



Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen

Dr. med. C. Benedikt Westphalen, München

Zusammenfassung

Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase-(NTRK-)Genfusionen können als onkogene Treiber fungieren. NTRK-Fusionen sind insgesamt selten und werden bei etwa 0,3 % aller Krebserkrankungen beobachtet. Neben seltenen Tumorarten, die eine sehr hohe Inzidenz an NTRK-Genfusionen haben, und solchen, die diese im unteren ein- bis zweistelligen Prozentbereich aufweisen, liegt die Inzidenz bei den häufigsten Tumorarten unter 1 %.

Zum Nachweis von NTRK-Fusionen werden verschiedene Techniken eingesetzt. Bei dem schnell und flächendeckend verfügbaren immunhistochemischen Screening (IHC) schließt ein negativer Befund aber keine Fusionen aus und muss im positiven Fall durch eine molekularpathologische Methodik bestätigt werden. Auch molekulare Next-Generation-Sequencing-(NGS-)Techniken haben im Rahmen der Detektion von NTRK-Fusionen Vor- und Nachteile; ein Austausch zwischen Therapeuten und Pathologen ist dementsprechend unabdingbar.

In Deutschland stehen mit Larotrectinib und Entrectinib zwei zugelassene TRK-Inhibitoren zur Verfügung. Beide Substanzen weisen hohe Ansprechraten auf und zeigen ein langanhaltendes Therapieansprechen, unabhängig von der Anzahl der Vortherapien. Larotrectinib und Entrectinib zeigen eine intrakranielle Wirksamkeit und sind in der Regel sehr gut verträglich.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die TRK-Signalwege und die onkogenen Eigenschaften von NTRK-Fusionen,
- ✓ die Häufigkeit und Verteilung von NTRK-Fusionen,
- ✓ Vor- und Nachteile der Methoden zum Nachweis von NTRK-Fusionen,
- ✓ Wirksamkeit und Verträglichkeit von TRK-gerichteten Therapeutika,
- ✓ mögliche Resistenzmechanismen bei TRK-gerichteten Therapeutika.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



EINFÜHRUNG

Die Fortschritte in der Diagnostik von vielen Krebserkrankungen haben zu neuen molekular zielgerichteten Therapien und Immuntherapien geführt, die es erlauben, Tumoren innerhalb einer Entität mit definierten Biomarkern effektiv zu behandeln.

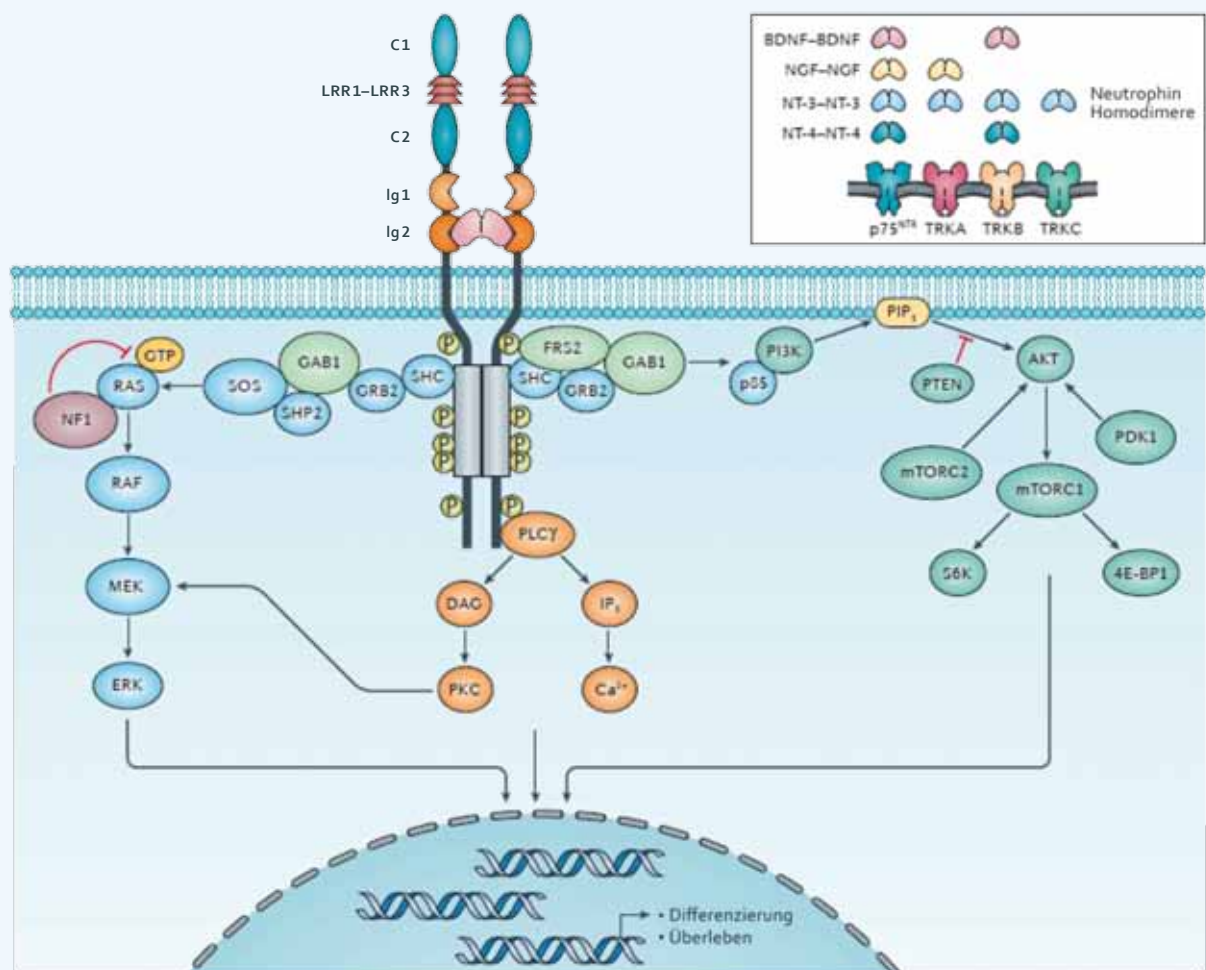
NTRK-Genfusionen sind onkogene Treiber, die bei Erwachsenen und Kindern in verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen werden konnten. Diese Fusionsereignisse sind allerdings sehr selten und kommen nur bei ca. 0,3 % aller Krebserkrankungen vor. Inhibitoren der Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen (TRK) können unabhängig von der Tumorentität eingesetzt werden, wenn eine NTRK-Genfusion vorliegt. Die große Herausforderung besteht darin, Patienten, bei denen eine NTRK-Fusion vorliegt, zu identifizieren und diese Fusion zuverlässig nachzuweisen, um dann zum richtigen Zeitpunkt eine zielgerichtete Therapie mit einem TRK-Inhibitor einzuleiten [1, 2, 3].

(N)TRK-SIGNALLING UND ONKOGENE EIGENSCHAFTEN

Die Gene NTRK 1, 2 und 3 kodieren für die sogenannten Neurotrophin-Rezeptoren. Die als Proteine exprimierten Rezeptoren werden als TRK A, B und C benannt (● **Abb. 1**) [2]. An die TRK-Rezeptoren binden verschiedene Liganden. Der Nerve growth factor (NGF) und Neutrophin-3 (NT-3) binden an TRK-A-Rezeptoren und der Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) sowie Neurotrophin-4 (NT-4) binden an TRK B. NT-3 kann an allen Rezeptoren binden, hat aber die stärkste Affinität zu TRK C. An den Neurotrophin-Rezeptor p75NTR binden alle Faktoren allerdings nur mit niedriger Affinität. Die Ligandenbindung führt an den genannten Rezeptoren zu Autophosphorylierung und Aktivierung von bekannten Signalwegen, z. B. dem MAP-Kinase-Signalweg, dem PI3K-Signalweg und dem Phosphokinase-C-Signalweg. Unter normalen physiologischen Bedingungen sind diese Signalwege sowohl für die Zellproliferation wichtig, spielen aber auch eine kritische Rolle bei der Entwicklung des Nervensystems sowie bei der Differenzierung und der Homöostase von neuronalen Strukturen. Den einzelnen TRK-Rezeptoren können unterschiedliche Funktionen zugeordnet werden. So ist TRK A für Schmerzen und Thermoregulation notwendig, TRK B für Bewegung, Stimmung, Appetit, Gedächtnis und Körpergewicht, und TRK C ist für die Propriozeption notwendig.

Im Rahmen der Entstehung von malignen Erkrankungen wurden verschiedene Alterationen von NTRK-Genen beschrieben, wie Mutationen, bestimmte Splice-Varianten und Überexpressionen. Im Mittelpunkt dieser Fortbildung stehen die NTRK-Fusionen, die als starke onkogene Treiber fungieren können [2].

Bei einer Genfusion schmelzen nach einem Strangbruch zwei unterschiedliche Gene in einem DNA-Strang zusammen. Es kommt zu einem chromosomalen Rearrangement. Bei einer sogenannten In-frame-Fusion wird der Leserhythmus nicht verschoben, und es können chimäre Fusionsproteine exprimiert werden. Ein bekanntes Beispiel für eine In-frame-Fusion ist das B-Cell-Receptor-(BCR)-Abelson-Murine-Leukemia-Viral-Oncogene-(ABL)-Fusionsgen (BCR-ABL-Fusionsgen), das eine konstitutiv aktivierte Tyrosinkinase kodiert und als sogenanntes Philadelphia-Chromosom pathognomonisch für die chronisch-myeloische Leukämie (CML) ist. Das Philadelphia-Chromosom wurde damit vor mehr als 20 Jahren zur ersten therapeutischen Zielstruktur in der Präzisionsonkologie. Bei den NTRK-Fusionen können die auf den Chromosomen 1, 9 und 15 lokalisierten Gene NTRK 1, 2 und 3 mit einer Vielzahl von Fusionspartnern fusionieren, die bei Weitem noch nicht alle identifiziert sind (● **Abb. 2**). Die aus den NTRK-Fusionsgenen exprimierten neuartigen chimären TRK-Fusionsproteine werden aberrant exprimiert und bedingen eine konstitutive Kinaseaktivität mit anschließender Aktivierung nachgeschalteter zellulärer Signalwege, die an der Zellproliferation und am Zellüberleben beteiligt sind und zu NTRK-Fusions-positiven Tumoren führen.



Abkürzungen:

NTRK = Neurotrophic Tropomyosin receptor kinase
 BDNF = Brain-derived neurotrophic factor
 NGF = Nerve Growth Factor
 NT3 = Neutrophin 3
 NT4 = Neutrophin 4
 TRKA, -B, -C = Tropomyosin receptor kinase A, -B, -C = Nerve growth factor receptor
 p75^{NTR} = low affinity neurotrophin receptor
 C1 = Cysteine cluster 1
 C2 = Cysteine cluster 2
 LRR1-LRR3 = Leucin-rich regions
 Ig1 = Immunglobulin 1
 Ig2 = Immunglobulin 2
 SHC = Src homology 2 domain-containing
 P = Phosphate

KD = Kinase domain
 FRS2 = Fibroblast growth factor receptor substrate 2 = Signaling adapter
 GRB2 = Growth factor receptor-bound protein 2
 GAB1 = GRB2-associated-binding protein 1
 SHP2 = Tyrosin phosphatase
 SOS = DNA repair system
 GTP = Guanosin triphosphatase
 RAS = Rat sarcoma virus
 NF1 = Neurofibromin 1 Gen
 RAF = Rapidly accelerated fibrosarcoma = Receptor tyrosin kinase effector
 MEK = Mitogen-activated protein kinase kinase
 ERK = Extracellular signal-regulated kinase
 PLCgamma = Phosphoinositide phospholipase
 Cgamma

DAG = Diacylglycerol
 PKC = Protein kinase C
 IP₃ = Inositol triphosphatase
 Ca²⁺ = Calcium ion
 p85 = regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase
 PI3K = Phosphoinositide 3-kinase
 PIP₃ = Phosphatidyl (3,4,5)-triphosphatase
 PTEN = Phosphatase and tensin homolog
 AKT = Serine/threonin protein kinase = Protein kinase B
 PDK1 = Phosphoinositide-dependent kinase-1
 mTORC1 + 2 = mechanistic target of rapamycin complex 1 + 2
 S6K = ribosomal S6 kinase
 4E-BP1 = eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein

HÄUFIGKEIT UND VERTEILUNG VON NTRK-FUSIONEN

NTRK-Fusionen sind selten und kommen bei etwa 0,3 % aller Krebserkrankungen vor. Man unterscheidet sehr seltene maligne Erkrankungen mit einer hohen Fusionshäufigkeit und häufige Erkrankungen mit einer niedrigen Fusionshäufigkeit. Zu den sehr seltenen malignen Erkrankungen, die mit einer Fusionshäufigkeit von >90% durch die NTRK-Fusion definiert sind, gehören zum Beispiel das sekretorische Mammakarzinom, das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom, der zelluläre Subtyp des kongenitalen mesoblastischen Nephroms und das infantile Fibrosarkom (● **Abb. 3**) [1–14].

Eine Analyse von mehr als 295.000 Tumorfällen aus der FoundationCORE®-Datenbank hat die in der Literatur genannte Häufigkeit von NTRK-Fusionen in Höhe von durchschnittlich 0,3 % bestätigt. Bei kindlichen Tumoren war die Fusions-

Abbildung 1

Darstellung der (N)TRK-Signalwege und der onkogenen Eigenschaften (modifiziert nach [2])

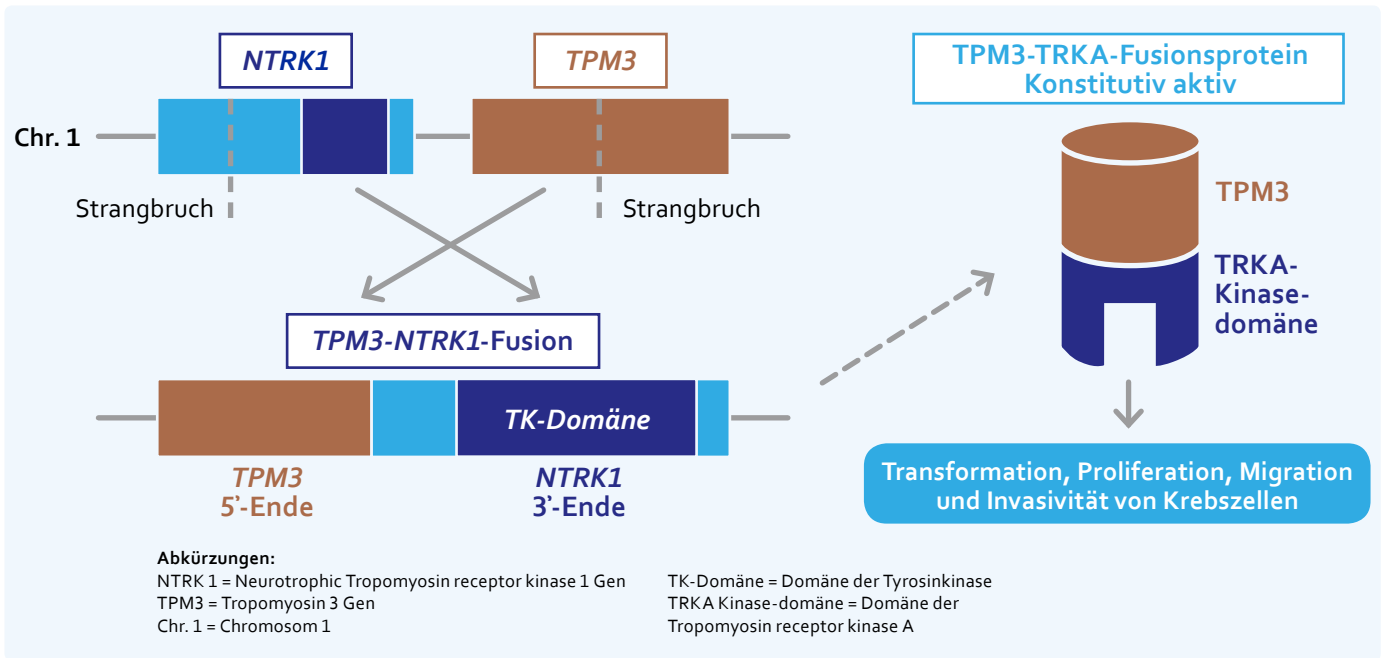


Abbildung 2
 Darstellung der NTRK-Fusionen
 (modifiziert nach [1])

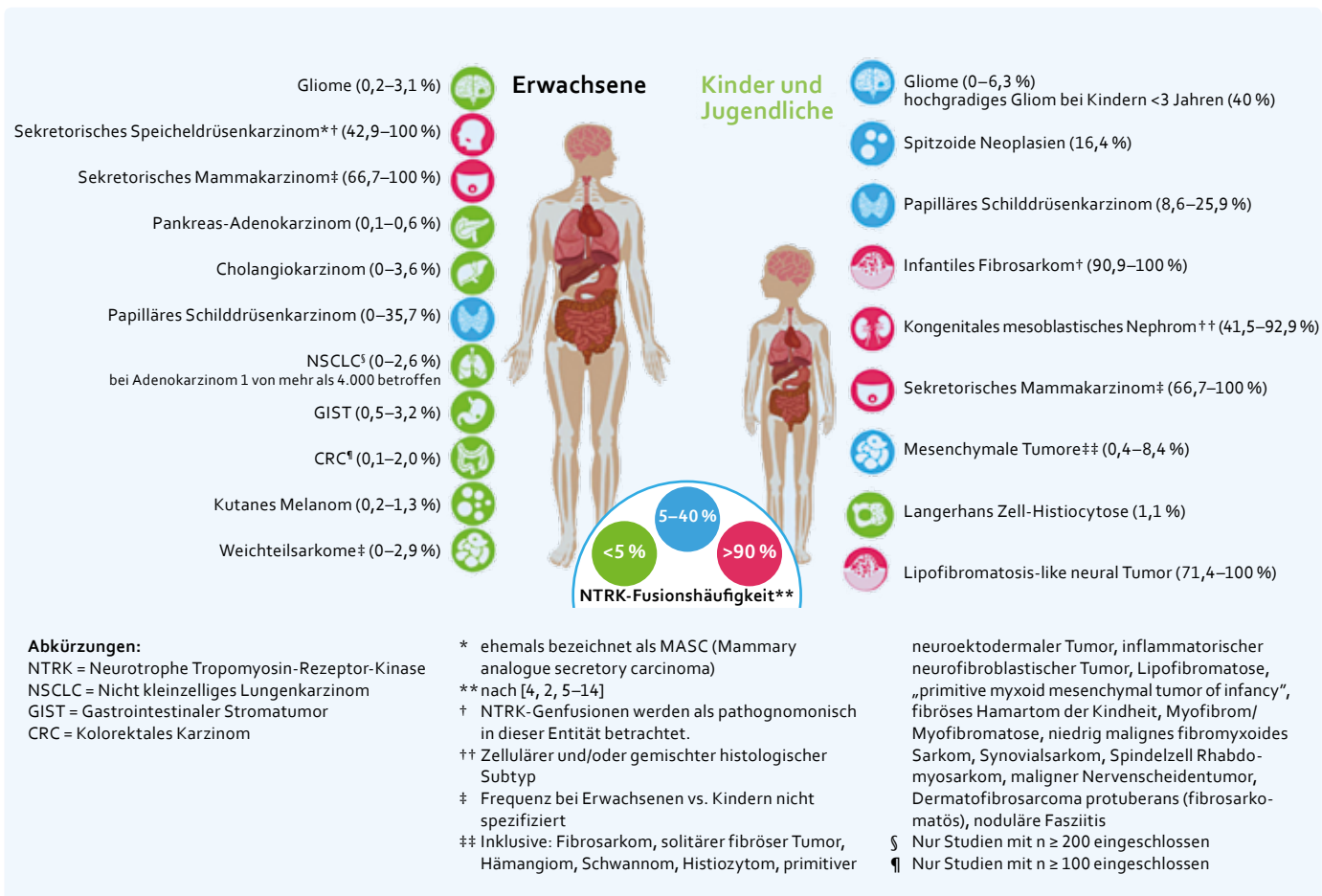


Abbildung 3
 Häufigkeit und Verteilung von
 NTRK-Fusionen (modifiziert nach [3])

häufigkeit mit 1,34 % höher als bei Tumoren im Erwachsenenalter mit 0,28 %. Bei Kindern im Alter unter fünf Jahren konnte bei 2,28 % aller Tumoren die meisten NTRK-Fusionen nachgewiesen werden. Die über alle Altersgruppen durchgeführte Auswertung von NTRK-Fusionen nach Tumorentitäten ergab die höchsten Prävalenzen bei Speicheldrüsenkarzinomen (2,62 %), Schilddrüsenkarzinomen (1,6 %) und Weichteilsarkomen (1,51 %) [1].

NACHWEIS VON NTRK-FUSIONEN

Im Rahmen der Präzisionsonkologie kommt der exakten (molekularen) Diagnostik eine herausragende Bedeutung zu. Die Pathologie verfügt über vier verschiedene Techniken, um NTRK-Fusionen indirekt oder direkt nachzuweisen: Die Immunhistochemie (IHC), die Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH), die Reverse-Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und das Next-Generation-Sequencing (NGS). Als Untersuchungsmaterial kommen Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe (FFPE), frisches Gewebe oder schockgefrorenes Gewebe infrage. Die Untersuchungszeiten bis zum vorliegenden Ergebnis liegen je nach Untersuchungstechnik zwischen ein bis zwei Tagen (IHC und FISH), fünf bis zehn Tagen (RT-PCR) und zwei Wochen (NGS).

Die **Immunhistochemie (IHC)** weist mit vergleichsweise hoher Sensitivität und Spezifität TRK-Rezeptoren im Tumorgewebe nach. Zwar wird TRK neben dem Nervengewebe auch in verschiedenen nicht entarteten Geweben (z. B. Mamma, Lunge, Haut) exprimiert, eine Expression im Tumorgewebe gilt aber zumindest als Hinweis für eine aberrante Aktivierung des TRK-Signalweges. Die Immunhistochemie ist zwar schnell und flächendeckend verfügbar, weist jedoch nicht die eigentliche Genfusion nach, da sowohl Wildtyp- als auch Fusionsproteine detektiert werden. Auch können keine Fusionspartner identifiziert werden. Bei positivem Befund ist daher eine molekulargenetische Untersuchungsmethode zur Bestätigung einer Genfusion anzuwenden.

Die **Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH)** ist ebenso wie die Immunhistochemie als Standardverfahren weitverbreitet und liefert schnell Ergebnisse. Es ist wie die **Reverse-Transkriptions-PCR (RT-PCR)** ein verlässliches Verfahren, um bekannte und wiederholt auftretende Genfusionen zu erkennen. Beide Verfahren ermöglichen keine sichere Identifizierung der Fusionspartner. Die RT-PCR ist nicht in allen Laboren verfügbar.

Der Vorteil des **Next-Generation-Sequencing (NGS)** liegt darin, dass mit dieser Technik sowohl bekannte als auch unbekannte Fusionspartner nachgewiesen werden können. Das NGS ist allerdings nicht flächendeckend verfügbar, was sich aber in Zukunft durch den vermehrten Einsatz dieses Verfahrens im Rahmen der Präzisionsdiagnostik von Tumorerkrankungen ändern dürfte [3].

Die Vorgehensweise zum Nachweis einer NTRK-Fusion kann in einem Algorithmus dargestellt werden (● **Abb. 4**) [3]. Wenn eine pathognomonische Entität, wie zum Beispiel ein sekretorisches Speicheldrüsenkarzinom (SSC) vorliegt, ist die Diagnose vorzugsweise durch RNA-basiertes NGS oder FISH zu bestätigen. Liegt eine nicht pathognomonische Entität vor, wie zum Beispiel ein nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC), und eine NGS-Testung ist etabliert, sollte die Testung auch NTRK-Fusionen umfassen, obwohl sie selten sind. Wenn es sich um eine Tumorerkrankung handelt, in der die NGS-Diagnostik noch nicht etabliert ist und keine anderen onkogenen Treiber identifiziert wurden, kann ein Pre-Screening mittels Immunhistochemie durchgeführt werden. Ein negativer IHC-Befund schließt eine NTRK-Fusion aber nicht aus. Im Rahmen der Präzisionsonkologie ist deshalb ein enger Austausch mit der Pathologie über die verwendeten Nachweisverfahren unerlässlich [3, 7].

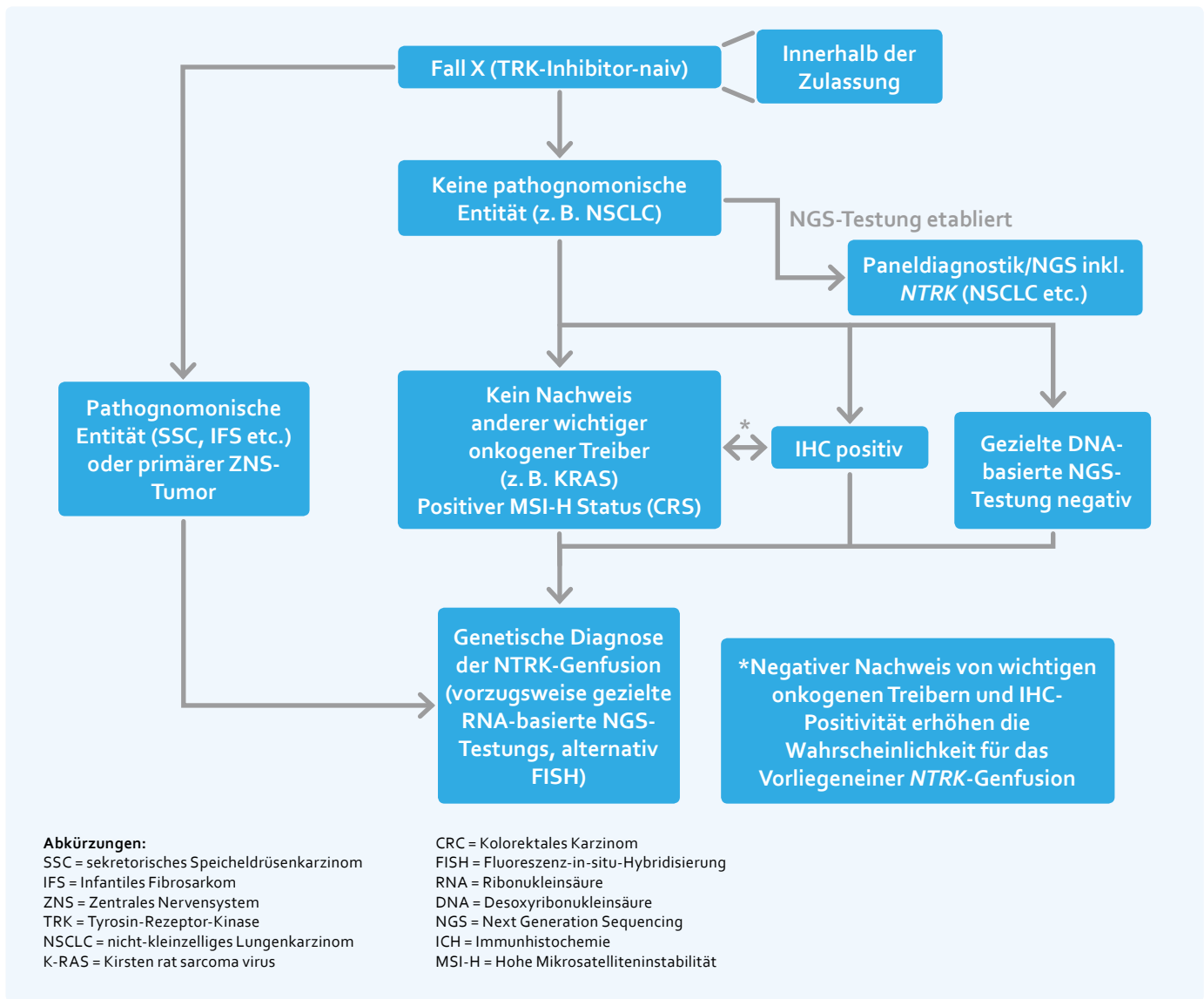


Abbildung 4
 Algorithmus zum Nachweis von NTRK-Fusionen (modifiziert nach [3])

TRK-GERICHTETE THERAPEUTIKA

Selektive Tyrosin-Rezeptor-Kinaseinhibitoren (TRK-Inhibitoren) wurden gezielt entwickelt, um möglichst präzise zu wirken und mögliche Off-Target-Effekte zu vermeiden. Sie sind gegen Proteine der TRK-Familie gerichtet, die TRK A, TRK B und TRK C beinhalten und durch die Gene NTRK 1, NTRK 2 bzw. NTRK 3 kodiert werden. In Deutschland sind zwei TRK-Inhibitoren zugelassen: Larotrectinib seit September 2019 und Entrectinib seit Juli 2020. Larotrectinib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase-(NTRK-)Genfusion, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt und für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen [15]. Entrectinib ist als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab zwölf Jahren zugelassen. Der Zulassungstext ist ansonsten vergleichbar mit dem für Larotrectinib – bis auf den Zusatz, dass Patienten, die mit Entrectinib behandelt werden sollen, nicht mit einem TRK-Inhibitor vorbehandelt sein dürfen. Entrectinib ist außerdem noch zugelassen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor keine Behandlung mit ROS1-Inhibitoren erhalten haben [16].

WIRKSAMKEIT

Wirksamkeit und Sicherheit von **Larotrectinib** wurden in drei multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studien an erwachsenen und pädiatrischen Krebspatienten untersucht. Die Studien sind noch nicht abgeschlossen. Larotrectinib wird bei Erwachsenen in einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich und bei Kindern und Jugendlichen in einer Dosierung von 100 mg/m² bis zu maximal 100 mg pro Dosis zweimal täglich so lange verabreicht, bis die Krankheit fortschreitet oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt [15].

Mittlerweile liegen die integrierten Datensätze von 244 Patienten mit soliden Tumoren (außer primären ZNS-Tumoren) aus den klinischen Studien in der Langzeitbeobachtung vor. Das Geschlechtsverhältnis ist ausgeglichen. Das mittlere Alter beträgt 38 Jahre, etwa ein Drittel der Patienten (36 %) ist unter 18 Jahre alt. Etwa ein Viertel der Patienten (27 %) hatte keine Vorbehandlung, bei einem weiteren Viertel (24 %) waren bereits drei oder mehr Vorbehandlungen dokumentiert. Die Aufteilung der detektierten NTRK-Genfusionen war wie folgt: NTRK 1 46 %, NTRK 2 3 % und NTRK 3 51 %. Wie von einer Histologie-agnostischen Studie zu erwarten, ist das Spektrum der eingeschlossenen Krebserkrankungen mit über 25 identifizierten Tumorentitäten sehr breit gefächert. Die größten Anteile haben Weichteilsarkome (27 %), das infantile Fibrosarkom (19 %), Schilddrüsenkarzinome (12 %) und Speicheldrüsenkarzinome (10 %). Die Gesamtansprechrate (ORR) von 69 % (95%-KI, 63–75) ist sehr gut und verteilt sich gleichmäßig über alle Tumorentitäten. Bei bis zu 20 % der Patienten wurden komplette Remissionen beobachtet. Bei 18 Patienten mit ZNS-Metastasen bei Therapiebeginn betrug die Gesamtansprechrate 83 %. Die mediane Responsedauer (DoR) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,3 Monaten beträgt 32,9 Monate (95 %-KI 27,3–41,7). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) von 29,4 Monaten (95-KCI 19,3–34,3) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,3 Monaten und eine Gesamtüberlebensrate (OS) von 82 % zwei Jahre nach Therapiebeginn sind beeindruckend und haben die therapeutische Landschaft bei den Tumoren mit NTRK-Fusionen verändert [17].

	Gesamt (n = 140)	Erwachsene (n = 91)	Kinder (n = 49)
Medianes PFS unter Larotrectinib, Monate (95 % KI)	33,0 (16,6; 34,9)	29,4	34,9
Medianer TTP unter Vortherapie, Monate (95 % KI)	3,0 (2,1; 3,5)	3,1	2,0
Hazard ratio, (95 % KI)	0,22 (0,16; 0,30)	0,29 (0,20; 0,41)	0,10 (0,05; 0,18)

In einer kleineren Kohorte mit 140 Patienten wurde die Wirksamkeit von Larotrectinib mit der unmittelbaren Vorbehandlung jeweils bei den gleichen Individuen miteinander verglichen (● **Tab. 1**) [19]. Während die Zeit bis zur Progression (TTP) unter der Vortherapie im Median nur bei drei Monaten lag (95 %-KI 2,1–3,5), wurde unter Larotrectinib eine mediane progressionsfreie Zeit (PFS) von 33 Monaten (95 %-KI 16,6–34,9) dokumentiert. Dieses Ergebnis unterstreicht die sehr gute Wirksamkeit von Larotrectinib bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit NTRK-Fusions-positiven Tumoren, die unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen ist. Bei Studien mit nur einem Beobachtungsarm kann aus dem Verhältnis zwischen der medianen progressionsfreien Zeit (PFS) unter dem neuen Wirkstoff und der medianen Zeit bis zur Progression (TTP) unter der Vorbehandlung der sogenannte Wachstumsmodulationsindex (GMI) berechnet werden. Eine GMI-Ratio

Tabelle 1

Wirksamkeit von Larotrectinib
(modifiziert nach [19])

Abkürzungen:

PFS = Progressionsfreies Intervall

TTP = Zeit bis zur Progression

KI = Konfidenzintervall

von $\geq 1,33$ gilt als Schwellenwert für eine relevante klinische Wirksamkeit des neuen Wirkstoffes [18]. Mit Larotrectinib wurden im Rahmen eines erweiterten Follow-ups mit insgesamt 122 Patienten bei drei Viertel der Fälle mit Larotrectinib eine GMI-Ratio von $\geq 1,33$ erreicht; der Median des GMI lag bei 8,9 [19].

Wirksamkeit und Sicherheit von **Entrectinib** wurden in einer gepoolten Subgruppe erwachsener Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion dokumentiert, die in einer von drei multizentrischen, einarmigen, offenen klinischen Studien eingeschlossen wurden. Um in die gepoolte Subgruppe eingeschlossen werden zu können, mussten die Patienten bestätigte NTRK-Genfusions-positive solide Tumoren, ein messbares Krankheitsstadium mittels Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, mindestens zwölf Monate Nachbeobachtung nach der ersten Beurteilung des Tumors nach Behandlungsbeginn und keine vorangegangene Behandlung mit einem TRK-Inhibitor aufweisen. Patienten mit gleichzeitigen anderen Treibermutationen, wenn bekannt, wurden ausgeschlossen. Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 600 mg Entrectinib einmal täglich. Bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren wird Entrectinib in einer Dosierung von 300 mg/m² einmal täglich verabreicht. Bei einer Körperoberfläche zwischen 1,11 und 1,5 m² beträgt die Dosis 400 mg einmal täglich, ab einer Körperoberfläche von 1,51 m² können 600 mg einmal täglich verabreicht werden. Wie bei Larotrectinib wird auch mit Entrectinib so lange behandelt, bis es zur Krankheitsprogression kommt oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten [16].

In einer aktuellen Auswertung der Datensätze von insgesamt 150 Patienten war die Geschlechtsverteilung ausgeglichen und das mediane Alter lag bei 58 Jahren (21 bis 88). Ein Drittel der Patienten (34 %) war nicht vorbehandelt, bei etwas mehr als einem Drittel (36,7 %) waren mindestens zwei Vorbehandlungen dokumentiert. Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass von Anfang an auch Patienten mit cerebralen Metastasen oder Erkrankungen des zentralen Nervensystems eingeschlossen worden sind. Wie bei Larotrectinib wurden die Wirksamkeit von Entrectinib über ein breites Spektrum an Tumorentitäten dokumentiert. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 61,3 % (95 %-KI 53,1–62,9), die mediane Responsedauer (DoR) lag bei 20 Monaten (95 %-KI 13,2–31,1) und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 13,8 Monate (95 %-KI 10,1–20,0) (● **Tab. 2**) [20]. Es gab bei diesen

Parameter	Wirksamkeitspopulation (n = 150)	ZNS-Befall zum Studienbeginn (n = 31)	Ohne ZNS-Befall zum Studienbeginn (n = 119)
ORR, n (%) (95 % KI)	92 (61,3) (53,1–69,2)	19 (61,3) (42,2–78,2)	73 (61,3) (52,0–70,1)
Vollständige Responder, n (%)	25 (16,7)	2 (6,5)	23 (19,3)
Teil-Responder, n (%)	67 (44,7)	17 (54,8)	50 (42,0)
Medianer DoR, Monate (95 % KI)	20,0 (13,2–31,1)	17,2 (9,0–33,3)	20,0 (14,8–NE)
Median PFS, Monate (95 % KI)	13,8 (10,1–20,0)	11,7 (4,9–30,3)	13,8 (10,2–20,4)
Medianer OS, Monate (95 % KI)	37,1 (27,2–NE)	20,0 (7,9–NE)	40,5 (30,4–NE)

Tabelle 2
Wirksamkeit von Entrectinib bei Patienten mit und ohne ZNS-Befall (modifiziert nach [20])

Abkürzungen:
ORR = Gesamtansprechrate
CI = Konfidenzintervall
DoR = Ansprechdauer
PFS = Progressionsfreies Intervall
OS = Gesamtüberleben

Parametern keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne ZNS-Befall zu Studienbeginn. Die mediane Gesamtüberlebensrate (OS) wurde mit 37,1 % (95 %-KI 27,2-NE (not estimable) angegeben. Wenn zum Studienbeginn bereits ein ZNS-Befall vorlag, war die Gesamtüberlebensrate deutlich verkürzt. Bei den Patienten ohne Vorbehandlung lag die ORR bei 76,5 % (95 %-KI 62,5–87,2). Entrectinib wirkt unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen [20].

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sowohl Larotrectinib als auch Entrectinib bei Patienten mit NTRK-Fusions-positiven Tumorentitäten sehr wirksam sind und auch dann erfolgversprechend eingesetzt werden können, wenn bereits mehrere Vorbehandlungen dokumentiert wurden [17, 19, 20].

WIRKSAMKEIT IN SUBGRUPPEN

Zur Wirksamkeit von **Larotrectinib** bei Patienten mit **primären ZNS-Tumoren** wurden Daten von insgesamt 37 auswertbaren Fällen vorgestellt. Das mediane intrakranielle Gesamtansprechen ((30 % (95 %-KI 16–47)) unter Therapie mit Larotrectinib liegt unter dem Ansprechen in der Gesamtkohorte (69 %). Kommt es zu einem Ansprechen, kann eine langfristige Stabilisierung beobachtet werden. Nach Ansprechen wurde in 73 % der Fälle (95 %-KI 56–86) eine Krankheitskontrollrate (DCR) ≥ 24 Wochen dokumentiert. Bei drei von 38 Patienten (8 %) wurde sogar eine komplette Remission beobachtet. Das mediane PFS lag bei 16,5 Monaten (95 %-KI 6,7; NE), die Mediane für die DoR und das OS waren noch nicht erreicht [21].

Bei einer Gruppe von insgesamt 19 Patienten mit primären ZNS-Tumoren oder ZNS-Metastasen von NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren wurde die Wirksamkeit von **Entrectinib** näher analysiert. Die intrakranielle Ansprechrate (ORR) lag bei 52,6 % (95 %-KI 28,9–75,6) und die mediane intrakranielle Ansprechdauer (DoR) betrug 17,2 Monate (95 %-KI 7,4-NE). Eine komplette Remission wurde bei sechs von 19 Patienten (31,6 %) dokumentiert [22].

Die Gruppe der Patienten mit ZNS-Metastasen bzw. primären ZNS-Tumoren mit NTRK-Fusionen ist insgesamt klein. Sowohl Larotrectinib als auch Entrectinib sind bei ZNS-Befall wirksam. Wenn Patienten ansprechen, kann auch bei ZNS-Befall eine langfristige Krankheitsstabilisierung erreicht werden.

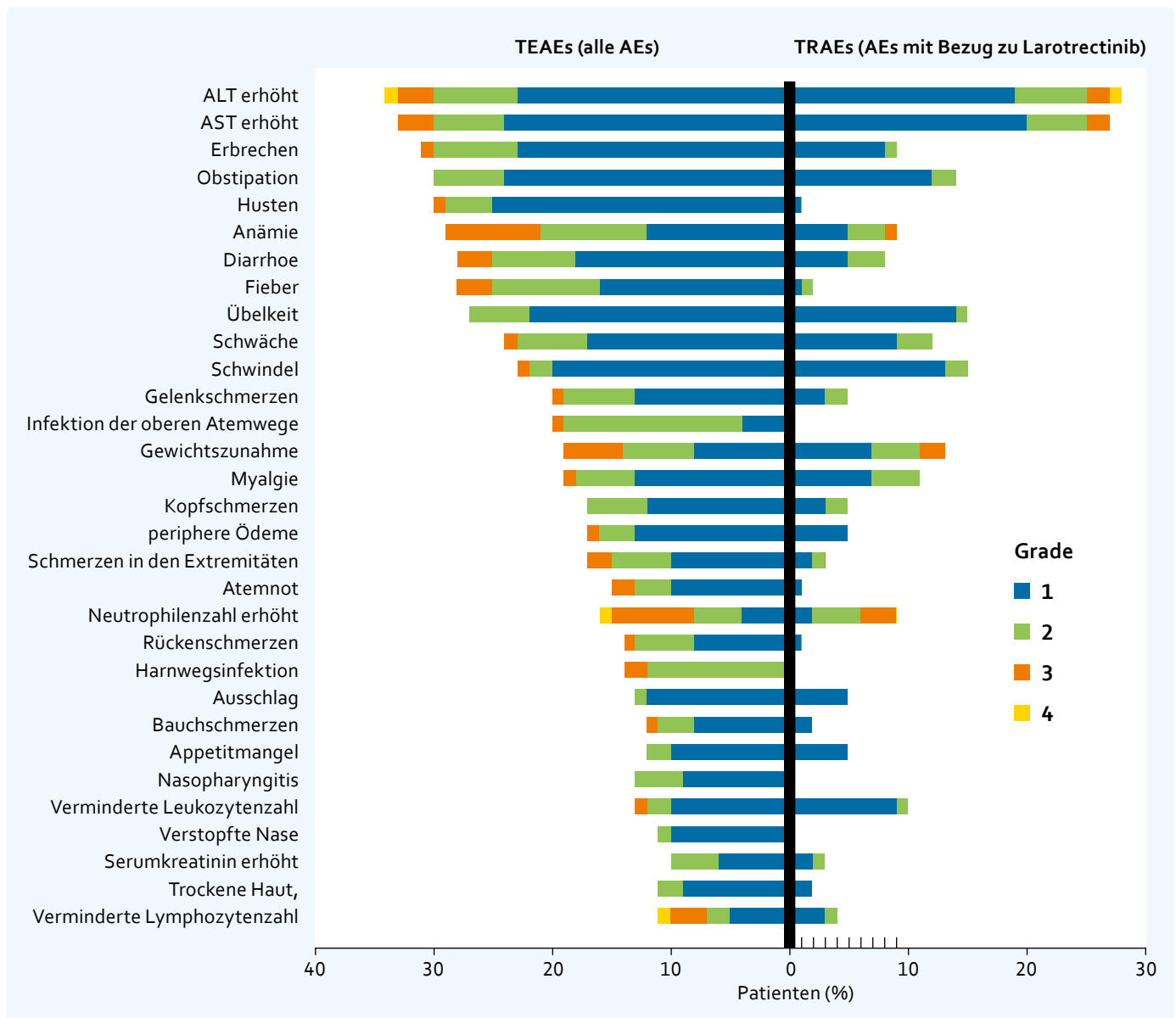
Abbildung 5

Nebenwirkungsinzidenz unter der Therapie mit Larotrectinib. Aufgeführt sind alle Nebenwirkungen mit Schweregradeinteilung, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten (modifiziert nach [17])

Abkürzungen:

TEAEs = Treatment emergent adverse events = Therapie-assoziierte Nebenwirkungen

AEs = Adverse events = Nebenwirkungen



SUBSTANZSPEZIFISCHE NEBENWIRKUNGEN

Die Rate an therapieassoziierten Nebenwirkungen (TEAE) mit Grad III und IV unter **Larotrectinib** liegt bei etwa 20 % (● **Abb. 5**) [26]. Am häufigsten werden Transaminasenanstiege und Blutbildveränderungen dokumentiert. Bei über 10 % der Patienten kommt es zu einer leichten bis deutlicheren Gewichtszunahme.

Unter **Entrectinib** wird die TEAE-Rate mit einem Grad ≥ 3 mit 41,5 % angegeben. Bei 25,4 % der Patienten musste die Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden, bei 8,3 % wurde die Behandlung abgebrochen. Das Spektrum der möglichen Nebenwirkungen unterscheidet sich etwas vom Larotrectinib (● **Tab. 3**). Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 und 4 waren Gewichtszunahme (8,3 %), Anämie (5,2 %) und Fatigue (4,7 %) [23, 22].

Insgesamt zeigen beide NTRK-Inhibitoren eine sehr gute Verträglichkeit. Eine Gewichtszunahme wurde bei beiden Substanzen beobachtet und sollte auch vor dem Hintergrund einer Behandlungsdauer über mehrere Jahre mit beachtet und mit den Patienten besprochen werden.

TRAEs berichtet von ≥ 10 % der Patienten, %	NTRK-fp Patienten (n=193)	alle Patienten (n=626)
Geschmacksstörungen	35.2	35.9
Diarrhö	31.1	25.9
Schwäche	27.5	28.8
Gewichtszunahme	27.5	27.3
Obstipation	25.9	25.1
Serumkreatininanstieg	25.9	21.2
Schwindel	24.9	26.8
periphere Ödeme	18.1	16.1
Anämie	17.1	15.7
Übelkeit	16.6	20.3
AST-Anstieg	16.6	13.1
ALT-Anstieg	15.5	12.5
Parästhesie	11.9	15.8
Myalgie	10.9	14.4
Erbrechen	10.9	13.6
Gelenkschmerzen	5.2	10.2

RESISTENZMECHANISMEN

Bei den möglichen Resistenzmechanismen sind On-Target- und Off-Target-Resistenzen zu unterscheiden. On-Target-Resistenzen entstehen durch Mutationen innerhalb des Fusionsgens. Dadurch können TRK-Inhibitoren nicht mehr in ausreichendem Maß an die chimären Proteine der TRK-Familie binden, die von den fusionierten NTRK-Genen kodiert werden, und verlieren dadurch ihre Wirksamkeit [24–28].

Bei den Off-Target-Resistenzen kommt es zu einer Aktivierung alternativer Signaltransduktionswege, z. B. des MAP-Kinase-, MET- oder PI3K-Signalweges [29, 30]. Weitere TRK-Inhibitoren werden bereits klinisch geprüft, die bei On-Target-Resistenzen wirksam sind. Damit die von Resistenzen betroffenen Patienten weiter behandelt werden können, ist ein enger Informationsaustausch zwischen den an einem Präzisionsonkologieprogramm beteiligten Zentren und den zuweisenden Kliniken sinnvoll.

Tabelle 3
Nebenwirkungsinzidenz unter der Therapie mit Entrectinib Wirksamkeit von Entrectinib bei Patienten mit und ohne ZNS-Befall (modifiziert nach [23])

Abkürzungen:
TRAEs = Treatment related adverse events = therapieassoziierte Nebenwirkungen
NTRK-fp = NTRK-Fusions-positiv

FAZIT

- Die Neurotrophin-Rezeptoren TRK A bis C werden von den Genen NTRK 1 bis 3 kodiert und sind für die Entwicklung und Funktion des Nervensystems wichtig. NTRK-Genfusionen können als onkogene Treiber fungieren.
- NTRK-Genfusionen sind insgesamt selten (0,3 % aller Krebserkrankungen), kommen aber in einigen seltenen Tumorerkrankungen deutlich häufiger vor.
- Zum Nachweis von NTRK-Fusionen werden primär NGS-Techniken eingesetzt. Gegebenenfalls kann ein Screening mittels Immunhistochemie vorgeschaltet werden.
- Für die Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen stehen in Deutschland zwei zugelassene Substanzen mit intrakranieller Wirksamkeit und guter Verträglichkeit zur Verfügung. Weitere Substanzen werden klinisch geprüft.
- Als mögliche Resistenzmechanismen kommen On- und Off-Target-Resistenzen infrage.

LITERATUR

1. Westphalen CB et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 2021;5(1):69. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00206-y>
2. Cocco E et al. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(12):731–747. doi:10.1038/s41571-018-0113-0
3. Stenzinger A et al. Diagnostik und Therapie von Tumoren mit NTRK-Genfusionen. *Pathologe* 2021;42:103–115. <https://doi.org/10.1007/s00292-020-00864-y>
4. Albert CM et al. TRK fusion cancers in children: a clinical review and recommendations for screening. *J Clin Oncol* 2019;37:513–524
5. Gatalica Z et al. Molecular characterization of cancers with NTRK Gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32:147–153
6. Hyman DM et al. Durability of response with Larotrectinib in adults and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol* 2019;30:445PD
7. Marchio C et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019;30:1417–1427
8. Okamura R et al. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00183>
9. Solomon JP et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020;33:38–46
10. Taylor J et al. Oncogenic TRK fusions are amenable to inhibitions in hematologic malignancies. *J Clin Invest* 2018;128:3819–3825
11. Vokuhl C et al. ETV6-NTRK3 in congenital mesoblastic nephroma: a report of the SIOP/GPOH nephroblastoma study. *Pediatr Blood Cancer* 2018. <https://doi.org/10.1002/pbc.26925>
12. Wiesner T et al. Kinase fusions are frequent in Spitz tumours and spitzoid melanomas. *Nat Commun* 2014;5:3116
13. Wu G et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014;46:444–450
14. Zehir A et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23:703–713
15. Fachinformation Larotrectinib (Vitrakvi®) Stand 02/2022
16. Fachinformation Entrectinib (Rozlytrek®) Stand 06/2022

17. Drilon A et al. Long-term efficacy and safety of Larotrectinib in a pooled analysis of patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion cancer. *J Clin Oncol* 2022;40 (suppl 16; abstr 3100)
18. EMA Guidelines. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man, EMA/CHMP/205/95 Rev.5
19. Hong DS et al. Intra-patient comparison from Larotrectinib clinical trials in TRK fusion cancer – an expanded dataset. *J Clin Oncol* 2021;39 (suppl 15; abstr 3114)
20. Krzakowski M et al. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion positive solid tumors. *J Clin Oncol* 2021;40
21. Perreault S et al. Long-term control and safety of Larotrectinib in a cohort of adult and pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion primary central nervous system (CNS) tumors. *J Clin Oncol* 2022;40 (suppl 16; abstr 2010)
22. Demetri GD et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2022;28(7):1302–1312
23. Bazhenova L et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRK-fp) solid tumours. *Ann Oncol* 2021;32(suppl_5): S583–S620. 10.1016/annonc/annonc699
24. Vaishnavi A et al. TRKing Down an Old Oncogene in a New Era of Targeted Therapy. *Cancer Discov* 2015;5(1):25–34
25. Russo M et al. Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2016;6(1):36–44
26. Drilon A et al. What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). *Ann Oncol* 2016
27. Drilon A 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(9):963–972
28. Drilon A et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731–739
29. Doebele RC. Acquired Resistance is Oncogene and Drug Agnostic. *Cancer Cell* 2019; 36:347–349
30. Cocco E et al. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation. *Nat Med* 2019;25:1422–1427

Autor

Dr. med. C. Benedikt Westphalen
Krebszentrum – CCC München
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Klinikum der Universität München
Marchioninstr. 15
81377 München

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: gopixa – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



NOTIZEN

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? NTRK-Fusionen sind insgesamt selten. Wie hoch wird der Anteil von NTRK-Fusionen bei Krebserkrankungen eingeschätzt?

- 0,1 %
- 0,2 %
- 0,3 %
- 0,5 %
- 1 %

? Bei welcher Erkrankung wurde erstmals ein fusionsbedingtes chromosomales Re-Arrangement zu einer therapeutischen Zielstruktur in der Präzisionsonkologie?

- Morbus Behçet
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Osteosarkom
- Chronisch-myeloische Leukämie
- Schilddrüsenkarzinom

? Welche Aussage zu NTRK-Fusionen ist falsch?

- Bei häufigen malignen Erkrankungen, wie dem Kolonkarzinom oder dem Bronchialkarzinom, sind NTRK-Fusionen selten.
- Bei seltenen malignen Erkrankungen, wie dem sekretorischen Speicheldrüsenkarzinom, kommen keine NTRK-Fusionen vor.
- Durch eine NTRK-Fusion entstehen neuartige chimäre TRK-Fusionsproteine, die durch die Beeinflussung verschiedener Signalwege der Zellproliferation zur malignen Entartung führen können.
- Bei der onkogenen NTRK-Fusion handelt es sich um eine sogenannte In-frame-Fusion.
- Die Gene NTRK 1 bis 3 kodieren für die Neurotrophin-Rezeptoren TRK A-C.

? Welche Aussage zum Nachweis von NTRK-Fusionen ist richtig?

- Mit der Immunhistochemie können TRK-Rezeptoren im Gewebe nachgewiesen werden.
- Eine negative Immunhistochemie schließt NTRK-Fusionen nicht aus.
- Mittels Reverse-Transkriptions-PCR können bekannte und wiederholt auftretende Genfusionen erkannt werden.
- Der Vorteil des NGS liegt darin, dass mit dieser Technik sowohl bekannte als auch unbekannte Fusionspartner erkannt werden können.
- Alle Aussagen sind richtig

? Welche Methode kann nicht zum Nachweis von NTRK-Fusionen eingesetzt werden?

- Immunhistochemie
- Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
- Reverse-Transkriptions-PCR
- Next-Generation-Sequencing
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zu den TRK-gerichteten Therapeutika ist richtig?

- TRK-Inhibitoren blockieren die Kodierung von TRK aus NTRK-Fusionsgenen.
- In Deutschland ist nur eine Substanz zugelassen.
- TRK-Inhibitoren sind gegen Proteine der TRK-Familie gerichtet (NTRK A, B und C).
- Die Behandlung von pädiatrischen Krebspatienten mit TRK-Inhibitoren muss off Label erfolgen.
- TRK-Inhibitoren blockieren die Kodierung von chimären Rezeptoren im fusionierten NTRK-Gen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Behandlung mit TRK-Inhibitoren ist falsch?

- Larotrectinib wird bei Erwachsenen in einer Dosierung von 100 mg zweimal täglich eingesetzt.
- Die Tagesdosis von Entrectinib bei Erwachsenen beträgt 600 mg einmal täglich.
- Die Dosierung der TRK-Inhibitoren bei pädiatrischen Patienten orientiert sich an der Körperoberfläche.
- Larotrectinib und Entrectinib sind zur Behandlung von pädiatrischen Krebspatienten jeden Alters zugelassen, wenn im Tumorgewebe NTRK-Fusionen nachgewiesen wurden.
- Die Indikation zum Einsatz von TRK-Inhibitoren ist unabhängig von der Tumorart.

? Welche Aussage zur Wirksamkeit von TRK-Inhibitoren bei Tumorpatienten mit ZNS-Befall ist richtig?

- Larotrectinib und Entrectinib sind intrakraniell wirksam.
- Bei Patienten mit ZNS-Befall ist die Gesamtüberlebensrate (ORR) immer höher als bei Patienten ohne ZNS-Befall.
- TRK-Inhibitoren sind bei Patienten mit ZNS-Befall unwirksam, weil sie die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen können.
- Wenn Patienten mit ZNS-Befall vorbehandelt sind, sind TRK-Inhibitoren unwirksam.
- Unter einer Behandlung mit TRK-Inhibitoren sind komplette Remissionen unwahrscheinlich, wenn die Patienten einen ZNS-Befall haben.

? Aus welchen Parametern wird bei einarmigen Studien mit Tumorpatienten der Wachstumsmodulationsindex (GMI-Ratio) berechnet, um die Wirksamkeit eines neuen Medikamentes mit der Vortherapie zu vergleichen?

- TTP-Vortherapie/ORR-Testsubstanz
- Testsubstanz/ORR-Vortherapie
- TTP-Vortherapie/PFS-Testsubstanz
- DoR-Vortherapie/DoR-Testsubstanz
- OS-Vortherapie/ORR-Testsubstanz

? Welche Aussage zu Resistenzmechanismen bei TRK-Inhibitoren ist falsch?

- Man unterscheidet On-Target- und Off-Target-Resistenzen.
- Wenn eine Resistenz gegenüber einem TRK-Inhibitor auftritt, besteht die Option, auf einen anderen TRK-Inhibitor zu wechseln.
- On-Target-Resistenzen entstehen durch Mutationen innerhalb des Fusionsgens.
- Bei Off-Target-Resistenzen kommt es zu einer Aktivierung alternativer Signaltransduktionswege.
- Off-Target-Resistenzen sind bei TRK-Inhibitoren prinzipiell unwahrscheinlich.