

SLC8A1-ALK融合突变晚期肺腺癌1例及文献复习

王文娟¹, 陈 剑^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤内一科, 山东 烟台

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘 要

ALK融合基因多样, 通常发生在基因组第20外显子的共同断点, 目前已发现的ALK融合基因约有90多种。NSCLC中最常见的ALK融合基因是EML4-ALK, ALK-TKI药物治疗有效。然而, 不同ALK融合类型的患者对不同ALK-TKI药物的治疗反应存在差异。SLC8A1-ALK是一种罕见的融合基因, 由SLC8A1基因的第2外显子与ALK基因的第20外显子重排而成, 对ALK-TKIs反应的临床数据尚不全面。本研究报告了一例晚期肺腺癌患者, 其最初携带EML4-ALK融合, 在接受伊鲁阿克治疗并发生耐药后, 检测出新出现的SLC8A1-ALK融合, 且对洛拉替尼治疗也产生了耐药并出现疾病进展。鉴于ALK融合基因的多样性以及ALK-TKIs的不同疗效, 我们认为本病例报告具有重要的临床参考价值, 旨在为晚期NSCLC的靶向治疗提供新的参考。

关键词

SLC8A1-ALK, 非小细胞肺癌, 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂, 洛拉替尼

Advanced Lung Adenocarcinoma Harboring SLC8A1-ALK Fusion: A Case Report and Literature Review

Wenjuan Wang¹, Jian Chen^{2*}

¹School of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Oncology Department I, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王文娟, 陈剑. SLC8A1-ALK 融合突变晚期肺腺癌 1 例及文献复习[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1104-1111.
DOI: 10.12677/acm.2026.162491

Abstract

ALK fusion genes exhibit substantial diversity, with a conserved breakpoint typically localized to exon 20 of the genome. To date, more than 90 distinct ALK fusion variants have been identified. In non-small cell lung cancer (NSCLC), the EML4-ALK fusion represents the most prevalent subtype, which shows favorable responsiveness to treatment with ALK tyrosine kinase inhibitor (ALK-TKI) agents. Nevertheless, patients harboring different ALK fusion subtypes display varying treatment responses to distinct ALK-TKIs. SLC8A1-ALK is a rare fusion oncogene, arising from the rearrangement between exon 2 of the SLC8A1 gene and exon 20 of the ALK gene. Clinical evidence regarding its responsiveness to ALK-TKIs remains limited and incomplete. This study reports a case of a patient with advanced lung adenocarcinoma who was initially positive for the EML4-ALK fusion. Following the development of acquired resistance to Iruplinalkib treatment, an emergent SLC8A1-ALK fusion was detected. Eventually, the patient also developed resistance to Lorlatinib treatment, accompanied by progressive disease. Given the inherent diversity of ALK fusion genes and the variable efficacy profiles of different ALK-TKIs, we conclude that this case report holds significant clinical reference value, aiming to provide novel insights for the targeted therapy of advanced NSCLC.

Keywords

SLC8A1-ALK, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), ALK Tyrosine Kinase Inhibitor (ALK-TKI), Lorlatinib

Copyright © 2026 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. 前言

肺癌作为全球范围内发病率最高的恶性肿瘤之一,是导致癌症相关死亡的主要原因。非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌中最主要的病理类型,约占全部肺癌患者的85% [1]。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)位于第2号染色体短臂(2p23),是编码ALK蛋白的胰岛素受体超家族成员。继表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)突变之后,ALK基因重排是NSCLC中第三常见的驱动突变[2],发生率约为3%~7% [3]。目前,已在肺癌中识别出超过90种不同的ALK融合基因,其中以棘皮动物微管相关蛋白样4(Echinoderm microtubule associated protein like 4, EML4)基因最为常见,占ALK阳性NSCLC病例的85%以上[4],对间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂类药物(ALK-TKIs)反应率较高[5]。然而,一些罕见的ALK融合体如纹状蛋白(STRN)-ALK和亨廷顿相互作用蛋白1(HIP1)-ALK等,其疗效的大规模临床数据仍不成熟,我们对此的了解多来源于病案报告,且有临床研究显示,不同ALK融合类型患者在无进展生存期(PFS)上存在差异[6]。因此,探索不同ALK融合及其对ALK-TKIs的反应对于指导临床治疗至关重要。本次,我们描述了一名最初携带EML4-ALK融合基因的晚期肺腺癌患者,在接受伊鲁阿克治疗耐药后出现罕见的SLC8A1-ALK融合基因,且对洛拉替尼也产生耐药而病情进展的病例。

2. 病例介绍

患者女,50岁,因“发现肺占位性病变10余天”就诊。查体未见明显阳性体征,否认吸烟、饮酒史。

否认家族肿瘤病史。2020-11-28 肺部 CT 示：左肺上叶结节，考虑肺癌(左肺上叶(img18)见一结节，大小约 2.7 cm × 2.2 cm，边缘呈分叶状，周围见毛刺，邻近一小支气管截断。)。入院后完善相关辅助检查，于 2020-12-16 行“胸腔镜下肺叶切除术 + 胸腔镜纵隔淋巴结清扫术 + 胸腔闭式引流术 + 胸腔镜下胸腔粘连松解术”。术后病理结果显示：(左肺上叶)浸润性腺癌伴坏死(实体亚型约占 90%，腺泡型约占 10%)，未侵及脏层胸膜，支气管断端未见癌累及，肺内淋巴结 0/1 枚及肺门淋巴结 2/4 枚见癌转移。免疫组化：CK7 (+)、TTF-1 (+)、NapsinA (部分弱+)、Syn (灶状+)、CgA (-)、CK5/6 (-)，Ki67 阳性率约 40%。基因检测：EML4-ALK 融合基因(见图 1)。针对以上病情及基因检测结果，分别于 2021-01-22、2021-02-18、2021-03-13、2021-04-02 行术后辅助化疗第 1~4 周期：培美曲赛 0.85 g + 卡铂 500 mg。

烟台毓璜顶医院			
青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院			
基因突变检测报告单			
标本编号：2020-1466			
姓名：姜英	性别：女	年龄：49	送检医生：彭笑怒
送检单位：本院	科别：胸外	住院号：2120842	病理号：202074642
病理诊断：(左肺上叶)浸润性腺癌伴坏死(实体亚型约占90%，腺泡型约占10%)，未侵及脏层胸膜，支气管断端未见癌累及，肺内淋巴结0/1枚及肺门淋巴结2/4枚见癌转移。			
检测灵敏度：可检测出样品中含量低至1%的突变		质量控制： 标本量：60%	
样本类型：石蜡包埋组织		信号：合格	
DNA、RNA 抽提方法：AmoyDx FPPE DNA/RNA Kit		核酸质量：合格	
检测方法： ARMS 荧光定量 PCR		阳性、阴性对照：合格	
检测项目：肺癌多基因突变联合检测			
检测位点：			
EML4-ALK 融合基因：ALK-Exon-20:E13;A20、E6ins33;A20、E20;A20、E18; A20、E2;A20、E17jns68A20、E2jns117A20、E13jns69A20、E6;A20、E6;A19、E6jns18A20、E20;ins18A20、E17del58;ins39A20、E17ins65;A20、E17jns30A20、E17ins61;ins34A20、E3jns53A20、K124;A20、K117;A20、K19;A20、T4;A20			
ROS1 融合基因：ROS1-Exon-32/34/35; SLC34A2 Exon-4/14、CD74 Exon-6、SDC4 Exon-2/4、SLC34A2 Exon-4/14、EZR Exon-10、CD74 Exon-6、SDC4 Exon-4、TPM3 Exon-8、LRIG3 Exon-16、GOPC Exon-8			
RET 融合基因：RET-Exon-12:CCDC6 exon1;RET exon 12、NCOA4 exon6; RET exon 12、KIF5B exon15; RET exon 12、KIF5B exon16; RET exon 12、KIF5B exon23; RET exon 12、KIF5B exon22; RET exon 12			
EGFR 基因：Exon-18 :G719X / Exon-19:19-del / Exon-20: T790M、20-ins、S768I / Exon-21:L858R、L861Q			
KRAS 基因：Exon-2:G12D/S、G12A/V/R/C、G13C			
BRAF 基因：Exon-15: V600E/K/R/D			
NRAS 基因：Exon-3 :Q16R/K/L/H			
HER2 基因：Exon-20:20ins/G776>VC(1) /G776>LC			
PIK3CA 基因：Exon-20: H1047R/Exon-9: E545K			
MET 基因 exon14-跳跃突变：MET exon 13、MET exon 15			
检测结果及描述：	基于本次实验数据，EML4-ALK 融合基因发生融合突变，其余基因均未发生突变。		
注：(1) 分子病理检测结果与样本的收集、处理及核酸质量等有关。本报告针对本次检测样本，不一定能反映疾病全貌，仅供临床医师参考，不能作为临床诊断和治疗的唯一依据。具体治疗方案还需临床医师根据临床情况综合判断进行制定。(2) 分子检测结果阳性时，不排除样本质量、未知基因异常、及极低丰度突变等原因。(3) 该检测不承担受检者检测后所产生的心理上、法律上及检测结果应用上等方面的任何后果。本检测报告解释权归本检测实验室所有。如有不符或疑问请及时与我们联系 0535-6691999-83445。			
实验技师：杨平	报告医师签章：		
	报告日期：2021/ 01/05		

Figure 1. First genetic mutation test report
图 1. 基因突变第一次基因检测报告单

术后规律复查未见肿瘤复发或转移。自 2023-05 起复查 CA125 逐渐升高, 最高 350 ng/ml。2023-10-03 PET-CT 示: 左肺术后, 术区未见肿瘤复发征象; 左侧肾上腺软组织肿块及周围多发肿大淋巴结、肝内多发稍低密度影, 以上病灶代谢均异常增高, 考虑转移瘤可能性大。评估患者病情进展, 2023-10 始予以伊鲁阿克 180 mg 口服治疗。后规律复查病情稳定。2025-03 胸部 CT: 1) 符合左肺术后 CT 表现。2) 肝内低密度, 右侧肾上腺区肿块, 转移瘤? 建议增强扫描进一步检查。腹部增强 CT: 1) 左侧肾上腺增粗, 较 2024-01-24 日 CT 范围略减小, 新发右侧肾上腺区团块影, 考虑转移。2) 腹膜后多发肿大淋巴结。颅脑增强 MR 未见转移灶。评估患者病情进展, 2025-03-12 更换洛拉替尼 100 mg 口服治疗。

烟台毓璜顶医院检验科结果报告单

姓名: 姜英	住院号: 2120842	送检医生: 胡宝红	样本号: 2025-5-14-203
性别: 女	科别: 肿瘤内科	送检项目: 肺癌多基因检测	标本: FFPE 白片
年龄: 53	床号: R088	临床诊断: 肺癌	备注:

1. 检测结果总览

本检测涵盖 196 个基因, 涉及实体瘤靶向药物、免疫治疗、化疗毒副作用及肿瘤遗传风险等。采用目标基因捕获测序法, 检测 DNA 样本中 196 个基因的外显子、融合相关内含子、可变剪切区域及特定微卫星 (MS) 位点区域, 检测包括点突变、小片段插入缺失突变、基因融合及拷贝数变异和微卫星不稳定状态等信息。

检测类型	检测结果
体细胞变异	共检出体细胞变异2个, 其中具有明确或潜在临床意义的变异2个
遗传风险相关变异	未检测到
靶向药物 Level I 相关变异	ALK: SLC8A1::ALK
靶向药物 Level II 相关变异	BRCA1: p.E391*
靶向药物 Level III 相关变异	未检测到
微卫星分析 (MS)	未检测到MSI-H
PARP 抑制剂疗效预测	BRCA1: p.E391*
样本质量评估	合格

2. 变异列表一览

肿瘤特有突变*			
基因	变异	突变型	丰度*
ALK	SLC8A1::ALK 融合	SLC8A1:exon2~ALK:exon20	9.22%
BRCA1	p.E391*第 10 外显子无义突变	c.1171G>T (p.E391*)	7.33%

胚系突变*				
基因	cDNA 改变	蛋白改变	基因型	变异解读
-	-	-	-	-

注:

- 检测结果变异命名均按HGVS (Human Genome Variation Society) 标准命名法。
- 体细胞变异: 肿瘤细胞中含有的突变, 不具遗传性, 其中可能含有克隆性造血突变。
- 丰度: 该位点所有等位基因中, 突变等位基因的具体占比。如突变丰度5%意为该位点含有5%的突变等位基因和95%的野生型等位基因。
- 拷贝数: 某一种基因或某一段特定的DNA序列在单倍体基因组中出现的数目。对于拷贝数变异结果, 以发生扩增或缺失后的具体拷贝数 (CN) 表示, 正常基因组为2个拷贝。
- 胚系变异: 在胚胎发育时已经携带的突变, 存在于生殖细胞内, 具有遗传性, 构成人与人之间的遗传多样性, 人体的所有细胞均应带有一致的胚系突变。并非所有胚系突变具有致病性, 胚系突变致病性的判断参照美国医学遗传学和基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 相关指南, 分为5级, 分别为“致病的”、“可能致病的”、“意义不明确的”、“可能良性的”和“良性的”。本报告一般只列出“致病的”和“可能致病的”胚系突变。
- “-”表示未检测到相关变异。

Figure 2. Second genetic mutation test report

图 2. 基因突变第二次基因检测报告单

2025-05-20 复查腹部增强 CT: 1) 肝囊肿; 肝右叶多发稍低密度灶, 考虑转移瘤, 建议复查。2) 右侧肾上腺区占位, 考虑转移瘤, 建议复查。3) 腹膜后肿大淋巴结显示。2025-05-20 胸部增强 CT: 左肺术后改变, 对比 2025-03-09 CT: 双肺小结节, 部分较前新见, 性质待定, 建议短期随诊复查除外转移。颅脑增强 MR 未见转移灶。考虑患者病情进展。排除禁忌后完善右侧肾上腺占位穿刺活检术。病理结果示: 标记右肾上腺: 查见低分化腺癌, 结合病史、形态及免疫组化结果符合肺腺癌转移, 其中一端与少许肝组织相连。免疫组化: CK (+)、CK7 (+)、TTF-1 (少许弱+)、NapsinA (-)、Syn (-)、CgA (-)、SF-1 (-)、MelanA (部分+)、a-inhibin (-)、Ki67 (+约 40%)。补充免疫组化示: INI-1 (+)、BRG1 (+)。基因检测: SLC8A1-ALK 融合基因, 丰度 9.22%; BRCA1 基因突变, 丰度 7.33%(见图 2)。于 2025-06-12 更换布格替尼联合奥拉帕利靶向治疗。

2025-06-27 再次评估患者病情进展, 于 2025-06-27 行靶向联合化疗: 贝伐珠单抗 500 mg d0 + 培美曲塞二钠 800 mg d1 + 卡铂 200 mg d2, 300 mg d3/q21d 方案治疗第 1 周期。因患者出现体重下降, 后分别于 2025-07-18、2025-08-10、2025-09-03、2025-09-29 行靶向联合化疗: 贝伐珠单抗 400 mg d0 + 培美曲塞二钠 700 mg d1 + 卡铂 200 mg d2, 250 mg d3/q21d 方案治疗第 1~4 周期, 并行右肾上腺 + 部分肝转移灶适形调强放疗。2025-11-19 复查腹部 CT: 右侧肾上腺走行区占位, 累及肝左右叶、右侧膈肌、右肾上腺、十二指肠, 周围及腹膜后淋巴结肿大, 考虑转移, 较前范围变大。最终患者于 12-03 因多器官功能衰竭死亡。

3. 讨论

间变性淋巴瘤激酶(ALK)突变在非小细胞肺癌的发生和发展中起着重要作用。ALK 信号在癌细胞中主要通过三种机制被激活: 基因融合、基因扩增和激活点突变。多种癌症中最常见的类型是基因融合, 即与另一伴侣基因的基因易位, 导致融合癌基因。与 ALK 基因发生融合的伴侣基因包括 EML4、TPM3、TFG、CLTCLI 和 ATIC 等, NSCLC 中主要的 ALK 融合类型是 EML4-ALK 融合[7]。这些驱动基因进一步诱导 ALK 激活域的持续二聚化、ALK 酪氨酸激酶的持续激活以及下游信号通路的激活(例如: RAS-MAPK、PI3K-AKT、JAK-STAT、MEKK2/3-MEK5-ERK5、CRKL-C3G), 使细胞无法控制地生长和增殖[8]。这是 ALK 融合突变阳性 NSCLC 的主要致癌机制。

近年来, 随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物的开发和临床应用, 大大改善了携带相应驱动基因的 NSCLC 患者的预后[9]。作为美国食品药品监督管理局(FDA)首个批准用于 ALK 重排 NSCLC 患者的酪氨酸激酶抑制剂, 第一代 ALK-TKIs 克唑替尼与标准细胞毒性化疗相比, 能够为患者带来更优的临床结局, 包括显著延长的无进展生存期(PFS)以及更好的生活质量, 无论患者既往是否接受过治疗[10]。但其血脑屏障穿透力差, 无法有效控制脑转移, 中枢神经系统常被认为是接受克唑替尼治疗患者疾病进展的常见部位[11], 且多数患者在应用 1~2 年后发生耐药。第二代 ALK-TKIs 阿来替尼、布格替尼、塞瑞替尼被开发用于解决对克唑替尼的耐药性问题, 具有更高的靶点效力和中枢神经系统(CNS)穿透能力, 对一些耐药突变也有较好的针对效果。国产 I 类新药伊鲁阿克、恩沙替尼、依奉阿克同样作为第二代 ALK-TKIs, 为我国患者提供了更多的选择[12]。目前, 第二代 ALK-TKIs 已基本取代克唑替尼成为晚期 ALK 阳性患者的首选初始药物。第三代 ALK-TKIs 洛拉替尼则拥有高效力、高选择性和高 CNS 渗透性等更多优势, 对于表现出对第二代 ALK-TKIs 产生耐药性的 ALK 突变患者, 洛拉替尼是主要治疗选择[13]。当 ALK 重排的 NSCLC 患者对一种或多种 ALK TKI 产生耐药后, 下一步的治疗选项包括化疗、免疫疗法以及化疗与免疫疗法的结合等。其中, 贝伐珠单抗通过阻断血管内皮生长因子信号通路抑制肿瘤血管生成, 联合化疗的组合是肝转移患者和/或携带 EGFR(表皮生长因子受体)或 ALK 突变的患者, 且在靶向治疗失败后的又一选择[14], 可能进一步延长 ALK TKIs 耐药后患者的生存时间[7]。

ALK-TKIs 的耐药机制主要可分为两大类: 一类依赖于 ALK 信号通路本身(如 ALK 基因扩增及激酶域突变), 另一类则不依赖于 ALK 通路(如旁路信号激活和组织学类型转化)。其中, ALK 酪氨酸激酶域的继发性突变是最常见的耐药原因, 如克唑替尼常见耐药突变为 L1196M、G1269A、C1156Y 等, 阿来替尼常见耐药突变为 G1202R、I1171 N/S/T 等。洛拉替尼常见耐药突变以复合突变为主, 包括 C1156Y/L1198F、G1202R/L1196M、I1171N/D1203N 等。旁路激活包括 MET 扩增/重排、KRAS 突变、KIT 扩增/激活、EGFR 激活/突变等[15]。组织类型转化是指肿瘤的病理形态学特征发生了改变, 如从腺癌转化为小细胞肺癌或鳞癌。

通常认为, 不同 ALK 融合类型之间对 ALK-TKIs 的临床反应具有异质性[6]。有趣的是, 同一种 ALK 融合模式对不同的 ALK-TKI 治疗反应也有很大差异, 曾有报道发现 STRN-ALK 重排的 NSCLC 患者对阿来替尼表现出耐药性, 而对克唑替尼有一定的临床反应[16]。而另一项研究则表明, 不同的罕见 ALK 融合的 NSCLC 患者分别对阿来替尼表现出了初级耐药性和一定的临床反应性[17]。ALK-TKIs 反应异质性有两种可能解释: 一种是不同的融合伙伴导致蛋白质稳定性和表达水平的差异; 另一种是伴随 ALK 重排的其他遗传变化导致对 ALK-TKI 的反应不同[6]。

在本例病案中, 发现患者术后复发转移后, 针对其 EML4-ALK 融合基因阳性予以伊鲁阿克靶向治疗, 病情稳定 2 年后产生耐药, 出现病情进展。再次完善基因检测, 发现了新的罕见融合基因 SLC8A1-ALK, 仅两月余患者便对洛拉替尼产生耐药性, 病情进一步恶化。后期虽然予以布格替尼靶向治疗、贝伐珠单抗联合化疗以及放疗等多种治疗, 但患者最终于 2025-12-03 因为多器官衰竭离世。通过检索, 我们发现曾报告过一例 SLC8A1-ALK 融合基因阳性患者使用克唑替尼实现了 9 个月的无进展生存期(PFS)耐药后开始使用阿雷替尼治疗并反应良好的案例。这也验证了我们前面所说的同一种 ALK 融合模式对不同的 ALK-TKI 治疗反应也有很大差异。

SLC8A1 基因本身编码一个拥有多个跨膜段的钠钙交换蛋白(NCX1), 它在维持细胞内的钙离子平衡中起关键作用。近年来, 研究发现, 它在多种癌症中扮演着致癌基因的角色, 主要通过干扰钙离子稳态来驱动肿瘤细胞的增殖、转移并帮助其逃避免疫攻击, 已被证明在胃癌[18]、子宫内膜癌[19]和神经胶质瘤[20]的发生发展和治疗中起着重要的作用。SLC8A1-ALK 融合基因是由 SLC8A1 基因的第 2 外显子与 ALK 基因的第 20 外显子重排形成。该融合基因保留了完整的 ALK 结构域, 可通过促进产物蛋白二聚化功能组成型激活 ALK 激酶, 继而激活下游信号通路, 促进细胞增殖、迁移等过程, 参与肿瘤发生发展。但融合后, 来自 SLC8A1 基因的部分是否保留了完整的跨膜结构域或其他功能区域, 尚不明确。未来, SLC8A1-ALK 的结构及其融合是否可能影响激酶活性中心的构象仍有待研究。

BRCA1 基因则是一种重要的肿瘤抑制基因, 在维持基因组稳定性和预防癌症中扮演着核心角色。它的突变与多种癌症, 尤其是遗传性乳腺癌和卵巢癌的高风险密切相关。其核心功能是 DNA 损伤修复, 即同源重组修复, 这是修复 DNA 双链断裂最精确的途径。BRCA1 与 BRCA2、RAD51 等蛋白协同工作, 确保 DNA 断裂后能以未受损的姐妹染色单体为模板进行无错修复。而 BRCA1 突变细胞则存在同源重组修复缺陷, 引起基因组不稳定从而导致癌变。靶向药物 PARP 抑制剂选择性阻断另一种重要的 DNA 修复途径(碱基切除修复), 会导致细胞因“双重修复缺陷”而死亡, 而正常细胞不受影响。奥拉帕利、尼拉帕利等 PARP 药物已成为治疗携带 BRCA 突变卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌等的标准靶向疗法。对于 BRCA1 突变在非小细胞肺癌(NSCLC)中的作用, 现有研究更多指向其作为预后标志物和化疗疗效预测因子的潜力, 而非驱动基因[21], 其表达水平与 NSCLC 的预后较差相关[22]。需要特别注意的是, BRCA1 突变导致的基因组不稳定性, 是否有可能通过促进肿瘤异质性和进化, 间接降低 NSCLC 对 ALK-TKI 靶向治疗的敏感性, 这些推论同样需要未来的进一步验证。对携带 BRCA 突变且接受 ALK-TKI 治疗的患者进行长期随访和分子监测, 是发现潜在关联的关键。

综上所述, 本病例报告的重要性不仅在于报告一例肺腺癌患者中罕见的 SLC8A1-ALK 融合, 更是提醒我们不同 ALK 融合的患者可能对不同 ALK-TKI 具有差异反应。同时, SLC8A1-ALK 对洛拉替尼的快速耐药亦值得进一步研究。因此, 探索新型 ALK 融合及其与 ALK-TKIs 敏感性的关联至关重要, 这将有助于指导我们在个性化癌症治疗时代作出最大益处的治疗决策。当然, 这需要更多的临床数据来发现和总结这些治疗策略。同时, 鼓励临床医生报告这些新颖融合, 提供融合断点及 ALK-TKIs 反应信息, 以更好地理解 ALK-TKIs 在罕见 ALK 重排中的应用。

声明

本研究获得青岛大学附属烟台毓璜顶医院伦理委员会批准(审批号: 2025-1199), 患方已签署知情同意书。

作者贡献

王文娟负责本稿件的撰写, 陈剑负责本稿件的修改, 均审阅并批准了稿件。陈剑是通讯作者。

参考文献

- [1] Thai, A.A., Solomon, B.J., Sequist, L.V., Gainor, J.F. and Heist, R.S. (2021) Lung Cancer. *The Lancet*, **398**, 535-554. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00312-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00312-3)
- [2] Du, X., Shao, Y., Qin, H., Tai, Y. and Gao, H. (2018) ALK-Rearrangement in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Thoracic Cancer*, **9**, 423-430. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613>
- [3] Kong, F., Wang, C., Zhao, L., Liao, D., Wang, X., Sun, B., et al. (2023) Traditional Chinese Medicines for Non-Small Cell Lung Cancer: Therapies and Mechanisms. *Chinese Herbal Medicines*, **15**, 509-515. <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2023.05.004>
- [4] Chuang, T., Lai, W., Gabre, J.L., Lind, D.E., Umopathy, G., Bokhari, A.A., et al. (2023) ALK Fusion NSCLC Oncogenes Promote Survival and Inhibit NK Cell Responses via *SERPINB4* Expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **120**, e2216479120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2216479120>
- [5] Zhang, S.S., Nagasaka, M., Zhu, V.W. and Ou, S.I. (2021) Going beneath the Tip of the Iceberg. Identifying and Understanding EML4-ALK Variants and TP53 Mutations to Optimize Treatment of ALK Fusion Positive (ALK+) NSCLC. *Lung Cancer*, **158**, 126-136. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.06.012>
- [6] Xiang, Y., Zhang, S., Fang, X., Jiang, Y., Fang, T., Liu, J., et al. (2022) Therapeutic Advances of Rare ALK Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *Current Oncology*, **29**, 7816-7831. <https://doi.org/10.3390/curroncol29100618>
- [7] Qi, R., Yu, Y., Shen, M., Lv, D. and He, S. (2022) Current Status and Challenges of Immunotherapy in ALK Rearranged NSCLC. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 1016869. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1016869>
- [8] Bayliss, R., Choi, J., Fennell, D.A., Fry, A.M. and Richards, M.W. (2016) Molecular Mechanisms That Underpin EML4-ALK Driven Cancers and Their Response to Targeted Drugs. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73**, 1209-1224. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2117-6>
- [9] Chuang, C., Chen, H., Chang, H., Tsai, Y., Wu, K., Chen, I., et al. (2021) Systematic Review and Network Meta-Analysis of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitors for Treatment-Naïve Alk-Positive Lung Cancer. *Cancers*, **13**, Article 1966. <https://doi.org/10.3390/cancers13081966>
- [10] Wei, Q., Zhang, Y., Wang, Y., Desai, A., Tan, S., Huang, Q., et al. (2023) Superior Clinical Outcomes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Multiple ALK Fusions Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Translational Lung Cancer Research*, **12**, 1935-1948. <https://doi.org/10.21037/tlcr-23-484>
- [11] Costa, D.B., Kobayashi, S., Pandya, S.S., Yeo, W., Shen, Z., Tan, W., et al. (2011) CSF Concentration of the Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor Crizotinib. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, e443-e445. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.1313>
- [12] 陆璐, 张超, 陈正, 等. ALK-TKIs 类药物应用于晚期非小细胞肺癌的临床综合评价[J]. 药物评价研究, 2025, 48(11): 3283-3292.
- [13] Fukuda, A. and Yoshida, T. (2023) Treatment of Advanced Alk-Rearranged NSCLC Following Second-Generation ALK-TKI Failure. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **23**, 1157-1167. <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2265566>
- [14] Seiwert, F., Bitar, L., Samaržija, M. and Jakopović, M. (2024) Long-Term Progression-Free Survival in Non-Small

- Cell Lung Cancer Patients: A Spotlight on Bevacizumab and Its Biosimilars. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **24**, 1017-1024. <https://doi.org/10.1080/14712598.2024.2405562>
- [15] 何丽媛, 王玉栋. ALK 激酶域耐药突变的研究进展及未来应对策略[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(8): 736-746.
- [16] Sun, K., Nie, L., Nong, L. and Cheng, Y. (2021) Primary Resistance to Alectinib in a Patient with STRN-ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report. *Thoracic Cancer*, **12**, 1927-1930. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13983>
- [17] Li, M., An, Z., Tang, Q., Ma, Y., Yan, J., Chen, S., *et al.* (2021) Mixed Responses to First-Line Alectinib in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with Rare *ALK* Gene Fusions: A Case Series and Literature Review. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 9476-9481. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16897>
- [18] Laurino, S., Russi, S., Sabato, C., Luongo, M., Laurenziello, P., Vagliasindi, A., *et al.* (2025) The Inhibition of SLC8A1 Promotes Ca²⁺-Dependent Cell Death in Gastric Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **182**, Article ID: 117787. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117787>
- [19] Chu, J., Qin, X., Chen, W., Xu, Z. and Xu, X. (2024) SLC8A1, a Novel Prognostic Biomarker and Immunotherapy Target in RSA and UCEC Based on ScRNA-Seq and Pan-Cancer Analysis. *Heliyon*, **10**, e36899. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36899>
- [20] He, L., Yang, H., Zhu, X., Zhang, Y. and Lv, K. (2023) Corrigendum to “Knockdown of Long Non-Coding RNA SLC8A1-AS1 Attenuates Cell Invasion and Migration in Glioma via Suppression of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathways” [Brain Res. Bull. 176 (2021) 112-120]. *Brain Research Bulletin*, **201**, Article ID: 110706. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.110706>
- [21] Gachechiladze, M. and Skarda, J. (2012) The Role of BRCA1 in Non-Small Cell Lung Cancer. *Biomedical Papers*, **156**, 200-203. <https://doi.org/10.5507/bp.2012.049>
- [22] Gao, Y., Luo, X., Yang, X. and Tu, D. (2021) Clinical Significance of Breast Cancer Susceptibility Gene 1 Expression in Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 9090-9100. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i30.9090>