

Tumoragnostiske legemidler og framtidig kreftbehandling

KRONIKK

MAGNE BØRSET

E-post: magne.borset@ntnu.no

Magne Børset er professor i cellebiologi og hematologisk onkologi ved Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU og har bistilling som overlege ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, St. Olavs hospital.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

I november 2018 ble et tumoragnostisk medikament til bruk mot kreft godkjent i USA. Begrepet tumoragnostisk er ikke umiddelbart forståelig, og mange er nok ikke kjent med godkjenningen av medikamentet larotrectinib. Men tumoragnostiske legemidler kan få stor betydning for framtidig kreftbehandling.



Illustrasjon: Sylvia Stølan

Etter at imatinib ble introdusert for snart 20 år siden, er vi blitt vant til uttrykket «målrettet kreftbehandling». Det betegner behandling rettet mot molekulære forandringer i kreftcellene som driver tumorutviklingen. Et eksempel på et slikt endret molekyl, gjerne kalt onkoprotein, er fusjonsproteinet BCR-ABL, som er sykdomsdrivende hos flertallet av pasientene med kronisk myelogen leukemi og hos mange pasienter med akutt lymfatisk leukemi. Det er ikke uvanlig at et bestemt onkoprotein forekommer ved flere ulike kreftsykdommer, og et målrettet medikament kan derfor ha effekt mot svulster med svært ulik histologisk klassifikasjon. For eksempel er tyrosinkinasehemmeren dabrafenib godkjent til behandling av to så ulike kreftformer som melanom og ikke-småcellet lungekreft, gitt at svulsten har en bestemt mutasjon i *BRAF*-genet.

Imidlertid har ingen av de målrettede kreftmedikamentene som er godkjente til bruk i Norge, indikasjoner som er løse fra tradisjonell histologisk klassifikasjon. Indikasjonene er basert på svulstens organ- eller vevsopprinnelse. Det er denne koblingen mellom histologi og terapi som nå brytes ved at U.S. Food and Drug Administration (FDA) i november godkjente medikamentet larotrectinib med *tumoragnostisk* indikasjon (1). *Tumoragnostisk* er sammensatt av en latinsk og en gresk ordstamme og kan oversettes som «uten kunnskap om svulsten». Larotrectinib ble godkjent til behandling av voksne og barn med solide svulster med genfusjon av et tropomyosin-reseptorkinasegen (NTRK). I tillegg er det et krav at svulsten skal ha metastasert eller at pasienten ikke skal ha andre behandlingsalternativer, men det er ingen kobling til histologisk klassifikasjon. Agnostisk betyr altså i denne sammenhengen at kunnskap om svulstens histologiske klassifikasjon ikke har betydning for valg av medikamentet.

Første rene tumoragnostiske legemiddel

Larotrectinib er det første legemidlet med utelukkende tumoragnostisk indikasjon. Allerede i mai 2017 ble imidlertid det immunterapeutiske antistoffet pembrolizumab, rettet mot den immunhemmende reseptoren PD1, godkjent av de amerikanske legemiddelmyndighetene med tumoragnostisk indikasjon (2). Godkjenningen gjaldt behandling av metastatiske solide svulster med såkalt mikrosatellittinstabilitet. Indikasjonen var altså basert på en bestemt biomarkør, men ikke på histologisk tumortype. Til forskjell fra larotrectinib var pembrolizumab allerede godkjent til behandling av melanom og noen andre tumortyper da det i tillegg fikk en tumoragnostisk indikasjon.

Før larotrectinib kan gis til en pasient, må onkogenet *NTRK* påvises som biomarkør i svulsten. Genet finnes i tre utgaver, *NTRK1*, 2 og 3, som koder for hhv. tropomyosin-reseptorkinase (TRK) A, B og C (3). TRK-molekylene finnes i cellemembranen og er reseptorer for cytokiner av nevrotrofinklassen. Hver av reseptorene har sine foretrukne ligander, men det er også en viss promiskuitet. Med det menes at nevrotrofiner i høy konsentrasjon kan aktivere andre enn «egne» reseptorer. Reseptorene er best studert i nervevev der de uttrykkes av nevroner og er viktige for normal utvikling av både det sentrale og perifere nervesystemet. Reseptorene finnes også uttrykt i en rekke celler i andre vev i kroppen som bein, lunger, bukspyttkjertelen og immunsystemet (4). Binding av nevrotrofin til en TRK-reseptor aktiverer reseptoren og utløser en signalkaskade i cellen via flere ulike signalveier, for eksempel mitogenaktivert proteinkinase. Avhengig bl.a. av celledype, vil signalet starte et celleprogram for differensiering, celledeling eller beskyttelse mot celledød (4).

Onkogener og onkoproteiner

Det første eksemplet på at et *NTRK*-gen kunne fungere som et onkogen, ble oppdaget allerede i 1982, det samme året som det ble påvist at pasienter med kronisk myelogen leukemi hadde en genfusjon mellom genene *Bcr* og *Abl* (5). Men det var først da sekvensering av DNA og RNA fra kreftsvulster ble startet i stor skala at man fikk kartlagt omfanget av genfusjoner som involverte *NTRK*-gener. Til forskjell fra *Abl*-genet, som har *Bcr* som sin foretrukne fusjonspartner, blir *NTRK*-gener omgjort til onkogener av en hel rekke forskjellige partnere. Omtrent 50 ulike proteiner er påvist som partnere, i hovedsak proteiner med et dimeriseringsdomene, som etter en fusjon erstatter den ekstracellulære delen av TRK-reseptorer (3). Dimeriseringsdomenene forårsaker at to og to fusjonsproteiner slår seg sammen og at den gjenværende intracellulære delen av reseptormolekylet aktiveres til signalformidling uten at det er bundet nevrotrofin til reseptoren.

Et annet karakteristisk trekk ved *NTRK*-onkogenene er de opptrer ved en rekke ulike kreftsykdommer (4). De forekommer i relativt vanlige kreftformer som lungekreft, kolorektalkreft og glioblastom, men bare hos 1–3 % av disse pasientene. De er enda sjeldnere hos pasienter med melanom eller plateepitelkarsinom i nakke- og hoderegionen. I de sjeldne kreftformene kongenitalt fibrosarkom og sekretorisk brystkarsinom er forekomsten

av *NTRK*-onkogener derimot nær 100 % (4).

Larotrectinib og entrectinib, som er under klinisk utprøving, er småmolekylære stoffer som blokkerer signalet fra TRK-onkoproteinene. De amerikanske legemiddelmyndighetenes godkjenning av larotrectinib var basert på en analyse av tre fase 1- og 2-studier med 55 barn og voksne med 17 ulike *NTRK*-fusjonspositive kreftsykdommer (6). Resultatet av studiene ble publisert i tidsskriftet *New England Journal of Medicine* i februar 2018 og viste langvarig klinisk respons hos 75–80 % av pasientene, uten noen bivirkninger av grad 4 eller 5 vurdert som forårsaket av medikamentet. ASAT- eller ALAT-stigning ble påvist hos ca. 40 % av pasientene og var den hyppigste bivirkningen (6).

Å identifisere pasienter

De relativt få pasientene som kan ha nytte av larotrectinib, må altså identifiseres blant en stor gruppe av pasienter med en rekke ulike kreftformer. I Bayers søknad til det norske Bestillerforum om vurdering av larotrectinib anslår de den aktuelle pasientgruppen i Norge til å utgjøre vel 90 personer per år (7). Samtidig erkjenner de at neppe mer enn halvparten av disse vil bli identifisert.

Testing for *NTRK*-fusjonsgen eller TRK-fusjonsprotein kan gjøres på ulike måter. Både nukleinsyresekvensering, fluorescens in situ-hybridisering (FISH) og revers transkriptase-polymerasekjedereaksjon (RT-PCR) kan påvise fusjonsgener, og immunhistokjemi kan påvise proteinene. Delvis på grunn av de mange ulike fusjonspartnerne er det knyttet metodologiske utfordringer til alle disse testene. Spørsmålet om hvor lav forekomsten må være innenfor en bestemt krefttype for at det skal være akseptabelt å unnlate å teste for disse onkogenene, vil melde seg. Tilsvarende problemstillinger er kjent fra andre biomarkører som har betydning for terapivalg, men settes på spissen her fordi volumet av prøver kan bli svært stort og grensekostnaden for hver ny påvist pasient kan bli høy dersom testen skal tilbys pasientgrupper med lav forekomst. Samtidig er det grunn til å tro at vi får nye, lignende utfordringer ved at det vil bli utviklet medikamenter rettet mot andre lavfrekvente onkoproteiner. Tester basert på høykapasitetssekvensering som kan påvise mange ulike onkogener samtidig, inklusive *NTRK*-fusjonsgener, vil antagelig komme i alminnelig bruk om kort tid. Slike tester kan bli rimeligere enn et batteri av tester for enkeltongener og vil kunne gi en onkogenprofil for den enkelte svulsten. Nyten av en slik profil vil naturligvis avhenge av hvor informativ profilen er for prognose og hvor styrende den blir for terapivalg.

Ny retning for onkologien?

Innføringen av tumoragnostiske medikamenter gir grunn til refleksjon rundt klassifikasjonen av svulster. Vil organ- og vevsbasert klassifikasjon gradvis tre i bakgrunnen for en molekylær grovsortering av kreftsvulster? Vil vi etter hvert snakke om for eksempel «TRK-svulst med colonlokalisering»? Helt sikkert er det at onkologien ikke kan være tumoragnostisk i ordets grunnbetydning. Det er et oksymoron å benevne ny kunnskap som mangel på kunnskap, men kanskje er gammel kunnskap i ferd med å bli mindre aktuell.

LITTERATUR:

1. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves larotrectinib for solid tumors with *NTRK* gene fusions. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm626720.htm> (11.1.2019).
2. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.htm> (11.1.2019).
3. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. *NTRK* fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 731–47. [PubMed]

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. [PubMed][CrossRef]
5. Pulciani S, Santos E, Lauver AV et al. Oncogenes in solid human tumours. *Nature* 1982; 300: 539–42. [PubMed][CrossRef]
6. 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: 731–9. [PubMed][CrossRef]
7. Vitrakvi (larotrectinib) i NTRK fusjonsgen positiv kreft. Forslag om nasjonal metodevurdering. Oslo: Bayer AS, 2017.
[https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_114%20larotrectinib%20\(Vitrakvi\)%20til%20behandling%20av%20NTRK%20fusjonsgenpositiv%20kreft%20\(Forslag\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_114%20larotrectinib%20(Vitrakvi)%20til%20behandling%20av%20NTRK%20fusjonsgenpositiv%20kreft%20(Forslag).pdf) (11.1.2019).

Publisert: 11. mars 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0005
Mottatt 2.1.2019, første revisjon innsendt 9.1.2019, godkjent 23.1.2019.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no