

ALK重排肾细胞癌的研究进展

王瑞珂¹, 张 晶^{2*}

¹天津中医药大学中医学院, 天津

²天津中医药大学第一附属医院肿瘤科, 天津

收稿日期: 2025年11月2日; 录用日期: 2025年11月26日; 发布日期: 2025年12月4日

摘 要

ALK重排肾细胞癌(ALK-RCC)是WHO泌尿及男性生殖肿瘤分类最新版中一个独特的分子亚型, 虽然罕见, 但其对ALK抑制剂的有效反应使其有望成为精准医疗的又一典范。自2011年至今已明确伴侣基因类型的ALK-RCC病例或标本共计60余例, 涉及伴侣基因10余种, 肿瘤临床表现多样, 病理特征具有明显异质性。本文将从分子特征与致癌机制、临床病理学关联、诊断策略、治疗现状四方面进行综述, 旨在帮助我们建立对该病的诊断意识, 优化诊断策略, 明确研究的方向和方法。

关键词

ALK重排肾细胞癌, 基因易位, 靶向治疗, 综述

Research Progress of ALK-Rearranged Renal Cell Carcinoma

Ruike Wang¹, Jing Zhang^{2*}

¹College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²Department of Oncology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

Received: November 2, 2025; accepted: November 26, 2025; published: December 4, 2025

Abstract

ALK-rearranged renal cell carcinoma (ALK-RCC) is a unique molecular subtype in the latest edition of the WHO classification of urological and male genital tumors. Although it is rare, its effective response to ALK inhibitors makes it a promising candidate for precision medicine. Since 2011, over 60 cases or specimens of ALK-RCC with clearly identified fusion genes have been reported, involving more than 10 fusion genes. The clinical manifestations of the tumors are diverse, and the pathological

*通讯作者。

features show significant heterogeneity. Our article will review the disease from four aspects: molecular characteristics and oncogenic mechanisms, clinical pathological correlation, diagnostic strategies, and current treatment status. The aim is to help us establish diagnostic awareness of the disease, optimize diagnostic strategies, and clarify the direction and methods of research.

Keywords

ALK-Rearranged Renal Cell Carcinoma, Gene Translocation, Targeted Therapy, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2022 年 WHO 泌尿男性生殖系统肿瘤分类第五版确立了 ALK 重排肾细胞癌(ALK-RCC)作为一个独立的分子定义实体,这标志着对其致癌驱动作用的正式认可[1]。ALK 作为驱动基因,通过重排或突变导致组成性激活(constitutive activation) [2],促进肿瘤生长和存活,其在肺癌和淋巴瘤中已有明确靶向治疗策略。ALK-RCC 发生率低(<1%),融合伴侣多样[3]-[12],组织学异质性强,治疗证据主要来自病例报告,缺乏前瞻性试验。本综述旨在系统梳理 ALK-RCC 的分子生物学基础与临床病理特征,评估现有诊断方法与治疗证据,基于当前不足,提出未来的临床研究方法。

2. 分子生物学特征与致癌机制

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)最初于 1994 年被发现[13],彼时发现染色体异位融合产生的 ALK 意外表达导致淋巴瘤的恶性转化。现已知许多不同肿瘤中存在 ALK 意外表达,如,间变性大细胞淋巴瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、非小细胞肺癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、乳腺癌、结肠癌、浆液性卵巢癌、鳞状食管癌、神经母细胞瘤、间变性甲状腺癌和上皮样炎性肌纤维母细胞肉瘤等[8]。2011 年 Debelenko LV 等学者首次描述了间变性淋巴瘤激酶重排肾细胞癌(ALK-rearranged renal cell carcinoma, ALK-RCC),作者报告具镰状细胞特性病例表现出涉及染色体 2p23 上 ALK 基因的结构核型异常,为 VCL-ALK 融合肾细胞癌(VCL 为黏着斑蛋白) [3];研究证实 ALK 基因重排是肾癌的一种致癌驱动因素,确认了肾脏是 ALK 相关癌的新器官部位,而 VCL 是新的 ALK 融合伴侣。早期研究发现在罕见的 RCC 病例中可检出 ALK 融合,特别是在儿科人群和肾肿瘤某些组织学亚型中(例如乳头状 RCC 和髓样 RCC),识别出的 ALK 融合有 VCL-ALK、TPM3-ALK [4]。这些发现表明 ALK 在一小部分 RCC 患者中发挥致癌作用。伴随分子分析研究的发展,以该方法为导向的多项研究回顾性地描述了 ALK-RCC 患者的临床表现、组织学特征,更多的 ALK-RCC 的融合伴侣类型被发现[5]-[12](表 1),这显示了 ALK-RCC 伴侣基因的复杂性和多样性,可以预见的是还会有更多新的伴侣基因被报告。

通过 PubMed 检索 Medline 数据库,自 2011 年至 2025 年 9 月已明确伴侣基因类型的 ALK-RCC 病例或标本共计 69 例(表 2) (有数例未明确伴侣基因类型的 ALK-RCC 未在统计之中),合并 5 例重复病历报告标本得到 64 例患者数据,主要包括 EML4 17 例,TPM3 18 例,VCL 8 例,STRN 6 例等。ALK 重排产生的融合蛋白借其 N 端或伴侣卷曲螺旋结构域自二聚化,致酪氨酸激酶区配体非依赖性持续活化,引发其下游的 JAK-STAT、MAPK/ERK、PI3K-AKT 等促存活/增殖的信号通路过度激活,驱动细胞癌变 [11][14]。ALK-RCC 中不同融合蛋白具体是通过何种激活方式和信号通路发挥作用?弄清这些机制有助

于我们合理使用药物同时减少药物耐受出现，遗憾的是我们没能发现对该机制深入研究的文献，未来需进行更多基础性研究来探究其中的真相。此外不同融合蛋白引发的 RCC 又有哪些各自的特征？回答这个问题可以帮助我们提高对 ALK-RCC 的诊断能力。

Table 1. First-report information on ALK-RCC partner gene
表 1. ALK-RCC 伴侣基因类型的首发报告信息

文献一作	伴侣基因	染色体改变	实验室诊断	年龄/性别	种族	病理特征
Debelenko LV (2011)	VCL*	t(2;10)(p23;q22)	FISH	16/M	非裔	符合镰状细胞特征性肾髓质瘤的恶性多形性肿瘤
Sugawara E (2012)	TPM3	t(1;2)(p21;p23)	FISH + 基因组 PCR	36/F	亚裔	未分类肾细胞癌
	EML4	inv(2)(p21p23)	FISH + 基因组 PCR	53/F	亚裔	乳头状肾细胞癌 + 透明细胞肾细胞癌
Kusano H (2016)	STRN	inv(2)(p22p23)	FISH	33/F	亚裔	未分类肾细胞癌
	STRN	inv(2)(p22p23)	FISH	38/M	亚裔	未分类肾细胞癌
Cajaiba (2016)	HOOK1*	t(1;2)(p32;p23)	NGS	16/M	白	未分类肾细胞癌
Tao JJ (2018)	RAD51AP2*	inv(2)(p23p24)	NGS	52/F	白	嫌色细胞癌
Hang J (2020)	PLEKHA7	t(2;11)(p23;p15)	FISH + NGS	68/F	亚裔	肾胚胎腺瘤样结构
Kuroda N (2020)	CLIP1	t(2;12)(p23;q24)	FISH + NGS	33/F	ND	未分类肾细胞癌
	KIF5B	t(2;10)(p23;p11)	FISH + NGS	51/F	ND	粘液性管状和纺锤细胞肾细胞癌
	KIAA1217*	t(2;10)(p23;p12)	FISH + NGS	43/M	ND	ALK 重排肾细胞癌
Liu Y (2023)	SLIT1*	t(2;10)(p23;q24)	NGS	34/M	亚裔	肿瘤细胞呈乳头状、囊性和实性，细胞具有嗜酸性细胞质
Gupta S (2024)	NUMA1	t(2;11)(p23;q13)	NGS	62/M	ND	肾肿瘤呈乳头状结构，嗜酸性胞质，未见镰状细胞特征
Zhao M (2024)	TPM1	t(2;15)(p23;q22)	NGS	57/M	亚裔	I 型乳头状肾细胞癌
Kathuria-Prakash N (2024)	R3HDM2*	t(2;6)(p23;q13)	NGS	64/M	白	未分类肾细胞癌

*首次报告的 ALK 伴侣基因；**对转移灶的肉瘤样成分行 NGS 检测获取；FISH：荧光原位杂交；RT-PCR：逆转录核酸聚合酶链反应；NGS：下一代测序；ND：未记录。

Table 2. References for different ALK-RCC fusion genes
表 2. 不同 ALK-RCC 融合基因文献来源

文献(PMID)	VCL	TPM3	EML4	STRN	HOOK1	RAD51AP2	PLEKHA7	CLIP1	KIF5B	KIAA1217	SLIT1	NUMA1	TPM1	R3HDM2
41050524		1												
40921669			1							1			1	
39813766		1												
39626326	1	1	1											
39503184			1											
38885453														1

续表

38852815	1	2(1*)	1*	1		1		1*	1
38825915			1						
38670236									1
38145826		1							
37089387								1	
36370168	1								
35718773	1								
35511648				1*					
34979750	1*	1							
[29]	1								
33729862	1	1							
33197836				1					
32467651	3	2	3			1	1	1	
32102128	1								
32020234		2							
31993771						1			
31627758	1								
31563285	1								
35135161	1	1		1**					
29685646		3							
29405994	1								
28199742	1	1							
27450657	1								
27225638				1					
26848800			2						
26773439	3								
24698962	1								
22252991	1	1							
21213368	1								
21076462	1								

PMID: PubMed 标识码; *: 重复病例; **: 重排伴侣基因来自对转移灶的肉瘤样成分进行的 NGS。

3. 临床与病理学特征

根据我们搜集的文献报告，64 例患者年龄分布于 2 至 85 岁之间，平均年龄和中位年龄均为 39.5 岁，其中男性 34 例，女性 30 例(表 3)，病理特征有明显异质性。

Table 3. Summary of ALK-RCC case information
表 3. ALK-RCC 病例信息汇总

伴侣基因	年龄	性别	就诊原因	手术方式	病理分期	ALK 靶向药	随访(月)/转归
CLIP1	33	F	ND	RN	T1aNx		40/A
EML4	53	F (日)	镜下血尿	RN	T1aN0		84/A
	52	F (中)	血尿	RN	T1aN0		8/A
	66	M	血尿	RN	TxNxM1	阿来替尼	54/AWD ¹
	30	F	腰背痛	CN	TxNxM1	阿来替尼	9/AWD ¹
	85	F	气短	活检	TxNxM1	阿来替尼	4/AWD ¹
	54	F	ND	ND	ND		ND
	38	M (中)	ND	RN	T1aNx		45/A
	59	M (中)	ND	RN	T3aNx		45/AWD
	56	M	ND	RN	T3aNx		66/AWD
	40	F	ND	PN	T1aNx		8/A
	14	M	肾肿物	RN	T2bN0M1		48/AWD
	59	M (中)	体检异常	PN	T3aN0M0		ND
	2	M	ND	活检	ND		ND
	42	F (中)	血尿	RN	T1aN1M0		8/A
	67	F (日)	血尿	活检	ND		3/AWD
HOOK1	64	F (中)	ND	RN	T3aN1M1		31/AWD
	44	M (中)	血尿	RN	ND		11/A
	16	M (白)	血尿，肾肿瘤	RN	T1bNx		ND
	15	F (中)	血尿	RN	T1bN1Mx		28/A
KIAA1217	22	F (中)	血尿	PN	T1bN0M0		6/A
	43	M	ND	RN	T3aNx		12/A
KIF5B	29	F (中)	血尿	RN	ND		52/A
	51	F	ND	RN	T1bNx		ND
NUMA1	39	M (中)	体检异常	活检	ND		ND
	62	M	肾脏肿物	PN	T3aN1		1/A

续表

PLEKHA7	68	F (中)	血尿	PN	T1aN0		14/A
R3HDM2	64	M (白)	血尿	PN	T1a	阿来替尼	108/AWD ²
RAD51AP2	52	F	ND	ND	ND		ND
SLIT1	34	M (中)	体检异常	PN	ND		24/A
STRN	33	F (日)	血尿	RN	T2aN1		324/AWD
	38	M (日)	体检异常	RN	T1bN1M1		3/AWD
	25	F	ND	PN	T1aNx		153/A
	48	F	ND	PN	T1aNx		20/A
	42	M	ND	RN	T3aNx		ND
TPM1	25	M (中)	血尿	RN	ND	克唑替尼	36/A ³
	57	M (中)	体检异常	PN	T1aN0M0		24/A
	41	M (中)	体检异常	PN	ND		15/A
TPM3	36	F (日)	肾盂肾炎	RN	T1aN0		24/A
	16	M	ND	ND	T3aNx		ND
	16	F	ND	ND	T3aN1		ND
	14	M	ND	ND	T1aN1		ND
	12	F	腹痛, 乏力, 镜下血尿	RN	T3aN1		24/AWD
	49	M (中)	体检异常	RN	T1bN1		24/A
	55	F	体检异常	RN	T1aN0		8/A
	58	M (中)	体检异常	RN	T1aN0		16/A
	14	M (韩)	血尿	RN	T1N1		4/A
	54	M	ND	PN	T1aNx		ND
	58	F	ND	RN	T3aNx		2/A
	38	M	ND	PN	T1aNx		23/A
	42	F (日)	体检异常	RN	T1bN1M0		24/A
	76	F	体检异常	RN	T1aNx		10/A
	18	M (中)	血尿	RN	T3aN0M0		ND
	38	M (中)	ND	RN	T3aN0M0		129/A
	30	M (中)	体检异常	PN	ND		ND/A
	39	M	腹痛	RN	T3aN0		11/A
VCL	16	M (非裔)	右肋痛, 血尿	RN	T3aN1		9/A

续表

6	M (非裔)	脐周痛, 血尿	RN	T1bN0		21/A
6	M (非裔)	血尿	RN	T1aN0		19/A
22	M	血尿	RN	T3aN1	恩曲替尼	31/AWD ⁴
57	F (中)	体检异常	RN	T1bNx		20/DOD
14	F	肾肿物	RN	T3aN1		ND
31	F (印裔)	腰痛	PN	T2aNx		5/A
52	F (中)	ND	RN	T3aN0M0		18/A

M: 男; F: 女; ND: 未记录; A: 无瘤生存; AWD: 带瘤生存; DOD: 因瘤病故; RN: 肾根治切除术; PN: 肾部分切除术; CN: 减瘤肾切除术。1) 应用阿来替尼, 肿瘤稳定; 2) 术后 5 年转移, 经历免疫 + 靶向治疗不耐受且效果差。术后 7 年改用阿来替尼, 用药 6 月后肿瘤缓解, 已随访 24 月持续缓解; 3) 术后 24 月肺转移, 转移灶切除后克唑替尼治疗, 随访 12 月无复发; 4) 术后 12 个月发生转移, 恩曲替尼治疗 19 个月耐药。

3.1. 人群特征

3.1.1. 概述

文献报道 ALK-RCC 在所有肾肿瘤中的比例从 0.12%~1.6%不等(来自美、日、韩、中国和土耳其学者数据) [4] [15]-[20]。2019 年 Gorczynski 等人发表了对波兰患者 1019 例肾肿瘤的分析结果, 以评估 ALK-RCC 发病率, 未发现阳性病例[21]。已知的 ALK-RCC 患者样本数量较少, 仅在年龄和种族上表现出一些特征。

3.1.2. 年龄与种族

2016 年美国学者研究 168 例儿科肾细胞癌标本检出 6 例 ALK-RCC [22], 显示出 ALK-RCC 在儿科肾癌中比例高于成人患者。早期美国学者根据伴侣基因将 ALK-RCC 分成 VCL 和非 VCL 两个亚组。临床上 VCL-ALK 融合组与具有镰状细胞性状的儿童至年轻成人年龄组的非洲血统患者个体相关, 而非 VCL 亚组具更多样化的年龄分布。已报告的 VCL-ALK 肾癌 8 例, 早期病例多符合上述特征(美国学者报告)[3] [18] [23]-[25]。此后中国学者陆续报告了 2 例成人 VCL-ALK 重排 RCC, 无镰状细胞特征, 提示与镰状细胞性状无关的中老年肾癌患者中有 VCL-ALK 重排可能性[26]-[28], 其间美国学者也报告了一例 31 岁印裔美国女性无镰状细胞特性的 VCL-ALK 肾癌[29]。自首例 VCL-ALK 重排发现以来, 5 例儿童青少年患者表现出镰状细胞性状, VCL 与 ALK 基因融合同该性状相关性自然引发学者关注, 联系更早的关于镰状细胞性状与肾髓样癌的相关性研究, 镰状细胞特性在肾髓样癌以及 VCL-ALK 重排发生机制中似有重要作用, 但目前仍缺乏严谨的基础及临床实验支持。另外 3 例患者是否提示在非裔以外患者中 VCL-ALK 肾癌会表现不同临床特征和致病机制? 由于病例匮乏, 相关机制探讨也会面临重大挑战。

3.2. 肿瘤病理特征

3.2.1. 异质性

现已识别出多种 ALK-RCC 的组织学模式, 此类肿瘤表现出异质性、以及“难以分类”的形态。肿瘤病理通常表现出不同的结构和细胞形态, 包括乳头状、粘液管状、管状囊性、实性、肾胚胎腺癌样结构、横纹肌样形态、嗜酸性胞质、背景中常有丰富粘液和胞质内黏液或胞质内空泡, 可出现砂粒体钙化, 可见梭形细胞、多核巨细胞等结构[12] [27] [30]。部分病例病理诊断为乳头状 RCC, 透明细胞 RCC, 嫌色细胞 RCC, 更多为未分类 RCC, 整理文献计算得到, 病理诊断为乳头状肾细胞癌的 ALK-RCC 约占乳

头状肾细胞癌的 1.9% [4] [15]-[17], 透明细胞肾癌中 ALK-RCC 约占 2.3% [31], 未分类肾细胞癌中 ALK-RCC 比例约为 1/8 [4] [17]。因此, 当病理无法识别明显特征时建议考虑进行组化和分子检测以免漏诊。

3.2.2. 伴侣基因与组织形态学特征

VCL-ALK 重排的 RCC 往往出现在肾髓质中。通常观察到弥漫性、实性组织学模式, 可见肾小管生长的局灶性区域。肿瘤细胞通常表现出上皮样特征, 伴有嗜酸性粒细胞质和胞质内腔, 但也可能是纺锤形、多边形、长方体和低柱状[32]。TPM3-ALK 和 EML4-ALK 融合发生在以乳头状、实性和粘液筛状成分为特征的肿瘤中。此外, STRN 和 ALK 易位通常出现在与砂粒瘤体相关的乳头状、实性、管状和粘液筛状结构的肿瘤中[28] [33]。

3.2.3. 惰性与孤立性

ALK-RCC 常表现为孤立性肿瘤, 通常不累及其他器官和不伴其他综合征, 生长发展较慢, 64 例中记录随访 49 例, 随访周期从 1 个月至 324 个月不等, 中位随访周期是 20 个月; 记录转归 50 例, 其中无瘤生存 36 例(72%), 带瘤生存 13 例(26%), 因瘤病故 1 例(2%)(表 3)。为分析不同亚组间差异, 将 EML4 和 TPM3 两亚型有效记录提取简要比较: (1) 就诊原因, EML4 组主要是血尿(6/10), TPM3 组是体检异常(6/11); (2) 肿瘤转移, 前者涉及肺、脑、肝等多个脏器(8/11), 后者为淋巴结(4/11); (3) 随访期转归, 两组随访中位周期相近(21 月 & 19.5 月), 均未记录因瘤死亡病例, 无瘤生存 EML4 组为 6/14, TPM3 组为 12/13。临床中 TPM3-ALK 肾肿瘤较 EML4-ALK 表现出较轻的症状和较好的预后。因已搜集到的病例数量有限, 随访记录并不完整, 偏倚难以控制, 我们需审慎解读上述结果。

目前 ALK-RCC 临床除 VCL-ALK 亚型与儿童及青少年镰状细胞性状有关外, 其他各伴侣基因亚型并未发现特异性的临床表现以及疾病相关性。各融合伴侣是否对应不同组织学特征及预后, 据现有资料仍难以得出结论。为保证完整准确真实采集患者资料, 建议在多中心范围内实现 ALK-RCC 记录格式标准化, 规范诊疗流程, 以便将临床中的散发病例有效收集起来。

3.3. 诊断策略

目前对 ALK-RCC 的实验室诊断方法主要包括 IHC (Immunohistochemistry)、FISH (fluorescence in situ hybridization)和 NGS (next-generation sequencing)。IHC 快速且便宜, 可借助 ALK 抗体指示 ALK 重排融合蛋白强表达, 但高 ALK 蛋白表达亦可源于基因重排外的其他原因, 所以会产生假阳性结果[34]。FISH 是目前应用较多的分子检测手段, 其缺点是无法发现未知伴侣、成本高、通量低; 而 NGS 可以发现新的重排伴侣, 也可一次检测多个基因, 但其检测周期较长, 对检测标本质量要求也高。当前诊断主要遵循“形态、IHC、分子检测”三步走的方法。

综合效益成本诊断可采用如下策略[35] [36]:

① 组织学层面、IHC、分子层面递进分析, 特别在年轻患者、高级别肿瘤、结构复杂或浸润性强的病例中;

② 病理检查发现实性、脂肪空泡、特别是黏液样特征等表现考虑进行 ALK 检查, 可依次行 IHC 筛查, FISH 确认;

③ 对于分类不清的肿瘤建议 NGS 检查确认 ALK 重排。

临床工作中肿瘤分子生物学检查常面临诸多问题, 从样本的采集、保存到实验室检测实现和结果解读都会经受挑战, 尤其对 ALK-RCC 这样的少见肿瘤类型, 确认 ALK 重排的 FISH、NGS 的成本高, 临床普及困难。伴随临床医生对这类肿瘤类型认识不断深入, 未来我们一方面需要建立此类肿瘤的分子诊断及报告的标准流程, 为临床医生规范诊断提供支持, 另一方面通过培训人员、加强区域检验中心建设满足临床中的需求。

4. 治疗现状与展望

以往文献显示 ALK 重排肿瘤患者对酪氨酸酶抑制剂(TKI)敏感, 现临床应用的 TKI, 包括克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼等已成为 ALK 阳性非小细胞肺癌(NSCLC)患者一线治疗药物[37]-[39]。目前, 还没有相关指南讨论 ALK-RCC 的最佳治疗方案, 我们从 64 例病例/样本中找到应用 TKI 治疗的文献, 又通过 PubMed 检索到未明确伴侣基因的 ALK-RCC 患者应用 TKI 治疗的文献 3 篇, 最终找到应用 TKI 治疗的 ALK-RCC 患者 9 例[11][12][18][40]-[44]。这些患者年龄 22~85 岁, 5 例男性 4 例女性, 其中 6 例患者接受肾根治性切除术, 1 例肾部分切除术, 1 例因就诊时多发转移行减瘤肾切除术, 1 例 85 岁女患者行肾上腺肿瘤活检确诊。大多患者接受肾切除术后肿瘤复发并伴有转移(脑、肺、肝脏、淋巴结等), 确诊 ALK-RCC 后应用 ALK 酪氨酸酶抑制剂, 其中 6 例使用阿来替尼, 2 例使用克唑替尼, 随访期 4 至 24 个月不等, 服药后患者耐受良好, 目标病灶达到部分缓解; 1 例 VCL-ALK 重排患者应用恩曲替尼, 控制肿瘤灶 19 个月后产生耐药, 表 3 列出部分患者简要病例信息。TKI 治疗的 ALK-RCC 病例有限, 这些患者对此类靶向药物表现出良好的反应性, 根据其在 NSCLC 中的应用经验, TKI 为 ALK 重排肾肿瘤的精准治疗提供了极具希望的前景。

由于当前观察到的 RCC 患者中 ALK 重排发生率不高, 为弥补个案或小系列研究的不足而开展大量病例试验来评价 TKI 对 ALK-RCC 的疗效在临床中暂不可行, 估计在今后一段时期内, TKI 对 ALK-RCC 的疗效优势仍主要通过积累更多临床相关病例进一步验证。我们希望能通过建立共享数据库, 标准化数据采集, 收集国内国际更多病例和治疗资料丰富治疗经验, 同时开展大范围篮式研究为临床提供循证证据。

总之, ALK-RCC 是一个分子定义明确且可靶向的 RCC 亚型。目前的诊疗仍高度依赖个案经验, 缺乏前瞻性临床对照试验, 其核心挑战在于如何提高诊断意识、标准化检测流程以及基于低级别证据进行治疗决策。未来研究需致力于: ① 将 ALK-RCC 纳入大范围多中心的前瞻性临床试验, 提高循证质量; ② 进一步探索 ALK-RCC 不同融合基因的耐药机制, 研发更长效安全的 TKI 靶向药物; ③ 优化诊断策略, 为临床工作提供指导。唯有如此, 才能为这一罕见但重要的患者群体提供真正精准和有效的治疗。

参考文献

- [1] Moch, H., Amin, M.B., Berney, D.M., Comp  rat, E.M., Gill, A.J., Hartmann, A., *et al.* (2022) The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology*, **82**, 458-468. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.016>
- [2] Du, Z. and Lovly, C.M. (2018) Mechanisms of Receptor Tyrosine Kinase Activation in Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, 58-70. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>
- [3] Debelenko, L.V., Raimondi, S.C., Daw, N., Shivakumar, B.R., Huang, D., Nelson, M., *et al.* (2011) Renal Cell Carcinoma with Novel VCL-ALK Fusion: New Representative of Alk-Associated Tumor Spectrum. *Modern Pathology*, **24**, 430-442. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.213>
- [4] Sugawara, E., Togashi, Y., Kuroda, N., Sakata, S., Hatano, S., Asaka, R., *et al.* (2012) Identification of Anaplastic Lymphoma Kinase Fusions in Renal Cancer: Large-Scale Immunohistochemical Screening by the Intercalated Antibody-Enhanced Polymer Method. *Cancer*, **118**, 4427-4436. <https://doi.org/10.1002/cncr.27391>
- [5] Kusano, H., Togashi, Y., Akiba, J., Moriya, F., Baba, K., Matsuzaki, N., *et al.* (2016) Two Cases of Renal Cell Carcinoma Harboring a Novel STRN-ALK Fusion Gene. *American Journal of Surgical Pathology*, **40**, 761-769. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000610>
- [6] Cajiaba, M.M., Jennings, L.J., George, D. and Perlman, E.J. (2016) Expanding the Spectrum of ALK-Rearranged Renal Cell Carcinomas in Children: Identification of a Novel HOOK1-ALK Fusion Transcript. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **55**, 814-817. <https://doi.org/10.1002/gcc.22382>
- [7] Hang, J., Chung, H. and Pan, C. (2020) ALK-Rearranged Renal Cell Carcinoma with a Novel PLEKHA7-ALK Translocation and Metanephric Adenoma-Like Morphology. *Virchows Archiv*, **476**, 921-929. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02752-5>
- [8] Kuroda, N., Trpkov, K., Gao, Y., Tretiakova, M., Liu, Y.J., Ulapec, M., *et al.* (2020) ALK Rearranged Renal Cell

- Carcinoma (ALK-RCC): A Multi-Institutional Study of Twelve Cases with Identification of Novel Partner Genes CLIP1, KIF5B and Kiaa1217. *Modern Pathology*, **33**, 2564-2579. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0578-0>
- [9] Liu, Y., Li, X., Fan, Y., Xu, H., Gu, Y., Dong, L., *et al.* (2023) Exploration of Clinicopathological Features of Rearranged Renal Cell Carcinoma and TFE3, TFEB, and ALK Staining Performance in Renal Entities. *Heliyon*, **9**, e15159. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15159>
 - [10] Gupta, S., Krishna, M. and Cheville, J.C. (2024) Alk-rearranged Renal Cell Carcinoma with Nuclear Mitotic Apparatus Protein 1 (NUMA1) as a Fusion Partner. *Human Pathology*, **149**, 75-76. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2024.04.007>
 - [11] Zhao, M., Yin, X., Yang, X., Gan, H., Chen, N., Duan, G., *et al.* (2024) Alk-Rearranged Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Study of 9 Cases with Expanding the Morphologic and Molecular Genetic Spectrum. *Modern Pathology*, **37**, Article ID: 100536. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2024.100536>
 - [12] Kathuria-Prakash, N., Lopez, L.P., Raman, S., Ye, H., Anaokar, J., Sisk, A., *et al.* (2024) ALK Inhibition with Alectinib for Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma with ALK Rearrangement: A Rare Case Report and Literature Review. *JCO Precision Oncology*, **8**, e2400154. <https://doi.org/10.1200/po.24.00154>
 - [13] Morris, S.W., Kirstein, M.N., Valentine, M.B., Dittmer, K.G., Shapiro, D.N., Saltman, D.L., *et al.* (1994) Fusion of a Kinase Gene, *ALK*, to a Nucleolar Protein Gene, *NPM*, in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Science*, **263**, 1281-1284. <https://doi.org/10.1126/science.8122112>
 - [14] Shreenivas, A., Janku, F., Gouda, M.A., Chen, H., George, B., Kato, S., *et al.* (2023) ALK Fusions in the Pan-Cancer Setting: Another Tumor-Agnostic Target? *npj Precision Oncology*, **7**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00449-x>
 - [15] Sukov, W.R., Hodge, J.C., Lohse, C.M., Akre, M.K., Leibovich, B.C., Thompson, R.H., *et al.* (2012) ALK Alterations in Adult Renal Cell Carcinoma: Frequency, Clinicopathologic Features and Outcome in a Large Series of Consecutively Treated Patients. *Modern Pathology*, **25**, 1516-1525. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.107>
 - [16] Lee, C., Park, J.W., Suh, J.H., Nam, K.H. and Moon, K.C. (2013) Alk-Positive Renal Cell Carcinoma in a Large Series of Consecutively Resected Korean Renal Cell Carcinoma Patients. *Korean Journal of Pathology*, **47**, 452-457. <https://doi.org/10.4132/koreanjpathol.2013.47.5.452>
 - [17] Yu, W., Wang, Y., Jiang, Y., Zhang, W. and Li, Y. (2017) Genetic Analysis and Clinicopathological Features of *ALK*-Rearranged Renal Cell Carcinoma in a Large Series of Resected Chinese Renal Cell Carcinoma Patients and Literature Review. *Histopathology*, **71**, 53-62. <https://doi.org/10.1111/his.13185>
 - [18] Tao, J.J., Wei, G., Patel, R., Fagan, P., Hao, X., Bridge, J.A., *et al.* (2018) *ALK* Fusions in Renal Cell Carcinoma: Response to Entrectinib. *JCO Precision Oncology*, **2**, 1-8. <https://doi.org/10.1200/po.18.00185>
 - [19] Tekin, B., Hofich, C.D., Pitel, B.A., Schoolmeester, J.K., Whaley, R.D., Raghunathan, A., *et al.* (2024) Next Generation Sequencing-Based Identification of Fusion-Driven Renal Neoplasia: A Single Institution Experience. *Human Pathology*, **152**, Article ID: 105542. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2023.12.006>
 - [20] Doğan, K. and Onder, E. (2024) ALK-Rearranged Renal Cell Carcinoma (ALK-RCC): Evaluation of Histomorphological and Immunohistochemical Features by Analysis of 276 Renal Cell Carcinoma Cases in Turkey. *Pathology—Research and Practice*, **253**, Article ID: 154951. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154951>
 - [21] Gorczynski, A., Czapiewski, P., Korwat, A., Budynko, L., Prelowska, M., Okon, K., *et al.* (2019) Alk-Rearranged Renal Cell Carcinomas in Polish Population. *Pathology—Research and Practice*, **215**, Article ID: 152669. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152669>
 - [22] Cajaiba, M.M., Jennings, L.J., Rohan, S.M., Perez-Atayde, A.R., Marino-Enriquez, A., Fletcher, J.A., *et al.* (2016) ALK-Rearranged Renal Cell Carcinomas in Children. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **55**, 442-451. <https://doi.org/10.1002/gcc.22346>
 - [23] Mariño-Enríquez, A., Ou, W., Weldon, C.B., Fletcher, J.A. and Pérez-Atayde, A.R. (2010) ALK Rearrangement in Sickle Cell Trait-Associated Renal Medullary Carcinoma. *Genes, Chromosomes and Cancer*, **50**, 146-153. <https://doi.org/10.1002/gcc.20839>
 - [24] Smith, N.E., Deyrup, A.T., Mariño-Enriquez, A., Fletcher, J.A., Bridge, J.A., Illei, P.B., *et al.* (2014) VCL-ALK Renal Cell Carcinoma in Children with Sickle-Cell Trait: The Eighth Sickle-Cell Nephropathy. *American Journal of Surgical Pathology*, **38**, 858-863. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000000179>
 - [25] Wangsiricharoen, S., Zhong, M., Ranganathan, S., Matoso, A. and Argani, P. (2021) ALK-Rearranged Renal Cell Carcinoma (RCC): A Report of 2 Cases and Review of the Literature Emphasizing the Distinction between VCL-ALK and Non-VCL-ALK RCC. *International Journal of Surgical Pathology*, **29**, 808-814. <https://doi.org/10.1177/10668969211003660>
 - [26] Wang, X., Fang, R., Ye, S., Zhang, R., Li, R., Wang, X., *et al.* (2019) Targeted Next-Generation Sequencing Revealed Distinct Clinicopathologic and Molecular Features of VCL-ALK RCC: A Unique Case from an Older Patient without Clinical Evidence of Sickle Cell Trait. *Pathology—Research and Practice*, **215**, Article ID: 152651.

- <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152651>
- [27] 狄世豪, 王小桐, 夏秋媛, 等. 间变性淋巴瘤激酶易位性肾细胞癌临床病理分析[J]. 中华病理学杂志, 2022, 51(1): 28-32.
- [28] Zhang, X., Ban, C., Chen, Y., Zhang, S. and Chen, H. (2025) ALK-Rearranged Renal Cell Carcinoma: A Study of Three Cases with Clinicopathologic Features and Effect of Postoperative Adjuvant Immunotherapy. *Clinical Genitourinary Cancer*, **23**, Article ID:102266. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2024.102266>
- [29] Sangoi, A.R., Kimm, S.Y. and Chan, E. (2021) VCL-ALK Renal Cell Carcinoma in Adult Patient without Sick Cell Trait. *Human Pathology: Case Reports*, **25**, Article ID: 200528. <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2021.200528>
- [30] Galea, L.A., Hildebrand, M.S., Witkowski, T., Joy, C., McEvoy, C.R., Hanegbi, U., *et al.* (2022) ALK-Rearranged Renal Cell Carcinoma with TPM3::ALK Gene Fusion and Review of the Literature. *Virchows Archiv*, **482**, 625-633. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03451-z>
- [31] Chen, W., Li, W., Bai, B. and Wei, H. (2020) Identification of Anaplastic Lymphoma Kinase Fusions in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Oncology Reports*, **43**, 817-826. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7462>
- [32] Kanakaraj, J., Chang, J., Hampton, L.J. and Smith, S.C. (2024) The New WHO Category of “Molecularly Defined Renal Carcinomas”: Clinical and Diagnostic Features and Management Implications. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **42**, 211-219. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2024.02.003>
- [33] Kuroda, N., Sugawara, E., Kusano, H., Yuba, Y., Yorita, K. and Takeuchi, K. (2018) A Review of Alk-Rearranged Renal Cell Carcinomas with a Focus on Clinical and Pathobiological Aspects. *Polish Journal of Pathology*, **69**, 109-113. <https://doi.org/10.5114/pjp.2018.76693>
- [34] Zhang, X., Bolck, H.A., Rupp, N.J. and Moch, H. (2023) Genomic Alterations and Diagnosis of Renal Cancer. *Virchows Archiv*, **484**, 323-337. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03700-9>
- [35] Williamson, S.R., Gill, A.J., Argani, P., Chen, Y., Egevad, L., Kristiansen, G., *et al.* (2020) Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers: III: Molecular Pathology of Kidney Cancer. *American Journal of Surgical Pathology*, **44**, e47-e65. <https://doi.org/10.1097/pas.0000000000001476>
- [36] Albertson, D., Barry, M., Liu, T., Mahlow, J. and Sirohi, D. (2024) Genotype Phenotype Correlation of Renal Tumors in the Cancer Genome Atlas Database. *International Journal of Surgical Pathology*, **33**, 289-301. <https://doi.org/10.1177/10668969241260236>
- [37] Roskoski, R. (2013) Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK): Structure, Oncogenic Activation, and Pharmacological Inhibition. *Pharmacological Research*, **68**, 68-94. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.007>
- [38] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会. 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗非小细胞肺癌指南(2025 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(4): 283-297.
- [39] Melosky, B., Chu, Q.S.C., Juergens, R.A., Snow, S., Blais, N., Cheema, P., *et al.* (2025) Canadian Perspectives Revisited: Consensus on the Management of ALK-Rearranged NSCLC. *Lung Cancer*, **208**, Article ID: 108717. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2025.108717>
- [40] Pal, S.K., Bergerot, P., Dizman, N., Bergerot, C., Adashek, J., Madison, R., *et al.* (2018) Responses to Alectinib in ALK-Rearranged Papillary Renal Cell Carcinoma. *European Urology*, **74**, 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.032>
- [41] Zhou, S., Sun, G., Wang, J. and Zhang, H. (2020) Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement in Adult Renal Cell Carcinoma with Lung Metastasis: A Case Report and Literature Review. *Translational Andrology and Urology*, **9**, 2855-2861. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1343>
- [42] Varchetta, V., Campanella, C., Rossi, M., *et al.* (2021) Identification of Anaplastic Lymphoma Kinase Fusion in Clear Cell Renal Carcinoma (ALK-tRCC): A Precision Oncology Medicine Case Report. *Recenti Progressi in Medicina*, **112**, 14e-15e.
- [43] 先洁, 尹晓雪, 王铎, 等. 伴肺转移的 STRN:ALK 重排肾细胞癌 1 例[J]. 中华病理学杂志, 2024, 53(6): 631-633.
- [44] Elhassan, E., Girleanu, C., Kelly, P., Power, D.G., Sweeney, P., Mayer, N., *et al.* (2024) Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Renal Cell Carcinoma: A Case Report Highlighting Diagnostic Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cureus*, **16**, e65621. <https://doi.org/10.7759/cureus.65621>