

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.014

· 病例报道 ·

结肠癌罕见 ALK 基因融合突变 1 例并文献复习

Rare ALK gene fusion mutation in colon cancer: a case report and literature review

章群, 钱晓萍, 李丽(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 晚期结直肠癌预后差, 总生存期短, 其靶向药物的选择依赖于基因检测的结果。部分罕见的基因突变如间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因突变在肠癌中发生率仅为 0.4%~1%, 其药物治疗的模式仍存在争议。本文报告 1 例晚期右半结肠癌合并 ALK 融合基因突变的患者, 该患者在贝伐珠单抗靶向联合静脉化疗的标准治疗基础上同时接受 ALK 抑制剂阿来替尼治疗, 第 3 周期化疗时患者临床症状明显缓解, 肿瘤指标较前下降, 胸部 CT 提示肺部病灶较前改善, 取得了显著的临床获益。尽管 ALK 融合基因突变在结直肠癌中罕见, 但其治疗模式的选择仍需要临床医生探索。

[关键词] 结直肠癌; 基因突变; ALK; 联合治疗

[中图分类号] R735.3; R730.58 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)08-0739-03

1 病例资料

患者, 58 岁, 男, 2022 年 8 月 23 日因“咳嗽咳痰”至当地医院查胸部 CT, 提示“肺部炎症、右肺中叶密实以及肿大淋巴结可能”, 在当地医院住院治疗, 予以抗炎治疗并完善增强 CT, 提示右肺中叶占位伴阻塞性肺不张, 治疗疗效欠佳。患者 2022 年 9 月 6 日至我院呼吸科就诊, 行支气管镜及支气管超声波检查(EBUS)。左侧颈部淋巴结穿刺组织病理显示: 腺癌, 低分化; 免疫组化结果显示: 癌细胞表达 CK7(-)、CK20(+++), Villin(+++), CDX-2(散在+), TTF1(-), ki67(80%+), 符合消化道来源。右支气管黏膜活检显示: 倾向低分化腺癌, 肠道来源; 免疫组化结果显示: 癌细胞表达 P40(-), TTF1(-), NapsinA(-), CK7(-), CK20(+++), Villin(+++), SATB2(++). 纵膈第 7 组、10R 淋巴结穿刺活检显示: 倾向于低分化腺癌。患者于 2022 年 9 月 20 日继续完善胃肠镜检查, 胃镜提示慢性非萎缩性胃炎; 肠镜显示结肠肝区见一溃疡性新生物, 病理提示为(肝区)中低分化腺癌。结合患者影像学、胃肠镜以及免疫组化检查, 考虑该患者为右半结肠中低分化腺癌 IV 期伴肺及纵膈淋巴结转移。因患者当时 ECOG 评分达 3 分、合并高血压, 体力状态差, 故先行 XELOX 方案化疗 1 周期, 而后患者行基因检测, 报告显示为 ALK 基因融合突变(EML4-ALK、KCNK9-ALK), KRAS、NRAS、BRAF 野生型、MSS 型(表 1)。

结合患者基因检测结果, 在化疗基础上予以 ALK 抑制剂阿来替尼靶向治疗。用药后, 患者一般情况较前改善, ECOG 评分 1 分, 第 3 周期化疗时予以贝伐单抗联合 FOLFOX 治疗, 同时继续予以 ALK 抑

制剂阿来替尼治疗。患者临床症状明显缓解, ECOG 评分 0 分, 复查肿瘤指标较前下降, 胸部 CT 提示肺部病灶较前改善(图 1), 患者有明显临床获益。2022 年 12 月 26 日, 该患者感染新型冠状病毒, 加之合并基础疾病较多、肺部基础较差, 于 2023 年 2 月 12 日去世。

2 讨论

随着分子生物学的快速发展, 基因检测指导下的精准个体化治疗大大提高了晚期结直肠癌患者的预后^[1-2]。在晚期结直肠癌中, 用于指导用药的主要检测基因为 KRAS、NRAS、BRAF 以及微卫星状态, 然而, 仍有少部分罕见基因突变的晚期肠癌患者预后很差, 其治疗模式更需要临床医生摸索和总结^[3]。

晚期微卫星稳定亚型的右半结肠癌的一线标准治疗方案为贝伐珠单抗联合化疗, 而合并 ALK 基因融合突变的晚期肠癌的治疗更加具有挑战性。ALK 最早在间变性大细胞淋巴瘤的一个亚型中被发现^[4-5]。ALK 基因突变主要在非小细胞肺癌中比较常见, 针对 ALK 基因融合的靶向治疗在肺癌治疗中取得了很好的临床疗效^[6-10]。因此, 在肺癌中该突变也被称为“钻石突变”。然而, ALK 基因融合突变在晚期结直肠癌中却十分罕见, 发生率为 0.4%~1%, 更常发生于右侧结肠癌或黏液型肠癌^[11]。一项纳入 12 例 ALK 融合突变的结直肠癌研究^[7]表明, 含有 ALK 融合突变的结直肠癌表现为微卫星不稳定的特征, 如女性优势(男女比例为 1:3)和右结肠位置(90%)。通过免疫组化鉴定, 83% 的患者存在错配

[基金项目] 江苏省自然科学基金面上项目(No. BK20211007)

[作者简介] 章群(1987—), 女, 博士, 主治医师, 主要从事结直肠癌的个体化治疗, E-mail: icy520316@126.com

[通信作者] 李丽, E-mail: dr.lili@163.com

修复蛋白缺陷。然而,也有回顾性研究^[12-16]表明,ALK融合突变的结直肠癌中56%(9/16)是错配修复蛋白完整型。以上结论还需要未来更大样本量的验证。由于ALK基因融合突变的晚期肠癌罕见,其最佳治疗模式还处于摸索阶段,既往有少量文献报道对其治疗方式的探索,并尝试在该类患者中一线采用ALK抑制剂治疗^[11,17-20](表2)。

目前,ALK抑制剂被获批应用于晚期肠癌的三线后治疗。那么,这部分患者一线治疗是选择常规化疗方式还是在此基础上同时使用ALK抑制剂值得

探讨。本文介绍了1例合并罕见ALK基因融合突变的晚期结肠癌患者的诊疗过程,在不同阶段均取得了较好的疗效。在患者体力状况明显好转后,本研究在常规的靶向联合化疗治疗的基础上加用了ALK抑制剂阿来替尼,患者的临床症状得到明显缓解,从需要半卧位吸氧状态到能基本进行正常的体力活动,有明显的临床获益。对该患者进行胸部CT检查以及肿瘤指标检测,结果表明患者的肺部转移灶较前缩小,肿瘤指标较前下降,提示前期的治疗方案治疗有效。

表1 患者的基因检测结果

检测项目	检测结果
基因变异	
体系	I类(具有明确临床意义的变异):EML4(Exon1-3)-ALK(Exon20-29),KCNK9(Intergenic)-ALK(Exon20-29) II类(具有潜在临床意义的变异):MYC扩增
胚系	未检出
免疫治疗疗效提示	
TMB(同义突变&非同义突变)	6.38 Muts/Mb
TMB(非同义突变)	3.55 Muts/Mb
其他潜在免疫疗效相关标志物	正相关:未检出 负相关:EML4(Exon1-3)-ALK(Exon20-29);KCNK9(intergenic)-ALK(Exon20-29)

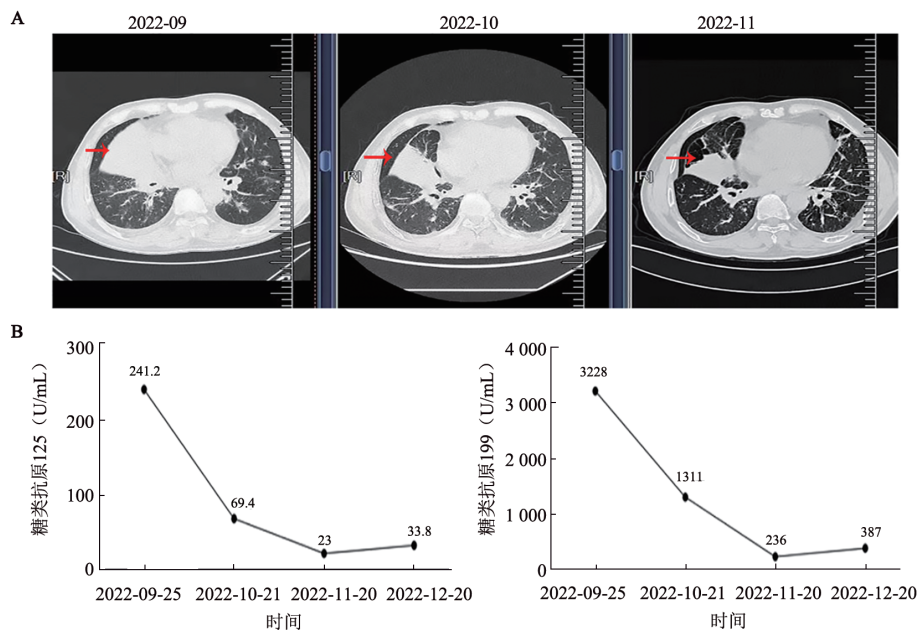


图1 治疗期间患者肺部病灶的影像学变化(A)及有关肿瘤指标的变化(B)

综上,对于ALK融合突变的晚期肠癌的治疗,需要充分考虑ALK融合突变的特殊性,在充分考虑患者体力状况下考虑在常规治疗的基础上联合ALK抑制剂。当然,患者的个体差异性大,对于这类罕见突变的晚期肠癌的治疗仍需要更多的临床病例及经验的佐证。笔者认为,在患者体力状况允许的前提下

可以采用静脉靶向和化疗以及口服阿来替尼靶向的联合治疗模式,以取得最大临床获益;而对于体力状况较差的患者,也可采用口服药物联合的方式。此外,对于晚期肠癌的患者应当考虑检测ALK基因状态,以便指定更加合理的治疗模式。

表 2 ALK 基因融合突变的结直肠癌患者相关病例报告

第一作者/发表年限	临床病理特征	检测方法	基因突变类型	治疗方案
AMATU/2015 ^[17]	右半结肠腺癌Ⅳ期	IHC 和 PCR	CAD-ALK	恩曲替尼 (entrectinib)
YAKIREVICH/2016 ^[11]	右半结肠腺癌Ⅳ期	NGS	STRN-ALK	色瑞替尼 (ceritinib)
DRILON/2017 ^[18]	结肠癌	NGS	CAD-ALK	恩曲替尼 (entrectinib)
GAMBACORTI PASSERINI/2018 ^[19]	结肠黏液腺癌	FISH	ALK 阳性	克唑替尼 (crizotinib)
HSIAO/2021 ^[20]	升结肠癌	IHC 和 NGS	EML4-ALK	阿来替尼 (alectinib)

IHC 为免疫组织化学 (immunohistochemistry); PCR 为聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction); NGS 为下一代测序技术 (next-generation sequencing); FISH 为荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization)。

[参考文献]

- [1] TSIMBERIDOU A M, FOUNTZILAS E, NIKANJAM M, *et al.* Review of precision cancer medicine: evolution of the treatment paradigm[J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 86: 102019. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102019.
- [2] WU C W K, REID M, LEEDHAM S, *et al.* The emerging era of personalized medicine in advanced colorectal cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(8):1411-1425. DOI: 10.1111/jgh.15937.
- [3] PIETRANTONIO F, DI NICOLANTONIO F, SCHROCK A B, *et al.* ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2017, 109(12): 1-10. DOI: 10.1093/jnci/djx089.
- [4] HALLBERG B, PALMER R H. The role of the ALK receptor in cancer biology[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (Suppl 3): iii4-iii15. DOI: 10.1093/annonc/mdw301.
- [5] YAU N K, FONG A Y, LEUNG H F, *et al.* A pan-cancer review of ALK mutations: implications for carcinogenesis and therapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2015, 15(4): 327-336. DOI: 10.2174/1568009615666150225123712.
- [6] REMON J, PIGNATARO D, NOVELLO S, *et al.* Current treatment and future challenges in ROS1-and ALK-rearranged advanced non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 95: 102178 [2023-02-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743408/>. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102178.
- [7] NENSI S, ASHTON J. ALK-positive non-small cell lung cancer; potential combination drug treatments[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2021, 21(9): 737-748. DOI: 10.2174/1568009621666210729100647.
- [8] KIM E S, BARLESI F, MOK T, *et al.* ALTA-2: Phase II study of brigatinib in patients with ALK-positive, advanced non-small-cell lung cancer who progressed on alectinib or ceritinib[J]. *Future Oncol*, 2021, 17(14): 1709-1719. DOI: 10.2217/fon-2020-1119.
- [9] TAN A C, PAVLAKIS N. Anti-angiogenic therapy in ALK rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC) [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8863 [2023-02-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9407780/>. DOI: 10.3390/ijms23168863.
- [10] XIANG Y, ZHANG S, FANG X, *et al.* Therapeutic advances of rare ALK fusions in non-small cell lung cancer[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29 (10): 7816-7831. DOI: 10.3390/curroncol29100618.
- [11] YAKIREVICH E, RESNICK M B, MANGRAY S, *et al.* Oncogenic ALK fusion in rare and aggressive subtype of colorectal adenocarcinoma as a potential therapeutic target[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15):3831-3840. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3000.
- [12] LASOTA J, CHLOPEK M, WASAG B, *et al.* Colorectal adenocarcinomas harboring ALK fusion genes: a clinicopathologic and molecular genetic study of 12 cases and review of the literature [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(9): 1224-1234. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001512.
- [13] HOUANG M, TOON C W, CLARKSON A, *et al.* ALK and ROS1 overexpression is very rare in colorectal adenocarcinoma[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(2): 134-138. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000025.
- [14] LAI A Z, SCHROCK A B, ERLICH R L, *et al.* Detection of an ALK fusion in colorectal carcinoma by hybrid capture-based assay of circulating tumor DNA[J]. *Oncologist*, 2017, 22(4): 774-779. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0376.
- [15] LEE J, KIM H C, HONG J Y, *et al.* Detection of novel and potentially actionable anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement in colorectal adenocarcinoma by immunohistochemistry screening[J]. *Oncotarget*. 2015, 6(27): 24320-24332. DOI: 10.18632/oncotarget.4462.
- [16] LEE C H, LEE C T, CHEN Y L, *et al.* Detection of anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement in a patient with right colon cancer[J]. *J Cancer Res Pract*, 2019, 6(2): 89-91. DOI: 10.4103/JCRP.JCRP_12_18.
- [17] AMATU A, SOMASCHINI A, CERE A G, *et al.* Novel CAD-ALK gene rearrangement is drugable by entrectinib in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(12): 1730-1734. DOI: 10.1038/bjc.2015.401.
- [18] DRILON A, SIENA S, OU S I, *et al.* Safety and antitumor activity of the multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1)[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4): 400-409. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237.
- [19] GAMBACORTI-PASSERINI C, ORLOV S, ZHANG L, *et al.* Long-term effects of crizotinib in ALK-positive tumors (excluding NSCLC): a phase 1b open-label study[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (5): 607-614. DOI: 10.1002/ajh.25043.
- [20] HSIAO S Y, HE H L, WENG T S, *et al.* Colorectal cancer with EML4-ALK fusion gene response to alectinib: a case report and review of the literature[J]. *Case Rep Oncol*, 2021, 14(1): 232-238. DOI: 10.1159/000511069.

[收稿日期] 2023-03-10

[修回日期] 2023-06-16

[本文编辑] 郁晓路, 黄静怡