

ALK-TKI耐药后获得性RET融合晚期非小细胞肺癌1例报道并文献复习

李锦华¹, 祁萍¹, 乔慧^{1,2,3}

Advanced Non-small Cell Lung Cancer with Acquired RET Fusion After ALK-TKI Resistance: A Case Report and Literature Review

LI Jinhua¹, QI Ping¹, QIAO Hui^{1,2,3}

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Department of Oncology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding Author: QIAO Hui, Email: ldyy_qiaohyy@lzu.edu.cn

Funding: Longyuan Youth Innovation and Entrepreneurship Talent Team Project in 2022 from the Organization Department of CPC Gansu Provincial Party Committee (No. 2022LQTD24); Lanzhou Science and Technology Bureau 2023 Science and Technology Plan Project (No. 2023-4-17); Construction Project of Clinical Medical Research Center from Gansu Provincial Department of Science and Technology (No. 21JR7RA390)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

关键词: ALK-TKI耐药; RET融合; CCDC6; 非小细胞肺癌; 靶向治疗

中图分类号: R734.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因融合阳性是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中常见的驱动基因突变类型之一。ALK融合阳性NSCLC发生率较低,只见于约3%~5%的NSCLC,且患者接受ALK-TKI靶向治疗预后较好,因此,ALK基因突变也被称为“钻石突变”。即便如此,携带ALK基因表达的患者仍会进展^[1-2],且通常与ALK-TKI耐药相关。ALK-TKI耐药主要包括原发性耐药和获得性耐药,前者的机制目前尚不明确,初步考虑与肿瘤内在因素、患者及药物特异性因素有关。后者又分为ALK依赖型和ALK非依赖型耐药^[3]。ALK依赖性耐药最

主要的是G1202R突变,占21%~43%,ALK非依赖型耐药与信号转导途径旁路的异常激活相关,多见于经多种ALK-TKI治疗后的患者^[4-5],且在二代ALK靶向药物(塞瑞替尼、阿来替尼、布加替尼)中更容易发生ALK耐药。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。本病例为1例ALK突变晚期NSCLC患者,在阿来替尼治疗进展后检测出RET融合,接受RET抑制剂普拉替尼治疗后持续响应时间超过24个月,现报告如下。

1 病例资料

患者,女,45岁,2018年10月25日因“左上肢活动欠佳伴头痛、恶心、呕吐1天”就诊于外院,头颅MR示:右侧顶叶、双侧颞叶、左侧枕叶及右侧额叶多发团片状异常信号影,多考虑为海绵状血管瘤,最大者位于右顶叶(24 mm×26 mm×31 mm),周围水肿明显。无既往史及家族史。查体无特殊。考虑海绵状血管瘤畸形可能,建议血肿吸收后手术治疗切除海绵状血管瘤畸形。家属拒绝手术予以抗癫痫、脱水降颅压等对症治疗后好转出院。2018年12月26日以“头痛、恶心、呕吐1天”就诊于北京某三甲医院,头颅CT示:双侧颞叶、颞叶、左侧枕叶异常高密度影,考虑可能是海绵状血管瘤并出

收稿日期:2024-02-20;修回日期:2024-05-17

基金项目:中共甘肃省委组织部2022年陇原创新创业人才团队项目(2022LQTD24);兰州市科学技术局2023年科技计划项目(2023-4-17);甘肃省科技厅临床医学研究中心建设项目(21JR7RA390)

作者单位:1. 730000 兰州,兰州大学第一临床医学院; 2. 730000 兰州,兰州大学第一医院肿瘤内科; 3. 730000 兰州,兰州大学生命科学院

通信作者:乔慧(1984-),女,博士,副主任医师,主要从事肺癌的靶向治疗和免疫治疗, E-mail: ldyy_qiaohyy@lzu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-2347-4826

作者简介:李锦华(1996-),女,硕士在读,住院医师,主要从事肺癌的靶向治疗和免疫治疗, ORCID: 0009-0004-9710-1293

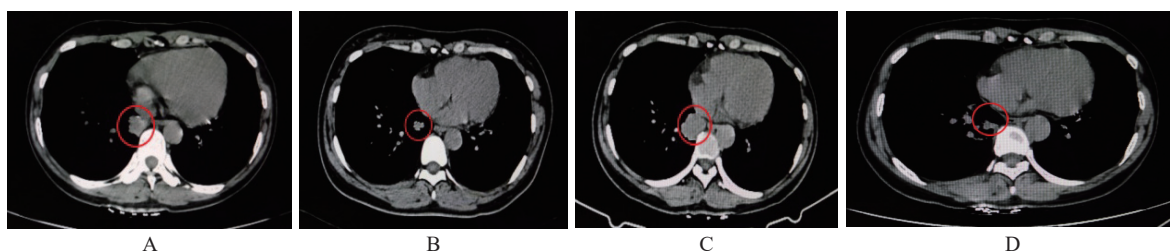
血。胸片未见明显异常。在全麻下行右额顶叶开颅颅内病变切除术，术后病理回报（右额顶叶）少许脑组织，其内可见出血及乳头状肿瘤组织浸润，免疫组织化学结果示：CK7（+），TTF-1（+），NapsinA（+），EMA（+），ER（-），PR（-），TG（-），Ki-67（阳性率5%），肺腺癌转移可能性大。2019年1月7日胸部CT示：右下肺占位，肺腺癌可能性大，见图1A。全身骨扫描未见明显转移性病灶。2019年1月22日全身PET-CT示：（1）右肺下叶内基底段肿物，伴代谢增高，考虑为恶性肿瘤（2.4 cm×1.9 cm，SUV=4.8）。（2）右侧额顶叶术后，左侧额叶、左侧枕叶及右侧海马回与枕叶交界处多发高密度结节，考虑为转移灶。头颅术后标本基因检测示：EGFR（-），ALK（+）。明确诊断：肺癌（右肺下叶腺癌 cT1cN0M1c IVB期 ALK（+））脑转移癌（多发）；2019年2月15日口服阿来替尼（600 mg口服，2次/日）靶向治疗，可见轻微肝损伤，余未见明显不良反应。2019年4月10日入我院复查胸部CT显示病灶较用药前相比明显缩小，见图1B。根据实体瘤疗效评价标准RECIST1.1版，疗效评价为部分缓解（partial response，PR）；后定期复查血生化各项指标，胸部CT、头颅MRI，评估病情稳定（stable disease，SD）。2021年7月20日我院胸部CT示病灶大小为3.4 cm×2.9 cm，见图1C，提示病灶明显增大，疗效评价为病灶局部进展（progressive disease，PD）。应用阿美替尼联合放疗（48 Gy/24 f），2022年2月22日疗效评价为PD。再次行血液基因检测后结果回报：CCDC6-RET融合。修正诊断：肺癌（右肺下叶腺癌 cT1cN0M1c IVB期 RET（+））脑转移癌（多发）。2022年4月9日给予普拉替尼（400 mg口服，1次/日），不良反应为轻度甲沟炎，余无特殊。2022年5月31日复查胸部CT提示病灶较前缩小，疗效评价SD，后每3个月复查生化指标及胸部

CT、头颅核磁共振，复查疗效评判为SD，见图1D。继续口服普拉替尼靶向药物治疗至今。患者诊治时间线见图2。

2 讨论

RET融合已被证实为在涉及其他驱动突变的病例中对TKI治疗产生获得性耐药的关键机制之一。研究发现RET融合可介导对EGFR-TKI的继发性耐药，是其获得性耐药的机制之一，原发RET融合的驱动蛋白家族5B（KIF5B）是最常见的融合形式^[6]，而获得性RET融合的患者中最常见的是CCDC6-RET融合^[7]。一项研究回顾性收集6 125例接受二代测序技术（NGS）检测的中国肺癌患者，显示RET融合的发生率仅为1.4%^[8]。本文报道了一例45岁晚期非小细胞肺癌女性患者，初诊时ALK融合基因阳性，使用二代ALK-TKI治疗后发生耐药进展，再次检测发现ALK阴性，CCDC6-RET融合阳性，使用RET-TKI后临床生存获益，但该基因融合出现的确切机制尚不明确。McCoach等^[9]研究曾在ALK-TKI（布格替尼， $n=7$ ，耐药1例）治疗后耐药的肺非小细胞肺癌中发现获得性CCDC6-RET融合。由于RET突变具有较强的排他性，可以独立驱动NSCLC，故少与EGFR、ALK等其他驱动基因同时存在，EGFR和RET重排并存的病例很少报道，到目前为止，只有10篇文献中报道了36例患者发现EGFR和RET共存^[10]。查阅文献暂未发现ALK与RET基因并存。同样，ALK突变也被认为与其他驱动基因互相排斥，是一种独立的肺癌分子亚型，所以我们认为可能是CCDC6-RET融合基因的表达在ALK突变的NSCLC中产生对ALK-TKI的抗性，亦或是在长期ALK-TKI抑制的诱导下，肺癌细胞出现了旁路机制的活化，RET基因融合是ALK突变NSCLC对ALK-TKI的潜在耐药机制。

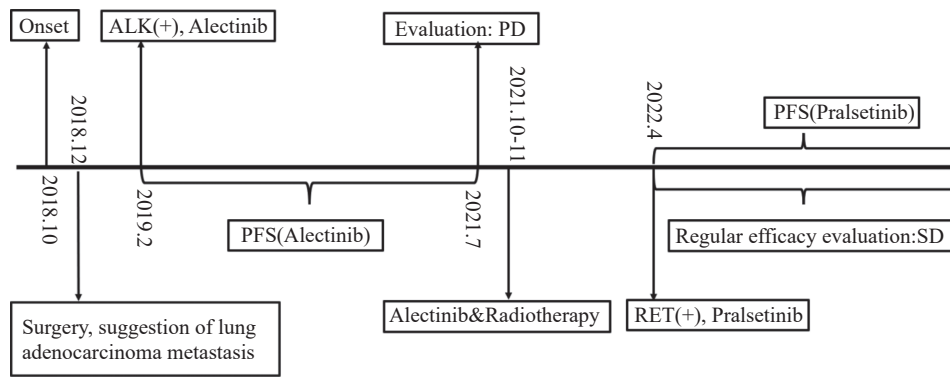
由CCDC6-RET融合介导的EGFR-TKI的获得性



A: CT scan showing lung mass (2.4 cm × 1.9 cm), Jan 7th, 2019; B: The lesion was reduced after taking alectinib (1.6 cm × 1.3 cm), April 10th, 2019; C: enlarged lesions (3.4 cm × 2.9 cm), July 20th, 2021; D: The lesion is reduced after taking pralsetinib (1.2 cm × 1.1 cm), May 31st, 2022.

图1 应用ALK抑制剂及RET抑制剂治疗前后病灶变化

Figure 1 Efficacy and progression before and after treatment with ALK and RET inhibitors



PD: progressive disease; SD: stable disease; PFS (alectinib): progression-free survival after alectinib treatment (29 months); PFS (pralsetinib): progression-free survival after pralsetinib treatment (24 months).

图2 患者诊治的时间线

Figure 2 Diagnosis and treatment timeline of patient

耐药在治疗方面可以通过EGFR联合RET双重阻断来克服^[11]。然而, ALK-TKI耐药后获得性CCDC 6-RET融合病例罕见报道。NCCN非小细胞肺癌指南(2021年第5版)推荐酪氨酸激酶抑制剂普拉替尼作为RET融合阳性转移性NSCLC一线或后续治疗首选, 这种选择大多针对RET融合中最常见的KIF-5B融合伴侣。2022年ESMO大会公布了基于ARROW I/II期研究及真实世界治疗模式下, 不同的RET融合伴侣NSCLC患者与治疗结局相关性的结果显示, 无论既往治疗如何, CCDC6融合伴侣NSCLC患者的中位缓解持续时间(during of response, DoR)和中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)均优于KIF5B^[12]。在晚期RET融合阳性非小细胞肺癌诊疗共识(2023版)中提出, 对既往接受过其他治疗方案的晚期NSCLC患者, 后线治疗优先推荐使用高选择性RET抑制剂如普拉替尼、塞普替尼^[13]。本病例应用普拉替尼作为CCDC6-RET融合阳性转移性NSCLC二线治疗, 在随访的影像学表现中观察到部分反应, 患者耐受性良好, 仅出现轻度甲沟炎, 余未见特殊, 表现出良好的抗肿瘤活性。截至本文投稿时, 本例患者仍在治疗中(已治疗24个月)。此外, 临床中常见的RET融合为原发性RET融合, 相应的TKI也是针对此类型的治疗, 本例患者为获得性的RET融合, 在应用普拉替尼治疗后证实有效, 持续响应24个月, 为获得性RET融合晚期NSCLC患者提供治疗依据。

本例肺癌患者以神经系统症状为首发, 经脱水、降颅内压减轻颅内病灶周围的充血水肿使原来的神经体征得以缓解, 但经一段时间后症状和体征再度出现, 这种加重与缓解的过程使临床医生产生错觉, 忽视了继续追踪检查原发病灶而被误诊为脑海绵状血管瘤。既往也有报道肺癌脑转移在放射学

上与海绵状血管瘤相似^[14]。前者可表现出海绵状血管瘤样阴影, 放射科医生的误诊可能是由于难以解释的类似海绵状血管瘤阴影。脑内海绵状血管瘤(cavernous angioma, CA)属于中枢神经系统良性血管畸形, 并被归类为隐匿性血管性脑病变。CA在MRI上的征象除T1WI、T2WI信号不同, 由于病变周围由于反复多次小量的出血出现一层薄薄的含铁血黄素沉着带^[15]。而脑转移瘤一般是脑室之内大小不一、多发的异常病灶, 在增强扫描时脑转移瘤常有非常明显的强化。此外大多数脑转移瘤周围有大面积的分支脑水肿, 这些特点虽有助于两者的鉴别, 但当颅内转移灶出现瘤卒中^[16]时, 其在T2WI图像上高信号周围的不规则的低信号环(含铁血黄素)或未见低信号环。不规则低信号环现象形成的机理, 被认为是肿瘤内的血脑屏障被充分破坏, 使得吞噬含铁血黄素的吞噬细胞通过破坏的血脑屏障游走, 从而造成含铁血黄素沉积圈部分或全部缺失^[17], 所以脑转移瘤的影像学也可表现为脑海绵状血管瘤, 以神经系统表现为首发的临床表现和影像学特征更是与海绵状血管瘤相似, 这可能导致诊断困难, 并导致随后的治疗延迟和潜在的不良后果。

ALK-TKI耐药进展后检测RET融合突变后单独使用RET-TKI获得长期生存的案例罕有报道, 本个案为获得性RET融合作为非小细胞肺癌中ALK-TKI的潜在耐药机制这一理论提供基础。同时为获得性RET融合患者的药物选择提供了参考, 对于RET受体的治疗也会为获得性RET受体驱动基因的患者带来获益。ALK-TKI耐药后RET融合患者亚群值得重视, 对ALK-TKI/RET-TKI单药、序贯亦或是联合治疗的选择及耐药分子机制值得我们进一步探索。此外, 临床医师在面对以神经系统症状首发的晚期肺癌患者, 应警惕肺癌脑转移的可能, 有条件者应

将低剂量胸部CT列为高危人群的常规追踪检查。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Zhang K, Chen H, Wang Y, *et al.* Clinical characteristics and molecular patterns of rearranged lung cancer in Chinese patients[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(5): 575-582.
- [2] 马兰兰, 李卉. RET融合阳性非小细胞肺癌研究进展[J]. *癌症*, 2022, 41(8): 345-353. [Ma LL, Li H, Research progress in RET fusion-positive non-small cell lung cancer[J]. *Ai Zheng*, 2022, 41(8): 345-353.]
- [3] 张迪, 冉冬芝, 余瑜, 等. ALK抑制剂在NSCLC中的耐药机制及逆转策略的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2020, 51(6): 655-663. [Zhang D, Rang DZ, Yu Y, *et al.* Research progress of the resistance mechanism and reversal strategies of ALK inhibitors in NSCLC[J]. *Zhongguo Yao Ke Da Xue Xue Bao*, 2020, 51(6): 655-663.]
- [4] Yu Y, Ou Q, Wu X, *et al.* Concomitant resistance mechanisms to multiple tyrosine kinase inhibitors in ALK-positive non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 127: 19-24.
- [5] Russo A, Cardona AF, Caglevic C, *et al.* Overcoming TKI resistance in fusion-driven NSCLC: new generation inhibitors and rationale for combination strategies[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(6): 2581-2598.
- [6] Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, *et al.* Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies[J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 382-384.
- [7] Wang C, Zhang Z, Sun Y, *et al.* RET fusions as primary oncogenic drivers and secondary acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 390.
- [8] Zhang K, Chen H, Wang Y, *et al.* Clinical Characteristics and Molecular Patterns of RET-Rearranged Lung Cancer in Chinese Patients[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(5): 575-582.
- [9] McCoach CE, Le AT, Gowan K, *et al.* Resistance Mechanisms to Targeted Therapies in ROS1⁺ and ALK⁺ Non-small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(14): 3334-3347.
- [10] Zhao Z, Su C, Xiu W, *et al.* Response to Pralsetinib Observed in Meningeal-Metastatic EGFR-Mutant NSCLC With Acquired RET Fusion: A Brief Report[J]. *JTO Clin Res Rep*, 2022, 3(6): 100343.
- [11] Piotrowska Z, Isozaki H, Lennerz JK, *et al.* Landscape of Acquired Resistance to Osimertinib in EGFR-Mutant NSCLC and Clinical Validation of Combined EGFR and RET Inhibition with Osimertinib and BLU-667 for Acquired RET Fusion[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(12): 1529-1539.
- [12] Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A, *et al.* Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects[J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2019, 10: 2736.
- [13] 中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会, 中华医学会杂志社肺癌研究协作组, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 晚期RET融合阳性非小细胞肺癌诊疗中国专家共识(2023版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(12): 991-1002. [Society of Cancer Precision of Chinese Anti-Cancer Association, Lung Cancer Expert Group of Chinese Medical Journal, Chinese Society of Clinical Oncology, Expert Committee on Non-small Cell Lung Cancer. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer (2023 edition)[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2023, 45(12): 991-1002.]
- [14] Terada T. Occult very small lung carcinoma with a solitary brain metastasis that is clinically diagnosed as cavernous hemangioma: a case report[J]. *Cases J*, 2009, 2: 7475.
- [15] 胡兰兰, 葛方明, 雷清, 等. 颅内海绵状血管瘤患者MRI、CT表现及诊断观察[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(7): 25-26, 39. [Hu LL, Ge FM, Lei Q, *et al.* MRI and CT Manifestations and Diagnostic Value of Patients with Intracranial Cavernous Hemangioma[J]. *Zhongguo CT He MRI Za Zhi*, 2022, 20(7): 25-26, 39.]
- [16] 张贵斌, 李茂进, 陈喜兰, 等. 肺癌脑转移的临床表现和其MRI诊断价值[J]. *微循环杂志*, 2003, 13(2): 22-23, 25. [Zhang GB, Li MJ, Chen XL, *et al.* The Manifestation of Brain Metastases From Lung Cancer and the Value of MRI in Their Diagnosing[J]. *Wei Xun Huan Xue Za Zhi*, 2003, 13(2): 22-23, 25.]
- [17] 刘洪武, 陈艳. 脑肿瘤卒中的发病机制与MRI表现[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2005, 3(3): 19-21. [Liu HW, Chen Y, *et al.* Pathogenesis and MRI features of stroke due to brain tumor[J]. *Zhongguo CT He MRI Za Zhi*, 2005, 3(3): 19-21.]

[编辑: 刘红武; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

李锦华: 文献查阅及论文撰写

祁 萍: 图片整理及论文校对

乔 慧: 论文指导、审阅与修改