



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.04
文章编号: 2095-1264(2023)04-0424-03

EML4-ALK 融合介导 EGFR-TKI 耐药 晚期肺腺癌个案报告

赵妍妍¹, 张以若², 吕遐智³, 刘萍萍², 笪洁², 杜瀛瀛^{2*}

(¹蚌埠医学院第二附属医院 肿瘤内科, 安徽 蚌埠, 233000; ²安徽医科大学第一附属医院 肿瘤内科, 安徽 合肥, 230000; ³安徽医科大学附属六安医院 肿瘤科, 安徽 六安, 237000)

摘要: 表皮生长因子受体(EGFR)基因突变和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因融合的发现显著改变了非小细胞肺癌的治疗模式,并使患者生存显著获益。*ALK*融合突变是EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药的机制之一。我们报告了1例64岁晚期肺腺癌女性患者,其存在*EGFR*突变,并在EGFR-TKI耐药后发生了*ALK*融合,通过先后使用EGFR-TKI或*ALK*-TKI获得了长期生存,为*ALK*融合介导的EGFR-TKI耐药患者的靶向治疗药物选择提供参考。

关键词: EGFR-TKI 耐药; *ALK* 融合; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

EML4-ALK fusion-mediated EGFR-TKI resistant in advanced lung adenocarcinoma: a case report

ZHAO Yanyan¹, ZHANG Yiruo², LÜ Xiaozhi³, LIU Pingping², DA Jie², DU Yingying^{2*}

(¹Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, 233000, Anhui, China;

²Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230000, Anhui, China;

³Department of Oncology, Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an, 237000, Anhui, China)

Abstract: The identification of genetic modifications in the epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancers has resulted in notable shifts in the approach to treatment, and has shown considerable improvements in patient survival rates. Research indicates that the fusion mutation of the *ALK* gene is one of the mechanisms responsible for resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKI). In this case report, we present the case of a 64-year-old female patient with advanced lung adenocarcinoma, who initially harbored an *EGFR* mutation but subsequently developed *ALK* fusion following treatment with EGFR-TKIs. Through sequential using EGFR-TKIs or *ALK*-TKIs, a long survival was achieved, hoping to guide the choosing of target therapy drugs for patients with *ALK* fusion-mediated EGFR-TKIs resistance.

Keywords: EGFR-TKI resistance; *ALK* fusion; Non-small cell lung cancer; Target therapy

前言

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,每年约有220万新发病例和179万死亡病例。非小细胞肺癌

(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见的类型,约占85%。多数NSCLC发现时已为晚期,治疗选择有限^[1]。靶向药物改变了NSCLC的治疗模式,改善了驱动基因阳性患者的预后,成为其首

作者简介:赵妍妍,女,硕士研究生,研究方向:肿瘤学。

*通信作者:杜瀛瀛,男,博士研究生导师,主任医师,研究方向:肺癌靶向与免疫治疗。

选治疗方式。10%~38% 的 NSCLC 患者存在表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变, 突变患者约 45% 为外显子 19 缺失, 约 40% 为外显子 21 的 L858R 突变^[2-3]。3%~7% 的 NSCLC 患者发生间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合。ALK 常见的融合伴侣有 *EML4*、*NPM*、*AT1C*、*MSN*、*PRKARIA*、*STRN*、*TFG* 等, 最常见的融合变异体是 *EML4-ALK*^[4]。酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 对 EGFR 突变或 ALK 融合的 NSCLC 治疗有效^[5-6]。

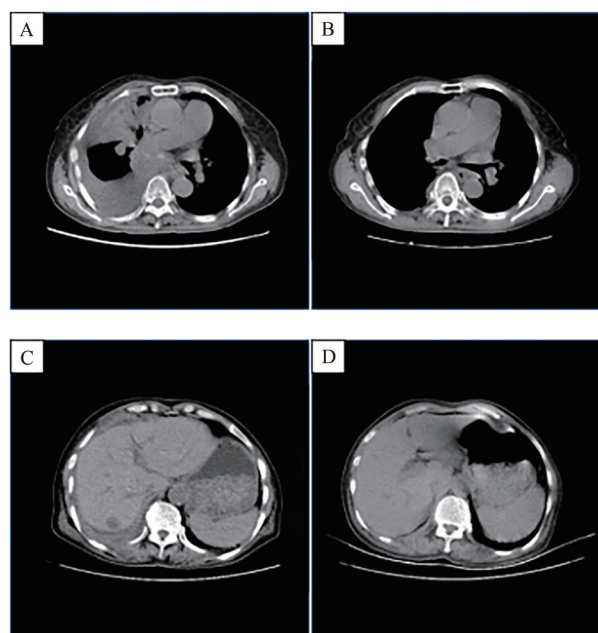
尽管 EGFR 突变或 ALK 融合的 NSCLC 患者使用靶向治疗取得了显著疗效, 但仍有很多患者治疗后出现肿瘤复发, 通常考虑与靶向治疗药物的获得性耐药相关。因此, 对获得性耐药机制进行研究可以帮助靶向治疗药物更好地发挥效益。研究发现, ALK 融合也参与介导 EGFR-TKI 耐药^[7-8]。本研究报告了 1 例 EGFR 突变晚期 NSCLC 患者, 在吉非替尼耐药后发生 ALK 融合, 先后接受克唑替尼和色瑞替尼治疗, 总生存期 (overall survival, OS) 63 个月。

1 病例

患者, 女, 64 岁, 从不吸烟。2015 年 12 月因臀部疼痛就诊于安徽医科大学第一附属医院, 入院行常规检查, 胸部 CT 平扫发现右肺下叶占位。2016 年 1 月, 患者经纤维支气管镜活检结合影像学检查, 诊断为右肺腺癌伴纵隔淋巴结、左肺门淋巴结、骶髂多发转移, 分期为 T_{2b}N₂M_{1c}、IVB 期。支气管镜活检样本基因检测结果显示 ALK 阴性、ROS1 阴性、EGFR 外显子 21 L858R 突变。患者自 2016 年 1 月 14 日开始服用吉非替尼。

2017 年 5 月 7 日, 患者出现右侧恶性胸腔积液, 右侧骶髂关节新发病灶, 考虑病情进展, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 16 个月, 外周血二代测序提示 EGFR 阴性、EML4-ALK 融合, 右侧骶髂关节穿刺送检免疫组化证实 ALK 融合。2017 年 6 月, 患者开始服用克唑替尼, 期间肿块缩小, 疗效评价为部分缓解, 肺部病灶好转 (图 1A、图 1B)。2019 年 3 月 20 日, 患者复查 CT 提示腹膜后淋巴结转移、多发骨转移、肝内多发转移, 考虑病情进展。二线治疗使用克唑替尼, PFS 为 21 个月。由于经济条件限制, 患者未能抽血检测基因突变。2019 年 3 月 27 日, 患者换用色瑞替尼, 肝脏病灶好转, 期间疗效评价再次达到部分缓解 (图 1C、图 1D)。2021 年 3 月,

患者复查 CT 显示肝、脾、盆腔多发转移, 累及宫颈、直肠和左输尿管下段, 考虑疾病进展, 色瑞替尼的 PFS 为 24 个月。2021 年 4 月, 患者死亡, OS 为 63 个月。



注: (A) 吉非替尼治疗进展后肺部病灶 (2017 年 5 月 6 日); (B) 克唑替尼治疗后肺部病灶 (2018 年 1 月 21 日); (C) 克唑替尼治疗进展后肝转移病灶 (2019 年 3 月 20 日); (D) 色瑞替尼治疗后肝转移病灶 (2019 年 5 月 15 日)。

Note: (A) Lung lesions after disease progression following gefitinib treatment (May 6, 2017); (B) Lung lesions after treatment with crizotinib (January 21, 2018); (C) Liver metastases after disease progression following crizotinib treatment (March 20, 2019); (D) Liver metastases after treatment with ceritinib (May 15, 2019).

图 1 靶向治疗前后肿瘤病灶变化

Fig. 1 Changes of tumor lesions before and after targeted therapy

2 讨论

我们报告了一名 64 岁晚期肺腺癌女性患者, 初诊时发现 EGFR 突变, 在使用 EGFR-TKI 耐药进展后再次检测发现 EML4-ALK 融合, 通过使用 ALK-TKI 获得长期生存, 为继发性 ALK 融合患者治疗药物选择提供了参考。

EGFR-TKI 的获得性耐药机制包括 T790M 突变、MET 基因扩增、HER2 扩增等^[9-10]。研究发现, ALK 融合也参与介导 EGFR-TKI 耐药, 分为原发性融合和继发性融合^[7-8]。原发性融合患者即为 EGFR 突变和 ALK 融合双重基因改变, 在 NSCLC 中发生率为 0.9%~6%^[7, 11]。对于双突变患者, EGFR-TKI 或

ALK-TKI的作用效果可能取决于相关基因突变水平^[12-13]。继发性融合即为EGFR-TKI获得性耐药后ALK融合。获得性耐药后继发ALK融合病例罕见报道,且靶向治疗药物的选择尚无定论。2016年首次报道1例EGFR外显子19缺失、ALK野生型NSCLC患者,使用EGFR-TKI后在血浆中检测到EGFR突变和EML4-ALK基因易位共存,使用克唑替尼联合EGFR抑制剂HY-15772治疗,在肝转移病灶中获得持续疗效^[14]。一项研究^[15]检测了3 505例接受EGFR-TKI治疗的患者,发现7例(0.20%)ALK融合;新发ALK融合伴侣包括EML4(n=4)、STRN(n=1)、TGF(n=1)和PLEKHA7(n=1);继发性STRN-ALK融合患者对克唑替尼治疗无应答;PLEKHA7-ALK融合患者在奥希替尼耐药后出现ALK融合,使用阿来替尼联合奥希替尼后获得持续6个月的部分缓解。因此,该研究认为,对于EGFR-TKI耐药后继发ALK融合的患者,继续使用EGFR-TKI联合ALK-TKI可能是一种较好的治疗选择。

EGFR-TKI耐药后发现ALK融合,进而单独使用ALK-TKI治疗获得长期生存的患者罕见报道,我们的研究为继发性ALK融合患者治疗药物的选择提供了参考。EGFR-TKI耐药后ALK融合患者亚群值得重视,其对EGFR-TKI/ALK-TKI单药治疗、序贯治疗、联合治疗的选择及耐药分子机制值得我们进一步探索。

参考文献

- [1] THAI A A, SOLOMON B J, SEQUIST L V, et al. Lung cancer [J]. Lancet, 2021, 398(10299): 535-554. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00312-3.
- [2] NOOR Z S, CUMMINGS A L, JOHNSON M M, et al. Targeted therapy for non-small cell lung cancer [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2020, 41(3): 409-434. DOI: 10.1055/s-0039-1700994.
- [3] STEWART E L, TAN S Z, LIU G, et al. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations: a review [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(1): 67-81. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.11.06.
- [4] KATAYAMA R, LOVLY C M, SHAW A T. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(10): 2227-2235. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2791.
- [5] MAGIOS N, BOZORGMEHR F, VOLCKMAR A L, et al. Real-world implementation of sequential targeted therapies for EGFR-mutated lung cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2021,

- 13: 1758835921996509. DOI: 10.1177/1758835921996509.
- [6] CAMERON L B, HITCHEN N, CHANDRAN E, et al. Targeted therapy for advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 1(1): CD013453. DOI: 10.1002/14651858.cd013453.
- [7] 邵宜, 钟殿胜. 基因融合介导EGFR-TKI获得性耐药[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(5): 381-387. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2020.101.04.
- [8] RUSSO GLO, IMBIMBO M, CORRAO G, et al. Concomitant EML4-ALK rearrangement and EGFR mutation in non-small cell lung cancer patients: a literature review of 100 cases [J]. Oncotarget, 2017, 8(35): 59889-59900. DOI: 10.18632/oncotarget.17431.
- [9] PASSARO A, JÄNNE P A, MOK T, et al. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer [J]. Nat Cancer, 2021, 2(4): 377-391. DOI: 10.1038/s43018-021-00195-8.
- [10] KOBAYASHI Y, OXNARD G R, COHEN E F, et al. Genomic and biological study of fusion genes as resistance mechanisms to EGFR inhibitors [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5614. DOI: 10.1038/s41467-022-33210-2.
- [11] LI M C, HOU X, ZHOU C Z, et al. Prevalence and clinical impact of concomitant mutations in anaplastic lymphoma kinase rearrangement advanced non-small-cell lung cancer (Guangdong association of thoracic oncology study 1055) [J]. Front Oncol, 2020, 10: 1216. DOI: 10.3389/fonc.2020.01216.
- [12] YANG J J, ZHANG X C, SU J, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: diverse responses to EGFR-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(5): 1383-1392. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0699.
- [13] LOU N N, ZHANG X C, CHEN H J, et al. Clinical outcomes of advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutation, ALK rearrangement and EGFR/ALK co-alterations [J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 65185-65195. DOI: 10.18632/oncotarget.11218.
- [14] LIANG W H, HE Q H, CHEN Y, et al. Metastatic EML4-ALK fusion detected by circulating DNA genotyping in an EGFR-mutated NSCLC patient and successful management by adding ALK inhibitors: a case report [J]. BMC Cancer, 2016, 16: 62. DOI: 10.1186/s12885-016-2088-5.
- [15] SCHROCK A B, ZHU V W, HSIEH W S, et al. Receptor tyrosine kinase fusions and BRAF kinase fusions are rare but actionable resistance mechanisms to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(9): 1312-1323. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.05.027.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 赵妍妍, 张以若, 吕遐智, 等. EML4-ALK融合介导EGFR-TKI耐药的晚期肺腺癌个案报告[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(4): 424-426. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.04.

Cite this article as: ZHAO Yanyan, ZHANG Yiruo, LÜ Xiazhi, et al. EML4-ALK fusion-mediated EGFR-TKI resistant in advanced lung adenocarcinoma: a case report [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(4): 424-426. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.04.