

· 病例报告 ·

拉罗替尼治疗 TPM3-NTRK1 融合阳性放射性碘难治性
甲状腺癌 1 例

颜上程¹ 李莎² 曹桢¹ 刘子文¹ 陈永辉³

¹中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院基本外科,北京 100730;²郑州大学附属郑州中心医院核医学科,郑州 450007;³中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

通信作者:陈永辉, Email: chenfirst@sina.com;刘子文, Email: liuziwen@pumch.cn

基金项目:国家自然科学基金(82172727);科研先锋-肿瘤精准诊疗新策略项目(002)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250214-00038

Larotrectinib therapy for TPM3-NTRK1 fusion-positive radioactive iodine-refractory thyroid cancer: a case report

Yan Shangcheng¹, Li Sha², Cao Zhen¹, Liu Ziwen¹, Chen Yonghui³

¹Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; ²Department of Nuclear Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China; ³Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding authors: Chen Yonghui, Email: chenfirst@sina.com; Liu Ziwen, Email: liuziwen@pumch.cn

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82172727); Research Pioneer, New Strategies for Precise Cancer Diagnosis and Treatment Program (002)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250214-00038

患者女,22岁,因甲状腺癌术后5年疾病进展来本院就诊。2018年,患者偶然发现颈部肿块;患者既往体健,无放射暴露史或家族史。超声提示双侧甲状腺可疑恶性肿瘤、双侧颈部淋巴结转移可能;胸部CT显示双肺多发转移性结节,最大结节位于左下叶(图1)。临床诊断为双侧甲状腺肿瘤合并多发颈部淋巴结和肺部转移可能,术前分期为cT2N1bM1。患者于2018年6月行甲状腺全切除术及双侧颈部中央区 and 侧颈区淋巴结清扫术,术后病理提示:右叶甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC),经典和滤泡亚型,病灶最大径30mm,伴骨化,侵犯甲状腺包膜和周围组织;左叶PTC,经典型,2个病灶,最大径分别为5和12mm,侵犯甲状腺被

膜。颈部淋巴结中央区检出淋巴结9枚,均见癌转移;右侧侧颈区检出淋巴结18枚,其中3枚转移;左侧侧颈区检出淋巴结8枚,其中1枚转移。病理分期为pT2N1bM1,复发风险分层为高危。

2018年8月,患者接受5.55 GBq ¹³¹I 治疗后全身显像[whole-body scan, WBS;仪器:Discovery NM630 SPECT(GE公司,美国)],结果显示仅有少量残余甲状腺组织摄取¹³¹I,双肺无异常摄取(图2),随后行促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)抑制治疗(口服左甲状腺素钠片100 μg, 1次/d)。2019年1月,患者第2次5.55 GBq ¹³¹I 治疗后WBS显示残余甲状腺组织消失,肺部无异常¹³¹I摄取。2019年7月

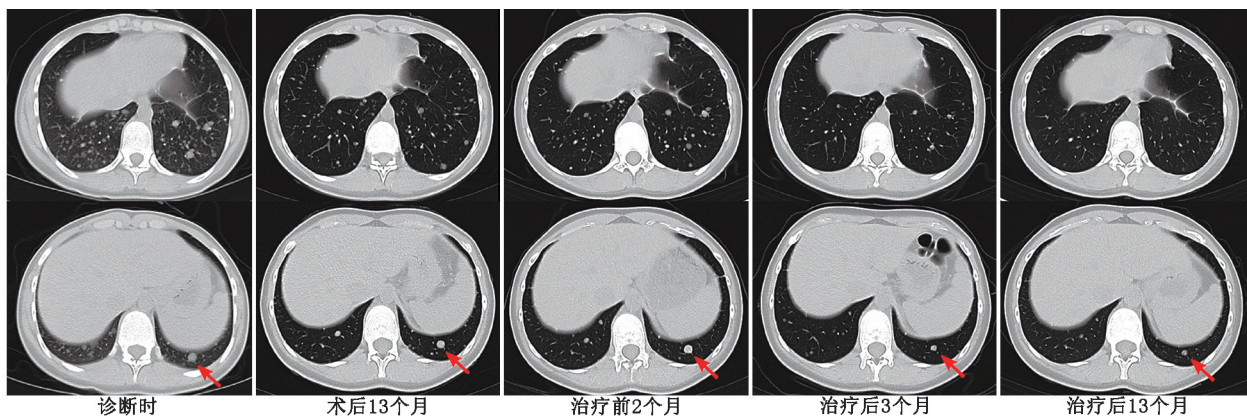


图1 原肌球蛋白3-神经营养酪氨酸受体激酶1(TPM3-NTRK1)融合阳性放射性碘难治性甲状腺癌患者(女,22岁)拉罗替尼治疗前后胸部CT图 可见肺多发转移灶在治疗后退缩明显(红箭头示左下肺转移性肺结节)

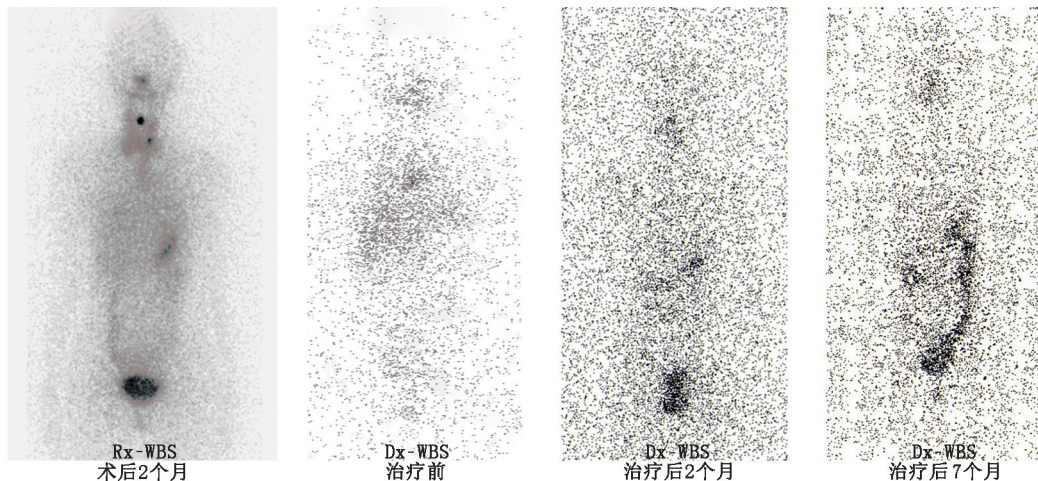


图2 原肌球蛋白3-神经营养酪氨酸受体激酶1(TPM3-NTRK1)融合阳性放射性碘难治性甲状腺癌患者(女,22岁)拉罗替尼治疗前后¹³¹I全身显像(WBS)图 可见¹³¹I摄取在治疗后并未恢复;Rx-WBS为治疗后WBS,Dx-WBS为诊断性WBS

CT提示肺转移性结节减少并缩小(图1)。随后4年中,患者每年随访颈部超声、CT和血液学检查,结果显示疾病稳定。

2023年6月,患者CT显示肺转移性结节增大(图1),甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)降至1.48[括号内为正常参考值范围,下同;1.40~78.00(瑞士Roche)] $\mu\text{g/L}$,而Tg抗体(Tg antibody, TgAb)增至1796[<115 (瑞士Roche)] kU/L ,颈部超声未见可疑淋巴结,提示疾病进展。2023年7月对患者双侧甲状腺术后石蜡标本行下一代测序[next-generation sequencing, NGS;使用NextSeq 550Dx平台(Illumina公司,美国)和OncoScreenPlus试剂盒(燃石医学,广州)],均检测到原肌球蛋白3(tropomyosin 3, TPM3)-神经营养酪氨酸受体激酶(neurotrophic receptor tyrosine kinase, NTRK)1外显子T1:N13融合突变。2023年8月,诊断性WBS未见¹³¹I摄取(图2),考虑存在进展性转移性放射性碘难治性(radioactive iodine-refractory, RAIR)分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)。患者于2023年8月行原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin receptor kinase, TRK)抑制剂治疗(口服拉罗替尼100 mg,2次/d)。治疗3个月后,肿瘤明显退缩,双肺大部分小病灶消失,最大病灶最大径从9.5 mm减至6.5 mm,最大横截面积减小46.5%(图1)。然而,治疗2个月后肺内¹³¹I摄取未恢复(图2)。治疗7个月后,TgAb由 >1000 kU/L降至745.3 kU/L[<4.5 kU/L(德国Siemens)],Tg仍 <0.05 [0.97~29.59(德国Siemens)] $\mu\text{g/L}$,但¹³¹I摄取仍未恢复(图2)。结合以上证据,疗效评价为部分缓解(partial response, PR)。末次随访(2024年9月,首次用药后13个月时),患者疗效评价为PR(图1)。

拉罗替尼治疗前,患者美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为0级,治疗开始后为1级。用药期间,患者自诉轻度疲劳和肌肉疼痛(均为1级)。治疗3个月后,患者出现中性粒细胞计数下降(中性粒细胞绝对计数 $1.64 \times 10^9/\text{L}$,1级),予利可君片治疗后好转。此外,观察到丙氨酸氨基转移酶轻度升高(最高120 U/L)、天冬氨酸氨基转移酶轻度升高(最高71 U/L)(均为1级),予葡萄糖醛酸内酯处理后好转。未观察到 ≥ 2 级的不良事件,治疗期间无停药或用药调整。

讨论 2022年,我国批准拉罗替尼和恩曲替尼用于治疗携带NTRK融合的局部晚期或转移性实体瘤。然而,TRK抑制剂治疗甲状腺癌的临床经验仍相对缺乏。本例肺转移RAIR PTC患者接受拉罗替尼治疗后,疗效出现迅速且持久,仅出现轻微不良反应,为国内TRK抑制剂的应用提供了临床参考。

目前,TRK抑制剂在甲状腺癌中的疗效和安全性数据仍较有限。本例患者在拉罗替尼治疗初期即达PR,随访13个月仍为PR,随着随访期延长,有机会出现完全缓解。与多激酶抑制剂相比,拉罗替尼的耐受性较好^[1]。然而,有文献报道拉罗替尼治疗后出现耐药,且二代TRK抑制剂赛利替尼(selitrectinib)仍无效^[2-3],本例患者亦需警惕此类可能。与国外大部分研究不同,本例患者此前没有接受仑伐替尼等其他系统性治疗。尽管多靶点激酶抑制剂是RAIR-DTC的一线治疗方案,但对于明确NTRK融合突变阳性的患者,直接选用TRK抑制剂可带来多重获益,包括减少毒性及不良反应、延缓或减少继发性耐药、为后续治疗保留更多选择空间等。

本例患者在拉罗替尼治疗期间出现疲劳、肌肉疼痛、中性粒细胞计数下降、氨基转移酶升高等,均为1级,与临床试验^[4]和药物监测分析^[5]中报道的情况相似。此外,本例进一步证实了拉罗替尼在青少年患者中的低毒性,既往亦有1例15岁患者的报告^[6]。

TRK抑制剂治疗的启动主要取决于是否检出NTRK融合^[7]。国内外对于基因检测的方法和时机选择仍存在争议,鉴于甲状腺癌中NTRK融合的罕见性,一般认为多基因面板的NGS是首选方法,然而其费用较高。Haddad等^[7]提出了一个NTRK融合检测的流程,并建议在诊断出晚期、无法切除或远处转移肿瘤时考虑应用,这种策略虽能尽早发现潜在靶点,但大部分患者对¹³¹I治疗有效,且在当前我国医疗环境下可能面临成本效益挑战。笔者认为,并非所有高危患者在初诊时均需进行单基因或多基因检测,而在RAIR-DTC发生明显进展时再进行多基因面板的NGS,既可以尽可能多地覆盖所有可靶向位点,又可避免不必要的支出。本例患者在疾病进展时通过520基因的NGS检出TPM3-NTRK1融合突变,随后接受高选择性靶向治疗并取得了显著获益。由于既

往研究多来自欧美国家,本病例为国内在平衡成本与效益基础上应用 TRK 抑制剂提供了参考。

尽管肺转移灶达 PR,本例患者在治疗后并未恢复¹³¹I 摄取,提示拉罗替尼的抗肿瘤作用与诱导¹³¹I 再摄取作用存在非同向性。TRK 抑制剂促进¹³¹I 再摄取在 NAVIGATE 试验(NCT02576431)中首次发现并在体外实验中得到证实^[8],表现为上调的钠碘同向转运体表达及¹²⁵I 摄取增加。然而,临床中研究该现象结果并不一致^[6,9-10]。在这些研究中,4/7 的患者成功恢复了¹³¹I 摄取,但其确切机制尚不明确,可能与肿瘤侵袭性不同^[9]、伴发端粒酶逆转录酶突变^[10]等因素有关;此外,成功诱导再摄取的患者发病年龄较小。本例患者在诊断时肺转移灶可摄取¹³¹I,属于继发性 RAIR,其再摄取失败可能与表观遗传学改变、肿瘤及其微环境的异质性有关。由于技术限制,本研究仅对原发灶进行基因检测,而肺转移灶可能在疾病进展中获得额外的基因组变异。未来需通过单细胞或空间组学分析验证上述假设,尤其需关注国内患者特有的分子特征;循环肿瘤 DNA 的动态监测亦可能为揭示 RAIR-DTC 转移灶的分子演变提供新思路。目前,RAIR-DTC 的再分化治疗尚处于探索阶段,未来应进一步探究 TRK 抑制剂再分化治疗的机制和可行性,目前已有 1 项关于拉罗替尼再分化治疗的非随机试验正在进行中(NCT05783323)。

综上所述,本文报道了 1 例 TPM3-NTRK 融合突变阳性的转移性 RAIR-DTC 患者成功接受拉罗替尼治疗的案例。新发现的基因组事件和抑制剂的应用推动了甲状腺癌靶向治疗的发展,为患者提供了安全有效的治疗选择。本例提示,应适时进行多基因 NGS 检测,一旦发现可靶向的基因突变,应及时考虑使用选择性抑制剂。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 颜上程:研究实施、数据采集与处理、论文撰写;李莎:研究实施、数据采集、论文撰写;曹桢:数据处理、图片准备;刘子文、陈永辉:研究指导、论文审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] 中国临床肿瘤学会核医学专家委员会,中国临床肿瘤学会甲状腺癌专家委员会,中华医学会核医学分会,等.放射性碘难治性分化型甲状腺癌诊治管理指南(2024 版)[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(6): 359-372. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034.
Nuclear Medicine Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology, Thyroid Cancer Expert Committee of Chinese Society of
- Clinical Oncology, Chinese Society of Nuclear Medicine, et al. Management guidelines for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (2024 edition)[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(6): 359-372. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240125-00034.
- [2] Cocco E, Lee JE, Kannan S, et al. TRK xDFG mutations trigger a sensitivity switch from type I to II kinase inhibitors[J]. Cancer Discov, 2021, 11(1): 126-141. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0571.
- [3] Koehler VF, Achterfeld J, Sandner N, et al. NTRK fusion events and targeted treatment of advanced radioiodine refractory thyroid cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(15): 14035-14043. DOI: 10.1007/s00432-023-05134-x.
- [4] Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma [J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186(6): 631-643. DOI: 10.1530/EJE-21-1259.
- [5] Cui Z, Zhai Z, Xie D, et al. From genomic spectrum of NTRK genes to adverse effects of its inhibitors, a comprehensive genome-based and real-world pharmacovigilance analysis [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1329409. DOI: 10.3389/fphar.2024.1329409.
- [6] Waguespack SG, Tewari SO, Busaidy NL, et al. Larotrectinib before initial radioactive iodine therapy in pediatric TRK fusion-positive papillary thyroid carcinoma: time to reconsider the treatment paradigm for distantly metastatic disease? [J]. JCO Precis Oncol, 2022, 6: e2100467. DOI: 10.1200/PO.21.00467.
- [7] Haddad R, Elisei R, Hoff AO, et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase fusion-positive thyroid carcinomas; a review [J]. JAMA Oncol, 2023, 9(8): 1132-1141. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.1379.
- [8] Lee YA, Lee H, Im SW, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake [J]. J Clin Invest, 2021, 131(18): e144847. DOI: 10.1172/JCI144847.
- [9] Groussin L, Theodon H, Bessièrè L, et al. Redifferentiating effect of larotrectinib in NTRK-rearranged advanced radioactive-iodine refractory thyroid cancer [J]. Thyroid, 2022, 32(5): 594-598. DOI: 10.1089/thy.2021.0524.
- [10] Syed AR, Gorana A, Nohr E, et al. Predictors of radioiodine (RAI)-avidity restoration for NTRK fusion-positive RAI-resistant metastatic thyroid cancers [J]. Eur Thyroid J, 2024, 13(3): e230227. DOI: 10.1530/ETJ-23-0227.

(收稿日期:2025-02-14)