doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2504143

病例报告

*RBPMS-NTRK3*融合基因阳性的腹膜后婴儿型纤维肉瘤1例

周心毅　姜健　王玲珍　郭峻宏

（青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科，山东青岛　266000）

［摘要］患儿，女，3月龄，因哭闹不止3 d入院。检查发现腹膜后巨大肿块，生长迅速，难以手术切除，肿块穿刺活检病理诊断为婴儿型纤维肉瘤。先给予长春新碱-放线菌素D-环磷酰胺方案化疗，效果不佳。婴儿型纤维肉瘤常见突变为*ETV6-NTRK3*基因融合，通过二代基因组测序技术检出该患儿为*RBPMS-NTRK3*基因融合，为国内首例该突变婴儿型纤维肉瘤患者，使用拉罗替尼治疗后，肿块明显缩小。

［中国当代儿科杂志，2025，27（12）：1544-1548］

［关键词］婴儿型纤维肉瘤；化疗；*NTRK*融合基因；拉罗替尼

A case report of retroperitoneal infantile fibrosarcoma with *RBPMS-NTRK3* fusion gene positivity

ZHOU Xin-Yi, JIANG Jian, WANG Ling-Zhen, GUO Jun-Hong. Department of Pediatric Hematology and Oncology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China (Email: zxy9949@163.com)

Abstract: A 3-month-old female infant was admitted for incessant crying for 3 days. Examination revealed a rapidly growing massive retroperitoneal mass that was difficult to resect. Needle biopsy confirmed infantile fibrosarcoma. Initial chemotherapy with the VAC regimen (vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide) was administered, but the response was poor. The common fusion in infantile fibrosarcoma is *ETV6-NTRK3*, and next-generation sequencing detected an *RBPMS-NTRK3* gene fusion in this patient. To our knowledge, this is the first reported case of infantile fibrosarcoma with *RBPMS-NTRK3* fusion in China. Treatment with larotrectinib resulted in marked tumor shrinkage.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(12): 1544-1548]

Key words: Infantile fibrosarcoma; Chemotherapy; *NTRK* fusion gene; Larotrectinib

患儿女，3月龄，因哭闹不止3 d就诊。腹部超声示腹腔内探及一包块图像，大小约11.6 cm×10.8 cm×7.2 cm，边界清，内部回声不均质，包块内部可见血流信号；电子计算机断层扫描（computed tomography, CT）示腹盆腔占位，考虑肿瘤性病变可能性大。患儿系第1胎第1产，39周剖宫产，出生体重3 650 g，出生时发现左足多趾，母孕期及家族史无特殊。体格检查：体重6.5 kg，一般发育情况好，腹部膨隆，对称，无腹壁静脉曲张，腹部柔软，未触及明显包块。肝、脾无增大。左足6趾。检验检查结果：血常规及肝肾功能均未见异常，甲胎蛋白84.4 ng/mL（参考值：0~7 ng/mL），糖类抗原199 56.10 U/mL，神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）30.10 ng/mL（参考值：0~17 ng/mL）。骨髓细胞学检查未见异常。腹部增强CT：腹膜后巨大软组织密度影，三维径线约12.2 cm×10.0 cm×7.5 cm，呈不均匀明显强化，包绕腹膜后腹主动脉（图1A）。胸部CT、颅脑磁共振成像和心脏超声均未见明显异常。肿块活检病理（腹腔肿物活检）示恶性肿瘤，符合肉瘤，不排除平滑肌肉瘤。免疫组化结果：Desmin（-），MyoD1（-），SMA（+），S100（-），Ki-67（40%），SOX10（-）。神经母细胞瘤相关抗原检测（流式细胞术）：未见具有明显

［收稿日期］2025-03-21；［接受日期］2025-10-15

［作者简介］周心毅，男，硕士研究生。Email：zxy9949@163.com。

异常免疫表型的神经母细胞瘤细胞（异常细胞数占比<10^{-5}）。病理切片送北京儿童医院病理科会诊，诊断考虑婴儿型纤维肉瘤（infantile fibrosarcoma, IFS），见瘤细胞呈椭圆及略短梭形，有少量粉染胞质，核椭圆或呈短梭形，染色质细腻，可见核分裂相，基质水肿，并富于血管。免疫组化：Desmin（−），Ki67（30%+），MyoD1（−），SOX10（−），S-100（−），SMA（+）。免疫组化：ALK（−），CD34（NS），CD38（−），EBNA2（−），ERG（−），FLI-1（+），Myogenin（−）。见图2。

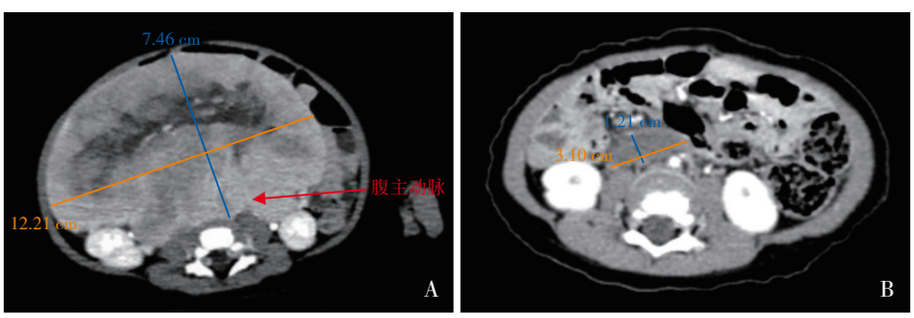


图1　腹部CT增强影像　A：病初腹膜后见巨大肿块，大小约12.2 cm×7.5 cm，包绕腹主动脉；B：靶向治疗后手术切除前，肿块大小约3.1 cm×1.21 cm。

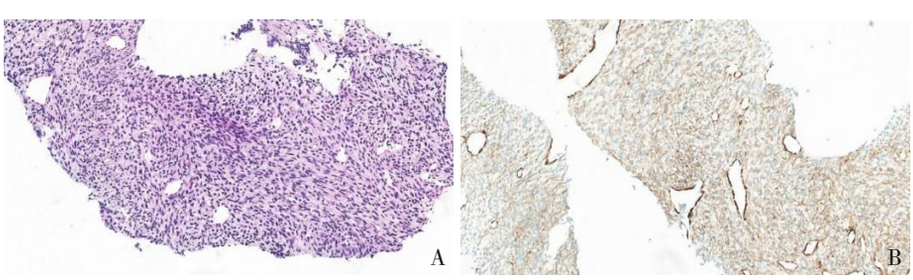


图2　活检组织病理结果　A：镜下见瘤细胞呈椭圆及略短梭形，有少量粉染胞质，核椭圆或呈短梭形，染色质细腻，可见核分裂相，基质水肿，并富于血管（HE，×200）；B：免疫组化SMA（+）。

多学科讨论后，因肿瘤巨大，包绕腹主动脉，粘连明显，暂无法手术切除，先行内科治疗。入院第10天再次复查腹部超声提示肿瘤进行性增大，生长迅速，并且患儿出现反复哭闹的情况。因病理会诊结果考虑IFS，患儿于入院第12天至第33天之间第1天予长春新碱0.1 mg，放线菌素D 100 UG，第2天予环磷酰胺0.08 g，第8、14、22天分别予长春新碱0.1 mg化疗。复查腹部超声见肿瘤较前稍减小。入院第27天采用目标区域探针捕获技术，通过二代测序技术对肿瘤样本进行检测，测序分析参考基因组为GRCh37/hg19，检出*RBPMS-NTRK3*基因融合和*SMARCB1*基因缺失，确诊为IFS。因拉罗替尼需家属自行购买，存在一定时效性，在药物获得后，未再给予常规化疗。入院第40天开始给予拉罗替尼30 mg/d治疗（100 mg/m^2），28 d 1个疗程，共给予6个疗程[1]。每月复查腹部超声显示肿瘤逐渐缩小，血常规及肝肾功无异常。6个疗程后复查腹部超声显示肿块大小为3.4 cm×3.3 cm×1.9 cm，肿瘤体积仅为病初的3.6%（表1），肿瘤切除术前复查腹部高分辨CT：三维径线为3.1 cm×3.5 cm×1.2 cm（图1B），肿瘤体积约为病初CT的1.4%。确诊8个月后于小儿外科行腹膜后病损切除术，可见肿瘤位于右侧肾脏下极水平内侧约2 cm，大小约4 cm×4 cm×3 cm，质地硬，与周围组织粘连严重，分离粘连后完整切除肿瘤。术后病理：肿瘤组织伴大片胶原化及泡沫细胞浸润，仅残留少量梭形可疑肿瘤细胞，部分纤维组织增生伴色素沉着，考虑化疗后反应。免疫组化结果：Desmin（−），SMA（+），MyoD1（−），CD34（−），EMA（−），CyclinD1（−），CD99（+），Myogenin（−），CD10（部分+），S100（−）。目前患儿恢复良好。

表 1　腹部超声及腹部 CT 所示肿瘤大小变化

时间	肿块大小（cm）
第 1 天	超声：11.6×10.8×7.2 CT：12.2×10.0×7.5
第 10 天	超声：12.2×11.8×8.4
第 32 天（化疗 1 个疗程后）	超声：12.3×10.6×6.7
第 40 天（给予拉罗替尼治疗前）	超声：10.7×10.4×5.3
第 68 天（拉罗替尼第 1 个疗程后）	超声：5.8×5.7×3.2
第 208 天（拉罗替尼 6 个疗程后）	超声：3.4×3.3×1.9
第 239 天（肿瘤切除术前）	CT：3.1×3.5×1.2

注：以入院当天算第 1 天。［CT］电子计算机断层扫描。

讨论：IFS 又称先天性纤维肉瘤，是婴幼儿中非常罕见的软组织恶性肿瘤，占所有儿童癌症 1% 以下，几乎只发生在婴幼儿，常表现为局部单发无痛性肿块，生长迅速，与周围血管、神经包绕紧密，通常发生在四肢、头颈部、躯干[2-4]。病理学检查是诊断 IFS 的金标准，镜下观察可见肿瘤由形态较一致的梭形或卵圆形细胞构成，瘤细胞交叉排列成束状或鱼骨样，异型性不明显，核分裂象多见，间质血管丰富。免疫组化：SMA 呈灶性阳性表达，几乎不表达 Desmin、CD34、Myoglobin、MyoD1、S-100[5-6]。本患儿符合 IFS 的病理诊断标准。患儿手术切除后的病理大部分为泡沫样改变，仍可见可疑的肿瘤细胞，表达 SMA，与前期病理一致。

IFS 的治疗方案以早期手术切除肿物为主，对于不能完整切除的 IFS 患儿，需要术前化疗并延期手术。由于该病发病年龄较小，不适于放疗，故化疗为主要手段[2]。IFS 具有化学敏感性，常用的化疗药物有长春新碱（V）、放线菌素 D（A）、环磷酰胺（C）和异环磷酰胺（I），多柔比星（D）以及依托泊苷，一线方案为 VA、VAC 方案，二线方案为 ID 方案。鉴于 IFS 对 VA 方案的特异性反应率较高（68%~71%），且 VA 方案相对来说长期毒性较小，2016 年欧洲儿科软组织肉瘤研究组指出 71.0% 需要化疗的患儿应避免使用蒽环类化疗，推荐 VA 为 IFS 化学治疗的一线方案[4, 7-8]。

大部分婴儿纤维肉瘤的分子遗传学基因检测显示 *ETV6-NTRK3* 基因融合阳性，原肌球蛋白受体激酶（tropomyosin receptor kinase, TRK）是一类神经生长因子受体，其家族为高度同源性的原肌球蛋白相关激酶，由 *NTRK* 基因编码[4, 7, 9-11]。*NTRK* 基因（编码 TRK 蛋白的基因）与其他基因发生融合，会导致 TRK 蛋白的异常激活，从而促进肿瘤细胞的生长和存活。拉罗替尼是一种口服的酪氨酸激酶抑制剂，专门设计用于抑制 TRK 家族蛋白的活性，对儿童和成人的 *NTRK* 基因融合实体肿瘤均具有快速、有效和持久的抗肿瘤活性；主要副作用为谷丙转氨酶和谷草转氨酶的异常升高及头晕、恶心、呕吐等，贫血及呼吸困难等副作用少见；针对 *NTRK* 基因融合阳性的病例，已有多项研究表明应用拉罗替尼（larotrectinib）可获得较好的疗效[3, 7, 10-12]。Drilon 等[12] 研究了拉罗替尼在 *NTRK* 基因融合阳性癌症患者中的疗效和安全性，研究共纳入了 55 例患者，涵盖 17 种不同的 *NTRK* 融合阳性肿瘤类型，总体缓解率为 80%。

本病例基因检测发现的并非常见的 *ETV6-NTRK3* 基因融合，而是 *RBPMS-NTRK3* 基因融合。国内对 *RBPMS-NTRK3* 融合基因阳性的 IFS 暂无报道，本文为国内首例报道该融合基因阳性的 IFS 患儿。*ETV6-NTRK3* 由 *ETV6* 的 N 端 SAM 结构域与 *NTRK3* 的 C 端 PTK 结构域融合而成，其转化活性依赖于完整的 SAM 寡聚化结构域和活跃的 PTK 结构域，SAM 域介导的自身缔合可激活 PTK 并刺激下游信号通路。*ETV6-NTRK3* 作为组成型活性酪氨酸激酶，可通过 IRS-1 衔接蛋白激活 Ras-MAPK 和 PI3K-AKT 信号通路，二者协同作用对其致癌活性至关重要，抑制其中任何一个通路均可阻止其转化[13]。*RBPMS* 作为 RNA 结合蛋白，可结合 RNA 调控剪接、运输等过程，在神经、癌症及心血管领域具有多重调控作用[14-17]。但目前尚未有文献详细分析 *RBPMS-NTRK3* 基因融合的机制，多为个案报道中提到该融合基因较罕见，推测可能是该融合基因导致剪接功能受影响，刺激 PTK 结构域，进而促进了癌变的发生[18-19]。1 例首次在中枢神经系统中描述 *NTRK* 融合的纤维母细胞肿瘤患儿，其基因融合为 *RBPMS-NTRK3*，且检测到为 *RBPMS* 基因第 5 外显子与 *NTRK3* 基因第 14 外显子融合，与本例 IFS 患儿的基因融合位点相同，其发病机制是否存在同源性，本例患儿是否后期可能出现同样的纤维母细胞瘤仍需观察[19]。Orbach 等[20] 对比了 51 例拉罗替尼治疗组与 42 例常规化疗组疗效：拉罗替尼组治疗失败率 7.8% 显著低于化疗组 35.7%（*HR*=0.20，*P*=0.006），风险降低 80%。安全性方面，拉罗替尼组无因不良事件停药，化疗组 1 例因放线菌素 D 过量死亡。其 24 个月无事件生存率和 ORR 优于化疗组，证实拉罗替尼在局部晚期或转移性 IFS 治疗中疗效优于传统化疗。Laetsch 等[21]

研究了拉罗替尼用于33例*NTRK*融合阳性儿童实体瘤的疗效（A组18例IFS、B组15例其他类型），A组6周期内总体缓解率达94%、治疗期间100%，B组分别为60%和73%，整体88%患者有治疗反应，*NTRK3*融合者反应率更高，多数首次评估即部分缓解，证实其作为一线治疗的优越性。另有报道发现*NTRK*融合阳性的实体瘤患者出现了对拉罗替尼的耐药性，Lu等[22]报道了2例*NTRK*融合阳性儿童实体瘤对拉罗替尼产生脱靶耐药的病例，脱靶机制主要由旁路信号通路改变介导，如MAPK通路激活等。2例患者分别检测到*EGFR*扩增和多种*BRAF*改变，此前治疗未发现这些因素，推测MAPK通路重新激活是拉罗替尼耐药的主要原因，这些新的基因改变丰富了对MAPK通路介导的脱靶耐药机制的认识。而目前尚未有报道拉罗替尼在婴儿纤维肉瘤的治疗中出现耐药的情况。本例患儿经拉罗替尼治疗6个疗程后，后续肿瘤体积缩小不明显，考虑个别人群长期服用拉罗替尼存在耐药可能，并根据拉罗替尼治疗*TRK*融合儿童肿瘤中国专家共识，拉罗替尼治疗6个疗程后即可选择性停药采取手术治疗[1]。患儿现肿瘤体积缩小明显，微创手术创伤小，手术风险小，并且长期使用拉罗替尼家庭经济压力较大，家属对长期用药有顾虑，所以在综合考虑并充分评估后选择了于小儿外科完整手术切除肿瘤。

本病例为*RBPMS-NTRK3*融合基因阳性的国内首例报道，治疗过程证明了拉罗替尼的有效性和安全性，但有关*RBPMS-NTRK3*融合基因的具体机制分析以及拉罗替尼在IFS患儿中的耐药机制仍需进一步研究。

作者贡献声明：周心毅负责数据分析、论文撰写；姜健负责文章的构思、设计与修改；王玲珍负责文章修改；郭峻宏负责数据收集和整理。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] 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, 王焕民, 等. 拉罗替尼治疗*TRK*融合儿童肿瘤中国专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(17): 865-872. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230698.

[2] 李静, 张伟令, 胡慧敏, 等. 婴儿型纤维肉瘤16例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(11): 857-860. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200216-00160.

[3] 李仪, 戴菽阳, 詹镛, 等. 婴儿型纤维肉瘤的临床特征及预后影响因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(7): 641-647. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202204074-007.

[4] Orbach D, Brennan B, De Paoli A, et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: the European paediatric soft tissue sarcoma study group experience[J]. Eur J Cancer, 2016, 57: 1-9. PMID: 26849118. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.028.

[5] 邓海浪, 张靖, 艾斌, 等. 婴儿型纤维肉瘤的临床影像分析[J]. 临床放射学杂志, 2016, 35(11): 1738-1742. DOI: 10.13437/j.cnki.jcr.2016.11.027.

[6] 邢澄, 康小玲, 廖燕霞, 等. 婴儿型/先天性纤维肉瘤临床病理分析[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(9): 1618-1619. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2021.09.086.

[7] 李仪, 董瑞. 婴儿型纤维肉瘤的治疗进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(11): 1051-1055. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20190730-00464.

[8] Orbach D, Rey A, Cecchetto G, et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2): 318-323. PMID: 19917847. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9972.

[9] Soler PM, Duque MSR, Juan GMD, et al. Intestinal infantile fibrosarcoma with translocation of *NTRK*. A case report and review of the literature[J]. Rev Esp Patol, 2023, 56(2): 76-81. PMID: 37061245. DOI: 10.1016/j.patol.2022.09.004.

[10] Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, et al. Identifying patients with *NTRK* fusion cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30 Suppl 8: viii16-viii22. PMID: 32223934. DOI: 10.1093/annonc/mdz384.

[11] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. *NTRK* fusion-positive cancers and *TRK* inhibitor therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(12): 731-747. PMID: 30333516. PMCID: PMC6419506. DOI: 10.1038/s41571-018-0113-0.

[12] 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. PMID: 29466156. PMCID: PMC5857389. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448.

[13] Lannon CL, Sorensen PHB. *ETV6-NTRK3*: a chimeric protein tyrosine kinase with transformation activity in multiple cell lineages[J]. Semin Cancer Biol, 2005, 15(3): 215-223. PMID: 15826836. DOI: 10.1016/j.semcancer.2005.01.003.

[14] Gan P, Wang Z, Morales MG, et al. RBPMS is an RNA-binding protein that mediates cardiomyocyte binucleation and cardiovascular development[J]. Dev Cell, 2022, 57(8): 959-973.e7. PMID: 35472321. PMCID: PMC9116735. DOI: 10.1016/j.devcel.2022.03.017.

[15] Rabelo-Fernández RJ, Santiago-Sánchez GS, Sharma RK, et al. Reduced RBPMS levels promote cell proliferation and decrease cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 535. PMID: 35008958. PMCID: PMC8745614. DOI: 10.3390/ijms23010535.

[16] Yu J, Chen L, Wang G, et al. RBPMS inhibits bladder cancer metastasis by downregulating MYC pathway through alternative splicing of ANKRD10[J]. Commun Biol, 2025, 8(1): 367. PMID: 40044952. PMCID: PMC11882939.

DOI: 10.1038/s42003-025-07842-1.

[17] Gan P, Wang Z, Bezprozvannaya S, et al. RBPMS regulates cardiomyocyte contraction and cardiac function through RNA alternative splicing[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(1): 56-68. PMID: 37890031. PMCID: PMC10898938.
DOI: 10.1093/cvr/cvad166.

[18] Thorsteinsdottir T, Brustugun OT. Cholangiocarcinoma treated with a tumour-agnostic drug[J]. Tidsskr Nor Laegeforen. PMID: 34505477. DOI: 10.4045/tidsskr.21.0064. Epub ahead of print.

[19] Torre M, Jessop N, Hornick JL, et al. Expanding the spectrum of pediatric *NTRK*-rearranged fibroblastic tumors to the central nervous system: a case report with *RBPMS-NTRK3* fusion[J]. Neuropathology, 2018, 38(6): 624-630. PMID: 30187580.
DOI: 10.1111/neup.12513.

[20] Orbach D, Carton M, Khadir SK, et al. Therapeutic benefit of larotrectinib over the historical standard of care in patients with locally advanced or metastatic infantile fibrosarcoma (EPI VITRAKVI study)[J]. ESMO Open, 2024, 9(5): 103006. PMID: 38657345. PMCID: PMC11061226.
DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103006.

[21] Laetsch TW, Voss S, Ludwig K, et al. Larotrectinib for newly diagnosed infantile fibrosarcoma and other pediatric *NTRK* fusion-positive solid tumors (children's oncology group ADVL1823)[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(10): 1188-1197. PMID: 39652801. PMCID: PMC11954674.
DOI: 10.1200/JCO-24-01854.

[22] Lu S, Xie W, Zhang Y, et al. Off-target resistance to larotrectinib in two patients with *NTRK* fusion-positive pediatric solid tumors [J]. Ann Oncol, 2023, 34(11): 1065-1067. PMID: 37666486. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.015.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）