

ALK 抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展

谷瑞雪,邢影,蔡莉

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,且为全世界范围内肿瘤相关性死亡的首要原因,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌总数的 85%,预后较差。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因为促进肺癌进展的一个驱动基因,约 2%~8% 的 NSCLC 患者具有 ALK 融合基因,其对 NSCLC 的发生和发展至关重要。近年来靶向 ALK 融合基因已成为 NSCLC 治疗的前沿手段,第一、二、三代 ALK 酪氨酸激酶抑制剂(ALK-tyrosine kinase inhibitors, ALK-TKIs)治疗 ALK 阳性的 NSCLC 显示出较好的疗效,但仅在一定时间内对特定人群有效。因此规范应用 ALK-TKIs、探讨耐药机制及应对不良反应等是临床面临的难题。本文关于这些问题的研究进展作一综述。

关键词:肺肿瘤;ALK 抑制剂;耐药

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)02-0126-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.02.A010

Progress in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with ALK Inhibitors

GU Rui-xue, XING Ying, CAI Li

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Lung cancer is one of the most common malignancies and remains the first leading cause of cancer-related mortality worldwide, and approximately 85% of all lung cancer cases are classified as non-small cell lung cancer (NSCLC), the prognosis of which is poor. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene is a driver gene that promotes the progression of lung cancer. Approximately 2%~8% patients with NSCLC harbor ALK fusion gene, which is crucial to the occurrence and development of NSCLC. ALK fusion gene targeted therapy has become a frontier treatment for NSCLC in recent years. The first, second and third-generation ALK-tyrosine kinase inhibitors (ALK-TKIs) have robust efficacy in patients with ALK-positive NSCLC. Targeted treatments have been shown to be potential to control the disease for long time; however, it is still difficult to standardize the applications of ALK-TKIs, explore resistance mechanism and deal with adverse events. This article reviews the recent research progress of these issues.

Key words: lung neoplasms; ALK inhibitors; resistance

ALK 是一种跨膜受体酪氨酸激酶,属于胰岛素受体超家族,在正常条件下,配体与 ALK 受体结合可引起 ALK 二聚化和下游激酶信号转导,下游信号通路包括 PI3K/AKT/mTOR 通路和 RAS/MEK/ERK 通路^[1,2](Figure 1)。在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、炎性肌纤维母细胞瘤(IMTs)、神经母细胞瘤(NB)、非小细胞肺癌(NSCLC)等多种恶性肿瘤中,ALK 基因突变或染色体易位导致了 ALK 信号通路异常表

达,促进了肿瘤进展^[3-5]。在 NSCLC 中,ALK 融合基因以 EML4-ALK (E13;A20)融合最为常见,产生的 EML4-ALK 融合蛋白可引起 ALK 的胞内激酶结构域发生二聚化,激活经典的 ALK 下游致癌信号,导致患者病情进展及较差的预后^[6]。传统的化疗方案对 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效并不理想。近年来,靶向药物 ALK-TKIs 被批准上市,极大地改变了非小细胞肺癌的临床实践,改善了治疗效果,本文将对 ALK-TKIs 治疗非小细胞肺癌的适用人群、耐药机制等方面作一综述。

收稿日期:2018-12-02;修回日期:2019-01-06

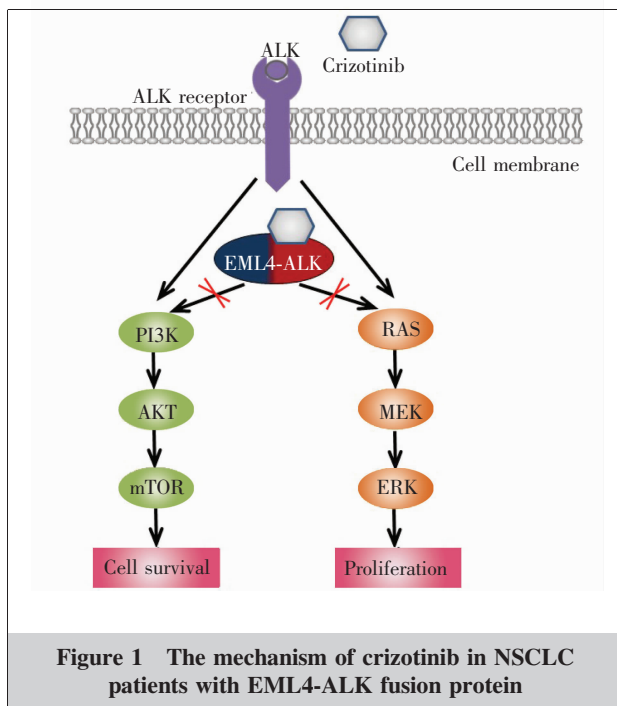
基金项目:国家自然科学基金面上项目(81572276)

通信作者:蔡莉, E-mail: caiwenxin76@163.com

1 ALK-TKIs 在 NSCLC 中的临床应用

1.1 一代 ALK-TKIs 的临床应用

克唑替尼(Crizotinib)是美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)批准的第一个靶向 ALK 的酪氨酸激酶抑制剂,它通过与 EML4-ALK 融合蛋白的 ALK-TKI 结构域结合,抑制下游 PI3K/AKT/mTOR 通路和 RAS/MEK/ERK 通路,最终抑制 NSCLC 细胞的生存和增殖^[7](Figure 1)。在接受克唑替尼治疗的晚期 ALK 阳性 NSCLC 患者中,客观缓解率(objective response rate,ORR)达到 61%~74%,中位无进展生存期(progression-free survival,PFS)达到 8~11 个月^[8-10]。三期临床试验的研究表明,克唑替尼的疗效明显优于化疗(铂类联合培美曲塞),与化疗相比,克唑替尼显著延长了患者的 PFS。因此,初治 ALK 阳性的患者可以优先考虑将克唑替尼作为一线治疗^[8]。中枢神经系统(central nervous system,CNS)是克唑替尼治疗后疾病进展最常见的部位,这与该药较低的脑渗透性有关。为此,研究人员对后续 ALK-TKIs 的研发主要集中在改善 CNS 活性方面^[10-12]。



1.2 二代 ALK-TKIs 的临床应用

在接受克唑替尼治疗平均 11.3 个月后,一部分患者会出现克唑替尼耐药突变,如 L1196M 突变^[13]。

与克唑替尼相比,二代 ALK-TKIs 克服了大部分克唑替尼耐药相关性突变,比如 G1202R、G1269A、C1156T,增强了 ALK-TKIs 与 ALK 激酶结构域的结合力,从而更有效地阻断 ALK 酪氨酸激酶^[2]。塞瑞替尼(Ceritinib)、阿来替尼(Alectinib)、布加替尼(Brigatinib)和恩萨替尼(Ensartinib,X-396)是口服有效且具有高选择性的二代 ALK-TKIs,具有高效的抗肿瘤活性^[14]。根据上述药物对 ALK 耐药突变类型的敏感性差异,我们可以选择合适的二代 ALK-TKIs 治疗克唑替尼耐药患者^[15]。

塞瑞替尼是二代的 ALK 酪氨酸激酶抑制剂,其效力比克唑替尼高 20 倍,可克服大部分与克唑替尼获得性耐药相关的 ALK 突变,包括 L1196M、G1269A、S1206T 和 I1171T^[15,16]。2014 年 4 月塞瑞替尼被 FDA 批准用于克唑替尼治疗后进展或不耐受克唑替尼治疗的 ALK 阳性的转移性 NSCLC 患者^[17]。ASCEND-4(Ⅲ期)研究结果表明,塞瑞替尼一线治疗组同化疗组相比,达到了较好的 PFS(26.3 个月 vs 8.3 个月,HR=0.48,95%CI:0.33~0.69,P<0.001)和 RR,提高了颅内治疗反应,在 ALK 阳性的 NSCLC 患者中,表现出强大的抗肿瘤活性以及颅内活性^[18]。在 ASCEND-8 研究中,塞瑞替尼(450mg/d)随餐口服与说明书中 750mg/d 空腹口服具有相似的全身暴露量,同时还能减少胃肠道不良反应事件,提高其生物利用度,该研究对临床用药具有一定的指导意义^[19]。

阿来替尼是一种 CNS 渗透性高的 ALK 抑制剂,具有良好的疗效和耐受性,可有效地克服一些克唑替尼耐药相关的 ALK 突变,比如 L1196M、F1174L、R1275Q、C1156Y、G1269A^[20-24]。由于克唑替尼是血脑屏障外排泵 P-葡萄糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp)的底物,所以 CNS 渗透性较低,阿来替尼克服这一缺点,从而具有较高的 CNS 活性,2015 年 12 月阿来替尼被 FDA 批准用于治疗克唑替尼进展的晚期 ALK 阳性的 NSCLC 患者^[25]。ALEX 研究(Ⅲ期,BO28984,NCT02075840)结果表明,在阿来替尼一线治疗的 ALK 阳性 NSCLC 患者中,中位 PFS 达到了 34.8 个月(HR=0.47,95%CI:0.34~0.65,P<0.001)^[26,27]。与克唑替尼相比,阿来替尼显著延长了伴有或不伴 CNS 疾病患者的 PFS,无论放疗史如何,均可显著地改善患者的颅内 ORR^[26]。

布加替尼为一种可以靶向大多数 ALK 突变体

的二代 ALK 抑制剂,其对 ALK 激酶的抑制作用比克唑替尼高 12 倍,在克唑替尼难治的 ALK 阳性 NSCLC 患者中显示出强大的疗效^[27,28]。ALTA 试验(Ⅱ期)关于布加替尼的用药剂量有两种研究方案:A 组:90mg/d 口服;B 组:在最初的 7 天内,90mg/d 口服,如果患者可以耐受的话,从第 8 天开始剂量改为 180mg/d 口服。独立审查委员会(independent review committee,IRC)整体评估了 A、B 两组的疗效,结果显示,A、B 两组的 ORR 分别为 48%、54%;两组中带有可测量的颅内转移灶的 ORR 分别为 42%、67%;两组中没有可测量的颅内转移灶的完全缓解率分别为 7%、18%,相比 A 组的治疗方案,B 组治疗方案具有更好的疗效和安全性^[29,30]。

恩萨替尼是一种新型的 ALK 抑制剂,其抑制 ALK 阳性的肺癌细胞生长的能力约为克唑替尼的 10 倍,具有良好的药代动力学参数及安全性^[6]。研究表明,恩萨替尼可靶向野生型 ALK 及 17 种 ALK 突变体,其中野生型 ALK、F1174、C1156Y、L1196M、S1206R 和 T1151 突变体对恩萨替尼极其敏感。ALK 阳性的 NSCLC 患者接受恩萨替尼治疗,在 ALK-TKIs 初治组中,中位 PFS 为 26.2 个月,RR 为 80%;在先前仅使用过克唑替尼治疗组中,中位 PFS 为 9.0 个月,RR 为 69%;在接受过一代和二代 ALK-TKIs 治疗组中,中位 PFS 为 1.9 个月。考虑到 CNS 为克唑替尼治疗后疾病进展最常见的部位,因此恩萨替尼的 CNS 活性也值得研发人员注意,数据截止时恩萨替尼的颅内 RR 为 64%^[31]。

1.3 三代 ALK-TKIs 的临床应用

尽管二代 ALK-TKIs 对 CNS 转移瘤的疗效显著高于克唑替尼,但除布加替尼外,均难以克服 ALK G1202R 耐药突变^[13]。对于在二代 ALK-TKIs 治疗下进展,包括 ALK G1202R 在内的耐药突变患者而言,三代 ALK-TKI 劳拉替尼(Lorlatinib)具有很好的疗效。

劳拉替尼是一种高选择性的第三代 ALK 抑制剂,可克服目前已知的多种 ALK 耐药突变体,包括难治的 G1202R 突变体,与二代药物相比,劳拉替尼穿透血脑屏障的能力较强,因此对 CNS 转移瘤具有较好的疗效^[32-34]。在 ALK 阳性 NSCLC 细胞的皮下异种移植瘤模型以及颅内肿瘤模型中,劳拉替尼均显示出高效的抗肿瘤活性^[34]。对于使用过多线 ALK-

TKIs 治疗后复发的患者而言,劳拉替尼仍具有较好的 PFS 和 ORR^[35]。目前有研究表明,体外暴露于劳拉替尼的 NSCLC 细胞将获得 EGFR 的过度活化,但可被厄洛替尼(EGFR -tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)阻断以恢复对劳拉替尼的敏感性,提示 ALK-TKI 与 EGFR-TKI 联合用药可获得较好治疗效果,不过药物的毒性也值得重视^[33,36]。

2 ALK-TKIs 在 NSCLC 中的不良反应

一代 ALK-TKI 克唑替尼的推荐剂量为 250mg/bid 口服,患者通常对克唑替尼的耐受性较好,大多数不良反应事件为 1 级或 2 级,主要包括视觉障碍、胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘)、外周水肿和疲劳^[15]。

在二代 ALK-TKIs 中,赛瑞替尼最常见的不良反应事件为腹泻、恶心和呕吐,但赛瑞替尼治疗组中出现的不良事件并未导致患者整体生活质量下降^[9]。阿来替尼的临床推荐剂量为 600mg/bid 口服,在日本,受添加剂剂量的限制,阿来替尼的治疗剂量为推荐剂量的一半^[20]。与塞瑞替尼相比,患者对阿来替尼的耐受性较好,其最常见的不良反应事件分别为疲劳(41%)、便秘(35%)、外周性水肿(30%)、肌痛(29%)和皮疹(12%)^[21,37]。布加替尼最常见的不良事件为胃肠道症状(腹泻 49%、恶心 26%、呕吐 18%、便秘 15%)、肌酸激酶升高(39%)、丙氨酸氨基转移酶升高(19%)、咳嗽(25%)、高血压(23%)和外周性水肿(4%)^[27]。恩萨替尼的推荐剂量为 25~250mg/d 口服,其常见的治疗相关性不良反应为皮疹(56%)、恶心(36%)、瘙痒(28%)、呕吐(26%)、疲劳(22%)和腹泻(11%),其中大部分不良事件为 1~2 级,在恩萨替尼与食物一起服用时,恶心和呕吐的频率和严重程度均有所降低^[31]。目前恩萨替尼治疗所致皮疹的发生机制尚不清楚,有文献报道 ALK 在正常皮肤的表皮中有所表达,单次给药 12 小时后,皮肤中恩萨替尼的浓度比血浆高 9.0 倍,这有助于解释恩萨替尼导致的高皮疹发生率^[38]。

三代 ALK-TKI 劳拉替尼二期临床试验的推荐剂量为 100mg/d 口服,其最常见的不良反应事件有高胆固醇血症(69%)、高甘油三酯血症(33%)、周围神经病变(22%)、疲劳(8%)和外周性水肿(7%),目前

导致停用劳拉替尼治疗的最主要原因为高胆固醇血症。在劳拉替尼治疗的患者中,认知、言语和情绪影响通常是短暂且可逆的,胃肠道副作用也并不常见^[35]。

当出现 ALK-TKIs 不良反应时,多采用对症、药量减少或停药的方式来改善患者的不适^[27]。

3 ALK-TKIs 在 NSCLC 中的耐药

ALK-TKIs 需要穿透血脑屏障才能进入 CNS 内发挥作用,而在血脑屏障上存 P-gp 和(或)BCRP 等药物外排转运蛋白,将 ALK-TKIs 不同程度地驱逐出脑屏障,最终影响 ALK-TKIs 在 CNS 内的活性^[39]。克唑替尼可被 P-gp 外排,塞瑞替尼可被 P-gp 和 BCRP 共同外排,两种药物的脑脊液/血浆比率低,无法达到控制疾病所需的药物暴露量,从而使 CNS 出现了转移病灶导致 ALK-TKIs 耐药^[39,40]。阿来替尼、布加替尼、恩萨替尼和劳拉替尼可有效地渗透入 CNS,使药物的脑脊液/血浆比率升高,最终发挥高效的抗 CNS 肿瘤的活性^[41]。

ALK-TKIs 耐药的机制是由于肿瘤的生物学区发生了改变^[42]。ALK 胞内激酶结构域的二次突变、旁路信号通路的激活(EGFR、IGF-1R、c-KIT、SRC)均有可能导致克唑替尼获得性耐药的发生^[31]。研究人员在探索耐药机制的过程中不断寻找新型的 ALK 酪氨酸激酶抑制剂,通过改善药物的有效性、选择性和脑渗透性以克服 ALK-TKIs 治疗的失败^[33]。克唑替尼耐药后出现 ALK 激酶结构域的 L1196M 等突变,可改用塞瑞替尼和阿来替尼治疗,塞瑞替尼和阿来替尼耐药后出现 ALK 激酶结构域的 G1202R 等突变,布加替尼和劳拉替尼可以在一定时间内有效地控制疾病的进展^[43]。目前有研究表明,在接受劳拉替尼治疗后复发的患者中发现了 C1156Y/L1198F 突变,因此了解肿瘤的逃逸机制是克服劳拉替尼获得性耐药的关键^[44]。

4 小结与展望

目前,NSCLC 正逐渐由“一刀切”的治疗模式向基于基因状况的个性化治疗方向转变。靶向治疗改变了 NSCLC 患者的治疗标准,在一定时间内有效地控制了疾病的进展,显著地改善了 NSCLC 患者的总

生存期和无进展生存期。然而,原发性和获得性耐药不可避免地使靶向治疗的应用产生了瓶颈,增加了 NSCLC 治疗的难度。因此,探索靶向药物耐药机制已成为国内外研究的热点。

靶向药物的自然选择使肿瘤细胞发生了耐药性克隆,导致肿瘤复发。因此,探寻 ALK-TKIs 的药物耐药机制是一项重大的挑战。发生 ALK-TKIs 耐药的肿瘤细胞可发生不同类型的突变,因此,持续性监测耐药突变是至关重要的。采用侵入和非侵入性手段监测肿瘤的基因分型有助于确定合适的治疗人群、合理安排靶向与化疗等治疗方案,从而精准地治疗 ALK 阳性的 NSCLC 患者,为耐药患者带来重获治疗的希望。随着研究的深入,未来会有更多、更有效的 ALK-TKIs 应用于临床,使 NSCLC 逐渐由致命性疾病向慢性疾病转换。

参考文献:

- [1] Childress MA, Himmelberg SM, Chen H, et al. ALK fusion partners impact response to ALK inhibition; differential effects on sensitivity, cellular phenotypes, and biochemical properties[J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(11):1724-1736.
- [2] Golding B, Luu A, Jones R, et al. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):52.
- [3] Sharma GG, Mota I, Mologni L, et al. Tumor resistance against ALK targeted therapy—where it comes from and where it goes[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(3):E62.
- [4] Gambacorti-Passerini C, Orlov S, Zhang L, et al. Long-term effects of crizotinib in ALK-positive tumors (excluding NSCLC): a phase 1b open-label study [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(5):607-614.
- [5] Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10):685-700.
- [6] Lovly CM, Heuckmann JM, de Stanchina E, et al. Insights into ALK-driven cancers revealed through development of novel ALK tyrosine kinase inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14):4920-4931.
- [7] Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(suppl 5):v1-v27.
- [8] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib

- versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2167–2177.
- [9] Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7):874–886.
- [10] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2385–2394.
- [11] Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):e443–e445.
- [12] Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, et al. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):e510–e521.
- [13] Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(10):1118–1133.
- [14] Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The potent ALK inhibitor Brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in preclinical models [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22):5527–5538.
- [15] Metro G, Tazza M, Matocci R, et al. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib [J]. *Lung Cancer*, 2017, 106(5):58–66.
- [16] Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2014, 12(7):429–439.
- [17] Friboulet L, Li N, Katayama R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(6):662–673.
- [18] Soria JC, DSW T, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10072):917–929.
- [19] Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 study of ceritinib, 450mg or 600mg, taken with a low-fat meal versus 750mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(9):1357–1367.
- [20] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10089):29–39.
- [21] Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in Crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7):661–668.
- [22] Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):234–242.
- [23] Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, et al. Pooled analysis of CNS response to Alectinib in two studies of pretreated patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(34):4079–4085.
- [24] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):829–838.
- [25] Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(5):1023–1028.
- [26] Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11):2214–2222.
- [27] Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21):2027–2039.
- [28] Huang WS, Liu S, Zou D, et al. Discovery of Brigatinib (AP26113), a phosphine oxide-containing, potent, orally active inhibitor of anaplastic lymphoma kinase [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(10):4948–4964.
- [29] Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1683–1696.
- [30] Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22):2490–2498.
- [31] Horn L, Infante JR, Reckamp KL, et al. Ensartinib (X-396) in ALK-positive non-small cell lung cancer: results from a first-in-human phase I/II, multicenter study [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12):2771–2779.
- [32] Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, et al. Discovery of

- (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1(ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations[J]. J Med Chem, 2014, 57(11):4720–4744.
- [33] Redaelli S, Ceccon M, Zappa M, et al. Lorlatinib treatment elicits multiple on- and off-target mechanisms of resistance in ALK-driven cancer[J]. Cancer Res, 2018, 78(24):6866–6880.
- [34] Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models[J]. Cancer Cell, 2015, 28(1):70–81.
- [35] Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12):1590–1599.
- [36] Crystal AS, Shaw AT, Sequist LV, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer[J]. Science, 2014, 346(6216):1480–1486.
- [37] Larkins E, Blumenthal GM, Chen H, et al. FDA approval: alectinib for the treatment of metastatic, ALK-positive non-small cell lung cancer following crizotinib [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(21):5171–5176.
- [38] Ning H, Mitsui H, Wang CQ, et al. Identification of anaplastic lymphoma kinase as a potential therapeutic target in basal cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2013, 4(12):2237–2248.
- [39] Tang SC, Nguyen LN, Sparidans RW, et al. Increased oral availability and brain accumulation of the ALK inhibitor crizotinib by coadministration of the P-glycoprotein(ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) inhibitor elacridar[J]. Int J Cancer, 2014, 134(6):1484–1494.
- [40] Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17):1881–1888.
- [41] Metro G, Lunardi G, Bennati C, et al. Alectinib's activity against CNS metastases from ALK-positive non-small cell lung cancer: a single institution case series[J]. J Neurooncol, 2016, 129(2):355–361.
- [42] Castellanos EH, Horn L. Re-evaluating progression in an era of progress: a review of first- and second-line treatment options in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. Oncologist, 2016, 21(6):755–761.
- [43] Ou SH, Milliken JC, Azada MC, et al. ALK F1174V mutation confers sensitivity while ALK I1171 mutation confers resistance to Alectinib. The importance of serial biopsy post progression[J]. Lung Cancer, 2016, 91(2):70–72.
- [44] Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK resistance mutation L1198F[J]. N Engl J Med, 2016, 374(1):54–61.

更正

《中国肿瘤》2018年第3期“林州市上消化道癌内窥镜筛查效果评价研究”一文,表2的纵标目“Participated in screening”下的分类,原表中依次为“Ever”“Never”,现更正依次为“Never”“Ever”。由此对广大读者造成的不便表示歉意!

《中国肿瘤》编辑部