

UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN BUỒNG TRỨNG CÓ ĐỘT BIẾN ALK DƯƠNG TÍNH: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM

Trịnh Tuấn Anh¹, Nguyễn Khắc Kiềm³, Vũ Hà Thanh^{1,2}, Trương Công Minh², Bùi Thị Hà¹, Phan Thanh Lâm¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam.

²Khoa Nội 2, Bệnh viện K, Hà Nội, Việt Nam.

³Khoa Ngoại lồng ngực, Bệnh viện K, Hà Nội, Việt Nam.

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn buồng trứng là trường hợp rất hiếm gặp, đặc biệt trên nhóm có đột biến ALK. Các báo cáo ghi nhận tới nay chủ yếu dưới dạng ca bệnh đơn lẻ. Việc phân biệt với ung thư buồng trứng (UTBW) nguyên phát thường gặp khó khăn. Quá trình chẩn đoán và điều trị đúng góp phần bổ sung tài liệu tham khảo hữu ích trong thực hành lâm sàng.

Trường hợp bệnh: Bệnh nhân nữ, 32 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, vào viện vì đau vùng hạ vị. Lâm sàng và hình ảnh học cho thấy khối u buồng trứng 2 bên, hạch thượng đòn phải kèm tổn thương phổi không điển hình. Chẩn đoán ban đầu: theo dõi UTBW, di căn hạch cổ và phổi. Sinh thiết hạch cổ cho kết quả ung thư biểu mô tuyến nguồn gốc tại phổi (TTF-1 và Napsin A dương tính), NGS phát hiện có đột biến tái sắp xếp gen ALK. Chẩn đoán cuối cùng: UTPQ (P) TxN3M1 (M não, gan, tụy, xương, theo dõi M buồng trứng), chưa loại trừ UTPQ (P) TxN3M1/UTBW. Bệnh nhân được điều trị với Alectinib, ghi nhận đáp ứng một phần, các tổn thương gần như biến mất sau 9 tháng. Bệnh tiến triển tại não sau 18 tháng và được kiểm soát hiệu quả với Lorlatinib.

Kết luận: Đây là một trong số rất ít báo cáo ghi nhận di căn buồng trứng từ UTPKTBN có đột biến ALK, với diễn biến lâm sàng rầm rộ nhưng đáp ứng ngoạn mục với liệu pháp nhắm trúng đích. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc chẩn đoán đúng và cho thấy hiệu quả của liệu pháp nhắm đích ngay cả trong mô hình di căn hiếm gặp.

Từ khóa: Non-small cell lung cancer (NSCLC), Anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement, Ovarian metastasis, Targeted therapy.

ABSTRACT

OVARIAN METASTASIS FROM ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A RARE CASE REPORT

Trịnh Tuấn Anh¹, Nguyễn Khắc Kiềm³, Vũ Hà Thanh^{1,2}, Trương Công Minh², Bùi Thị Hà¹, Phan Thanh Lâm¹

Background: Ovarian metastasis from non-small cell lung cancer (NSCLC) is an extremely rare clinical presentation, particularly in cases harboring ALK rearrangements. To date, most reports have been limited to isolated case studies. Differentiating ovarian metastasis from primary ovarian cancer remains diagnostically challenging. Accurate diagnosis and appropriate treatment in such cases provide valuable insights and contribute meaningfully to clinical practice.

Case report: A 32-year-old previously healthy female presented with lower abdominal pain. Clinical examination and imaging revealed bilateral ovarian masses, a right supraclavicular lymph node, and atypical pulmonary lesions. The initial

Ngày nhận bài: 18/6/2025. Ngày chỉnh sửa: 29/7/2025. Chấp thuận đăng: 14/8/2025

Tác giả liên hệ: Nguyễn Khắc Kiềm. Email: Nguyenkhackiemtho@gmail.com. ĐT: 0913503946

Ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn buồng trứng...

diagnosis was suspected primary ovarian cancer with metastases to cervical lymph nodes and lungs. Biopsy of the cervical lymph node demonstrated adenocarcinoma of pulmonary origin, confirmed by positive immunohistochemical staining for TTF-1 and Napsin A. Next-generation sequencing (NGS) identified an ALK gene rearrangement. The final diagnosis was primary lung adenocarcinoma (right lung) TxN3M1 with metastases to the brain, liver, and pancreas, bone, follow up for ovarian metastases; however, concurrent primary ovarian cancer could not be entirely excluded. The patient was treated with Alectinib and showed a partial response, with near-complete resolution of lesions after 9 months. At 18 months, disease progression was noted in the brain, which was subsequently well controlled with Lorlatinib.

Conclusions: This case represents one of the few documented instances of ovarian metastasis from ALK-rearranged non-small cell lung cancer. Despite an aggressive initial clinical presentation, the patient demonstrated a remarkable response to targeted therapy. This case highlights the critical importance of accurate diagnosis and underscores the efficacy of ALK inhibitors, even in rare metastatic patterns.

Keywords: Non-small cell lung cancer (NSCLC), Anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement, Ovarian metastasis, Targeted therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư phổi (UTP) có tỷ lệ mắc mới cũng như tử vong cao nhất trên toàn thế giới, với hơn 1,8 triệu ca tử vong hằng năm chiếm tới 18,7% [1]. Tại Việt Nam, UTP đứng thứ 2 về nguyên nhân tử vong do ung thư. UTP được chia thành hai nhóm lớn, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) (80-85%) và ung thư phổi tế bào nhỏ (15-20%) [2]. Trên 40% bệnh ở giai đoạn di căn, vị trí di căn phổ biến nhất được ghi nhận là xương, tiếp đến là phổi đối bên, não, gan và tuyến thượng thận [3].

Trên 90% tổn thương ác tính tại buồng trứng là nguyên phát, di căn buồng trứng từ UTP nguyên phát rất hiếm gặp, chỉ chiếm 0,07% [4]. Theo Irving và cộng sự nghiên cứu trên 32 bệnh nhân di căn buồng trứng từ UTP nguyên phát cho thấy sự không đồng nhất trong thể mô bệnh học. Hay gặp nhất là UTP tế bào nhỏ, tiếp đến là UTBM tuyến và các thể mô bệnh học khác [5]. Đây là nghiên cứu lớn nhất cho tới nay, các báo cáo chủ yếu báo cáo dạng ca bệnh đơn lẻ [6, 7].

Gen ALK mã hóa cho protein tyrosine kinase tham gia quá trình phát triển và phân chia tế bào, khi bị đột biến tạo ra oncogen hợp nhất ALK, kích hoạt một loạt các tín hiệu nội bào của quá trình tăng sinh và phân chia tế bào dẫn tới hình thành ung thư [8]. Khoảng 3-5% các trường hợp UTPKTBN có đột biến ALK [9]. Hiện nay, ba thế hệ thuốc nhắm đích ALK được FDA phê duyệt cho UTPKTBN giai đoạn di căn: thế hệ 1 là Crizotinib, thế hệ 2 lần lượt là Ceritinib, Alectinib và Brigatinib và mới nhất có Lorlatinib (thế hệ 3). Một vài trường hợp UTPKTBN có đột biến ALK di căn buồng trứng đã được báo cáo

trên thế giới, điều trị bằng Crizotinib cho thấy đáp ứng tốt và PFS kéo dài trên 10 tháng [6, 7].

Hiện nay, các ghi nhận trong nước về hình thái này còn rất hạn chế. Chúng tôi xin trình bày một case lâm sàng hiếm gặp về bệnh nhân nữ trẻ tuổi mắc UTP di căn buồng trứng, nhằm mô tả chi tiết quá trình chẩn đoán lâm sàng, hình ảnh học, mô bệnh học và phân tích đặc điểm sinh học phân tử cũng như vai trò liệu pháp nhắm trúng đích trên nhóm có đột biến ALK. Từ đó, cung cấp một số dữ liệu trong việc quản lý chẩn đoán và điều trị trong nhóm đối tượng này.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 32 tuổi, tiền sử PARA 2002 đẻ thường, vào viện tháng 7 năm 2023 vì đau vùng hạ vị kèm bụng to dần khoảng 2 tháng. Không có tiền sử hút thuốc cũng như gia đình không có ai mắc ung thư vú hay ung thư buồng trứng (UTBW). Chụp MRI tiểu khung tuyến dưới, phát hiện nhiều khối u buồng trứng 2 bên kèm hạch thượng đòn phải. Các xét nghiệm: CA125 92,7 U/mL; HE4 453,1 pmol/L; AFP <2,0; beta hCG âm tính; CEA 1,79 nm/mL; CA72.4 3,35 U/mL; CA19.9 7,6 U/mL. Chẩn đoán ban đầu Theo dõi UTBW giai đoạn IV (di căn hạch thượng đòn phải, nghi ngờ di căn phổi), chuyển bệnh viện K điều trị.

Khám lâm sàng thấy khối đầy lồi vùng hạ vị kèm hạch thượng đòn (P) kích thước 15x20mm, mật độ chắc, ít di động. Sinh thiết hạch cổ phải, giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch (HMMD) phù hợp di căn carcinoma tuyến nguồn gốc từ phổi với TTF-1, Napsin A và CK7 (+); PR (-); CK20 và CDX2 (-). Chụp CT bụng - tiểu khung có nhiều khối u buồng

Ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn buồng trứng...

trứng 2 bên, kích thước (KT) lớn nhất 130x98mm dạng nang, bờ tròn đều, đa thùy, ngấm thuốc mạnh sau tiêm kèm 3 khối tổn thương lân cận với hình thái và tính chất tương tự kích thước lần lượt 67 x 91mm, 48 x 70mm và 55x60mm (Hình 1). Ngoài ra, buồng trứng phải còn có khối KT 52 x 87mm theo dõi Teratoma. Gan phải và thân tụy có các nốt ngấm thuốc dạng viên lần lượt 17 x 22mm và 18 x 25mm. CT ngực có tổn thương đông đặc xẹp phổi thùy giữa phải kèm rải rác các nốt kính mờ 2 phổi 5mm, rốn phổi và trung thất có nhiều hạch, KT lớn nhất 20 x 25mm nhóm 2 - 4R, dịch màng ngoài tim 22mm (Hình 1). CT sọ não có các nốt tổn thương di căn lớn nhất 14 x 16mm và xạ hình xương tăng bắt xạ xương hàm trên, xương sườn 5,6,10 bên trái (Hình 1).

Chẩn đoán xác định UTPQ (P) giai đoạn IV (M não, xương, màng tim, gan, tụy, theo dõi M buồng trứng) chưa loại trừ UTPQ (P) giai đoạn IV/ UTBW nguyên phát. Xét nghiệm gen NGS mẫu mô hạch cổ phải phát hiện đột biến gen tái sắp xếp gen ALK.

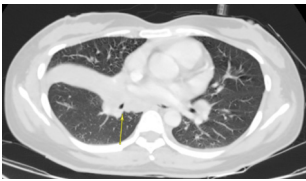
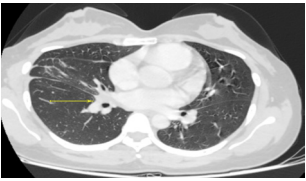
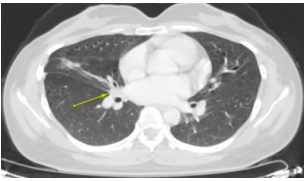
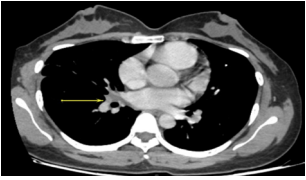
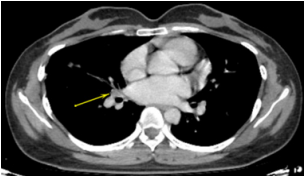
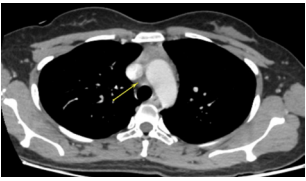
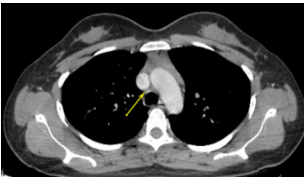
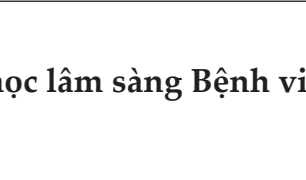
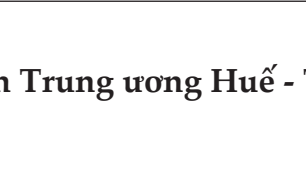
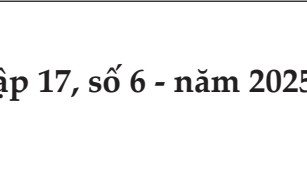
Bệnh nhân được điều trị Alectinib 250mg với liều 600mg uống hàng ngày. Sau 3 tháng, không còn đau tức vùng hạ vị, PS = 0. Chụp CT Scanner toàn thân đánh giá điều trị. Các tổn thương đáp ứng một phần (PR) theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Tổn thương ác tính tại buồng trứng giảm cả số lượng và kích thước (từ 4 khối giảm còn 2, kích thước giảm lần lượt từ

130 x 98mm và 55 x 60mm xuống 56 x 75mm và 35x44mm). Khối Teratoma tại buồng trứng không thay đổi. Tổn thương gan và tụy đáp ứng 1 phần (nốt gan phải từ 17 x 22mm còn 6 x 11mm, nốt thân tụy từ 18 x 25mm giảm còn 9 x 12mm). Tổn thương tại não đáp ứng hoàn toàn (CR). U nguyên phát ở phổi đáp ứng 1 phần chỉ còn nốt đặc 15 x 28mm, hạch rốn phổi, trung thất và các nốt kính mờ 2 bên phổi đáp ứng gần như hoàn toàn.

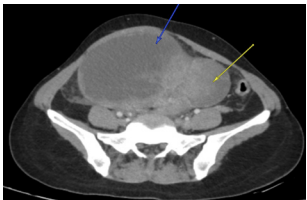
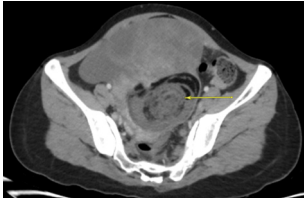
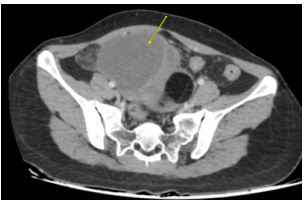
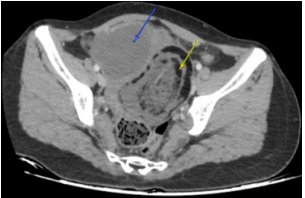
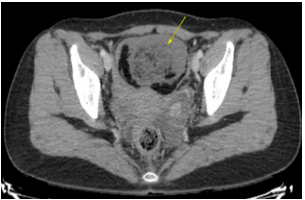
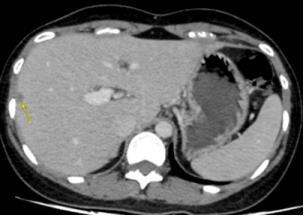
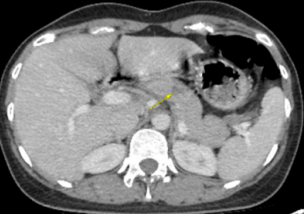
Tiếp tục duy trì TKIs và đánh giá lại sau 9 tháng bằng CT Scanner toàn thân, các tổn thương tại buồng trứng biến mất hoàn toàn, chỉ còn lại khối Teratoma không thay đổi. Các marker buồng trứng đều đạt ngưỡng âm tính, với HE4 58,9 pmol/L và CA125 29,41 U/mL. Các nốt tại gan và tụy giảm xuống chỉ còn 7mm. Tổn thương phổi biến mất hoàn toàn chỉ còn lại dải xơ hóa. Bệnh nhân dung nạp thuốc tốt, không có triệu chứng lâm sàng. Sau 18 tháng, bệnh tiến triển đơn độc tại não với vài nốt ngấm thuốc dạng viên thùy thái dương trái, KT lớn nhất 16x13mm, chuyển cơ sở tư nhân điều trị Lorlatinib liều 100mg uống hàng ngày. Sau 3 tháng, đánh giá lại không còn tổn thương trên MRI sọ não, không xuất hiện tổn thương mới, tiếp tục duy trì Lorlatinib cho tới nay, bệnh không tiến triển.

Bệnh nhân đã được giải thích và cho phép sử dụng thông tin để báo cáo ca bệnh.

Hình 1: Hình ảnh u nguyên phát kèm theo các tổn thương di căn và đánh giá sau điều trị TKIs thời điểm 3 tháng và 9 tháng

Vị trí	Ban đầu	Sau 3 tháng	Sau 9 tháng
U phổi phải			
			
Hạch trung thất			
			

Ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn buồng trứng...

Vị trí	Ban đầu	Sau 3 tháng	Sau 9 tháng
Buồng trứng	 	 	
Não			
Gan			
Tụy			

III. BÀN LUẬN

UTP là khối u ác tính phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới với 80 - 85% là UTP không tế bào nhỏ [2]. UTPKTBN chia 2 nhóm chính: UTBM tuyến, UTBM vảy và các type khác, trong đó hay gặp nhất là UTBM tuyến [10]. Chẩn đoán loại mô học có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị. Tuy nhiên, nhiều bệnh lý ung thư khác

cũng có các type mô học là tuyến, vảy hay thần kinh nội tiết giống của phổi. Vì vậy, trong một số trường hợp khó phân định loại mô học và cần xác định nguồn gốc, HMMD là phương pháp được khuyến cáo [11]. Bệnh nhân (BN) của chúng tôi đến với hình thái lâm sàng là một BN nữ, trẻ tuổi vào viện vì nổi trội triệu chứng đau bụng hạ vị mà không có triệu chứng lâm sàng tại đường hô hấp. Tổn thương nhiều cơ quan như gan, tụy, phổi, buồng trứng, chưa

rõ đầu là tổn thương nguyên phát. Do đó, chỉ định HMMD là hết sức cần thiết [11]. TTF-1 là yếu tố phiên mã đặc hiệu cho UTBM tuyến phổi và âm tính trong hầu hết các loại UTBM vảy và UTBM tuyến tại cơ quan khác. Napsin A là một proteinase tham gia quá trình trưởng thành của protein hoạt động bề mặt B, có mặt trong phế bào II và đại thực bào phế nang. Sự kết hợp TTF-1 và Napsin A là marker bộ đôi đặc hiệu cho UTBM tuyến phổi và có thể phân biệt hầu hết các trường hợp UTBM tuyến từ cơ quan khác [12]. Vậy nên, với TTF-1 và Napsin A (+) thì việc chẩn đoán hạch di căn nguồn gốc phổi đã rõ ràng trên BN này.

UTP thường diễn biến âm thầm với trên 40% di căn xa tại thời điểm chẩn đoán. Vị trí phổ biến nhất là xương (34,3%), tiếp đến là phổi đối bên, não, tuyến thượng thận và gan (lần lượt chiếm 32,1%, 28,4%, 16,7%, 13,4%) [3]. UTBM buồng trứng di căn từ phổi rất hiếm gặp, chỉ chiếm 0,07% [4]. Vậy nên, chúng thường bị bỏ sót vào thời điểm chẩn đoán và việc phân biệt với UTBW nguyên phát đặt ra nhiều thách thức. Theo Irving và cộng sự nghiên cứu trên 32 bệnh nhân di căn buồng trứng từ UTBM phổi nguyên phát nhận thấy, BN thường ở trẻ tuổi, trung bình là 47, kích thước khối u trung bình 9,7cm và 1/3 di căn cả 2 bên [5]. Đặc điểm hình thái cũng được ghi nhận với tính chất tăng sinh đa nốt, bờ đều kèm hoại tử và xâm lấn mạch bạch huyết lan rộng đặc trưng cho di căn theo đường máu và mạch bạch huyết, khác với di căn theo đường gieo hạt phúc mạc trong nhóm ung thư đường tiêu hóa [6]. Sau khi tham khảo ý kiến, chúng tôi nhận thấy chẩn đoán UTPQ di căn BW trên bệnh nhân này là hoàn toàn có thể xảy ra cho dù rất hiếm gặp. Tuy vậy, vẫn chưa thể loại trừ khả năng là hai 2 ung thư đồng thời với nồng độ CA125 và HE4 tăng, ER và CK7 trên IHC (+). Việc loại trừ UTBW nguyên phát chưa đặt ra ngay bởi gánh nặng bệnh tật do UTP lớn, thêm nữa việc BN tồn tại đột biến gen ALK và dự đoán khả năng nhạy cảm cao với ALK TKIs cũng khiến chúng tôi quyết định trì hoãn sinh thiết tổn thương tại buồng trứng, sử dụng Alectinib trước và theo dõi sát quá trình đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng.

Gen ALK nằm trên nhánh ngắn của NST số 2, mã hóa cho protein tyrosine kinase tham gia hoạt hóa quá trình phát triển và phân chia tế bào. Năm 1994, đột biến gen ALK lần đầu tiên được xác định trong u lympho tế bào lớn dạng bất thực sản, sau đó là nhiều loại ung thư khác nhau như u lympho tế bào B lớn lan tỏa, UTPKTBN, UTBM vảy thực quản hay vú và đại trực tràng [8]. Tới nay, chưa có y văn nào ghi nhận cơ chế đột biến gen ALK hình thành UTBW, tuy nhiên có báo cáo 1 trường hợp đáp ứng khá tốt với liệu pháp TKIs trên bệnh nhân UTBW di căn não có đột biến ALK, mở ra sự tiềm năng nghiên cứu về ALK trong UTBW [13]. Đột biến ALK với tỷ lệ 3 - 5%, chủ yếu ở nhóm UTBM tuyến, không có tiền sử hút thuốc, thường gánh nặng bệnh tật lớn lúc mới chẩn đoán với tỷ lệ di căn xa đa ổ, phổ biến là di căn não [14]. Những mô tả trên hoàn toàn trùng khớp với bệnh cảnh của ca lâm sàng này. Mặc dù UTP là khối u không đồng nhất, nhưng nhóm có đột biến ALK lại có tính đồng nhất cao giữa khối u nguyên phát và các tổn thương di căn, có thể lên tới 98% dựa dấu ấn HMMD trên cùng một bệnh nhân [15]. Do đó, việc sử dụng kết quả đột biến gen trên mẫu mô di căn hạch cổ để quyết định điều trị là hoàn toàn đáng tin cậy trên bệnh nhân này.

Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy, nhóm có đột biến ALK rất nhạy cảm với liệu pháp TKIs. Crizotinib là chất ức chế tyrosine kinase đầu tiên được FDA phê duyệt trong điều trị UTPKTBN có ALK (+) cho thấy sự tối ưu hơn so với hóa chất tiêu chuẩn về sống thêm cũng như khả năng dung nạp (PROFILE 1014 - nghiên cứu pha III) [16]. Sự ra đời các thuốc TKIs thế hệ mới mang lại tác động mạnh mẽ hơn cả về tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm cũng như khả năng dung nạp so với Crizotinib như Alectinib hay Ceritinib, mới nhất là Lorlatinib, qua các nghiên cứu ASCEND 4, ALEX, CROWN [17-19]. Tại Việt Nam, Bộ y tế mới chỉ phê duyệt cho Ceritinib và Alectinib điều trị UTPKTBN giai đoạn di căn. Nghiên cứu ALEX cho thấy hiệu quả vượt trội Alectinib so Crizotinib với ORR lên tới 82,9% so với 75,5% và PFS đạt được 25,7 tháng so với 10,4 tháng [17]. Tương tự, nghiên cứu ASCEND

4 cũng cho thấy hiệu quả Ceritinib so với hóa trị tiêu chuẩn, PFS lần lượt ở 2 nhóm là 16,6 tháng so với 8,1 tháng và ORR là 72,7% so với 27,3% [19]. Tuy không nghiên cứu đối đầu giữa Alectinib và Ceritinib, nhưng dựa trên tính chất bắt cầu từ 2 nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng tại não và trung vị PFS của Alectinib tốt hơn và tác dụng phụ liên quan tiêu chảy và nổi mẩn của Alectinib cũng ít hơn so với Ceritinib [17, 19]. Do vậy với nhóm nữ giới có di căn não, việc lựa chọn Alectinib được ưu tiên hơn so với Ceritinib trên bệnh nhân này.

Bệnh nhân của chúng tôi đã đạt được PFS tới 18 tháng cho điều trị TKI thế 2 bước 1 và hiện tiếp tục đáp ứng tốt với TKI thế hệ 3 bước 2. Hiệu quả tốt đạt được cả về lâm sàng và cả trên hình ảnh học, tổn thương giảm đồng nhất cả ở vị trí nguyên phát và vị trí di căn, điều này càng ủng hộ cho bằng chứng tổn thương buồng trứng của bệnh nhân là di căn từ phổi.

IV. KẾT LUẬN

UTPKTBN di căn buồng trứng là rất hiếm gặp. Việc phân biệt UTBW nguyên phát hay di căn cũng như xác định đặc điểm sinh học phân tử là rất quan trọng để định hướng điều trị đúng và hiệu quả. Bài báo của chúng tôi làm sáng tỏ một trường hợp di căn hiếm gặp nhằm cung cấp thêm về thông tin về chẩn đoán và điều trị, góp phần bổ sung vào dữ liệu y văn còn hạn chế về loại hình di căn hiếm gặp này.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học theo Tuyên ngôn Helsinki. Bệnh nhân đã được cung cấp đầy đủ thông tin và đồng ý cho sử dụng dữ liệu lâm sàng và hình ảnh trong báo cáo này. Danh tính của bệnh nhân được bảo mật tuyệt đối.

Xung đột lợi ích

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích tài chính hoặc cá nhân liên quan đến nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

- worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1): 7-30.
3. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015; 3(1): 217-221.
4. Niu FY, Zhou Q, Yang JJ, Zhong WZ, Chen ZH, Deng W, et al. Distribution and prognosis of uncommon metastases from non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016; 16: 149.
5. Irving JA, Young RH. Lung carcinoma metastatic to the ovary: a clinicopathologic study of 32 cases emphasizing their morphologic spectrum and problems in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(8): 997-1006.
6. Jing X, Li F, Meng X, Liu Z, Yu J, Liu B. Ovarian metastasis from lung adenocarcinoma with ALK-positive rearrangement detected by next generation sequencing: A case report and literatures review. *Cancer Biol Ther.* 2017; 18(5): 279-284.
7. Mushi RT, Yang Y, Cai Q, Zhang R, Wu G, Dong X. Ovarian metastasis from non-small cell lung cancer with ALK and EGFR mutations: A report of two cases. *Oncol Lett.* 2016; 12(6): 4361-4366.
8. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer.* 2018; 9(4): 423-430.
9. McKeage MJ, Tin Tin S, Khwaounjoo P, Sheath K, Dixon-McIver A, Ng D, et al. Screening for anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in non-small-cell lung cancer in New Zealand. *Intern Med J.* 2020; 50(6): 716-725.
10. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(3): 362-387.
11. Inamura K. Update on Immunohistochemistry for the Diagnosis of Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2018; 10(3).
12. Bishop JA, Sharma R, Illei PB, Napsin A and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2010; 41(1): 20-5.
13. Hui B, Zhang J, Shi X, Xing F, Shao YW, Wang Y, et al. EML4-ALK, a potential therapeutic target that responds to alectinib in ovarian cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2020; 50(12): 1470-1474.

14. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009; 27(26): 4247-53.
15. Hou L, Ren S, Su B, Zhang L, Wu W, Zhang W, et al. High concordance of ALK rearrangement between primary tumor and paired metastatic lymph node in patients with lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* 2016; 8(6): 1103-11.
16. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2167-77.
17. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9): 829-838.
18. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(21): 2018-2029.
19. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389(10072): 917-929.