

Testování a léčba nádorů s *NTRK* fúzí

Tomáš Büchler

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Precizní onkologie



Patologie nádoru



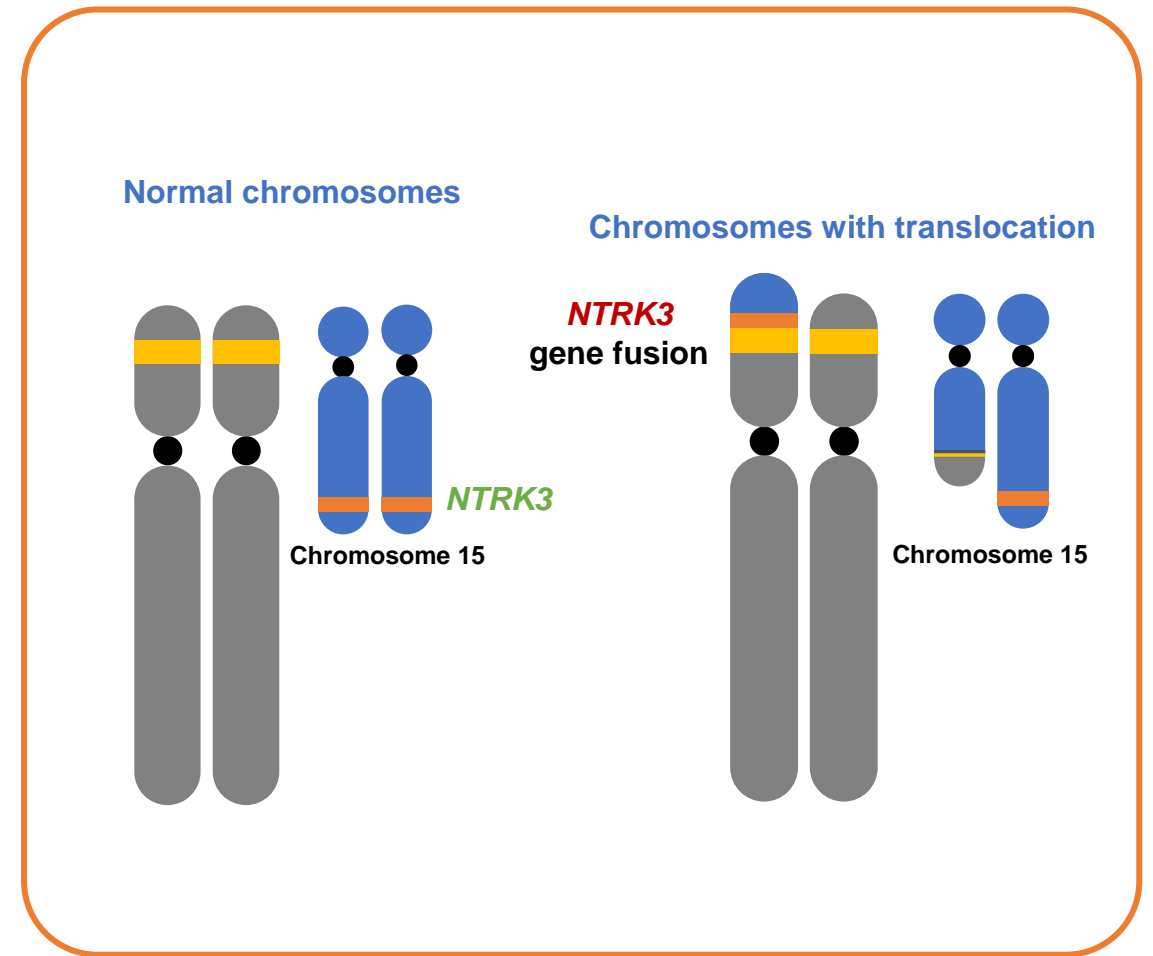
Ovlivnitelné (actionable) genetické aberace

Precizní onkologie umožňuje

- nasazení léku dle kritické nádorové mutace bez ohledu na tkáňový původ a histologii - tumor-agnostic treatment
- nasazení léku dle kritické nádorové mutace dle validaci pro konkrétní typ nádoru (histologie, tkáňový původ) - targeted tumor-specific treatment
- indikaci léčby dle molekulárních prognostických kritérií
- úpravu dávky dle očekávané toxicity

Genové fúze *NTRK*

- Geny pro neurotrofní receptory s tyrosin kinázovou aktivitou (*NTRK 1-3*) kódují receptory TRKA, TRKB a TRKC pro neurotrofin.
- Fúzní translokace *NTRK* genů se vzácně vyskytují u širokého spektra solidních a hematologických nádorů.
- Fúze genů *NTRK 1-3* jsou výsledkem intrachromozomální nebo interchromozomální přestavby v nádorové buňce, jejímž následkem je vznik fúzního transkriptu



Terapie

- **Larotrectinib** (Vitrakvi[®], Bayer) je perorální lék dostupný ve formě tobolek 25 mg a 100mg. Dále je k dispozici roztok 20 mg/ml, potenciálně využitelný u nemocných s poruchou polykání. Doporučená dávka u dospělých je 100 mg larotrectinibu dvakrát denně až do progresse onemocnění nebo dokud se nedostaví nepřijatelná toxicita.
- **Entrectinib** (Rozlytrek[®], Roche) je perorální lék ve formě 100mg a 200mg tobolek. Podává se v dávce 600mg jednou denně do progresse onemocnění nebo dokud se nedostaví nepřijatelná toxicita

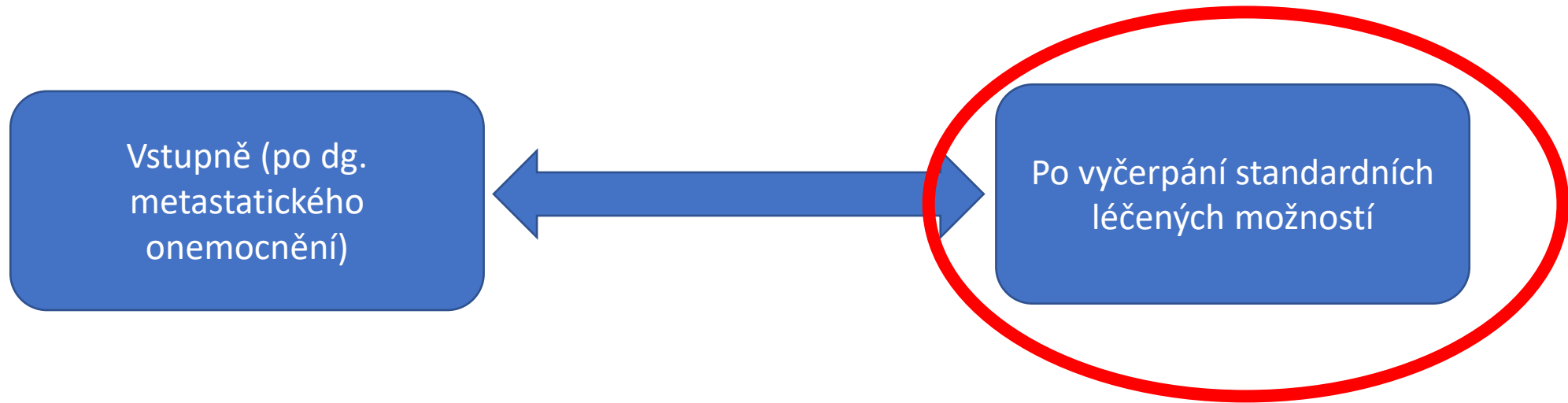
Diagnóza	Podíl pozitivních nádorů (%)		ORR (%)	Trvání léčebné odpovědi ≥12 měsíců (%)
	Studie Solomon et al (vyšetřeno 33997 případů) (7)	Přehledové publikace Chen a Chi (8), Penault-Llorca (1), SPC Vitrakvi (5) a FDA Label Rozlytrek (9)		
Sekreční karcinom prsu	n.d.	96	75	n.d.
Sekreční karcinom slinných žláz mammárního typu (MASC)	n.d.	89,1	86	n.d.
Karcinom slinných žláz	5,08	n.d.	90	91
Karcinom štítné žlázy	2,28	1,2 Papilární 8,8 Poradiační papilární 14,5	20-79	86
Sarkomy	0,68	1,0 Uterinní sarkom 2,1	46-81 (měkké tkáně) 50 (kosti)	78 (měkké tkáně) 0 (kosti)
Karcinom plic	0,23	1,7	70-75	75
Kolorektální karcinom*	0,31	0,61	25-50	n.d.
Gliové a neuroepitelové nádory	0,55	Astrocytom 3,1 High-grade gliom 2,1 Glioblastom 1,2	11	n.d.
Karcinom prsu (nesekreční)	0,13	<0,1	83	n.d.
Adenokarcinom pankreatu	0,34	n.d.	50	0
Melanom	0,36	0,3	43	
Inflamatorní myofibroblastický nádor	17,7	n.d.	n.d.	n.d.
Cholangiokarcinom	0,25	3,6	50	0
Neuroendokrinní nádory	0,48	n.d.	n.d.	n.d.
Nádory hlavy a krku	0,2	0,24	n.d.	n.d.

- SPC Vitrakvi [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_cs.pdf
- Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):531–40.
- Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2020 Jan;33(1):38–46.
- Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *J Hematol Oncol.* 2018 Jun;11(1):78.
- Rozlytrek Prescribing Information [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf
- Lasota J, Chlopek M, Lamoureaux J, Christiansen J, Kowalik A, Wasag B, et al. Colonic Adenocarcinomas Harboring NTRK Fusion Genes: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 16 Cases and Review of the Literature. *Am J Surg Pathol.* 2020 Feb;44(2):162–73.
- Vaňková B, Vanecek T, Ptakova N, Hajkova V, Dusek M, Michal M, et al. Targeted next generation sequencing of MLH1-deficient, MLH1 promoter hypermethylated and BRAF/RAS-wild-type colorectal adenocarcinomas is effective in detecting tumors with actionable oncogenic gene fusions. *Genes Chromosom Cancer.* in press.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb;378(8):731–9.

Hodnocení významu nálezů

Level of evidence				
ESCAT evidence tier	A	B	C	Clinical implications
I: Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	Prospective, randomized clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumor type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point	Prospective, non-randomized clinical trials show that the alteration-drug match in a specific tumor type, results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1	Clinical trials across tumor types or basket clinical trials show clinical benefit associated with the alteration-drug match, with similar benefit observed across tumor types	Access to the treatment should be considered standard of care
	ERBB2 amplification, germline BRCA1/2 mutations and PIK3CA mutations	FGFR fusion in bladder cancer, ROS1 fusions in lung cancer	NTRK fusions, MSI	

Testování – koho?



May 2017

Pembrolizumab (Keytruda)

For patients with unresectable or metastatic microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient solid tumors who have progressed after prior therapy and for whom no other satisfactory treatment options exist

November 2018

Larotrectinib (Vitrakvi)

For adult and pediatric patients with solid tumors that harbor an *NTRK* gene fusion without a known acquired resistance mutation who are either metastatic or for whom surgical resection is likely to result in severe morbidity, have progressed after prior therapy, or for whom no other treatment alternatives exist

August 2019

Entrectinib (Rozlytrek)

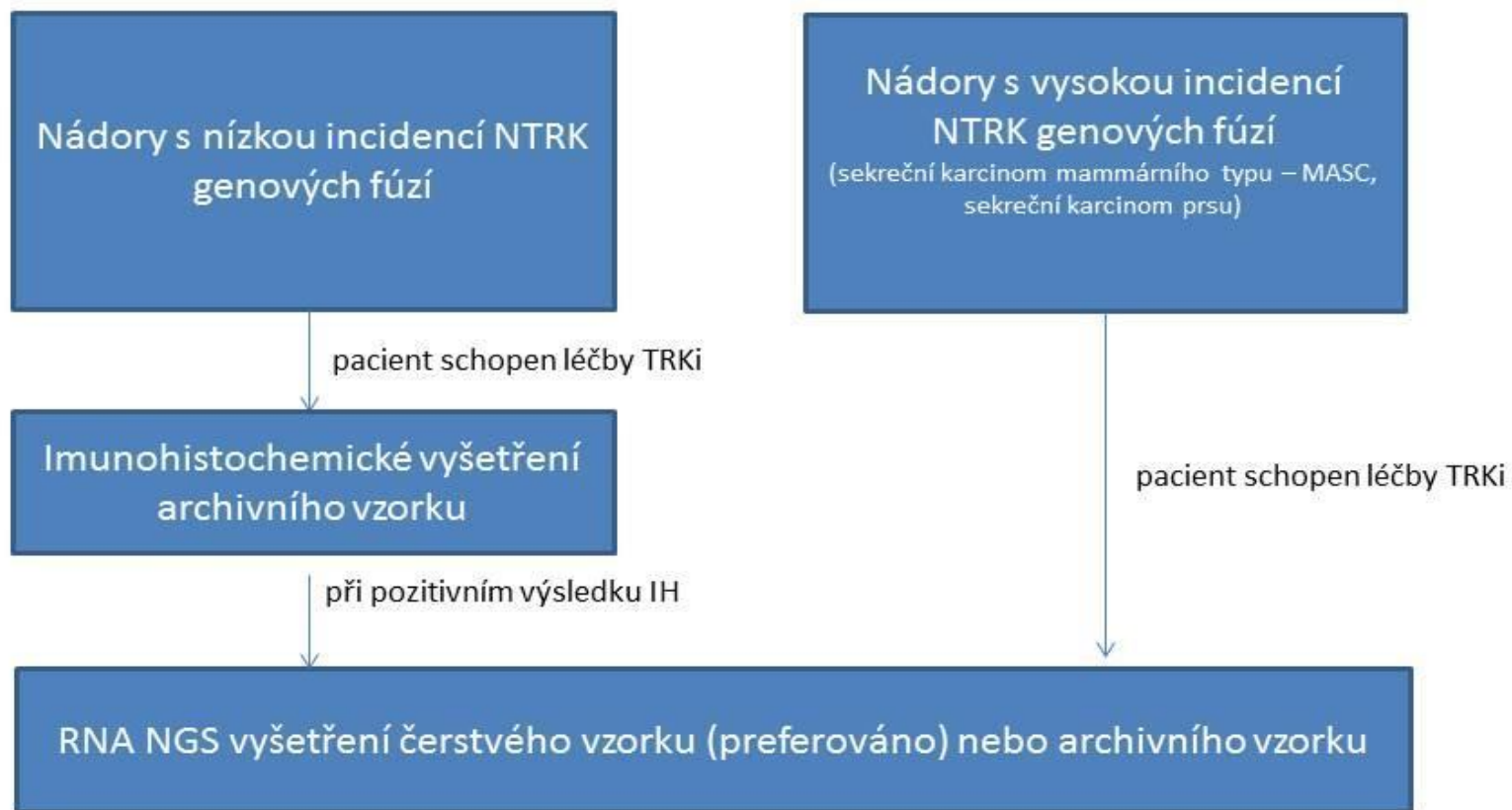
For adults and pediatric patients 12 years and older who have solid tumors with an *NTRK* gene fusion that does not harbor a known acquired resistance mutation, are metastatic or for whom surgical resection is likely to result in severe morbidity, and have progressed after prior therapy, or do not have standard options

June 2020

Pembrolizumab

For adult and pediatric patients with unresectable or metastatic solid cancers with a tumor mutational burden of 10 or greater per megabase who have progressed after treatment and who have no satisfactory therapeutic alternatives

Testování



Diagnóza	Podíl pozitivních nádorů (%)		ORR (%)	Trvání léčebné odpovědi ≥12 měsíců (%)	<ul style="list-style-type: none"> • SPC Vitrakvi [Internet]. European Medicines Agency (EMA). 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitrakvi-epar-product-information_cs.pdf • Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 Apr;21(4):531–40. • Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. <i>Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.</i> 2020 Jan;33(1):38–46. • Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. <i>J Hematol Oncol.</i> 2018 Jun;11(1):78. • Rozlytrek Prescribing Information [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf • Lasota J, Chlopek M, Lamoureaux J, Christiansen J, Kowalik A, Wasag B, et al. Colonic Adenocarcinomas Harboring NTRK Fusion Genes: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 16 Cases and Review of the Literature. <i>Am J Surg Pathol.</i> 2020 Feb;44(2):162–73. • Vaňková B, Vanecek T, Ptakova N, Hajkova V, Dusek M, Michal M, et al. Targeted next generation sequencing of MLH1-deficient, MLH1 promoter hypermethylated and BRAF/RAS-wild-type colorectal adenocarcinomas is effective in detecting tumors with actionable oncogenic gene fusions. <i>Genes Chromosom Cancer.</i> in press. • Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Feb;378(8):731–9.
	Studie Solomon et al (vyšetřeno 33997 případů) (7)	Přehledové publikace Chen a Chi (8), Penault-Llorca (1), SPC Vitrakvi (5) a FDA Label Rozlytrek (9)			
Sekreční karcinom prsu	n.d.	96	75	n.d.	
Sekreční karcinom slinných žláz mamárního typu (MASC)	n.d.	89,1	86	n.d.	
Karcinom slinných žláz	5,08	n.d.	90	91	
Karcinom štítné žlázy	2,28	1,2 Papilární 8,8 Poradiační papilární 14,5	20-79	86	
Sarkomy	0,68	1,0 Uterinní sarkom 2,1	46-81 (měkké tkáně) 50 (kosti)	78 (měkké tkáně) 0 (kosti)	
Karcinom plic	0,23	1,7	70-75	75	
Kolorektální karcinom*	0,31	0,61	25-50	n.d.	
Gliové a neuroepitelové nádory	0,55	Astrocytom 3,1 High-grade gliom 2,1 Glioblastom 1,2	11	n.d.	
Karcinom prsu (nesekreční)	0,13	<0,1	83	n.d.	
Adenokarcinom pankreatu	0,34	n.d.	50	0	
Melanom	0,36	0,3	43		
Inflamatorní myofibroblastický nádor	17,7	n.d.	n.d.	n.d.	
Cholangiokarcinom	0,25	3,6	50	0	
Neuroendokrinní nádory	0,48	n.d.	n.d.	n.d.	
Nádory hlavy a krku	0,2	0,24	n.d.	n.d.	

Vzácné nádory s NTRK fúzí

- Sekreční karcinom slinných žláz mammárního typu (MASC):
 - 4% nádorů slinných žláz (cca 5 případů v ČR ročně)
- Sekreční karcinom prsu
 - 0,15% karcinomů prsu (cca 10 případů v ČR ročně)
- **Jen část pacientů bude mít metastatické onemocnění!**

Kdy testovat

Diagnóza	Odeslání požadavku na úhradu TRKi v případě prokázání fúze
Sekreční karcinom prsu	V době diagnózy metastatického onemocnění
Sekreční karcinom mammárního typu (MASC)	V době diagnózy metastatického onemocnění
Karcinom slinných žláz	Po selhání první linie systémové léčby
Karcinom štítné žlázy	Po selhání léčby radiojódem a jedním tyrozinkinázovým inhibitorem
Sarkomy	Po progresi na systémové léčbě zahrnující antracyklin, ifosfamid a pazopanib
Nemalobuněčný karcinom plic	Po progresi na dvou liniích systémové léčby
Kolorektální karcinom	Po progresi na třech liniích systémové léčby
Gliové nádory	Po progresi na první linii systémové léčby
Karcinom prsu (nesekreční)	Po progresi na dvou liniích chemoterapie
Adenokarcinom pankreatu	Po progresi na dvou liniích systémové léčby
Melanom	Po progresi na imunoterapii ± anti-BRAF léčbě
Inflamatorní myofibroblastický nádor	V době diagnózy metastatického onemocnění
Cholangiokarcinom	Po progresi na první linii systémové léčby
Neuroendokrinní nádory	Po progresi na první nebo druhé linii systémové léčby podle typu nádoru a léčebných možností

CRC – speciální případ

- Zatímco při náhodilé NGS sekvenaci kolorektálních adenokarcinomů je pravděpodobnost nálezu *NTRK* translokovaných velmi nízká (12 ze 7500 nádorů v dosud největší studii)
- **Ale** u MSI-high kolorektálních adenokarcinomů asociovaných s hypermetylací promotorů pro *MLH1* gen se *NTRK* fúzní geny našly u 4 z 23 pacientů

Testování – jak?

	Cena	Materiál (vzorek)	Čas
Iterativní testování	+	+++	+++
Upfront testování	+++	+	+
Upfront skríníng → konfirmační test	++	++	++

Genomické profily – vyřeší problém skríníngu na genové fúze NTRK?

Actionable genetic abnormalities

- Memorial Sloan Kettering Cancer Centre
 - 25 000 pacientů
 - 15% mají „match“ k léku registrovanému FDA
 - 10% mají „match“ k léku v klinické studii
 - 10–15% mají „match“ k léku v preklinických klinických studiích

Souhrn testování v prediktivní onkologii

Indikace

NSCLC
Některé vzácné nádory*
Výjimeční respondeři
Klinické studie

Podmínky

Dostupnost vzorku
Dobrý klinický stav pacienta
Dostupnost léku kategorie ESCAT 1
Úhrada léčby

* nádory, u nichž neexistuje standardní léčba na základě studií F3