

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0319

• 综述 •

# 克唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌研究进展

张瑜, 彭枫

**Research Advances of Crizotinib in Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer**

ZHANG Yu, PENG Feng

*Department of Thoracic Oncology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China**Corresponding Author: PENG Feng, E-mail: pfwork@126.com*

**Abstract:** In the medical context of precision medicine, the treatment of non-small cell lung cancer(NSCLC) is gradually individualized with the advent of a large number of molecular targeted drugs. The discovery of EML4-ALK fusion gene and Crizotinib which is an oral multi-target (ALK/c-MET/ROS1) tyrosine kinase inhibitor has opened another door for targeted therapy on advanced NSCLC. A number of studies have demonstrated that Crizotinib as the first-line, second-line or multi-line treatment for the gene-related NSCLC including ALK or ROS1 positive NSCLC is safe and effective. However, acquired resistance to Crizotinib will develop after treatment for 10-12 months; the mechanisms of resistance are complex and diverse, so, overcoming the problem of resistance is a huge challenge now. In this paper, we summarize the therapeutic targets, efficacy, mechanisms of resistance and treatments after resistance to crizotinib in NSCLC; the aim is to provide some clinical guidance for the choice of molecular-targeted drug and treatments after drug resistance.

**Key words:** Crizotinib; NSCLC; ALK/ROS1/c-MET; Resistance mechanisms; Treatments after resistance

**摘要:** 在精准医疗的医学背景下, 随着大量分子靶向药物的出现, 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的治疗逐步走向个体化。EML4-ALK融合基因和口服多靶点(ALK/c-MET/ROS1等)抑制剂克唑替尼(Crizotinib)的发现, 为晚期NSCLC的靶向治疗推开了另一扇大门。多项研究显示, 克唑替尼一线、二线或多线治疗ALK或ROS1等基因阳性的NSCLC疗效显著、安全。然而, 大多数患者在治疗10~12月后会对克唑替尼产生获得性耐药, 耐药机制复杂多样, 克服耐药问题是目前面临的巨大挑战。本文通过总结克唑替尼在NSCLC患者中的治疗靶点、疗效、耐药发生机制及耐药后治疗研究进展, 旨在为克唑替尼的临床用药及耐药后治疗提供一定的临床指导。

**关键词:** 克唑替尼; NSCLC; ALK/ROS1/c-MET; 耐药机制; 耐药后治疗

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A

## 0 引言

微创便捷的液体活检技术和高敏感度、高通量、高度自动化的下一代测序(NGS)技术的发展和推广应用, 实现了外周血及微小肿瘤活检标本的基因检测, 从而推动了寻找NSCLC的驱动基因及靶向治疗的进展。2007年EML4-ALK融合基因首次在NSCLC患者中被发现, 继表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)之后为晚期NSCLC的靶向治疗推开了另一扇大门。克唑替尼是一种口服多靶点小分子ATP模拟化合物。多

项研究显示其一线、二线及多线治疗ALK或ROS1等基因阳性的NSCLC疗效显著、安全, 总的耐受性良好, 已被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于EML4-ALK、ROS1融合基因阳性的晚期NSCLC患者的治疗。随着克唑替尼在临床的推广应用, 我们发现患者通常在用药约10~12月时发生获得性耐药, 且耐药机制复杂多样, 是目前面临的巨大挑战。本文就克唑替尼在NSCLC患者中的治疗靶点、疗效、耐药发生机制及耐药后治疗研究进展作一综述。

## 1 克唑替尼的靶点之一: ALK基因重排

约2%~7%的NSCLC患者存在ALK基因重排<sup>[1]</sup>, 国内NSCLC患者ALK阳性率约为3.3%~6.1%<sup>[2]</sup>, 其中EML4-ALK融合基因最为常

收稿日期: 2017-04-19; 修回日期: 2017-08-10

作者单位: 610041 成都, 四川大学华西医院胸部肿瘤科

通信作者: 彭枫, E-mail: pfwork@126.com

作者简介: 张瑜(1991-), 女, 硕士在读, 主要从事肺癌的化疗、靶向治疗及免疫治疗

见。克唑替尼的主要机制为抑制ALK激酶与ATP的结合及结合之后的自身磷酸化，从而减弱ALK激酶活性以发挥作用。

### 1.1 克唑替尼的疗效

克唑替尼首次人体临床试验PROFILE1001<sup>[3]</sup>纳入既往未曾接受或已接受过治疗的149例ALK阳性Ⅲ/Ⅳ期NSCLC患者，给予克唑替尼（250 mg，口服，2次/天）治疗，客观缓解率（objective response rate, ORR）为60.8%，中位无进展生存期（median progression-free survival, mPFS）为9.7月。PROFILE1005<sup>[4]</sup>单臂研究纳入既往曾接受过治疗的261例ALK阳性NSCLC患者，服用克唑替尼治疗，ORR为59.8%，mPFS为8.1月，其中209例中国患者，ORR为47%，mPFS为6.9月，不良反应可耐受。以上Ⅰ期和Ⅱ期临床试验成为了克唑替尼被FDA和CFDA批准用于ALK阳性晚期NSCLC的基础，克唑替尼从研发到获批仅用4年时间，这同时也证明了分子标志物检测在肿瘤药物研发和肿瘤研究中的重要作用。

PROFILE1007<sup>[5]</sup>是一项比较克唑替尼与标准二线化疗（培美曲塞或多西他赛）治疗曾接受过一线含铂化疗后进展的ALK阳性NSCLC患者疗效的随机对照Ⅲ期临床试验，结果表明克唑替尼疗效明显优于标准二线化疗，不仅能够延长二线治疗的无进展生存期（mPFS分别为7.7月 vs. 3月， $P<0.001$ ），还能改善治疗反应率（ORR分别为65% vs. 20%， $P<0.001$ ）。国内田玉梅等<sup>[6]</sup>报道的纵膈及左肺恶性肿瘤伴食管癌待排1例ALK阳性的患者在服用克唑替尼后，达到部分缓解，效果显著，患者耐受良好。

随后，克唑替尼从二线治疗延伸到一线治疗，临床研究结果显示疗效更优。PROFILE 1014<sup>[7]</sup>是一项克唑替尼与标准一线化疗（培美曲塞联合顺铂或卡铂）治疗未曾接受过治疗的ALK阳性晚期非鳞状NSCLC患者疗效对比研究，克唑替

尼组mPFS明显优于化疗组，分别为10.9月 vs. 7.0月，ORR为74% vs. 45%（ $P<0.001$ ），亚组分析显示克唑替尼作为一线治疗在亚裔人群中更具优势（mPFS分别为13.6月 vs. 7.0月， $P<0.001$ ），对脑转移的控制明显优于化疗，与化疗相比颅内疾病进展风险降低55%。来自东亚人群的研究PROFILE 1029<sup>[8]</sup>验证了PROFILE 1014的结果，证实克唑替尼作为一线治疗相较于化疗可显著延长无进展生存期，且脑转移患者更能从中获益。

因此克唑替尼不论作为一线还是二线药物治疗晚期NSCLC均优于标准化疗，基线有脑转移的ALK阳性患者能从中获益更大，建议ALK阳性伴脑转移的晚期NSCLC患者一线或二线首选克唑替尼靶向治疗。

### 1.2 克唑替尼获得性耐药机制

大多数患者通常在克唑替尼治疗10~12月后产生获得性耐药，耐药机制复杂多样<sup>[9]</sup>：（1）ALK主导的耐药机制，包括ALK激酶区域二次突变和（或）ALK基因拷贝数扩增。ALK激酶区域二次突变（占31%）<sup>[10]</sup>包括L1196M、L1152R、G1202R、G1269A、I1151Tins、S1206Y和C1156Y突变等，数量上占优势的是L1196M，这些突变可致克唑替尼结合障碍；（2）ALK非主导耐药机制，又称驱动基因转换，包括合并或继发其他基因突变和旁路激活，最为常见的是c-KIT扩增、EGFR突变或磷酸化、KRAS突变等。

### 1.3 克唑替尼耐药后的治疗

1.3.1 第二代、三代ALK抑制剂 第二、三代ALK抑制剂对存在ALK融合基因阳性的肿瘤细胞具有活性的同时，也对多种存在ALK激酶区突变的肿瘤细胞具有活性，见表1<sup>[9]</sup>。药物包括：Ceritinib、Alectinib、Brigatinib和Lorlatinib等。

体外研究<sup>[11]</sup>表明：Ceritinib能有效对抗ALK激酶区的L1196M、G1269A、I1171T和S1206Y突变，从而克服克唑替尼引起的耐药。由于其在

表1 第二、三代ALK抑制剂及其对克唑替尼耐药突变类型的有效性<sup>[9]</sup>

Table1 Second- and third-generation ALK inhibitors and their effectiveness against crizotinib-resistant mutations<sup>[9]</sup>

Drugs	Targeting	Not targeting
Ceritinib	L1196M, G1269A, S1206Y, F1174L, V1180L	C1156Y, G1202R, F1174C, L1152R, I1151Tins, G1123S
Alectinib	L1196M, C1156Y, G1269A, S1206Y, L1152R, F1174L, I1151Tins	G1202R, V1180L, I1171T, I1171S
Brigatinib	L1196M, C1156Y, G1202R, S1206Y, I1151Tins, D1203N, F1174C	-
Lorlatinib	L1196M, G1202R, G1269A	-
Entrectinib	L1196M, C1156Y	-
ASP3026	L1196M, F1174L	-
TSR-011	L1196M	-
X-396	L1196M, C1156Y	-

Notes: -: not available

期研究中的突出疗效,于2014年4月被美国FDA批准用于出现耐药的晚期ALK阳性NSCLC的治疗。Ceritinib治疗克唑替尼耐药后的ALK阳性NSCLC的ASCEND-1<sup>[12]</sup>和ASCEND-2<sup>[13]</sup>研究结果显示ORR分别为56%和38.6%, mPFS分别为6.9月和7.2月,但是不可忽视的问题是Ceritinib有较高概率的3~4级不良反应,最常见的是腹泻、恶心呕吐及转氨酶升高,因此临床用药中需重视。

Alectinib能有效对抗大多数的ALK激酶区突变尤其是占数量优势的L1196M突变,是一种强效的选择性ALK抑制剂。Alectinib治疗克唑替尼耐药的NSCLC全球大型II期临床试验(NP28673)结果显示ORR和mPFS分别为49.2%和8.9月,其中存在在中枢神经系统转移的患者疗效显著,ORR为57%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为83%<sup>[14]</sup>。来自北美的临床研究(NP28761)结果显示ORR和mPFS分别为47.8%和8.1月<sup>[15]</sup>。于2015年11月被FDA批准其用于出现耐药的晚期ALK阳性NSCLC的治疗。

Brigatinib是一种新型的多重抑制剂,可强效抑制ALK、ROS1、FLT3、EGFR和EGFR T790M突变等,是ALK二代抑制剂中唯一能对抗耐药突变G1202R的药物<sup>[16]</sup>。一项探索Brigatinib治疗克唑替尼耐药ALK阳性患者疗效和安全性的、单臂开放性I/II期试验,显示mPFS为13.2月,未接受全脑放疗的脑转移患者脑转移保持控制的中位时间长达22.3月,提示临床中伴脑转移的患者Brigatinib是不错的选择<sup>[17]</sup>。

Lorlatinib是第三代强有力的ATP竞争性小分子ALK和ROS1抑制剂,通过有效对抗ALK激酶区的L1196M、G1202R和G1269A突变来克服克唑替尼引起的耐药。2016年ASCO报道正在进行的Lorlatinib I/II期临床试验早期数据显示:54例ALK或ROS1融合基因阳性的晚期NSCLC患者接受10 mg到200 mg不等量Lorlatinib治疗,ORR为50%, mPFS为11.4月,显示出较好的抗肿瘤活性。

以上第二、三代ALK抑制剂为克唑替尼耐药后良好的选择。对于只在中枢神经系统出现进展的患者,可选择单纯局部治疗(全脑放疗或伽玛刀治疗)或与ALK抑制剂联合治疗。

### 1.3.2 其他耐药后治疗方法

(1) 联合其他TKI: 在基于亚裔ALK阳性NSCLC患者的研究<sup>[18]</sup>中发现,18.6% ALK阳性患者合并EGFR突变,3.9%的EGFR突变患者合并ALK融合,但尚缺乏相关的大型临床数据的支

持;(2) 培美曲塞为基础的化疗: PROFILE1007中培美曲塞作为二线治疗与多西他赛相比,在ORR(29% vs. 7%)和PFS(4.2月 vs. 2.6月)方面有优势,可以作为克唑替尼耐药后治疗的选择。

## 2 克唑替尼的靶点二: ROS1融合基因

虽然ROS1融合基因在NSCLC中的检出率低(仅约1%~2%),但在EGFR野生型和不含有ALK易位的肺腺癌患者中,检出率可高达11%。存在ROS1重排的NSCLC患者的临床特征与ALK重排阳性NSCLC患者类似,其优势人群多倾向于不吸烟的年轻肺腺癌女性患者<sup>[19]</sup>。克唑替尼的主要机制是阻滞肺癌中ROS1蛋白的活性,从而防止肺癌组织的生长和扩散。

### 2.1 克唑替尼的疗效

克唑替尼治疗ROS1重排阳性晚期NSCLC患者的I期临床研究<sup>[18]</sup>显示,ORR为72%, mPFS为17.6月,后续数据更新,ORR为70%, mPFS长达19.3月<sup>[20]</sup>。Bergethon等<sup>[19]</sup>报道ROS1重排NSCLC 18例,克唑替尼治疗有效率57%,8周DCR79%。来自欧洲ROS1重排检测中心的回顾性研究(EU-ROS1)<sup>[21]</sup>纳入32例ROS1阳性IV期肺腺癌患者,给予克唑替尼治疗后,ORR和mPFS分别为80%和9.1月。国内的一项研究<sup>[22]</sup>从2309例NSCLC患者中检出51例(2.2%)ROS1重排阳性患者,其中15例给予克唑替尼治疗,ORR为80%,PFS为294天,明显优于以培美曲塞为基础化疗的疗效(ORR为40.8%,PFS为179天)。

以上国内外数据显示尽管ROS1重排在NSCLC中检出率低,却是克唑替尼治疗的有效靶点,临床工作中应推荐晚期NSCLC患者行常规ROS1分子筛选,以争取更多的治疗机会。

### 2.2 克唑替尼耐药机制

耐药发生机制包括:(1) ROS1继发耐药突变,如G2032R和L2155S等<sup>[23]</sup>、拷贝数增加、上皮-间质转化和向小细胞肺癌组织学的转化等<sup>[24]</sup>;(2) 通过功能获得性体细胞突变引起的KIT激活是一种新型耐药机制<sup>[25]</sup>;(3) EGFR通路的激活可能是ALK和ROS1耐药的一个共同的机制。

### 2.3 克唑替尼获得性耐药后的治疗

(1) Davies等<sup>[24]</sup>观察到耐药细胞系中存在从ROS1到EGFR生长和存活通路的转换,耐药的细胞变得对EGFR抑制剂敏感,因此联合EGFR抑制剂有可能延迟这一耐药的发生;(2) 伴有KIT激活的耐药患者可选择使用KIT抑制剂;(3) 有



研究证明克唑替尼治疗后产生的耐药突变仍然对ROS1/c-MET/VEGFR2抑制剂Foretinib敏感<sup>[26]</sup>；另有研究显示c-MET/RET/VEGFR抑制剂Cabozantinib能克服G2032R等耐药突变<sup>[27]</sup>。

### 3 克唑替尼的靶点三: c-MET

c-MET 14外显子突变、基因扩增和蛋白过表达等可导致HGF/c-MET信号通路的异常激活，从而在NSCLC的发生发展中发挥重要作用。c-MET 14外显子突变在NSCLC中的发生率约为5%<sup>[28]</sup>，存在该突变的患者多为不吸烟的老年女性<sup>[29]</sup>。c-MET基因扩增见于不足7%的NSCLC患者，其在EGFR抑制剂获得性耐药的肺癌患者中发生率约为5%~20%。有体外研究发现克唑替尼能抑制细胞MET蛋白的磷酸化，同时抑制依赖MET的细胞增殖、迁移和侵袭。

#### 3.1 克唑替尼的疗效

I期临床试验(NCT00585195)<sup>[30]</sup>评价了克唑替尼治疗c-MET扩增晚期NSCLC的疗效和安全性：受试者依据c-MET扩增程度(FISH法)分为低、中和高3组，结果显示有效率分别为0%、17%、67%，不良反应可耐受。2015ASCO报道了克唑替尼治疗c-MET过表达的晚期NSCLC患者24例，ORR为46%，显示了较好的抗肿瘤活性<sup>[31]</sup>。2016ASCO报道了克唑替尼治疗c-MET14外显子突变进展期NSCLC患者的疗效和安全性(PROFILE1001)，可评价疗效的患者有18例，ORR为44%<sup>[32]</sup>。以上研究证明，克唑替尼是伴c-MET扩增、14外显子突变及过表达的NSCLC患者治疗的良好选择，但目前样本量少，还需进一步探索。

#### 3.2 克唑替尼耐药机制及耐药后治疗

克唑替尼的耐药机制主要为MET酪氨酸激酶结构域中的点突变，如Y1230C<sup>[33]</sup>、Y1230H、D1228N/H<sup>[34]</sup>和TGF- $\alpha$ 的过表达等，导致替代性EGFR途径的激活，因此考虑将MET抑制剂与EGFR抑制剂联合作为耐药后的选择<sup>[35]</sup>。目前针对MET突变导致耐药的治疗策略<sup>[36]</sup>还包括更换MET抑制剂(可由I型更换为II型)；联合MET靶点抗体、HGF抗体、抗体药物偶联物或联合免疫治疗等。

综上所述，克唑替尼的出现以及在临床中的广泛应用，为晚期NSCLC患者的治疗带来了新的希望，已被FDA批准用于EML4-ALK、ROS1融合基因阳性的晚期NSCLC患者的治疗，其在MET阳性晚期NSCLC患者治疗中初显成效，很可能成为第一个被FDA批准的MET抑制剂，但目前样本

量少，需继续探索，相信会有更多的ALK/ROS1/MET抑制剂进入一线晚期NSCLC治疗的舞台。临床决策将取决于整体生存期、不良反应及药物性价比等。获得性耐药是当下面临的巨大挑战，复杂的耐药机制使得耐药后的治疗手段非常有限，因此需继续探索解决耐药问题的方法。下一步或许可以充分运用液体活检的优势动态监测患者基因状态，以快速明确耐药机制，解决耐药问题，相信在不久的将来这一难题能被很好解决。

#### 参考文献：

- [1] Casaluze F, Sgambato A, Maione P, *et al.* ALK inhibitors: a new targeted therapy in the treatment of advanced NSCLC[J]. *Target Oncol*, 2013, 8(1): 55-67.
- [2] 刘标, 时姗姗, 王璇, 等. 2011年肺癌新分类在评估组织学类型与分子学改变相关性中的意义[J]. *中华病理学杂志*, 2012, 41(8): 505-10. [Liu B, Shi SS, Wang X, *et al.* Relevance of molecular alterations in histopathologic subtyping of lung adenocarcinoma based on 2011 International Multidisciplinary Lung Adenocarcinoma Classification[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2012, 41(8): 505-10.]
- [3] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, *et al.* Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(10): 1011-9.
- [4] Crino 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. ASCO meeting abstracts (2011) [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15 suppl): 7514.
- [5] 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): 2385-94.
- [6] 田玉梅, 黄媚娟, 朱江, 等. 纵膈及左肺恶性肿瘤伴食管癌待排1例报道[J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44(4): 308-10. [Tian YM, Huang MJ, Zhu J, *et al.* Mediastinal and left lung malignancy coupling with suspicion for esophagus cancer: a case report[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2017, 44(4): 308-10.]
- [7] 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): 2167-77.
- [8] Lu S, Mok T, Lu Y, *et al.* Phase 3 study of first-line crizotinib vs. pemetrexed-cisplatin/carboplatin in East Asian patients with ALK plus advanced non-small cell lung cancer(NSCLC). ASCO meeting abstracts(2016)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15): suppl.
- [9] Drizou M, Kotteas EA, Syrigos N. Treating patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: mechanisms of resistance and strategies to overcome it[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(6): 658-66.
- [10] 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): 1472-82.

- [11] 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): 662-73.
- [12] Kim DW, Mehra R, Tan DS, *et al.* Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 452-63.
- [13] Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, *et al.* Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity With Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(24): 2866-73.
- [14] 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): 661-8.
- [15] 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): 234-42.
- [16] 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): 5527-38.
- [17] 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): 1683-96.
- [18] Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 1963-71.
- [19] Bergethson K, Shaw AT, Ou SH, *et al.* ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863-70.
- [20] Shaw A, Riley GJ, Bang Y, *et al.* 1206PD-Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001[C]. *Ann of Oncology*, 2016, 27(6): 416-54.
- [21] Mazières J, Zalzman G, Crinò L, *et al.* Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 992-9.
- [22] Zhang L, Jiang T, Zhao C, *et al.* Efficacy of crizotinib and pemetrexed-based chemotherapy in Chinese NSCLC patients with ROS1 rearrangement[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 75145-54.
- [23] Song A, Kim TM, Kim DW, *et al.* Molecular Changes Associated with Acquired Resistance to Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2379-87.
- [24] Davies KD, Mahale S, Astling DP, *et al.* Resistance to ROS1 inhibition mediated by EGFR pathway activation in non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82236.
- [25] Dziadziuszko R, Le AT, Wrona A, *et al.* An Activating KIT Mutation Induces Crizotinib Resistance in ROS1-Positive Lung Cancer[J]. *J Thoracic Oncol*, 2016, 11(8): 1273-81.
- [26] Davare MA, Saborowski A, Eide CA, *et al.* Foretinib is a potent inhibitor of oncogenic ROS1 fusion proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(48): 19519-24.
- [27] Katayama R, Kobayashi Y, Friboulet L, *et al.* Cabozantinib Overcomes Crizotinib Resistance in ROS1 Fusion-Positive Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 166-74.
- [28] Heist RS, Shim HS, Gingipally S, *et al.* MET Exon 14 Skipping in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Oncologist*, 2016, 21(4): 481-6.
- [29] Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, *et al.* MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(7): 721-30.
- [30] Camidge DR, Ou SH, Shapiro G, *et al.* Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO meeting abstracts (2014)[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): 1.
- [31] Li AN, Yang JJ, Zhang XC, *et al.* Crizotinib in advanced non-small-cell lung cancer with de novo c-Met overexpression. ASCO meeting abstracts (2015)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15): 1.
- [32] Drilon AE, Camidge DR, Ou SH, *et al.* Efficacy and safety of crizotinib in patients(pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO meeting abstracts (2016)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 108.
- [33] Ou SI, Young L, Schrock AB, *et al.* Emergence of Preexisting MET Y1230C Mutation as a Resistance Mechanism to Crizotinib in NSCLC with MET Exon 14 Skipping[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(1): 137-40.
- [34] Dong HJ, Li P, Wu CL, *et al.* Response and acquired resistance to crizotinib in Chinese patients with lung adenocarcinomas harboring MET Exon 14 splicing alternations[J]. *Lung Cancer*, 2016, 102: 118-21.
- [35] Gelsomino F, Facchinetti F, Haspinger ER, *et al.* Targeting the MET gene for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(2): 284-99.
- [36] Reungwetwattana T, Liang Y, Zhu V, *et al.* The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable[J]. *Lung Cancer*, 2017, 103: 27-37.

[编辑: 安凤; 校对: 刘红武]