

拉罗替尼治疗 TRK 融合儿童肿瘤中国专家共识

中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会 中国研究型医院学会儿童肿瘤专业委员会

摘要 神经营养酪氨酸受体激酶 (neurotrophic receptor tyrosine kinase, *NTRK*) 融合在儿童肿瘤的发生率显著高于成人。某些特定瘤种中,如婴儿型纤维肉瘤 (infantile fibrosarcoma, IFS)、先天性中胚叶细胞肾瘤 (congenital mesoblastic nephroma, CMN) 和累及乳腺或唾液腺的分泌性癌,儿童肿瘤患者 *NTRK* 基因融合存在高频异常。拉罗替尼 (larotrectinib) 是一代高选择性口服原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, TRK) 抑制剂,其胶囊剂型和口服液制剂已在中国上市。中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会和中国研究型医院学会基于循证医学证据制定本共识,旨在为中国儿科医师应用拉罗替尼提供规范指导,并为进一步开展相关临床研究提供思路。

关键词 *NTRK* 融合基因 儿童肿瘤 拉罗替尼 TRK 抑制剂

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230698

Chinese expert consensus on clinical application of larotrectinib for the treatment of pediatric tumors with TRK fusion

Pediatric Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Chinese Research Hospital Association

Correspondence to: Huanmin Wang; E-mail: wanghuanmin@bch.com.cn; Qiang Zhao; E-mail: qiangzhao169@aliyun.com; Yizhuo Zhang; E-mail: zhangyzh@sysucc.org.cn

Abstract Neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) gene fusions are found at a higher frequency, predominantly in pediatric tumors than in adult tumors. In some specific pediatric tumor types, including infantile fibrosarcoma (IFS), congenital mesoblastic nephroma (CMN), and secretory carcinoma of the breast or salivary glands, *NTRK* gene fusions are present with an abnormally high frequency. Larotrectinib is a first-generation, highly selective oral tropomyosin receptor kinase inhibitor (TRK). In China, it is currently marketed as a capsule dosage form and oral liquid preparation. The Pediatric Oncology Committee of China Anti-Cancer Association and Chinese Research Hospital Association formulated this consensus based on evidence-based medicine, aiming to provide normative guidance for pediatric clinicians to use larotrectinib and provide ideas for further clinical research.

Keywords: neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) gene fusion, pediatric tumor, larotrectinib, tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor

神经营养酪氨酸受体激酶 (neurotrophic receptor tyrosine kinase, *NTRK*) 基因家族包括 *NTRK1*、*NTRK2* 和 *NTRK3*, 分别编码原肌球蛋白受体激酶 (tropomyosin receptor kinase, TRK) 蛋白家族 TRKA、TRKB 和 TRKC。TRK 蛋白通常在神经组织中表达。TRK 的激活会驱动多种下游信号通路,影响细胞的增殖、分化、代谢和凋亡。若染色体内或染色体间发生重排可导致 *NTRK* 基因家族与其他基因发生融合,而形成结构性激活的 TRK 融合蛋白可能导致肿瘤发生^[1]。

拉罗替尼 (larotrectinib) 是一代高选择性口服 TRK 抑制剂,已在全球 40 多个国家/地区获批用于治疗儿童 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤^[2]。拉罗替尼在中国上市时间尚短,在儿童肿瘤患者中的应用经验相对较少。本共识结合相关指南,通过对现有拉罗替尼治疗儿童肿瘤患者的关键临床研究数据和真实世界报道的

汇总、分析,从拉罗替尼治疗儿童肿瘤的安全性、有效性、适用人群和使用方法等方面进行总结,旨在为中国儿科医师应用拉罗替尼提供指导,并为进一步开展相关临床研究提供思路。

1 *NTRK* 基因融合与儿童恶性肿瘤

多种肿瘤存在 *NTRK* 基因融合,目前已在不同的瘤种中鉴定出超过 80 种 *NTRK* 融合伴侣基因,且通常与其他肿瘤驱动基因突变互斥^[3-4]。

NTRK 基因融合在不同肿瘤类型和不同年龄段患者人群中存在较大差异。儿童肿瘤患者中的整体发生率显著高于成人患者^[5],来自 FoundationCORE 数据库的大样本 (>29.5 万例)数据显示,*NTRK* 融合阳性肿瘤在 45 个瘤种中的总体发生率为 0.30%,年龄 ≥18 岁和年龄 <18 岁人群中发生率分别为 0.28% 和 1.34%,在年龄 <5 岁患儿中的发生率最高 (2.28%)^[4]。儿童肿

瘤患者中某些特定瘤种的 *NTRK* 基因融合存在高频异常,如在婴儿型纤维肉瘤(infantile fibrosarcoma, IFS)、先天性中胚叶细胞肾瘤(congenital mesoblastic nephroma, CMN)和累及乳腺或唾液腺的分泌性癌中的发生率可高达 90%;而儿童甲状腺乳头状癌和儿童神经胶质瘤中发生率分别约 10%^[6]和 26%^[7]。*NTRK* 重排梭形细胞肿瘤是近年来临床报道的罕见软组织肿瘤,主要发病人群为儿童(可在婴幼儿阶段发生)和年轻成人,其分子学特征为 *NTRK* 基因融合^[8]。2011 年有研究首次报道 *ETV6-NTRK3* 融合急性髓系白血病病例后,后续也报道了携带 *NTRK* 基因融合的多种血液恶性肿瘤的案例^[9]。在临床工作中,也陆续发现朗格罕斯细胞组织细胞增生症、肾母细胞瘤、淋巴瘤等疾病中检出 *NTRK* 基因融合病例。

2 儿童肿瘤患者的 *NTRK* 基因融合检测

2.1 适用人群和时机

美国国家综合癌症网络(NCCN)、欧洲肿瘤内科学会(ESMO)和中国临床肿瘤学会(CSCO)等国内外

权威学术组织(机构)发布的恶性肿瘤管理指南均将 *NTRK* 基因融合列为多个瘤种分子检测的重要内容。《NCCN 儿童中枢神经系统肿瘤指南(2023 年 v1 版)》^[10]和 2021 年发布的《加拿大儿童患者 TRK 融合肿瘤的生物标志物检测和治疗共识》^[11]尤其强调了儿童肿瘤患者 *NTRK* 基因融合检测的重要性。基于研究证据,并参考上述指南推荐,本共识建议对所有的晚期儿童肿瘤患者于治疗前或治疗期间进行 *NTRK* 基因融合检测,对 *NTRK* 基因融合高发肿瘤类型的局部晚期儿童肿瘤患者在新辅助治疗前进行 *NTRK* 基因融合检测。

2.2 检测方法和流程

目前可选择用于 *NTRK* 基因融合检测的方法有免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)、荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)、逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)和二代基因测序(next generation sequencing, NGS),上述检测方法的特点总结见表 1。

表 1 *NTRK* 基因融合检测方法比较^[12-13]

检测方法	IHC	FISH	RT-PCR	NGS
检测标本	FFPE, 细胞蜡块	FFPE, 细胞学样本	FFPE, 细胞学样本, 体液样本	FFPE, 细胞学样本, 体液样本
检测目标	TRK 蛋白表达	<i>NTRK</i> 基因组所在染色体	<i>NTRK</i> 基因融合的 RNA 转录产物	DNA 水平上检测重排序列, mRNA 水平检测融合序列
检测适用范围	筛查 <i>NTRK</i> 基因融合频率较低的肿瘤类型	已知基因融合高发的特定瘤种 ^a	已知基因融合高发的特定瘤种 ^a	特定肿瘤类型的 TRK 检测 ^b , 对 IHC/FISH/RT-PCR 特定结果的复测验证
优势	检测周期短, 价格低, 简便易行	检测周期短	检测周期短, 价格相对较低	高度敏感, 多基因检测 ^c , 可检测已知和未知融合
局限性	特异性不佳, 无法鉴别融合类型、检测伴侣基因, 有一定假阴性率, 仅可用于初筛	只能检测已知融合类型, 有一定假阴性率, 3 个 <i>NTRK</i> 基因需要单独对应的分离探针, 价格相对昂贵, 对操作/判读技术要求较高	只能检测已知融合类型, 对样本质量要求相对较高, 无法检测未知融合	价格昂贵, RNA-NGS 对样本质量要求高, DNA-NGS 有一定假阴性率, 检测周期较长

^a: *NTRK* 基因融合频率较高的肿瘤类型, 如 IFS、CMN、分泌性癌等; ^b: 特定肿瘤类型如脑胶质瘤、未分化或梭形细胞肉瘤; ^c: NGS 可检测 *NTRK1/2/3* 及其他融合, 一次性覆盖 panel 内的分子遗传异常; FFPE: 福尔马林固定石蜡包埋

NGS 具有较高的灵敏性和特异性, 临床实践中应结合检测方法的可及性、经济因素和患儿及其家属意愿综合考虑。FISH 检测技术已十分成熟, 对 *NTRK* 基因融合发生率高的特定肿瘤类型, 通过 FISH 检测常见已知融合伴侣可作为确诊依据。如 *ETV6-NTRK3* 基因融合是 IFS 的病理标志, 也常见于细胞性和混合性 CMN, 在诊断时可通过 FISH 进行常规检测^[14]。但 FISH 检测可能漏检罕见融合而出现假阴性结果。RT-PCR 也只适用于检测已知的融合。IHC 检测成本低、临床可及性高, 但其准确性较依赖于使用抗体的敏感性和特异性, 且不能鉴别 *NTRK* 融合类型, 也无法明确伴侣基因, 因此仅可用于初筛。

对于存在高 *NTRK* 基因融合频率的儿童肿瘤

(如 IFS、CMN 和分泌性癌等), 本共识建议首选 FISH 或 RT-PCR 进行融合基因检测, 如检测结果为阴性, 再选择可覆盖 *NTRK1/2/3* 的 NGS panel 检测(图 1)。对于中等 *NTRK* 基因融合频率(10%~40%), 如 Spitz 痣样黑色素瘤和转移性甲状腺乳头状癌或低 *NTRK* 基因融合(频率<5%)或未知的儿童肿瘤, 一般建议先使用 IHC 快速筛查, 阳性检测结果需要 NGS 复测确认。对一些特定肿瘤类型(如脑胶质瘤、未分化或梭形细胞肿瘤), 建议直接使用 NGS 检测 *NTRK* 基因融合。由于 TRK 蛋白在神经组织中存在生理性表达, 无论是否存在 *NTRK* 基因融合, 脑胶质瘤均可表达 TRK 蛋白, 故不推荐使用 IHC 检测。*NTRK* 重排梭形细胞肿瘤无特异性临床表现, 也难以从形态学上与脂肪纤维瘤病、低度恶性周围神经鞘瘤或肌周细胞瘤鉴

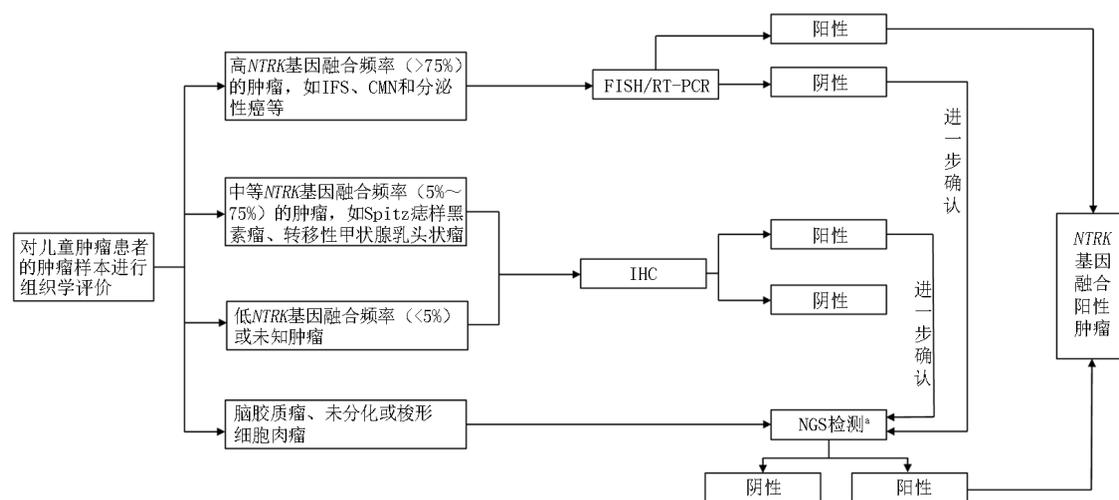
别^[8],本共识建议对儿童梭形细胞肿瘤患者优先采用 NGS 检测方法。

3 拉罗替尼治疗儿童肿瘤患者的临床应用现状

3.1 拉罗替尼篮子研究中儿童肿瘤患者的有效性结果

目前已有多瘤种的儿童和成人患者使用拉罗替尼治疗的有效性数据报道。拉罗替尼在儿童患者中的疗效据似乎较成人患者更佳(表 2)。拉罗替尼起效迅速,临床中也观察到用药后 1 周左右肿瘤迅速缩小的病例,大部分患儿在治疗后 1~2 个周期达到部分缓解 (partial response, PR) 或完全缓解 (complete response, CR),且缓解时间持久,中位持续缓解时间

43.3 个月^[15]。从目前结果来看,拉罗替尼在非中枢神经系统(central nervous system, CNS)肿瘤中的疗效优于 CNS 肿瘤。尤其对于 IFS 的患者,回顾性匹配性分析结果表明,相比传统标准治疗(长春新碱+放线菌素-D[VA 方案]或长春新碱+放线菌素-D+环磷酰胺[VAC 方案]),拉罗替尼治疗 IFS 后的缓解持续时间显著延长,并减少截肢风险和功能损毁^[16]。有报道提示,拉罗替尼在伴远处转移的儿童和青少年甲状腺癌中,可有效且迅速减轻患者的症状,达到长期疾病控制^[17]。拉罗替尼治疗 *NTRK* 重排梭形细胞肿瘤儿童患者的数据分析同样显示较好的疗效^[18-19]。



^a: NGS 检测优先推荐 RNA-NGS 方法

图 1 儿童肿瘤患者中 *NTRK* 基因融合频率的检测筛查策略

表 2 篮子研究中报道拉罗替尼治疗 *NTRK* 基因融合阳性儿童肿瘤患者的有效性数据

疾病类型 ^a	非CNS肿瘤儿童患者 ^[15]	CNS肿瘤患者 ^[20]	IFS儿童患者 ^[21]
样本量	94例	38例(28例儿童患者和10例成人患者)	40例
中位年龄(岁)	2.2	未报告	未报告
<i>NTRK</i> 基因融合			
<i>NTRK1</i> (%)	43	16 ^b	未报告
<i>NTRK2</i> (%)	3	74 ^b	未报告
<i>NTRK3</i> (%)	54	11 ^b	未报告
有效性数据			
ORR	84%	30% ^b (儿童患者39%)	93%
CR(%)	38	8 ^b	未报告
PR(%)	46	22 ^b	未报告
SD(%)	12	57 ^b	未报告
PD(%)	2	14 ^b	未报告
mTTR(月)	1.8	1.9 ^b	未报告
mDoR/DoR率(月)	43.3	未达到 ^b	1年DoR率: 80%; 2年DoR率: 62%
mPFS(月)	37.4	16.5 ^b	未报告
mOS	未达到	未达到 ^b	未报告

^a: 除表格中所列出的疾病外,包含拉罗替尼有效治疗分泌性乳腺癌^[22]、CMN^[23]、室管膜瘤^[24]、甲状腺癌^[25]、*NTRK*重排梭形细胞肿瘤^[18-19]和儿童B细胞急性淋巴细胞白血病^[26]的报告;^b: 总研究人群(28例儿童患者和10例成人患者)的数据; mTTR: 中位至缓解时间; mDoR: 中位缓解持续时间; DoR: 缓解持续时间

基于现有临床数据,《NCCN 儿童中枢神经系统肿瘤指南(2023 年 v1 版)》^[10] 推荐拉罗替尼作为 *NTRK* 基因融合阳性的复发或进展性 CNS 肿瘤患者的优选治疗方案。2021 年发布的《加拿大儿童患者 *TRK* 融合肿瘤的生物标志物检测和治疗共识》^[11] 建议对以下儿童肿瘤患者考虑使用拉罗替尼一线治疗: 1) 不可手术或转移性 *NTRK* 基因融合阳性的 IFS; 2) 局部晚期/不可手术或存在远处转移的 *NTRK* 基因融合阳性的非横纹肌肉瘤软组织肉瘤(soft tissue sarcoma, STS)患儿和梭形细胞肿瘤患儿; 3) 需接受系统治疗的 *NTRK* 基因融合阳性的分化型甲状腺癌患儿; 4) 不可手术或存在远处转移的 *NTRK* 基因融合阳性的高级别神经胶质瘤患儿。

3.2 拉罗替尼在肿瘤新辅助治疗中的初步结果

已有 I ~ II 期临床试验(NCT02637687)报道了拉罗替尼作为新辅助治疗在局部晚期 STS 儿童患者中的应用^[18]。对 15 例儿童患者(IFS 10 例,其他类型 STS 5 例)的数据分析结果显示^[27],拉罗替尼治疗可快速起效,持久控制肿瘤进展。14 例患者达到客观缓解(CR 1 例,PR 13 例),疾病稳定 1 例。13 例患儿在拉罗替尼治疗后接受手术治疗(其中 10 例此前无法手术切除),10 例达到 R0 切除,3 例切缘阳性(R1/R2 切除)的患儿在手术后继续使用拉罗替尼治疗获得 CR。此外多项真实世界病例报告结果支持拉罗替尼用于局部晚期 IFS 儿童患者的新辅助治疗^[14,28]。

4 拉罗替尼治疗儿童肿瘤患者的管理流程和用药方案

4.1 用药指征和禁忌证

应用拉罗替尼前,应充分评估儿童肿瘤患者的用药指征。建议同时符合下列条件的儿童肿瘤患者使用拉罗替尼: 1) 经充分验证的检测方法诊断为携带 *NTRK* 融合基因且不包括已知获得性耐药突变(如溶剂前沿突变 *TRKA*^{G595R}、*TRKB*^{G639R}、*TRKC*^{G623R} 等^[29])的

儿童肿瘤; 2) 局部晚期、转移性疾病或手术切除可能导致严重并发症的患儿,以及无满意替代治疗或既往治疗失败的患儿。

拉罗替尼治疗前还需仔细评估每例儿童肿瘤患者的用药禁忌证并排除可能对药物辅料有过敏反应的患儿,具体内容参考拉罗替尼说明书。

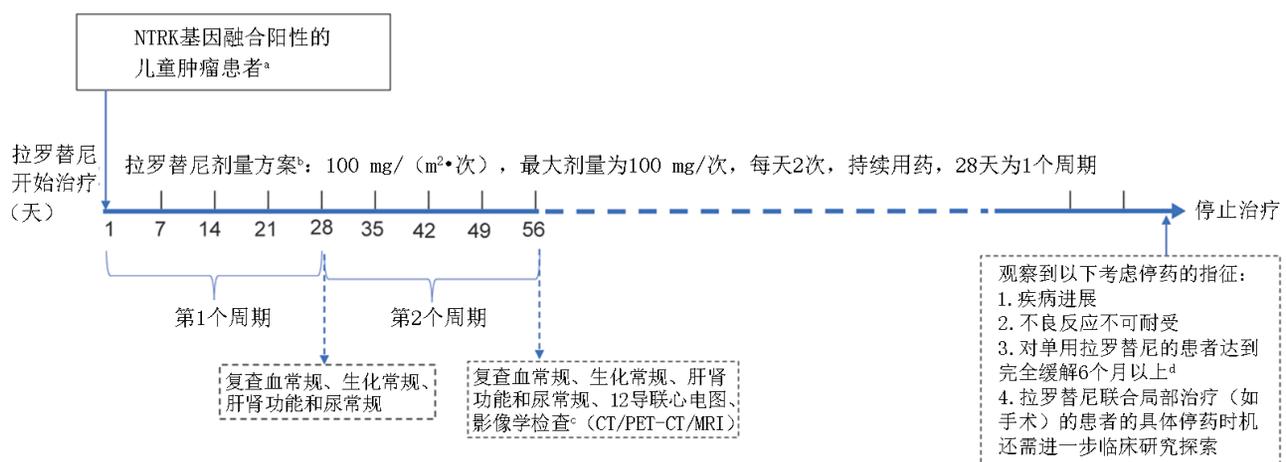
4.2 具体用药方案

目前一般推荐应用拉罗替尼单药,尚缺乏联合化疗或联合其他治疗的数据。与成人患者使用固定剂量不同,儿童肿瘤患者拉罗替尼的用药剂量应基于体表面积(body surface area, BSA)计算,推荐剂量为 100 mg/(m²·次),最大剂量为 100 mg/次,每天 2 次。治疗为连续用药,每 28 天为 1 个周期。直至出现疾病进展或不可耐受的不良反应。

药代动力学数据显示,与肝功能正常受试者相比,轻度(Child-Pugh A)、中度(Child-Pugh B)和重度(Child-Pugh C)肝损害患者中观察到拉罗替尼的 AUC_{0-inf} 分别增至 1.3、2.0 和 3.2 倍,观察到 C_{max} 略微增加,分别增至 1.1、1.1 和 1.5 倍^[30-31]。因此建议对于中度和重度肝损害的患者,拉罗替尼的起始剂量应减少 50%;对于轻度肝损害患者,不建议调整剂量。与肾功能正常受试者相比,在肾损害受试者中观察到拉罗替尼的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} 分别增至 1.25 倍和 1.46 倍^[30-31],因此建议肾损害患者无需调整剂量。

4.3 评估节点及随访

目前,拉罗替尼在儿童肿瘤患者中的用药及管理经验主要来源于临床研究。本共识专家组建议应用拉罗替尼的评估节点及随访周期也参考相关临床研究方案和用药经验,并初步提出 1 个流程(图 2),临床应用时可结合实际情况调整。首次用药前应评估患者各项基线指标,并定期复查。



^a: 患儿对蔗糖、山梨醇、丙二醇、对羟基苯甲酸无过敏反应; ^b: 中度和重度肝损害(child pugh B 或 C)患儿,拉罗替尼的起始剂量应减少 50%; ^c: 影像学复查治疗后 1 年内每 8 周 1 次,第 2 年内每 12 周 1 次,2 年后每 6 个月 1 次; ^d: 共识专家组根据临床研究数据和临床用药经验提出的初步建议,具体最佳停药节点仍需更多数据的进一步支持

图 2 拉罗替尼的用药决策和方案流程

根据患者的不同疾病诊断和肿瘤累及部位,应定期使用合适的影像学检查方法以评价控制肿瘤的疗效。

4.4 联合其他治疗手段和停药指征

根据患儿具体情况,可联合手术、放疗、介入等综合治疗方式,以达到最佳治疗效果。由于部分肉瘤患儿在接受拉罗替尼治疗后可获得根治性手术切除的机会,同时保留满意的术后肢体功能,建议定期观察患儿的治疗反应,对有手术机会的患儿及时安排手术,以免延误手术时机^[18]。对于放疗有效的某些疾病,如儿童中枢神经系统肿瘤,同样建议讨论是否可进行放疗^[10]。拉罗替尼单药治疗是否能达到完全缓解,仍需更多研究证据支持。

目前,尚缺乏大样本循证医学证据来支持本共识提出明确的拉罗替尼停药指征。SCOUT 研究中有 45 例儿童肉瘤患者(IFS 29 例, STS 16 例)在拉罗替尼治疗后无疾病进展情况下停药超过 28 天,随访分析显示^[32], IFS 和 STS 患儿停药的中位时间分别为 11.1 个月和 8.6 个月, 69%(31/45)患儿在停药后疾病维持稳定, 14 例(31%)在停药后发生了疾病进展,其中 11 例重新使用拉罗替尼后均达到客观缓解。由此提示在拉罗替尼用药缓解后复发的病例,再次使用拉罗替尼仍然有效。其中 19 例患儿在停用拉罗替尼后接受了手术治疗,术后病理学评估显示 9 例获得 pCR,取得 R0、R1 和 R2 切除的患儿分别为 2 例、7 例和 1 例;在术后未用药治疗,中位随访 18.7 个月的数据显示,3 例发生进展, pCR、R1 和 R0 切除各 1 例。

美国儿童肿瘤协作组正在开展的 II 期临床试验(COG ADVL 1823)^[33] 方案设计规定拉罗替尼治疗后获 CR 的患儿,再持续用药 6 个月以上可停药观察;拉罗替尼治疗后获 PR/SD 且可手术切除的患者,在达到 R0 或 R1 切除后可停药观察。该研究纳入的 18 例 IFS 患儿数据显示,拉罗替尼治疗 6 个月内 ORR 为 94%。3 例治疗 6~9 个月后达到 CR,共治疗 12~14 个月,停药后随访 10~12 个月时仍维持 CR 状态;4 例治疗 6~24 个月达到 CR,共治疗 12~26 个周期,停药后随访 3~4 个月出现进展。8 例拉罗替尼治疗后接受手术切除,术后观察而未用药治疗,截至报告时的随访数据未发现进展。

未来仍需更多研究探讨拉罗替尼在儿童肿瘤患者中的停药时机和最佳治疗持续时间。

5 安全性管理建议

5.1 拉罗替尼的安全性概述

临床研究和真实世界个案报道的结果显示,拉罗替尼在儿童肿瘤患者中的安全性良好,大部分不良反应为 1 级或 2 级,在未行剂量调整或停药的情况下可自行恢复^[34]。一般不良反应发生时间在开始用药后 3

个月内,未观察到明显远期用药不良反应。其他特定不良反应主要为神经系统不良反应(表现为头晕、异常感觉和步态障碍)和转氨酶升高。一项包括 94 例儿童肿瘤患者的延长随访研究发现,拉罗替尼的安全性数据(表 3)^[35] 显示最常见的药物不良反应包括发热、呕吐、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高、咳嗽、腹泻和丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)升高等;发生率超过 5% 的 3 级以上不良反应包括中性粒细胞降低(17.0%)、贫血(6.4%)和体质量增加(6.4%);仅 4 例(4.0%)因为治疗相关不良事件(treatment-related adverse event, TRAE)停药。

表3 拉罗替尼在儿童肿瘤患者中的安全性数据^[35] %

不良反应	所有级别TEAE	所有级别TRAE
发热	55.3	1.1
呕吐	54.3	12.8
AST升高	38.3	33.0
咳嗽	38.3	2.1
腹泻	36.2	9.6
ALT升高	35.1	29.8
贫血	33.0	12.8
上呼吸道感染	30.9	0
便秘	28.7	9.6
中性粒细胞降低	26.6	18.1
恶心	23.4	11.7
鼻咽炎	21.3	0
鼻塞	20.2	0
头痛	19.1	5.3
肢端疼痛	18.1	1.1
皮疹	18.1	5.3
泌尿道感染	18.1	1.1
碱性磷酸酶升高	17.0	11.7
疲劳	17.0	8.5
体质量增加	17.0	5.3
肌酐升高	16.0	5.3
皮肤干燥	16.0	3.2
白细胞计数降低	16.0	12.8

TEAE: 治疗中出现的不良事件

此外还需注意拉罗替尼对骨骼发育是否有潜在影响。在该项 94 例儿童肿瘤患者的延长研究中,有 10 例骨折不良事件,均判断与拉罗替尼用药不相关^[35]。虽然目前鲜见拉罗替尼影响骨骼发育的数据,考虑到同类药物有影响骨骼发育的风险,拉罗替尼是否存在类似风险,在治疗过程中需持续关注。

5.2 不良反应监测及处理

对拉罗替尼用药期间出现的任何不良事件均需

进行监测、记录和随访,直至末次用药后 7 天^[34],拉罗替尼的一般不良反应的监测及处理原则见表 4。

表 4 拉罗替尼的一般不良反应处理原则

项目	1~2级不良反应	3~4级不良反应
处理原则	继续治疗,必要时降低使用剂量 ^a 每1~2周监测肝功能指标,有明显症状时随时进行评估	暂停用药。4周内不良反应缓解或改善至基线或1级水平,则调整至下一剂量阶梯恢复用药 ^a ;4周内未缓解,则永久停药。
剂量调整方案	体表面积 $\geq 1.0 \text{ m}^2$: 第1次: 75 mg (3.75 mL) ^b , 每天2次 第2次: 50 mg (2.5 mL) ^b , 每天2次 第3次: 100 mg (5 mL) ^b , 每天1次 体表面积 $< 1.0 \text{ m}^2$: 第1次: 75 mg/m ² , 每天2次 第2次: 50 mg/m ² , 每天2次 第3次: 25 mg/m ² , 每天2次 3次剂量调整后无法耐受本品的患者应永久停用本品	密切检测肝功能指标,有明显症状时随时进行评估

^a: 见“剂量调整方案”; ^b: 硫酸拉罗替尼口服溶液按 20 mg/mL 计算

5.3 饮食与联合用药注意事项

拉罗替尼的药物吸收不受饮食影响,空腹或餐后用药均可。因其主要被 CYP3A4 代谢,与其他经肝酶代谢的药物类似,不能与葡萄柚或葡萄柚汁同服,以避免增加拉罗替尼的血药浓度。应避免与强或中效 CYP3A4/P-gp 诱导剂(如利福平、利福布汀、地塞米松、卡马西平等)联合用药,以防降低药物暴露量。如需与强 CYP3A4 抑制剂(如酮康唑、伏立康唑、伊曲康唑、红霉素、泰利霉素和克拉霉素等)联合使用,拉罗替尼的剂量应降低 50%;在强 CYP3A4 抑制剂停用 3~5 个消除半衰期后,拉罗替尼可恢复原剂量^[30-31]。

6 结语

国外多项临床应用及关键性研究表明,拉罗替尼在 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤儿童患者中的疗效和安全性均表现良好,已被多项指南/共识推荐作为 *NTRK* 基因融合阳性 IFS、*NTRK* 重排的梭形细胞肿瘤、原发性中枢神经系统肿瘤、甲状腺癌儿童患者的优选方案。本共识结合国内外临床研究及真实世界的用药经验,对于如何规范、安全、有效地应用拉罗替尼提出建议,供临床医师参考。随着将来用药经验的不断积累,本专业委员会也将对本共识进行及时更新和补充,从而为儿童肿瘤患者用药提供最佳指导。

本文无影响其科学性与可信度的经济利益冲突

共识编写专家委员会

专家组组长:

王焕民 国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院
赵强 天津医科大学肿瘤医院
张翼鹭 中山大学肿瘤防治中心

专家组成员(按姓氏笔画排列):

王珊 重庆医科大学附属儿童医院
成海燕 国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院
齐丽莎 天津医科大学肿瘤医院
闫杰 天津医科大学肿瘤医院
吴晔明 杭州市儿童医院
何乐健 国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院
张玉 中山大学肿瘤防治中心
张伟令 首都医科大学附属北京同仁医院
袁晓军 上海交通大学医学院附属新华医院
高怡瑾 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
高举 四川大学华西第二医院
曹文枫 天津医科大学肿瘤医院
董岿然 复旦大学附属儿科医院
路素英 中山大学肿瘤防治中心

执笔人(按姓氏笔画排列):

成海燕 国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院
齐丽莎 天津医科大学肿瘤医院
路素英 中山大学肿瘤防治中心

参考文献

- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, et al. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of *NTRK* gene fusions in cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl_8):viii5-viii15.
- Yang JCH, Brose MS, Castro G, et al. Rationale and design of ON-TRK: a novel prospective non-interventional study in patients with TRK fusion cancer treated with larotrectinib[J]. BMC Cancer, 2022,

- 22(1):625.
- [3] Rosen EY, Goldman DA, Hechtman JF, et al. TRK fusions are enriched in cancers with uncommon histologies and the absence of canonical driver mutations[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(7):1624-1632.
- [4] Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population[J]. NPJ Precis Oncol, 2021, 5(1):69.
- [5] Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions[J]. Mod Pathol, 2019, 32(1):147-153.
- [6] Paulson VA, Rudzinski ER, Hawkins DS. Thyroid cancer in the pediatric population[J]. Genes, 2019, 10(9):723.
- [7] Zhao XN, Kotch C, Fox E, et al. NTRK fusions identified in pediatric tumors: the frequency, fusion partners, and clinical outcome[J]. JCO Precis Oncol, 2021, 1:PO.20.00250.
- [8] So YK, Chow C, To KF, et al. Myxoid spindle cell sarcoma with *LMNA-NTRK* fusion: expanding the morphologic spectrum of *NTRK*-rearranged tumors[J]. Int J Surg Pathol, 2020, 28(5):574-578.
- [9] Joshi SK, Davare MA, Druker BJ, et al. Revisiting NTRKs as an emerging oncogene in hematological malignancies[J]. Leukemia, 2019, 33(11):2563-2574.
- [10] Gajjar A, Mahajan A, Abdelbaki M, et al. Pediatric central nervous system cancers, version 2.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(12):1339-1362.
- [11] Perreault S, Chami R, Deyell RJ, et al. Canadian consensus for biomarker testing and treatment of TRK fusion cancer in pediatric patients[J]. Curr Oncol, 2021, 28(1):346-366.
- [12] Garrido P, Hladun R, de Álava E, et al. Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(8):1529-1541.
- [13] Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehagen B, et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the world sarcoma network[J]. Ann Oncol, 2020, 31(11):1506-1517.
- [14] Shulman DS, DuBois SG. The evolving diagnostic and treatment landscape of NTRK-fusion-driven pediatric cancers[J]. Paediatr Drugs, 2020, 22(2):189-197.
- [15] Mascarenhas L, van Tilburg CM, Doz F, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive cancer: an expanded dataset[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16_Suppl):10030.
- [16] Orbach D, Lemelle L, Carton M, et al. 44O Comparison of clinical outcomes of patients with infantile fibrosarcoma (IFS) treated with larotrectinib in the SCOUT study versus historical cohort: the EPI-VITRAKVI study[J]. ESMO Open, 2023, 8(1):101081.
- [17] Waguespack S, Drilon A, Farago AF, et al. Treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer with larotrectinib[J]. Eur Thyroid J, 2019, 8(suppl 1):1-127.
- [18] DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas[J]. Cancer, 2018, 124(21):4241-4247.
- [19] Georger B, Van Tilburg C, Dubois S, et al. Larotrectinib efficacy and safety in pediatric patients with trk fusion cancer[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(S4):S65-S66.
- [20] Perreault S, Drilon A, Lassen UN, et al. Ctni-62. long-term efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase (trk) fusion primary central nervous system (cns) tumors[J]. Neuro Oncol, 2022, 24(Supplement_7):vii87.
- [21] EMEA. VITRAKVI, summary of product characteristics[EB/OL]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_en.pdf. accessed[30 Aug 2022].
- [22] Meric-Bernstam F, Shukla N, Peled N, et al. Abstract P6-20-02: activity of larotrectinib, a highly selective inhibitor of tropomyosin receptor kinase, in TRK fusion breast cancers[J]. Cancer Res, 2019, 79(4_Supplement):6-20.
- [23] Halalshah H, McCarville MB, Neel M, et al. Dramatic bone remodeling following larotrectinib administration for bone metastasis in a patient with TRK fusion congenital mesoblastic nephroma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65(10):e27271.
- [24] Mangum R, Reuther J, Bertrand KC, et al. Durable response to larotrectinib in a child with histologic diagnosis of recurrent disseminated ependymoma discovered to harbor an *NTRK2* fusion: the impact of integrated genomic profiling[J]. JCO Precis Oncol, 2021, 5:PO.20.00375.
- [25] Cabanillas ME, Drilon A, Farago AF, et al. 1916P Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31:S1086.
- [26] Schewe DM, Lenk L, Vogiatzi F, et al. Larotrectinib in TRK fusion-positive pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Adv, 2019, 3(22):3499-3502.
- [27] Bielack S, Georger B, DuBois, et al. Larotrectinib as neoadjuvant therapy in the treatment of pediatric Tropomyosin Receptor Kinase fusion sarcomas, EMSOS, 2019, abstract 2351[EB/OL]. Available from: https://www.emsos.org/wp-content/uploads/20-21/03/EMSOS19._Abstract_Book.pdf. accessed[30 Aug 2022].
- [28] Percy C, Schubert T, Galant C, et al. Larotrectinib in a NTRK-rearranged soft tissue sarcoma in the neoadjuvant setting: a case report[J]. Clin Case Rep, 2021, 9(3):1694-1698.
- [29] Cocco E, Schram AM, Kulick A, et al. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation[J]. Nat Med, 2019, 25(9):1422-1427.
- [30] 硫酸拉罗替尼胶囊说明书. 核准日期: 2022年4月8日 [EB/OL]. Available from: <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=35aef3912f63d638b1b48453dc94d2cf>. accessed[30 Aug 2022].
- [31] 硫酸拉罗替尼口服溶液说明书. 核准日期: 2022年6月23日 [EB/OL]. Available from: <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=66e1864929359ab6f49747ad48ab2dfc>. accessed[30 Aug 2022].
- [32] Laetsch TW, DuBois SG, Federman NC, et al. Discontinuation of larotrectinib prior to disease progression in pediatric sarcoma: Updated analysis from SCOUT trial. Presentation at CTOS, 2022, paper 25[EB/OL]. Available from: <https://www.eventscribe.net/2022/CTOS/fsPopup.asp?Mode=presInfo&PresentationID=1137070>. accessed[30 Aug 2022].
- [33] Laetsch TW, Ludwig K, Hall D, et al. Phase 2 study of larotrectinib

- in children with newly diagnosed infantile fibrosarcoma (IFS): children's oncology group (COG) ADVL1823 cohort A[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_Suppl):10008.
- [34] Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4):531-540.
- [35] Federman N, Tilburg CV, Dierselhuis M, et al. Long-term follow-up of the efficacy and safety of larotrectinib in paediatric. *SIOP 2023*, P294/#339[EB/OL]. Available from: https://cslide.ctimeetingtech.com/global_storage/media/content/siop23/SIOP_2023_Poster_Viewing_Abstracts.pdf. accessed[30 Aug 2022].

(2023-07-24 收稿)

(编辑:邢颖 校对:张佺)