



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.022

• 继续教育园地 •

## 间变性淋巴瘤激酶阳性大 B 细胞淋巴瘤的研究进展

夏玉雪 方峻 崔国惠

**[摘要]** 间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的大 B 细胞淋巴瘤(ALK<sup>+</sup>LBCL)是一种罕见且具有高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤亚型,患者确诊时多处于晚期,对 CHOP 样方案联合放疗及造血干细胞移植(HSCT)反应较差、预后不良。ALK 抑制剂克唑替尼(crizotinib)、ALK 嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞治疗、ALK 抗体及 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)抑制剂的应用等治疗策略可能可以改善对 CHOP 样方案耐药的 ALK<sup>+</sup>LBCL 患者的预后。

**[关键词]** 间变性淋巴瘤激酶; 大 B 细胞淋巴瘤; 造血干细胞移植; 克唑替尼

**[中图分类号]** R733.1

**[文献标识码]** A

间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性的大 B 细胞淋巴瘤(ALK<sup>+</sup>LBCL)最早于 1997 年由 Delsol 等<sup>[1]</sup>报道,因其具有独特的形态学、免疫学和细胞遗传学特征,在 WHO(2008)造血和淋巴组织疾病分类中被归为一种独立的成熟 B 细胞肿瘤。国内外报道该病患者不足 200 例,国内报道了约 32 例,其中 ALK 阳性的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)占 DLBCL 的比例 <1%<sup>[2]</sup>。ALK<sup>+</sup>LBCL 发生年龄为 9~85 岁,中位年龄 35 岁,男女比例为 3.5:1<sup>[2-3]</sup>。ALK<sup>+</sup>LBCL 具有高度侵袭性,对常规治疗反应差,预后不良。由于 ALK 抑制剂如克唑替尼单药治疗某些 ALK 阳性肿瘤具有显著的临床疗效,以 ALK 基因异常作为肿瘤生长驱动因素的一类肿瘤统被称为“ALKoma”<sup>[4]</sup>。本文将对此类淋巴瘤的临床特征、病理特征、免疫表型、细胞遗传学及治疗进展进行综述。

### 一、临床特征

约 50% 的 ALK<sup>+</sup>LBCL 患者以无痛性淋巴结肿大为主要症状,可伴发热、肝脾肿大。ALK<sup>+</sup>LBCL 临床过程具有高侵袭性,白细胞分化抗原 20(CD20)阴性的患者临床过程更具侵袭性。50% 的 ALK<sup>+</sup>LBCL 患者伴随 B 症状(发热 >38℃、盗汗、半年内体重降低 >10%),44.4% 的患者乳酸脱氢酶升高,57% 的患者在初诊时已处于进展期,30% 的患者累及骨髓。ALK<sup>+</sup>LBCL 患者对 CHOP 样化疗方案反应差,5 年总生存(OS)率为 34%,中位 OS 期为 1.83 年<sup>[3]</sup>。进展期 ALK<sup>+</sup>LBCL 患者的 5 年 OS 率仅为 8%<sup>[2]</sup>。研究发现,年龄、Ann Arbor 分期、国际预后指数(IPI)评分均是影响 ALK<sup>+</sup>LBCL 患者预后的重要因素,局限期患者预后相对较好,禽髓细胞瘤病毒原癌基因(myb)易位与预后较差相关<sup>[5-6]</sup>。

### 二、病理及免疫表型特征

ALK<sup>+</sup>LBCL 的病理学特征为淋巴结结构消失,肿瘤细胞呈弥漫性浸润或窦内浸润,淋巴瘤细胞为单形性、大的免疫母细胞样或浆母细胞样<sup>[7]</sup>。肿瘤细胞体积大,胞质丰富,呈嗜酸性、嗜碱性或嗜双色性。细胞核大,居中或偏位,核仁明显,核分裂像易见,部分患者可见单核或多核的巨型肿瘤细胞或 R-S 样细胞<sup>[8-9]</sup>。ALK<sup>+</sup>LBCL 通常具有特殊免疫表型。淋巴瘤细胞 ALK 呈强表达,多局限在细胞质中、呈颗粒样分布,少数患者也可在细胞核、核仁中检测到 ALK 强表达<sup>[10]</sup>。淋巴瘤细胞还强表达上皮膜抗原(EMA)和浆细胞标志物如 CD138、VS38C、CD38,并表达多发性骨髓瘤基因 1(MUM-1)和 IgA,几乎不表达 B 细胞标记,如 CD20、CD79a、PAX5,但大多表达 BOB1 和 OCT2 两种 B 细胞转录因子<sup>[3,5]</sup>。因此有学者推测 ALK<sup>+</sup>LBCL 可能起源于发生类别转换和浆细胞分化的生发中心后 B 细胞<sup>[10]</sup>。肿瘤细胞中 CD30 阴性,但偶有病例报道可见局限性弱表达。肿瘤细胞中 T 细胞标志常呈阴性,但 CD4、CD57、CD43 和穿孔素可能呈阳性<sup>[5]</sup>。ALK<sup>+</sup>LBCL 通常发生在免疫功能正常患者,与 EB 病毒(EBV)或人类疱疹病毒 8 型(HHV8)感染无关<sup>[7]</sup>。然而,有 1 例 HIV 感染者患 ALK<sup>+</sup>LBCL 的案例报道<sup>[11]</sup>,也有罹患溃疡性结肠炎近 20 年的患者服用硫唑嘌呤后继发 ALK<sup>+</sup>LBCL 的报道<sup>[12]</sup>,尚未见 EBER 原位杂交检测阳性的病例报道。

### 三、细胞遗传学

在 ALK<sup>+</sup>LBCL 中,ALK 基因表达的上调超过 75% 由 t(2;17)(p23;q23)、产生 CLTC 基因与 ALK 基因融合所致;仅 17% 类似于 ALK<sup>+</sup>ALCL,与 t(2;5)(p23;q35)、产生 NPM-ALK 融合蛋白有关。此外,作为融合基因伴侣,SQSTM1、SEC31A、RANBP2 和 IGL 也有报道<sup>[3]</sup>。85% 的患者 IgH 基因存在克隆性重排。有研究报道,ALK<sup>+</sup>LBCL 患者高表达磷酸化 STAT3,STAT3 下游的转录激活使 MYC 在没有 MYC 易位或扩增的情况下表达,ALK 蛋白的致癌机制可能也涉及 STAT3 通路的激活<sup>[13]</sup>。由于融合

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81470347)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所

通讯作者:崔国惠,E-mail: ghcui@medmail.com.cn

基因不同, ALK 融合蛋白的亚细胞定位目前分为粒状细胞质染色(GCS)和非粒状细胞质染色(non-GCS)两类, non-GCS 的 OS 期较低, 进一步证实了 ALK<sup>+</sup> LBCL 的预后取决于 ALK 融合伴侣。此外, ALK 融合伴侣影响对 ALK 抑制剂的敏感性, 在体外研究中表达 NPM-ALK 的细胞较表达 SEC31 A-ALK 的细胞对 ALK 抑制剂更敏感<sup>[2,14]</sup>。

#### 四、治疗进展

1. 联合化疗及放疗: 目前 ALK<sup>+</sup> LBCL 患者的临床治疗以联合化疗为主, 因 ALK<sup>+</sup> LBCL 患者通常 CD20 表达阴性, 利妥昔单抗疗效受限, 临床上多选择以 CHOP 方案为基础的化疗方案, 可联合放疗; 挽救治疗方案主要为基于铂类的 DLBCL 二线治疗方案和(或)造血干细胞移植(HSCT), 即便如此, 现有研究结果显示疗效仍然不佳。我们检索了中外文献报道 ALK<sup>+</sup> LBCL 的案例, 其中治疗方案以化疗及放疗为主(不包含 HSCT 和 ALK 抑制剂)且资料详细的患者 59 例, 汇总结果显示局限期患者预后尚佳, 进展期患者预后差。采用 CHOP 样方案患者共 45 例<sup>[2-3,15-22]</sup>, I/II 期患者共 19 例, 客观缓解率(ORR)为 94.4%, 中位无进展生存(PFS)期为 25 个月, 死亡患者 1 例, 为 22 岁男性 III 期患者在 6 个 CHOP 方案治疗后因疗效不佳最终死亡, OS 期为 10 个月; III/IV 期患者共 26 例, ORR 为 26.9%, 中位 PFS 期为 9 个月, 26 例患者中 16 例死亡。初治时采用 CHOP 样方案作为一线治疗, 疾病进展(PD)后改用大剂量化疗方案(HyperCVAD、DHAP 和 ACVBP 等)共 9 例, 均为 III/IV 期患者, ORR 为 10%, PFS 期为 23 个月, 其中 5 例患者死亡<sup>[3,23]</sup>。首选方案为基于儿童淋巴瘤化疗或大剂量化疗方案 5 例, 其中 4 例为青少年患者, 均采用儿童淋巴瘤化疗方案, 3 例 10~13 岁 II/III 期患者一线治疗采用儿童淋巴瘤化疗方案, 均达到完全缓解(CR), ORR 为 100%, 中位 PFS 期为 62 个月<sup>[3,13]</sup>; 1 例多部位骨和淋巴结累及的 IV 期 16 岁男性患者在 LMB89 方案结束 4 个月后复发, 最终死亡, OS 期为 24 个月; 1 例为伴胸部包块的 III A 期 32 岁成年男性患者, 采用大剂量 Hyper CVAD 方案获得 CR, 随访时间为 14 个月<sup>[3]</sup>。

2. 造血干细胞移植: 我们汇总了既往文献中共 20 例接受 HSCT 的 ALK<sup>+</sup> LBCL 患者<sup>[3,11,24-26]</sup>, I/II 期 7 例, III/IV 期 13 例, 其中行自体造血干细胞移植(autoHSCT)者 14 例, 异基因造血干细胞移植(alloHSCT)者 1 例, 移植类型不明者 5 例; OS 期为 3~56 个月; 死亡 12 例, 存活 8 例。接受 autoHSCT 的 14 例患者中, 局限期 4 例, 进展期 10 例, 报道时存活 6 例, 死亡 8 例, 存活患者随访时间为 24~56 个月, 死亡患者随访时间为 17~26 个月; 3 例患者在移植前为 CR, 随访时间为 24~44 个月; 4 例局限期患者中死亡 2 例; 10 例进展期患者 10 例中死亡 6 例, 存活 4 例, 移植前 4 例达到临床缓解, 2 例复发进展, 4 例移植前评估不明, 移植后 3 例达到临床缓解, 4 例复发进展, 3 例移植前评估不明, 其中 1 例移植前达到 CR 的 11 岁男童移植 45 天后死于重症肺炎伴呼吸衰竭<sup>[25]</sup>。接受 alloHSCT 治疗的是 1 例化疗后复发患者, 移植后 14 天获得 CR, 但移植后 7 个月时死于血栓性血小板减少性紫癜<sup>[26]</sup>。这些临床研究报道显示, 即使接受 HSCT, ALK<sup>+</sup> LBCL 患者的预后仍然不佳, alloHSCT 可能改善预

后, 但报道病例数量甚少, 尚需进一步研究。

3. ALK 抑制剂: 克唑替尼是一种口服小分子腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)竞争性的酪氨酸激酶受体抑制剂(TKI), 可抑制肝细胞生长因子受体(c-Met)激酶, 阻断其信号转导通路, 进而抑制 ALK 融合基因表达, 从而抑制肿瘤细胞增殖。2011 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准了第一代 ALK 抑制剂克唑替尼用于 ALK 阳性的晚期、复发难治的非小细胞肺癌(NSCLC)。2021 年 1 月, FDA 也批准了克唑替尼用于复发或难治性系统性 ALK<sup>+</sup> ALCL 的 ≥1 岁儿童和年轻成人患者。我们总结了中外文献中克唑替尼用于治疗 ALK<sup>+</sup> LBCL 的 7 例患者情况, 克唑替尼均在疾病进展后使用, 3 例用于 autoHSCT 后复发的患者; 6 例采用克唑替尼单药治疗, 1 例与吉西他滨+奥沙利铂(GEMOX)和地塞米松联合应用; 4 例患者因疾病恶化死亡, 3 例患者为移植后复发、报道时仍存活, 其中 1 例采用克唑替尼单药治疗获得并维持 CR, 至截止随访时已达 16 个月<sup>[3,11-12,27-28]</sup>。克唑替尼在复发、进展的 ALK<sup>+</sup> LBCL 中具有潜在疗效。

克唑替尼在复发或难治性系统性 ALK<sup>+</sup> ALCL 成人患者中的安全性和有效性尚未明确, 使用过程中需警惕耐药。据报道, ALK<sup>+</sup> NSCLC 获益明显患者常在 1~2 年内出现对克唑替尼耐药<sup>[29]</sup>。研究发现, ALK<sup>+</sup> NSCLC 患者对克唑替尼耐药的机制主要包括以下 4 项: (1)原发性耐药: 主要机制与罕见的 ALK 融合伴侣、BIM 缺失多态性、PTEN/mTOR 突变、ALK G3709A 突变及 KIT 突变等相关; (2)继发性耐药: 主要为 ALK 通路占优势的耐药, 包括 ALK 激酶区突变和 ALK 基因拷贝数的扩增; (3)驱动基因的转换: 肿瘤细胞可激活其他致癌驱动程序及信号通路来代替 ALK 通路; (4)表观遗传途径: 包括 miRNA 的增强子重塑和表达的改变; (5)肿瘤的异质性<sup>[30-31]</sup>。目前克服 ALK TKI 耐药的治疗策略主要包括以下 4 点: (1)靶向 ALK 依赖的信号通路, 如下游的 STAT3 信号通路; (2)靶向替代 ALK 的信号通路, 如 C-MET、C-KIT、PDGFR、IGFR、EGFR 和 KRAS 等; (3)免疫疗法, ALK 融合蛋白通过转录因子 STAT3 上调 PD-L1 的表达, 临床上免疫检查点抑制剂对晚期和转移癌有效; (4)应用 ALK 衍生肽触发 ALK 胞浆内近膜区域的凋亡信号<sup>[32]</sup>。此外, 第二代 ALK TKI 对 ALK 融合突变及多种 ALK 激酶区耐药突变均具有活性, alectinib 对中枢神经系统转移的 ALK<sup>+</sup> NSCLC 患者有较好的疗效, 但多数患者在 1~2 年内仍可耐药。2018 年 11 月, FDA 批准了第三代 ALK TKI 劳拉替尼(Lorlatinib)用于治疗接受第一、二代 ALK 抑制剂治疗之后病情仍进展的转移性 ALK<sup>+</sup> NSCLC 患者, 目前尚无第二、三代 ALK 抑制剂应用于 ALK<sup>+</sup> LBCL 的病例报道。

ALK<sup>+</sup> ALCL 的体外研究发现, 克唑替尼介导 ALK 失活导致 Bcl-2 水平升高, 从而抑制克唑替尼在淋巴瘤细胞中的细胞不良反应, 而在使用克唑替尼的同时下调 Bcl-2 表达, 可通过增加自噬通量和细胞死亡来抑制淋巴瘤细胞增殖, 提示联用克唑替尼和 Bcl-2 抑制剂可能有助于治疗 ALK<sup>+</sup> ALCL<sup>[33]</sup>。

4. 免疫疗法: (1)ALK 嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞: Walker 等<sup>[34]</sup>构建的 ALK CAR-T 细胞在体外研究中通过裂解 ALK<sup>+</sup> LAN-5 细胞, 并在抗原刺激下产生干扰素-γ 来发挥抗肿瘤作用, CAR-T 细胞的抗肿瘤应答功效受 CAR 表面密度和靶抗原

密度调节,细胞因子的产生高度依赖于 ALK 靶标密度,但神经母细胞瘤细胞系中 ALK 的靶标密度不足以最大程度地激活 CAR-T 细胞,致使其在 ALK<sup>+</sup> 神经母细胞瘤中的抗肿瘤作用有限。(2)ALK 单克隆抗体:在 ALK 阳性神经母细胞瘤细胞系的体外研究中发现,ALK 抗体具有抗体依赖的细胞毒作用,可抑制肿瘤细胞增殖。研究显示,克唑替尼可诱导肿瘤表面 ALK 蛋白积聚,促进 ALK 抗体与抗原结合;克唑替尼可增强 ALK 抗体抑制肿瘤增殖的作用,ALK 抗体也可提高肿瘤细胞对克唑替尼的敏感性;联用 ALK 单克隆抗体和克唑替尼较单用 ALK 单克隆抗体处理肿瘤细胞发现,处于 sub-G0 期的细胞比例更高,提示这种联合 ALK 靶向策略的抗肿瘤机制主要为诱导凋亡<sup>[35]</sup>,为 ALK 靶向治疗提供了新方向。

## 五、小结

ALK<sup>+</sup> LBCL 的诊断及鉴别诊断主要依据其独特的分子生物学及形态学特征,易误诊。ALK 融合基因伴侣及 ALK 融合蛋白的亚细胞定位等均能影响预后,现有的国际预后评分系统无法准确预测预后。以 CHOP 为基础的一线方案疗效不佳,即使接受 HSCT,复发难治患者的预后改善也非常有限,而首选基于儿童淋巴瘤化疗或大剂量化疗的方案疗效尚可;ALK 抑制剂克唑替尼可能具有潜在疗效,但需要进一步研究。ALK CAR-T 细胞和 ALK 抗体等新兴免疫治疗及 Bcl-2 抑制剂应用的探索可能为改善此类淋巴瘤患者预后提供新的策略。

## 参 考 文 献

- [1] Delsol G, Lamant L, Mariame B, et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2;5 translocation [J]. *Blood*, 1997, 89 (5): 1483-1490.
- [2] Sakamoto K, Nakasone H, Togashi Y, et al. ALK-positive large B-cell lymphoma; identification of EML4-ALK and a review of the literature focusing on the ALK immunohistochemical staining pattern [J]. *Int J Hematol*, 2016, 103 (4): 399-408.
- [3] Pan Z, Hu S, Li M, et al. ALK-positive Large B-cell Lymphoma; A Clinicopathologic Study of 26 Cases With Review of Additional 108 Cases in the Literature [J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41 (1): 25-38.
- [4] Mano H. ALKoma; a cancer subtype with a shared target [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2 (6): 495-502.
- [5] Swerdlow SH, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (revised 4th edition) [M]. Lyon, France; IARC Press, 2017.
- [6] Jiang XN, Yu BH, Wang WG, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma; Clinico-pathological study of 17 cases with review of literature [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6): e0178416.
- [7] Ishida M, Yoshida K, Kagotani A, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma; a case report with emphasis on the cytological features of the pleural effusion [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6 (11): 2631-2635.
- [8] Morgan EA, Nascimben AF. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma; an underrecognized aggressive lymphoma [J]. *Adv Hematol*, 2012, 2012 (5): 529-572.
- [9] 詹媛, 江锦良, 蔡勇. ALK 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 2 例 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34 (12): 1407-1408.
- [10] Chen J, Feng X, Dong M. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma presenting in nasal cavity; a case report and review of literature [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (2): 2123-2130.
- [11] Shi M, Miron PM, Hutchinson L, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma with complex karyotype and novel ALK gene rearrangements [J]. *Hum Pathol*, 2011, 42 (10): 1562-1567.
- [12] Quesada AE, Huh YO, Wang W, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive large B-cell lymphoma in a patient treated with azathioprine for ulcerative colitis [J]. *Pathology*, 2016, 48 (5): 513-515.
- [13] Valera A, Colomo L, Martínez A, et al. ALK-positive large B-cell lymphomas express a terminal B-cell differentiation program and activated STAT3 but lack MYC rearrangements [J]. *Mod Pathol*, 2013, 26 (10): 1329-1337.
- [14] Heuckmann JM, Balke-Want H, Malchers F, et al. Differential protein stability and ALK inhibitor sensitivity of EML4-ALK fusion variants [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (17): 4682-4690.
- [15] 陈鑫, 曹晨, 朱凤伟, 等. ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤 4 例临床及病理特征分析 [J]. *诊断病理学杂志*, 2020, 27 (5): 306-310, 317.
- [16] Stachurski D, Miron PM, Al-Homsi S, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma with a complex karyotype and cryptic 3' ALK gene insertion to chromosome 4 q22-24 [J]. *Hum Pathol*, 2007, 38 (6): 940-945.
- [17] 郝彦凤, 柴菲, 李静, 等. ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤一例并文献复习 [J]. *白血病(淋巴瘤)*, 2014, 23 (12): 740-742.
- [18] Xiong H, Liu SY, Yang YX, et al. An unusual case of anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma in an elderly patient: A case report and discussion [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (5): 1799-1802.
- [19] 于鸿, 黄俊星, 王朝夫, 等. 间变性淋巴瘤激酶阳性的大 B 细胞淋巴瘤一例 [J]. *中华病理学杂志*, 2011, 40 (8): 561-562.
- [20] Yin WH, Guo N, Tian XY, et al. Pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma; a case report and review of the literature [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2012, 15 (4): 318-323.
- [21] 李敏, 高子芬. ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤一例 [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (7): 565.
- [22] Kempf W, Torricelli R, Zettl A, et al. Primary Cutaneous Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Large B-Cell Lymphoma [J]. *Am J Dermatopathol*, 2019, 41 (8): 602-605.
- [23] Sandoval-Sus JD, Brahim A, Khan A, et al. Complete Response of Primary Refractory ALK-Positive Large B-Cell Lymphoma Treated With Single-Agent Nivolumab [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20 (3): e113-e117.
- [24] 董玲, 孟斌, 张新伟, 等. ALK + 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者临床决策探讨 [J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43 (9): 385-391.
- [25] 王珊, 周春菊, 郑勤龙, 等. 儿童间变性淋巴瘤激酶阳性大 B 细胞淋巴瘤一例 [J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58 (11): 937-939.
- [26] Ishii K, Yamamoto Y, Nomura S. CD30-negative diffuse large Bcell lymphoma expressing ALK [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2005, 46 (7): 501-506.
- [27] Li J, Ouyang J, Zhou R, et al. Promising response of anaplastic lymphoma kinase-positive large B-cell lymphoma to crizotinib salvage treatment; case report and review of literature [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (5): 6977-6985.
- [28] Mehra V, Pomplum S, Ireland R, et al. ALK-positive large B-cell lymphoma with strong CD30 expression; a diagnostic pitfall and resistance to brentuximab and crizotinib [J]. *Histopathology*, 2016, 69 (5): 880-882.
- [29] Katayama R, Khan TM, 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.
- [30] 蒋涛, 周彩存. ALK 阳性非小细胞肺癌患者克唑替尼耐药的机制和治疗措施 [J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18 (2): 69-74.
- [31] Yun MR, Lim SM, Kim SK, et al. Enhancer Remodeling and MicroRNA Alterations Are Associated with Acquired Resistance to ALK Inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (12): 3350-3362.
- [32] Aubry A, Galiacy S, Allouche M. Targeting ALK in Cancer; Therapeutic Potential of Proapoptotic Peptides [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (3): E275.
- [33] Torossian A, Broin N, Frentzel J, et al. Blockade of crizotinib-induced BCL2 elevation in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma triggers autophagy associated with cell death [J]. *Haematologica*, 2019, 104 (7): 1428-1439.
- [34] Walker AJ, Majzner RG, Zhang L, et al. Tumor Antigen and Receptor Densities Regulate Efficacy of a Chimeric Antigen Receptor Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase [J]. *Mol Ther*, 2017, 25 (9): 2189-2201.
- [35] Carpenter EL, Haglund EA, Mace EM, et al. Antibody targeting of anaplastic lymphoma kinase induces cytotoxicity of human neuroblastoma [J]. *Oncogene*, 2012, 31 (46): 4859-4867.

(收稿日期:2021-02-06)

(本文编辑:余晓曼)