

阿来替尼治疗 ALK 阳性非小细胞肺癌 伴多处转移 1 例

刘颖¹, 蔡若雪¹, 沙欢欢¹, 方瑛¹, 沈波¹, 张全安², 周国仁¹

1. 南京医科大学附属肿瘤医院 江苏省肿瘤医院 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏 南京 210009;

2. 南京医科大学附属江宁医院 南京市江宁医院, 江苏 南京 211199

关键词: 非小细胞肺癌; 间变性淋巴瘤激酶融合基因; 阿来替尼; 纵隔淋巴结转移; 食管转移; 脑转移; 肝转移

中图分类号: R742 **文献标识码:** D **文章编号:** 1674-8182(2024)01-0127-03

肺癌是我国发病率和致死率第一的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的85%以上。间变性淋巴瘤激酶(ALK)融合基因阳性是NSCLC的“钻石突变”,最常见的融合类型是棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4-ALK)^[1]。研究显示,脑转移在20%~40%的初诊NSCLC患者中被发现,患者发生脑转移后在放化疗等多种治疗方案中预后均欠佳。当前三代ALK抑制剂在临床中给ALK阳性NSCLC患者提供了更多的选择与更大的临床获益,本文报道1例南京医科大学附属肿瘤医院收治的ALK阳性肺腺癌多处转移接受阿来替尼治疗实现长生存的患者,并进行文献复习。

1 病例资料

患者,女性,48岁。自诉2017年2月无明显诱因下出现咳嗽,刺激性干咳,无明显咳痰,无胸闷气喘,无发热盗汗等不适,于当地医院抗炎治疗两周后咳嗽有所缓解。后患者未予重视,仍有反复咳嗽。

2017年5月患者无明显诱因下出现进食梗阻,进行性加重,并伴有恶心呕吐,后于南京市鼓楼医院就诊,行胸腹部CT示(2017年7月11日):左肺下叶片状密度增高影(大小约2.8 cm×1.6 cm),食管中段管壁增厚伴其以上食管扩张。行胃镜示:距门齿约25 cm食管环周形狭窄,黏膜稍粗糙,胃镜不能通过。遂行超声下食管穿刺,2017年7月21日病理示:腺

癌,结合免疫组化(TTF1+)考虑肺来源可能性大。2017年7月25日于鼓楼医院查PET-CT示:隆突下占位,与食管分界不清,结合免疫组化考虑纵隔淋巴结转移性肿瘤累及食管可能大;左肺下叶支气管壁增厚,左侧胸膜轻度增厚,考虑恶性病变可能;左胸廓入口、纵隔小淋巴结,肿瘤累及不排除;左肺感染伴左下肺膨胀不全可能,建议抗炎治疗后复查。2017年7月于南京市鼓楼医院行基因检测未见有意义基因突变。2017年8月8日于南京医科大学附属肿瘤医院行左下肺穿刺,病理示:少量肺组织伴坏死。结合免疫组化和癌组织的组织病理学特征,初步诊断:左肺腺癌伴纵隔淋巴结、食管转移(cT2aN2M1a IVa期第7版AJCC)。既往史:既往高血压病史3年,抗肿瘤治疗后未再规律服用降压药,血压控制尚可。无吸烟饮酒史。

2017年8月14日至9月20日患者于南京医科大学附属肿瘤医院行6MV X线放射治疗,左肺部肿瘤病灶及隆突下、主肺动脉窗可见肿大淋巴结区域Dt:63 GY/28 F/37 D,相关淋巴引流区Dt:50.4 GY/28 F/37 D,于2017年8月22日、9月19日配合同步“PP方案”化疗增敏2周期(培美曲塞800 mg d1+顺铂40 mg d1~d3 q4周),2017年10月31日、11月29日予培美曲塞800 mg d1+顺铂40 mg d1~d3方案巩固化疗2周期。后定期复查肺部病灶疗效评价为稳定(SD)。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.01.026

基金项目: 国家自然科学基金(82273162, 82203272)

通信作者: 周国仁, E-mail: zhougouren888@163.com

出版日期: 2024-01-20

2018年10月12日复查CT示肝内新见多发转移灶,最大约3.5 cm×4.2 cm,2018年10月19日于南京医科大学附属肿瘤医院行肝穿刺,病理:腺癌,结合免疫组化和病史符合肺腺癌转移,免疫组化示ALK(V)+。2018年10月25日肝部穿刺组织基因检测示:EML4-ALK 30.96%。2018年10月26日颅脑MRI示颅内多发转移灶,最大约1.33 cm×1.26 cm。至此,患者诊断明确:左肺腺癌伴纵隔淋巴结、食管、脑、肝转移(cT2aN2M1c IVb期第7版AJCC)。于2018年10月开始予阿来替尼600 mg 2次/d口服,后复查颅脑MRI示(2018年11月30日):原脑转移基本退缩消失,查颈胸腹增强CT示(2019年1月17日):左下肺支气管开口处管壁仍稍增厚,较前相似,肝转移灶由3.46 cm×4.23 cm缩小到2.02 cm×2.72 cm。期间复查肺部病灶疗效评价为SD。随访至2022年11月17日,颈胸腹和颅脑增强CT提示:左下肺支气管开口处管壁仍稍增厚,较前相似,颅内病灶基本完全消失,肝转移瘤缩小,部分显示不清。目前患者继续口服阿来替尼靶向治疗中。

2 讨论

目前肺癌为全球第二大癌症,也是我国发病率和致死率第一的癌症^[2]。其中,NSCLC占肺癌总数的85%以上。在发现驱动肿瘤发生和进展的分子改变后,NSCLC的治疗策略发生了革命性的变化。针对ALK阳性的靶向药物治疗已经成为ALK阳性晚期NSCLC患者的一线标准治疗方案^[3-4],三代ALK抑制剂同样在ALK阳性肺癌患者中显示出强大的临床活性^[5]。

ALK是一种跨膜受体酪氨酸激酶,由位于2号染色体上的ALK基因编码,属于胰岛素受体的超家族。它激活多种下游途径,并可能引发肿瘤转化。它催化酪氨酸残基在底物蛋白上的磷酸化反应,将ALK介导的信号传递到下游信号通路^[6]。ALK重排导致组成型活性激酶的过表达,是NSCLC中最常见的可靶向改变之一^[7]。近年来,ALK重排NSCLC的治疗取得了显著进展。

阿来替尼是第二代ALK-TKI,作为ALK重排NSCLC一线治疗的首选,它对克唑替尼初治和克唑替尼耐药的ALK重排患者均有效。最初进行的Ⅲ期研究是在日本开展的J-ALEX研究^[8-9],该研究将阿来替尼与克唑替尼在未治的ALK阳性NSCLC中的疗效进行对比,发现阿来替尼和克唑替尼组的中位无进展生存期(PFS)分别为34.1个月和10.2个月

($HR=0.37,95\%CI:0.26\sim 0.52$),与克唑替尼组相比,阿来替尼组的中位总生存期(OS)没有延长。一项Ⅲ期ALEX试验纳入了303例诊治的ALK重排的晚期NSCLC患者,研究显示阿来替尼组和克唑替尼组的中位PFS分别为34.8个月和10.9个月,中位OS分别为未达到(NR)和57.4个月,阿来替尼的OS获益在所有亚组中都很明显,5年OS率为62.5%^[10-11]。Ⅲ期ALESIA试验仅纳入了ALK重排晚期NSCLC的亚洲患者,结果显示阿来替尼组和克唑替尼组中位PFS分别为不可估计(NE)和11.1个月($HR=0.22,95\%CI:0.13\sim 0.38$),客观缓解率(ORR)分别为91%和77%^[12]。

基于以上研究发现,与克唑替尼相比,阿来替尼有更好的颅内反应,接受阿来替尼治疗的脑转移患者中,中枢神经系统进展的发生率较低。ALEX研究显示,既往放疗患者的颅内反应率在阿来替尼组和克唑替尼组中分别为85.7%和71.4%,而既往未接受放疗的患者颅内缓解率分别为78.6%和40%。此外,阿来替尼中常见的不良反应是贫血(20%)、水肿(17%)、肌痛(16%)等,严重的3~5级不良事件发生率低于克唑替尼^[10-11]。

目前,阿来替尼已获批用于ALK阳性的晚期或转移性NSCLC的治疗。

国外一项通过二代测序明确多部位转移癌原发灶的病例报告,通过检测到EML4-ALK重排从而确定原发灶的部位为肺^[13],整个诊疗过程为晚期肺癌的诊治提供了重要借鉴。本例中,患者肺部无明确病理,结合患者初始免疫组化结果,考虑肺腺癌转移,后肝部转移灶基因检测示EML4-ALK重排。目前研究表明EML4-ALK重排仅在NSCLC中检测到,而在其他实体瘤中始终呈阴性^[14-17],因此确定癌的原发灶为肺。

患者首次血液标本的基因检测未发现基因突变,EGFR、ALK均为阴性,肝部转移灶免疫组化示ALK(+),肝穿刺组织基因检测示EML4-ALK 30.96%。目前ALK基因检测方法有免疫组化、荧光原位杂交(FISH)、PCR和二代测序等,尽管二代基因测序大大提高了检测的灵敏度和特异度,但无论哪一种检测方法,因为建库、基因取材、人为计数等误差,都不能百分百确定基因的突变情况。其次,肿瘤具有异质性,原发灶、转移灶和血液的基因检测结果并不完全一致^[18]。肿瘤的异质性在空间、时间、蛋白、基因、功能等方面均有体现^[19],对于肿瘤的个性化和精准治疗都有很大影响。本例患者肝穿刺组织基因检测示

ALK 阳性,口服阿来替尼至今,结合影像学 and 临床特征,患者食管、肝、颅脑转移灶均明显缩小,总体疗效为部分缓解(PR)。

ALK 抑制剂目前共有三代,一代克唑替尼,二代阿来替尼、塞瑞替尼、恩沙替尼等,三代劳拉替尼,本病例中患者服用的是第二代 ALK 抑制剂阿来替尼,总体疗效达到了 PR,阿来替尼在 ALK 阳性患者中的前景不容小觑,未来值得更多探索。本案例在探索阿来替尼在 ALK 阳性 NSCLC 患者中临床应用的同时,也为晚期肺癌的诊断提供思路与参考,免疫组化已经在病理明确的过程中发挥重要作用,但不可忽视基因检测在临床诊断中的地位,应充分考虑肿瘤的异质性,多维度思考与探讨肿瘤的诊治。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Hallberg B, Palmer RH. The role of the ALK receptor in cancer biology[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27: iii4-iii15.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Passaro A, Mok T, Peters S, et al. Recent advances on the role of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the management of NSCLC with uncommon, non exon 20 insertions, EGFR mutations[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(5): 764-773.
- [4] 刘颖,彭炜惟,万启明,等.罕见驱动基因阳性非小细胞肺癌相关药物治疗的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(6): 827-831, 836.
Liu Y, Peng WW, Wan QM, et al. Research progress in drug therapy for NSCLC with rare driver gene mutation[J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(6): 827-831, 836.
- [5] Xia B, Nagasaka M, Zhu VW, et al. How to select the best upfront therapy for metastatic disease? Focus on ALK-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(6): 2521-2534.
- [6] Huang H. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) receptor tyrosine kinase: a catalytic receptor with many faces[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3448.
- [7] Makimoto G, Ohashi K, Maeda Y, et al. Anaplastic lymphoma kinase fusion: a review of therapeutic drugs and treatment strategies[J]. *Acta Med Okayama*, 2020, 74(5): 371-379.
- [8] Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 29-39.
- [9] Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2020, 139: 195-199.
- [10] Camidge DR, Dziadziuszko 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.
- [11] Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(8): 1056-1064.
- [12] Zhou CC, Kim SW, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 437-446.
- [13] Mo YJ, Lin LN, Zhang JH, et al. Confirmation of lung adenocarcinoma as the primary cancer with detection of EML4-ALK rearrangement using next-generation sequencing: a case study[J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 238: 154105.
- [14] Shinmura K, Kageyama S, Tao H, et al. EML4-ALK fusion transcripts, but no NPM-, TPM3-, CLTC-, ATIC-, or TFG-ALK fusion transcripts, in non-small cell lung carcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2008, 61(2): 163-169.
- [15] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1693-1703.
- [16] Fukuyoshi Y, Inoue H, Kita Y, et al. EML4-ALK fusion transcript is not found in gastrointestinal and breast cancers[J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(9): 1536-1539.
- [17] Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(2): 661-670.
- [18] Xie FF, Zhang YJ, Mao XW, et al. Comparison of genetic profiles among primary lung tumor, metastatic lymph nodes and circulating tumor DNA in treatment-naïve advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2018, 121: 54-60.
- [19] Carter SL, Eklund AC, Kohane IS, et al. A signature of chromosomal instability inferred from gene expression profiles predicts clinical outcome in multiple human cancers[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(9): 1043-1048.

收稿日期:2023-07-08 修回日期:2023-07-23 编辑:王宇