

Larotrectinib, un paradigma en la oncología de precisión

Macarena Rey Cárdenas. Oncología Médica. Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid.

PALABRAS CLAVE: tumor agnóstico, larotrectinib, NTRK, mutación driver.

KEYWORDS: *agnostic tumor, larotrectinib, NTRK, driver mutation.*

Especialidades: Dermatología, Farmacología, Medicina General, Urología, Neumología, Oncología.

Enlace revista original: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(19\)30856-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30856-3/fulltext)

ABSTRACT

En el paradigma de la oncología de precisión, se ha introducido el concepto de tratamiento agnóstico, entendido como aquel que se basa exclusivamente en una alteración molecular independientemente de la histología y de la localización del tumor. Dentro de los fármacos con indicación tumor agnóstica se incluye el larotrectinib, cuyo uso depende de la existencia de una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK). El objetivo de este artículo es hacer una revisión breve sobre la eficacia y seguridad de larotrectinib.

In the era of increased focus on precision medicine, the concept of tumor-agnostic therapy is described as the treatment based on the cancer's genetic and molecular features regardless of histological origin or primary localization. Among the drugs used under this condition, larotrectinib has been approved to treat tumors that are positive for fusions in the neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) gene. The aim of this study is to explore the efficacy and long-term safety of larotrectinib.

ARTÍCULO

Este artículo expone los resultados del análisis combinado de tres ensayos clínicos fases 1 y 2 en términos de eficacia y seguridad a largo plazo en 159 pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos tratados con larotrectinib.

La tasa de respuesta objetiva fue del 79% (IC 95% 72–85) presentando respuesta completa en un 16% de los casos y una mediana de duración de la misma de 35,2 meses (IC 95% 22,8–NA). Este beneficio se alcanzó tanto en población adulta como en pediátrica, en una amplia variedad de histologías e independiente de la fusión de NTRK detectada.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 28,3 meses (IC 95% 22,1–NA) y la mediana de supervivencia global de 44,4 meses (IC 95% 36,5–NA), con un 88% de los pacientes vivos al año.

En cuanto a seguridad, se identificaron efectos adversos grado 3-4 relacionados con el fármaco en un 14% de los casos, siendo los más frecuentes la elevación de transaminasas (3%), anemia (2%) y neutropenia (2%), sin muertes tóxicas relacionadas.

COMENTARIO

Los buenos resultados han evidenciado una alta eficacia del fármaco, así como un adecuado perfil de seguridad. Tanto es así que recibió una aprobación acelerada en 2018 por la FDA en una fase preliminar a pesar de un tamaño muestral inicial modesto (55 pacientes con una tasa de respuesta del 75%)¹.

Otro aspecto a tener en cuenta es la potencial actividad a nivel del sistema nervioso central (SNC) pues, a pesar de que se esperaba que larotrectinib tuviera baja penetrancia en SNC, existen datos de actividad intracraneal preliminar pendiente de madurar².

Al igual que ocurre con otros inhibidores TRK como entrectinib³, se están detectando mecanismos de resistencia adquirida al larotrectinib, por lo que se investiga actualmente en moléculas de nueva generación (repotrectinib, selitrectinib)^{4,5}.

Si bien NTRK es una mutación *driver* poco frecuente, se ha mostrado como una diana altamente eficaz en una amplia variedad de tumores, por lo que su detección en la práctica clínica ayudaría a seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarían de este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Rolfo C. NTRK gene fusions: a rough diamond ready to sparkle. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):472-474.
3. 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. [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):e70]. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-282.
4. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, 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.
5. Drilon A, Ou SI, Cho BC, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. *Cancer Discov.* 2018;8(10):1227-1236.