

A neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz génfúziót tartalmazó daganatok diagnosztikai megközelítése

Lippai Zoltán dr. ■ Sápi Zoltán dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz (*NTRK*-) géncsalád tagjai (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*) által kódolt tropomiozin receptor-tirozin-kináz fehérjék (TrkA, TrkB, TrkC) fiziológiásan elsősorban az idegsejtek fejlődéséért, éréséért, működéséért felelősek. Az *NTRK*-géncsaládot érintő genetikai eltérések, melyek a leggyakrabban kromoszomális transzlokáció következtében jönnek létre, számos rosszindulatú daganat kialakulásához vezethetnek. Egyes, kifejezetten ritka daganatokban nagyon nagy gyakorisággal fedezhető fel valamelyik *NTRK*-fúziós gén létrejötte, mint például az infantilis fibrosarcoma, a congenitalis mesoblastos nephroma vagy a secretoros carcinoma, míg egyes gyakori daganatokban – vastagbélrák, tüdőrák – bár kisebb frekvenciával, de szintén megjelenhet. Az utóbbi időben vizsgált, rendkívül magas válaszadási aránnyal alkalmazott 'target' terápia miatt az *NTRK*-fúziós gének diagnosztikája még nagyobb jelentőségűvé vált. A cikk összegzi mindazokat a diagnosztikai eljárásokat s azok előnyeit, illetve hátrányait, melyeknek szerepük van az *NTRK*-géneltérések felderítésében, valamint ezek alapján további diagnosztikai megfontolásokat fogalmaz meg, melyek segíthetnek egy adott esetben a megfelelő diagnosztikai módszer megválasztásában.

Orv Hetil. 2020; 161(41): 1753–1763.

Kulcsszavak: daganatok, receptor-tirozin-kináz, génfúzió, diagnózis

Diagnostic approach of tumors with neurotrophic tropomyosin receptor tyrosine kinase gene fusions

The neurotrophic tropomyosin receptor tyrosine kinase (*NTRK*) gene family members (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*), encoding tropomyosin receptor tyrosine kinase proteins (TrkA, TrkB, TrkC), physiologically, are responsible for the maturation, proliferation and maintenance of neurons. The genetic alterations of the *NTRK* family, mostly caused by chromosomal translocation, can lead to the development of several malignant tumors. These gene rearrangements can be detected in rare tumors, like infantile fibrosarcoma, congenital mesoblastic nephroma, secretory breast carcinoma, mammary analogue secretory carcinoma, with very high frequency, but also in very common malignancies – colorectal carcinoma, lung cancer – with relatively low incidence rate. Given the newly discovered, highly selective Trk inhibitors, used with high overall response rate, we highlight the growing importance of an appropriate diagnostic approach for tumors harboring *NTRK* gene alterations. This review discusses all diagnostic methods, their advantages and disadvantages, that can be used to identify *NTRK* gene fusions, and we make diagnostic considerations, that can help in these cases to choose the proper technique.

Keywords: tumors, receptor protein-tyrosine kinase, gene fusion, diagnosis

Lippai Z, Sápi Z. [Diagnostic approach of tumors with neurotrophic tropomyosin receptor tyrosine kinase gene fusions]. Orv Hetil. 2020; 161(41): 1753–1763.

(Beérkezett: 2020. április 14.; elfogadva: 2020. május 20.)

Rövidítések

AKT = proteinkináz-B; ALK = anaplasticus lymphoma kináz – receptor-tirozin-kináz; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; BDNF = (brain-derived neurotrophic factor) agyi eredetű neurotrofikus faktor; CA-125 = (cancer antigen 125) rákantigén-125; CDKN2A/B = (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) ciklindependenskináz-inhibitor – tumorszuppresszor gén; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; DAG = diacil-glicerol; DNS = dezoxiribonukleinsav; EGFR = (epidermal growth factor receptor) az epidermalis növekedési faktor receptora; ERK = (extracellular signal-regulated kinase) extracelluláriszignál-regulált kináz; IP3 = (inositol trisphosphate) inozitol-trifoszfát; MEK = (mitogen-activated protein kinase kinase) mitogénaktivált proteinkináz kináz; mRNS = (messenger RNS) hírvivő ribonukleinsav; NGF = (nerve-growth factor) idegsejt-növekedési faktor; NGS = (next-generation sequencing) újgenerációs szekvenálás; NT-3 = neurotrofin-3 növekedési faktor; NTRK = (neurotrophic tropomyosin receptor tyrosine kinase) neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz; PI3K = foszfatidil-inozitol-3-kináz; PKC = proteinkináz-C; PLC = foszfolipáz-C; PTB = (phosphotyrosine binding) foszfortirozinkötő – domén adapter fehérjéken; RAF = (rapidly accelerated fibrosarcoma) rapidan gyorsuló fibrosarcoma – proteinkináz; RAS = rat sarcoma – GTP-áz; RNS = ribonukleinsav; ROS1 = c-ros – receptor-tirozin-kináz; RT-PCR = (reverse transcription polymerase chain reaction) reverztranszkripció polimeráz-láncreakció; SH2 = Src homológ-2 – domén adapter fehérjéken; TrkA, TrkB, TrkC = tirozin-kináz fehérjék

A neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz (NTRK-) géncsalád

A neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz (NTRK-) géncsaládhoz három gén tartozik – *NTRK1* (1q23), *NTRK2* (9q21) és *NTRK3* (15q25). A három gén genetikai struktúrája egymáshoz nagyon hasonló. Mindhárom gén szerkezetében található leucinban gazdag ismétlődéseket tartalmazó extracelluláris régiót, immunoglobulin-szerű fehérjét, transzmembrán régiót, illetve tirozin-kinázt kódoló szakaszok. Az *NTRK1*-gén mintegy 21 kb hosszúságú. Az *NTRK2* és *NTRK3* gének 17–18-szor hosszabbak, köszönhetően az exonokat elválasztó, kivételesen nagy intronoknak. Az Ensembl genomadatbázis alapján mind ez ideig az *NTRK1*-gén 10, az *NTRK2*-gén 8, az *NTRK3*-gén 21 különböző splice-variánsa került leírásra [1, 2].

Az általuk kódolt fehérjék (rendre TrkA, TrkB, TrkC) plazmamembránban elhelyezkedő receptorok. A receptorok ligandjai a neurotrofinok (idegsejtekre ható növekedési faktorok). A leggyakrabban a saját, elsődleges ligandja aktiválja. A TrkA-receptorhoz az NGF, a TrkB-receptorhoz a BDNF, a TrkC-receptorhoz az NT-3 neurotrofinok kapcsolódhatnak. Valószínűsíthető viszont, hogy az egyes neurotrofinok nem csupán egyetlen receptortípust aktiválhatnak, és az egyes receptorokhoz nemcsak egyetlen fajta neurotrofin kapcsolódhat. Ez elsősorban a sejtípustól és a ligandkoncentráció-

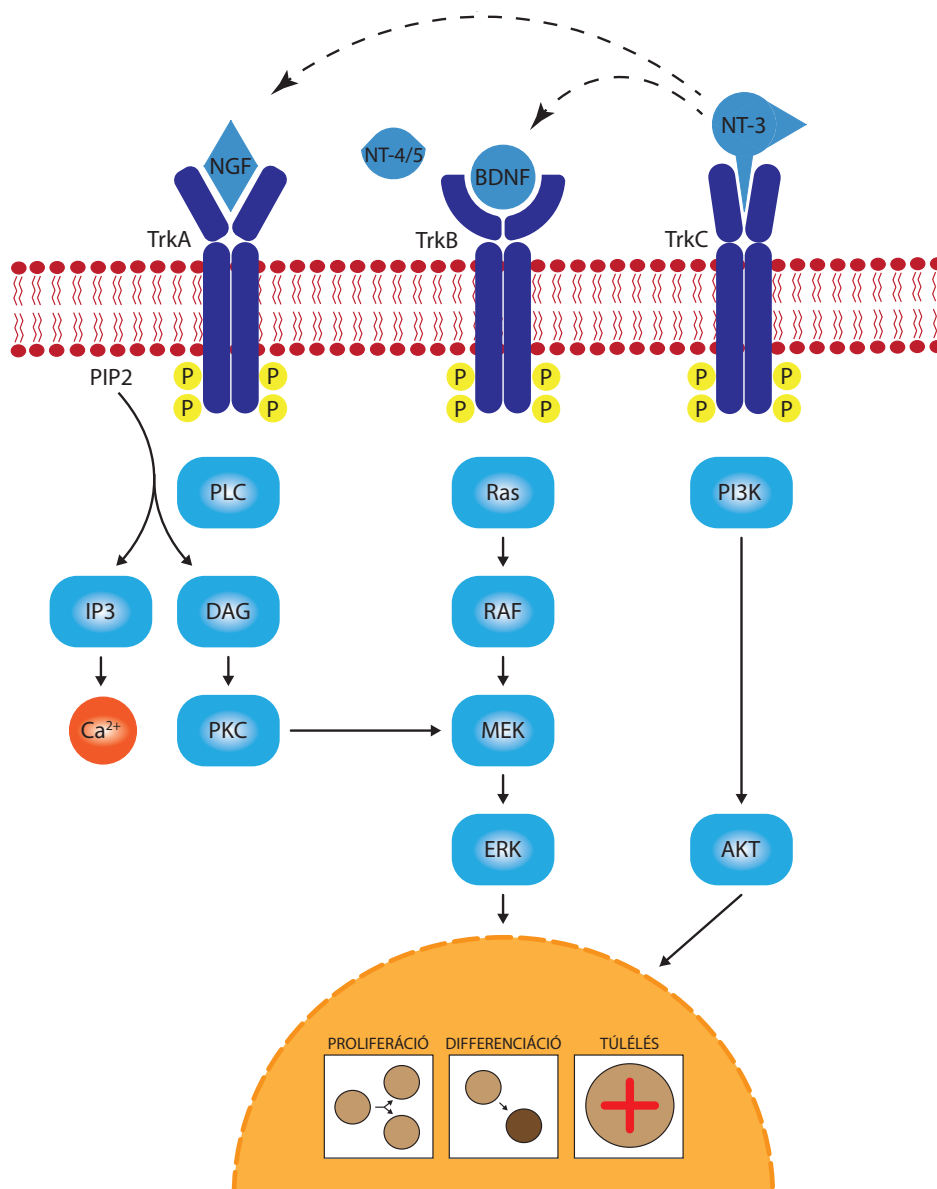
tól függhet. A ligand kötődése után receptor-homodimerizáció, majd -autofoszforyláció következik be. Az így létrejött, foszforizált tirozint tartalmazó szakaszok mintegy kötőhelyül szolgálnak olyan adapter fehérjék számára, melyek SH2- vagy PTB-doménnel rendelkeznek. Az adapter molekulák kötődése révén egyes, már jól ismert jelátviteli utak – PI3K/AKT, RAS/MEK/ERK, PLC/PKC – aktiválódása következik be, s ezáltal a sejtciklus szabályozásában fontos transzkripció faktorok és gének működése változik meg [3, 4] (1. ábra).

A Trk-fehérjék fontos szerepet játszanak az idegrendszer fejlődésében és működésében. Több alapvető idegrendszeri funkció szabályozásáért felelősek, mint például a fájdalom, a termoreguláció (TrkA), a memória, a kognitív funkciók, a hangulat, az étvágy (TrkB), a propriocepció (TrkC). Fiziológiásan a központi és a perifériás idegrendszer idegsejtjei proliferációjának, differenciációjának, apoptózisának, sejtciklusának szabályozásában, szinaptikus plaszticitásának változásában, a neurodegeneráció megelőzésében van szerepük, de egyéb, nem neuronális sejtekben és szövetekben (például monocyta, lymphocyta, keratinocyta, prosztata, here, tüdő, csont, hasnyálmirigy, simaizom) is expresszálódik a Trk-receptor valamelyik formája [5, 6].

Az NTRK-géneket érintő aberrációk és azok megjelenése különböző daganatokban

Az NTRK-géneltérések kialakulásának ismert mechanizmusai

Az NTRK-géneket érintő genetikai eltérések a leggyakrabban kromoszomális (intrakromoszomális vagy interkromoszomális) transzlokáció következtében jönnek létre. Közös jellemzőjük, hogy a karboxiterminális (3' vég) tirozin-kinázt kódoló domén mindig intakt marad. Ennek megfelelően a töréspont szinte bárhol lehet (bár mindkét gén esetében főként intronok területén vannak), kivéve a tirozin-kinázt kódoló szakaszon. Mind ez ideig közel 80 gén került leírásra mint lehetséges partner az NTRK-géneket érintő fúziós gének létrejöttében (1. táblázat) [7–23]. A partnertől függetlenül a létrejövő fúziós gén által kódolt kiméra fehérje ligandfüggetlen, így a jelátviteli út vonal folyamatos aktivációja figyelhető meg. A fúziós fehérje nem rendelkezik a normál-Trk-protein extracelluláris ligandkötő doménjével, így attól függetlenné válik a működése. A legtöbb partnertől rendelkezik dimerizációs doménnel, ami folyamatos aktivációhoz vezet. Ennek következtében a sejtciklus szabályozása zavart szenved, ami tumorgenezishez vezet [13]. Érdemes megjegyezni, hogy kiméra transzkriptum nem csupán gének fúziója következtében jöhet létre, hanem szomszédos génekről átíródott mRNS-ek összekapcsolódása révén is [24]. Az *NTRK1*-gén fúziós partnerei nagyjából (körülbelül a 66%-uk) intrakromoszomális átrendeződés következtében kerül-



1. ábra

A Trk-receptoroktól induló jelátviteli útvonalak

AKT = proteinkináz-B; BDNF = agyi eredetű neurotrofikus faktor; DAG = diacil-glicerol; ERK = extracelluláriszignál-regulált kináz; IP3 = inozitol-trifoszfát; MEK = mitogénaktivált proteinkináz kináz; NGF = idegsejt-növekedési faktor; NT-3 = neurotrofin-3 növekedési faktor; NT-4/5 = neurotrofin-4/5 növekedési faktor; PI3K = foszfátidil-inozitol-3-kináz; PIP2 = foszfátidil-inozitol-bifoszfát; PKC = proteinkináz-C; PLC = foszfolipáz-C; RAF = rapidan gyorsuló fibrosarcoma – proteinkináz; RAS = rat sarcoma – GTP-áz; Trk = tropomiozin receptor-tirozin-kináz; TrkA, TrkB, TrkC = tropomiozin receptor-tirozin-kináz fehérjék

nek az *NTRK1*-gén mellé, ellentétben az *NTRK2*- és az *NTRK3*-génnel, amelyeknél (mindkét gén esetében 70% fölötti arányban) interkromoszomális transzlokáció révén alakul ki fúzió.

Bár a kromoszomális transzlokáció során létrejött fúzió az *NTRK*-géneltérések kialakulásának leggyakoribb mechanizmusa, egyéb módokat is leírtak, habár ezek klinikai relevanciája egyelőre még nem ismert pontosan. Kópiaszám-eltérések (copy number variation) figyelhetők meg számos daganattípus esetében, többek között az emlőrákok és a tüdőrákok 12%-ában a cBioPortal adatai alapján [25]. *NTRK1*-amplifikációt írtak le tíz, agyi áttéttekkel rendelkező emlőrákos nő közül négy esetben,

ami felveti annak lehetőségét, hogy a nem megfelelően szabályozott Trk-jelátvitel fontos szerepet játszhaz az áttétképződésben [26]. Egyes hasnyálmirigy-, petefészek-, nyelőcső-, húgyhólyag-, endometriumdaganatok, illetve phaeochromocytomák esetében emelkedett TrkA-mRNS-szintet mértek, valószínűleg az *NTRK1*-gén amplifikációjából adódóan [27]. A Wilms-tumorban szenvedő betegeknél mért magasabb TrkB-mRNS-szint rövidebb, relapsus nélküli túléléssel párosult [28]. A TrkA-fehérje túltermelődését (overexpression) jobb, a TrkB-fehérje és az azt aktiváló BDNF-ligand túltermelődését rosszabb prognózisú neuroblastomában szenvedő betegeknél figyelték meg [29]. A cBioPortal adatai alap-

1. táblázat | Az *NTRK*-gének leggyakoribb fúziós partnerei különböző daganatokban [7–23]

3' <i>NTRK</i> -gén	5' partnergén	Daganattípusok
<i>NTRK1</i>	<i>LMNA</i>	Infantil fibrosarcoma [7], Spitz-naevus/spitzoid melanoma [8], vastagbélrák [9], tüdőrák, lágysz-sarcoma [10, 11], lipofibromatosisszerű neuralis tumor [12], mellrák, cholangiocarcinoma, húgyhólyagrák, appendix-adenocarcinoma, uterussarcoma [13]
	<i>TPM3</i>	Lipofibromatosisszerű neuralis tumor [12], tüdőrák, vastagbélrák, gyermekkori glioma [14], lágysz-sarcoma [11], papillaris pajzsmirigyrák, mellrák, méhnyakrák, cholangiocarcinoma, infantil fibrosarcoma, uterussarcoma [13]
	<i>TPR</i>	Lipofibromatosisszerű neuralis tumor [12], papillaris pajzsmirigyrák [15], tüdőrák, uterussarcoma [13], gyermekkori mesenchymalis tumor
	<i>MPRIP</i>	Tüdőrák [16]
	<i>CD74</i>	Tüdőrák [16]
	<i>BCAN</i>	Glioblastoma [17]
	<i>TP53</i>	Spitz-naevus/spitzoid melanoma [8]
	<i>NTRK2</i>	<i>VCL</i>
<i>AGBL4</i>		Glioma [14]
<i>SQSTM1</i>		Glioma [17], tüdőrák
<i>GKAP1</i>		Glioma [17]
<i>KCDT8</i>		Glioma [17]
<i>NOS1AP</i>		Astrocytoma, glioma [17]
<i>TBC1D2</i>		Glioma [17]
<i>VCAN</i>		Glioma [17]
<i>NTRK3</i>	<i>ETV6</i>	Infantil fibrosarcoma [18], congenitalis mesoblastos nephroma [19], emlő secretoros carcinomája [20], nyálmirigy secretoros carcinomája [21], akut lymphoid leukaemia, akut myeloid leukaemia, papillaris pajzsmirigyrák [15], glioma [14], inflammatoricus myofibroblastos tumor, mellrák, vastagbélrák, gastrointestinalis stromalis tumor, tüdőrák, melanoma, neuroendokrin tumor, sinonasalis adenocarcinoma, lágysz-sarcoma, Spitz-naevus/spitzoid melanoma
	<i>EMLA</i>	Infantil fibrosarcoma [22, 23], congenitalis mesoblastos nephroma [22], glioma [17], pajzsmirigyrák
	<i>BTBD1</i>	Glioma [14]
	<i>RBPM5</i>	Pajzsmirigyrák, uterussarcoma [13]

NTRK = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz

ján deletiók is leírásra kerültek, bár jelentőségük most még ismeretlen. Az *NTRK1*-gén 'in-frame' deletióját találták akut myeloid leukaemiás betegeknél [30, 31]. Olyan, az *NTRK1*-gén alternatív splicingja révén létrejövő mRNS-t azonosítottak neuroblastomasejtekből, amely ligandfüggetlen fehérje kialakulásához vezet [32]. Számos pontmutáció (single nucleotide variant) ismert, bár ezek közül kevés bizonyult onkogénnek. A tüdőben észlelt nagysejtes neuroendokrin carcinomák körülbelül 30%-ában írtak le az *NTRK2*- vagy *NTRK3*-gént (tirozin-kináz-domén-régióban) érintő pontmutációt [33]. Az *NTRK*-géneket érintő pontmutációkat írtak le az előrehaladott pajzsmirigyrákban szenvedő betegek 9%-ában [34].

Az *NTRK*-génaberrációk tumorokban

Az *NTRK*-géneltérések előfordulási gyakorisága tumorokban egyelőre még nem pontosan ismert. Egy kutatócsoport 1272 lágysz-daganat vizsgálata során 8 esetben tudott kimutatni *NTRK1*- (5) vagy *NTRK3*- (3)

génaberrációt, DNS- és RNS-szekvenálás segítségével. Ebből a nyolc esetből hat 25 éven aluli beteg, négy 5 éven aluli gyermek volt. Továbbá a *CDKN2A/B* tumor-suppresszor gén deletióját találták négy esetben a nyolcból, míg az összes vizsgált sarcomának csupán a 14%-ában volt jelen ez az eltérés [35]. Szintén DNS- és RNS-szekvenálást alkalmazva 2031 – huszonegy évesnél fiatalabb betegről származó – daganatmintát vizsgáltak meg, s ennek során 9 (5 *NTRK1*, 4 *NTRK3*) *NTRK*-génfúziót találtak; mindannyiszor mesenchymalis tumor (köztük fibrosarcoma, szoliter fibrosus tumor, haemangioma, schwannoma, primitív neuroectodermalis tumor, inflammatoricus myofibroblastos tumor, dendriticus sarcoma) volt a diagnózis. Ezekben az esetekben 3 alkalommal *CDKN2A/B*-deletio is jelen volt [36]. Összesen 11 502 különféle tumor (tüdőrák, vastagbélrák, emlőrák, glioma, lágysz-sarcoma, pajzsmirigyrák, méhnyakrák) DNS- és RNS-szekvenálása nyomán 31 *NTRK*-génfúziót (8 db *NTRK1*, 10 db *NTRK2*, 13 db *NTRK3*) detektáltak. Az 592 gén vizsgálatára alkalmas NGS-panel segítségével az *NTRK*-génfúziót tartalma-

zó daganatok 29%-ában (9 eset) nem volt más patogén genetikai eltérés [37]. Az *NTRK*-géneltérések legnagyobb részét újgenerációs szekvenálással detektálják. Az egyre széleskörűbb elérhetőség és használat révén mind pontosabb képet kaphatunk a valós értékekről. Egyelőre az *NTRK*-gént érintő változások előfordulási gyakoriságát mindezek alapján is csak becsülni tudjuk. Az összes daganat esetében körülbelül 1% alatti incidenciáról beszélhetünk [4, 35–37].

Az *NTRK*-füzióval rendelkező tumorok mind a gyermekkorban, mind a felnőttkorban jelen vannak. Az elmúlt évek kutatási eredményei alapján, arányaikat tekintve, a gyermekkori daganatok kialakulásában jelentősebb szerepe lehet az *NTRK*-génfüzióknak, mint a felnőttkori tumorokéban.

Az *NTRK*-géneltéréssel rendelkező tumorokat két nagy csoportra oszthatjuk aszerint, hogy milyen gyakran fordulnak elő egyes daganattípusoknál. Az első csoportba tartoznak azok a rendkívül ritka tumorok, melyeknél kifejezetten gyakran lehet *NTRK*-géneltérést detektálni. Az emlő és a nyálmirigy secretoros carcinomáiban több mint 90%-os gyakorisággal mutatható ki *ETV6-NTRK3*-génfüzió [20, 21]. Szintén ez a füzió van jelen majdnem az összes congenitalis mesoblastos nephroma bizonyos altípusaiban (cellularis, kevert), de már találtak *EML4-NTRK3*-füziót is [19, 22]. Az infantilis fibrosarcomák 70–90%-ában detektálható *ETV6-NTRK3*-génfüzió [18]. Egyes infantilis fibrosarcomákban, melyek nem tartalmaznak *ETV6-NTRK3*-füziót, leírtak *LMNA-NTRK1*-, illetve *EML4-NTRK3*-génfüziót is [7, 22, 23]. A nemrégiben új entitásként leírt lipofibromatosiszzerű neuralis tumorok jelentős részében *NTRK1*-génfüzió mutatható ki [11]. A másik csoportot azok a gyakori daganattípusok alkotják, melyeknél *NTRK*-génaberrációt csak ritkán tudunk azonosítani. Papillaris pajzsmirigyrákokban *NTRK1*-füziót állapítottak meg, több génpartnerrel is (*TFG*, *TPR*, *TPM3*) [15]. Sugárzásasszociált pajzsmirigyrákokban *ETV6-NTRK3*-génfüziót írtak le. A gyermekkori papillaris pajzsmirigyrákokban 25%-ában találtak *NTRK*-génfüziót, míg a felnőttek esetében kevesebb mint 10%-uknál [15, 37]. A gyermekkori gliomák 7%-ában, a felnőttkori gliomák 2%-ában találtak *NTRK*-füziót [14, 17].

LMNA-NTRK1-génfüziót találtak már vastagbélrákban, tüdőrákban, melanomában, légúti rész-sarcomában, illetve a már említett, lipofibromatosiszzerű neuralis tumorban [7–10, 16].

Nemrégiben került leírásra egy új, differenciálatlan uterussarcoma-variáns, mely morfológiailag fibrosarcomára hasonlít. Négy esetben sikerült *NTRK1*- vagy *NTRK3*-génfüziót detektálni, DNS-szekvenálás, RNS-szekvenálás, FISH-, illetve immunhisztokémiai módszerekkel [13].

Egyes légúti rész-sarcomákban, melyek myo/haemangiopericytás mintázattal rendelkeznek, *NTRK1*-génfüziót mutattak ki DNS- és RNS-szekvenálással, 'break-apart' FISH-módszerrel [11].

Terápiás lehetőségek az *NTRK*-géneltérést tartalmazó daganatokban

Az első *NTRK*-gént 1986-ban fedezték fel [38], de csak az utóbbi 3–4 évben került a géncsalád a figyelem középpontjába. Ennek oka a nemrég kifejlesztett, nagy hatékonysággal alkalmazott szelektív terápia megjelenése.

A jelenkor daganatterápiájában egyre nagyobb jelentőségűvé válik a daganatok genetikai profilozása és az így detektálható támadási pontok felismerése. A genetikai eltérések (pontmutáció, inszerció, deletio, amplifikáció), mint biomarkerek, előre jelzik az onkogéncélt terápia hatásosságát. A receptor-tirozin-kináz-gének mutációja esetén bekövetkező folyamatos jelátviteliút-aktiváció gátlására tirozin-kináz-inhibitorokat fejlesztettek ki és alkalmaztak sikeresen. Például EGFR-mutációval rendelkező nem kissejtes tüdőrákok esetén az EGFR-tirozin-kináz-gátló terápia sokkal hatásosabb, mint a hagyományos kemoterápia.

Jelenleg is több Trk-inhibitor vizsgálnak fázis 1. vagy fázis 2. vizsgálatokban. Ezek vagy specifikusak a Trk-fehérjékre, vagy pedig multikináz-inhibitoroként többféle tirozin-kináz működését is gátolják. Az eddigi két legismertebb és legnagyobb tapasztalattal használt gyógyszer az entrektinib és a larotrektinib. Mindkét szer olyan, szájon át adható kis molekula, mely már nanomól-koncentrációban képes kifejteni a hatását. Mindkettő a Trk-receptorok ATP-kötőhelyét blokkolja. Ezek az ATP-kötő helyek mindhárom receptorban nagyon hasonlóak. Az entrektinib és a larotrektinib is mindhárom Trk-fehérje működését gátolja, az entrektinib pedig további két receptor-tirozin-kinázt, a *ROSI*-t és az *ALK*-ot is.

Doebele és mtsai 2015-ben sikerrel alkalmaztak larotrektinibet (*LOXO-101*) egy *LMNA-NTRK1*-génfüzióval rendelkező, tüdőbe többszörösen áttétet adó, légúti rész-sarcomás betegben. A standard kemoterápia (szorafenib, epirubicin, meszna, doxorubicin) és a primer tumor (bal comb) műtéti eltávolítása után is progresszív állapotú beteg mellkas-CT-jén már számos tüdőát-tét került leírásra, a legnagyobb 7 cm átmérőjű volt, és a jelentős mennyiségű pleurális fluidum következtében súlyos nehézlégzése alakult ki. Négy hónapos larotrektinibkezelés után a beteg állapota jelentősen javult (nehézlégzése megszűnt, oxigénpótlásra a továbbiakban nem szorult), CA-125-szintje rendeződött, mellkas-CT-jén szinte teljes remisszió képe ábrázolódott. Mellékhatások nem jelentkeztek. A larotrektinib *in vivo* eredményességét bizonyították egérbe oltott, *NTRK1*-füzióval rendelkező vastagbélrákos sejtek dózisfüggő proliferáció-gátlásával [35].

Drilon és mtsai 55, olyan daganatos (17 különböző szövettani diagnózisú) beteget kezeltek larotrektinibbel, akikben *NTRK*-füziót tudtak igazolni. Kortól és tumortípustól függetlenül kezelték őket. A vizsgálatba kerüléshez az egyetlen feltétel az *NTRK*-füzió jelenléte volt. A teljes válaszadási arány 75% volt. (Két gyereknél a kezelés következtében történő tumorméret-csökkenés ré-

vén tumoreltávolítást célzó műtétet végeztek sikeresen, mely után mindketten progressziómentesek voltak.) Egy év után a terápiára reagáló betegek 71%-ánál folytatták még a terápiát, így az összes beteg 55%-a volt progressziómentes. A terápiára adott válaszok függetlenek voltak a kortól, a partnertől, az érintett *NTRK*-géntől, a daganattípustól. Az összes mellékhatás 93%-a volt grade 1. vagy grade 2. súlyosságú. Grade 3. súlyosságú nem kívánt hatás a betegek kevesebb mint 5%-ában jelentkezett. Grade 4. vagy 5. súlyosságú mellékhatás nem volt. Nem volt olyan beteg, aki reagált a szerre, de azt le kellett volna állítani mellékhatás miatt. A stabil vagy progressziómentes betegeknek a kinázdomén többféle mutációját találták, melyek szerzett rezisztenciához vezettek [39].

Az *NTRK*-gén tirozin-kináz kódoló doménjében bekövetkező másodlagos mutáció szerzett rezisztencia kialakulásához vezethet. Entrektinib alkalmazása több alkalommal is dózisfüggő módon vezetett különböző másodlagos mutációkhoz. Ez azért lehet különösen fontos, mert egyes mutációk esetében a larotrektinib használata még hatékony lehet, viszont vannak olyan mutációk, me-

lyeknél nem. Szerzett rezisztencia már larotrektinibkezelés során is kialakult. Az egyre több alkalommal leírt szerzett rezisztencia miatt további Trk-targetált terápia kifejlesztésére lesz szükség. Ezért zajlik jelenleg második generációs Trk-inhibitorok kutatása, fejlesztése. Ezeket már többször is sikeresen alkalmazták első generációs tirozin-kináz-inhibitorok okozta másodlagos rezisztenciát mutató daganatok esetében [39–41] (2. táblázat).

Három, fázis 1–2. vizsgálat analízise alapján az entrektinib klinikailag jelentős és tartós, intracranialis laesiókat is célzó hatását és jól tolerálhatóságát állapították meg [42].

Mind az entrektinib, mind a larotrektinib jól tolerálható, kevés mellékhatást kifejtő szer. Elsősorban neuropszichiátriai mellékhatások jelentkezhetnek (fáradtság, szédülés, paresztézia, szorongás, tudatzavar), mert a Trk-receptorok fiziológiásan az idegrendszer működésében játszanak szerepet. Ezekon kívül vérszegénység, fehérvérsejtszám-csökkenés, májenzim-emelkedés jelenhet meg nem kívánt hatásként. A legtöbb mellékhatás grade 1–2. súlyosságú. A kezelt betegek mindösszesen 5%-ában jelentkezett grade 3–4. súlyosságú mellékhatás [40].

Az Amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelet (Food and Drug Administration) 2018 novemberében jóváhagyta a larotrektinib, majd 2019 augusztusában az entrektinib alkalmazását *NTRK*-génfüziónal rendelkező tumorokban [42]. Fontos kiemelni a tumoragnosztikus terápia jelentőségét, azaz a terápia megválasztásában nem szempont a tumor szövettani diagnózisa, csak az *NTRK*-géneltérés igazolása szükséges [41], ugyanakkor értelemszerűen szövettani diagnózis szükséges ahhoz, hogy elsősorban olyan daganatokat vizsgáljunk, melyekben gyakoribb az *NTRK*-géneltérés.

A diagnosztika nehézségei

Az *NTRK*-géneltérések identifikálása többféle diagnosztikai módszer alkalmazásával történhet. A leggyakrabban használt módszerek az immunhisztokémia, a fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH), a reverztranszkripció polimeráz-lánreakció (RT-PCR), valamint az újgenerációs szekvenálás (NGS). Az immunhisztokémia, a FISH és a PCR-módszer egyszerre csak egy (vagy kevés) biomarker vizsgálatára képes. Egyes klinikai esetekben ezek lehetnek a megfelelő módszerek, de mindinkább háttérbe szorulnak majd az újgenerációs szekvenálás folyamatos elérhetővé válásával. Ahogy a daganatok terápiajában egyre jelentősebbé válik a genetikai elváltozások mind pontosabb meghatározása (a felfedezett onkogén elváltozások és biomarkerek száma emelkedik), úgy lesz egyre nagyobb szükség olyan diagnosztikai eljárásokra, melyekkel egyszerre több géneltérés vizsgálata is lehetséges. Ezzel egyre több génaberráció rutindetektálása is megtörténne anélkül, hogy specifikusan kellene tesztelni egy-egy feltételezhető elváltozást, ugyanakkor a „cost-benefit” szempontokat is figyelembe véve a célzott meghatározások jó része továbbra is valószínűleg megmarad (3. táblázat).

2. táblázat | Az *NTRK*-génfüziónal rendelkező daganatok esetében használható szelektív és multikináz-inhibitorok [40]

Hatóanyag	'Target' gének
Larotrektinib	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i>
Entrektinib	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, ALK, ROS1</i>
Krizotinib	<i>NTRK1, ALK, ROS1, MET</i>
TSR-011	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, ALK</i>
DS-6051b	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1</i>
PLX7486	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, CSF1R</i>
MGCD516	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, DDR2, MET, KIT, KDR, PDGFR</i>
TPX-0005	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, ALK, ROS1</i>
LOXO-195	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3</i>
ONO-5390556	Nincs adat egyelőre
Foretinib	<i>NTRK1, MET, KIT, FLT4, KDR, VEGFR, RON, AXL</i>
Ponatinib	<i>NTRK1, ABL, FGFR, PDGFR, SRC, RET, KIT, FLT1</i>
Nintedanib	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, PDGFR, FGFR</i>
Kabozantinib	<i>NTRK1, NTRK2, KDR, MET, RET, AXL, KIT, FLT1, FLT3, FLT4</i>
Lesztaurtinib	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, JAK2, FLT3</i>
Merestinib	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, MET, AXL, ROS1, MKNK1, MKNK2, FL3, TEK, DDR1, DDR2</i>
Altiratinib	<i>NTRK1, NTRK2, NTRK3, MET, KDR, TIE2, VEGFR2</i>

ALK = anaplasticus lymphoma kináz; FGFR = a fibroblastnövekedési faktor receptora; FLT = *fms*-szerű tirozin-kináz; JAK = Janus-kináz; NTRK = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz; PDGFR = a thrombocytaeredetű növekedési faktor receptora; ROS = c-ros – receptor-tirozin-kináz; VEGFR = a vascularis endothelialis növekedési faktor receptora

3. táblázat | Az *NTRK*-génfüziók azonosításához alkalmazott laboratóriumi technikák, diagnosztikai metódusok

Diagnosztikai módszerek	Előnyök	Hátrányok
Immunhisztokémia	Költséghatékony Nagyon széles körben elérhető Kevés időt igényel Kevés mintaanyagot igényel Nem igényel különleges előkészítést Fehérjeexpresszió alapul Elfogadható szenzitivitás és specifitás Magas negatív prediktív érték	A vad típusú és a fúziós fehérje túltermelődése között nem tud különbséget tenni Álpozitív (idegzsöveti, simaizomszöveti differenciáció esetén) Álnegatív (egyes <i>NTRK3</i> -füziók esetén) Egyszerre egy vagy kevés biomarker vizsgálható
FISH	Költséghatékony Széles körben elérhető Nem igényel sok időt (kevesebb mint egy hét) Kevés mintaanyagot igényel Elfogadható szenzitivitás (ha a töréspont az eddig ismert helyen van) és specifitás Töréspont-FISH során elegendő csak az egyik fúziós gén ismerete	A három <i>NTRK</i> -génre három különböző teszt kell (egyszerre kevés biomarker vizsgálható) Álpozitív (lehet, hogy a DNS strukturális eltérését nem követi a funkció változása; ko-lokalizáció) Álnegatív (az <i>NTRK1</i> -gén intrakromoszomális fúziója esetén) A partnergén ismeretlen marad
RT-PCR	Költséghatékony Magas szenzitivitás és specifitás Körülbelül egy hetet vesz igénybe	RNS-alapú Ismerni kell mindkét gént és a töréspontjaikat A célszekvencia ismerete szükséges (nem képes új fúziós génpartnereket detektálni) Sokféle 5'-fúziós génpartner lehetséges
NGS	Nem szükséges a partnergén ismerete Képes új fúziós génpartnereket detektálni Képes új töréspontokat detektálni Képes egyszerre több gént vizsgálni Többféle géneltérést is kimutat	Költséigényes Laboratórium-, felszerelés-, gyakorlatigényes Az eredményig több mint két hét telik el A DNS-alapú NGS használhatóságát az intronok mérete, felépítése korlátozhatja Álpozitív (a DNS strukturális eltérését nem követi a funkció változása) Az RNS-alapú NGS elvégzésekor jó minőségű RNS-re van szükség Egyes hibrid, DNS/RNS alapú NGS-eknél a partnergén ismerete is szükséges lehet

DNS = deoxiribonukleinsav; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; NGS = újgenerációs szekvenálás; *NTRK* = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = reverztranszkripció polimeráz-láncreakció

Immunhisztokémiai módszerek

A legtöbb laboratóriumban elérhető immunhisztokémia kifejezetten olcsó és gyors, valamint alkalmazásához elegendő lehet akár egyetlen metszet. További előnyei közé tartozik, hogy nem szükséges a minta speciális előkészítése. Alkalmazásának elve azon alapul, hogy a génátrendeződés miatt a fehérje fokozottan fog expresszálni. Mind ez ideig pan-Trk- és TrkA-antitesteket fejlesztettek ki és vizsgáltak. A pan-Trk-antitest révén mindhárom Trk-fehérje kimutatható. *Hechtman és mtsai* 21 olyan tumormintát vizsgáltak meg pan-Trk-antitestet használva, melyekben előtte DNS- és RNS-alapú szekvenálás segítségével *NTRK*-génfüziót mutattak ki. Az így megvizsgált 21 mintából 20-nál tapasztaltak pozitívítást, ami 95%-os szenzitivitásnak felel meg. Továbbá megvizsgáltak 20 olyan mintát, melynél szekvenálással nem volt igazolható *NTRK*-füzió. Mindegyik eset negatív volt immunhisztokémiai módszerrel vizsgálva, így ez a módszer 100%-os specifitást adott [43]. *Rudzinski és mtsai* pan-Trk-antitestet használva 97%-os szenzitivitást (29/30) és 98%-os

specifitást (47/48) igazoltak. TrkA-antitestet vizsgálva 100%-os (26/26) szenzitivitást tapasztaltak (köztük voltak olyan esetek is, amelyek *NTRK2*- vagy *NTRK3*-génfüziót tartalmaztak), de a specifitás csak 63% volt. A 49 esetből összesen 14 mintában észleltek gyenge pozitívítást, további 4 esetben pedig közepes intenzitású festődést találtak [44]. A már fentebb hivatkozott *Gatalica és mtsai* által vizsgált 4136 tumormintából 28 esetben detektáltak *NTRK*-génfüziót, újgenerációs szekvenálással [37]. Ebből a 28 esetből 21 alkalommal tapasztaltak pozitívítást pan-Trk-immunhisztokémiát alkalmazva, ami csupán 75%-os szenzitivitásnak felel meg [37]. Az *NTRK3*-génfüziók 45%-a (5/11) lett negatív pan-Trk-immunhisztokémiai módszerrel vizsgálva [37]. Abból a 4108 tumorból, melynél nem lehetett *NTRK*-génfüziót igazolni szekvenálással, 3942 eset immunhisztokémiai vizsgálattal is negatívnak bizonyult, ez 96%-os specifitást mutat [37]. Az *ETV6-NTRK3*-füzióval rendelkező tumoroknál – infantilis fibrosarcoma, congenitalis mesoblastos nephroma, secretoros carcinoma – a relatív alacsony szenzitivitás miatt a látott negatív eredmény köny-

nyen álnegatív lehet, ezért ezekben az esetekben más módszer (például FISH) használata is szükséges. Pan-Trk-antitest alkalmazása 100%-os negatív prediktív értéket mutatott 192 tumorminta vizsgálatát követően [45]. Pozitívnak ítélték az immunhisztokémiai eredményt, ha a tumorsejtek legalább 5%-a mutatott akárcsak gyenge intenzitású festést is [45]. Összességében a pan-Trk-antitest alkalmazása alapvetően célszerűbbnek tűnik, különösen annak eldöntésére, hogy szükség van-e további vizsgálatokra.

Tekintettel arra, hogy a Trk-fehérje fiziológiásan többek között az idegszövetben és a simaizomszövetben is expresszálódik, előfordult, hogy immunhisztokémiai módszerrel pozitívnak bizonyultak olyan, egyébként *NTRK*-fúzió-negatív daganatok, melyek idegszöveti vagy simaizomszöveti differenciálódást mutattak, például neuroblastoma, glioma, gastrointestinalis stromalis tumor [46, 47].

A legtöbb, *NTRK*-fúzióval rendelkező daganat esetében a festődés citoplazmatikus, de már több esetben is leírták a festődés különböző subcellularis lokalizációját, a génpartnerrel függően. Például az *ETV6-NTRK3*-fúzió esetén nukleáris (az *ETV6* transzkripciós faktor, ezért a sejtmagon belül helyezkedik el), a *LMNA-NTRK1*-fúzió során perinukleáris (az *LMNA*-gén által kódolt lamin a sejtmaghártya része), a *TPM-NTRK*-fúzió következtében pedig sejtmembránt érintő (a tropomiozin a cytoskeleton alkotóeleme) festődés lesz látható [46]. Mindezek alapján, az érintett sejtek festődési mintázata utalhat a partnergénre.

Fluoreszcens in situ hibridizáció

Kevésbé széles körben érhető el, szintén kevés minta szükséges hozzá. Átfutási ideje általában kevesebb mint egy hét. Használható fúziós próba, illetve töréspontpróba. A fúziós próba esetén feltételeznünk kell mindkét gént, ami csak kivételes esetekben valósul meg. Például infantilis fibrosarcomában, congenitalis mesoblastos nephromában, secretoros carcinomában *ETV6-NTRK3*-génfúziót várunk. De már leírásra kerültek *ETV6-NTRK3*-fúzió-negatív esetek is. További hátránya az álpozitivitás a véletlenszerű ko-lokalizáció miatt. A töréspontpróba előnye, hogy nem kell ismernünk a partnergént. Elméletben lehet álnegatív, ha a töréspont érinti a gént, de az nem a két próba közötti szakaszon van. A FISH-módszer egyik nagy hátránya, hogy bár strukturális elváltozást ki tudunk vele mutatni, azt nem követi feltétlenül mindig funkcionális eltérés, így nem biztos, hogy az így felfedezett elváltozás lesz az oka a daganat kialakulásának. Továbbá ha mindhárom *NTRK*-gént átfogóan meg akarjuk vizsgálni, akkor három különböző tesztre lesz szükség. A leggyakrabban az olyan ritka tumorok esetében használják, ahol az *NTRK*-gén-eltérés rendkívül gyakori.

Reverztranszkripciós polimeráz-lánreakció

Az RT-PCR olyan, RNS-alapú vizsgálat, mely a fúziós transzkriptum detektálására képes. Ehhez a teszthez szükséges tudni mindkét érintett gént és azok töréspontjait is. Például a nyálmirigy secretoros carcinomáiban *ETV6*(exon5)-*NTRK3*(exon15) fúzió található a legtöbb esetben, de nem mindig [48]. Klinikai használatosságát korlátozza az *NTRK*-fúziós partnerek diverzitása és a töréspontok változatossága.

Újgenerációs szekvenálás

Az NGS-vizsgálatok a mintából nyert DNS vagy RNS segítségével akár a teljes genom, exom, transzkriptom analízisére képesek. Lehetséges olyan panel létrehozása is, amely csupán néhány gén vizsgálatára korlátozódik, és így magasabb szenzitivitás érhető el. A teljesgenom-szekvenálás ehhez képest csökkent szenzitivitású, és sokkal nagyobb számítógépes analitikai forrásokat igényel. Ahogy a daganatok kezelésében egyre fontosabb a genetikai háttér mind pontosabb ismerete, annál inkább az a diagnosztikai modalitás kerül előtérbe, mely a lehető legkevesebb szövetminta felhasználásával a lehető legtöbb információt képes nyújtani. A DNS-alapú NGS-panelek fókuszálhatnak kevés vagy sok génre, teljesexom- vagy akár teljesgenom-szekvenálásra is képesek. Ezen tesztek segítségével egyszerre akár több száz gén vizsgálata történhet. Többféle génelterés (pontmutáció, amplifikáció, deletio, inszerció, fúzió, mikroszatellita-instabilitás) is azonosítható a vizsgálat segítségével. Az *NTRK2*- és az *NTRK3*-génnek csak az exonrégiói vizsgálhatók, a töréspont viszont általában az intronrégiókban szokott lenni, így az eredmény álnegatív lehet. Összességében elmondható, hogy az *NTRK2*- és az *NTRK3*-fúzió detektálásának szenzitivitása korlátozott. Ami a specificitást illeti, itt is elmondható ugyanaz, ami a FISH-ről. A strukturális változás önmagában nem jelenti feltétlenül a funkció változását is. A DNS-alapú NGS-panelek nagy tisztaságú tumorszövetet igényelnek, és általában több mint két hét, amíg az eredményük megérkezik [49].

Az RNS-alapú NGS legfőbb korlátja maga az RNS, amely nagyon labilis. A formalinfixált, paraffinba ágyazott szövetekben az RNS degradálódik az idő előrehaladtával. Az RNS-izolálás különleges laboratóriumi körülményeket, felszerelést és nagy gyakorlatot igényel. Ennélfogva mindenképp szükséges a kinyert RNS kvantitatív és kvalitatív kontrollja. Már van olyan, RNS-alapú NGS-eljárás, amely képes detektálni génfúziót csupán az egyik gén ismeretével. Az RNS-szekvenálás előnyei a DNS-szekvenáláshoz képest többek között a kisebb szekvenálási teher (az mRNS intronokat már nem tartalmaz), a magasabb feltételezett szenzitivitás a fúziós transzkriptumok amplifikációja révén, illetve maga a tény, hogy a transzkriptumot az érintett gének és exonok alkotják; az mRNS fokozott expressziója szinte biztosan

fokozott fehérjetermelődéshez vezet, és így a daganat kialakulásának valódi oka lehet [45].

A hibrid, DNS/RNS alapú szekvenálás során rendkívül magas szenzitivitással (98–100%) és specificitással (96–100%) mutatható ki fúzió, splice-variáns, inszerció, deletio, pontmutáció, kópiaszám-eltérés, de előfordulhat, hogy egyes, eddig még nem ismert fúziókat nem tud detektálni [46].

Egyes preanalitikus tényezők, legfőképp a nem megfelelő fixációs paraméterek (idő, hőmérséklet) nagy hatással lehetnek az immunhisztokémiai, illetve az RNS-, de akár a DNS-alapú vizsgálatok eredményeire is, minthogy álnegatív eredményeket adhatnak [45].

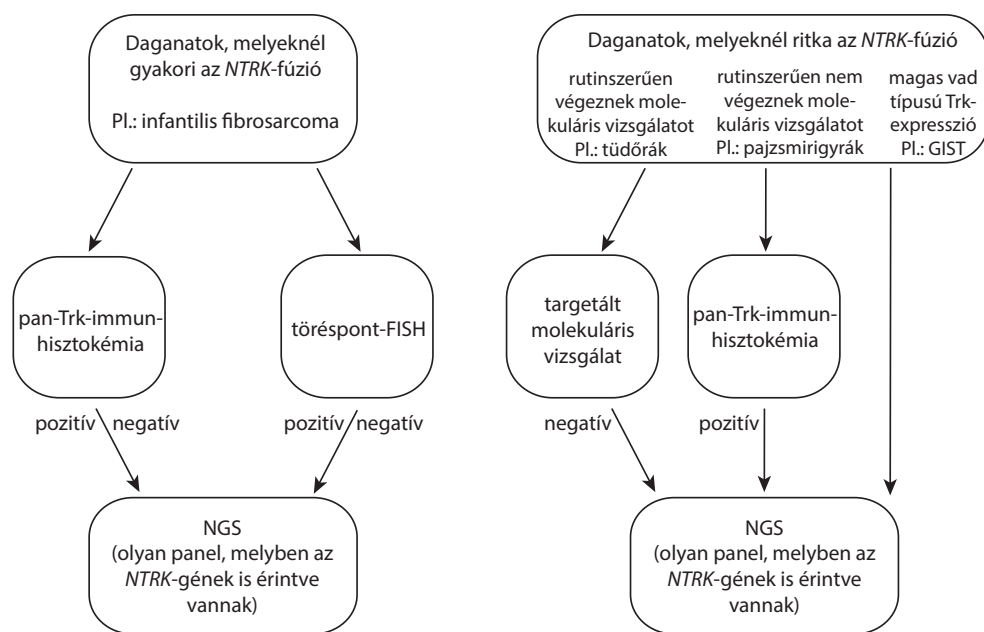
Javasolható diagnosztikai algoritmus

Figyelembe véve a nemzetközi ajánlásokat is [50], saját diagnosztikai stratégiát dolgoztunk ki. A megfelelő diagnosztikai stratégia felépítéséhez szükséges szem előtt tartani a már korábban leírt, különböző tumoroknál látott előfordulási gyakoriságokat, továbbá azt a ténytet, hogy a legtöbb esetben más onkogén eltérések felderítése elkerülhetetlen lesz. Bár az ideális az lenne, ha minden esetben széles körű NGS-vizsgálat történne, ennek nincs realitása a magas költségek, a megfelelő laboratóriumi háttér és a szaktudás hiánya miatt. Azon entitásoknál, melyek jelentős hányadánál mutatható ki *NTRK*-fúziós gén, javasolt először pan-Trk-antitesttel immunhisztokémiai vagy töréspont-FISH-vizsgálatot végezni (a leggyakrabban az *ETV6-NTRK3*-fúziót feltételezve), majd annak eredményétől függően érdemes szekvenálni. A legtöbb tumor esetében, melyek Trk-expressziója alacsony, akárcsak az *NTRK*-fúzió incidenciája, alapvetően

más targetálható onkogén eltéréseket is feltételezve széles körű NGS-vizsgálat javasolt (mely magában foglalja a nagyobb gyakoriságú feltételezett onkogéneket, de az *NTRK*-géneket is). Azoknál a daganatoknál, melyeknél rutinszerűen nem történik szekvenálás, ajánlatos pan-Trk-immunhisztokémiát végezni, és az így kiszűrt pozitív eseteket valamilyen molekuláris vizsgálatnak alávetni. Olyan tumoroknál, melyeknél a vad típusú Trk-expresszió magasabb, mint egyéb szövetekben (neuroendokrin tumorok, gastrointestinalis stromalis tumor, agyi tumorok), az immunhisztokémia álopozitív lehet, ezért érdemes egyből molekuláris vizsgálatot végezni (2. ábra). Példaként említünk egy olyan saját esetet, amelynél myofibroblastos sarcoma esetén mintegy „előszűrőként” pan-Trk-immunreakciót végeztünk, és miután ez pozitív lett, FISH-reakcióval (‘split’ próba) igazoltuk az *NTRK3*-gén érintettségét (3. ábra).

Következtetés

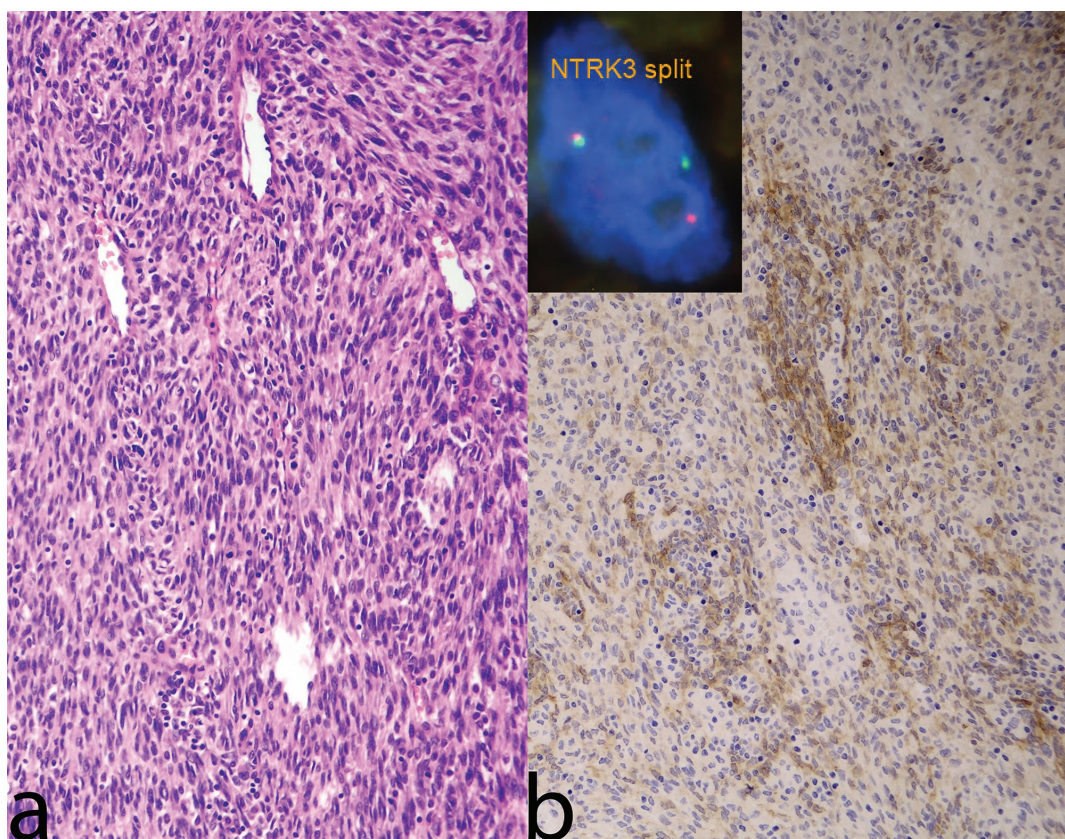
Az *NTRK*-génfúzió számos daganattípusban előfordul, néhány rendkívül ritka tumorban kifejezetten gyakori, míg számos gyakori tumorban az incidenciája 1% körül lehet. Az összességében alacsony incidenciájú génfúzió felismerésének jelentősége a nemrégiben kifejlesztett terápiában rejlik. A nagyon hatékonyan bizonyult szelektív tirozin-kináz-inhibitor és a többi, fejlesztés alatt álló szelektív vagy multikináz-inhibitor révén az *NTRK*-génfúzióval rendelkező tumorok kezelése meglehetősen ígéretesnek tűnik. A cikkben ajánlott diagnosztikai algoritmust alkalmazva a lehető leghatékonyabban találhatjuk meg azokat a daganatokat, melyekben van *NTRK*-génfúzió.



2. ábra

Az általunk javasolt diagnosztikai algoritmus *NTRK*-génfúziók detektálására, figyelembe véve a nemzetközi ajánlásokat is

FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; GIST = gastrointestinalis stromalis tumor; NGS = újgenerációs szekvenálás; NTRK = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz; Trk = tropomiozin receptor-tirozin-kináz



3. ábra a) Myofibroblasztos sarcoma szöveti képe, hematoxinil-eozin festés; b) pan-Trk-immunreakció egyértelmű fokális pozitív festődéssel; inzer: FISH-reakció *NTRK3* split/break-apart próbával. A szignálsztévlás (különálló zöld és piros szignál) jelzi, hogy *NTRK3*-füzítő történt, a partneregen nem ismert

FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; NTRK = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: L. Z.: A szakirodalom felkutatása, elemzése, az összefoglaló közlemény megírása, a táblázatok és az ábrák elkészítése. S. Z.: A kutatás irányítása, szakértői feladat ellátása. A közlemény végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Chao MV. Neurotrophin receptors: a window into neuronal differentiation. *Neuron* 1992; 9: 583–593.
- [2] Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361: 1545–1564.
- [3] Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72: 609–642.
- [4] Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*. 2015; 5: 25–34.
- [5] Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett*. 2001; 169: 107–114.
- [6] Chao MV. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*. 2003; 4: 299–309.
- [7] Wong V, Pavlick D, Brennan T, et al. Evaluation of a congenital infantile fibrosarcoma by comprehensive genomic profiling reveals an *LMNA-NTRK1* gene fusion responsive to crizotinib. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108: djv307.
- [8] Wiesner T, He J, Yelensky R, et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumors and spitzoid melanomas. *Nat Commun*. 2014; 5: 3116.
- [9] Sartore-Bianchi A, Ardini E, Bosotti R, et al. Sensitivity to entrectinib associated with novel *LMNA-NTRK1* gene fusion in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108: djv306.
- [10] Kohsaka S, Saito T, Akaike K, et al. Pediatric soft tissue tumor of the upper arm with *LMNA-NTRK1* fusion. *Hum Pathol*. 2018; 72: 167–173.
- [11] Haller F, Knopf J, Ackermann A, et al. Paediatric and adult soft tissue sarcomas with *NTRK1* gene fusions: a subset of spindle cell sarcomas unified by a prominent myopericytic/haemangiopericytic pattern. *J Pathol*. 2016; 238: 700–710.
- [12] Agaram NP, Zhang L, Sung YS, et al. Recurrent *NTRK1* gene fusions define a novel subset of locally aggressive lipofibromatosis-like neural tumors. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 1407–1416.
- [13] Chiang S, Cotzia P, Hyman DM, et al. *NTRK* fusions define a novel uterine sarcoma subtype with features of fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42: 791–798.
- [14] Wu G, Diaz AK, Paugh BS, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet*. 2014; 46: 444–450.
- [15] Prasad ML, Vyas M, Horne MJ, et al. *NTRK* fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer* 2016; 122: 1097–1107.

- [16] Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug sensitive *NTRK1* rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. 2013; 19: 1469–1472.
- [17] Ferguson SD, Zhou S, Huse JT, et al. Targetable gene fusions associate with the IDH wild-type astrocytic lineage in adult gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2018; 77: 437–442.
- [18] Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, et al. A novel *ETV6-NTRK3* gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet*. 1998; 18: 184–187.
- [19] Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW, et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with *ETV6-NTRK3* gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol*. 1998; 153: 1451–1458.
- [20] Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, et al. Expression of the *ETV6-NTRK3* gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2002; 2: 367–376.
- [21] Skálová A, Vanecek T, Sima R, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the *ETV6-NTRK3* fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 599–608.
- [22] Church AJ, Calicchio ML, Nardi V, et al. Recurrent *EMLA-NTRK3* fusions in infantile fibrosarcoma and congenital mesoblastic nephroma suggest a revised testing strategy. *Mod Pathol*. 2018; 31: 463–473.
- [23] Tannenbaum-Dvir S, Glade Bender JL, Church AJ, et al. Characterization of a novel fusion gene *EMLA-NTRK3* in a case of recurrent congenital fibrosarcoma. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2015; 1: a000471.
- [24] Chwalenia K, Facemire L, Li H. Chimeric RNAs in cancer and normal physiology. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2017; 8: e1427.
- [25] Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013; 6: pii.
- [26] Bollig-Fischer A, Michelhaugh SK, Wijesinghe P, et al. Cyto-genomic profiling of breast cancer brain metastases reveals potential for repurposing targeted therapeutics. *Oncotarget* 2015; 6: 14614–14624.
- [27] Narayanan R, Yepuru M, Coss CC, et al. Discovery and preclinical characterization of novel small molecule TRK and ROS1 tyrosine kinase inhibitors for the treatment of cancer and inflammation. *PLoS ONE* 2013; 8: e83380.
- [28] Eggert A, Grotzer MA, Ikegaki N, et al. Expression of the neurotrophin receptor receptor TrkB is associated with unfavorable outcome in Wilms' tumor. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 689–696.
- [29] Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, et al. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 3244–3250.
- [30] Tomasson MH, Xiang Z, Walgren R, et al. Somatic mutations and germline sequence variants in the expressed tyrosine kinase genes of patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 2008; 111: 4797–4808.
- [31] Reuther GW, Lambert QT, Caligiuri MA, et al. Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol*. 2000; 20: 8655–8666.
- [32] Tacconelli A, Farina AR, Cappabianca L, et al. TrkA alternative splicing: a regulated tumor-promoting switch in human neuroblastoma. *Cancer Cell* 2004; 6: 347–360.
- [33] Marchetti A, Felicioni L, Pelosi G, et al. Frequent mutations in the neurotrophic tyrosine receptor kinase gene family in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Hum Mutat*. 2008; 29: 609–616.
- [34] Iniguez-Ariza NM, Bible KC, Morris JC, et al. *NTRK1-3* point mutations in poor prognosis thyroid cancers. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_Suppl): 6087.
- [35] 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.
- [36] Pavlick D, Schrock AB, Malicki D, et al. Identification of *NTRK* fusions in pediatric mesenchymal tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26433.
- [37] Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, et al. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions. *Mod Pathol*. 2019; 32: 147–153.
- [38] Martin-Zanca D, Hugh SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature* 1986; 319: 743–748.
- [39] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018; 378: 731–739.
- [40] Khotskaya YB, Holla VR, Farago AF, et al. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther*. 2017; 173: 58–66.
- [41] Märkl B, Hirschbühl K, Dhillon C. *NTRK*-fusions – A new kid on the block. *Pathol Res Pract*. 2019; 215: 152572.
- [42] 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. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 271–282. [Correction: *Lancet Oncol*. 2020; 21: e70.] [Correction: *Lancet Oncol*. 2020; 21: e341.] [Correction: *Lancet Oncol*. 2020; 21: e372].
- [43] 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.
- [44] Rudzinski ER, Lockwood CM, Stohr BA, et al. Pan-Trk immunohistochemistry identifies *NTRK* rearrangements in pediatric mesenchymal tumors. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42: 927–935.
- [45] Murphy DA, Ely HA, Shoemaker R, et al. Detecting gene rearrangements in patient populations through a 2-step diagnostic test comprised of rapid IHC enrichment followed by sensitive next-generation sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017; 25: 513–523.
- [46] Solomon JP, Hechtman JF. Detection of *NTRK* fusions: merits and limitations of current diagnostic platforms. *Cancer Res*. 2019; 79: 3163–3168.
- [47] Feng J, Ebata K, Hansen F, et al. TRK wild-type and fusion protein expression in solid tumors: Characterization by immunohistochemistry and in situ hybridization. *Ann Oncol*. 2018; 29: vi27.
- [48] Skálová A, Vanecek T, Simpson RH, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: molecular analysis of 25 *ETV6* gene rearranged tumors with lack of detection of classical *ETV6-NTRK3* fusion transcript by standard RT-PCR: report of 4 cases harboring *ETV6-X* gene fusion. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 3–13.
- [49] 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 Mol Diagn*. 2019; 21: 553–571.
- [50] Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. 2019; 72: 460–467.

(Sápi Zoltán dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: sapi.zoltan.dr@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)