

# Új célzott terápiás lehetőség az onkológiában: tropomiozin receptor-tirozin-kináz gátlók

Kiss Edina dr. ■ Pápai Zsuzsanna dr.

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Onkológiai Osztály, Budapest

A molekuláris diagnosztikai módszerek folyamatos fejlődésének köszönhetően egyre több onkogén genetikai eltérést azonosítanak. A neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz (*NTRK*-) génfúziók fontos precíziós onkológiai célpontok, melyek mindhárom *NTRK*-génben előfordulhatnak, onkogén-hajtóerőként viselkednek. A génfúziók különböző molekuláris diagnosztikai módszerekkel azonosíthatók, melyek közül a legpontosabb, legköltségesebb és legidőigényesebb meghatározást az újgenerációs szekvenálási technika jelenti. A tropomiozin receptor-tirozin-kináz (*TRK*-) fúziós fehérjék szelektív gátlása személyre szabott onkológiai kezelési lehetőséget jelent a tumor típusától, lokalizációjától és a beteg életkorától függetlenül. Az első generációs *TRK*-gátlók gyors, hatékony és tartós daganatellenes hatást biztosítanak kimutatott *NTRK*-fúzió-pozitív daganatok esetén, alacsony mellékhatásprofil mellett. Az első generációs *TRK*-gátlók mellett jelentkező 'on target' rezisztenciát a második generációs *TRK*-gátlók oldják fel. Szekvenciális tirozin-kináz-inhibitor-kezeléssel tartós betegségmentes túlélés érhető el. *Orv Hetil.* 2021; 162(34): 1362–1369.

**Kulcsszavak:** precíziós onkológia, neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz génfúzió, tropomiozin receptor-tirozin-kináz gátlók, szekvenciális kezelés

## Novel targeted therapeutic option in oncology: tropomyosin receptor tyrosine kinase inhibitors

Due to the continuous development of molecular diagnostic methods, more and more oncogenic genetic abnormalities are being identified. Neurotrophic tropomyosin receptor tyrosine kinase (*NTRK*) gene fusions are important precision oncology targets that can occur in all three *NTRK* genes and act as oncogenic drivers. Gene fusions can be identified by a variety of molecular diagnostic technologies, of which next-generation sequencing is the most accurate, costly and time-consuming determination. Selective inhibition of tropomyosin receptor tyrosine kinase (*TRK*) fusion proteins represents a personalized oncology treatment option regardless of tumour type, localization and patient age. First-generation *TRK* inhibitors provide rapid, effective and long-lasting antitumor activity in *NTRK* fusion-positive tumors with a low side-effect profile. On target resistance to first-generation *TRK* inhibitors is resolved by second-generation *TRK* inhibitors. Durable disease-free survival can be achieved with sequential tyrosine kinase inhibitor therapies.

**Keywords:** precision oncology, neurotrophic tropomyosin receptor kinase gene fusion, tropomyosin receptor kinase inhibitors, sequential therapy

Kiss E, Pápai Zs. [Novel targeted therapeutic option in oncology: tropomyosin receptor tyrosine kinase inhibitors]. *Orv Hetil.* 2021; 162(34): 1362–1369.

(Beérkezett: 2021. január 18.; elfogadva: 2021. február 22.)

### Rövidítések

ALK = anaplasticus lymphoma kináz; BDNF = (brain-derived neurotrophic factor) agyi eredetű neurotrofikus faktor; BRAF = a B-Raf protoonkogén kódoló gén; CI = (confidence inter-

val) konfidenciaintervallum; DNS = dezoxiribonukleinsav; EMA = (European Medicines Agency) Európai Gyógyszerügynökség; ERK = extracelluláris szignál által regulált kináz; ETV6 = translocation-Ets-leukémia vírus; FDA = (U.S. Food

and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; GIST = gastrointestinalis stromalis tumor; KRAS = a K-ras fehérjét kódoló gén; MAPK = (mitogen-activated protein kinase) mitogénaktivált proteinkináz; MEK = MAPK/ERK kináz; MET = (mesenchymal-epithelial transition) mesenchymalis-epithelialis átmenet; NGF = (neuronal growth factor) idegi növekedési faktor; NGS = (next-generation sequencing) újgenerációs szekvenálás; NT = neurotrofin; NTRK = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz; PI3K = (phosphatidylinositol 3-kinase) foszfatidil-inozitol-3-kináz; PLC $\gamma$  = (phospholipase C gamma) foszfolipáz-C-gamma; RNS = ribonukleinsav; ROS1 = c-ros onkogén-1; RT-PCR = (reverse transcription polymerase chain reaction) reverztranszkripció polimeráz-lánreakció; TRK = tropomiozin receptor-tirozin-kináz

A szolid tumorok kezelésében jelentős változást láthatunk az utóbbi időben a molekuláris diagnosztikai módszerek fejlődésének köszönhetően, melyek egyre több onkogén genetikai eltérés azonosítását eredményezik [1, 2]. A 'driver' onkogének (onkogén-hajtóerők) elleni újgenerációs célzott terápiák alapjaiban változtatják meg, individualizálják a daganatok kezelését. A TRK- (tropomiozin receptor-tirozin-kináz) fúziós fehérjék szelektív gátlása személyre szabott, úgynevezett precíziós onkológiai terápiát jelent számos tumortípusban. Forradalmi jelentősége, hogy a korábbi szöveti altípusra vagy lokalizációra alapozott kezelésekkal szemben ez azoktól független, a terápia indikációja a molekuláris célponton alapul [1, 2].

Áttörést jelent a célzott terápiák történetében, hogy az FDA (az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala) az első generációs TRK-gátló larotrektinibet 2018. november 26-án, majd az entrektinibet 2019. augusztus 15-én gyorsított eljárással törzskönyvezte molekuláris diagnosztikai módszerekkel kimutatott *NTRK*- (neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz) génfúzió esetén, a daganat típusától, lokalizációjától és a beteg életkorától függetlenül [3, 4, 5].

## Az *NTRK*-géncsalád

Az utóbbi években az *NTRK1*, *NTRK2* és *NTRK3* gének által alkotott *NTRK* 'driver' géncsalád került a figyelem központjába, melyek a humán 1q23.1, 9q21.33 és 15q25.3 kromoszómán helyezkednek el, és három, multikináz-funkcióval rendelkező transzmembrán proteint – TRKA/B/C – kódolnak [6].

## A TRK-receptorok felépítése és működése

A TRKA/B/C növekedésfaktor-receptorok alapvető szerepet játszanak az idegrendszer fejlődésében és működésében a neurotrofinok (NT-k) általi aktiválódás révén [6]. Részt vesznek a fájdalom, a propriocepció, az étvágy és a memória szabályozásában [7].

Mindhárom TRK-receptor három részből: egy extracelluláris ligandkötő, egy transzmembrán és egy intracelluláris kinázdoménból épül fel. A TRK-receptorok aktivációját az NT-k kötődése indítja be, melyek az egyes receptorokra specifikusak. A TRKA-t az idegi növekedési faktor (nerve growth factor – NGF), míg a TRKB-t az agyi eredetű neurotrofikus faktor (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) és az NT4/5, a TRKC-t pedig az NT3 aktiválja [1, 6]. Az NT kötődése a receptor homodimerizációjához, a kinázdomén foszforilációjához és különböző szignáltranszdukciós útvonalak – mint a MAPK (mitogénaktivált proteinkináz), a PI3K (foszfatidil-inozitol-3-kináz), a PLC $\gamma$  (foszfolipáz-C- $\gamma$ ) – aktivációjához vezet, ami fokozott sejtproliferációt és -differenciálódást, valamint csökkent sejtapoptózist idéz elő [1, 6]. A fentiekből adódik, hogy a ligand kötődése kulcsfontosságú lépés a jelátviteli kaskád beindításában.

## Az *NTRK*-génfúzió

Az *NTRK*-génfúziók fontos precíziós onkológiai célpontok, a három *NTRK*-gén bármelyikén előfordulhatnak, de a leggyakrabban az *NTRK1* és *NTRK3* génekben mutathatók ki [8]. A transzlokáció kialakulásához szükség van egy másik génre, úgynevezett fúziós partnerre. A génfúzió kialakulása során az *NTRK*-gén 3' régiójú, kinázt tartalmazó része egy másik gén (fúziós partner) 5' régiójával kapcsolódik össze intra- vagy interkromoszomális átrendeződések következtében [1, 2, 6]. Az onkogén fúziók abnormalis kiméraféhrjék, úgynevezett fúziós proteinek transzkripciójához vezetnek, melyek túlexpresszáldott, folyamatosan aktivált kináz-funkcióval rendelkeznek, onkogén-hajtóerőként viselkednek, folyamatos sejtproliferációt és csökkent sejtapoptózist okoznak, mindezt a ligand kötődésétől függetlenül [6, 8, 9].

Az *NTRK*-génfúziók számos tumortípusban előfordulnak, és többféle fúziós partnerrel társulhatnak [8]. Az első *NTRK1*-génfúziót (*TPM3-NTRK1*) 1986-ban azonosították humán colorectalis daganatból származó mintában [10].

Fontos kiemelni, hogy a génfúziók nem azonosak a génmutációkkal. Az *NTRK*-génfúziók onkológiai 'driver' célpontok. A mutációk másodlagos vagy szerzett, a gén kinázdoménját érintő genetikai eltérések, melyek a korábbi TRK-gátló kezelés hatására alakulnak ki, és rezisztenssé teszik a daganatot a kezeléssel szemben [7].

## Az *NTRK*-tumorok epidemiológiája

Az *NTRK*-génfúziók nagyon ritkák, a humán szolid tumorok legfeljebb 1%-ában mutathatók ki [7, 8]. Számos felnőtt- és gyermekkori daganatban megtalálhatók, gyakoriságuk tumortípusonként változik [1, 2, 7, 8]. Előfordulásuk alapján két csoportba oszthatók; a ritka daganatok esetén viszonylag gyakoriak (90%-nál nagyobb

prevalencia), például infantilis fibrosarcomában 95–100%-ban jelen vannak. A gyakoribb előfordulású daganatokkal (például tüdő-, colorectalis daganat) azonban ritkán társulnak (5–25% vagy 5%-nál kisebb prevalencia) [2].

### Az *NTRK*-génfúzió kimutatása

Az *NTRK*-génfúziókat, illetve fúziós fehérjéket számos molekuláris diagnosztikai módszer – mint az immunhisztokémia, a fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH), a reverztranszkripció polimeráz-láncreakció (RT-PCR) és az RNS- vagy DNS-alapú újgenerációs szekvenálás (NGS) – képes kimutatni [6].

### Immunhisztokémia

Az immunhisztokémia az *NTRK*-génfúzió indirekt jelenlétére, a TRK-fúziós fehérjék kimutatására alkalmas gyors, olcsó, könnyen hozzáférhető, de korlátozott értékű vizsgálat. A pan-TRK-antitestek rutin-szűrővizsgálatként használhatók, de mivel nem tudnak különbséget tenni a vad típusú és a fúziós fehérje között, a pozitív eredményt meg kell erősíteni RNS- vagy DNS-alapú molekuláris metodikával, hogy bizonyított legyen az onkogénfúzió jelenléte a daganatban, tehát önálló tesztként nem alkalmazható [6, 11–13].

### Fluoreszcens *in situ* hibridizáció

A FISH az *NTRK*-génfúzió kimutatására alkalmas olcsó, széles körben hozzáférhető vizsgálati módszer olyan daganatok esetén, amelyekben az *NTRK*-génfúziók nagy gyakorisággal vagy visszatérő fúziókkal fordulnak elő [6, 14]. Ilyen például az *ETV6-NTRK3* génfúzió, mely az elsőként azonosított génfúziók egyike volt; számos daganattal társul, és FISH-vizsgálattal detektálható [6, 8]. Ismert fúziós partner kimutatására szolgál elsősorban; nagyrészt egyetlen génfúzió kimutatására alkalmas, ezáltal a három *NTRK*-gén mindegyikéhez külön próbára van szükség, ami időigényes folyamat [14, 15]. Új fúziós partner esetén korlátozott értékű vizsgálat. Hátránya, hogy nem bizonyítja, hogy a kromoszómaátrendeződés onkogénfúziót idéz elő [6, 14]. Előfordulhat álnegatív eredmény – amikor a kis deletiókból származó átrendeződéseket nem tudja kimutatni –, illetve álpozitív eredmény is a nem produktív átrendeződések következtében [6, 14].

### Reverztranszkripció polimeráz-láncreakció

A FISH-vizsgálat alternatívájaként használható az RT-PCR-teszt ismert fúziók kimutatására; új fúziós partner esetén nem alkalmazható [6, 15].

### Újgenerációs szekvenálás

Az NGS nagy érzékenységgű és specificitású technológia, a korábbi genomszekvenálási módszerekhez képest több genetikai célpont egyidejű elemzésére alkalmas [6, 13–16]. Az NGS meghaladja a FISH érzékenységét, új partnerek azonosítását is lehetővé teszi. A nukleinsav-szekvenálás lehet DNS- és RNS-alapú [13–15]. A génfúziókhoz vezető genomális eltérések többsége az intronokban (nem kódoló genomális régió) fordul elő, ezen átrendeződések detektálására a DNS-alapú vizsgálatoknak intronokat kell szekvenálniuk. Az intronok azonban gyakran tartalmaznak ismétlődő szekvenciákat, nagy méretűek, ami megnehezíti a vizsgálatot [6, 14, 15]. Az RNS-alapú szekvenálásnak az az előnye a DNS-alapúval szemben, hogy a szekvenálás az intronok helyett a kódoló szekvenciákra (exonok) összpontosul, ezért az intronok nem befolyásolják; az RNS minősége azonban korlátozza. Az NGS pontos, de idő- és költségigényes vizsgálati módszer, mely komoly bioinformatikai hátteret igényel [13–17].

### Az *NTRK*-génfúzió kimutatásának algoritmus

Minden technikának vannak tehát előnyei és hátrányai; a vizsgálati módszerek megválasztásakor figyelembe kell venni a rendelkezésre álló lehetőségeket, a génfúziókra jellemző tulajdonságokat, illetve a szakmai ajánlásokat. A legpontosabb, de egyben legköltségesebb módszert az NGS jelenti, mely azonban nem férhető hozzá rutinszerűen.

A nemzetközi ajánlás alapján azokban a daganatokban, amelyekben az *NTRK*-génfúziók gyakoribb előfordulásúak (például infantilis fibrosarcoma, az emlő és a nyálmirigy secretoros daganata), FISH-vizsgálat ajánlott, ennek pozitív eredménye elfogadható [6, 13]. Ha a vizsgálati módszer nem érhető el, pan-TRK-immunhisztokémia végezhető alternatív megoldásként – ennek pozitív eredményét, valamint a FISH és a pan-TRK-immunhisztokémia negatív eredményeit NGS-sel kell megerősíteni [6, 13]. Az alacsony prevalenciájú daganatok esetén lehetőség szerint szekvenálás javasolt; ha ez nem férhető hozzá, akkor pan-TRK-immunhisztokémiával előszűrést kell végezni, majd a pozitív eredményt NGS-sel kell validálni [6, 13].

A hazai diagnosztikai algoritmus a magas prevalenciájú daganatok esetén első lépésben pan-TRK- vagy töréspont-FISH-vizsgálatot, majd ennek eredményétől függően szekvenálást javasol. Azoknál a daganatoknál, amelyekben az *NTRK*-génfúzió ritkán fordul elő, de rutinszerűen végeznek molekuláris vizsgálatot (például tüdődaganat), célszerű szélesebb spektrumú, *NTRK*-géneket is magában foglaló NGS-t alkalmazni. Egyéb tumoroknál pan-TRK-immunhisztokémiai előszűrés javasolt, kivéve a magas, vad típusú TRK-t expresszáló da-

ganatokat (például neuroendokrin tumor, GIST, agydaganat), mert ezeknél a vizsgálat álopozítív eredményt adhat, tehát a szekvenálás a célravezető metodika [16].

## TRK-gátlók

Az *NTRK*-génfüziók a rákterápia új célpontjai számos gyermek- és felnőttkori daganat esetében, melyek célzott kinázgátlókkal sikeresen blokkolhatók [1, 2]. A TRK-inhibitorok mint tumoragnosztikus célzott terápiák forradalmi jelentőséggel bírnak, mivel a daganat lokalizációjától és szövettani altípusától független az alkalmazásuk, csak a molekuláris célpont jelenléte számít [1, 2].

Jelenleg két, FDA- és EMA- (Európai Gyógyszerügynökség) törzskönyvvvel rendelkező, első generációs TRK-gátlót alkalmazhatunk *NTRK*-füziós daganatok kezelésére [4, 5, 18]. A második generációs célzott terápiák jelenleg kísérleti fázisban vannak, az előzetes eredmények nagyon biztatóak [19, 20]. A TRK-inhibitorokra jellemző tulajdonságokat az 1. táblázat foglalja össze.

## Első generációs TRK-gátlók

A larotrektnib és az entrektnib első generációs tirozin-kináz-inhibitorok, amelyek nagyon hatékonyak mindhárom vad típusú (nem mutált) TRK ellen [3]. Míg a larotrektnib szelektív pan-TRK-inhibitor, addig az entrektnib emellett ROS1- és ALK-gátlással is rendelkezik [3, 21, 22].

## Larotrektnib

A larotrektnib orálisan alkalmazható, kapszula és oldat formájában hozzáférhető, erős és szelektív, központi idegrendszeri aktivitással rendelkező tirozin-kináz-gátló, mely mindhárom TRK-proteinkinázt gátolja [2, 3, 7, 21, 23]. Képes átjutni a vér-agy gáton, így mind primer, mind szekunder központi idegrendszeri daganatok esetén hatékony [24, 25].

Az FDA 2018. november 26-án az első tumoragnosztikus célzott terápiaként törzskönyvezte, molekuláris diagnosztikai módszerekkel kimutatott *NTRK*-génfüzió esetén, a daganat típusától, lokalizációjától és a beteg életkorától függetlenül inoperábilis vagy metasztatikus betegségénél, amelynél egyéb, hatékony kezelési lehetőség nem áll rendelkezésre [4]. 2019. szeptember 24. óta már európai törzskönyvvvel is rendelkezik; hazánkban egyedi méltányossági kérelemmel érhető el [18].

## A larotrektnib hatékonysága

*Drilon és mtsai* 2018-ban publikálták a larotrektnib tumorellenes aktivitását három, kis betegszámú fázis I–II. klinikai vizsgálat eredményeinek ismertetésével [2, 3, 7]. Egy felnőtt betegek részvételével végzett fázis I., egy gyermekkorú betegeket beválasztó fázis I/II. (SCOUT), valamint egy felnőttek és serdülők körében végzett fázis II. (NAVIGATE) klinikai vizsgálatban 55, larotrektnibbel kezelt, előrehaladott szolid tumoros beteg adatait elemezték [3, 7]. 17 különböző típusú daganatban, köztük infantilis fibrosarcomában, nyálmirigy-, pajzsmirigydaganatban, GIST-ben volt detektálható az *NTRK*-génfüzió [3]. Az elsődleges végpont, az objektív válaszadási arány a független radiológiai felülvizsgálati bizottság értékelése alapján 75% (95% CI: 61–85%) volt, a vizsgáló értékelése alapján pedig 80% (95% CI: 67–90%). A válaszidő medián ideje 1,8 hónap volt (tartomány: 0,9–6,4). A válaszokat a tumor típusától, a beteg életkorától vagy az *NTRK*-füzió típusától (*NTRK1*, *NTRK2* vagy *NTRK3*) függetlenül is megfigyelték [3, 7]. A válasz medián időtartamát és a progressziómentes túlélést nem sikerült elérni. A medián 9,4 hónapos követés során a válaszreakcióval rendelkező betegek 86%-a (44 betegből 38) folytatta a kezelést, vagy kuratív műtéten esett át [3, 7]. Mindezen eredmények alapján a larotrektnib volt az első tirozin-kináz-gátló, melyet az FDA, majd az EMA tumoragnosztikus terápiaként törzskönyvezett [4, 18].

1. táblázat | TRK-gátlók

	Larotrektnib	Entrektnib	Szelitrektnib (LOXO-195)	Repotrektnib
Generáció	1.	1.	2.	2.
Célpont	TRKA/B/C	TRKA/B/C ROS1 ALK	TRKA/B/C	TRKA/B/C ROS1 ALK
Törzskönyv	FDA EMA	FDA EMA		
<i>NTRK</i> -rezisztencia-mutáció gátlása	Nem	Nem	Igen	Igen
Szerkezet	Nem makrociklusos	Nem makrociklusos	Makrociklusos	Makrociklusos
Molekulatömeg	428.44 Da	560.65 Da	380.43 Da	355.37 Da

ALK = anaplasticus lymphoma kináz; Da = Dalton; EMA = Európai Gyógyszerügynökség; FDA = az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala; *NTRK* = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz; ROS1 = c-ros onkogén-1; TRKA/B/C = tropomiozin receptor-tirozin-kináz A/B/C



A kibővített adatbázisban 159 (korábbi 55 + 104 új) beteg adatait dolgozták fel, ebből 153 beteg eredményei voltak értékelhetők. Ez alapján az objektív válaszarány 79% (95% CI: 72–85) volt, teljes és részleges választ a betegek 17 és 63%-ánál figyeltek meg. A válaszokat a kiindulási adatbázis eredményeihez hasonlóan tumoragnosztikusan észlelték. A leggyakrabban az *NTRK3* (55%) és *NTRK1* génekben (40%) detektáltak onkogénfúziót, a daganatok döntő többsége (44%) lágyszövet-sarcoma volt. A medián progressziómentes túlélés 28,3 hónap, a teljes túlélés mediánja 44,4 hónap volt, míg a válasz időtartamának mediánja 35,5 hónapnak adódott [26, 27].

## Entrektinib

Az entrektinib orális, kapszula formájában alkalmazható, pan-TRK-, ROS1- és ALK-gátló multikináz-inhibitor, mely központi idegrendszeri aktivitással is rendelkezik [2, 3, 5, 7, 27–29]. Az FDA 2019. augusztus 15-én törzskönyvezte *NTRK*-fúzió-pozitív tumorok kezelésére felnőttek és 12 éves vagy idősebb gyermekek esetén inoperábilis vagy áttétes betegség, valamint ROS1-pozitív felnőttkori, áttétes, nem kisgyermek tüdődaganat kezelésére; az EMA 2020. július 31-én engedélyezte ugyanabban az indikációban [5, 30].

## Az entrektinib hatékonysága

Az entrektinib hatékonyságát 3, fázis I–II. (ALKA-372-001, STARTRK-1 és STARTRK-2) klinikai vizsgálatban értékelték [29, 31]. 54, előrehaladott vagy áttétes *NTRK*-fúzió-pozitív daganatban szenvedő felnőtt beteg adatait elemezve az objektív válaszadási arány 57%-nak adódott (95% CI: 43,2–70,8), ebből 7%-ban alakult ki teljes és 50%-ban részleges válasz. A válasz medián időtartama 10 hónap (95% CI: 7,1– nem becsülhető meg), a progressziómentes túlélés mediánja 11 hónap, a teljes túlélés mediánja pedig 21 hónap volt [31].

## Az első generációs TRK-inhibitorok intracranialis aktivitása

Az *NTRK*-génfúziók jelenlétét nemcsak agyi áttéteket adó extracranialis szolid tumorokban, hanem primer agydaganatokban is igazolták [2, 3]. A larotrektrinib és az entrektinib is képes átjutni a vér–agy gáton, ezáltal intracranialis betegség esetén is hatékony terápiás gyógyszer [3, 24, 25, 29, 32].

A larotrektrinib klinikai vizsgálataiban 14 értékelhető betegnél volt kimutatható primer és 5 esetben szekunder központi idegrendszeri betegség [3, 24, 25, 32]. Az agyi áttétes betegeknek 3 beteg reagált a kezelésre, így az objektív válaszadási arány 60% (95% CI: 15–95) volt [3, 24, 25]. Primer agyi folyamat esetén a válaszadási ráta 36%-

nak adódott (95% CI: 13–65), míg a progressziómentes túlélés medián értéke 11 hónap volt.

Az entrektinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek nagyobb hányadában, 22%-ában ( $n = 12/54$ ) volt kimutatható agyi áttét a kiinduláskor [3, 29, 33]. A terápia mellett az intracranialis objektív válaszadási arány 54,5% (95% CI 23,4–83,3) volt; a válasz medián időtartamát nem sikerült elérni, a koponyaűri progressziómentes túlélés mediánja pedig 14,3 hónapnak adódott [3, 29, 33].

A larotrektrinib és az entrektinib tehát intracranialis betegség esetén is hatékonyak bizonyultak, tartós betegségkontroll volt megfigyelhető [3, 29, 32, 33].

## TRK-rezisztencia

Annak ellenére, hogy a legtöbb *NTRK*-pozitív daganat kezdetben nagyon jól reagál, végül rezisztenssé válnak az első generációs TRK-gátlókkal szemben. Ennek gyakran az az oka, hogy a korábbi TRK-inhibitor-terápia során mutációk alakulnak ki [3, 19].

Az 'on-target' rezisztencia az *NTRK*-gén kinázdoménjének szerzett vagy másodlagos mutációi formájában jön létre. Ezek a mutációk 3 fő helyen – a 'solvent front', a 'gatekeeper' és az aktivációs hurok xDFG -motívumának helyén – aminosav-szubsztitúciókat okoznak, melyek megváltoztatják a kinázdomén konformációját vagy ATP-kötő affinitását, ezáltal sterikus akadályozzák az első generációs szerek bekötődését és hatását [3, 7, 19, 34]. A második generációs TRK-gátlók ezt a rezisztenciát képesek legyőzni a kompaktabb szerkezetnek és a kis molekulásúlynak köszönhetően [3].

Léteznek elsődleges, úgynevezett 'off-target', vagy 'bypass' rezisztenciamechanizmusok is, melyek más receptor-kináz vagy jelátviteli kaskád mediátorait érintő genomi változások formájában valósulnak meg, konvergensek MAPK-útvonal-aktiválást közvetítenek: például *BRAF*-, *KRAS*-mutáció, a mesenchymalis–epithelialis átmenet (*MET*-) gén amplifikációja [3, 35]. A rezisztenciát a MAPK-útvonalat célzó terápiák önmagukban vagy TRK-gátlókkal kombinálva oldhatják fel (például MAPK-MEK gátló + TRK-inhibitor) [35].

## Második generációs TRK-gátlók

A második generációs TRK-inhibitorok kis molekulásúlyú, makrociklusos szerkezetű, orális multikinázgátlók [36, 37]. Az első generációs TRK-inhibitorokkal szemben szerzett rezisztencia legyőzésére fejlesztették ki őket [3, 36, 37]. Kompaktabb molekulászerkezetüknek és kis méretüknek köszönhetően elkerülik a szerzett mutációk okozta sterikus akadályokat, nagy affinitással és pontossággal kötődnek a kinázdomén ATP-kötő zsebébe [3, 19]. Mind a vad típusú, mind a mutált TRK-t gátolják, melyek a 'downstream' jelátviteli útvonalak megszakadá-

sához és a daganatos sejtproliferáció gátlásához vezetnek [36, 37].

A szelitrektinib (LOXO-195) pan-TRK-inhibitor, a repotrektinib emellett ALK- és ROS1-gátlással is rendelkezik [3, 36, 37].

## A második generációs TRK-gátlók hatékonysága

A szelitrektinib klinikai hatékonyságát két fázis I. (NCT032115511 és FDA kiterjesztett hozzáférési 'Single Patient Protocol') 'on-going study'-ban vizsgálták [3, 38]. A beválasztott, *NTRK*-fúzió-pozitív daganattal rendelkező 31 beteg mindegyike korábbi TRK-inhibitor- (larotrektinib, entrektinib, PLX7486) kezelésben részesült. A 29 értékelhető betegnél a teljes válaszadási arány 34% volt, míg a TRK-kinázdomén-mutációkban szenvedő betegek esetében ez magasabbnak, 45%-nak adódott [3, 38]. A betegek döntő többségében, 68,9%-ukban ( $n = 20/29$ ) kimutatható volt a kinázmutáció; 3 betegnél a 'bypass' rezisztencia mutációját azonosították, ez utóbbiak egyike sem reagált a kezelésre [3, 38].

A repotrektinib preklinikai aktivitását igazolta, hogy különböző modellekben hatékony *in vitro* antiproliferatív és *in vivo* tumorellenes hatást mutatott [39]. A TRIDENT-1 – fázis II., nyílt, multicentrikus, folyamatban lévő – klinikai vizsgálatban a repotrektinib hatékonyságát, biztonságosságát, tolerálhatóságát értékeli ALK-, ROS1- vagy *NTRK*-fúzió-pozitív, előrehaladott szolid tumoros betegeknél [40, 41]. A vizsgálat korai, 2020. július 10-i határidővel bezárólag értékelt időközi adataiból látható, hogy a 39 beteg közül 6 betegnél volt kimutatható *NTRK*-génfúzió; ebben a betegpopulációban 50% (95% CI: 12–88%) volt az objektív válaszadási arány, a válasz időtartama 1,7–3,6 hónap között mozgott [42].

A második generációs TRK-gátlók tehát képesek a kinázdomén-mutációk által közvetített rezisztencia leküzdésére [3, 19]. Az *NTRK*-génfúziós daganatokban a szekvenciális TRK-inhibitor-terápia paradigmaváltást jelenthet. A folyamatos célzott terápiás kezeléssel tartós betegségszkontroll és hosszú túlélés érhető el [3].

## Biztonságosság és mellékhatásprofil

Az első generációs TRK-gátlók a klinikai vizsgálatokban kedvező toxicitási profillal rendelkeztek [3, 7, 27, 31]. Az összesített biztonsági populációban larotrektinibkezelésben 260, míg entrektinibterápiában 355 (ebből 68 az *NTRK*-pozitív) beteg részesült, a daganat típusától, illetve molekuláris profiljától, *NTRK*-fúziós állapotától függetlenül. Az összes nemkívánatos esemény döntő többsége 1. és 2. fokozatú volt, és reverzibilisnek bizonyult [7, 27, 31]. Ezek közül a kezeléssel összefüggő leggyakoribb általános mellékhatás és laboratóriumi elté-

rés larotrektinibterápia esetén a fáradékonyság, köhögés, hányinger, hasmenés, aminosztransferáz-emelkedés, anaemia és neutrophilszám-csökkenés volt, entrektinib esetében pedig ízérvészavar, székrekedés, fáradékonyság, perifériás oedema, kreatininemelkedés és anaemia volt gyakrabban észlelhető [27, 31].

A leggyakoribb súlyos (grade 3. vagy 4.) mellékhatás larotrektinibterápia alatt az anaemia (10%) és a neutrophil fehérvérsejtek számának csökkenése (5%), míg entrektinibkezelés mellett a vérszegénység (11%), a nehézlégzés (6%) és a fáradékonyság (4%) volt [27, 31]. Larotrektinibkezelés mellett az *NTRK*-fúzió-pozitív betegek 8%-ánál, míg az entrektinib esetében ezen populáció 40%-ánál kellett csökkenteni a kiindulási dózist [27, 31].

## A TRK-inhibitor-kezelés célzott mellékhatásai

A TRK-jelátviteli útvonal fontos szerepet játszik az idegrendszer fejlődésében és működésében, a fájdalom, a propriocepció, az étvágy és a memória szabályozásában [6, 7]. A TRK-gátlás következtében célzott, idegrendszeri mellékhatások, mint szédülés, paresthesia, testsúlygyarapodás, kognitív zavarok jelenhetnek meg [3, 7]. Míg az embrionális fejlődés során kialakuló TRK-gátlásnak vagy -vesztésnek súlyos következményei lehetnek, addig a posztembrionális TRK-inhibíció enyhe tüneteket okozhat [2, 3]. Ennek megfelelően a klinikai vizsgálatokban döntően grade 1–2. súlyosságú mellékhatásként jelentkeztek [3, 27, 31].

A leggyakoribb 'target' mellékhatás a szédülés volt, az első generációs TRK-gátlóval kezelt betegek 24–25%-ában jelentkezett enyhe súlyossággal, a csökkent propriocepció és a kisagy diszfunkciójának következtében [2, 3, 27, 31]. A második generációs szelitrektinib fázis I. klinikai vizsgálatában a szédülés/ataxia sokkal gyakoribb volt, a betegek 60–65%-ában fordult elő, 15–20%-ában grade 3. súlyossággal, így dóziskorlátozó toxicitásként regisztrálták [3, 38]. Paresthesiát és testsúlygyarapodást az entrektinibkezelés során figyeltek meg a betegek 19%-ában [3, 31]. A súlynövekedés TRKB-gátlás során jelentkezik, mivel részt vesz az étvágy szabályozásában, és a kóros TRKB-aktivitás hyperphagiát, hyperdipsiát, elhízást okoz [3, 7, 43–45]. A TRKB emellett a memória és a hangulat szabályozásában is szerepet játszik [46]. A STARTRK-1 fázis I. klinikai vizsgálatban az entrektinibkezelés mellett grade 3. kognitív zavar dóziskorlátozó toxicitását észlelték [47].

## Következtetés

A személyre szabott, molekuláris diagnosztikai vizsgálatokra alapozott onkológia új szemléletváltozást jelezhet a rákterápiában. Az *NTRK*-génfúziók fontos 'driver' gén célpontok gyermek- és felnőttkori daganatokban

egyaránt; gyakoriságuk daganattípusonként változik, a ritka daganatokkal gyakrabban társulnak. A génfúzió különböző molekuláris diagnosztikai módszerekkel detektálható; közülük az NGS adja a legpontosabb eredményt, mely költséges és hosszadalmas folyamat. Az első generációs TRK-gátló larotrectinib és entrectinib FDA- és EMA-törzskönyvvél is rendelkezik. Gyors, erős és tartós daganatellenes aktivitást mutattak, a daganat szövettani típusától, lokalizációjától és a beteg életkorától függetlenül. A tartós betegségkontroll ellenére a betegek egy része végül nem reagál a kezelésre. Ennek hátterében gyakran a korábbi TRK-kezelés mellett kialakuló, szerzett vagy 'on target' rezisztenciamutáció áll. A kinázdomén mutációi által közvetített ellenállás legyőzésére fejlesztették ki a kis molekulású, makrociklusos, második generációs TRK-inhibitorokat, mint a szelitrektinib és a repotrectinib. Az *NTRK*-génfúziós daganatokban a szekvenciális TRK-gátló kezelés paradigmaváltás jelenthet. A szekvenciális kezeléssel tartós betegségkontroll és hosszú túlélés érhető el. A TRK-inhibitor-terápia orálisan alkalmazható, jól tolerálható, alacsony mellékhatásprofilal bíró, kényelmes kezelés. Az általános, kezeléssel összefüggő mellékhatások, laboreltérések mellett célzott, neurológiai tüneteket (szédülés, paresthesia, súlygyarapodás) is okozhatnak a TRK-gátlás révén.

Ritka daganatok (például felnőtt- és gyermekkori sarcomák, secretoros emlő- és nyálmirigydaganat) esetén mindenképpen javasolt, de jó általános állapotú, korábbi terápiákra refrakter, áttétes daganatban szenvedő betegeknél is érdemes az *NTRK*-génfúziók jelenlétének vizsgálata.

**Anyagi támogatás:** A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

**Szerzői munkamegosztás:** K. E.: A szakirodalom felkutatása, elemzése, az összefoglaló közlemény megírása, a táblázat elkészítése. P. Zs.: A kutatás irányítása, szakértői feladat ellátása. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdeklőségek:** A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

## Irodalom

- [1] Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016; 1: e000023.
- [2] Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. *NTRK* fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15: 731–747.
- [3] Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol*. 2019; 30(Suppl 8): viii23–viii30.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with *NTRK* gene fusions. Silver Spring, MD, 12/14/2018. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions> [accessed: December 14, 2018].
- [5] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves entrectinib for *NTRK* solid tumors and ROS-1 NSCLC. Silver Spring, MD, 08/16/2019. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/research-information-approved-drugs/fda-approves-entrectinib-ntrk-solid-tumors-and-ros-1-nscl> [accessed: August 16, 2019].
- [6] Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. 2019; 72: 460–467.
- [7] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers adults and children. *N Engl J Med*. 2018; 378: 731–739.
- [8] Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*. 2015; 5: 25–34.
- [9] Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun*. 2014; 5: 4846.
- [10] Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature* 1986; 319: 743–748.
- [11] Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, et al. Pan-Trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of *NTRK* fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41: 1547–1551.
- [12] Hsiao SJ, Zehir A, Sirci AN, et al. Detection of tumor *NTRK* gene fusions to identify patients who may benefit from tyrosine kinase (TRK) inhibitor therapy. *J Mol Diagn*. 2019; 21: 553–571.
- [13] Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al. ESMO recommendation on standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1417–1427.
- [14] Davies KD, Le AT, Sheren J, et al. Comparison of molecular testing modalities for detection of ROS1 rearrangements in a cohort of positive patient samples. *J Thorac Oncol*. 2018; 13: 1474–1482.
- [15] Beadling C, Wald AI, Warrick A, et al. A multiplexed amplicon approach for detecting gene fusions by next-generation sequencing. *J Mol Diagn*. 2016; 18: 165–175.
- [16] Lippai Z, Sári Z. Diagnostic approach of tumors with neurotrophic tropomyosin receptor tyrosine kinase gene fusion. [A neurotrofikus tropomioszin receptor-tirozin-kináz génfúziót tartalmazó daganatok diagnosztikai megközelítése.] *Orv Hetil*. 2020; 161: 1753–1763. [Hungarian]
- [17] Serrati S, De Summa S, Pilato B, et al. Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 7355–7365.
- [18] European Medicines Agency. Vitakvi. Amsterdam, 19/09/2019. Available from: <https://ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitakvi> [accessed: September 19, 2019].
- [19] 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. *Cancer Discov*. 2017; 7: 963–972.
- [20] Zhai D, Deng W, Huang J, et al. Abstract 3161: TPX-0005, an ALK/ROS1/TRK inhibitor, overcomes multiple resistance mechanisms by targeting SRC/FAK signaling. *Cancer Res*. 2017; 77(13 Suppl): 3161.
- [21] Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, et al. An oncogenic *NTRK* fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov*. 2015; 5: 1049–1057.
- [22] Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, et al. Discovery of entrectinib: a new 3-aminindazole as a potent anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ros oncogene 1 kinase (ROS1), and pan-tropomyosin receptor kinases (pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem*. 2016; 59: 3392–3408.
- [23] European Medicines Agency. Vitakvi. Prescribing information. [Vitakvi. Alkalmazási előírás.] Amsterdam, 19/09/2019. Available from: [https://europa.eu/documents/product-information/vitakvi-epar-product-information\\_hu.pdf](https://europa.eu/documents/product-information/vitakvi-epar-product-information_hu.pdf) [accessed: September 19, 2019]. [Hungarian]



- [24] Drilon A, DuBois SG, Farago AF, et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion cancer patients with brain metastases or primary central nervous system tumors. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15 Suppl): 2006.
- [25] Rosen EY, Schram AM, Young RJ, et al. Larotrectinib demonstrates CNS efficacy in TRK fusion-positive solid tumors. *JCO Precis Oncol*. 2019; 3: PO.19.00009.
- [26] Hyman D, Tan DS, vanTilburg C, et al. Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(Suppl 9): IX123.
- [27] Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analyses of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 531–540.
- [28] European Medicines Agency. Rozlytrek. Prescribing information. [Rozlytrek. Alkalmazási előírás.] Amsterdam, 31/07/2020. Available from: [https://ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information\\_hu.pdf](https://ema.europa.eu/en/documents/product-information/rozlytrek-epar-product-information_hu.pdf) [accessed: July 31, 2020]. [Hungarian]
- [29] Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with *NTRK* fusion-positive tumours: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 9): ix173–ix178.
- [30] European Medicines Agency. Rozlytrek. Amsterdam, 31/07/2020. Available from: <https://ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rozlytrek> [accessed: July 31, 2020].
- [31] Doeble 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. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): 271–282. [Erratum: *Lancet Oncol*. 2020; 21(2): e70.] [Erratum: *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): e341.] [Erratum: *Lancet Oncol*. 2020; 21(8): e372.]
- [32] Ziegler DS, Doz F, Geoerger B, et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion cancer patients with primary central nervous system tumours. *Ann Oncol*. 2019; 30(Suppl 9): ix124.
- [33] Siena S, Doebele RC, Shaw AT, et al. Efficacy of entrectinib in patients with solid tumors and central nervous system metastases: integrated analysis from three clinical trials. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15 Suppl): Abstract 3017.
- [34] Russo M, Misale S, Wei G, et al. Acquired resistance to the TRK inhibitor entrectinib in colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2016; 6: 36–44.
- [35] Cocco E, Schram AM, Kulick A, et al. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation. *Nat Med*. 2019; 25: 1422–1427.
- [36] National Library of Medicine. Selitrectinib. Available from: [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selitrectinib](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selitrectinib) [accessed: August 19, 2020].
- [37] National Library of Medicine. Repotrectinib. Available from: [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Repotrectinib](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Repotrectinib) [accessed: August 19, 2020].
- [38] Hyman DM, Kummar S, Farago AF, et al. Phase I and expanded access experience of LOXO-195 (BAY 2731954), a selective next-generation TRK inhibitor (TRK). In: Proceedings of the 110th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, March 29–3 April 2019, Atlanta, GA (Abstract 127).
- [39] 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. *Cancer Discov*. 2018; 8: 1227–1236.
- [40] A study of repotrectinib (TPX-0005) in patients with advanced solid tumors harboring ALK, ROS1, or *NTRK1–3* rearrangements (TRIDENT-1). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093116> [accessed: August 19, 2020].
- [41] Drilon A, Zhai D, Deng W, et al. Repotrectinib, a next generation TRK inhibitor, overcomes TRK resistance mutations including solvent front, gatekeeper and compound mutations. In: Proceedings of the 110th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, March 29–April 3, 2019, Atlanta, GA (Abstract 4000).
- [42] Turning Point Therapeutics reports early interim data from registration phase 2 TRIDENT-1 study of repotrectinib, provides regulatory update. August 19, 2020. Available from: <https://ir.tptherapeutics.com/news-releases/news-release-details/turning-point-therapeutics-reports-early-interim-data/> [accessed: August 19, 2020].
- [43] Klein R, Smeyne RJ, Wurst W, et al. Targeted disruption of the *trkB* neurotrophin receptor gene results in nervous system lesions and neonatal death. *Cell* 1993; 75: 113–122.
- [44] Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, et al. A *de novo* mutation affecting human *TrkB* associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004; 7: 1187–1189.
- [45] Xu B, Goulding EH, Zang K, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci*. 2003; 6: 736–742.
- [46] Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci*. 2003; 91: 267–270.
- [47] Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*. 2017; 7: 400–409.

(Kiss Edina dr.,  
Budapest, Podmaniczky u. 111–113., 1062  
e-mail: edina.kiss.dobos@gmail.com)