

Účinnost a bezpečnost entrektinibu při léčbě nádorů s genovou fúzí *NTRK*

Rozsypalová A., Büchler T.

Onkologická klinika 1. LF UK a FTN Praha

Úvod

NTRK 1–3 jsou geny pro neurotrofní receptory s tyrozinkinázovou aktivitou, které kódují transmembránové receptory pro neurotrofin – TRKA, TRKB, TRKC. Tyto receptory patří do rodiny kináz troponomyosinového receptoru (TRK). TRK se vyskytují v nervové tkáni. Vazba ligandu (nervový růstový faktor, růstový faktor odvozený z mozku a neurotrofin 3/4) aktivují TRKA, TRKB, TRKC. Vazbou dochází k dimerizaci receptorů a následné fosforylaci kinázové domény. Tyto procesy vedou k buněčné proliferaci, diferenciaci a přežití tím, že spouští navazující intracelulární signální dráhy (obr. 1) [3].

V průběhu embryogeneze hrají stěžejní roli ve vývoji nervového systému, po narození se uplatňují ve vnímání bolesti, propriocepci a regulaci tělesné hmotnosti.

Nejčastější molekulární alterací *NTRK* jsou genové fúze, které jsou výsledkem intrachromozomální nebo interchromozomální přestavby DNA nádorové buňky. Vyskytují se vzácně u širokého spektra solidních a hematologických nádorů. Fúze *NTRK* genů vedou ke vzniku chimérických TRK fúzních proteinů s onkogenním a transformačním potenciálem. Výsledkem je overexprese kinázové domény nebo konstitutivní aktivita kinázy. Obojí má za následek nepřetržitou aktivaci signální dráhy, onkogenní transformaci a růst tumoru. Nejvíce identifikovaných změn se týkalo *NTRK3* a *NTRK1* [2].

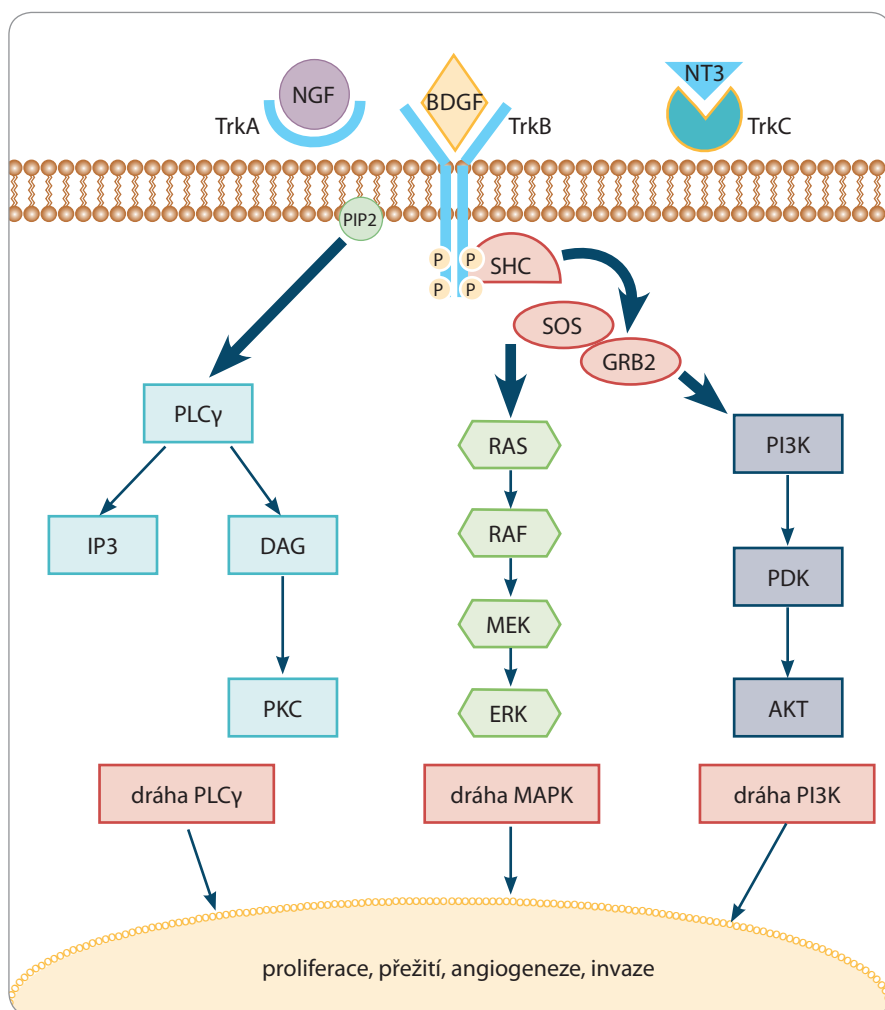
Fúze *NTRK* genů se nachází ve vysokém procentu případů u určitých raritních typů nádorů [4,5–9]. U běžných typů solidních nádorů dospělých je jejich incidence nízká (většinou nepřevyšuje 1 %), proto je důležité pacienty v kli-

nické praxi aktivně vyhledávat vhodným diagnostickým algoritmem. Platí to tím spíše, že nádory s fúzí *NTRK* genů nemají histopatologické nebo klinické charakteristiky, které by je odlišovaly od *NTRK* negativních nádorů [10].

Z diagnostických modalit na detekci fúzí *NTRK* genů můžeme využít imunohistochemii (IHC), fluorescenční *in situ*

hybridizaci (FISH) a různé způsoby genetického testování, nejčastěji metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS).

V ČR je na základě doporučení panelu českých expertů pro klinickou praxi u nádorů s nízkou incidencí fúzí *NTRK* genů doporučeno dvoustupňové testo-



Obr. 1. Intracelulární signální dráhy [3].

vání. V prvním kroku se otestuje čerstvý nebo archivní vzorek pomocí validované IHC metody. Při pozitivním výsledku následuje ověření pomocí RNA NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (např. neúměrné riziko pro pacienta) pak z archivního vzorku. U nádorů s vysokou incidencí *NTRK* genových fúzí je naopak doporučeno NGS sekvenování hned jako první krok [10].

Inhibitory kinázy tropomyosinového receptoru (tropomyosin receptor kinase – TRK) nabízí možnost selektivního ovlivnění této signální dráhy s dramatickým a dlouhodobým účinkem na nádory, u nichž se fúze *NTRK* vyskytují.

Do 1. generace těchto inhibitorů patří larotrektnib (selektivní inhibitor *NTRKA*, *NTRKB*, *NTRKC*) a entrektinib, multikinázový inhibitor, který kromě *TRKA*, *TRKB* a *TRKC* inhibuje i *ROS 1* a anaplastickou lymfomovou kinázu (*ALK*).

Přípravky 2. generace – selitrektinib a repotrektnib by své využití měly najít v případě vzniku rezistence na inhibitory 1. generace (tzv. on-target rezistence) [11].

Entrektinib

Entrektinib (Rozlytrek) je multikinázový inhibitor *TRK* 1. generace. Kromě *TRKA*, *TRKB* a *TRKC* působí inhibičně také na *ROS1* a *ALK*, díky čemuž nachází své uplatnění i v terapii pokročilého nemalobuněčného plicního karcinomu s přestavbou *ROS1*. Jeho registrace se opírá o data ze tří studií nazvaných *ALKA*, *STARTRK-1* a *STARTRK-2*. Před zahájením léčby je nezbytné validovanou metodou prokázat přítomnost fúze *NTRK*, příp. *ROS1* pozitivitu u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic.

Mechanismus účinku

Entrektinib je inhibitor tropomyosinových tyrozinkinázových receptorů *TRKA*, *TRKB* a *TRKC* (kódovaných geny *NTRK1*, *NTRK2*, resp. *NTRK3*), protoonkogenu tyrozinkinázového receptoru *ROS (ROS1)* a anaplastické lymfomové kinázy (*ALK*) [1].

CYP3A4 je hlavním enzymem zprostředkujícím metabolismus entrektinibu a tvorbu jeho hlavního aktivního metabolitu *M5* [1].

Registrační studie

Přípravek entrektinib (Rozlytrek) byl registrován na základě dat ze tří studií: *ALKA*, *STARTRK-1* a *STARTRK-2*. V případě dospělých pacientů byla publikovaná integrovaná analýza účinnosti zahrnující 121 pacientů se 14 různými typy tumorů. Střední doba sledování byla 25,8 měsíce. Pacienti užívali přípravek Rozlytrek v dávce 600 mg perorálně 1× denně do nepřijatelné toxicity nebo progresse onemocnění [14]. Primárními cílovými parametry účinnosti byly výskyt objektivní odpovědi (objective response rate – *ORR*) a trvání odpovědi (duration of response – *DOR*) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální komisí podle kritérií *RECIST v 1.1*. Sekundární cílové parametry účinnosti zahrnovaly přežití bez progresse (progression-free survival – *PFS*) a celkové přežití (overall survival – *OS*) [1].

Dle dat z cut-off k 31. 8. 2020 publikovaných na konferenci *ESMO 2021* bylo *ORR* dosaženo u 61,2 %, kompletní remise pak bylo dosaženo u 15,7 % pacientů. Medián trvání klinické odpovědi byl 20,0 měsíce, medián *PFS* pak 13,8 měsíce a medián *OS* 33,8 měsíce [14].

Procento odpovědí bylo 57,7 % u sarkomů ($n = 26$), 63,6 % u nemalobuněčného plicního karcinomu ($n = 22$), 83,3 % u nádoru typu *MASC* ($n = 24$), 71,4% u pacientek s karcinomem prsu ($n = 7$), 53,8 % u karcinomu štítné žlázy ($n = 13$), 20,0 % u kolorektálního karcinomu ($n = 10$) a 40 % u neuroendokrinních nádorů ($n = 5$) [14].

Celkem 19 nemocných mělo v době zahájené léčby entrektinibem metastázy do *CNS*. Šest z nich (31 %) dosáhlo kompletní odpovědi a 4 (21 %) parciální odpovědi. Medián trvání intrakraniální odpovědi byl 17,2 měsíce, intrakraniální *PFS* dosáhlo 10,1 měsíce. Entrektinib tedy prokázal trvalou a hlubokou odpověď u pacientů s postižením *CNS* [14].

Kromě toho existují data o účinnosti entrektinibu u nemocných s nemalobuněčným plicním karcinomem s fúzí *ROS1* ($n = 161$). *ORR* dosáhlo 67,1 % pacientů, počet kompletních regresí pak byl 8,7 %. Medián *PFS* byl 15,7 měsíce. Lék byl účinný i u pacientů s metastázami do mozku (*ORR* 52,2 %) [1,13].

Indikace

Na základě výsledků zmíněných studií je entrektinib (Rozlytrek) indikován v monoterapii k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 12 let se solidními nádory s fúzí genu *NTRK* v případě, kdy onemocnění je lokálně pokročilé či metastazující nebo v případě, že chirurgická resekce může vyústit v závažnou morbiditu, a dále u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni inhibitorem *NTRK* a kteří nemají jiné vhodné možnosti léčby [1].

Entrektinib je také indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s *ROS1*-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic bez předchozí léčby inhibitory *ROS1* [1].

V současnosti je entrektinib v rámci ČR hrazen z veřejného zdravotního pojištění u pacientů starších 18 let o stavu výkonnosti *ECOG 0–2* s lokálně pokročilým (stadium *IIIB*) nebo metastazujícím (stadium *IV*) nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých je validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu *ROS1*. Terapie entrektinibem je hrazena do progresse onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku entrektinib (Rozlytrek) pro dospělé je 600 mg jednou denně. Dávka pro pediatrické pacienty je 400 mg (při povrchu těla do 1,5 m²) nebo 600 mg. Lék je užíván perorálně ve formě tobolek. K dispozici máme 100 mg a 200 mg tobolek. Léky mají být polykány celé a nesmí být otvírány ani rozpouštěny, protože obsah tablety je velmi hořký. Lze užívat nezávisle na jídle [1].

Doporučuje se pokračovat v léčbě do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, přičemž v případě nežádoucích účinků, může být nutné dočasné vysazení, snížení dávky nebo u závažných případů toxicity i ukončení léčby. Obvyklým postupem při toxicitě stupně ≥ 2 je přerušení léčby do vymizení nebo alespoň zlepšení toxicity na stupeň 1. U některých typů toxicity je pak nutné pokračovat v léčbě redukovanou dávkou [1]. Snížení dávky je dvojestupňové (1. stupeň redukce je na 400 mg/den, 2. stupeň redukce je na 200 mg/den).

V případě pacientů, kteří nesnesou dávku 200 mg jednou denně, má být přípravek trvale vysazen.

Farmakokinetika

Farmakokinetika entrektinibu a jeho hlavního metabolitu M5 je lineární a nezávislá na dávce i na čase. Při každodenním užívání přípravku je rovnovážného stavu dosaženo po 1 týdnu v případě entrektinibu a po 2 týdnech v případě M5 [1].

Po užití přípravku je maximální plazmatické koncentrace dosaženo po 4–6 hodinách. Rovnovážného stavu bylo dosaženo po 5 dnech. Entrektinib a jeho hlavní aktivní metabolit M5 se ve vysoké míře váží na bílkoviny v lidské plazmě [1].

Entrektinib je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 (76 %), dále pak ostatními CYP a UGT1A4 (< 25 %). Dvěma hlavními cirkulujícími metabolity jsou aktivní metabolit M5 (vytvářený prostřednictvím CYP3A4) a přímý N-glukuronidový konjugát M11 (vytvářený prostřednictvím UGT1A4) [1].

Nežádoucí účinky a interakce

Zvýšená opatrnost je třeba v kombinaci s inhibitory CYP3A a zejména souběžně léčbě silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A je zapotřebí se vyhnout. Pokud je souběžně podávání nevyhnutelné, má být použití silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A omezeno na 14 dnů a dávka entrektinibu (Rozlytrek) má být snížena na 100 mg 1× denně v případě silných inhibitorů CYP3A a na 200 mg 1× denně v případě středně silných inhibitorů CYP3A. Po ukončení souběžně léčby silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A se lze vrátit k dávce přípravku užívané před nasazením silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A. Při užívání entrektinibu se nedoporučuje užívat přípravky z třezalky nebo grapefruitu [1].

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není zapotřebí žádná úprava dávkování. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. Podávání entrektinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater nebylo studováno [1].

V případě terapie inhibitory NTRK se setkáváme s tzv. on-target nežádoucími

účinky, které vznikají dysregulací drah, které jsou kontrolované TRK. Jedná se zejména o chuť k jídlu, stabilitu a vnímání bolesti [2].

Konkrétně v případě entrektinibu se ve srovnání s larotrectinibem můžeme setkat s případy srdečního selhání, prodloužením QT intervalu, zvýšeným výskytem fraktur a hyperurikémií. Proto je doporučeno před zahájením léčby zkontrolovat ejekční frakci levé komory, EKG a hladinu iontů, které je vhodné periodicky monitorovat i v průběhu léčby. Dále je třeba zaměřit se na případné symptomy srdečního selhání (otoky, dušnost, atd.) a zvýšená pozornost by měla být věnována případné konkomitantní medikaci, která by mohla vést k prodloužení QT intervalu. Medián vzniku srdečního selhání byl 2 měsíce [2].

Nejčastějšími nežádoucími účinky (výskyt $\geq 20\%$) popisovanými v rámci zmíněných studií byly únava, zácpa, dysgeuzie, edém, závratě, průjem, nauzea, dysestezie, dušnost, myalgie, kognitivní porucha, zvýšená hmotnost, kašel, zvracení, pyrexie, artralgie a poruchy vidění.

U 3,4 % pacientů léčených entrektinibem v klinické studii došlo v rozvoji kardiálního selhání. U 27 % pacientů se objevily kvalitativní poruchy vědomí (vč. kognitivní dysfunkce, zmatenosti, poruchy pozornosti, amnézie, afázie a dalších). Dále u 10 % došlo k poruchám nálady [9].

Mechanismy rezistence

Rezistence může vzniknout v důsledku mutací genů *NTRK* (tzv. on-target rezistence) nebo mutacemi aktivujícími jiné onkogenní dráhy, zejména mutacemi genů *BRAF* (V600E) a *KRAS* (G12D) a amplifikací *MET* (tzv. off-target rezistence). Vzhledem k těmto různým mechanismům je doporučeno při progresi nádoru jednu z progredujících lézí rebiotovat a zopakovat genomickou analýzu. K překonání mechanismů on-target rezistence byly vyvinuty další inhibitory TRK selitrektinib (selektivní inhibitor TRK) a repotrektinib (inhibuje kromě TRK i kinázy ROS1 a ALK). Při off-target rezistenci se doporučuje nasadit lék cílený na příslušnou aktivovanou dráhu v kombinaci s původně nasazeným inhibitorem *NTRK* [11].

Závěr

Inhibitory *NTRK* představují tzv. tissue-agnostic drugs, tj. léčiva zaměřená nikoli na určitý histologický typ nádoru, ale cílená na určitou specifickou genetickou aberaci. Právě pro tuto konkrétní podskupinu pacientů představují nadějnou léčebnou možnost. I v těchto případech se setkáváme se vznikem rezistence onemocnění na podávanou léčbu.

Literatura

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Rozlytrek – souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0249844&tab=texts>.
2. Drilon A. TRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. [online]. Available from: <https://www.upToDate.com/contents/trk-fusion-positive-cancers-and-trk-inhibitor-therapy>.
3. Kheder ES, Hong DS. Emerging targeted therapy for tumors with NTRK fusion proteins. *Clin Cancer Res* 2018; 24(23): 5807–5814. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1156.
4. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol* 2019; 72(7): 460–467. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205679.
5. SPC Vitrakvi. Souhrn údajů o přípravku. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vittrakvi-epar-product-information_cs.pdf.
6. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 531–540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
7. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2020; 33(1): 38–46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
8. Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1): 78. doi: 10.1186/s13045-018-0622-4.
9. U.S. Food and Drug Administration. Rozlytrek prescribing information. [online]. Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf.
10. Büchler T, Dunder P, Fínek J et al. Practical instructions for testing and targeted therapy in adult patients with solid tumours with NTRK gene fusion in common clinical practice. *Klin Onkol* 2020; 33(6): 414–419. doi: 10.48095/ccko2020414.
11. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl 8): viii23–viii30. doi: 10.1093/annonc/mdz282.
12. 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(2): 271–282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
13. Dziadziuszko R, Krebs MG, de Barud F et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(11): 1253–1263. doi: 10.1200/JCO.20.03025.
14. Bazhenova L, Liu SV, Lin JJ et al. 533P – 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. doi: 10.1016/annonc/annonc699.