检测结果尽快获得个性化治疗方案。充足的肿瘤组织样本是检测成功的关键, 因此需要标准的采集程序^[23]。总之, 开发具有高度敏感性和特异性的 *EML4-ALK* 检测方法, 并能适合临床实践应用显得尤为迫切。

3 *EML4-ALK* 融合基因的优势人群

在 NSCLC 患者中, 因检测人群与检测方法有所不同, *EML4-ALK* 融合基因出现的频率也不尽相同 (表 1)。

临床病理学研究^[17,22]表明, *EML4-ALK* 融合基因阳性可以作为 NSCLC 中 *EGFR* 基因突变阳性 (基于年龄) 和阴性 (基于年龄、吸烟状态和肿瘤分期) 的鉴别筛选。非吸烟或轻度吸烟的 NSCLC 患者中, *EML4-ALK* 融合基因突变频率高于吸烟患者^[24-25]。一项在中国开展的 NSCLC 研究^[25]中, 入组的 266 名 NSCLC 患者均检测了 *EML4-ALK* 基因, 结果显示, 在非吸烟组与吸烟组/轻度吸烟组, *EML4-ALK* 的突变频率分别为 8.5% 与 0.8% ($P = 0.009$, $n = 226$)。同样, 来自美国的一项研究^[26]结果表明, *EML4-ALK* 融合基因阳性的 NSCLC 患者中, 近 70% 为非吸烟人群, 并且这种相关性具有统计学意义 ($P < 0.0001$, $n = 358$)。与 *EML4-ALK* 突变阴性相比, *EML4-ALK* 阳性患者多倾向于年轻病患。Koh 等^[22]的一项研究中, *EML4-ALK* 阳性患者的年龄显著低于 *EML4-ALK* 阴性患者, 中位年龄分别为 49 岁和 61 岁 ($P < 0.001$, $n = 221$)。另一研究^[26]显示, *EML4-ALK* 突变阳性的 NSCLC 患者中位年龄为 51 岁, 而 *EML4-ALK* 突变阴性的中位年龄则为 66 岁 ($P = 0.0002$, $n = 358$)。除年龄之外, Koh 等^[22]还发现, *EML4-ALK* 阳性突变更倾向发生在腺癌患者中 ($P = 0.056$, $n = 221$)。另外, NSCLC 患者中 *ALK* 的状态可能不影响以铂类为基础的联合化疗效果^[17,22]。

表1 *EML4-ALK* 融合基因在 NSCLC 患者中的突变率

国家	NSCLC		肺腺癌		参考文献
	样本数 (n)	<i>EML4-ALK</i> 突变率(n, %)	样本数 (n)	<i>EML4-ALK</i> 突变率(n, %)	
日本	75	5(6.7)	-	-	Soda (2007) ^[1]
	221	5(2.3)	-	-	Inamura (2008) ^[28]
	343	11(3.2)	-	-	Takeuchi (2008) ^[20]
	-	-	130	4(3.1)	Takeuchi (2009) ^[27]
	313	5(1.6)	211	5(2.4)	Takahashi (2010) ^[31]
中国	103	4(3.9)	-	-	Rikova (2007) ^[30]
	266	13(4.9)	209	11(5.3)	Wong (2009) ^[25]
	103	12(11.7)	62	10(16.1)	Zhang (2010) ^[24]
美国	335	6(1.8)	185	5(2.7)	Boland (2009) ^[29]
	141	19(13)	-	-	Shaw (2009) ^[17]
	-	-	358	20(5.6)	Roding (2009) ^[19]

EML4-ALK 融合基因的优势人群为年轻、非吸烟的肺腺癌患者。然而,研究结果可能出现由于选择性偏见而代替综合性研究的结果,因此必须考虑到不同亚型的 NSCLC 患者均有可能出现 *EML4-ALK* 融合基因。例如,一位 76 岁吸烟 NSCLC 患者中 *EML4-ALK* 也存在阳性突变^[26]。因此,还需要进一步的研究来更好地了解 *EML4-ALK* 阳性患者的临床特点。

有趣的是, *EML4-ALK* 融合基因与 *EGFR* 和 *K-Ras* 基因突变是相互排斥的,即具有融合基因的 NSCLC 患者很少同时发生 *EGFR* 或 *K-Ras* 突变,具有 *EGFR* 或 *K-Ras* 突变的 NSCLC 患者通常也不会出现 *EML4-ALK* 基因的重排^[11,17,26]。*EML4-ALK* 融合基因也不只在肺腺癌中出现,在大细胞肺癌也发现了 *EML4-ALK* 融合基因^[25]。

4 克里唑蒂尼的作用机制

克里唑蒂尼是一种口服的 ATP 竞争性、小分子酪氨酸激酶抑制剂,最初是作用于 *c-Met* 基因及肝细胞生长因子受体的靶向药物,属于 3-benzoyloxy-2-aminopyridine 系列抑制剂^[28];随后的研究^[32-33]证实,克里唑蒂尼也可作用于 *EML4-ALK* 基因。克里唑蒂尼对 *EML4-ALK* 和 *c-Met* 具有高度选择性,其 50% 抑制浓度值(50% inhibitory concentration value, IC_{50})为 5~20 nmol/L,而对其他激酶的 IC_{50} 至少要高出 20 倍^[32-33]。克里唑蒂尼主要结合于 *EML4-ALK* 基因的 ATP 结合位点,从而抑制了 ATP 的自磷

酸化。在两种 NSCLC 肿瘤细胞株(H2228 细胞和 H3122 细胞)中,克里唑蒂尼和 TAE684 均表现出对肿瘤细胞生长的抑制作用^[33-34]。

5 应用克里唑蒂尼的临床有效性

目前,支持克里唑蒂尼有效性的临床数据来自于一项大型的回顾性研究(A8081001)^[1],入组进展期 *EML4-ALK* 阳性(阳性样本均经 FISH 确证) NSCLC 患者 82 例,无论先前是否接受过其他治疗。口服克里唑蒂尼 250 mg, 2 次/d, 28 d 为一治疗周期,前 2 个周期每 2 周对患者进行一次评估,后续每 4 周进行一次评估。结果显示,57% 的患者用药后病情达到部分缓解(partial response, PR),1 例为完全缓解(complete response, CR)持续时间为 1~15 个月,33% 患者为疾病稳定(stable disease, SD),90% 以上患者瘤体缩小达 30%,缓解率(response rate, RR)显著优于常规化疗药物^[7]。2010 年 ESMO 的一项研究^[35-36]报道,113 例 NSCLC 患者服用克里唑蒂尼,平均随访时间为 8 个月,患者年龄小于典型的 NSCLC 患者,且往往是从未吸烟的肺腺癌患者;随访至 2010 年 8 月时,对 105 例 NSCLC 患者进行了疗效评估,结果有 2 例达到 CR,57 例达到 PR,缓解率为 56%,33 例(31%)为 SD。中位无进展生存期(progressin-free survival, PFS)为 9.2 个月(95% CI = 7.6~10.3),PFS 为 6 个月的患者占到 71.3% (95% CI = 60.3~79.7)^[37]。克里唑蒂尼的 I 期临床试验(中位耐受治疗时间为 32 周)和 II 期临床试

验(中位耐受治疗时间为 22 周)表明, EML4-ALK 阳性的晚期 NSCLC 患者($n = 113$)客观缓解率分别为 61% 和 50%^[38]。最常见的不良事件为 1/2 级胃肠道反应(恶心, 52%; 腹泻, 50%; 呕吐, 42%) 和 I 级视觉障碍(45%)^[37]。因此, 克里唑蒂尼的不良反应多为可耐受反应。

6 克里唑蒂尼的耐药机制

目前对克里唑蒂尼的研究处于早期阶段, 相关问题仍需要深入探讨。与所有的靶向治疗一样, 耐药性可能是治疗中最重要的一个问题。Choi 等^[39]研究发现, 一名携带 *EML4-ALK* 融合基因的年轻 NSCLC 患者对克里唑蒂尼产生了耐药性。其耐药的产生主要是由于两种独立的突变: 一种是 *EML4-ALK* 融合基因第 4 374 位碱基由 A 替代 G, 导致位于 *ALK* 基因第 1 156 位的半胱氨酸替代酪氨酸(C1156Y); 另一种是 *ALK* 基因第 4 493 位由 C 替代 A, 导致位于 *ALK* 基因第 1 196 位的亮氨酸替代甲硫氨酸(L1196M)。Doebele 等^[40]发现, 14 名 *EML4-ALK* 阳性 NSCLC 患者服用克里唑蒂尼后疾病进展, 研究其分子机制显示, 4 人(36%) 出现了 *ALK* 的二次突变, 其中 2 人是由于 G1269A 突变; 另外的 2 人, 其中一人是由于 *ALK* 获得了新的基因拷贝数增加(copy number gain, CNG), 另外一人是由于 *EGFR* 突变, 而无持续的 *ALK* 基因重排。Sasaki 等^[10]发现, 在一名炎性成肌纤维细胞瘤患者中, 存在 RANBP2-*ALK* 阳性突变, 尽管不直接抑制克里唑蒂尼结合于 *ALK* 基因, 但这种突变降低了 Ba/F3 细胞对克里唑蒂尼的敏感性。因此, 深入研究对克里唑蒂尼的耐药机制以及如何克服其耐药机制显得尤为重要。采用胞内不同信号通路的抑制剂抑制细胞增殖, 或同时抑制耐药的联合治疗是克服对克里唑蒂尼耐药性的一种选择。

7 小结

目前, 对 NSCLC 驱动基因的研究仍在继续, 今后必然会有针对不同亚群 NSCLC 患者的新的分子靶向药物出现。使用克里唑蒂尼治疗的结果表明, 针对 NSCLC 患者开发新的靶向药物在一个相对较短的时间内进入临床试验是可行的。值得注意的是, 克里唑蒂尼在其他具有 *ALK* 基因重排的肿瘤, 如间变性大细胞型淋巴瘤也显示出很好的治疗效果^[41]。来自美国的一项 I 期临床试验^[42]证实, 成神经细胞瘤患儿服用克里唑蒂尼后, 其症状获得缓解, 而且毒性作用很小。另外, Okamoto 等^[43]研究

发现, 克里唑蒂尼对 *c-Met* 基因扩增的胃癌细胞具有显著的抑制作用。综上所述, 将克里唑蒂尼融入 NSCLC 个体化治疗方案, 还有赖于有效检测系统的广泛应用。

[参考文献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.
- [2] Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(28): 4539-4544.
- [3] Yang P, Allen MS, Aubry MC, et al. Clinical features of 5 628 primary lung cancer patients: Experience at mayo clinic from 1997 to 2003 [J]. Chest, 2005, 128(1): 452-462.
- [4] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388.
- [5] Ciardiello F, Jezdic S. New insights on personalized cancer treatment: A report from the ESMO congress [J]. Expert Rev Anti-cancer Ther, 2011, 11(1): 21-23.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Rodig SJ, Shapiro GI. Crizotinib, a small-molecule dual inhibitor of the c-Met and ALK receptor tyrosine kinases [J]. Curr Opin Investig Drugs, 2010, 11(12): 1477-1490.
- [9] 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.
- [10] Sasaki T, Rodig SJ, Chireac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(10): 1773-1780.
- [11] 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.
- [12] Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinas identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(9): 3143-3149.
- [13] Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer [J]. J Cell Physiol, 2004, 199(3): 330-358.
- [14] Pulford K, Lamant L, Morris SW, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1 [J]. Blood, 1997, 89(4): 1394-1404.
- [15] Riera L, Lasorsa E, Ambrogio C, et al. Involvement of Grb2

- adaptor protein in nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-ALK)-mediated signaling and anaplastic large cell lymphoma growth [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(34): 26441-26450.
- [16] Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma; IHC score algorithm for FISH [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(3): 459-465.
- [17] 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.
- [18] Horn L, Pao W. *EML4-ALK*: Honing in on a new target in non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26): 4232-4235.
- [19] Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5216-5223.
- [20] 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.
- [21] Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, et al. *EML4-ALK* rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(2): 661-670.
- [22] Koh Y, Kim DW, Kim TM, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: Suggestion for an effective screening strategy for these tumors [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(5): 905-912.
- [23] Hirsch FR, Wynes MW, Gandara DR, et al. The tissue is the issue: Personalized medicine for non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(20): 4909-4911.
- [24] Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of *EML4* and *ALK* is associated with development of lung adenocarcinomas lacking *EGFR* and *K-Ras* mutations and is correlated with *ALK* expression [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 188-199.
- [25] 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 *K-Ras* [J]. *Cancer*, 2009, 115(8): 1723-1733.
- [26] Sun Y, Ren Y, Fang Z, et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4616-4620.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Boland JM, Erdogan S, Vasmataz G, et al. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with *ALK* gene rearrangement and transcriptional up-regulation in non-small cell lung carcinomas [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(8): 1152-1158.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Timofeevski SL, McTigue MA, Ryan K, et al. Enzymatic characterization of *c-Met* receptor tyrosine kinase oncogenic mutants and kinetic studies with aminopyridine and triazolopyrazine inhibitors [J]. *Biochemistry*, 2009, 48(23): 5339-5349.
- [33] Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. Cyto-reductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and *c-Met*, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(12 Pt 1): 3314-3322.
- [34] Zou HY, Li Q, Lee JH, et al. An orally available small-molecule inhibitor of *c-Met*, PF-2341066, exhibits cyto-reductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4408-4417.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Camidge DR, Hirsch FR, Varella-Garcia M, et al. Finding ALK-positive lung cancer: What are we really looking for? [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(3): 411-413.
- [38] Gurran MP. Crizotinib: In locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Drugs*, 2012, 72(1): 99-107.
- [39] 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.
- [40] Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(5): 1472-1482.
- [41] Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(8): 775-776.
- [42] Carpenter EL, Mossé YP. Targeting ALK in neuroblastoma: pre-clinical and clinical advancements [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(7): 391-399.
- [43] Okamoto W, Okamoto I, Arai 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.
- [收稿日期] 2012 - 08 - 27 [修回日期] 2012 - 11 - 24
[本文编辑] 周玲琳