

## ALK基因的融合突变及其与肿瘤发生发展的关系

### Fusion mutation of *ALK* gene and its relationship with tumorigenesis and development

张李洋<sup>a</sup>综述; 李静静<sup>b</sup>, 项荣<sup>ab</sup>审阅 (中南大学 a. 湘雅医院; b. 生命科学学院, 湖南 长沙 410013)

**[摘要]** 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是一种受体型酪氨酸激酶,被认为是肿瘤的驱动基因,它的变异会改变自身激酶活性,进而激活下游信号分子,使细胞增殖调控出现紊乱,从而导致肿瘤的发生。*ALK*的体细胞变异主要有融合和突变两类,*ALK*融合在肺癌中已有较多研究,并已研发出相关小分子靶向药物,而*ALK*突变则在神经胶质瘤中研究相对较多。本文将阐述*ALK*融合及突变的研究现状及其与肿瘤发生发展的关系,为个性化医疗及靶向药物的研发提供一定的理论线索。

**[关键词]** *ALK*基因; 融合; 突变; 肿瘤发生

**[中图分类号]** R394; R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)09-0950-05

因癌症而死亡的患者在全球死亡人数中占有很大比例,其中因肺癌而死亡的患者在所有癌症患者中占首位,我国恶性肿瘤的发生率和死亡率均高于全球水平<sup>[1]</sup>。蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases, PTKs)家族是一类可以催化底物酪氨酸残基磷酸化的蛋白质,PTKs信号转导通路与细胞周期、增殖、分化、迁移、代谢及程序性死亡等密切相关<sup>[2]</sup>。如果PTKs基因发生突变,使其表达活性异常、自身激酶活性增强,能激活下游信号分子,进而使细胞增殖调节紊乱。PTKs的异常激活已被认为是肿瘤发生的重要机制之一,也成为肿瘤靶向治疗药物的重要作用靶点<sup>[3-4]</sup>。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)属于受体型PTKs家族,主要在神经系统表达<sup>[5]</sup>,是目前研究相对较多的一种PTKs,它与肿瘤的发生有着密切的联系,被认为是肿瘤的驱动基因。本文就*ALK*基因融合及突变的研究现状及其与肿瘤发生发展的关系进行综述,为个性化诊疗及靶向药物的研发提供一定的依据。

## 1 ALK结构与激活

### 1.1 ALK结构

人*ALK*基因位于2号染色体p23.2-p23.1,其编码的ALK是一种穿膜蛋白,N端朝向细胞外含有信号肽、2个甲基多巴-A5蛋白-受体型蛋白酪氨酸磷酸酶(meprin, A5protein, and receptor protein tyrosine phosphatase mu, MAM)结构域、低密度脂蛋白a(low density lipoprotein class a, LDLa)结构域、甘氨酸富集区;C端朝向细胞内含有近膜区、TK结构域(tyrosine kinase catalytic domain, 酪氨酸激酶结构域)(图1)。其

中胞外MAM结构域与细胞黏附相关,LDLa是低密度脂蛋白和钙离子的结合区域;胞内的TK结构域是ALK发挥激酶功能的主要结构域,该区域发生变异常会导致肿瘤的发生。在ALK的N端含5个β片层反向平行结构、1个调节性α螺旋、1个保守的甘氨酸富集的环状结构,该环状结构位于β片层中间;C端由激活环和α螺旋组成,激活环内含有3个酪氨酸,分别位于第1278、1282、1283位,*ALK*发生变异时,其磷酸化异常会影响ALK蛋白的空间构象和激酶的活性,导致肿瘤的发生<sup>[5-9]</sup>(图2)。

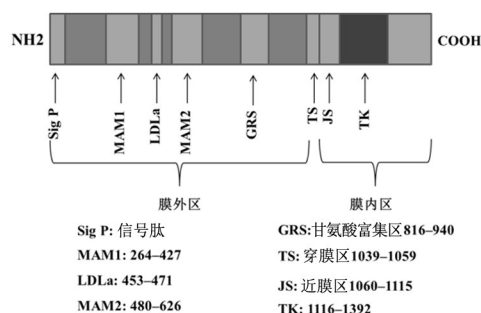
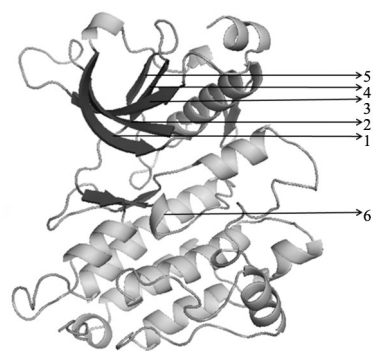


图1 ALK结构域示意图

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.81402249)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81402249)

**[作者简介]** 张李洋(1983-),男,博士,助理研究员,主要从事神经胶质瘤与微环境的交互作用研究,E-mail: 124769836@qq.com

**[通信作者]** 项荣(XIANG Rong, corresponding author),博士,教授,主要从事人类易感基因的鉴定和功能研究,E-mail: shirles-mile@csu.edu.cn



1-5:β片层结构;6:激活环  
图2 *ALK* 蛋白三维结构图<sup>[7]</sup>

## 1.2 *ALK* 的异常表达或激活

*ALK* 在哺乳动物神经系统的生长发育过程中发挥重要作用。在小鼠发育过程中,出生后小鼠 *ALK* 在 mRNA 和蛋白水平的表达都有所下降,出生3周后达到最低水平,成年后就一直保持较低水平<sup>[10]</sup>。在正常成年人中,*ALK* 在脑、小肠、睾丸、前列腺和结肠中表达,而在淋巴细胞、脾脏、胸腺、卵巢、心脏、肺、肝脏、骨骼肌、肾脏和胰腺中均不表达<sup>[11]</sup>。*ALK* 发生体细胞变异时,其在原本不表达的组织中表达,且被异常激活,而自身激酶活性的增强能激活下游信号分子,进而使细胞增殖失控,导致肿瘤的产生<sup>[12-14]</sup>。PTKs 异常表达或激活可能由以下方式导致:(1)基因融合或转位,染色体重组导致外源基因的插入形成融合基因,使酪氨酸激酶获得自身激活能力<sup>[15]</sup>;(2)酪氨酸激酶基因突变(点突变或微小基因缺失/插入)导致酪氨酸激酶结构发生改变,形成同源寡聚体,无需配体存在就自我激活<sup>[16]</sup>;(3)基因拷贝数变化等导致细胞因子或/和受体表达增强<sup>[17]</sup>;(4)自分泌也可影响细胞激酶活性<sup>[18]</sup>;(5)酪氨酸激酶活性负性调控因子的功能受损等<sup>[5]</sup>。

## 2 *ALK* 基因融合与肿瘤发生

*ALK* 基因融合是指 *ALK* 发生断裂并与其他基因融合,翻译后 *ALK* 融合蛋白构象改变,影响自身磷酸化,而导致肿瘤的发生。*ALK* 融合后的致瘤活性是由其融合伴侣决定的,*ALK* 融合伴侣介导的 *ALK* 融合可不依赖其配体形成二聚体,二聚体使蛋白激酶域活化,导致肿瘤的发生<sup>[5]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>显示,*ALK* 融合基因阳性肿瘤间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large-cell lymphoma, ALCL),其融合伴侣为核仁磷酸蛋白(nucleophosmin, NPM),该融合被认为是导致 *ALK* 活性增高并引起 ALCL 发生的主要原因。此后陆续在多种肿瘤中发现鉴定了多种 *ALK* 的融合。*ALK* 与同一蛋白融合时,因其融合伴侣均可有不同的断裂位点,导致融合形式不同,最后形成不同的融合蛋白(表1)。

### 2.1 *ALK* 基因融合与血液系统肿瘤

ALCL、弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBL)和急性单核细胞白血病(acute myelomonocytic leukemia, AML)均为血液系统肿瘤。NPM-*ALK* 融合蛋白的下游信号通路包括磷脂酶C- $\gamma$ 、磷脂酰肌醇3激酶、Ras/ERK1/2及JAL/STAT通路,都与肿瘤的发生密切相关<sup>[19-20]</sup>。到目前为止,已报道<sup>[5]</sup>的在ALCL表达的 *ALK* 融合蛋白的融合伴侣已有11种,在少量DLBL患者的肿瘤组织中存在NPM-*ALK* 融合蛋白、CLTC1-*ALK* 融合蛋白、SQSTM1-*ALK* 融合蛋白及SEC31A-*ALK* 融合蛋白。AML中 *ALK* 融合报道较少,仅发现RANBP2-*ALK* 融合蛋白<sup>[21]</sup>。

### 2.2 *ALK* 基因融合与实体肿瘤

目前已报道的 *ALK* 基因融合相关的实体肿瘤主要有炎症性肌纤维母细胞瘤(inflammatory myofibroblastic tumors, IMT)、非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)、乳腺癌(breast cancer, BC)、结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)、食管鳞状上皮细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)、肾细胞癌(renal cell cancer, RCC)、卵巢癌(ovarian cancer, OC)等<sup>[5, 11, 22-24]</sup>。其中IMT是一种发生于软组织的肿瘤,大约50%的IMT患者的肿瘤组织有TPM3(tropomyosin 3)-*ALK* 融合的表达,肿瘤的发生与TPM3-*ALK* 下游的信号通路STAT3有关<sup>[5, 25]</sup>。除此之外,在IMT肿瘤组织中发现的 *ALK* 融合伴侣还有TPM4等<sup>[3]</sup>。NSCLC是研究最热门的 *ALK* 融合相关肿瘤,在NSCLC中约有5%的患者 *ALK* 融合检测呈阳性,其融合伴侣主要是棘皮动物微管相关蛋白4(echinoderm microtubule associated protein like 4, EML4), *ALK* 编码膜内区域的10个外显子与EML4的不同外显子通过不同的断点进行融合,在NSCLC中可形成13种 *ALK* 融合蛋白<sup>[26]</sup>。在各种肿瘤中已报道的 *ALK* 蛋白融合伴侣见表1。

## 3 *ALK* 基因突变与肿瘤发生

在大部分正常细胞中 *ALK* 呈非活化状态,当 *ALK* 基因发生突变,常导致蛋白异常活化,并在本不表达 *ALK* 蛋白的组织中表达,而导致肿瘤的发生。比较Phe1174Leu、Arg1275Gln突变 *ALK* 和野生型 *ALK* 的活性,发现磷酸化 *ALK* 是去磷酸化 *ALK* 活性的45倍,Phe1174Leu突变呈去磷酸化状态的 *ALK* 活性是野生型磷酸化 *ALK* 活性的86%,Arg1275Gln突变呈去磷酸化状态的 *ALK* 活性是野生型磷酸化 *ALK* 活性的28%、是野生非活化状态 *ALK* 活性的13倍<sup>[14, 27]</sup>。可见, *ALK* 突变可大大提高其激酶活性,参与肿瘤的发生<sup>[28]</sup>。在各种肿瘤中已报道了26个 *ALK* 突变(图3)。

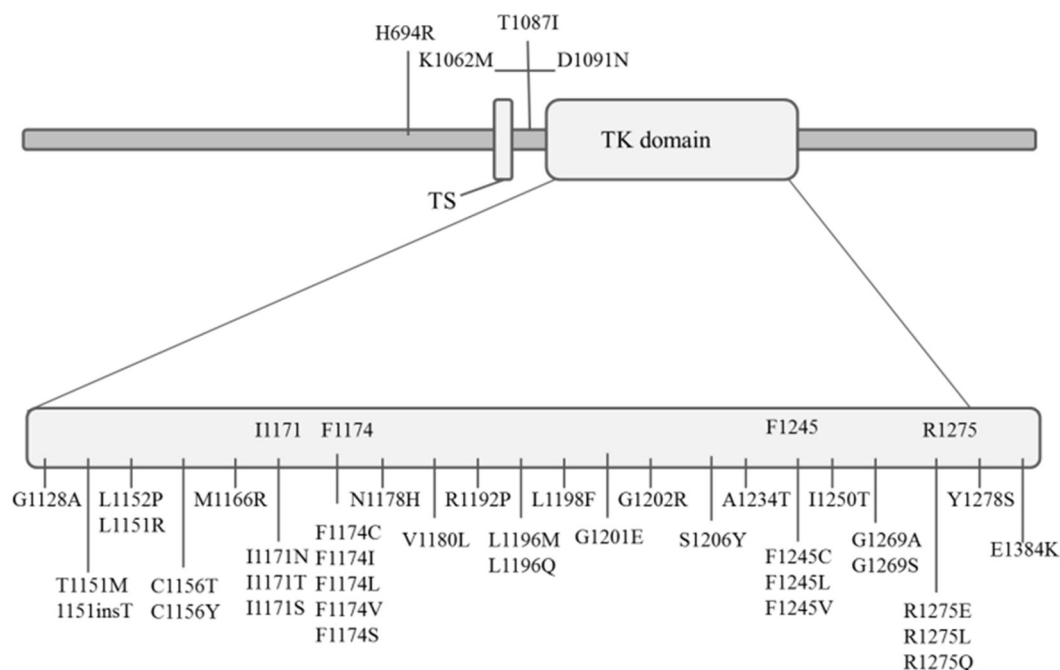
表1 已报道肿瘤中的ALK蛋白融合伴侣

融合蛋白	疾病	频率(%)	定位
ALO17-ALK	ALCL	<1	细胞质
ATIC-ALK	ALCL	2	细胞质
	IMT	<5	细胞质
CAD-ALK	CRC	不清楚	细胞质
CARS-ALK	IMT	<5	细胞质
CLTC1-ALK	ALCL	2	细胞质
	DLBL	不清楚	细胞质
CTL-ALK	IMT	<5	细胞质
C2orf44-ALK	CRC	不清楚	细胞质
DCTN1-ALK	IMT	不清楚	细胞质
EML4-ALK	NSCLC	2~5	细胞质
	BC	<5	细胞质
	CRC	<5	细胞质
FN1-ALK	OC	<2	细胞质
GyrB-ALK	ALCL	不清楚	细胞质
HIP1-ALK	LAC	不清楚	细胞质
KIF5B-ALK	NSCLC	<1	细胞质
KLC1-ALK	NSCLC	<5	细胞质
MSN-ALK	ALCL	<1	细胞质
MYH9-ALK	ALCL	<1	细胞质
NPM-ALK	ALCL	75~80	细胞质/细胞核
	DLBL	不清楚	细胞质/细胞核
PPFIBP1-ALK	NSCLC	不清楚	细胞质
PTPN3-ALK	NSCLC	不清楚	细胞质
RANBP2-ALK	IMT	<5	细胞膜/细胞核
	AML	不清楚	细胞膜/细胞核
SEC31A-ALK	DLBL	不清楚	细胞质
SEC31L1-ALK	IMT	<5	细胞质
SQSTM1-ALK	DLBL	不清楚	细胞质
STRN-ALK	NSCLC	不清楚	细胞质
	TC	不清楚	细胞质
TFG-ALK	ALCL	2	细胞质
	NSCLC	2	细胞质
TPM3-ALK	ALCL	12~18	细胞质
	IMT	50	细胞质
TPM4-ALK	ALCL	<1	细胞质
	IMT	<5	细胞质
	ESCC	不清楚	细胞质
TSPYL2-ALK	ALCL	不清楚	细胞质
VCL-ALK	RCC	不清楚	细胞质

TC:甲状腺癌;LAC:肺腺癌

*MYCN*属于Myc转录因子家族,是一个编码多效性核酸的癌基因,可影响细胞凋亡。*ALK*突变使其自身异常活化,影响下游信号通路PI3K/AKT/mTOR和MAPK的功能,继而可使*MYCN*过表达,细胞过度增长不能正常凋亡,最终形成肿瘤;*ALK*基因突变还会对AKT、ERK1/2和STAT3等增殖相关信号转导通路产生影响<sup>[14]</sup>。目前有关*ALK*突变的报道多集中于成神经细胞瘤(neuroblastoma, NB),确诊的平均年龄约为17个月,且该病的诊断难度较大。大部分遗传性NB患者中可检测到*ALK*基因TK结构域突变所致的*ALK*异常活化<sup>[27]</sup>;散发病例中约有10%的患者可检测到*ALK*的错义突变。目前已报道<sup>[5]</sup>的与NB相关的

*ALK*突变有20多个位点,且多集中在*ALK*的TK结构域,这与TK结构域的激酶功能密切相关。*ALK*基因突变在未分化甲状腺癌(anaplastic thyroid cancer, ATC)和横纹肌细胞瘤(rhabdomyoma cytoma, RC)中也有报道,ATC死亡率极高,约10%的ATC患者*ALK*突变检测呈阳性<sup>[29]</sup>;横纹肌细胞瘤多发于儿童,一般20岁前发病,87%的肺泡横纹肌细胞瘤中有*ALK*的高表达,88%的肺泡横纹肌细胞瘤中*ALK*拷贝数增加;32%的胚型横纹肌细胞瘤中有*ALK*的高表达,52%的胚型横纹肌细胞瘤中*ALK*拷贝数增加。另外,转移性横纹肌细胞瘤都有*ALK*过表达,但非转移性横纹肌细胞瘤仅有1/3有*ALK*过表达<sup>[30]</sup>。

图3 已报道的*ALK*基因突变分布图

#### 4 结 语

本文总结了肿瘤相关*ALK*基因融合及突变,发现其融合相关的研究多集中在ALCL、DLBL、IMT和NSCLC等肿瘤,共报道了29个*ALK*伴侣基因;其突变相关的研究主要集中在NB,共报道了26个不同的*ALK*突变位点。虽然*ALK*基因融合和突变与肿瘤关系密切,但在各种肿瘤发生中是否都存在*ALK*变异,具体的机制等还有待进一步深入研究。目前,肿瘤的治疗方法多为手术疗法与放射疗法加化学疗法相结合,特异性较差,对于良性肿瘤可达到良好的治疗效果,但对于恶性肿瘤的治疗效果却不够理想<sup>[31]</sup>。随着分子生物学的发展,分子靶向药物越来越受重视,尤其是个体化医疗和精准医学提出之后,这种趋势更加明显。针对*ALK*基因融合阳性的NSCLC患者,现已研制出分子靶向药物来进行治疗,如克里唑蒂尼,作为一种小分子抑制剂,它可特异性抑制*ALK*表达,使肿瘤患者活化的*ALK*失活,从而达到抑制肿瘤生长甚至消除肿瘤的目的,但是,患者长期使用克里唑蒂尼,会对其产生耐药性并失去疗效<sup>[14, 28, 32-35]</sup>。如何消除这种耐药性将是今后研制相关分子靶向药物的重点和难点,有报道称联合使用多种小分子抑制剂能有效降低患者对克里唑蒂尼的耐药性,这可能将是*ALK*分子靶向药物开发的新契机。综上所述,加强肿瘤中*ALK*基因突变和融合的检测及研究,不仅有利于了解*ALK*作为肿瘤驱动基因的功能及作用机制,也可以开发或利用已有的分子靶向药物对肿瘤患者进行个体化精准医疗。

#### [参 考 文 献]

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] LEMMON M A, SCHLESSINGER J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases[J]. Cell, 2010, 141(7): 1117-1134. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.011.
- [3] DELLA CORTE C M, VISCARDI G, DI LIELLO R, et al. Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 30-33. DOI: 10.1186/s12943-018-0776-2.
- [4] ROSKOSKI R. The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders[J]. Pharmacol Res, 2018, 129(1): 65-83. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.021.
- [5] WANG D, LI D, QIN G, et al. The structural characterization of tumor fusion genes and proteins[J/OL]. Comput Math Methods Med, 2015, 2015: 912742[2018-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835977/>. DOI: 10.1155/2015/912742.
- [6] AMANO Y, ISHIKAWA R, SAKATANI T, et al. Oncogenic TPM3-*ALK* activation requires dimerization through the coiled-coil structure of TPM3[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 457(3): 457-460. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.01.014.
- [7] YOKOYAMA N, MILLER W T. Molecular characterization of WDCP, a novel fusion partner for the anaplastic lymphoma tyrosine kinase *ALK* [J]. Biomed Rep, 2015, 3(1): 9-13. DOI: 10.3892/br.2014.374.
- [8] MULLER I B, DE LANGEN A J, HONEYWELL R J, et al. Overcoming crizotinib resistance in *ALK*-rearranged NSCLC with the second-generation *ALK*-inhibitor ceritinib[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2016, 16(2): 147-157. DOI: 10.1586/14737140.2016.1131612.
- [9] PEROT G, SOUBEYRAN I, RIBEIRO A, et al. Identification of a recurrent STRN/*ALK* fusion in thyroid carcinomas[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(1): e87170[2018-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

- articles/PMC3903624/. DOI: 10.1371/journal.pone.0087170.
- [10] HOLLA V R, ELAMIN Y Y, BAILEY A M, et al. ALK: a tyrosine kinase target for cancer therapy[J/OL]. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2017, 3(1): a001115[2018-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5171696/>. DOI: 10.1101/mcs.a001115.
- [11] ROSKOSKI R J. Anaplastic lymphoma kinase (ALK): structure, oncogenic activation, and pharmacological inhibition[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 68(1): 68-94. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.11.007.
- [12] SWIFT C C, EKLUND M J, KRAVEKA J M, et al. Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma[J]. *Radiographics*, 2018, 38(2): 566-580. DOI: 10.1148/rg.2018170132.
- [13] JANOUÉIX-LEROSEY I, LOPEZ-DELISLE L, DELATTRE O, et al. The ALK receptor in sympathetic neuron development and neuroblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(4): 113-120. DOI: 10.3390/cancers10040113.
- [14] BRESLER S C, WEISER D A, HUWE P J, et al. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 682-694. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.019.
- [15] DAI X, THEOBARD R, CHENG H, et al. Fusion genes: A promising tool combating against cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1869(2): 149-160. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.12.003.
- [16] TAN H Y, WANG N, LAM W, et al. Targeting tumour microenvironment by tyrosine kinase inhibitor[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 43-48. DOI: 10.1186/s12943-018-0800-6.
- [17] KONIGSHOFF M, WILHELM J, BOHLE R M, et al. HER-2/neu gene copy number quantified by real-time PCR: comparison of gene amplification, heterozygosity, and immunohistochemical status in breast cancer tissue[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(2): 219-229. DOI: 10.1186/s13059-015-0657-6.
- [18] EIRO N, GONZALEZ L, MARTINEZ-ORDONEZ A, et al. Cancer-associated fibroblasts affect breast cancer cell gene expression, invasion and angiogenesis[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(16): 3019-3035. DOI: 10.4161/cc.21384.
- [19] YEUNG C Y, HONG K T, CHIANG C P, et al. Anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma manifesting as a scalp hematoma after an acute head injury—a case report and literature review[J]. *World Neurosurg*, 2016, 88(1): 13-16. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.11.020.
- [20] LAURENT C, DELAS A, GAULARD P, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(2): 306-314. DOI: 10.1093/annonc/mdv575.
- [21] LIM J H, JANG S, PARK C J, et al. RANBP2-ALK fusion combined with monosomy 7 in acute myelomonocytic leukemia[J]. *Cancer Genet*, 2014, 207(1/2): 40-45. DOI: 10.1016/j.cancergen.2013.12.003.
- [22] KELLY L M, BARILA G, LIU P, et al. Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(11): 4233-4238. DOI: 10.1073/pnas.1321937111.
- [23] MAJEWSKI I J, MITTEMPEGHER L, DAVIDSON N M, et al. Identification of recurrent FGFR3 fusion genes in lung cancer through kinome-centred RNA sequencing[J]. *J Pathol*, 2013, 230(3): 270-276. DOI: 10.1002/path.4209.
- [24] LIPSON D, CAPELLETTI M, YELENSKY R, et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 382-384. DOI: 10.1038/nm.2673.
- [25] LADWIG N R, SCHOOLMEESTER J K, WEIL L, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor associated with the placenta: short tandem repeat genotyping confirms uterine site of origin[J]. *United European Gastroenterol J*, 2015, 3(5 Suppl): 681-687. DOI: 10.1177/2050640615601623.
- [26] SANDERS H R, LI H R, BRUEY J M, et al. Exon scanning by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for detection of known and novel EML4-ALK fusion variants in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Genet*, 2011, 204(1): 45-52. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.08.024.
- [27] BRESLER S C, WOOD A C, HAGLUND E A, et al. Differential inhibitor sensitivity of anaplastic lymphoma kinase variants found in neuroblastoma[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(108): 108ra114. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002950.
- [28] IGNATIUS O U S H, AZADA M, HSIANG D J, et al. Next-generation sequencing reveals a novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(4): 549-553. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000094.
- [29] LERCH C, RICHTER B. Pharmacotherapy options for advanced thyroid cancer: a systematic review[J]. *Drugs*, 2012, 72(1): 67-85. DOI: 10.2165/11594890-000000000-00000.
- [30] VAN GAAL J C, FLUCKE U E, ROEFFEN M H, et al. Anaplastic lymphoma kinase aberrations in rhabdomyosarcoma: clinical and prognostic implications[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3): 308-315. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8588.
- [31] RUF S, HEBART H, HJALGRIM L L, et al. CNS progression during vinblastine or targeted therapies for high-risk relapsed ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: a case series[J/OL]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(4): e65[2018-03-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3346681/>. DOI: 10.1038/bcj.2012.8.
- [32] CHIARI R, DURANTI S, LUDOVINI V, et al. Long-term response to gefitinib and crizotinib in lung adenocarcinoma harboring both epidermal growth factor receptor mutation and EML4-ALK fusion gene[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(9): 30-32. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7141.
- [33] FANG D D, ZHANG B, GU Q, et al. HIP1-ALK, a novel ALK fusion variant that responds to crizotinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(3): 285-294. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000087.
- [34] SONG Z, WANG M, ZHANG A. Alectinib: a novel second generation anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor for overcoming clinically-acquired resistance[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(1): 34-37. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.12.007.
- [35] DIETEL M, JOHRENS K, LAFFERT M V, et al. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance[J]. *Cancer Gene Ther*, 2015, 22(9): 417-430. DOI: 10.1038/cgt.2015.39.

[收稿日期] 2018-03-10

[修回日期] 2018-06-15

[本文编辑] 王映红