

· 专家笔谈 ·

迎接以 TRK 抑制剂为代表的儿童
泛肿瘤靶向药物时代的到来

全文二维码

吴晔明

杭州市儿童医院小儿外科, 杭州 310005

Email:wuymsh@163.com

【摘要】 随着精准医学的发展,针对儿童晚期恶性实体瘤的免疫治疗和分子靶向药物治疗已开始应用于临床。以原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin-receptor kinase, TRK)抑制剂拉罗替尼和恩曲替尼为代表的靶向治疗药物对各类神经生长因子受体酪氨酸激酶(neurotrophin tyrosine receptor kinase, NTRK)基因融合阳性表达的儿童晚期恶性实体瘤具有较高的有效性和安全性,标志着“儿童泛肿瘤靶向药物时代”的到来。本文旨在介绍此类药物的作用机制及其临床应用研究进展。

【关键词】 受体酪氨酸激酶样孤儿受体; 肿瘤; 分子靶向治疗; 外科手术; 儿童

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303020-002

Arrival of the era of pan-tumor targeted drugs for children represented by TRK inhibitors

Wu Yeming

Department of Pediatric Surgery, Hangzhou Children's Hospital, Hangzhou 310005, China

Email:wuymsh@163.com

【Abstract】 With a rapid development of precision medicine, immunotherapy and molecular targeted drug dosing for advanced malignant solid tumors have been applied in children. Among them, the effectiveness and safety of TRK inhibitors larotrectinib and entrectinib in children with advanced malignant solid tumors with positive expressions of various NTRK fusion genes marks the arrival of the era of pan-tumor targeted drugs for children. This review focused upon the mechanisms and clinical research advances of these drugs.

【Key words】 Receptor Tyrosine Kinase-like Orphan Receptors; Neoplasms; Molecular Targeted Therapy; Surgical Procedures, Operative; Child

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303020-002

近年来,随着包含基因组学、蛋白质组学、生物信息技术和分子流行病学大数据的精准医学飞速发展,影响肿瘤发生、发展和预后的儿童肿瘤分子生物学特性被不断发现,许多传统的儿童肿瘤诊疗手段也深受其影响而不断被更新。随着基因检测技术的发展和普及,依靠基因检测结果预测、诊断儿童肿瘤,并选择个体化治疗方案和评估儿童肿瘤预后也逐步进入临床一线。

以精准医学为标志的肿瘤诊疗进入了一个新的历史阶段,旨在借助精准医学相关技术获得精准诊疗,以最小的毒副作用达到最佳的疗效。本文针对神经生长因子受体酪氨酸激酶(neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK)基因融合靶点及其靶向药物的临床研究进展进行论述。

一、儿童肿瘤精准靶向治疗的困境

肿瘤学是受精准医学发展影响最大的领域之一,近年来大量与肿瘤发生、发展相关的基因被发现,相关靶向药物被研发并迅速进入临床,使许多晚期肿瘤患者的生存率和生活质量得到显著提高。但相比于成人肿瘤,儿童恶性实体肿瘤靶向药物的研究进展显著滞后。2019—2022 年我国获批注册上市的众多抗肿瘤靶向药物中,涉及儿童恶性实体肿瘤的仅有 2 种。因此,在精准医学飞速发展的今天,儿童恶性实体肿瘤治疗面临一个非常尴尬的处境,临床可供选择的儿童恶性实体肿瘤靶向药物严重缺乏。已知儿童肿瘤与成人肿瘤具有不同的分子生物学特征,儿童肿瘤多数为胚胎性肿瘤,来自于发育未成熟的组织细胞。最近的研究对许多常

见儿童恶性肿瘤的基因组特征进行了描述,发现儿童恶性肿瘤具有某些成人肿瘤中罕见的基因改变,而许多基因改变尚无有效的分子靶向药物^[1-2]。另外,也发现某些儿童恶性肿瘤虽与成人肿瘤具有相同的基因组改变和基因突变特征,并已有相关的分子靶向治疗药物存在。但仅 5%~10% 的儿童恶性肿瘤经过药物临床试验证实其基因组改变是否对已有靶向药物具有良好的应答反应^[3-4]。由于儿童肿瘤自身生物学特点及其肿瘤的异质性,即使与成人的某些肿瘤具有相同的基因靶点改变,但其对相应药物仍可出现不同的应答反应。目前我国儿童肿瘤临床用药大多依据成人获得的临床试验结果推算而来,或参照国外相关研究获得的临床经验,科学性不强。因此,积极开展针对儿童抗肿瘤药物的临床试验,以取得我国儿童肿瘤对相应靶向药物应答反应的真实数据显得尤为迫切。

二、备受关注的泛肿瘤驱动基因——*NTRK* 基因融合

在目前众多靶向药物的有效靶点中,一些基因靶点也在某些儿童恶性肿瘤中被检出,并被证实与肿瘤的发生、发展相关。其中原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin receptor kinase, TRK)抑制剂拉罗替尼和恩曲替尼因对 *NTRK* 基因融合阳性表达的成人和儿童晚期肿瘤有较好的临床有效性和安全性而受到热捧,并被认为是某些肿瘤的驱动基因,*NTRK* 融合基因也因此成为“明星”基因。TRK 家族的 TRK A、TRK B、TRK C 分别由 *NTRK 1*、*NTRK 2*、*NTRK 3* 编码,并参与神经系统的生长发育。TRK 蛋白与细胞增殖、分化、代谢和凋亡等密切相关。TRK 受体的改变由 *NTRK* 基因融合介导,可导致肿瘤细胞的失控生长^[5]。由于 *NTRK* 基因融合因在四十多种不同瘤种中被检出而被称为“泛肿瘤基因”。在成人和儿童的常见肿瘤中,*NTRK* 基因融合的发生率较低,因此被列入“罕见基因”,但在某些少见瘤种中却呈现较高的阳性率。1982 年,Pulciani 等^[6]在结肠癌中首次发现了 *NTRK-TPM3* 基因融合,Martin-Zanca 等^[7]于 1986 年证实了这一发现。2013 年,Vaishnavi 等^[8]首先在成人非小细胞肺癌中发现了 *NTRK1* 基因重排。2020 年,Forsythe 等^[9]系统分析了 1987—2020 年间发表的 *NTRK* 基因融合检出率相关文献,发现在一些少见的肿瘤(如成人的分泌型乳腺癌、分泌型唾液腺癌以及儿童的先天性中胚层肾瘤、婴儿型纤维肉瘤、乳头状甲状腺癌)中,*NTRK* 基因融合的检测率为 12%~92.8% 不等;而儿童相对较

为常见的软组织肉瘤中,*NTRK* 基因融合的检测率仅 1.27%^[10]。在多数常见的儿童恶性实体肿瘤中,*NTRK* 基因融合的检测率更低,在成人和儿童肿瘤中的总发生率不足 0.5%。

我国尚无确切的不同种类肿瘤 *NTRK* 基因融合检出率的报告,基于此,2021 年 6 月在上海建立了中国首个泛肿瘤罕见靶点诊疗联盟,希望收集中国罕见肿瘤靶点信息,为医患双方搭建泛肿瘤罕见靶点平台并提供服务。中国专家组于 2022 年 8 月在国际上发表了《中国实体瘤 *NTRK* 基因融合临床诊疗专家共识》,该共识强力推荐对所有晚期儿童实体瘤患者行 *NTRK* 基因融合检测,并根据不同种类肿瘤的特性采取不同的检测策略;对于晚期儿童肿瘤患者,推荐于标准治疗前或治疗期间行 *NTRK* 基因融合检测;对于 *NTRK* 基因融合发生率高的局部晚期肿瘤患者,应在行新辅助治疗前予 *NTRK* 基因融合检测^[11]。尽管 *NTRK* 基因融合在肿瘤患者中少见,但因其靶向药物进入临床,并极大地改善了存在 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤患者的治疗效果,因而使 TRK 抑制剂的研发成为一个活跃的领域^[12-13]。

三、走向临床的 TRK 抑制剂:拉罗替尼和恩曲替尼

拉罗替尼和恩曲替尼是第一代 TRK 抑制剂,具有抗 TRK A、TRK B 和 TRK C 的活性。通过抑制 TRK 受体活性降低 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤细胞的增殖率和存活率,从而发挥抗肿瘤作用。恩曲替尼对 c-ros 原癌基因(ROS proto-oncogene 1)和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)也具有活性,以上两种药物已被批准用于具有 *NTRK* 基因融合阳性的成人和儿童实体瘤患者(包括晚期患者、无其他有效疗法的复发患者)。2018 年,Drilon 等^[14]报告了三项评估局部晚期或转移性 *NTRK* 基因融合阳性的实体瘤患者对拉罗替尼应答反应临床试验的联合结果(包括以儿童为研究对象的临床试验),该结果促进了美国食品药品监督管理局加速批准该药上市^[15]。2019 年,Doebele 等^[16]也发表了三项 *NTRK* 基因融合阳性的局部晚期和转移性癌症患者对恩曲替尼治疗效果相关临床试验的联合结果(包括以儿童为研究对象的临床试验),也促成了美国 FDA 加速批准恩曲替尼上市^[17]。中国国家药品监督管理局也分别于 2022 年 4 月和 2022 年 7 月将拉罗替尼、恩曲替尼列入优先审评并获批上市。Drilon 等^[14]在一项以儿童为研究对象的临床研究发现,拉罗替尼对涉及 17 种不同类型 TRK

融合蛋白阳性的肿瘤均有效,总有效率为 75%,未见任何与药物相关的严重不良反应,对于任何年龄或瘤种的患儿,拉罗替尼对 TRK 融合阳性的肿瘤均具有显著持久的抗肿瘤活性,由于其不限肿瘤种类的特性而被称为“泛肿瘤靶向药”。Laetsch 等^[18]报道了一项应用拉罗替尼治疗 *NTRK* 基因融合阳性儿童晚期实体瘤的临床多中心一期研究结果,发现在 *NTRK* 基因融合阳性的肿瘤患儿中,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 93%,而无 *NTRK* 基因融合阳性表达的肿瘤患儿 ORR 为 0%,提示在 *NTRK* 基因融合阳性的儿童肿瘤患者中,拉罗替尼显示出显著的抗肿瘤活性。Doebele 等^[16]也报告了恩曲替尼在 *NTRK* 基因融合阳性的局部晚期或转移性恶性肿瘤患者(包括儿童患者)中的治疗效果,客观有效率为 57%,完全缓解率为 7%。

近年来,已有较多关于拉罗替尼和恩曲替尼在各类 *NTRK* 基因融合阳性肿瘤中的疗效报告,其安全性和有效性获得高度认可。笔者有幸参与一项评估恩曲替尼对 *NTRK* 基因融合阳性的儿童晚期实体瘤疗效的国际多中心临床研究,本中心所有入组肿瘤病例用药数日后对药物应答反应均强烈,瘤体均明显缩小,用药 2 个月后的首次评估结果均呈部分缓解(partial response, PR)或完全缓解(complete response, CR),并在用药期间保持 PR 和 CR 状态。目前用药时间最长者已有 2 年,且用药方便,仅需每日口服一次,暂未出现因药物本身导致的严重不良事件。虽然拉罗替尼和恩曲替尼已分别在我国获批上市,但尚缺乏在儿童患者中的临床用药经验,亟待用药规范或指南的制定。由于 *NTRK* 基因融合的低检出率和基因检测的高费用,因此开展合理有效的筛查和检测,以提高靶点检出率,使更多患儿从中获益,值得临床和研究者关注。

四、展望

目前,虽然拉罗替尼和恩曲替尼仅常规作为单剂药物用于 *NTRK* 基因融合阳性的晚期肿瘤,但已有将拉罗替尼作为联合用药的治疗报告,并有将拉罗替尼作为恶性肿瘤一线治疗药物和新辅助治疗用药的建议^[19-21]。提示随着抗肿瘤靶向药物临床应用的深入,可能传统的肿瘤治疗理念将会出现重大改变。由于拉罗替尼和恩曲替尼两药进入临床应用时间尚短,是否会像其他靶向药物一样在治疗过程中出现耐药尚不清楚。但新一代的 TRK 抑制剂已在研发之中,如赛利替尼(selitrectinib)和瑞波替尼(repotrectinib)已进入临床试验阶段^[22-23]。以

拉罗替尼和恩曲替尼为代表的 TRK 抑制剂在临床应用的成功,标志着“泛肿瘤靶向药物”已逐步进入临床,也为有效提升儿童晚期恶性实体肿瘤的生存率带来了希望。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers[J]. Nature, 2018, 555(7696): 321-327. DOI: 10. 1038/nature25480.
- [2] Ma XT, Liu Y, Liu YL, et al. Pan-cancer genome and transcriptome analyses of 1,699 paediatric leukaemias and solid tumours[J]. Nature, 2018, 555(7696): 371-376. DOI: 10. 1038/nature25795.
- [3] Harris MH, DuBois SG, Glade Bender JL, et al. Multicenter feasibility study of tumor molecular profiling to inform therapeutic decisions in advanced pediatric solid tumors: the individualized cancer therapy (iCat) study[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(5): 608-615. DOI: 10. 1001/jamaoncol. 2015. 5689.
- [4] Allen CE, Laetsch TW, Mody R, et al. Target and agent prioritization for the children's oncology group-national cancer institute pediatric MATCH trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(5): djw274. DOI: 10. 1093/jnci/djw274.
- [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. DOI: 10. 1038/s41379-018-0118-3.
- [6] Pulciani S, Santos E, Lauver AV, et al. Oncogenes in solid human tumours[J]. Nature, 1982, 300(5892): 539-542. DOI: 10. 1038/300539a0.
- [7] Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences[J]. Nature, 1986, 319(6056): 743-748. DOI: 10. 1038/319743a0.
- [8] Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive *NTRK1* rearrangements in lung cancer[J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1469-1472. DOI: 10. 1038/nm. 3352.
- [9] Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920975613. DOI: 10. 1177/1758835920975613.
- [10] 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. DOI: 10. 1038/s41698-021-00206-y.
- [11] Xu CW, Si L, Wang WX, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of *NTRK* gene fusion solid tumors in China[J]. Thorac Cancer, 2022, 13(21): 3084-3097. DOI: 10. 1111/1759-7714. 14644.
- [12] Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types[J]. ESMO Open, 2016, 1(2): e000023. DOI: 10. 1136/esmoopen-2015-000023.
- [13] Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, et al. Detection of tumor *NTRK* gene fusions to identify patients who may benefit from tyrosine kinase (TRK) inhibitor therapy[J]. J Mol Diagn, 2019, 21(4): 553-571. DOI: 10. 1016/j. jmol. 2019. 03. 008.

- [14] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. N Engl J Med, 2018, 378 (8) : 731 - 739. DOI: 10. 1056/NEJMo a1714448.
- [15] FDA. FDA approves larotrectinib for solid tumors with NTRK gene fusions[EB/OL]. (2018-12-14) [2022-09-28]. <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-nt rk-gene-fusions>.
- [16] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. Lancet Oncol, 2020, 21 (2) : 271 - 282. DOI: 10. 1016/S1470-2045(19)30691-6.
- [17] FDA. FDA approves entrectinib for NTRK solid tumors and ROS-1 NSCLC[EB/OL]. (2019-08-16) [2022-09-28]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-nt rk-solid-tumors-and-ros-1-nsclc>.
- [18] Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study[J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (5) : 705 - 714. DOI: 10. 1016/S1470-2045 (18)30119-0.
- [19] Munkhdelger J, Shimooka T, Koyama Y, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of a case with molecular analysis[J]. Int J Surg Pathol, 2021, 29 (7) : 770 - 774. DOI: 10. 1177/1066896921997132.
- [20] Carter-Febres M, Schneller N, Fair D, et al. Adjuvant maintenance larotrectinib therapy in 2 children with NTRK fusion-positive high-grade cancers[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43 (7) : e987 - e990. DOI: 10. 1097/MPH. 0000000000001983.
- [21] Awada A, Berghmans T, Clement PM, et al. Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with larotrectinib [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 169: 103564. DOI: 10. 1016/j. critrevonc. 2021. 103564.
- [22] Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors [J]. Cancer Discov, 2017, 7 (9) : 963 - 972. DOI: 10. 1158/2159-8290. CD-17-0507.
- [23] Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations [J]. Cancer Discov, 2018, 8 (10) : 1227 - 1236. DOI: 10. 1158/2159-8290. CD-18-0484.

(收稿日期: 2023-03-06)

本文引用格式: 吴晔明. 迎接以 TRK 抑制剂为代表的儿童泛肿瘤靶向药物时代的到来[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22 (7) : 607 - 610. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202303020-002.

Citing this article as: Wu YM. Arrival of the era of pan-tumor targeted drugs for children represented by TRK inhibitors [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22 (7) : 607 - 610. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202303020-002.

· 书 讯 ·

《小儿外科达芬奇机器人手术图谱》近日出版

《小儿外科达芬奇机器人手术图谱》由福建省立医院徐迪教授联合中国人民解放军总医院第七医学中心周辉霞教授,以及浙江大学医学院附属儿童医院高志刚教授主编,由广州妇女儿童医疗中心夏慧敏教授以及华中科技大学同济医学院附属协和医院汤绍涛教授担任主审。该书是国内首部儿童达芬奇机器人手术图谱,对指导儿童达芬奇机器人手术的开展具有很强的指导意义和实用价值。

全书共有总论、泌尿外科、普外科、肿瘤外科、胸外科及机器人“单孔+1”技术六个章节,全面系统地对达芬奇机器人在小儿外科各亚专科中的应用进行了详细阐述。总论概述了机器人在小儿外科的应用,并对机器人设备的管理和手术室设置进行了详细介绍,并由麻醉医师对小儿机器人手术的麻醉技术要点进行了归纳。在各亚专科中,选取各亚专科达芬奇机器人经典手术进行系统论述。

全书通过形象的图画及术中图像对各手术围手术期全面处置进行了详细讲解,对各种术式的体位、手术布孔方式、机器人机位摆放、手术步骤及术中注意要点进行了重点介绍,每个手术均在文中附上视频链接,方便读者观摩,实用性和操作性强。