



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.12  
文章编号: 2095-1264(2025)01-0090-09

## ALK 阳性非小细胞肺癌靶向治疗耐药机制及治疗进展<sup>★</sup>

董付瑶, 彭文颖<sup>\*</sup>

(云南省肿瘤医院内二科, 云南昆明, 650000)

**摘要:** 间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因融合突变是非小细胞肺癌(NSCLC)的一种独特分子亚型, 占有所有 NSCLC 病例的 3%~7%。尽管 ALK 酪氨酸激酶抑制剂(TKI)如克唑替尼、阿来替尼及洛拉替尼等显著改善了患者的预后, 但耐药问题始终是临床治疗中的主要挑战。ALK-TKIs 原发性耐药涉及罕见 ALK 融合变体、ALK 点突变、合并其他驱动基因突变及肿瘤微环境异常等因素; 继发性耐药则分为 ALK 依赖性耐药和 ALK 非依赖性耐药, 前者主要通过激酶域突变、基因扩增等机制产生, 后者则涉及旁路信号激活、组织学表型转化(如向小细胞肺癌转化)等途径。为应对耐药挑战, 新一代 ALK-TKIs(如四代 TPX-0131、NVL-655 等)及联合治疗策略(如免疫治疗、抗血管生成治疗、化疗等)为患者提供了更多临床治疗选择。未来, 进一步优化药物选择策略、整合耐药突变检测技术及制定个体化联合治疗方案, 将是推动 ALK 阳性 NSCLC 精准治疗进展的关键方向。

**关键词:** 非小细胞肺癌; 间变性淋巴瘤激酶; 靶向治疗; 耐药; 疗效

**中图分类号:** R734.2 **文献标识码:** A

## Mechanisms of resistance to targeted therapy and therapeutic advances in ALK-positive non-small cell lung cancer<sup>★</sup>

DONG Fuyao, PENG Wenying<sup>\*</sup>

(Yunnan Cancer Hospital, Kunming, 650000, Yunnan, China)

**Abstract:** Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene fusion mutation is a unique subtype of non-small cell lung cancer (NSCLC), accounting for 3%–7% of all NSCLC cases. Although ALK tyrosine kinase inhibitors (TKIs) such as crizotinib, alectinib, and lorlatinib have significantly improved the prognosis of patients, acquired resistance remains a major clinical challenge. Primary resistance to ALK-TKIs involves rare ALK fusion variants, ALK point mutations, coexisting driver gene mutations, and abnormal tumor microenvironments. Secondary resistance can be divided into ALK-dependent and ALK-independent resistance. The former is mainly produced by kinase domain mutation, ALK amplification and other mechanisms, while the latter involves bypass signal activation and histological phenotype transformation (such as transformation to small cell lung cancer). To address the challenge of drug resistance, new-generation ALK-TKIs (such as fourth-generation TPX-0131 and NVL-655) and combination therapies (such as immunotherapy, anti-angiogenic therapy, and chemotherapy) have emerged as promising therapeutic options. Future advancements in ALK-positive NSCLC management will rely on optimizing drug selection and sequencing strategies, integrating resistance mutation profiling, and developing personalized combination regimens to achieve precision oncology goals.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer; Anaplastic lymphoma kinase; Targeted therapy; Drug resistance; Efficacy

<sup>★</sup>基金项目: 云南省科技厅 2023 年度昆医联合专项面上项目(202301AY070001-254)。

作者简介: 董付瑶, 女, 硕士研究生, 研究方向为晚期非小细胞肺癌靶向治疗。

<sup>\*</sup>通信作者: 彭文颖, 女, 博士, 主治医师, 研究方向为肺癌精准治疗。

## 0 前言

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因融合是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的一个独特亚型,其突变频率占有 NSCLC 的 3%~7%<sup>[1]</sup>。ALK 基因定位于 2 号染色体,编码一种跨膜受体酪氨酸激酶,属于胰岛素受体超家族成员。该基因在神经系统发育和功能中发挥重要作用,并在小肠、睾丸、前列腺及结肠等组织中表达,但在正常淋巴组织、肺及其他组织中未见表达<sup>[2]</sup>。ALK 基因最初在间变性大细胞淋巴瘤细胞系中被发现,与核磷素 1(nucleophosmin 1, NPM1)基因融合形成 NPM1-ALK 融合蛋白。随后,研究人员在不同恶性肿瘤中发现了 20 多种 ALK 融合变异体。在 NSCLC 中,ALK 基因可与 KIF5B、KLC1、TFG 和 PTPN3 等多种基因发生融合,其中以棘皮动物微管相关蛋白样因子 4(echinoderm micro-

tubule-associated protein-like factor 4, EML4)-ALK 融合变异体最为常见<sup>[3-4]</sup>。截至 2023 年 6 月,国内已获批上市的 ALK 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)共有 7 种,包括一代克唑替尼(crizotinib),二代塞瑞替尼(ceritinib)、阿来替尼(alcetinib)、布格替尼(brigatinib)、恩沙替尼(ensartinib)和伊鲁阿克(iruplinalkib),以及三代洛拉替尼(lorlatinib)(表 1)。ALK-TKIs 的不断更新与发展为 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者提供了新的治疗策略。尽管 ALK-TKIs 在近期疗效上表现出显著优势,但几乎所有接受 ALK-TKIs 治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者最终都会出现耐药。因此,针对 ALK-TKIs 耐药后的治疗策略仍是当前亟待解决的临床问题。本文旨在系统综述 ALK 靶向治疗的耐药机制、ALK 抑制剂的最新研究进展,以及与其他治疗方案联合应用的探索(表 1)。

表 1 ALK-TKIs 对 NSCLC 的疗效及常见不良反应

Tab. 1 Efficacy of ALK-TKIs and common adverse reactions in patients with NSCLC

ALK-TKIs	主要研究	mPFS/月	ORR/%	iORR/%	不良反应
第一代 克唑替尼	PROFILE-1014 <sup>[5]</sup>	10.9	74	18 <sup>[6]</sup>	视力障碍、腹泻、恶心等
第二代 塞瑞替尼	ASCEND-4 <sup>[7]</sup>	16.6	73	73	胃肠道相关症状(腹泻、恶心、呕吐)、转氨酶升高等
阿来替尼	ALEX <sup>[9]</sup>	25.7	83	81	贫血、肌痛、便秘、疲劳、日光敏感、外周水肿等
布格替尼	ALTA-1L <sup>[10]</sup>	24.0	74	78	胃肠道相关症状(腹泻、恶心、呕吐)、血肌酸磷酸激酶升高、高血压等
恩沙替尼	eXalt3 <sup>[12]</sup>	31.3	74	64	皮疹、恶心、呕吐、转氨酶升高等
伊鲁阿克	INSPIRE <sup>[13]</sup>	27.7	93.0	90.9	高血压、转氨酶升高、血肌酸磷酸激酶升高等 <sup>[14]</sup>
第三代 洛拉替尼	CROWN <sup>[15]</sup>	未达到	76	83	高脂血症、中枢神经反应(认知与情绪影响、言语与精神影响)、神经病变、体重增加等

注:mPFS为中位无进展生存期;ORR为客观缓解率;iORR为颅内客观缓解率。mPFS、ORR均由盲态独立评审委员会评估。

Note: mPFS means median progression-free survival; ORR means objective response rate; iORR means intracranial objective response rate. mPFS and ORR are both assessed by the blinded independent review committee (BIRC).

## 1 ALK-TKIs 的耐药机制

### 1.1 原发性耐药

原发性耐药是指患者接受 ALK-TKIs 治疗后未能对靶向治疗产生反应,并在治疗开始后 3 个月内出现疾病进展(progressive disease, PD)。目前研究已揭示的原发性耐药机制主要包括罕见 ALK 融合变异体、ALK 点突变、合并其他驱动基因突变及肿瘤微环境改变等。2017 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上, Kang 等<sup>[16]</sup>报告了一项纳入 172 例 ALK 阳性 NSCLC 患者的研究,其中 19 例患者对克唑替尼产生

了原发性耐药。通过下一代测序(next generation sequencing, NGS)技术分析发现,克唑替尼原发性耐药的潜在机制可能涉及罕见 ALK 融合变异体、BIM 缺失多态性、PTEN/mTOR 信号通路突变、预先存在的 ALK G3709R 突变及 KIT 突变等多种分子异常。

Mengoli 等<sup>[17]</sup>报道了 2 例晚期肺腺癌患者原发性耐药的临床病例。其中 1 例 IV 期肺癌患者同时检测到 ALK 融合和 KRAS 突变,经一线化疗后疾病快速进展,二线克唑替尼治疗同样无效,从诊断至死亡仅 4 个月。另 1 例 III B 期患者也同时存在 ALK 融合与 KRAS 突变,一线化疗失败后接受克唑替尼治疗,疾病仍快速进展,从诊断至死亡仅 7 个月。此

外, Rihawi 等<sup>[18]</sup>利用荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 技术在克唑替尼原发性耐药患者的胸腔积液样本中检测到 MYC 基因扩增。尽管有研究报道携带 HIP1-ALK (H19; A20) 罕见融合变异的患者会对克唑替尼产生原发性耐药, 但仍可从阿来替尼治疗中获益<sup>[19]</sup>。另有研究表明, ALK 点突变 G1202R 和 NTRK 基因突变可能是布格替尼原发性耐药的重要机制<sup>[20]</sup>。此外, 肿瘤微环境的改变也被认为是原发性耐药的可能因素之一。通过

联合贝伐珠单抗改善肿瘤血流和氧供, 可能有助于克服原发性耐药<sup>[21]</sup>。然而, 目前关于 ALK-TKIs 原发性耐药机制的研究尚不完全明确, 未来仍需进一步深入研究。

## 1.2 继发性耐药

继发性耐药是指携带 ALK 融合基因的肿瘤细胞起初对 ALK-TKIs 有反应, 而后对药物产生抵抗, 从而导致疾病复发或进展。继发性耐药机制可分为 ALK 依赖性耐药和 ALK 非依赖性耐药 (图 1)<sup>[22]</sup>。

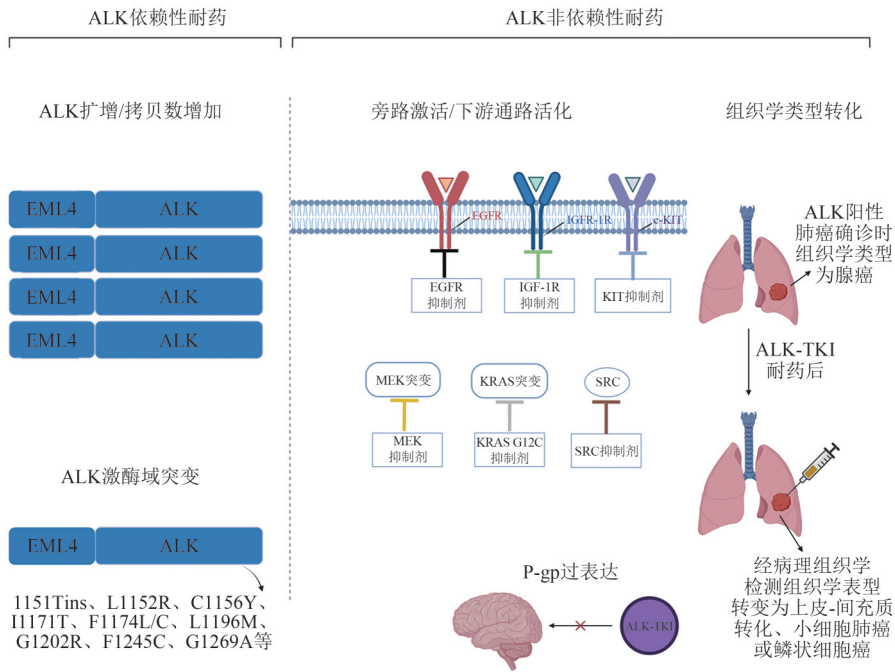


图 1 ALK-TKIs 继发性耐药机制

Fig. 1 Mechanisms of acquired resistance to ALK-TKIs

**1.2.1 ALK 依赖性耐药** ALK 激酶域突变和 ALK 扩增/拷贝数增加是导致 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者对 ALK-TKIs 产生耐药的重要机制。其中, ALK 激酶域突变占 ALK 依赖性耐药的 22%~33%<sup>[23]</sup>。这些突变通过空间位阻或构象变化, 阻碍 ALK-TKIs 与靶点结合, 进而重新激活信号转导通路。在克唑替尼耐药患者中, 20%~30% 存在继发性 ALK 激酶域突变, 常见突变包括 L1196M、G1269A、C1156Y、G1202R、I1171T/N/S、S1206Y、E1210K、G1128A 及 D1230N 等, 其中 L1196M (7%) 和 G1269A (4%) 最为常见。对于二代 ALK-TKIs, 耐药机制主要与 ALK 激酶域突变相关 (50%~70%), 其中 G1202R 是最常见的继发性耐药突变。在接受布格替尼、阿来替尼、塞瑞替尼治疗后耐药的患者中, G1202R 突变率分别为 43%、29%、21%<sup>[25]</sup>。EML4-ALK 变异体是影响继发

性耐药的重要因素。EML4-ALK 变异体 1 (V1) 为 EML4 外显子 1~13 与 ALK 外显子 20 的融合 (E13; A20), 随后发现 V2 (E20; A20) 和 V3 (E6; A20) 变异体。研究显示, V3 变异体发生继发性 ALK 激酶域突变的概率高于 V1、V2 变异体; V3 变异体中常见的突变包括 C1156Y、F1174C/V、G1202R、L1152R/V、G1269A 和 I1171T, 其中 G1202R 突变在 V3 变异体中的发生率高于 V1 变异体, 而 L1196M 突变在 V1 变异体中更为常见<sup>[26-27]</sup>。个案报道显示, 患者在克唑替尼联合阿来替尼治疗期间出现 L1196Q 突变, 耐药后序贯布格替尼治疗, 仍获得了超过 1 年的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)<sup>[28]</sup>。恩沙替尼对特定继发性 ALK 激酶域突变 (如 I1171、F1174、V118L 及 C1156Y 等) 具有抑制作用, 这些突变也是塞瑞替尼或阿来替尼的耐药机制之一。因

此,若耐药时基因检测发现这些位点突变,序贯恩沙替尼可作为替代治疗方案。当患者在恩沙替尼一线治疗后出现 G1269A 突变时,序贯其他二代 ALK-TKIs(如塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼)可延长其生存期<sup>[12]</sup>。洛拉替尼对已知的耐药突变(如 G1202R、I1171N、F1174L 及 I1151Tins 插入突变等)具有良好疗效<sup>[27]</sup>。研究显示,洛拉替尼进展后更易出现双重或多重复合突变,其中 V1185L/L1196M 复合突变对一/二代 ALK-TKIs 敏感<sup>[29]</sup>。此外,洛拉替尼耐药后出现的 L1198F 突变会重新对克唑替尼敏感,而 L1256F 突变则对阿来替尼敏感性更高<sup>[30]</sup>。部分高度耐药的复合突变(如 G1202R/L1196M)对几乎所有 ALK-TKIs 都具有抗性,而在研的四代 ALK-TKIs(如 NVL-655、TPX-0131)对这些复合突变具有活性。NVL-655 对 G1202R、G1202R/G1269A 或 G1202R/L1198F 等突变敏感,而 TPX-0131 对 G1202R/L1198F、L1196M/L1198F、G1202R/C1156F 等复合突变有效。然而,G1202R/G1269A、G1202R/G1269A/L1204V 等复合突变会导致 TPX-0131 耐药<sup>[31]</sup>。此外,ALK 基因拷贝数增加会导致 EML4-ALK 蛋白水平升高,使得细胞内 ALK-TKIs 的浓度不足以完全抑制信号转导,从而引发耐药。研究发现,ALK 基因扩增占 ALK 依赖性耐药的 6%~16%<sup>[32-33]</sup>。

**1.2.2 ALK 非依赖性耐药** ALK 非依赖性耐药机制主要包括旁路激活、组织学表型转变及 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)过表达等。旁路激活是指替代性致癌驱动基因的出现,这些基因能够促进细胞生存和增殖,且其作用独立于 EML4-ALK 融合蛋白。替代性致癌驱动基因的激活可能伴随 ALK 融合蛋白的丢失,常见的替代性驱动基因包括 KIT、EGFR、KRAS、IGF-1R 及 MET 等<sup>[34]</sup>。研究表明,45%的患者在二代 ALK-TKIs 耐药后可检测到旁路激活<sup>[25]</sup>。在一项针对 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者 MET 异常的综合分析中,研究人员对 207 例治疗后组织( $n=101$ )或血浆( $n=106$ )样本进行了 FISH 和/或 NGS 检测。结果显示,在使用二代 ALK-TKIs 后的 52 例活检标本中,12% 检测到 MET 扩增;而在使用洛拉替尼(三代 ALK-TKI)的 23 例活检标本中,22% 检测到 MET 扩增。值得注意的是,在使用克唑替尼(一代 ALK-TKI)后复发的患者中未检测到 MET 扩增。此外,研究还发现,使用二代 ALK-TKIs 一线治疗的患者相比克唑替尼治疗后使用二代 ALK-TKIs

的患者更易发生 MET 扩增( $P=0.019$ ),表明先前是否接受过克唑替尼治疗会影响 MET 扩增的发生率<sup>[35]</sup>。

组织学表型转变包括上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和向小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)或肺鳞状细胞癌转化。EMT 增强了肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,细胞实验及肿瘤活检样本均证实 EMT 可能是 ALK-TKIs 的耐药机制之一<sup>[33]</sup>。个案报道显示,1 例 IVB 期肺癌患者接受克唑替尼和阿来替尼治疗后,组织学类型从腺癌转化为 SCLC(30%)和大细胞内分泌癌(70%)<sup>[36]</sup>。SCLC 转化是 ALK-TKIs 的罕见耐药机制,目前仅见于个案报道。在既往发表的 5 篇病例报道中,对于组织学表型转化的患者,靶向治疗或化疗均无效,多采用对症治疗,且患者病情进展迅速。然而,有研究显示,阿来替尼耐药后,化疗联合免疫治疗方案可能对 ALK 阳性 NSCLC 向 SCLC 转化的患者有一定疗效<sup>[37]</sup>。

P-gp 是一种三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)依赖性转运蛋白,能够利用 ATP 水解产生的能量将多种抗肿瘤药物逆浓度梯度转运出细胞。血脑屏障中的 P-gp 过表达可阻止药物进入颅内,导致药物无法达到有效暴露量,从而降低疗效并产生耐药性。研究表明,约 65% 的克唑替尼耐药为药理学耐药<sup>[25]</sup>。与克唑替尼相比,布格替尼、阿来替尼和洛拉替尼具有良好的血脑屏障穿透能力<sup>[10, 15, 38]</sup>。此外,塞瑞替尼和恩沙替尼也是 P-gp 的底物。研究报道,P-gp 在耐药 NSCLC 患者中过表达,表明耐药可能与血药浓度降低有关<sup>[39-40]</sup>。

## 2 ALK 阳性晚期 NSCLC 治疗进展

### 2.1 ALK-TKIs

**2.1.1 一代 ALK-TKIs** 克唑替尼是一种小分子多靶点 TKI,能够抑制 ALK、c-MET 和 ROS-1 融合蛋白,是第一个获批用于临床的 ALK-TKI<sup>[41]</sup>。PROFILE-1014 研究结果显示,克唑替尼一线治疗 ALK 阳性 NSCLC 患者的疗效显著优于培美曲塞联合铂类的标准化疗方案<sup>[5]</sup>。克唑替尼组中位 PFS 为 10.9 个月(95% CI: 8.3~13.9),而化疗组为 7.0 个月(95% CI: 6.8~8.2);两组 ORR 分别为 74%、45%( $P<0.001$ );中位随访 46 个月后,克唑替尼组中位总生存期(overall survival, OS)未达到,而化疗组为 47.5 个月( $HR=0.760, P=0.097$ )。克唑替尼改变了

ALK 阳性 NSCLC 患者的初始治疗策略,为后续临床试验确立了新的基准。然而,临床实践中先使用克唑替尼再转换至二代 ALK-TKIs 的序贯治疗策略可能会增加难治性复合耐药突变的发生率<sup>[42]</sup>。

**2.1.2 二代 ALK-TKIs** 阿来替尼是一种具有高血脑屏障通透性和高度选择性的 ALK-TKI,广泛用于 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的一线治疗。其不良反应发生率低,有利于患者长期安全用药<sup>[42]</sup>。2022 年 ALESIA 研究更新数据显示,在亚裔人群中,阿来替尼中位 PFS(41.6 个月)显著长于克唑替尼(11.1 个月)( $HR=0.33, 95\% CI: 0.23\sim 0.49$ )。阿来替尼组的 5 年 OS 率(66.4%)显著高于克唑替尼组(56%)( $HR=0.60, 95\% CI: 0.37\sim 0.49$ )<sup>[38]</sup>。Hochmair 等<sup>[43]</sup>报道的病例显示,阿来替尼对塞瑞替尼、布格替尼或洛拉替尼耐药后的患者仍有效,且对脑转移患者可达到部分缓解(partial response, PR)。ALTA-3 研究<sup>[45]</sup>表明,克唑替尼耐药后,阿来替尼是序贯治疗的优选方案。

布格替尼具有独特的二甲基氧化磷(dimethyl phosphorus oxide, DMPO)结构,增强了其与 ALK 蛋白的结合力和药物活性。II 期 ALTA-2 研究显示,阿来替尼耐药后序贯布格替尼的 ORR 为 29.1%(95% CI: 19.8~39.9),中位 PFS 为 3.8 个月(95% CI: 1.9~5.4);而塞瑞替尼耐药后序贯布格替尼的 ORR 仅 11.8%(95% CI: 1.5~36.4)<sup>[46]</sup>。一项真实世界研究证实,布格替尼序贯其他 ALK-TKIs 可取得良好疗效,既往接受克唑替尼、阿来替尼、塞瑞替尼或洛拉替尼治疗的患者,序贯布格替尼后中位治疗终止时间(time to treatment discontinuation, TTD)分别为 10 个月(95% CI: 8.2~13.6)、8.7 个月(95% CI: 7.5~14.9)、10.3 个月(95% CI: 8.1~13.6)和 7.5 个月(95% CI: 4.5~未达到)<sup>[47]</sup>。目前,ATOMICARI-AT-002 研究(NCT0270662)正在评估二代 ALK-TKIs 耐药后序贯布格替尼的疗效。

恩沙替尼是在克唑替尼基础上改造的二代 ALK-TKI,具有更好的血脑屏障穿透能力,是首个获批上市的国产二代 ALK-TKI。全球 eXalt3 研究更新数据显示,恩沙替尼一线治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的中位 PFS 为 41.5 个月(95% CI: 29.4~未达到)<sup>[48]</sup>。在亚裔修正后意向治疗分析(modified intention to treat, mITT)人群中,中国患者占比 93%,表明恩沙替尼是中国 ALK 阳性 NSCLC 患者的优选治疗方案。

塞瑞替尼是一种高效、高选择性的二代 ALK 抑制剂,是最早获批的二代 ALK-TKI。II 期 ASCEND-9 研究首次探讨了阿来替尼耐药后序贯塞瑞替尼的疗效和安全性,结果显示塞瑞替尼对既往接受过二线或多线阿来替尼治疗失败的患者具有可观疗效,ORR 为 25%(95% CI: 8.7~49.1),疾病控制率(disease control rate, DCR)为 70%(95% CI: 45.7~88.1),且安全性可控<sup>[49]</sup>。

伊鲁阿克是国内研发的新型 ALK、ROS1 抑制剂,基于一项 II 期临床研究,于 2023 年获国家药品监督管理局(national medical products administration, NMPA)批准上市。该研究入组了 146 例克唑替尼耐药的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者,中位随访 18.2 个月(95% CI: 16.8~18.8)后,独立评审委员会(independent review committee, IRC)评估的 ORR 为 69.9%(95% CI: 61.7~77.2),DCR 为 96.6%(95% CI: 92.2~98.9),中位 PFS 为 19.8 个月(95% CI: 14.5~未达到);初步数据显示,1 年 OS 率为 85.2%(95% CI: 78.2~90.1),2 年 OS 率为 57.9%(95% CI: 44.2~69.4);在基线脑转移患者中,使用伊鲁阿克治疗的患者颅内缓解率为 63%(95% CI: 53~73)<sup>[14]</sup>。2024 年世界肺癌大会(World Conference on Lung Cancer, WCLC)公布的 III 期 INSPIRE 研究结果显示,伊鲁阿克组中位 PFS 为 23.98 个月,克唑替尼组为 24.54 个月;IRC 评估结果显示,伊鲁阿克组中位 PFS 为 27.70 个月,显著优于克唑替尼组的 14.62 个月( $HR=0.344, P<0.0001$ ),为国内 ALK 阳性 NSCLC 患者带来了新的治疗希望<sup>[13]</sup>。

**2.1.3 三代 ALK-TKIs** 洛拉替尼(lorlatinib)作为首个上市的三代 ALK-TKI,其设计旨在有效穿透血脑屏障并克服 ALK 耐药突变(如 G1202R)。在 CROWN 研究及其他临床试验中,洛拉替尼均展现了显著的中位 PFS 获益,并在颅内疗效方面表现优异,将其用于一线治疗可能有助于抑制或延缓靶向耐药的发生。然而,由于 CROWN 试验中洛拉替尼的中位 PFS 数据尚未成熟、耐药突变谱较为复杂,以及其中枢神经系统相关副作用等问题,是否优先将其用于一线治疗目前尚未达成共识<sup>[50]</sup>。2022 年 ASCO 公布的 III 期 CROWN 试验数据展示了疾病进展后序贯洛拉替尼与克唑替尼的疗效<sup>[51]</sup>:洛拉替尼组 149 例患者中,有 33 例(22.1%)接受了至少 1 次后续全身性抗癌治疗,而克唑替尼组为 103 例(70.1%)。在后续接受全身性抗癌治疗的患者中,两组大多数

患者首次序贯治疗均选择了 ALK-TKIs, 洛拉替尼组和克唑替尼组分别为 63.6% 和 93.2%; 而选择化疗作为首次序贯治疗的患者比例分别为 36.3% 和 2.9%。洛拉替尼组首次序贯治疗的中位治疗时间为 9.6 个月 [四分位距 (interquartile range, IQR): 2.9~18.1], 克唑替尼组为 13.3 个月 (IQR: 4.8~21.2)。洛拉替尼组中位 PFS2 (从随机化开始至首次序贯治疗出现疾病进展或因任何原因引起死亡的时间) 未达到, 而克唑替尼组中位 PFS2 为 39.6 个月 (95% CI: 27.4~未达到), 洛拉替尼组 PFS2 显著长于克唑替尼组 ( $HR=0.45$ , 95% CI: 0.298~0.672)。洛拉替尼组中, 首次序贯治疗后观察到 2 例完全缓解 (complete response, CR) 和 6 例部分缓解 (partial response, PR)。尽管序贯治疗在两组中均显示出临床获益, 但 PFS2 结果表明, 与克唑替尼相比, 洛拉替尼的临床获益更为显著。

**2.1.4 四代 ALK-TKIs** TPX-0131 是由美国 Turning Point 公司开发的第四代 ALK 抑制剂。临床前研究数据显示, TPX-0131 对 G1202R 耐药突变的抑制效力是洛拉替尼的 100 倍以上。目前, 该药物正在 I/II 期 FORGE-1 临床试验 (NCT04849273) 中进行

评估。NVL-655 是一种具有脑渗透性的小分子抑制剂, 属于第四代 ALK 和 ROS1 抑制剂, 目前已启动 I/II 期 ALKOVE-1 临床研究, 并成功为首例肺癌患者提供了治疗<sup>[52]</sup>。

## 2.2 其他药物

吉瑞替尼是一种小分子 TKI, 主要对 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) 进行高效抑制, 用于治疗携带 FLT3 突变的复发或难治性急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者。临床前研究表明, 该药物对多种 ALK-TKIs 耐药突变亦表现出抑制作用, 包括三代 ALK-TKI 洛拉替尼治疗后常见的复合耐药突变 I1171N/F1174I。此外, 其对 ROS1 重排及 NTRK1 等突变驱动的肿瘤也显示出潜在抑制活性。需指出的是, 上述数据目前主要来源于临床前研究, 其临床转化价值仍需进一步验证。值得注意的是, 吉瑞替尼在白血病领域的应用前景也为晚期 NSCLC 患者的治疗提供了新的探索方向<sup>[53]</sup>。当前, 针对 ALK 耐药突变的药物研发持续进展, 多种新型 ALK-TKIs 处于临床研究阶段, 包括依奉阿克 (envonalkib)、奥卡替尼 (ocatinib)、康泰替尼 (conteltinib) 及 PLB1003 等候选药物 (表 2)。

表 2 ALK-TKI 研发进度

Tab. 2 ALK-TKI development progress

药品名称	别名	靶点	原研机构	药物研发阶段*
依奉阿克	TQ B3139、CT-1139	ALK、ROS1、c-Met	首药控股(北京)股份有限公司	临床 III 期
奥卡替尼	ZG-0418、ZG0418	ALK、ROS1	苏州泽璟生物制药股份有限公司	临床 II 期
恩曲替尼	瑞波替尼、瑞普替尼、TPX-0005	ALK、ROS1、TRKA、TrkC	Nerviano Medical Sciences S.r.l	临床 I/II 期
丁二酸复瑞替尼	SAF-189S、SAF-189	ALK、ROS1	重庆复创医药研究有限公司	临床 III 期
康泰替尼	CT-707、SY-707	ALK、FAK1、IGF-1R、PYK	北京赛林泰医药技术有限公司	临床 III 期
Unecritinib	TQ B3101、TQ-B3101	ALK、ROS1、c-Met	正大天晴药业集团股份有限公司	临床 II 期
FiconALKib	CT-3505、SY-3505	ALK	首药控股(北京)股份有限公司	临床 I/II 期
TPX-0131	—	ALK	Turning Point Therapeutics, Inc	临床 II 期
NVL-655	NUV-655	ALK	Nuvalent, Inc	临床 I/II 期
TGRX-326	TGR-326	ALK、ROS1	深圳市塔吉瑞生物医药有限公司	临床 II 期
APG-2449	—	ALK、FAK、ROS1	江苏亚盛医药开发有限公司	临床 I 期
XZP-3621	—	ALK、ROS1	山东轩竹医药科技有限公司	临床 III 期
TY-2136	TY-2136B	ALK、NTRK、ROS1	浙江同源康医药股份有限公司	临床 I 期
PLB1003	—	ALK	北京浦润奥生物科技有限责任公司	临床 I 期

注: \*适应证为晚期或转移性 ALK 阳性 NSCLC。

Note: \* Indication is advanced or metastatic ALK-positive NSCLC.

## 2.3 ALK-TKIs 联合其他治疗

**2.3.1 联合免疫治疗** 在 CheckMate 370 研究中, ALK 阳性晚期 NSCLC 患者接受了克唑替尼联合纳武利尤单抗一线治疗方案。然而, 由于患者出现严重的肝脏毒性 (38% 的患者因严重肝损害而停药,

其中 2 例死亡), 研究被提前终止<sup>[54]</sup>。另一项关于免疫治疗序贯克唑替尼的研究也提示, 既往接受免疫治疗可能会增加克唑替尼相关肝毒性风险<sup>[55]</sup>。一项 I b/II 期研究发现, 对于 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者, 塞瑞替尼与瑞博西利 (CDK4/6 抑制剂) 的组合显

示出临床活性,且安全性可控<sup>[56]</sup>。此外, Kim 等<sup>[57]</sup>的研究表明,阿来替尼与阿替利珠单抗联合治疗方案具有可行性,但毒性高于单药治疗。在该研究中, ALK 阳性 NSCLC 患者接受阿来替尼联合阿替利珠单抗一线治疗,中位随访 29 个月后, 57% 的患者发生了 3 级不良事件,其中皮疹较为常见(19%),未出现 4~5 级不良事件,也未观察到剂量限制性毒性。疗效方面,联合方案的 ORR 为 86% (95% CI: 64~97),中位 PFS 和 OS 尚未达到。然而,由于该研究样本量较小且随访时间相对较短,尚无法得出确定性结论。

**2.3.2 联合抗血管生成药物** NLCTG1501 研究是一项 II 期临床研究,旨在评估阿来替尼联合贝伐珠单抗治疗阿来替尼耐药后 ALK 阳性非鳞 NSCLC 患者的疗效与安全性。该研究共纳入 12 例晚期 ALK 阳性非鳞 NSCLC 患者, ORR 为 8%, DCR 为 67%。4 例患者生存期超过 2 年,其中 3 例患者治疗超过 20 个周期; 10 例(83.3%)患者出现药物相关不良反应,最常见的为食欲下降及蛋白尿。研究结果表明,阿来替尼联合贝伐珠单抗对部分阿来替尼耐药患者[尤其是循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 未检出 EML4-ALK 融合者]具有可控的安全性和潜在临床获益<sup>[58]</sup>。但受限于样本量较小,需进一步扩大研究验证结论的普适性。

**2.3.3 联合化疗** 一项回顾性队列研究纳入 58 例既往接受过至少一种二代 ALK-TKI 治疗的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者,根据治疗方案分为联合治疗组( $n=15$ )与单纯化疗组( $n=43$ )。联合治疗组接受铂类+培美曲塞化疗联合 ALK-TKIs 治疗,具体用药包括: 9 例(60.0%)患者继续使用二代 ALK-TKIs (阿来替尼 7 例、布格替尼 2 例), 5 例(33.3%)患者重新启用既往治疗史中的 ALK-TKIs (阿来替尼 2 例、克唑替尼 3 例), 另有 1 例(6.7%)患者在布格替尼、塞瑞替尼耐药后首次使用克唑替尼。生存分析显示,联合治疗组 mPFS 显著优于单纯化疗组(6.8 个月 vs. 3.2 个月,  $HR=0.33, P=0.025$ )<sup>[59]</sup>。

**2.3.4 联合局部治疗** Johung 等<sup>[60]</sup>开展的一项回顾性研究纳入 90 例 ALK 阳性晚期 NSCLC 合并脑转移患者,结果显示,接受 ALK-TKIs 联合立体定向放疗或全脑放疗治疗的患者中位 OS 达 49.5 个月。另一项研究进一步分析表明,与未接受局部治疗的患者相比,阿来替尼治疗前接受过脑局部治疗的患者基线特征更差,表现为神经系统症状发生率更高

( $P<0.05$ )及脑转移病灶直径更大( $P<0.05$ );然而,阿来替尼单药治疗与联合局部治疗的颅内 PFS 无显著差异( $P>0.05$ )<sup>[61]</sup>。此外,一项正在进行的 II 期临床研究(NCT02513667)旨在评估塞瑞替尼联合放疗用于 ALK 阳性 NSCLC 患者一线或后线治疗的疗效及安全性。

### 3 结语与展望

随着靶向药物的快速发展, ALK-TKIs 已进入第四代研发阶段,为 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者提供了更为精准的治疗选择,但也表明 ALK 阳性 NSCLC 的疾病进程尚未完全实现“慢病化”管理,仍需进一步探索其耐药机制并开发新的治疗方案,以满足未解决的临床需求。目前,理想的 ALK-TKIs 仍有待深入研究。在制定治疗策略时,需综合考虑药物的有效性、安全性、可及性及治疗过程中可能出现的耐药突变。耐药基因突变的检测对于制定合理的序贯治疗策略具有重要意义。此外,联合治疗模式能否在克服耐药的同时延缓耐药的发生,仍需更多循证医学证据支持。追求更高的疗效获益始终是临床治疗的核心目标,探索联合治疗新策略具有重要的临床意义。通过研究者持续的研究与努力,有望为患者提供更加个体化的治疗方案,并进一步改善其临床疗效。

### 参考文献

- [1] SINGH S S, DAHAL A, SHRESTHA L, et al. Genotype driven therapy for non-small cell lung cancer: resistance, pan inhibitors and immunotherapy [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(32): 5274-5316. DOI: 10.2174/0929867326666190222183219.
- [2] CAMIDGE D R, DOEBELE R C. Treating ALK-positive lung cancer—early successes and future challenges [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9: 268-277. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.43.
- [3] LU Y, FAN Z, ZHU S J, et al. A new ALK inhibitor overcomes resistance to first- and second-generation inhibitors in NSCLC [J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(1): e14296. DOI: 10.15252/emmm.202114296.
- [4] TAO H, LIU Z, MU J, et al. Concomitant novel ALK-SSH2, EML4-ALK and ARID2-ALK, EML4-ALK double-fusion variants and confer sensitivity to crizotinib in two lung adenocarcinoma patients, respectively [J]. *Diagn Pathol*, 2022, 17(1): 27. DOI: 10.1186/s13000-022-01212-9.
- [5] SOLOMON B J, KIM D W, WU Y L, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2251-2258. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.4794.
- [6] COSTA D B, SHAW A T, OU S I, 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. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0539.
- [7] SORIA J C, TAN D S W, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [8] PETERS S, ROSS CAMIDGE D, SHAW A T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829-838. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.
- [9] CAMIDGE D R, DZIADZIUŠZKO R, PETERS S, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(7): 1233-1243. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.03.007.
- [10] ROSS CAMIDGE D, KIM H R, AHN M J, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial [J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(12): 2091-2108. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.035.
- [11] HORN L, WANG Z P, WU G, et al. Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11): 1617-1625. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3523.
- [12] 张力, 杨云鹏. 恩沙替尼治疗间变性淋巴瘤激酶阳性非小细胞肺癌专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(4): 297-306. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00033.
- [13] SHI Y, CHEN J, YANG R, et al. IruplinALKib (WX-0593) versus crizotinib in ALK TKI-naïve locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC: interim analysis of a randomized, open-label, phase 3 study (INSPIRE) [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(6): 912-927. DOI: 10.1016/j.jtho.2024.01.013.
- [14] SHI Y, CHEN J, ZHANG H, et al. Efficacy and safety of iruplinALKib (WX-0593) in ALK-positive crizotinib-resistant advanced non-small cell lung cancer patients: a single-arm, multicenter phase II study (INTELLECT) [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 72. DOI: 10.1186/s12916-023-02738-5.
- [15] SOLOMON B J, BAUER T M, IGNATIUS OU S H, et al. Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer from the phase III CROWN study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(31): 3593-3602. DOI: 10.1200/jco.21.02278.
- [16] KANG J, CHEN H J, ZHOU Q, et al. Primary resistance to ALK inhibitor in ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15\_suppl): 9063. DOI: 10.1200/jco.2017.35.15\_suppl.9063.
- [17] MENGOLI M C, BARBIERI F, BERTOLINI F, et al. K-RAS mutations indicating primary resistance to crizotinib in ALK-rearranged adenocarcinomas of the lung: Report of two cases and review of the literature [J]. *Lung Cancer*, 2016, 93: 55-58. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.002.
- [18] RIHAWI K, ALFIERI R, FIORENTINO M, et al. MYC amplification as a potential mechanism of primary resistance to crizotinib in ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a brief report [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(1): 116-121. DOI: 10.1016/j.tranon.2018.09.013.
- [19] LI M N, TANG Q S, CHEN S A, et al. A novel HIP1-ALK fusion variant in lung adenocarcinoma showing resistance to crizotinib [J]. *Lung Cancer*, 2021, 151: 98-100. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.11.014.
- [20] XIAO Z W, HUANG X W, XIE B Y, et al. Primary resistance to brigatinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring ALK G1202R mutation and *LPI1-NTRK1* rearrangement [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 4591-4595. DOI: 10.2147/OTT.S249652.
- [21] NAKASUKA T, ICHIHARA E, MAKIMOTO G, et al. Primary resistance to alectinib was lost after bevacizumab combined chemotherapy in ALK-rearranged lung adenocarcinoma [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): e168-e169. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.03.009.
- [22] LOVLY C M, SHAW A T. Molecular pathways: resistance to kinase inhibitors and implications for therapeutic strategies [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2249-2256. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1610.
- [23] 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. DOI: 10.1186/s12943-018-0776-2.
- [24] TABBÒ F, REALE M L, BIRONZO P, et al. Resistance to anaplastic lymphoma kinase inhibitors: knowing the enemy is half the battle won [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(6): 2545-2556. DOI: 10.21037/tlcr-20-372.
- [25] COSTA D B. Resistance to ALK inhibitors: Pharmacokinetics, mutations or bypass signaling? [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(1): 19-20. DOI: 10.1080/15384101.2016.1247568.
- [26] ZHANG S S, NAGASAKA M, ZHU V W, et al. Going beneath the tip of the iceberg. Identifying and understanding EML4-ALK variants and TP53 mutations to optimize treatment of ALK fusion positive (ALK+) NSCLC [J]. *Lung Cancer*, 2021, 158: 126-136. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.06.012.
- [27] 何丽媛, 王玉栋. ALK激酶域耐药突变的研究进展及未来应对策略[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(8): 736-746. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.08.009.
- [28] LATIF H, LIU S V. Novel ALK mutation with durable response to brigatinib—a case report [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(5): 2145-2148. DOI: 10.21037/tlcr-20-145.
- [29] YODA S, LIN J J, LAWRENCE M S, et al. Sequential ALK inhibitors can select for lorlatinib-resistant compound ALK mutations in ALK-positive lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(6): 714-729. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1256.
- [30] OKADA K, ARAKI M, SAKASHITA T, et al. Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug repurposing to overcome the resistance [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 105-119. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.01.019.
- [31] MURRAY B W, ZHAI D Y, DENG W, et al. TPX-0131, a potent CNS-penetrant, next-generation inhibitor of wild-type ALK and ALK-resistant mutations [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(9): 1499-1507. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0221.
- [32] KATAYAMA R, KHAN T M, BENES C, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(18): 7535-7540. DOI: 10.1073/pnas.1019559108.
- [33] 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0596.
- [34] PAN Y, DENG C, QIU Z H, et al. The resistance mechanisms and treatment strategies for ALK-rearranged non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 713530. DOI: 10.3389/fonc.2021.713530.
- [35] DAGOGO-JACK I, YODA S, LENNERZ J K, et al. MET alterations are a recurring and actionable resistance mechanism in ALK-positive lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11): 2535-2545. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3906.
- [36] HUANG J, ZHANG S L, ZHOU C Z, et al. Genomic and tran-



- scriptomic analysis of neuroendocrine transformation in ALK-rearranged lung adenocarcinoma after treatments with sequential ALK inhibitors: a brief report [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(6): 100338. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100338.
- [37] XIA G, HUANG J, NI J, et al. Transformation of ALK-positive NSCLC to SCLC after alectinib resistance and response to combined atezolizumab: a case report [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(3): 637–646. DOI: 10.21037/tlcr-23-154.
- [38] ZHOU C, LU Y, KIM SW, et al. Alectinib versus crizotinib in asian patients with treatment-naïve advanced ALK-positive NSCLC: five-year update from the phase 3 ALESIA study [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2024, 5(9): 100700. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2024.100700.
- [39] KATAYAMA R, SAKASHITA T, YANAGITANI N, et al. P-glycoprotein mediates ceritinib resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged non-small cell lung cancer [J]. *EBioMedicine*, 2015, 3: 54–66. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.12.009.
- [40] WU C P, HUNG C Y, MURAKAMI M, et al. P-glycoprotein mediates resistance to the anaplastic lymphoma kinase inhibitor ensartinib in cancer cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2341. DOI: 10.3390/cancers14092341.
- [41] FANG D D, ZHANG B, GU Q Y, 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.
- [42] SCHNEIDER J L, LIN J J, SHAW A T. ALK-positive lung cancer: a moving target [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4: 330–343. DOI: 10.1038/s43018-023-00515-0.
- [43] HOCHMAIR M J, PROSCH H, KRENBEEK D, et al. Alectinib following brigatinib: an efficient sequence for the treatment of advanced anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients [J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(1): 105–110. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000989.
- [44] KUO C S, TUNG P H, HUANG A C, et al. A retrospective study of alectinib versus ceritinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer of anaplastic lymphoma kinase fusion in whom crizotinib treatment failed [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 309. DOI: 10.1186/s12885-021-08005-1.
- [45] YANG J C H, LIU G, LU S, et al. 3190 ALTA-3: A randomized trial of brigatinib (BRG) vs. alectinib (ALC) in crizotinib (CRZ)-refractory advanced ALK+NSCLC [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1564. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.356.
- [46] OU S I, NISHIO M, AHN M J, et al. Efficacy of brigatinib in patients with advanced ALK-positive NSCLC who progressed on alectinib or ceritinib: ALK in lung cancer trial of brigatinib-2 (ALTA-2) [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(12): 1404–1414. DOI: 10.1016/j.jtho.2022.08.018.
- [47] LIN H M, PAN X Y, HOU P J, et al. Real-world treatment duration in ALK-positive non-small-cell lung cancer patients receiving brigatinib through the early access program [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(15): 1031–1041. DOI: 10.2217/fon-2019-0849.
- [48] HORN L, WANG Z, WU G, et al. Ensartinib vs crizotinib for patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11): 1617–1625. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3523.
- [49] HIDA T, SETO T, HORINOUCHE H, et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9 [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9): 2863–2872. DOI: 10.1111/cas.13721.
- [50] OU S I, LEE A T M, NAGASAKA M. From preclinical efficacy to 2022 (36.7 months Median follow-up) updated CROWN trial, lorlatinib is the preferred 1st-line treatment of advanced ALK+ NSCLC [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 187: 104019. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.104019.
- [51] SOLOMON B J, BAUER T M, FELIP E, et al. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naïve patients (pts) with ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 9069. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.9069.
- [52] DESAI A, LOVLY C M. Strategies to overcome resistance to ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: a narrative review [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2023, 12(3): 615–628. DOI: 10.21037/tlcr-22-708.
- [53] MIZUTA H, OKADA K, ARAKI M, et al. Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1261. DOI: 10.1038/s41467-021-21396-w.
- [54] SPIGEL D R, REYNOLDS C, WATERHOUSE D, et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation-positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370) [J]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(5): 682–688. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.02.022.
- [55] LIN J J, CHIN E, YEAP B Y, et al. Increased hepatotoxicity associated with sequential immune checkpoint inhibitor and crizotinib therapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(1): 135–140. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.09.001.
- [56] SANTORO A, SU W C, NAVARRO A, et al. Phase Ib/II study of ceritinib in combination with ribociclib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2022, 166: 170–177. DOI: 10.1016/j.lungcan.2022.02.010.
- [57] KIM D W, GADGEEL S, GETTINGER S N, et al. Brief report: safety and antitumor activity of alectinib plus atezolizumab from a phase 1b study in advanced ALK-positive NSCLC [J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(8): 100367. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100367.
- [58] WATANABE S, SAKAI K, MATSUMOTO N, et al. Phase II trial of the combination of alectinib with bevacizumab in alectinib refractory ALK-positive nonsquamous non-small-cell lung cancer (NLCTG1501) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 15(1): 204. DOI: 10.3390/cancers15010204.
- [59] LIN J J, SCHOENFELD A J, ZHU V W, et al. Efficacy of platinum/pemetrexed combination chemotherapy in ALK-positive NSCLC refractory to second-generation ALK inhibitors [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(2): 258–265. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.10.014. [PubMed]
- [60] JOHUNG K L, YEH N, DESAI N B, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(2): 123–129. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.0138.
- [61] MIAO E, LEBOW E S, EICHHOLZ J, et al. CNS outcomes in ALK fusion positive NSCLC patients with BM who received alectinib with or without local therapy [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2022, 114(3): e59–e60. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.07.804.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 董付瑶, 彭文颖. ALK阳性非小细胞肺癌靶向治疗耐药机制及治疗进展[J]. 肿瘤药学, 2025, 15(1): 90–98. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.12.

Cite this article as: DONG Fuyao, PENG Wenying. Mechanisms of resistance to targeted therapy and therapeutic advances in ALK-positive non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(1): 90–98. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.01.12.