

Pacienti s karcinomy prezentujícími genovou fúzí neuregulinu 1 (*NRG1*) jsou kandidáty na teranostický přístup k výběru cílené léčby

Patients with neuregulin 1 (*NRG1*) rearranged cancer are suitable for the theranostic approach and targeted therapy

Ondič O.^{1,2}, Ptáková N.^{1,3}, Janovský V.⁴, Vančurová J.⁴, Hósová M.⁵, Michal M.¹, Pešek M.⁶

¹ Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

² Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

³ 2. LF UK, Praha

⁴ Onkologické oddělení, Nemocnice České Budějovice

⁵ Oddělení patologicko-anatomické, FN Bulovka, Praha

⁶ Klinika pneumologie a fizeologie LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Východiska: Fúze genu neuregulin 1 (*NRG1*) byla zjištěna u mnoha různých karcinomů. Nejčastěji u adenokarcinomů plic, a to zejména v těch bez mutace genů *KRAS* a *BRAF*. **Cíl:** Článek představuje nově popsanou různorodou skupinu karcinomů s fúzí genu *NRG1*. Vysvětluje základní molekulárně-genetické mechanismy související s touto řídicí genovou alterací. Jde o aktivaci receptoru ERBB3 (HER3) a ERBB2 (HER2) s následnou iniciací kanonických onkogenních drah PIK a MAPK. Sumarizujeme dosavadní zkušenosti s novými léčebnými postupy. **Závěr:** Dosavadní celosvětové výsledky imunoterapie, cytotoxické a zatím zkoušené cílené léčby nejsou uspokojivé. Probíhají další léčebné studie (z toho dvě v Evropě) a výzkum biologie těchto karcinomů. *NRG1* rearanžované karcinomy je možné diagnostikovat metodou mRNA sekvenace nové generace (NGS) i v podmínkách ČR.

Klíčová slova

NRG1 protein – neuregulin 1 – cílená léčba – ERBB2 protein – ERBB3 protein – solidní nádory

Summary

Introduction: Neuregulin 1 (*NRG1*) gene fusion was detected in a wide range of carcinomas. It is most frequently present in lung adenocarcinomas, especially in *KRAS* and *BRAF* wild-type cases. **Purpose:** We present a newly described diverse group of *NRG1* rearranged carcinomas. The paper explains basic molecular principles associated with this oncogenic driver. It consists of ERBB3 (HER3) and ERBB2 (HER2) receptor activation with downstream activation of PIK and MAPK canonical pathways. The experience with new therapeutic modalities is summarized. **Conclusions:** So far, the global results of cytotoxic, immune and targeted therapies were disappointing. Further research (including two studies in Europe) is underway, developing new therapeutic strategies and examining this cancer biology. In the meantime, it is possible to diagnose *NRG1* rearranged carcinomas in the Czech Republic since mRNA next generation sequencing (NGS) analysis is readily available.

Key words

NRG 1 protein – neuregulin 1 – molecular targeted therapies – ERBB 2 protein – ERBB 3 protein – solid tumors

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ondřej Ondič, Ph.D., FIAC

Šiklův ústav patologie

LF UK a FN Plzeň

Edvarda Beneše 1128/13

305 99 Plzeň-Bory

Obdrženo/Submitted: 21. 6. 2021

Přijato/Accepted: 24. 11. 2021

doi: 10.48095/ccko2022271

Úvod

Onkogenní genové fúze, které zahrnují např. geny *ALK*, *ROS1*, *RET* a *NTRK1*, 2, 3, představují řídicí genové alterace (oncogenic drivers) a mohou vést k deregulované abnormální proliferaci buněk vlastního organismu. Bývají detekovány v širokém spektru solidních nádorů. Proto jsou tyto genové fúze označovány i jako tumor agnostické markery. V současnosti existuje možnost ovlivnit je cílenou léčbou [1–12]. Nově se ve světě zaměřuje pozornost i na geny pro neuregulin (*NRG*) 1–4. Tyto čtyři proteiny jsou důležité pro embryonální vývoj nervové soustavy, srdce a dalších orgánů [13,14].

In vitro bylo prokázáno, že v onkogenezi nádorů se nejvíce uplatňuje protein NRG1 [15,16]. Jeho struktura obsahuje doménu podobnou epitelovému růstovému faktoru (epithelial growth factor – EGF), tzv. EGF-like doménu, kterou se váže na receptory ERBB – nejspíše na receptor ERBB3 patřící do rodiny receptorů pro EGF, jejichž struktura byla recentně molekulárně-dynamicky modelována (obr. 1) [17,18]. Tento receptor následně v prostředí cytoplazmatické membrány buňky vytvoří dimer s druhým partnerským receptorem (nejčastěji ERBB2 nebo ERBB3). Tak nastane aktivace jejich cytoplazmatické složky

vedoucí k aktivaci kanonických onkogenních cest PIK a MAPK (obr. 2).

Incidence

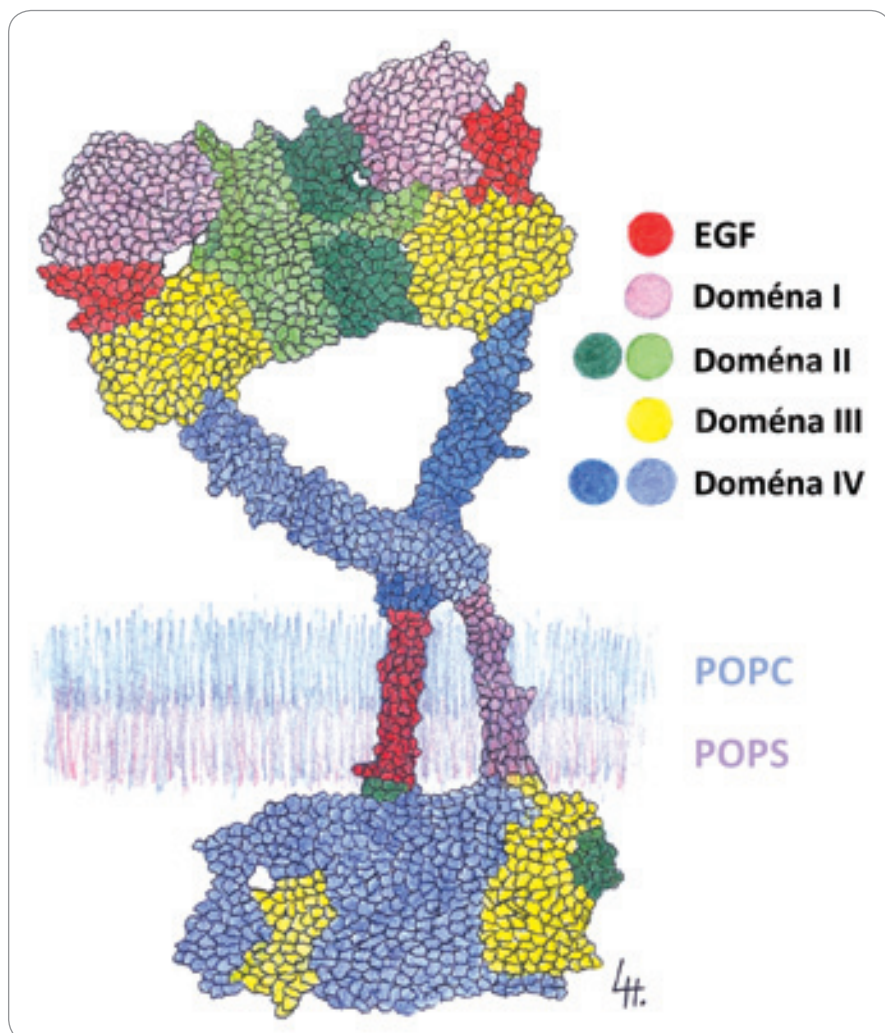
Zdá se, že spektrum nádorů s funkční fúzí/rearanží genu *NRG1* je vymezeno zejména karcinomy. Svědčí o tom publikované výsledky informačních analýz anonymizovaných dat sekvenace nádorů metodou sekvenace nové generace (next generation sequencing – NGS) z velkých center v USA i Evropě (tab. 1) [19–21]. Tyto nádory představovaly ≤ 0,2 % ze všech sekvenovaných nádorů s rovnoměrným zastoupením u mužů i žen. Publikované práce z Asie [22,23], Severní Ameriky [24,25] i Evropy [21,26] jednoznačně a shodně poukazují na fakt, že nejvyšší incidenci (7 %) nádorů s rearanží genu *NRG1* prezentují invazivní adenokarcinomy plic. Přitom jejich specifická podskupina – karcinomy bez mutace genů *BRAF* a *KRAS* – obsahuje tuto genovou fúzi mnohem častěji.

Praktická diagnostika

V ČR jsme od roku 2018 k dnešnímu dni diagnostikovali 6 českých pacientů s *NRG1* rearanžovaným karcinomem (tab. 2). Ve všech případech se jednalo o adenokarcinom, z toho pětkrát o invazivní mucinózní adenokarcinom plic. Čtyři pacienti byli diagnostikováni prospektivně. U jedné pacientky byl podán afatinib bez prokázaného efektu a následně zemřela [20]. Celkem zemřelo 5 pacientů a jeden žije se stabilizovaným onemocněním. Diagnostika *NRG1* rearanžovaných karcinomů je založena na sekvenaci metodou NGS. Používá se DNA i RNA analýza. Zdá se, že mRNA NGS, kterou využívá i naše pracoviště, je pro tento účel senzitivnější, a tedy vhodnější metodou [25,27]. Dosavadní prezentované výsledky diagnostiky s využitím imunohistochemie a fluorescenční *in situ* hybridizace rozhodně nejsou přesvědčivé [21].

Terapie

V současnosti jsou připraveny desítky molekul cílících na různé domény receptorů ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3) [28–31]. Nejpokročilejší je klinické zkoušení afatinibu, který byl podán 20 pacientům [26,21] s *NRG1* rearanžovaným karcinomem. Jednalo se o adenokarcinom



Obr. 1. Molekulárně-dynamický model dimerizovaného receptoru z rodiny EGFR podle studie Arkhipova et al [17] a Tsai et al [18]. Červeně je vyznačena doména s vazebním místem pro ligand, kterým může být EGF-like doména neuregulinu.

EGF – epidermální růstový faktor, POPC, POPS – modelová buněčná membrána sestávající z 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glyc-ero-3-fosfocholinu a 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-fosfoserinu.

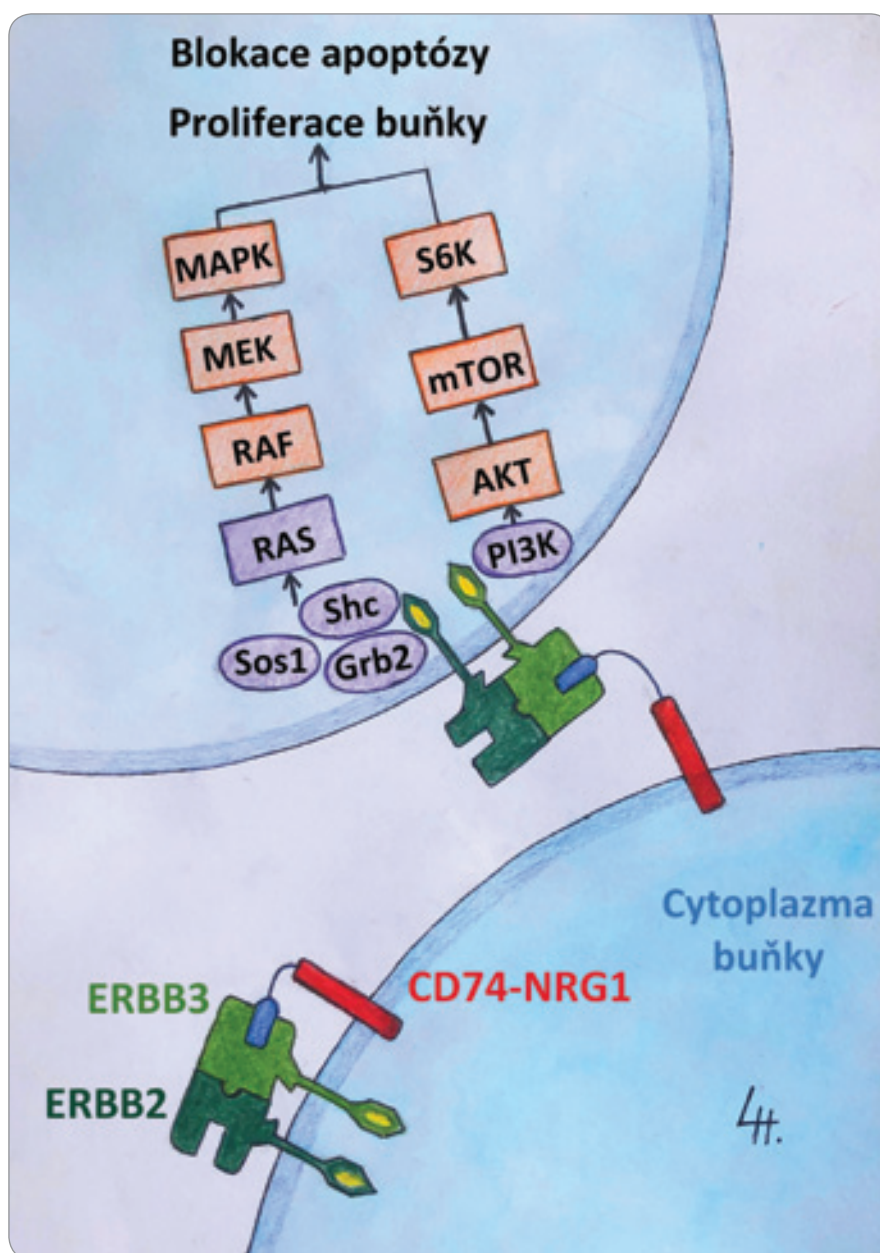
Obr. 2. Schematické znázornění aktivace kanonických onkogenních drah PIK, MAPK v buňce po aktivaci membránového receptoru ERBB3 neuregulinem 1 a následné dimerizaci s ERBB2.

ERBB2, ERBB3 – receptory epidermálního růstového faktoru

plic (14×), karcinom pankreatobiliárního systému (4×), low-grade serózní karcinom ovaria (1×) a kolorektální karcinom (1×). Příznivá odpověď na léčbu byla zaznamenána u 14 pacientů, z toho parciální odpověď trvající 3–27 měsíců byla zaznamenána u 11 pacientů a stabilizace onemocnění (stable disease – SD) trvající 1,4–16 měsíců bylo dosaženo u 3 pacientů. Tyto výsledky nejsou uspokojivé. Povzbudivé nejsou ani pilotní výsledky imunoterapie podáváním checkpoint inhibitorů [27]. Podle práce Drilona et al se ukazuje, že mutační nálož (tumor mutational burden – TMB) a exprese PD-L1 u *NRG1* rearanžovaných karcinomů jsou nízké. Hodnota TMB byla 0,9 (0–2,6; n = 11) mutací na megabázi – statisticky významně nižší ve srovnání se všemi nemalobuněčnými karcinomy plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) i ve srovnání s NSCLC obsahujícími fúze genů *ALK*, *ROS1*, *RET* a *NTRK* [27]. Exprese PD-L1 byla negativní u 72 % (33/46), mírná exprese (1–49 %) u 24 % (11/46) a vysoká exprese (> 50 %) u 4 % (2/46) hodnocených karcinomů [27].

Výhled do budoucna

Přínos cílené léčby *NRG1* rearanžovaných karcinomů s využitím molekul za-



Tab. 1. Spektrum orgánů s diagnostikovaným *NRG1* rearanžovaným karcinomem dle publikovaných informačně-analytických studií velkých databází sekvenovaných nádorů.

Studie dle Jonna et al navíc odhalila 1× sarkom bez udání lokality a 1× neuroendokrinní tumor nazofaryngu [19]. Článek autorů Dermawan et al je první prací, která popisuje minisérii 3 metastazujících vřetenobuněčných sarkomů s rearanží genu *NRG1* u žen ve věku 32, 25 a 47 let vzniklých 2× na dolní končetině a 1× v dutině děložní, s myoinvazí. Partnerskými geny byly *PPHLN1*, *HMBOX1* a *MTUS1* a s genem *NRG1* tvořily funkční fúzní produkt [37].

Studie	n	Plíce	Žlučník	Pankreas	Ovarium	Prsní žláza	Ledvina	Močový měchýř	Tlusté střevo	Prostata
Jonna et al [19]	41	25	3	3	3	2	1	1	1	
Drilon et al [20]	10	7		2		1				
Ptáková et al [21]	6	4					1			1

NRG1 – neuregulin 1

Tab. 2. Základní charakteristika českých pacientů s NRG1 rearanžovaným adenokarcinomem plic.

Číslo případu	Pohlaví	Věk v čase diagnózy	Histologický typ karcinomu plic	Velikost nádoru/ stadium	Fúzní partner	Mutace genu KRAS	Další sledování
1	muž	66	IMA	stage 4	VAMP2	neg	MFH 2002, dg. 05/2018, bez dalších údajů
2	muž	62	IMA	T2N0M0	SDC4	neg	dg. 2017, RT, CHT, DOD 10/2019
3	žena	81	IMA	15 cm	CD74	neg	DOD 10/2019
4	žena	63	IMA intestinal	6,7 cm	SDC4	neg	dg. 05/2019; progresse 01/2020, 3. linie CHT (02/2020 docetaxel, 08/2020 afatinib); DOD 09/2020
5	žena	60	IMA	1,7 × 1,5 × 0,7 cm	CD74	neg	resekce s čistým okrajem 02/2020, SD
6	žena	61	invazivní adenokarcinom, NOS	horní lalok I.dx	SLC3A2	neg	resekce; DOD 03/2021

I.dx. – vpravo, CA – karcinom, dg. – diagnóza, DOD – úmrtí na následky nádorového onemocnění, CHT – chemoterapie, IMA – invazivní mucinózní adenokarcinom plic, MFH – maligní fibrózní histiocytom, neg – negativní, NOS – jinak nespecifikováno, NRG1 – neuregulin 1, RT – radioterapie, SD – stabilizované onemocnění

Tab. 3. Registrované prospektivní studie cílené léčby NRG1 rearanžovaných karcinomů.

Kód studie	Název léku	Biochemický cíl	Začátek studie	Ukončení studie	Stát	Citace
NCT 04383210	seribantumab	ERBB3	1. září 2020	1. března 2023	USA	[32]
NCT 02912949	zenocutuzumab	ERBB3/ERBB2	1. ledna 2015	1. září 2022	USA, Kanada, Francie, Itálie, Německo, Norsko, Španělsko	[33]
NCT 03805841	tarloxotinib	pan-ERBB kovalentní	1. března 2019	1. března 2021	USA, Kanada, Hong Kong	[34]

ERBB – receptor epidermálního růstového faktoru, NRG1 – neuregulin 1

měřených na jiné receptory než pouze ERBB2 musí zhodnotit další prospektivní studie (tab. 3) [32–34]. Dále je v plánu (a v srpnu 2021 by měla začít) německá studie NCT04410653. Léčebný režim bude afatinib 40 mg denně až do progresse onemocnění či výrazných nežádoucích účinků. Do studie budou zváni pacienti s invazivním mucinózním karcinomem plic, adenokarcinomem pankreatu bez mutace genu KRAS a pacienti s jinými nádory [35]. Ukončení studie se plánuje na prosinec 2023. Obdobná studie NCT04814056 začala v červnu 2021 v Šanghaji v Číně [36]. Ve světle recentních poznatků bude zajímavé sledovat vývoj designu a výsledky všech naplánovaných studií. Do

té doby však lze i v ČR pacienty prospektivně diagnostikovat. To jim do budoucna dá šanci dosáhnout na cílenou léčbu v souladu s aktuálním nastavením pravidel zdravotní péče, nebo možná i dříve v rámci výše zmíněných studií. Zejména bylo v osobní komunikaci prvního autora s garantem projektu (Alison Schram, M.D., z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) potvrzeno, že adekvátně diagnostikovaní pacienti za vhodných klinických okolností budou mít možnost využít cílené léčby přípravkem zenocutuzumab na některém ze 3 pracovišť (Salzburg, Hamburg, Heidelberg) v rámci studie NCT02912949 a na náklady této studie.

Lze doufat, že vyhlídky na přesnou diagnózu u pacientů s NRG1 rearanžovanými karcinomy v ČR i ve Slovenské republice jsou příznivé. Důvodem k optimismu jsou propracované a celostátně dobře zavedené standardní postupy pro diagnostiku nemalobuněčných karcinomů plic. Dále pak přidání NRG1 genu mezi prediktivní markery, které lze vyšetřovat na žádost onkologa u pacientů s NSCLC a také u pacientů s méně častými nádory a nádory neznámého origa. Samozřejmě indikace vyšetření somatickým NGS panelem (NSCLC) by byla v kompetenci multidisciplinárního indikačního semináře komplexního onkologického centra. Testování metodou mRNA NGS by nejspíše bylo prováděno

pouze u pacientů s adenokarcinomem plic, u kterých běžné reflexní testování neprokázalo přítomnost řídící (driver) mutace genů KRAS (a BRAF).

To by mohlo vést k identifikaci NRG1 karcinomů s nejvyšší možnou efektivitou, jak bylo popsáno výše. Navíc by tyto zkušenosti dále mohly být inspirovací pro zpřesnění diagnostiky dalších skupin doposud obtížně léčitelných malignit, např. (a zejména) karcinomů pankreatobiliárního systému.

Shrnutí

Práce popisuje novou geneticky definovanou skupinu karcinomů s fúzí genu *NRG1*. Vysvětluje základní molekulárně-genetické mechanismy související s touto řídící genovou alterací. Jde o aktivaci receptoru ERBB3 a ERBB2 s následnou iniciací kanonických onkogenických drah PIK a MAPK. Nejčastěji jde o adenokarcinomy plic. Dosavadní celosvětové výsledky imunoterapie, cytotoxické a zatím zkoušené cílené léčby, nejsou uspokojivé. Probíhají další léčebné studie zaměřené zejména na adenokarcinomy plic a duktální karcinomy pankreatu s fúzí *NRG1*. Dvě studie aktivní i v Evropě sledují účinek přípravků afatinib a zenocutuzumab. Rovněž se rozvíjí výzkum biologie těchto karcinomů. Již dnes lze *NRG1* rearanžované karcinomy rutinně diagnostikovat metodou mRNA NGS i v podmínkách ČR. Za vhodných klinických okolností pak mohou důsledně diagnostikovaní pacienti reálně „dosáhnout“ na cílenou léčbu v rámci probíhajících klinických studií.

Poděkování

Autoři oceňují erudici a profesionalitu týmu molekulárních genetiků Biopstické laboratoře v Plzni. Děkujeme slečně Lucii Horské za provedení ilustrací.

Literatura

- Schram AM, Chang MT, Jonsson P et al. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(12): 735–748. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.127.
- Rossi G, Jocolle G, Conti A et al. Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: current and future perspectives. *Lung Cancer* 2017; 8: 45–55. doi: 10.2147/LCCT.S120172.

- Bronte G, Ulivi P, Verlicchi A et al. Targeting RET-rearranged non-small cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer* 2019; 10: 27–36. doi: 10.2147/LCCT.S192830.
- Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1869–1876. doi: 10.1093/annonc/mdy137.
- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016; 1(2): e000023. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000023.
- 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(4): 553–571. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.
- Marcus L, Donoghue M, Aungst S et al. FDA approval summary: entrectinib for the treatment of NTRK gene fusion solid tumors. *Clin Cancer Res* 2021; 27(4): 928–932. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2771.
- Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15(12): 731–747. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- Hickman JA, Tannock IF, Meheus L et al. The European Union and personalised cancer medicine. *Eur J Cancer* 2021; 150: 95–98. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.013.
- Svaton M, Pešek M. Successful therapy of Czech patients with ROS1 translocation by crizotinib. *Klin Onkol* 2016; 29(1): 63–65. doi: 10.14735/amko201663.
- Bratova M, Karlinova B, Skrickova J et al. Non-small cell lung cancer as a chronic disease – a prospective study from the Czech TULUNG registry. *In Vivo* 2020; 34(1): 369–379. doi: 10.21873/invivo.11783.
- Brat K, Bratova M, Skrickova J et al. Real-life effectiveness of first-line anticancer treatments in stage IIIB/IV NSCLC patients: data from the Czech TULUNG registry. *Thorac Cancer* 2020; 11(11): 3346–3356. doi: 10.1111/1759-7714.13679.
- Meyer D, Yamaai T, Garratt A et al. Isoform-specific expression and function of neuregulin. *Development* 1997; 124(18): 3575–3586. doi: 10.1242/dev.124.18.3575.
- Falls DL. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Exp Cell Res* 2003; 284(1): 14–30. doi: 10.1016/s0014-4827(02)00102-7.
- Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21(2): 177–184. doi: 10.1016/j.ceb.2008.12.010.
- Hobbs SS, Coffing SL, Le AT et al. Neuregulin isoforms exhibit distinct patterns of ErbB family receptor activation. *Oncogene* 2002; 21(55): 8442–8452. doi: 10.1038/sj.onc.1205960.
- Arhipov A, Shan Y, Das R et al. Architecture and membrane interactions of the EGF receptor. *Cell* 2013; 152(3): 557–569. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.030.
- Tsai CJ, Nussinov R. Emerging allosteric mechanism of EGFR activation in physiological and pathological contexts. *Biophys J* 2019; 117(1): 5–13. doi: 10.1016/j.bpj.2019.05.021.
- Jonna S, Feldman RA, Swensen J et al. Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25(16): 4966–4972. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0160.
- Drilon A, Somwar R, Mangatt BP et al. Response to ERBB3-directed targeted therapy in NRG1-rearranged cancers. *Cancer Discov* 2018; 8(6): 686–695. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1004.
- Ptáková N, Martínek P, Holubec L et al. Identification of tumors with NRG1 rearrangement, including a novel putative pathogenic UNC5D-NRG1 gene fusion in prostate cancer by data-drilling a de-identified tumor database. *Genes Chromosomes Cancer* 2021; 60(7): 474–481. doi: 10.1002/gcc.22942.

- Nakaoku T, Tsuta K, Ichikawa H et al. Druggable oncogene fusions in invasive mucinous lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20(12): 3087–3093. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0107.
- Shim HS, Kenudson M, Zheng Z et al. Unique genetic and survival characteristics of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2015; 10(8): 1156–1162. doi: 10.1097/JTO.0000000000000579.
- Chang JC, Offin M, Falcon C et al. Comprehensive molecular and clinicopathologic analysis of 200 pulmonary invasive mucinous adenocarcinomas identifies distinct characteristics of molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2021; 27(14): 4066–4076. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0423.
- Laskin J, Liu SV, Tolba K et al. NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents. *Ann Oncol* 2020; 31(12): 1693–1703. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2335.
- Cadranel J, Liu SV, Duruisseaux M et al. Therapeutic potential of Afatinib in NRG1 fusion-driven solid tumors: a case series. *Oncologist* 2020; 26(1): 7–16. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0379.
- Drilon A, Duruisseaux M, Han JY et al. Clinicopathologic features and response to therapy of NRG1 fusion-driven lung cancers: the eNRG1 global multicenter registry. *J Clin Oncol* 2021; 39(25): 2791–2802. doi: 10.1200/JCO.20.03307.
- Gaborit N, Lindzen M, Yarden Y. Emerging anticancer antibodies and combination therapies targeting HER3/ERBB3. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(3): 576–592. doi: 10.1080/21645515.2015.1102809.
- Mishra R, Patel H, Alanazi S et al. HER3 signaling and targeted therapy in cancer. *Oncol Rev* 2018; 12(1): 355. doi: 10.4081/oncol.2018.355.
- Schram AM, O'Reilly EM, Somwar R et al. Clinical proof of concept for MCLA-128, a bispecific HER2/3 antibody therapy, in NRG1 fusion-positive cancers. *Mol Cancer Ther* 2019; 18 (Suppl 12): PR02. doi: 10.1158/1535-7163.TARG-19-PR02.
- Tirunagaru VG, Estrada-Bernal A, Yu H et al. Tarloxotinib exhibits potent activity in NRG1 fusion and rearranged cancers. *Cancer Res* 2019; 79 (Suppl 13): 2202a.
- Study of seribantumab in adult patients with NRG1 gene fusion positive advanced solid tumors. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04383210?term=NCT04383210&draw=2&rank=1>.
- A study of zenocutuzumab (MCLA-128) in patients with solid tumors harboring an NRG1 fusion. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912949?term=NCT02912949&draw=2&rank=1>.
- Study of tarloxotinib in Pts with NSCLC (EGFR exon 20 insertion, HER2-activating mutations) & other solid tumors with NRG1/ERBB gene fusions (RAIN). [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03805841?term=NCT03805841&draw=2&rank=131>.
- Afatinib in advanced NRG1-rearranged malignancies: the NCT/DKTK PMO-1604 phase-II trial. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04410653?view=record>.
- An open-labeled, single-arm clinical study to evaluate the efficacy of afatinib in treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with NRG1-fusion. [online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04814056>.
- Dermawan JK, Zou Y, Antonescu CR. Neuregulin 1 (NRG1) fusion-positive high-grade spindle cell sarcoma: a distinct group of soft tissue tumors with metastatic potential. *Genes Chromosomes Cancer* 2022; 61(3): 123–130. doi: 10.1002/gcc.23008.