

克唑替尼治疗 ALK 重排 NSCLC 耐药后的进展模式以及局部治疗的应用价值

张晓月¹, 刘芳², 秦虹¹, 吴艳¹, 余娴¹, 夏蕾¹, 杨镇洲¹

(1. 重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010; 2. 辉瑞肿瘤医学事务部, 四川 成都 610041)

摘要:间变性淋巴瘤激酶基因重排的非小细胞肺癌是肺癌的一种特定的分子亚型。克唑替尼耐药后疾病进展主要以寡进展为主, 脑转移最常见。继续使用克唑替尼或联合局部治疗能够带来获益。全文将从临床研究和真实世界的研究介绍克唑替尼耐药后的疾病进展的特征和克唑替尼继续使用的疗效, 并分析联合局部治疗的应用价值以及目前尚未解决的问题。

关键词:间变性淋巴瘤激酶; 克唑替尼; 寡进展; 脑转移; 局部治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)09-0830-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.09.B014

Continuing Crizotinib Therapy or Combined with Local Therapy for Disease Progression Model in ALK Rearrangement NSCLC After Drug Resistance

ZHANG Xiao-yue¹, LIU Fang², QIN Hong¹, WU Yan¹, YU Xian¹, XIA Lei¹, YANG Zhen-zhou¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Pfizer Oncology Medical Affairs, Chengdu 610041, China)

Abstract: Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement defines a new molecular subtype of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Crizotinib is an oral ALK-tyrosine kinase inhibitor and it has significant antitumor activity. Oligoprogression is the main model and brain metastasis is the most common after crizotinib resistance. Local therapy could extend disease control with crizotinib in oligoprogressive disease and continuing crizotinib beyond progression disease (CBPD) might favorably impact survival outcomes. In the review, we will analyze the disease progression model and the efficacy of CBPD in ALK rearrangement NSCLC from the data of reported clinical trials and real-world studies. The application value of local therapy, as well as the unsolved problem in combined crizotinib with local therapy will be discussed.

Subject words: anaplastic lymphoma kinase; crizotinib; oligoprogression; brain metastases; local therapy

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排的非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌的一种亚型。2007年研究者首次发现肺癌中存在具有转化活性的EML4-ALK融合基因变异, 转染该融合基因的裸鼠肿瘤生长迅速, 生成很多肺腺癌结节, ALK抑制剂能够降低肿瘤负荷并延长生存, 从而鉴定出EML4-ALK是NSCLC的驱动基因^[1-2]。克唑替尼是一种口服的ALK激酶抑制剂(ALK-TKI), 用于治疗ALK基因重排的NSCLC。临床研究显示, 对比培美

含铂化疗, 克唑替尼能显著性提高肿瘤客观缓解率和延长无疾病进展生存期和总生存期^[3-4]。但克唑替尼耐药不可避免, 主要原因之一为克唑替尼难以通过血脑屏障, 虽然EML4-ALK重排仍然存在, 但是ALK激酶区发生突变导致空间结构改变, 致使药物难以结合; 此外还存在旁路激活等, 均导致耐药的发生。克唑替尼耐药后的疾病进展模式以寡进展为主, 以脑转移最常见。颅内进展后继续使用克唑替尼或联合局部治疗可以带来进一步的生存获益。目前第二代ALK-TKI发展迅猛, 很好地克服了克唑替尼耐药, 也显示出优于克唑替尼的疗效。本文将对克唑替尼耐药后的疾病进展特征, 克唑替尼继续使用以及联合局部治疗的研究进展作一综述。

基金项目: 重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2015jcyjBX0084)

通信作者: 杨镇洲, 主任医师, 教授, 博士; 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆市南岸区天文大道288号(400010); E-mail: yangzhenzhou@sohu.com

收稿日期: 2018-11-02; 修回日期: 2019-02-27

1 克唑替尼治疗 ALK 重排 NSCLC 的疗效及疾病进展模式

PROFILE 1005 是克唑替尼二线治疗晚期 ALK 重排 NSCLC 的单臂的全球 II 期临床试验,该研究显示化疗进展后接受单药克唑替尼治疗后有效率达到 51%^[5]。PROFILE 1007 是比较克唑替尼与多西他赛或培美曲塞二线治疗晚期 ALK 阳性 NSCLC 的随机对照 III 期研究,结果显示克唑替尼的疗效显著性优于化疗,中位无疾病进展生存期(m-PFS)分别为 7.7 个月和 3.0 个月,有效率分别为 65.3%和 19.5%^[6]。Ou 等^[7]回顾性分析寡进展:PROFILE 1005 和 1007 研究中 194 例患者克唑替尼初次治疗出现疾病进展的模式,其中 50 例(26%)仅出现新病灶,48 例(25%)仅靶病灶进展,49 例(25%)仅出现新病灶和非靶病灶进展,而新病灶、靶病灶和非靶病灶全面进展的只有 9 例患者,占 5%。进一步分析进展部位发现脑转移最多,占 41%,其次是肺(26%)、肝(25%)、骨(9%)、胸腔(8%)和淋巴结(5%)。来自法国的真实世界研究^[8]也分析了克唑替尼治疗后的疾病进展模式,分析 318 例 ALK 重排 NSCLC 患者,克唑替尼主要用于二线和二线以后治疗,一线治疗比例仅为 5%。克唑替尼治疗的客观缓解率为 50.2%,m-PFS 为 6.8 个月。263 例疾病进展的患者中 193 例为寡进展,占 73%,最常见的进展部位仍然是脑(44%),其次是原发灶(12.5%)、肝(9.6%)和骨(8.0%)。Lei 等^[9]报道了广东肺癌研究所 120 例克唑替尼治疗的 ALK 重排患者,82 例(68%)患者为基线无脑转移,38 例(32%)为基线有脑转移,37.5%患者为克唑替尼一线治疗,62.5%为克唑替尼二线及以上治疗,客观缓解率为 69.2%,m-PFS 为 8.5 个月。88 例患者疾病进展,其中 33 例为脑转移。基线有脑转移患者耐药后更容易出现颅内进展,其比例为 61.3%,而基线无脑转移患者耐药后颅内进展仅为 24.6%。Hong 等^[10]报道了 33 例克唑替尼治疗的患者,10 例患者克唑替尼一线治疗,23 例二线及后线治疗,治疗缓解率为 63.5%,中位 PFS 为 8.6 个月。这些患者治疗进展后以颅内进展最常见,占 60%,其他进展部位分别是肺(21.2%)、肝(12.1%)、肾和肾上腺(12.1%)以及骨(9%)。

无论是临床研究还是真实世界的的数据均说明克唑替尼治疗 ALK 重排的 NSCLC 疾病进展的模式主

要是局部进展或寡进展,以脑转移最常见。这种进展模式可能与克唑替尼耐药机制有关。Gainor 等^[11]对 83 例 ALK 阳性 NSCLC 患者在克唑替尼发生获得性耐药后重复活检,通过基因测序分析耐药机制。克唑替尼耐药的的患者中 20%出现了 ALK 突变,主要的突变位点是 L1196M(7%)和 G1269A(2%),大部分患者无 ALK 突变。Costa^[12]从药代动力学和旁路激活进一步分析未突变的原因,克唑替尼最常见的耐药机制是药代动力学问题(占 65%),15%为旁路激活,而 ALK 突变比例仅为 20%。克唑替尼血脑屏障通透性较差,P 糖蛋白(ABCB1/ABCG2)阻止了克唑替尼在颅内蓄积^[13],脑脊液的药物浓度仅为血药浓度的 0.26%^[14],这可能是容易出现颅内进展的原因。有多个病例报道了增加克唑替尼的剂量可以改善原剂量治疗时出现的颅内进展^[15-17]。笔者也曾报道了 1 例 39 岁男性多发脑转移的患者,克唑替尼(250mg,bid)联合 WBRT 治疗有效,5 个月后出现颅内进展,调整克唑替尼剂量为 1000mg/d,用 1 天,停 1 天,1 个月后颅内病灶缩小。药物浓度检测发现增加给药剂量后脑脊液浓度增加,停药期间药物浓度没有明显下降^[17]。然而,对于基线存在脑转移的患者,脑依然是最常见的进展部位,除了与脑脊液中药物浓度低有关外,还需考虑获得性耐药的可能。ALK 融合基因点突变和拷贝数增加,均会导致克唑替尼继发性耐药^[18]。此外,原发灶和转移灶之间存在异质性,Kim 等^[19]检测了 67 例 NSCLC 患者肺原发灶和转移灶中 ALK 基因的变化情况,其中 5 例患者肺原发灶中发生 ALK 基因重排(7.5%),1 例患者 ALK 基因拷贝数增加(1.5%),而转移灶中阳性率分别为 9.0%和 35.8%,说明在转移过程中 ALK 基因发生了改变。但纳入 3 例脑转移患者中,仅 1 例为 ALK 阳性,其肺原发灶和脑转移灶的 ALK 基因拷贝数稳定。Aljohani 等^[20]通过二代测序分析了 5 例 NSCLC 患者肺原发灶和脑转移灶的异质性,结果表明脑转移灶中 APC 基因发生突变,且 WRN 和 MLH3 基因失去杂合性,但肺原发灶中未检测到突变。此外,肺原发灶中 Tp53、Rad54L2、ATRAX 和 KRAS 基因均发生突变,而脑转移灶中这些突变基因的表达量均增加,其中 KRAS 突变将导致对克唑替尼不敏感。然而,目前对 ALK 阳性患者肺原发灶和脑转移灶的异质性研究相对较少,进一步通过大样本分析脑转移灶中

ALK 和 KRAS 等基因变化情况以及克唑替尼继发性耐药机制或为后续治疗提供指导。

2 克唑替尼初次进展后继续使用的研究报道

由于克唑替尼治疗初次进展以局部进展为主, 继续用药可能是需要的。PROFILE 1005 和 1007 研究中 194 例患者克唑替尼初次治疗疾病进展的患者, 在医生评估下 120 例患者继续使用克唑替尼治疗, 另外 74 例患者停药。继续用药的患者体力状态评分较好, 51% 为颅内进展。停药患者的中位 OS 仅为 10.8 个月, 而继续用药组为 29.6 个月, 延长了约 19 个月的生存期, 多因素分析疾病进展后继续克唑替尼治疗与总生存有相关性^[7]。法国真实世界研究中 263 例克唑替尼治疗初次进展的患者, 由医生评估 86 例患者继续使用克唑替尼, 另外 177 例停药。继续用药的患者年龄小于 65 岁, 以寡进展或颅内进展多见, 初次克唑治疗效果较好, 超过中位 PFS。停药组中位 OS 为 11.2 个月, 继续用药组患者为 32.3 个月, 延长了超过 20 个月的总生存^[8]。Lei 等^[9]报道了 120 例克唑替尼治疗的患者, 88 例患者初次进展, 33 例为颅内进展。其中 24 例脑转移患者继续克唑替尼治疗再次获得中位 PFS 6.3 个月。Hong 等^[10]报道了 33 例克唑替尼耐药进展的患者, 根据医生决策继续使用克唑替尼至少 3 周, 再次获得了 16 周中位 PFS。以上研究说明克唑替尼治疗 ALK 重排的 NSCLC 初次局部进展并以脑转移为主的患者, 在医生评估下继续使用克唑替尼能够带来再次 PFS 和总生存的获益。

3 局部治疗在克唑替尼治疗 ALK 重排 NSCLC 应用

克唑替尼治疗 ALK 重排的 NSCLC 疾病进展以脑转移最常见。PROFILE 1005 和 1007 研究中, 275 例为基线有脑转移的患者, 克唑替尼治疗后颅内疾病控制率为 60%, 与颅外的控制率相当; 其中 166 例基线脑转移患者事先接受过放疗, 经过克唑替尼治疗后的颅内缓解率达到 33%, 颅内疾病进展时间

为 13.2 个月。另外 109 例基线脑转移患者未接受过放疗, 克唑治疗后颅内缓解率为 18%, 颅内疾病进展时间为 7 个月。初步说明脑转移患者放疗基础上再接受克唑替尼治疗, 能够提高颅内缓解率, 延长颅内疾病进展时间^[21]。但 Lei 等^[9]报道了 38 例基线有脑转移的患者, 其中 19 例患者无症状, 另外 19 例为了缓解症状曾经接受过局部治疗 (10 例全脑放疗 (WBRT), 5 例立体定向放射手术, 3 例手术, 1 例手术联合 WBRT), 两组患者经过克唑替尼治疗的疗效无显著性差异, 可能与样本量较小有关。Johung 等^[22]回顾性分析了 6 个中心 90 例 ALK 重排 NSCLC 脑转移患者的疗效, 其中 84 例接受过放疗, 放疗方法为 WBRT 和/或 SRS, 80 例接受过 ALK-TKI 治疗。克唑替尼联合放疗组患者的中位 OS 长达 49.5 个月, 对于颅内病灶的有效控制时间长达 11.9 个月, 且 74% 为多发脑转移患者, 近一半患者脑转移灶的数量超过 4 个。Choi 等^[23]回顾性分析 29 例脑转移患者接受伽马刀联合克唑替尼治疗, 1 年和 2 年总生存率分别为 73.5% 和 42.6%。根据颅内病灶数量将患者分为两组, 不超过 5 个定义为颅内寡转移, 超过 5 个为颅内多发转移。经过联合治疗, 两组患者半年的无局部进展生存率 (local-PFS) 均超过 90%, 但是 1 年时出现不同, 寡转移组 local-PFS 为 84.2%, 而多发转移组降至 58.2%。两组患者颅内的无远处进展生存率 (distant-PFS) 在治疗半年时即出现明显差异, 寡转移组为 50.7%, 而多发转移组为 32.7%。治疗 1 年时寡转移组降至 20.3%, 而多发转移组仅为 6.5%。伽马刀联合克唑替尼治疗显示出较好的颅内局部控制和长期生存获益, 尤其是寡转移患者。伽马刀治疗后颅内远处进展较多, 大多数患者在一年内都出现了颅内远处进展。该作者提出即使患者的颅外病灶在克唑替尼治疗下控制得很好, 伽马刀治疗后颅内的监测和及时的解救治疗也非常重要。Lei 等^[9]报道了克唑替尼初次颅内进展的 24 例患者继续克唑替尼治疗, 其中 19 例同时颅内放疗, 包括 WRBT 或 SRS, 另外 5 例克唑单药治疗, 这些患者再次获得了 6.3 个月中位 PFS。Hong 等^[10]分析了 33 例克唑替尼初次治疗进展的患者, 包括 20 例颅内进展, 7 例肺部进展, 4 例肾及肾上腺转移, 4 例肝转移以及 3 例骨转移。这些患者继续使用克唑替尼至少 3 周, 其中 11 例患者还联合局部治疗, 包括 7 例内放疗, 2 例骨

姑息放疗,1例肾上腺消融和1例肝脏冰冻消融。另外22例患者没有联合局部治疗。克唑替尼继续治疗组的中位PFS为11周,克唑替尼联合局部治疗组的中位PFS达到33周,局部治疗明显延长了疾病进展时间。Weickhardt等^[24]报道了28例ALK重排NSCLC克唑替尼耐药的寡进展患者继续使用克唑替尼,其中15例患者(54%)克唑替尼联合局部治疗。对脑转移灶数量不超过4个的患者联合SRS治疗,超过4个的患者接受WBRT。颅外进展的局部治疗均为立体定向放射治疗(SBRT),有2例骨转移患者还接受了X射线放疗,1例肾上腺转移患者接受了手术治疗。经过克唑替尼联合局部治疗,患者再次获得了6.2个月的m-PFS,其中脑转移患者为7.1个月,颅外进展患者为4.0个月,颅内效果更好。以上研究说明颅内放疗提高了克唑替尼治疗ALK重排脑转移患者的疗效。为此,对克唑替尼治疗中出现的寡进展和颅内寡转移,NCCN指南和CSCO指南均推荐克唑替尼联合局部放疗。

4 局部治疗在ALK重排NSCLC中尚未解决的问题

尽管局部治疗在ALK重排NSCLC显示出一定的疗效和优势,但仍有些问题尚待解决,如局部治疗联合TKI的安全性、局部治疗方法和时机等。Weickhardt等^[24]报道了6例脑转移患者WBRT联合克唑替尼治疗6个月之内时出现脱发、记忆下降、恶心、厌食、情绪不稳和头痛,均为1~2级,只有2例患者出现3级疲乏。其他局部治疗联合克唑替尼出现1~2级疲乏、恶心、厌食和胸壁压痛。目前局部治疗联合克唑替尼的安全性数据有限,尤其是局部放疗联合克唑替尼对脑神经认知功能的影响值得关注。关于局部治疗和克唑替尼序贯研究也很少。临床研究入组的脑转移患者均为无症状,如果有症状需要事先放疗干预。PROFILE 1005和1007研究中脑转移患者放疗基础上接受克唑替尼治疗,比克唑单用有更好的颅内缓解效果,但仅提示放疗序贯克唑的疗效可能优于克唑单药。Magnuson等^[25-26]回顾性比较颅内放疗和EGFR-TKI治疗顺序,发现EGFR突变的脑转移患者,先用颅内放疗(WBRT或SRS)序贯TKI的疗效优于先用TKI序贯放疗,提示

放疗可以前移,尤其是SRS。该研究引发了广泛讨论,Zhou等^[27]评论这是目前样本量最大的回顾性研究比较颅内放疗和TKI治疗顺序,SRS序贯TKI获得了迄今为止最长的总生存期46个月。但是该研究存在一定局限性,如70%患者没有颅外进展,以及缺乏随访细节,尤其是颅外转移,后续系统的治疗和神经功能的评估等。如果颅外病灶控制得很好,尽早使用放疗是值得考虑的,该研究也提示在先使用放疗时必须关注放疗相关认知功能的损伤。Gomez等^[28]前瞻性地比较了积极的局部治疗和维持治疗对一线治疗有效的晚期NSCLC患者的疗效,局部治疗组疗效显著性提高患者m-PFS(11.93个月vs 3.9个月,HR=0.35)和1年PFS率(48%vs 20%),但是入组的患者80%没有驱动基因表达,所以积极的局部治疗对ALK重排NSCLC的疗效尚不确定。除了治疗时机,局部治疗的方法也需要考虑。目前适合于SRS和WBRT治疗的脑转移灶的数量还没有标准。对于选择SRS还是外科手术要根据各自的治疗指征。手术指征包括手术能到达的部位,直径超过2cm的较大病灶,肿块较大占位明显,伴有大片水肿,患者对激素应用不良或者禁忌证,手术较SRS能更快地有效缓解。SRS指征包括肿块不超过3cm,边界清楚外形规则,以及手术难以达到的部位,例如脑干或基底节等。最近20年,多项研究对外科手术与放射外科做了详尽的比较,认为外科手术的局部控制率低于放射外科^[29]。综上所述,还需要大样本前瞻性的研究来回答局部治疗和克唑替尼联用的安全性,以及最佳的局部治疗时机和最合适的方法等问题。

5 展望

克唑替尼耐药后的疾病进展模式以寡进展为主,以脑转移最常见。克唑替尼联合局部治疗带来了进一步PFS和OS的获益。随着二代和三代ALK-TKI快速发展和临床应用,具有较好的血脑屏障通透能力,并且对克唑替尼耐药后的ALK激酶突变的细胞仍然敏感。ALK-TKI的序贯治疗为ALK重排NSCLC带来了更多的生存获益。PROFILE 1014研究报道了克唑替尼序贯二代ALK-TKI治疗总生存超过了5年^[4]。Gainor等^[30]报道了克唑替尼序贯Ceritinib中位OS达到49.5个月。日本学者分析了

克唑替尼序贯 Alectinib 的中位 OS 达到 51.5 个月^[31]。来自法国的真实世界研究报道 84 例克唑替尼序贯二代 ALK-TKI (Ceritinib 或 Alectinib) 的中位 OS 达到 89.6 个月^[8]。无论是临床研究还是真实世界的数据预示着 ALK-TKI 序贯治疗实现了晚期 ALK 重排 NSCLC 向慢性疾病的转变。尽管如此,在二代药物尚未广泛应用时,要充分了解克唑替尼耐药后疾病进展的特点,积极开展多学科讨论局部治疗的方法和介入时机,以及联合治疗的安全性,充分发挥克唑替尼和局部治疗的应用价值。

参考文献:

- [1] Soda M,Choi YL,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.
- [2] McDermott U,Iafrate AJ,Gray NS,et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors [J]. Cancer Res, 2008,68(9):3389-3395.
- [3] Zhou J,Zheng J,Zhang X,et al. Crizotinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced non-small cell lung cancer versus chemotherapy as a first-line treatment[J]. BMC Cancer,2018,18(1):10.
- [4] Solomon BJ,Kim DW,Wu YL,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.
- [5] Blackhall F,Ross Camidge D,Shaw AT,et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. ESMO Open,2017,2(3):e000219.
- [6] 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.
- [7] Ou SH,Jänne PA,Bartlett CH,et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC[J]. Ann Oncol,2014,25(2):415-422.
- [8] Duruisseaux M,Besse B,Cadranel J,et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK):a French nationwide cohort retrospective study[J]. Oncotarget,2017,8(13):21903-21917.
- [9] Lei YY,Yang JJ,Zhong WZ,et al. Clinical efficacy of crizotinib in Chinese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer with brain metastases [J]. J Thorac Dis,2015,7(7):1181-1188.
- [10] Hong X,Chen Q,Ding L,et al. Clinical benefit of continuing crizotinib therapy after initial disease progression in Chinese patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. Oncotarget,2017,8(25):41631-41640.
- [11] 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.
- [12] Costa DB. Resistance to ALK inhibitors:pharmacokinetics,mutations or bypass signaling?[J]. Cell Cycle,2017,16(1):19-20.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Kim YH,Ozasa H,Nagai H,et al. High-dose crizotinib for brain metastases refractory to standard-dose crizotinib[J]. J Thorac Oncol,2013,8(9):e85-e86.
- [16] Peled N,Zach L,Liran O,et al. Effective crizotinib schedule for brain metastases in ALK rearrangement metastatic non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol,2013,8(12):e112-e113.
- [17] Wang S,Chen J,Xie Z,et al. Pulsatile crizotinib treatment for brain metastasis in a patient with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Pharm Ther,2017,42(5):627-630.
- [18] Kang J,Chen HJ,Zhang XC,et al. Heterogeneous responses and resistant mechanisms to crizotinib in ALK-positive advanced non-small cell lung cancer [J]. Thorac Cancer,2018,9(9):1093-1103.
- [19] Kim H,Xu X,Yoo SB,et al. Discordance between anaplastic lymphoma kinase status in primary non-small-cell lung cancers and their corresponding metastases[J]. Histopathology,2013,62(2):305-314.
- [20] Aljohani HM,Aittaleb M,Furgason JM,et al. Genetic mutations associated with lung cancer metastasis to the brain [J]. Mutagenesis,2018,33(2):137-145.
- [21] 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.
- [22] Johung KL, Yeh N, Desai NB, 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.
- [23] Choi JW, Kong DS, Seol HJ, et al. Outcomes of gamma knife radiosurgery in combination with crizotinib for patients with brain metastasis from non-small cell lung cancer[J]. *World Neurosurg*, 2016, 95:399-405.
- [24] Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(12):1807-1814.
- [25] Magnuson WJ, Yeung JT, Guillod PD, et al. Impact of deferring radiation therapy in patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer who develop brain metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(2):673-679.
- [26] Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naive epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10):1070-1077.
- [27] Zhou L, Deng L, Lu Y. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer with brain metastasis: can up-front radiation therapy be deferred or withheld?[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10):1033-1035.
- [28] Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1672-1682.
- [29] Rades D, Kueter JD, Veninga T, et al. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases; results of a matched pair analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(3):400-404.
- [30] Gainor JF, Tan DS, 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.
- [31] Watanabe S, Hayashi H, Okamoto K, et al. Progression-free and overall survival of patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated sequentially with crizotinib and alectinib [J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(6):528-534.

更正说明

《肿瘤学杂志》2019年第25卷第8期第758~762页“MK和VEGF在甲状腺乳头状癌中的表达及意义”一文第五作者“秦作英”更正为“秦作荣”，特此说明！