

克里唑替尼治疗 ALK 重排的非小细胞肺癌的研究进展

王文倩, 时圣明, 金玉洁, 田红, 陈常青*

天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193

摘要: 肺癌是严重威胁人类健康的重大疾病, 而非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 则占有所有类型肺癌的 85% 以上。目前, “个性化给药” 是改善晚期 NSCLC 患者治疗效果的一条前景良好的途径。2011 年 8 月, 美国食品和药物管理局 (FDA) 批准了克里唑替尼 (crizotinib), 一种 ALK/MET/ROS1 抑制剂, 用于治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 基因重排的非小细胞肺癌, 同时还批准了一种 ALK 荧光原位杂交法检测试剂盒, 作为伴侣诊断试剂, 用于 ALK 重排的非小细胞肺癌的检测。随后, 克里唑替尼被作为一种 ALK 和 MET 抑制剂开发, 用于治疗由 ALK 和 MET 突变驱动的其他类型的肿瘤。最近已经证实在 ROS1 重排的非小细胞肺癌中克里唑替尼是一种有效的 ROS1 抑制剂, 并且未来可能用于 ROS1 基因重排肿瘤的临床治疗。对克里唑替尼的设计开发、治疗 ALK 重排的 NSCLC 的临床应用、药物不良反应以及相应的疾病诊断检测方法进行了回顾, 以期为 NSCLC 的靶向治疗药物的研究和开发提供参考。

关键词: 克里唑替尼; 非小细胞肺癌; 靶向治疗药物; 间变性淋巴瘤激酶基因重排; ALK 抑制剂

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)01-0642-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.043

Research progress in crizotinib in treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer

WANG Wen-qian, SHI Sheng-ming, JIN Yu-jie, TIAN Hong, CHEN Chang-qing

Center of Drug Informatics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Lung cancer is the major disease seriously threaten human health, in which non-small cell lung cancer (NSCLC) account to more than 85%. At present, “personalized administration” is a promising approach that could improve the treatment outcomes in patients with NSCLC. In August 2011, crizotinib was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged NSCLC as an ALK/MET/ROS1 inhibitor. At the same time, an ALK companion diagnostic fluorescence in situ hybridization assay was approved by FDA as an accompanied reagent for the detection of ALK-rearranged NSCLC. Crizotinib was developed as an ALK and MET inhibitor to treat other tumor types driven by alteration in ALK and MET. Recently, it has been shown that crizotinib is a kind of effective ROS1 inhibitor on ROS1-rearranged NSCLC, and it may be used in the clinical treatment of ROS1-rearranged tumors. This article reviewed the design and development of crizotinib, its clinical application in ALK-rearranged NSCLC, its adverse drug effects, and the diagnose methods for the disease, in order to support the references to the research and development of the targeting drug for the treatment of NSCLC.

Key words: crizotinib; non-small cell lung cancer; targeting drug; anaplastic lymphoma kinase -rearranged; anaplastic lymphoma kinase inhibitor

肺癌的分子靶向治疗时代的开启始于2004年, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中活化表皮生长因子受体 (EGFR) 突变及其与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR TKIs) 临床效应相关的发现^[1-3]。EGFR 的二聚体诱导内在的细胞内蛋

白酪氨酸激酶活性, 导致自身磷酸化并且下游信号促使细胞增殖、血管生成和细胞凋亡。酪氨酸激酶抑制剂 (如吉非替尼和厄罗替尼), 通过靶向作用于 ATP 结合位点并防止其激活内在的酪氨酸激酶, 从而选择性地抑制 EGFR 信号通路^[4]。目前, 临床上已

收稿日期: 2013-7-12

作者简介: 王文倩 (1986—), 药物化学专业。Tel: (022) 23006821 E-mail: 382327789@qq.com

*通信作者 陈常青 E-mail: chencq@tipr.com

将 EGFR TKIs 作为治疗特定基因亚型的晚期 NSCLC 的标准药物之一。然而，并非所有 EGFR 激活突变的 NSCLC 患者对 EGFR TKIs 均疗效显著。在 NSCLC 中新发现了一些驱动 ALK、EML4-ALK、ROS1 发生突变，其中间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 突变的 NSCLC 引起了广泛关注。克里唑替尼 (crizotinib) 作为 FDA 批准的一种新型 ALK/MET/ROS1 选择性抑制剂，在临床上表现出良好的疗效，显著延长患者无进展生存期，减少药物不良反应。本文对克里唑替尼的前期研究和开发、临床试验进展、药物不良反应以及相应的疾病诊断检测方法进行了总结回顾。

1 NSCLC 发病机制中间变性淋巴瘤激酶重排的发现

2007 年，2 个独立研究小组在 NSCLC 中发现了 ALK 重排。Soda 等开发了基于逆转录病毒的 cDNA 表达文库以筛选新的致癌基因^[5-6]。研究发现，一种棘皮动物微管相关蛋白样 4 (EML4) -间变性淋巴瘤激酶 (EML4-ALK) 融合基因转录子，在 3T3 细胞中具有转化活性。将 EML4-ALK 转染的 3T3 细胞植入裸鼠后导致肿瘤迅速生长，而一种 ALK 抑制剂则可抑制 EML4-ALK 转染的 BA/F3 细胞的生长。随后，一组 33 例 NSCLC 的初步调查显示，EML4-ALK 基因重排的发生独立于 EGFR 和 KRAS 基因突变^[5]。为了进一步证实 EML4-ALK 在 NSCLC 发病机制中的作用，Soda 等^[6]建立了一个在肺泡细胞中特异性表达 EML4-ALK 的转基因小鼠模型，EML4-ALK 特异性表达可导致数以百计的肺腺癌结节的出现。这些转基因小鼠中，接受 ALK 抑制剂治疗的与未治疗的小鼠相比，肿瘤负荷降低。静脉注射 EML4-ALK/3T3 细胞使得裸鼠肺部被 EML4-ALK/3T3 细胞大量浸润，并且大部分小鼠在 1 个月内迅速死亡。采用相同的 ALK 抑制剂治疗，可使裸鼠肺内 EML4-ALK/3T3 细胞消失，生存期延长^[6]。研究表明了 EML4-ALK 突变在 NSCLC 中是一个独特的驱动突变，抑制 EML4-ALK 的体内活性能够减少肺癌负荷。

2 ALK 的正常生理作用和 EML4-ALK 激活的信号转导通路

全长的 ALK cDNA 包含 29 个外显子。全长的 ALK 蛋白包含 1 620 个氨基酸，预测其相对分子质量为 1.77×10^5 ^[7]。ALK 在新生小鼠中枢神经系统的发育过程中进行时间和空间的表达，在新生小鼠大脑

中表达水平最高，无论小鼠发育到任何阶段，ALK 在所有非神经组织中均不表达^[7-8]。当它被转运到间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 时被发现，因此命名为 ALK^[9]。ALK 突变是发生在人体 2 号染色体短臂上的 ALK 基因与邻近的基因 (融合伴侣) 发生倒位而形成的融合突变。随后，在 NSCLC 中发现 ALK 重排之前，在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和炎症性肌纤维母细胞瘤 (IMT) 中发现了 ALK 重排和各种重排融合。根据参与重排融合的各种 ALK 融合蛋白，确定了主要的 3 条信号转导通路 (PI3K-AKT, RAS-ERK, JAK-STAT3)^[10-11]。

最近的研究认为 ALK 是一种“相关性受体”，当他处于失活形式 (未与配体结合) 时发生细胞凋亡，而其处于活性形式 (与配体结合或发生恶性肿瘤的异常易位) 时则发挥抗细胞凋亡作用^[12-13]。在天然 ALK 和 EML4-ALK 基因融合参与的信号通路之间的主要区别之一是其在细胞内的位置差异。天然 ALK 位于跨膜区且一般未激活，而 EML4-ALK 位于细胞质中，以组成性活性形式存在。已经证明 EML4-ALK 参与了所有这 3 条包括受体酪氨酸激酶 (RTKs) 的主要信号通路：MAPK/MEK/ERK, PI3K/AKT 和 RAS/STAT3^[14-16]，但对于哪条或哪几条途径是 EML4-ALK 引起非小细胞肺癌的至关重要的发病机制仍然不很明确。研究表明，非小细胞肺癌中的 EML4-ALK 基因融合激活了 ERK 和 STAT3，从而导致 BIM (一种促凋亡蛋白) 水平降低和生存素水平提高，发挥抗凋亡和促进肿瘤生长的协同效应^[17]。

3 克里唑替尼的作用机制

克里唑替尼是一种 ALK 和 Met 酪氨酸激酶竞争性的 ATP 抑制剂，CAS: 877399-52-5，化学名: (R)-3-[1-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl] pyridin-2-amine^[18]，分子式: C₂₁H₂₂Cl₂FN₅O，结构见图 1。

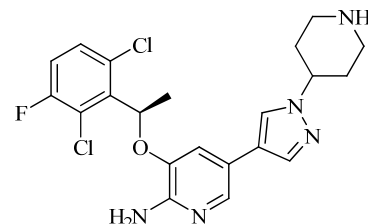


图 1 克里唑替尼的结构
Fig. 1 Structure of crizotinib

克里唑替尼作用于野生型Met和蛋氨酸ATP结合位点突变体(V1092I, H1094R)、P-环突变体(M1250T)、和近膜域突变体(R988C, T1010I),但对活化的环突变体(Y1230C, Y1235D)无作用^[19]。克里唑替尼的MET抑制作用发挥了多方面的细胞学效应:诱导细胞凋亡,减少细胞增殖,并减少血管新生^[20]。作为MET抑制剂合成之后^[21],克里唑替尼作用于120个以上的激酶,通过生化检测和12个基于细胞的磷酸化检测对其进行评价,结果表明它也能够抑制Karpas299和SU-DHL-1 ALCL细胞中NPM-ALK的磷酸化,平均IC₅₀为24 nmol/L^[22]。在NSCLC的治疗中,克里唑替尼抑制ALK激酶与ATP的结合以及二者结合之后的自身磷酸化,从而抑制激酶的激活,降低其活性,起到肿瘤抑制作用。

4 克里唑替尼的临床研究

4.1 克里唑替尼的首次人体 I 期临床研究

克里唑替尼的首次人体临床试验(PROFILE 1001, NCT00585195)为非盲试验。多中心试验启动于2006年,最初进行标准剂量递增的药动学(PK)部分,随后为临床疗效部分。试验通过纳入少量的分子类型丰富的患者以评价克里唑替尼的抗肿瘤活性。最初的PK部分使用标准剂量递增方案,以确定最大耐受剂量(MTD)和II期的建议给药剂量(RP2D)。同时还开展了几项子研究,包括探讨食物对克里唑替尼药动学的影响,以及设置咪达唑仑给药亚组以考察克里唑替尼对CYP3A酶同工酶的抑制效应^[23]。

4.2 克里唑替尼的药动学研究

在I期临床研究的药动学研究中,克里唑替尼首次给药剂量为50 mg,口服,1次/d,最终增加至300 mg,口服,2次/d,而在该剂量下2例患者发生了3级疲劳反应。将克里唑替尼剂量减少到250 mg,口服,2次/d,试验表明该剂量是患者可接受的,也确定该剂量为MTD和RP2D剂量^[24]。年龄、性别、种族或体质量对克里唑替尼的药动学无明显影响^[25]。

在食物对药物影响的研究中,11例患者入组。摄入高脂肪、高热量食物后,单剂量给予250 mg克里唑替尼组的药物浓度比相同剂量空腹给药组低14%。因此克里唑替尼应空腹服用。克里唑替尼单剂量给药后4~6 h达到血药峰浓度^[24,26]。克里唑替尼从100 mg、每日1次到300 mg、b.i.d.呈现出线性PK。克里唑替尼250 mg,口服,b.i.d.重复给药,15 d内达到稳态浓度,半衰期约为43~51 h^[27]。克

里唑替尼250 mg,2次/d(II期推荐剂量)的平均稳态波谷血药水平为274 ng/mL或57 nmol/L 游离型药物,超出了基于临床前小鼠模型的MET(约13 nmol/L)和ALK(约26 nmol/L)抑制作用预测的目标治疗水平^[27]。

4.3 药物之间的相互作用

13例患者入组咪达唑仑的研究亚组。在克里唑替尼250 mg,口服,2次/d,给药前后28 d,评价2 mg咪达唑仑单独给药的PK。咪达唑仑是由CYP3A同工酶代谢,在克里唑替尼给药后28 d咪达唑仑水平提高了3.6倍(CI 90%: 2.7~4.9),这就表明克里唑替尼是一个温和的CYP3A抑制剂^[27]。应避免其与CYP3A强抑制剂或诱导剂合用。

4.4 克里唑替尼治疗ALK重排的NSCLC的临床疗效

2007年,Soda等首次在NSCLC中发现EML4-ALK易位^[5,28]以及克里唑替尼的ALK抑制剂活性^[22]。2007年12月26日,在美国马萨诸塞州总医院的I期剂量递增试验(300 mg, b.i.d)中,第一例EML4-ALK融合基因阳性的NSCLC患者接受了克里唑替尼治疗并且迅速得到临床受益,但由于尽管减少剂量,患者仍出现肝酶升高,因此中止了试验。6个月后,第二例EML4-ALK融合基因阳性的NSCLC患者接受了克里唑替尼治疗,表现为临床受益且病情稳定。根据这两例患者的临床疗效,对I期临床试验方案进行改变,以筛选ALK重排的NSCLC患者。综合多项报道的数据,发现克里唑替尼治疗ALK重排的NSCLC的临床疗效一直很稳定,从2009年到2012年,这4年临床患者的ORR约为60%^[24,29-30],最新估计的PFS稳定在约9.7个月^[30]。在一项回顾性研究中,Shaw等^[31]已经证实同期确诊的ALK-重排的NSCLC患者中,接受克里唑替尼治疗的患者与未接受治疗的患者相比,表现出显著的生存优势。

正在进行的一项多中心、单臂II期研究开展于2009年(PROFILE 1005)^[32],该研究是在I期研究的初始数据基础上进行的,预计入组400例,首次对250例入组患者采用Vysis FISH试剂盒进行ALK重排的中心诊断。Crinò等^[33]报道了这项临床试验的初步结果:76例患者进行了肿瘤治疗效果的评价,109例患者进行了临床结果评价,136例患者进行了药物安全性评估。其ORR为50%,1例完全缓解,67例部分缓解,治疗的中位有效时间为49.1周。接受克里唑替尼治疗后,76例患者中63例

(83%) 肿瘤缩小, 其中 41 例患者肿瘤缩小 $\geq 30\%$ 。就已报道的研究结果而言, EML4-ALK 阳性的 NSCLC 患者接受克里唑替尼治疗后, 能够明显获益。此外, 研究还表明, 最佳的整体疗效可能与诊断样本中经 FISH 检测为 ALK 重排细胞阳性的比例无关^[34]。ORR 也与年龄、性别、以及转移灶既往接受治疗方案数无关。

目前正在进行的两项 III 期临床试验 (PROFILE 1007 和 PROFILE 1014) 则都是以患者的 PFS 作为主要研究终点, 将克里唑替尼和其他的标准化疗药物 (培美曲塞或多西紫杉醇) 或者一线治疗方案 (培美曲塞 + 顺铂或培美曲塞 + 卡铂) 进行比较, 考察其对 EML4-ALK 阳性 NSCLC 患者的临床疗效^[35]。

4.5 克里唑替尼的不良反应

通常克里唑替尼的耐受性良好, 多数的不良反应事件为 1 级或 2 级, 因不良反应事件引起的停药率很低。根据报道, 药物引起的最常见的不良反应为恶心, 腹泻, 呕吐, 便秘, 视觉障碍^[26]。在一、两项研究中报道过发生率超过 20% 的其他事件, 包括血管神经性水肿, 头晕, 乏力和食欲减退^[26]。克里唑替尼引起的视觉障碍特别值得注意, 因为此类不良反应通常与癌症治疗无关; 然而, 尚无患者由于视觉障碍要求中断给药, 减少剂量, 或永久停止治疗。PROFILE 1005 的报告数据显示, 患者的视觉障碍是短暂性的 (大多数持续时间不超过 1 min), 随着治疗进行其发生率较低, 并且不会影响患者的日常生活^[30]。

采用克里唑替尼会引起转氨酶升高, 这种不良反应通常发生在治疗的前 2 个月, 不同程度 ALT 升高的中位发生时间为 40 d。临床试验研究表明, 在接受克里唑替尼治疗的 1 054 例患者中, 5.3% 的患者暂时停药或减少剂量, 由于肝脏不良反应引起的永久停药率为 1.3%。这种转氨酶升高通常是可逆的, 患者能够采用相同剂量或更低的剂量药物恢复治疗。在这些研究中, 少于 1% 的患者出现与药物治疗相关的致命性肝毒性^[36]。说明在大多数情况下药物的肝损伤对肝功能的影响较小。

最近, 美国科罗拉多大学的研究发现^[37], 13 名男性 NSCLC 患者在最初接受克里唑替尼治疗后, 可能由于下丘脑或垂体受到影响, 出现了总睾酮水平的快速下降, 这或许可以解释某些患者出现的疲劳症状。克里唑替尼停药后睾酮随即恢复到正常水平。然而, 在晚期肺癌中出现性腺功能减退的病因

是多方面的, 需要通过进一步研究来描述和解释这一现象。

5 Break-apart FISH 检测

肿瘤的分子靶向治疗关键取决于一种经过验证可用于检测可疑分子改变的测试。雅培分子诊断业务部的荧光原位杂交 (break-apart FISH) 探针试剂盒检测试剂盒要求满足两项标准: 分析性部分和临床应用。目前, break-apart FISH 检测是唯一得到临床验证的 ALK 重排的检测方法, 与克里唑替尼共同获得了 FDA 的批准。但是 break-apart FISH 对操作者经验要求较高, 美国病理学家学会 (CAP) 建议, break-apart FISH 检测应该由两位独立的观察员进行操作, 并由一位有 FISH 检测经验的细胞遗传学家或病理学家确认结果^[30]。

6 结语

克里唑替尼的开发和批准上市预示着肿瘤靶向治疗在未来 10 年将出现惊人的进步。从目前的临床研究看来, 克里唑替尼治疗 EML4-ALK 阳性 NSCLC 患者临床疗效显著、能够延长 PFS、且不良反应少。展望未来, 在治疗 ALK 重排的 NSCLC 时观察到的克里唑替尼的一些复杂的耐药机制将成为一项艰巨的研究任务, 而对 ALK 重排的 NSCLC 的筛查以及更加深入了解非小细胞肺癌的驱动基因也显得尤为重要。克里唑替尼治疗后的病情进展可在不同的临床情况下发生, 如出现新的转移及预先存在的病变恶化。因此, 有必要强调在治疗进展后再活检的重要性^[38-39]。在进入个性化治疗的第二个十年时, 治疗进展时再活检将可能成为实体瘤治疗中一个主要的概念上的更新。克里唑替尼得以快速批准也有赖于一个有效的诊断试剂盒的同时获批, 这也说明药物与伴侣诊断试剂的共同开发能够促使实体瘤染色体易位诊断分析领域的快速发展。作为第一个对间变性淋巴瘤激酶进行靶向治疗的药品, 克里唑替尼在获得 FDA 快速批准的同时, 其原研公司美国辉瑞公司正在进行上市后临床试验, 旨在对其临床疗效做进一步评估。

参考文献

- [1] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.
- [2] Paez J G, Janne P A, Lee J C, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to

- gefitinib therapy [J]. *Science*, 2004, 304: 1497-1500.
- [3] Pao W, Miller V, Zakowski M, *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(36): 13306-13311.
- [4] 孔飞飞, 姜 斌. 克里唑替尼在非小细胞肺癌中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(2): 433-436.
- [5] Soda M, Choi Y L, 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.
- [6] Soda M, Takada S, Takeuchi K, *et al.* A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105(50): 19893-19897.
- [7] Morris S W, Naeve C, Mathew P, *et al.* ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t (2; 5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK) [J]. *Oncogene*, 1997, 14(18): 2175-2188.
- [8] Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, *et al.* Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system [J]. *Oncogene*, 1997, 14(4): 439-449.
- [9] Morris S W, Kirstein M N, Valentine M B, *et al.* Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Science*, 1994, 263(5151): 1281-1284.
- [10] Barreca A, Lasorsa E, Riera L, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase in human cancer [J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, 47(1): R11-R23.
- [11] Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, *et al.* The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(1): 11-23.
- [12] Mehlen P, Bredesen D E. Dependence receptors: from basic research to drug development [J]. *Sci Signal*, 2011, 4(157): mr2.
- [13] Murali J, Benard A, Lourenco F C, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase is a dependence receptor whose proapoptotic functions are activated by caspase cleavage [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(16): 6209-6222.
- [14] Koivunen J P, 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.
- [15] McDermott U, Iafrate A J, Gray N S, *et al.* Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(9): 3389-3395.
- [16] Zhang S, Wang F, Keats J, *et al.* Crizotinib-resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2011, 78(6): 999-1005.
- [17] Takezawa K, Okamoto I, Nishio K, *et al.* Role of ERK-BIM and STAT3-survivin signaling pathways in ALK inhibitor-induced apoptosis in EML4-ALK-positive lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8):2140-2148.
- [18] 朱海波 徐小玉 王 玲. 克里唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(6): 321-324.
- [19] Timofeevski S L, McTigue M A, 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.
- [20] Zou H Y, Li Q, Lee J H, *et al.* An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(9): 4408-4417.
- [21] Cui J J, Tran-Dube M, Shen H, *et al.* Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymalepithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK) [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(18): 6342-6363.
- [22] Christensen J G, Zou H Y, Arango M E, *et al.* Cytoreductive 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(12/1): 3314-3322.
- [23] Cullinane C, Dorow D S, Jackson S, *et al.* Differential (18) F-FDG and 3-deoxy-3-(18) F-fluorothymidine PET responses to pharmacologic inhibition of the c-MET receptor in preclinical tumor models [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(8):1261-1267.
- [24] Kwak E L, Camidge D R, Clark J, *et al.* Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(suppl): 3509.
- [25] Mok T S, Wu Y L, Thongprasert S, *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 947-957.
- [26] Pfizer, Inc. Xalkori prescribing information [OL]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202570s0001b1.
- [27] Tan W, Wilner K D, Bang Y, *et al.* Pharmacokinetics (PK)

- of PF-02341066, a dual ALK/MET inhibitor after multiple oral doses to advanced cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(suppl): 2596.
- [28] 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.
- [29] Kwak E L, Bang Y J, Camidge D R, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1693-1703.
- [30] Ou S H, Bartlett C H, Mino-Kenudson M, *et al.* Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology [J]. *The Oncologist*, 2012, 17(11): 1351-1375.
- [31] Shaw A T, Yeap B Y, Solomon B J, *et al.* Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1004-1012.
- [32] Kim D W, Ahn M J, Shi Y, *et al.* Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 7533.
- [33] Crinò L, Kim D, Riely G J, *et al.* Initial phase II results with Crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 7514.
- [34] Kim D W, Blackhall F, Soria J C, *et al.* A global phase 2 study including efficacy, safety and patient-reported outcomes (PROs) with crizotinib in patients (Pts) with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47: S617.
- [35] Ou S H. Crizotinib: a novel and first-in-class multi-targeted tyrosine kinase inhibitor for the treatment of anaplastic lymphoma kinase rearranged non-small cell lung cancer and beyond [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2011, 5: 471-485.
- [36] Schnell P, Safferman A Z, Bartlett C H, *et al.* Clinical presentation of hepatotoxicity-associated crizotinib in ALK-positive (ALK+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(suppl): 7598.
- [37] Weickhardt A J, Rothman M S, Salian-Mehta S, *et al.* Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer*, 2012. Doi: 10.1002/cncr.27450.
- [38] Doebele R C, Pilling A B, Aisner D L, *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.
- [39] Choi Y L, 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.