

洛拉替尼在新型 KIF5B-ALK 融合癌激酶肺腺癌治疗策略中的应用 1 例

梁欣怡 朴红梅^(通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】 本文报道1例81岁女性患者，因间断咳嗽咳痰伴呼吸困难，行肺部CT发现右肺门团块状高密度影，右侧大量胸腔积液伴肺不张，进一步检查入院，入院后肺组织活检病理示非小细胞癌，结合形态及免疫组化结果考虑腺癌，基因检测：EGFR exon21突变，NOTCH1 exon34突变，TP53exon5突变，KIF5B-ALK intron15-exon19突变，口服三代靶向药洛拉替尼3个月复查，患者头部转移灶部分消失，部分较前缓解。介绍了患者的临床和影像学表现，病理学特点以及三代药物的选择，以加深对这类罕见突变位点的认识。

【关键词】 KIF5B-ALK融合基因，肺癌，ALK抑制剂，基因突变，融合，表达

Application of lorlatinib in the treatment strategy of a novel KIF5B-ALK fusion cancer kinase lung adenocarcinoma in a case report

Liang Xinyi Pu Hongmei^(corresponding author)

The Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Yanji 133000

[Abstract] In an 81-year-old female patient, Due to intermittent cough and sputum associated with dyspnea, CT of the right hilum, Large right pleural effusion with atelectasis, Further examination of admission, Postadmission lung biopsy pathology revealed non-small cell carcinoma, Considering adenocarcinoma in combination with the morphology and immunohistochemical results, Genetic testing: the EGFR exon21 mutation, The NOTCH1 exon34 mutation, The TP53exon5 mutation, The KIF5B-ALK intron15-exon19 mutation, Review 3 months after oral administration of the third-generation targeted drug olatinib, Patient partially disappeared in the head, Some more than before. The clinical and imaging findings, pathological characteristics and the selection of three generations of drugs are presented to deepen the understanding of such rare mutation sites.

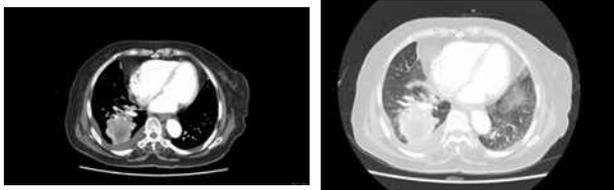
[Key words] KIF5B-ALK fusion gene, lung cancer, ALK inhibitor, gene mutation, fusion, expression

患者女 81 岁，间断咳嗽咳痰伴呼吸困难 45 天，行肺部 CT 发现右肺门团块状高密度影，右侧大量胸腔积液伴肺不张，入住延边大学附属医院，患者既往体健，婚育史正常，查体：右侧肩胛线第 8 肋间以下叩诊浊音，右肺下呼吸音弱，左肺呼吸音粗，双肺未闻及啰音，完善相关检查：血清肿瘤标志物：非小细胞肺癌相关抗原：20.80ng/ml、神经元特异性烯醇化酶：34.42ng/ml、胃泌素释放肽前体、血癌胚抗原、鳞状细胞癌抗原正常。胸水肿瘤标志物：糖类抗原 CA-125 >5126.0U/mL，糖类抗原 CA15-35 1.3U/mL，CA19-9 64.9 U/mL。结核抗体，结核感染 T 细胞检测阴性。T 细胞免疫分析正常。胸水生化学示乳酸脱氢酶 166IU/L，总蛋白 56g/L，葡萄糖 6.89 mmol/L。胸水常规：外观：橙色混浊、李凡他实验：弱阳性、白细胞：1590 个/ul、分叶细胞：10%、单个核细胞：90%。胸水免疫组化示：见到散在分布的肿瘤细胞。免疫组化结果：CK7 (+)，CK20 (-)。TTF-1 (+)。NapsinA (-)，Calretinin (-)。考虑为腺癌性胸水，来源于肺。痰一般细菌涂片检查示：鳞状上皮细胞 >25 个/LP，大量杂菌。痰结核菌涂片阴性。2023-06-26 我院胸腹部增强 CT 考虑：右肺下叶恶性占位，伴肺门、纵膈淋巴结转移；右侧胸腔积液；肝脏多发结节，待查转移；考虑双侧肾上腺、腹腔、腹膜后淋巴结转移；右肾囊肿，颈部淋巴结彩超：左侧锁骨上

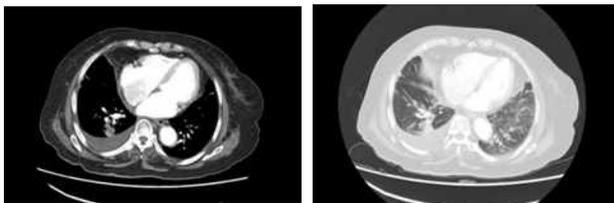
窝可见几个极低回声，最大 18x13mm，皮髓结构不清，形态饱满，内血流信号显示不满意，右侧锁骨上窝未见明显异常肿大淋巴结回声。锁骨上淋巴结彩超：左侧锁骨上窝可见几个极低回声，最大 18x13mm，皮髓结构不清，形态饱满，内血流信号显示不满意，右侧锁骨上窝未见明显异常肿大淋巴结回声。头部 MRI 示：小脑、右侧额顶叶、左侧额叶多发圆形异常信号灶，边缘光滑，最大径 1.5 x 1cm，周病灶见环形强化，围见片状水肿区，右侧侧脑室受压，中线结构局部左移。6 月 30 日肺活检病理示：(右肺穿刺标本)非小细胞癌，结合形态及免疫组化结果考虑腺癌，免疫组化结果显示：肿瘤呈 CK-7 (+)，TTF-1 (+)，P63 (部分+)，P40 (-)。基因检测：EGFR exon21 突变，NOTCH1 exon34 突变，TP53exon5 突变，KIF5B-ALK intron15-exon19 突变，综上诊断：颅内多发转移瘤 综上患者诊断为：肺癌(腺癌 cT3N3M1c IV 期)(1.锁骨上、肺门、纵膈、腹腔、腹膜后淋巴结转移)(2.肝转移)(3.肾上腺转移)(4.恶性胸腔积液)(5.脑转移)。

治疗及转归：治疗上给予胸腔闭式引流，吸氧抗感染，补充白蛋白，营养支持等对症治疗。该患者肺腺癌晚期，基因检测虽然 ALK 阳性，但为罕见融合位点突变，且 EGFR exon21 位点突变，考虑靶向药物单药治疗效果欠佳，

且肿瘤负荷较大，全身多处转移，包括脑转移等，建议联合用药，家属同意应用洛拉替尼靶向药物，但拒绝靶向联合化疗、抗血管生成药物抗肿瘤治疗。服用洛拉替尼(100mg/tid)3个月后呼吸困难较前改善，脑部转移灶，部分消失，部分较前缩小，患者一般情况较前缓解。影像学评估如图一二三四，

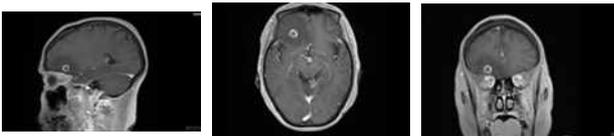


2023-06-26 胸部 CT (图一)

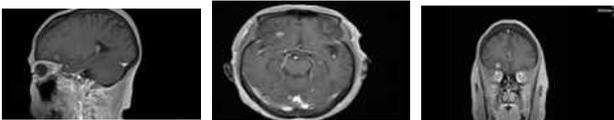


2023年-11-03 胸部 CT (图二)

胸部 CT (纵隔窗与肺窗), “洛拉替尼”三个月后(2023年-11-03)对比治疗前(2023-06-26)不同层面肿块的退缩情况。



2023-07-04 头部 MRI (图三)



2023-11-02 头部 MRI (图四)

头部 MRI, “洛拉替尼”三个月后(2023年-11-03)对比治疗前(2023-06-26)不同层面肿块的退缩情况,与2023.07.04片对比示:小脑、右侧额顶叶、左侧额叶多发圆形异常信号灶,部分消失,部分较前缩小,最大径0.8cm,病

灶呈环形强化,周围片状水肿区范围较前缩小,右侧侧脑室受压减轻,中线结构居中。

讨论: ALK 融合激酶的生物学一般认为致病性融合基因的形成需要三个步骤:首先,细胞的外部因素(如各种物理、化学和生物因素)或内部机制导致 DNA 双链断裂;第二,断裂的 DNA 末端彼此接近;第三, DNA 末端被异常修复,可能是通过选择性的非同源末端连接。^[1] DNA 连接通常表现出短同源性,称为微同源性,这允许非同源末端连接,在最后一步中,融合基因的表达赋予了细胞生长和或存活的优势,从而实现选择性克隆和扩增^[1]。KIF5B 基因位于人类 10 号染色体的短臂上,编码驱动蛋白家族 5B 基因(KIF5B)^[2]。KIF5B 蛋白是微管相关运动蛋白复合物的主要成分,其介导真核细胞中细胞器的运输^[3] KIF5B 的外显子 1 至 24 可以与 ALK 的外显基因 20 融合,产生新的融合基因 KIF5B-ALK,该基因通过 KIF5B 结构域介导 ALK 二聚化,从而激活其酪氨酸激酶活性^[3]作为 ALK 罕见的融合伴侣之一, KIF5B 仅占 ALK 融合的 0.4%左右,研究表明, KIF5B-ALK 转染的细胞具有显著增强的增殖、迁移和侵袭^[4]。目前随着 ALK 抑制剂广泛应用造福了无数 ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者。本例选择的三代靶向药物洛拉替尼。洛拉替尼的化学结构,具有的大环结构是与一代药物克唑替尼的主要差异,大环结构确保了洛拉替尼比前两代药物具有更好的代谢稳定性和血脑屏障通透性^[5]且有文章报道洛拉替尼对既往接受过第二代药物治疗的 ALK 阳性 NSCLC 癌患者的颅内抗肿瘤活性显著高于颅外^[6]。在晚期 ROS1 阳性 NSCLC 患者中洛拉替尼显示出临床活性,包括中枢神经系统转移患者和先前接受过克唑替尼治疗的患者,由于克唑替尼难治性患者几乎没有治疗选择,洛拉替尼可能是一种重要的下一代靶向药物^[7]有文章报道用越来越强效的 ALK-TKIs 进行序贯治疗可能会促进 ALK 耐药性突变的获得,从而导致治疗难治性化合物 ALK 突变^[8],如 ALK G1269A 和 G1202R 突变等^[8]为克服耐药,我们可以选择与其他化疗,抗血管生成等药物联合应用,但本例患者家属拒绝联合应用,对患者的预后及后续治疗还需进一步观察。

参考文献:

- [1]Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, Ira G. Mechanisms of change in gene copy number. *Nat Rev Genet.* 2009 Aug; 10 (8): 551-64.
- [2]Kengo Takeuchi, Young Lim Choi, Yuki Togashi, Manabu Soda, Satoko Hatano, Kentaro Inamura, Shuji Takada, Toshihi de Ueno, Yoshihiro Yamashita, Yukitoshi Satoh, Sakae Okumura, Ken Nakagawa, Yuichi Ishikawa, Hiroyuki Mano; KIF5B-ALK, a Novel Fusion Oncokinase Identified by an Immunohistochemistry-based Diagnostic System for ALK-positive Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 1 May 2009; 15 (9): 3143 - 3149.
- [3]Xiang, Y.; Zhang, S.; Fang, X.; Jiang, Y.; Fang, T.; Liu, J.; Lu, K. Therapeutic Advances of Rare ALK Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr. Oncol.* 2022, 29, 7816-7831.

($P < 0.05$), 提示中药通便方治疗能够有效改善患者的临床症状, 提高治疗效果, 并显著改善患者的生活质量^[9]。

从中药理论角度分析, 通便方以解“虚燥”为主, 方中药物各具作用, 协同发挥作用, 运用太子参作君药, 益气健脾、生津润肺, 沙参、麦冬为药, 以助太子参益气养阴生津之效, 能够有效的缩短排便时间。诸药合用, 共同起到疏肝理气、润肠通便、活血化瘀等作用, 从根本上调理患者肠胃功能, 改善便秘症状^[10]。此外, 方剂中的对症加减也进一步体现了中医辨证论治的优势。针对大便干结较甚、夜尿频多、心烦失眠、胃脘不适、腹部疼痛、胀满等不同的伴随症状, 分别加用沙参、麦冬、当归、厚朴、山药、木香、五灵脂、鸡内金、莱菔子、太子参、川楝子、白术等中药, 进一步增强了方剂的针对性和治疗效果, 最大限度地提高了患者的治疗依从性与疗效^[11]。因此, 中药通便方通过多途径、多靶点的综合作用, 全面改善了气滞血瘀型功能性便秘患者的临床

症状。相比西药治疗方法, 聚乙二醇等渗透性泻剂通过增加肠道内容物的水分含量达到润滑肠道的效果, 但其主要作用于肠道局部, 较少涉及病因的根本改善, 且长期使用可能会削弱肠道自身的蠕动功能, 导致患者对药物产生依赖。相较之下, 中药通便方不仅注重改善局部肠道问题, 还通过调节全身气血、脏腑功能, 达到标本兼治的效果, 从而在改善症状的同时, 避免了长期依赖性问题的发生。本研究结果显示, 治疗组在改善患者生活质量方面也显著优于对照组。功能性便秘常伴有焦虑、抑郁等情绪障碍, 严重影响患者的身心健康和生活质量。中药通便方通过调和脏腑、疏通气血, 不仅改善便秘症状, 还可调节患者的情绪, 恢复身体的整体平衡, 有效提高了患者的生活质量^[12]。

综上所述, 对气滞血瘀型功能性便秘患者, 采取中药通便方治疗, 可改善患者临床症状, 提高治疗效果, 并提升患者生活质量, 临床价值显著。

参考文献:

- [1]司徒淳羽, 杨敏, 赵民英. 益气通便方联合药饼脐疗治疗气虚型功能性便秘临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(09): 78-79.
 - [2]周腊英, 张晓雨, 肖文洁, 等. 林爱珍自拟温阳通便汤治疗慢性功能性便秘经验[J]. 湖北中医杂志, 2024, 46(08): 22-24.
 - [3]陈欢, 赵敏, 耿文婧. 脐灸配合健脾益气通便汤治疗儿童功能性便秘的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(05): 510-515.
 - [4]陈娇娇, 陈炜雄, 柯舒雅, 等. 补中益气汤联合益气通便膏穴位贴敷改善老年气虚型功能性便秘的临床研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(03): 326-329.
 - [5]谷豪, 程静茹, 陈康. 自拟益气通便汤治疗气虚型功能性便秘患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(13): 82-84.
 - [6]金燕, 祝炳军, 周梅英. 益气通便方治疗老年功能性便秘临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(04): 88-90.
 - [7]李会义, 赵立爽, 王泽, 等. 温阳通便方配合中药热敷治疗老年功能性便秘的临床效果[J]. 中国当代医药, 2021, 28(04): 177-180.
 - [8]王巧雀, 丁慧, 黄燕, 等. 温阳通便推拿法治老年功能性便秘合并失眠临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(19): 136-139.
 - [9]史慧荔, 花艳红, 刘莉, 等. 益气通便汤治疗老年功能性便秘的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(11): 1350-1353.
 - [10]卜思媛, 于永铎. 温阳通便方联合艾灸膻穴治疗阳虚型功能性便秘患者的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(07): 26-27.
 - [11]裴静波, 乐芳华, 潘建锋, 等. 益气宣肺通便方对阴虚肠燥型功能性便秘患者血清炎症因子及胃肠激素的影响[J]. 中国现代医生, 2019, 57(03): 26-29+33.
 - [12]徐尉, 李明. 益气健脾通便方联合生物反馈治疗脾肺气虚型老年功能性便秘 30 例[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(01): 31-33.
- 项目编号: 2023AAC03704, 项目名称: 基于 SCF/c-Kit 信号通路探讨软坚通便方改善慢传输型便秘的机制研究

上接第 231 页

- [4]Wong DW, Leung EL, Wong SK, Tin VP, Sihoe AD, Cheng LC, Au JS, Chung LP, Wong MP. A novel KIF5B-ALK variant in nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011 Jun 15; 117(12): 2709-18.
- [5]Akamine T, Toyokawa G, Tagawa T, Seto T. Spotlight on lorlatinib and its potential in the treatment of NSCLC: the evidence to date. *Onco Targets Ther*. 2018 Aug 22; 11: 5093-5101.
- [6]Felip E, Shaw AT, Bearz A, Camidge DR, Solomon BJ, Bauman JR, Bauer TM, Peters S, Toffalorio F, Abbattista A, Thurm H, Peltz G, Wiltshire R, Besse B. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. *Ann Oncol*. 2021 May; 32(5): 620-630.
- [7]Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, Kao S, Lin CC, Bauer TM, Clancy JS, Thurm H, Martini JF, Peltz G, Abbattista A, Li S, Ou SI. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Dec; 20(12): 1691-1701.
- [8]Dagogo-Jack I, Rooney M, Lin JJ, Nagy RJ, Yeap BY, Hubbeling H, Chin E, Ackil J, Farago AF, Hata AN, Lerner z JK, Gainor JF, Lanman RB, Shaw AT. Treatment with Next-Generation ALK Inhibitors Fuels Plasma ALK Mutation Diversity. *Clin Cancer Res*. 2019 Nov 15; 25(22): 6662-6670.