

## 罕见 *ALK* 基因融合结肠癌 1 例并文献复习

孙玲玲<sup>1</sup>, 蔡晓军<sup>1</sup>, 曾睿芳<sup>1</sup>, 陈凤<sup>2\*</sup>

1. 南方医科大学中西医结合医院 肿瘤科, 广东 广州 510315

2. 南方医科大学中西医结合医院 针灸康复科, 广东 广州 510315

**【摘要】** 间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)基因融合是非小细胞肺癌的常见分子事件,也是其重要的临床亚型之一,但在结肠直肠癌中极为罕见。本文报道1例罕见的*ALK*基因融合结肠癌患者,该患者确诊时已出现双肺多发转移。初始治疗采用常规结肠直肠癌化疗及靶向药物治疗,但未取得明显疗效。随后,患者先后接受一代(克唑替尼)、二代(塞瑞替尼)及三代(洛拉替尼)*ALK*抑制剂治疗,获得较好的临床疗效,无进展生存期达30个月。通过文献复习,本文总结了*ALK*基因融合结肠癌患者的临床特点及治疗经验。*ALK*基因融合常见于女性、右侧结肠癌和黏液表型的患者中,*EML4-ALK*是最常见的融合类型。尽管*ALK*基因融合在结肠直肠癌中较罕见,但阳性患者对*ALK*抑制剂显示出较好的反应,因此,针对结肠直肠癌患者进行*ALK*基因检测具有临床价值。

**【关键词】** 结肠直肠癌; 基因融合; *ALK*基因; 二代测序

## A rare case of colon cancer with *ALK* gene fusion and literature review

Sun Lingling<sup>1</sup>, Cai Xiaojun<sup>1</sup>, Zeng Ruifang<sup>1</sup>, Chen Feng<sup>2\*</sup>

1. Department of Oncology, Southern Medical University Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangzhou 510315, Guangdong, China

2. Department of Acupuncture and Moxibustion, Southern Medical University Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangzhou 510315, Guangdong, China

\*Corresponding author: Chen Feng, E-mail: ChenFeng20088762@163.com

**【Abstract】** Anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene fusions are common molecular events and a significant clinical subtype in non-small cell lung cancer, however, they are extremely rare in colorectal cancer. This article reports a rare case of a colon cancer patient with *ALK* gene fusion, who was diagnosed with multiple metastases in both lungs. The initial treatment involved conventional chemotherapy and targeted therapy for colorectal cancer, but no significant therapeutic effect was achieved. Subsequently, the patient was treated with first-generation (crizotinib), second-generation (ceritinib), and third-generation (lorlatinib) *ALK* inhibitors, resulting in a favorable clinical response, with a progression-free survival time of 30 months. Through literature reviews, this article summarizes the clinical characteristics and treatment experience of colon cancer patients with *ALK* gene fusion. *ALK* gene fusion is more commonly seen in women, patients with right-sided colon cancer, and those with a mucinous phenotype. The most common fusion type is *EML4-ALK*. Although *ALK* gene fusions are rare in colorectal cancer, patients with this alteration show a positive response to *ALK* inhibitors. Therefore, *ALK* gene testing in colorectal cancer patients is clinically valuable.

**【Key words】** Colorectal cancer; Gene fusion; *ALK* gene; Next-generation sequencing

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, *ALK*)基因融合在结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)

中是一种极为罕见的分子事件,其发生率不足0.4%。针对*ALK*基因融合CRC患者,目前尚无明确的标准治疗方案,且常规化疗和靶向治疗的疗效有限。本文报道1例罕见的*ALK*基因融合晚期右半结肠癌伴双肺弥漫性转移患者,常规的CRC化疗方案(包括氟尿嘧啶类联合奥沙利铂或伊立

基金项目:广东省中医药局面上项目(20232077);广东省医学科研基金(A2024755)

\*通信作者:陈凤, E-mail: ChenFeng20088762@163.com

替康)及常用靶向药物(如贝伐珠单抗和呋喹替尼)对该患者均无明显疗效。通过基因检测确认该患者存在 *ALK* 基因融合后,患者先后接受一代(克唑替尼)、二代(塞瑞替尼)及三代(洛拉替尼) *ALK* 酪氨酸激酶抑制剂 (*ALK* tyrosine kinase inhibitor, *ALK*-TKI) 治疗,获得了显著且持久的肿瘤缓解。本病例为 *ALK* 基因融合 CRC 的精准治疗提供了重要参考,提示 *ALK*-TKI 在此类患者中的潜在疗效,同时强调了基于分子分型的个体化治疗的重要性。

## 1 病例资料

患者女性,54岁,因“中上腹疼痛2个月,加重2周”于2021年初就诊于当地医院,经结肠镜检查诊断为“结肠癌”。2021年2月18日,患者转诊至南方医科大学中西医结合医院腹部外科,完善检查后诊断为“升结肠癌并双肺多发转移(图1A)”。因考虑患者合并不完全性肠梗阻,于2021年2月23日行“姑息性右半结肠癌切除术”。术后病理示:升结肠中分化腺癌,浸润全层并突破浆膜层,可见脉管内癌栓及神经侵犯;自检淋巴结56枚,见36枚癌转移(36/56),另见癌结节2枚。免疫组织化学示:MLH1(+),MSH2(+),MSH6(+),PMS2(+),Ki-67增殖指数(+,40%),P53(野生型)、BRAF-V600E(-),HER2(0),PD-L1(Dako22C3)[肿瘤细胞阳性比例分数(tumor proportion score, TPS)低表达约35%,综合阳性评分(combined positive score, CPS)约40]。

术后患者于2021年3月20日至5月14日接受3个周期XELOX方案(卡培他滨+奥沙利铂)+贝伐珠单抗治疗,6月9日复查胸腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT)示双肺转移瘤较前增多、增大(图1B)。随后,于6月12日至8月2日行4个周期贝伐珠单抗+FOLFIRI方案(伊立替康+左亚叶酸钙+氟尿嘧啶)治疗,8月17日复查CT仍提示病情持续进展(图1C)。结合患者免疫组织化学结果PD-L1(Dako22C3)(TPS低表达约35%,CPS约40),8月19日至9月10日行卡瑞利珠单抗+替吉奥治疗2个周期,10月8日复查胸腹部CT示双肺多发结节及空洞较前增多、增大(图1D),考虑疾病进展,遂改予呋喹替尼(5mg第1~21天,4周为1个周期)靶向治疗。11月8日复查胸部CT示双肺多发结节及空洞较前增多、增大(图2

A1),疗效评价为疾病进展。考虑患者2021年3月2日基因检测提示*ALK*基因融合(表1),遂于11月9日开始克唑替尼(250mg每日2次)靶向治疗。12月8日复查胸部CT示双肺转移瘤较前减少、缩小(图2A2)。后每隔2~3个月复查,2022年7月20日复查CT示双肺转移瘤较前增多、增大,患者停用克唑替尼。7月28日再次抽血行基因检测示*ALK*融合*DCTN1-ALK*(E1-26:E20-29)0.53%及p.F1174V突变(0.17%)。2022年8月初患者出现反复咳嗽、咳痰伴轻度气促,8月23日复查CT示双肺转移灶明显增多、增大(图2B1),8月24日开始塞瑞替尼(450mg每日1次)靶向治疗,患者咳嗽、气促不适缓解。10月18日复查CT示双肺转移灶明显减少、缩小(图2B2)。2023年8月,患者再次出现咳嗽、气促不适;9月12日CT复查提示病情进展(图2C1),改予洛拉替尼(100mg每日1次)靶向治疗,服药后患者咳嗽、气促不适逐渐缓解。2024年1月31日复查CT示双肺转移灶明显减少、缩小(图2C2),但患者出现手足麻木、手指关节疼痛、多汗不适等症状,考虑为洛拉替尼所致神经毒性,患者自行减量洛拉替尼至50mg,且未坚持每日服药。2024年6月,患者再度出现气促,伴喉中有痰难咳出、乏力,偶有心慌胸闷,活动时加重,无发热、咳嗽、头痛头晕。6月20日复查胸腹部CT示双肺多发转移瘤,较前增多、增大,左肺不张;左侧胸膜增厚,左侧胸腔新见大量积液,考虑胸膜转移可能,遂予规范洛拉替尼(100mg每日1次)口服,并予普瑞巴林、甲钴胺、复合维生素B口服以减轻神经毒性,截至2025年2月24日,患者仍存活。

## 2 讨论

随着对CRC发病机制的深入研究和基因检测技术的进步,越来越多与CRC发病和治疗相关的基因被发现。目前,国内外相关指南和实践推荐检测的CRC相关基因包括*APC*、*MMR*、*RAS*和*BRAF*等<sup>[1-2]</sup>。与此同时,一些具有潜在意义的基因改变如*HER2*扩增/过表达、*PIK3CA*突变和*NTRK*融合等也逐渐受到更多关注<sup>[3-4]</sup>。

分子标志物检测是筛选靶向治疗获益人群的前提。随着测序技术的不断发展和靶向治疗研究的深入,对患者的基因改变进行全面检测并制定个体化靶向治疗方案,已成为精准治疗时代指导

表1 患者基因检测结果

检测日期和标本来源	检测项目	检测结果
2021年3月2日(石蜡切片)	可能具有临床意义的体细胞变异	<i>ALK</i> : <i>DCTN1-ALK</i> 基因融合,丰度 8.21% <i>CREBBP</i> :p.R1446C Exon26,丰度 7.53% <i>FBXW7</i> :p.R479Q Exon10,丰度 12.76%
	突变负荷	8.38 Muts/Mb,中(低于49%的结直肠癌患者)
	微卫星分析	微卫星稳定
	<i>HLA</i> 分型分析	杂合
2022年7月28日(外周血)	可能具有意义的基因变异	<i>ALK</i> :p.F1174V Exon23,丰度 0.17% <i>DCTN1-ALK</i> (E1-26:E20-29)基因融合,丰度 0.53% <i>TP53</i> :p.V272L Exon8,丰度 0.39%

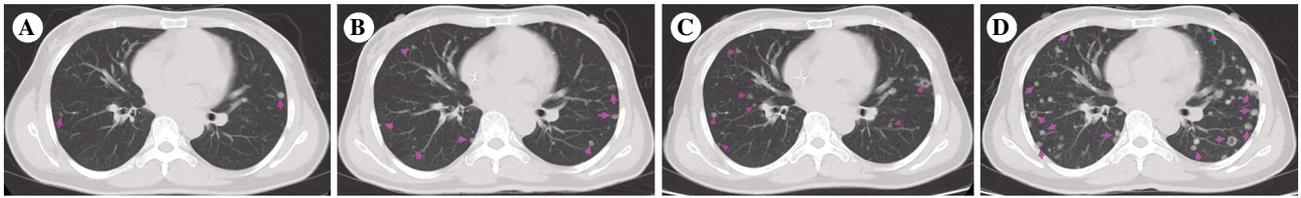


图1 患者常规化疗及靶向治疗前后计算机断层扫描对比

注:A,2021年2月22日术前基线计算机断层扫描;B,2021年6月9日复查计算机断层扫描(3个周期卡培他滨+奥沙利铂+贝伐珠单抗治疗后),提示双肺转移瘤较前增多、增大;C,2021年8月17日复查计算机断层扫描(4个周期伊立替康+左亚叶酸钙+氟尿嘧啶+贝伐珠单抗治疗后),提示病情持续进展;D,2021年10月8日复查计算机断层扫描(2个周期卡瑞利珠单抗+替吉奥治疗后),提示双肺多发结节及空洞较前增多、增大。箭头所示为转移瘤。

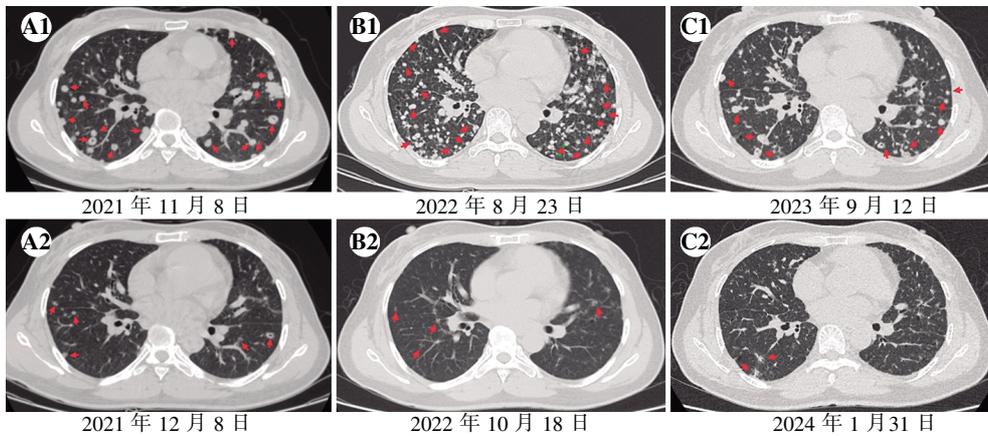


图2 患者接受一代、二代、三代间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂治疗前后计算机断层扫描对比

注:A1和A2,克唑替尼治疗前(A1)、后(A2)计算机断层扫描对比;B1和B2,塞瑞替尼治疗前(B1)、后(B2)计算机断层扫描对比;C1和C2,洛拉替尼治疗前(C1)、后(C2)计算机断层扫描对比。箭头所示为转移瘤。

临床用药的重要策略。

*ALK* 是一种受体酪氨酸激酶,属于胰岛素受体家族的一员<sup>[5]</sup>。该基因最早于间变性大细胞淋巴瘤中被发现,因此得名 *ALK*<sup>[6]</sup>。后续研究表明,*ALK* 基因是多种癌症的强力致癌驱动基因,其蛋白位于细胞膜上,胞外是受体区,胞内为激酶区,正常情况下经胞外的配体将2个 *ALK* 蛋白偶联后激活胞内信号通路,从而促进细胞生长<sup>[7]</sup>。突变后,*ALK* 基因会异常激活,作用机制与表皮生长

因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)类似。*ALK* 基因的突变类型主要有融合突变(最常见)、点突变和过表达。*ALK* 基因融合是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中常见的分子事件,也是其重要的临床亚型之一,在我国 NSCLC 中的发生率约为5%<sup>[8]</sup>。鉴于 *ALK* 靶向抑制药物对伴有 *ALK* 基因融合的晚期 NSCLC 患者疗效显著,*ALK* 基因突变被誉为肺癌中的“钻石突变”<sup>[9]</sup>。《中国非小细胞肺癌 *ALK* 检测临床实践专

家共识》建议,经病理学诊断为肺浸润性腺癌(包括含腺癌成分)的患者,无论分期,均应进行 *ALK* 基因检测以筛选最佳治疗方案<sup>[10]</sup>。

CRC 中的 *ALK* 基因融合首次在 2012 年被报道,发生率低,仅为 0.1%~0.2%<sup>[11]</sup>。研究表明,*ALK* 基因融合也是 CRC 的致癌驱动因素,且通常与 *KRAS*、*NRAS* 或 *BRAF* 突变相互排斥<sup>[11-12]</sup>。*ALK* 基因融合更常见于女性、右侧结肠癌和黏液表型的患者<sup>[13]</sup>。在 NSCLC 中,*EML4* 是 *ALK* 最常见的融合伙伴,产生超过 15 种不同的 *EML4-ALK* 融合变体。在 CRC 中,*EML4-ALK* 也是最常见的融合类型,其他已被报道的融合伙伴有 *SPTBN1*、*CAD*、*SMEK2*、*STRN*、*SENP7*、*MAPRE3*、*PRKAR1B*、*C2orf44*、*PPP1R21*<sup>[11, 14]</sup>。本病例报道的患者在 2021 年肿瘤组织标本和 2022 年外周血标本中均表现为 *DCTN1-ALK* 基因融合。既往研究表明,*ALK* 融合蛋白通过多种下游信号通路(如 Janus 激酶/信号转导和转录激活因子通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路和丝裂原活化蛋白激酶激酶/细胞外调节蛋白激酶通路),驱动肿瘤细胞的异常增殖和生存<sup>[15]</sup>。此外,*ALK* 基因融合可能绕过 *EGFR* 抑制,激活 *EGFR* 的下游通路,使肿瘤细胞对抗 *EGFR* 的靶向药物(如西妥昔单抗)产生固有耐药性<sup>[16]</sup>。尽管 *ALK* 基因融合在 CRC 中罕见,但阳性患者对 *ALK* 抑制剂显示出较好反应<sup>[13-14, 17-18]</sup>。因此,针对 CRC 患者进行 *ALK* 基因检测具有实际的临床价值。

目前,检测 *ALK* 基因融合的主要方法包括免疫组织化学、荧光原位杂交、扩增阻滞突变系统聚合酶链反应以及二代测序(next-generation sequencing, NGS)。其中,NGS 可通过 DNA+RNA 双重检测,显著提高对 *ALK* 基因融合突变的检测敏感度。不同检测方式各有优势,应根据样本类型、检测时间、经济条件等实际情况合理选择。虽然传统检测多使用福尔马林固定石蜡包埋(formalin fixed paraffin embedded, FFPE)组织样本,但由于肿瘤组织取样困难,外周血或胸腹水等液体活检方法也在临床中受到关注<sup>[19]</sup>。Hsiao 等<sup>[13]</sup>对 FFPE 样本以外的不同组织类型(包括体液和循环肿瘤 DNA)进行了遗传分析,在所有 3 种组织中均检测到 *ALK* 基因变化。

本例患者是 54 岁女性,确诊为 *ALK* 基因融合的右侧结肠癌伴双肺转移。常规 CRC 化疗(氟尿嘧啶类联合奥沙利铂或伊立替康)、靶向治疗药物

(如贝伐珠单抗、呋喹替尼)及免疫治疗(卡瑞利珠单抗)均对其无效,后经一代 *ALK-TKI* 克唑替尼治疗后双肺转移瘤明显缩小,无进展生存(progression-free survival, PFS)期达 8 个月。耐药后抽血基因检测仍提示 *DCTN1-ALK* 基因融合,且合并 *ALK Exon23 p.F1174V* 突变,改予二代 *ALK-TKI* 塞瑞替尼治疗,双肺转移灶再次缩小、减少,咳嗽、气促不适缓解,PFS 期近 1 年。二代 *TKI* 耐药后改予三代洛拉替尼治疗,再次获益,但患者因服药后出现手足麻木、手指关节疼痛、多汗等不良反应,间断并减量服药,PFS 期近 10 个月。整个治疗期间,患者总 PFS 期达 30 个月。

*ALK* 基因激酶结构域的二次突变(如 L1196M、G1202R、C1156Y 和 F1174L)是常见的获得性耐药机制,这些突变会导致 *TKI* 的结合能力下降<sup>[20-21]</sup>。此外,*ALK* 非依赖性耐药(如 *MAPK*、*MEK* 等旁路信号通路激活)以及平行通路的激活(如 *EGFR*、*KRAS* 突变)也可能导致疗效降低,机制与 *EGFR* 靶向治疗耐药类似。由于 *ALK* 基因融合患者基数小且异质性强,耐药机制的研究面临样本量不足和长期随访难度大的问题。即使在 NSCLC 中,也只有 39% 的患者在组织样本、16% 的患者在循环游离 DNA 样本中检出可能的耐药机制<sup>[22]</sup>。

本例患者的治疗为 *ALK* 基因融合 CRC 的精准治疗提供了重要参考,证明了 *ALK-TKI* 的有效性。在未来的临床实践中,应加强对 CRC 患者 *ALK* 基因融合的筛查和分子检测,同时关注耐药机制和个体化治疗方案的优化,这对于罕见分子亚型 CRC 患者生存预后的改善具有重要意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 孙玲玲,负责文章的总体构思和框架设计,并撰写了初稿;蔡晓军,参与文章内容的初步审阅和修改;曾睿芳,参与文献的整理及文章格式的调整;陈凤,负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作

**人工智能使用声明** 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

## 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌专家委员会. 结直肠癌分子标志物临床检测中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(3):191-197.
- [2] 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分

- 会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023版)[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(3):177-206.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南-2024[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [4] 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 结直肠癌分子检测高通量测序中国专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(3):253-264.
- [5] WELLSTEIN A. ALK receptor activation, ligands and therapeutic targeting in glioblastoma and in other cancers [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 192.
- [6] MORRIS SW, KIRSTEIN MN, VALENTINE MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Science*, 1995, 267(5196): 316-317.
- [7] DU Z, LOVLY CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 58.
- [8] WONG D, LEUNG E, SO K, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS[J]. *Cancer*, 2009, 115(8): 1723-1733.
- [9] CAPPUZZO F, MORO-SIBILOT D, GAUTSCHI O, et al. Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: an expert consensus[J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(2): 89-95.
- [10] 中国非小细胞肺癌 ALK 检测模式真实世界多中心研究专家组, 中华医学会病理学分会分子病理学组. 中国非小细胞肺癌 ALK 检测临床实践专家共识[J]. 中华病理学杂志, 2019, 48(12):913-920.
- [11] YAKIREVICH E, RESNICK MB, 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.
- [12] HECHTMAN JF, ZEHIR A, YAEGER R, et al. Identification of Targetable Kinase Alterations in Patients with Colorectal Carcinoma That are Preferentially Associated with Wild-Type RAS/RAF [J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(3): 296-301.
- [13] HSIAO S, HE H, WENG T, 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.
- [14] AMATU A, SOMASCHINI A, CEREIA G, et al. Novel CAD-ALK gene rearrangement is drugable by entrectinib in colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(12): 1730-1734.
- [15] LIN J, RIELY GJ, SHAW AT. Targeting ALK: Precision Medicine Takes on Drug Resistance [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 137-155.
- [16] MEDICO E, RUSSO M, PICCO G, et al. The molecular landscape of colorectal cancer cell lines unveils clinically actionable kinase targets [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7002.
- [17] LI Z, PAT FONG W, ZHANG D, et al. Exploring ALK fusion in colorectal cancer: a case series and comprehensive analysis [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 100.
- [18] 章群, 钱晓萍, 李丽. 结肠癌罕见 ALK 基因融合突变 1 例并文献复习 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(8):739-741.
- [19] SIRAVEGNA G, SARTORE-BIANCHI A, MUSSOLIN B, et al. Tracking a CAD-ALK gene rearrangement in urine and blood of a colorectal cancer patient treated with an ALK inhibitor [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1302-1308.
- [20] 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.
- [21] IGNATIUS OU S, AZADA M, HSIANG DJ, et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib[J]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9(4): 549-553.
- [22] LIN Y, CHIANG C, HUNG J, et al. Resistance profiles of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter study using targeted next-generation sequencing[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 156: 1-11.

收稿日期:2025-02-25