

· 综 述 ·

间变性淋巴瘤激酶抑制剂作用机制与耐药机制研究进展

孙雯娟, 张波*

(中国医学科学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730)

【摘要】 目前为止已有3代间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制剂在中国上市。ALK抑制剂作为ALK阳性非小细胞肺癌首选药物,使非小细胞肺癌的治疗模式发生了根本性改变。虽然ALK抑制剂在有效性方面取得了重大突破,但在临床应用中也不可避免出现耐药现象。笔者检索国内外最新研究结果,对ALK抑制剂作用机制、耐药机制等进行阐述,深入剖析不同ALK抑制剂作用特点、耐药特点,提出耐药后药物选择策略,为临床合理用药提供依据。

【关键词】 间变性淋巴瘤激酶抑制剂;作用机制;耐药机制

【中图分类号】 R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)09-0010-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.09.003

Progression in the mechanism of action and drug resistance of anaplastic lymphoma kinase inhibitors

SUN Wen-juan, ZHANG Bo*

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Three generations of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors have been approved in China so far. After crizotinib, the second generation of ALK inhibitors named serotinib and alectinib were approved in China in May and August 2018 respectively, which was a great news for Chinese patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. As the preferred drug for patients with ALK-positive non-small cell lung cancer, ALK inhibitors have fundamentally changed the treatment mode of non-small cell lung cancer. ALK inhibitors have made great breakthrough in effectiveness, but drug resistance is inevitable in clinical application. Searching the latest research results, to explain the mechanism of ALK inhibitors, drug resistance mechanism and brain metastasis control. The characteristics of different drug actions and the changes of drug resistance targets were deeply analyzed. The drug selection strategy after drug resistance was proposed, so as to provide a basis for the rational selection of drugs after drug resistance.

【Key words】 anaplastic lymphoma kinase inhibitors; mechanism; resistance

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最为常见的组织学类型,随着肿瘤相关信号通路的研究进展,众多驱动基因突变与NSCLC的关系获得证实。目前已知的靶点包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)以及神经营养型酪氨酸激酶(neurotrophic tyrosine kinase, NTRK)等^[1]。其中ALK重排在NSCLC中发生率约为5%~7%^[2],是NSCLC

的重要作用靶点之一。ALK抑制剂在NSCLC治疗领域有了突破性进展,近年来,众多小分子ALK抑制剂用于ALK阳性NSCLC^[3]。本文旨在深入探究ALK抑制剂的作用机制、耐药机制、脑转移控制情况等,为临床合理用药提供依据。

1 ALK抑制剂现状

目前ALK抑制剂共有三代,第一代克唑替尼,第二代塞瑞替尼、阿来替尼、brigatinib,第三代

[收稿日期] 2019-05-18

[作者简介] 孙雯娟,女,药师;研究方向:临床药学,医院药学;Tel: (010)69156515; E-mail: sunwenjuan7777@126.com

[通信作者] *张波,男,副主任药师;研究方向:医院药学,临床药学;Tel: (010)69156513; E-mail: zhangbopumch@163.com

lorlatinib。2013 年 1 月, 克唑替尼在中国获批, 用于 ALK 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者, 2018 年 5 月和 8 月阿来替尼与塞瑞替尼相继在中国上市。

ALK 抑制剂的临床地位在近 2 年有了突破性进展。2017. V4 NCCN 非小细胞肺癌指南^[4]发布以前, ALK 阳性 NSCLC 一线首选治疗方案为克唑替尼。而在 2019. V4 NCCN 非小细胞肺癌指南^[2]中, ALK 阳性 NSCLC 一线治疗方案包括了克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼和 brigatinib, 为 ALK 阳性 NSCLC 患者提供了更多的选择。但是在临床应用中, ALK 抑制剂出现的耐药情况是对患者预期生存与治疗选择的重大考验。

2 ALK 的发现

ALK 是跨膜受体酪氨酸激酶, 可以催化 ATP 上的 γ -磷酸转移到蛋白酪氨酸残基上, 使酪氨酸残基磷酸化, 从而激活下游信号通路。棘皮动物微管相关类蛋白 4 基因 (echinoderm microtubule associated protein-like 4, EML4) 断裂为长度不同的片段嵌入 ALK 基因 20 外显子中, 形成 EML4-ALK 融合基因^[5], 从而引起下游信号通路激活和失调, 进而促使表达这些蛋白的肿瘤细胞增殖分化并抑制凋亡。EML4-ALK 融合基因是继 EGFR 靶点后又一新的作用靶点, 主要发生于肺腺癌、轻度吸烟或不吸烟的患者^[6]。

3 ALK 抑制剂作用机制与耐药机制

3.1 ALK 抑制剂作用机制

克唑替尼是竞争性 ATP 抑制剂, 主要通过抑制细胞通路中 ALK、AKT、转录因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 等磷酸化, 降低信号通路相关蛋白的表达, 发挥阻滞细胞周期和促进细胞凋亡的作用^[2]。克唑替尼除作用于 ALK 外, 还作用于 MET、c-ros 原癌基因 1 酪氨酸激酶 (c-ros oncogene 1 receptor kinase, ROS1), 因此克唑替尼是多靶点的酪氨酸激酶抑制剂。第二代和第三代的 ALK 抑制剂主要作用机制与克唑替尼类似, 但是在靶点敏感性、脑转移控制率、有效性上有所进步。

塞瑞替尼临床效价比克唑替尼高 20 倍, 可以抑制 ALK、胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like

growth factor 1 receptor, IGF-1R)、胰岛素受体激酶 (胰岛素受体, InsR), 其中对 ALK 激酶域的二次突变靶点 C1156Y、L1196M、G1269A、S1206Y、I1171T 有显著活性, 且对中枢神经系统转移有效, 但不能覆盖 F1174C 或 G1202R 突变^[7]; 阿来替尼具有高选择性且效力比克唑替尼高 10 倍, 能够抑制大多数 ALK 激酶域的继发性耐药靶点, 包括 L1196M、C1156Y 及 G1269A^[8], 克服克唑替尼耐药并能够透过血脑屏障; brigatinib 是强效的选择性 ALK、EGFR 双重抑制剂, 对已知的 ALK 抑制剂耐药突变有效^[9]; lorlatinib 是可逆、强效的 ALK 和 ROS1 抑制剂, 其潜在的优势在于对抗难治性 G1202R 耐药突变, 且对 ALK 已知的耐药突变具有较强的抑制作用^[10]。

3.2 ALK 抑制剂耐药机制

ALK 抑制剂的耐药机制目前来看主要包括三大类: ALK 依赖性耐药突变、ALK 非依赖性耐药突变和组织学类型转化。

3.2.1 ALK 抑制剂依赖性耐药机制 ALK 依赖性耐药突变包括 ALK 激酶域点突变和 ALK 融合基因扩增^[6]。ALK 激酶域位点的改变, 可以通过改变蛋白立体构象修饰 ALK 抑制剂的结合位点, 通过阻断结合位点或产生静电力作用影响克唑替尼与 ATP 亲和而力而导致高度耐药。近年来发现了更多的突变, 多与氢键或构象改变相关^[11]。ALK 融合基因扩增即 ALK 融合基因激酶区域发生二次突变或拷贝数增加时, ALK 信号通路往往被保留, 并在肿瘤的生存和耐药过程中发挥作用。

ALK 激酶域由 287 个氨基酸组成, GK (gate-keeper L1196) 即为 ALK 激酶域的门控位点。门控位点分为前裂 (口袋)、门区域以及后裂 (口袋)^[10]。前裂包括 gly-hoop、铰链、连接器和 α D-螺旋, 门区域包括 β 3 链内的其他物质和激活段的初始部分, 后口袋相当于门区域和后裂部分。克唑替尼氨基嘧啶环的氨基取代部分与 E1197 链条的羧基部分形成氢键, 氨基嘧啶环的 N1 部分与 M1199 氢键结合。克唑替尼只能与门控位点前裂部分结合, 不能超过门区域到达后裂, 是克唑替尼产生耐药的主要原因。克唑替尼主要的耐药突变位点包括 L1152R、C1156Y、L1196M、S1206Y、G1269A、F1174L、I1171T、G1202R、I1151T 等^[12]。Qiao 等^[13]观察到, L1196M 的门控位点突变导致蛋白激

酶活性增加,而门控位点的改变很有可能是甲硫氨酸取代亮氨酸,并使平衡倾向于活跃的 ALK。塞瑞替尼化学结构类似于克唑替尼复合物,其嘧啶环的 N3 部分和 2-氨基嘧啶的取代部分分别与 M1199 形成氢键,5-吡啶部分与 L1122、A1148 和 H1124 在后口袋部分进行疏水接触^[14]。塞瑞替尼仅与 ALK 前裂结合而不延伸到后裂。因此,塞瑞替尼可以克服克唑替尼常见的 L1196M 突变,同时有其他靶点抑制性包括 C1156Y、L1196M、G1269A、S1206Y、H1171T 等^[15],但对 G1202R 和 F1174C 突变无效^[16]。阿来替尼是 9-乙基-6,6-二甲基-11-氧代苯并吡唑化合物。11 氧代部分与 M1199 形成氢键;与 β 1 链的末端 L1122、A1148、V1180、L1196,链内的 L1182 和 L1256 进行疏水结合。这些结合发生在门控位点的前段部分。4-环氧氮环-4-吡啶环贯穿在激酶与溶剂之间,与 α C-E1167 和 β 3-K1150 氢键结合,R-链和 DFG-1270 指向活化部分与激酶活性相关。然而,激酶部分有 α AL 螺旋,说明有部分激酶处于休眠状态^[17]。阿来替尼主要针对 L1196M、C1156Y 和 F1174L 突变。brigatinib 对大多数抗克唑替尼耐药性突变有效,同时可抑制 ROS1。嘧啶环的 N3 部分和苯氨基部分分别与 M1199 形成氢键,与 gly-loop 前段的 L1122,后段的 V1130、A1148,铰链的 L1196/1198、L1256/1257 和激酶域前段的 V1265 形成疏水结合^[18]。5-吡啶部分与 A1148 和 L1256 进行疏水结合,甲氧基与铰链下端的 L1198 结合,而哌嗪-哌啶部分从激酶延伸到溶剂中。由于在嘧啶环与 C4 苯胺间存在分子内的氢键,brigatinib 在药物酶复合物的形成过程中降低熵值,是药物抗耐药突变的优势所在。brigatinib 对于克唑替尼和塞瑞替尼耐药的 C1156Y、F1174C/L、L1152R、I151 有效,对于克唑替尼和阿来替尼耐药的 H1171N 和 V1180L 有效。相比较而言,brigatinib 对于 G1202R 的有效性高于克唑替尼和其他二代 ALK 抑制剂。lorlatinib 是环 2-氨基吡啶衍生物。2-氨基部分与铰链的 E1197 形成氢键,而吡啶环的 N1 取代物与 M1199 形成了氢键^[19],与 gly-loop 前段的 L1122、A1148,铰链内的 L1196/1198、催化回路的末端和 L1256 之间进行疏水结合。吡啶环在 A1148 上部进行疏水结合,吡唑基则与 L1122 上段进行疏水结合。该药物的氟代苯部分与 R1253 和 N1254 形成分子间作用力。与 L1256 的疏水接触带有甲基和氰基

的吡唑环,从激酶域延伸到溶剂中,可以对抗更常见的 L1196M 和 G1269A 突变,以及不太常见的 T1151Ins、L1152R、C1156Y、F1174L 和 S1206Y 突变。对于 G1202R 突变抑制强度高于 brigatinib^[20]。

3.2.2 ALK 抑制剂非依赖性耐药机制 除上述 ALK 依赖性耐药突变以外,潜在旁路激活也可能导致耐药。ALK 的下游信号通路^[1,6]主要包括 PI3K/AKT/mTOR、Ras/MEK/ERK 和 JAK3-STAT3。当信号旁路激活时,信号传导会绕过抑制剂作用的原始靶点激活下游通路,导致 ALK 抑制剂耐药。这类旁路激活引起下游信号通路的再激活称为 ALK 非依赖性耐药突变^[21]。

克唑替尼耐药后可观察到 EGFR 获得性 L858R 突变,导致 ALK 下游信号通路如 MAPK 或 PI3K-AKT 异常激活^[22];神经调节蛋白 1 (NRG1) 上调激活 EGFR 通路,使塞瑞替尼、阿来替尼产生耐药。另有研究^[23]发现塞瑞替尼与阿来替尼用药后出现 TP53 突变、MET 扩增以及 SRC 家族蛋白激酶 (src-family kinase, SRC)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K) 途径激活等。由于旁路激活在临床实践中并不容易观察到,因此还需要进一步的研究来阐明它们的确切作用。

3.2.3 组织学类型转化 上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transformation, EMT) 的可能机制为 EMT 使上皮细胞失去了细胞极性,获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质能力等,是上皮细胞来源的肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。近年来,多项研究结果提示,EMT 与肿瘤干细胞形成、耐药和肿瘤转移关系密切^[24]。EMT 可能通过 ALK 抑制剂诱导产生,Zhou 等^[25]报道 EMT 与酪氨酸激酶抑制剂的耐药相关。在临床中,克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼的耐药标本中均观察到 EMT^[20,24]。然而,其中一项研究表明,在体外,EMT 并不单独驱动对 ALK 抑制剂的耐药性。

4 ALK 抑制剂耐药后靶点改变

Gainor 等^[10]的大规模研究发现,第一代到第三代 ALK 抑制剂用药后耐药靶点改变、突变比例各有不同。第一代克唑替尼耐药后,ALK 依赖性耐药突变占比 30%,且以 L1196M 和 G1269A 为主要的耐

药突变占依赖性耐药突变的 90%; 第二代塞瑞替尼、阿来替尼与 brigatinib, 依赖性耐药突变占比平均 60% ~ 70%, 且以 G1202R 为主要耐药突变占比分别为 21%、29%、43%, 包括突变组合和少见突变。少见难以覆盖的 G1202R 突变以及复合突变的出现, 预示着第二代 ALK 抑制剂耐药后的治疗可能更加复杂。

第三代 lorlatinib 可以覆盖多数 ALK 抑制剂耐药的 G1202R 突变且对 D1203N 联合 E1210K 和 D1203N 联合 F1174C 等突变组合有效。在 Shaw 等^[26]的研究中, C1156Y 阳性的 NSCLC 患者应用克唑替尼耐药后, 换用 lorlatinib 再次疾病进展后除 C1166Y 突变外, 还有新的 L1198F 突变。L1198F 突变会增强克唑替尼与 ALK 的结合, 使克唑替尼再次有效。因此, lorlatinib 耐药后可能使 NSCLC 对克唑替尼重新敏感。

5 ALK 抑制剂的脑转移治疗地位

血-脑屏障的外排机制即在“药泵”作用下将作用底物由脑组织通过血-脑屏障排到血液系统, 主要作用是阻止有害物质进入脑组织。充当“药泵”功能的是 ABC 转运体 (ATP-binding cassette transporter, ABC) 家族, 包括 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)。塞瑞替尼具有亲水性, 进入脑组织量较少; 阿来替尼、brigatinib 具有亲脂性, 进入脑组织量较多。克唑替尼是 P-gp 底物, 塞瑞替尼、brigatinib 和 lorlatinib 是 P-gp 和 BCRP 的共同底物, 仅有阿来替尼不是药泵底物。因此在药泵作用下, 克唑替尼与塞瑞替尼在脑脊液中无法达到有效血药浓度; 阿来替尼为亲脂性药物, 进入脑组织量多且不是药泵的底物, 对 NSCLC 脑转移控制效果好。

6 治疗方案选择

第二代 ALK 抑制剂可覆盖多数克唑替尼耐药靶点, 但第二代 ALK 抑制剂结构不同靶点敏感性也有差异。使用第二代 ALK 抑制剂耐药患者中, 二次突变比例高而且难治耐药性突变点增加, 并且出现复合突变。Lorlatinib 对于既往使用 ALK 抑制剂耐药的患者仍然可以取得好的结果, 还可能出现 lorlatinib 耐药后靶点改变对第一代 ALK 抑制剂敏感等

情况。基于此, 针对 ALK 阳性 NSCLC, 策略之一是根据靶点敏感性和耐药性选择一至三代 ALK 抑制剂^[27]。目前为止, 最适宜的 ALK 抑制剂选择策略并没有明确和统一规定, 临床前数据、药物耐受性和进展类型都可能影响这一选择, 构建合理的序贯治疗策略是未来关注的重点^[28]。

对于应用 ALK 抑制剂耐药的患者, 还可考虑多药联合治疗模式^[29]。近期研究表明, EGFR 的激活至少有 3 种机制可以促进肺癌靶向致癌基因的耐药性, 其中包括 ALK。因此从理论上讲, ALK 抑制剂与 EGFR 抑制剂的联合应用可以有效对抗耐药。目前仅有 2 个 I 期临床研究是 ALK 抑制剂与 EGFR 抑制剂联合的方案, 但其中不包括 ALK 阳性患者, 且联合应用毒性是主要考虑的问题。HSP90 抑制剂可以克服 ALK 抑制剂多种形式的耐药性而降解 ALK 融合蛋白^[30], ALK 抑制剂与 HSP90 抑制剂联合应用和单独应用相比, 体外和体内抗肿瘤效果均有改善, 但其联合毒性也是主要考虑的问题。

综上所述, ALK 抑制剂可延长患者无进展生存期, 提高患者总体生活质量。然而, 耐药作为主要的限制因素使 ALK 阳性 NSCLC 患者的预后仍不理想。未来的研究也在联合治疗和其他治疗形式的开发上有所探索与进展。因此, 根据靶点敏感性使用一至三代 ALK 抑制剂是目前的一种策略, 而结合 ALK 抑制剂和其他抑制剂是另一种选择, 但可能存在潜在的毒性加重或新毒性产生等问题, 仍需不断探索。

【参考文献】

- [1] 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 (52): 2-15.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines): non-small cell lung cancer [EB/OL]. (2019-04-29) [2019-05-18]. <http://guide.medlive.cn/guideline/17986>.
- [3] 马迪, 李峻岭. 新型 ALK 抑制剂在晚期非小细胞肺癌治疗中的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2017, 15 (10): 1113-1123.
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines): non-small cell lung cancer [EB/OL]. (2017-01-18) [2019-05-18]. <http://guide.medlive.cn/guideline/12614>.
- [5] Soda M, Choi Y L, Enomoto M, et al. Identification of the trans-

- forming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 561-566.
- [6] Ryohei Katayama. Drug resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged lung cancer [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3): 572-580.
- [7] 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.
- [8] Katayama R, Shaw A T, Khan T M, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(120): 120-127.
- [9] Bedi S, Khan S A, AbuKhader M M, et al. A comprehensive review on brigatinib: a wonder drug for targeted cancer therapy in non-small cell lung cancer [J]. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2018, 26(6): 755-763.
- [10] Gainor J F, 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.
- [11] Saber A, Hiltermann T J N, Kok K, et al. Resistance mechanisms after tyrosine kinase inhibitors afatinib and crizotinib in non-small cell lung cancer, a review of the literature [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 100(7): 107-116.
- [12] de la Bellacasa R P, Karachaliou N, Estrada-Tejedor R, et al. ALK and ROS1 as a joint target for the treatment of lung cancer: a review [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2013, 2(2): 72-86.
- [13] Qiao H, Lovly C M. Cracking the code of resistance across multiple lines of ALK inhibitor therapy in lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(10): 1084-1086.
- [14] Roskoski Jr R. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers [J]. *Pharmacological Res*, 2017, 117(2017): 343-356.
- [15] Lee C C, Jia Y, Li N, et al. Crystal structure of the ALK (anaplastic lymphoma kinase) catalytic domain [J]. *Biochemical Journal*, 2010, 430(3): 425-437.
- [16] Fontana D, Ceccon M, Gambacorti-Passerini C, et al. Activity of second-generation ALK inhibitors against crizotinib-resistant mutants in an NPM-ALK model compared to EML4-ALK [J]. *Cancer medicine*, 2015, 4(7): 953-965.
- [17] van Linden O P J, Kooistra A J, Leurs R, et al. KLIFS: a knowledge-based structural database to navigate kinase-ligand interaction space [J]. *J Med Chem*, 2013, 57(2): 249-277.
- [18] 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.
- [19] Zou H Y, Friboulet L, Kodack D P, 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.
- [20] 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.
- [21] Kim H R, Kim W S, Choi Y J, et al. Epithelial-mesenchymal transition leads to crizotinib resistance in H2228 lung cancer cells with EML4-ALK translocation [J]. *Mol Oncol*, 2013, 7(6): 1093-1102.
- [22] Camidge D R, Pao W, Sequist L V. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(8): 104-109.
- [23] Dong X, Fernandez-Salas E, Li E, Wang S. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer [J]. *Neoplasia*, 2016, 18(3): 162-171.
- [24] Gower A, Hsu W H, Hsu S T, et al. EMT is associated with, but does not drive resistance to ALK inhibitors among EML4-ALK non-small cell lung cancer [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(4): 601-609.
- [25] Zhou J, Wang J, Zeng Y, et al. Implication of epithelial-mesenchymal transition in IGF1R-induced resistance to EGFR-TKIs in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44332-44345.
- [26] Shaw A T, Friboulet L, Leshchiner I, et al. Resensitization to Crizotinib by the ALK resistance mutation L1198F [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 54-61.
- [27] Gainor J F, Tan D S, De Pas T, et al. Progression-free and overall survival in ALK-positive NSCLC patients treated with sequential Crizotinib and Ceritinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(12): 2745-2752.
- [28] Spagnuolo A, Maione P, Gridelli C. Evolution in the treatment landscape of non-small cell lung cancer with ALK gene alterations: from the first-to third-generation of ALK inhibitors [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018, 23(3): 231-241.
- [29] Katayama R, Lovly C M, Shaw A T. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2227-2235.
- [30] Sang J, Acquaviva J, Lovly C M, et al. Targeted inhibition of the molecular chaperone Hsp90 overcomes ALK inhibitor resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(4): 430-443.

(本文编辑:郭美晨)