

日本肺癌学会バイオマーカー委員会編
肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き

4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常

4-9. NTRK

(2024 年 4 月改訂 v2.0)

目 次

(1) <i>NTRK</i> 遺伝子	2
(2) <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性肺癌の臨床病理学的特徴	4
(3) <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性肺癌に対する臨床試験	4
(4) <i>NTRK</i> 融合遺伝子の診断	5
1. NGS 法	6
2. RT-PCR 法 (AmoyDx® 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル)	7
3. FISH 法	7
4. IHC 法	7
参考文献	8

日本肺癌学会バイオマーカー委員会

三窪 将史, 荒金 尚子, 後藤 功一, 阪本 智宏, 里内 美弥子, 枝園 和彦, 須田 健一, 宗 淳一,
朝重 耕一, 畑中 豊, 松本 慎吾, 谷田部 恭, 横内 浩, 清水 淳市, 豊岡 伸一

(1) *NTRK* 遺伝子

Neurotrophic tropomyosin receptor kinase (*NTRK*) 遺伝子は 1q21-22 に位置する *NTRK1*, 9q22.1 に位置する *NTRK2*, 15q25 に位置する *NTRK3* を含む癌原遺伝子ファミリーであり、トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) ファミリーに属する TRKA, TRKB, TRKC をコードしている。TRK は膜貫通型タンパク質チロシンキナーゼであり、神経栄養因子がリガンドとして結合することにより活性化し、細胞内の RAS/MAPK, PI3K/AKT, PKC シグナル伝達経路を介して神経細胞の発生、分化や生存維持に関与することが知られている^{1,2}。TRK は成人では神経細胞と精巣に限定して発現している³。*NTRK* 融合遺伝子は、1986 年に Martin-Zanca らが大腸癌の細胞株からはじめて同定し報告された⁴。以後、小児 fibrosarcoma や乳腺および唾液腺原発の分泌癌において *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が 90%以上の症例で認められることが明らかにされ⁵⁻⁸、現在まで様々な癌腫において *NTRK* 融合遺伝子が Oncogenic driver として腫瘍細胞の増殖・生存に関与することが報告されている。肺癌においては、2013 年に Vaishnavi らが *NTRK1* 融合遺伝子 (*MPRIP-NTRK1*, *CD74-NTRK1*, *TPM3-NTRK1*)を肺腺癌で同定し、これらの融合遺伝子が腫瘍の増殖に関与すること、TRKA キナーゼ活性を阻害することで融合遺伝

子を有する細胞株の増殖が抑制されることが報告された⁹。

NTRK 融合遺伝子は *NTRK1/2/3* 遺伝子の 3'領域と、同一染色体内あるいは他の染色体に存在するパートナー遺伝子の 5'領域が融合することで生じる。遺伝子の融合により TRK 融合蛋白が生じることで、リガンド非依存性に TRK キナーゼが活性化され、腫瘍細胞の増殖・生存が促進される。*NTRK1/2/3* 融合遺伝子の分布は腫瘍タイプによって異なり、小児 fibrosarcoma や乳腺および唾液腺原発の分泌癌では *NTRK3* が、中枢神経系腫瘍では *NTRK2* が多い。肺癌では蓄積されたデータが少ないものの、*NTRK1* に次いで *NTRK3* が多く、*NTRK2* の報告例は少ない¹⁰。*NTRK* と融合するパートナー遺伝子は多彩で、これまでに 80 種類以上のパートナー遺伝子が様々な癌腫において報告されている。*ALK*, *ROS1*, *RET* 融合遺伝子と異なり、上述の乳腺・唾液腺分泌癌などの腫瘍特異的なバリエーションを除き、その他の癌腫では融合パートナーに関する一定の傾向は認められていない。肺癌においては *NTRK1/2/3* 融合遺伝子含めてこれまでに 28 種類のパートナー遺伝子が報告されており、*TPM3-NTRK1* 融合遺伝子の報告例がやや目立つものの、遺伝子のバリエーションは豊富で *NTRK* 遺伝子側の break point も様々である (図 1, 表 1)。しかし、いずれの融合遺伝子でも

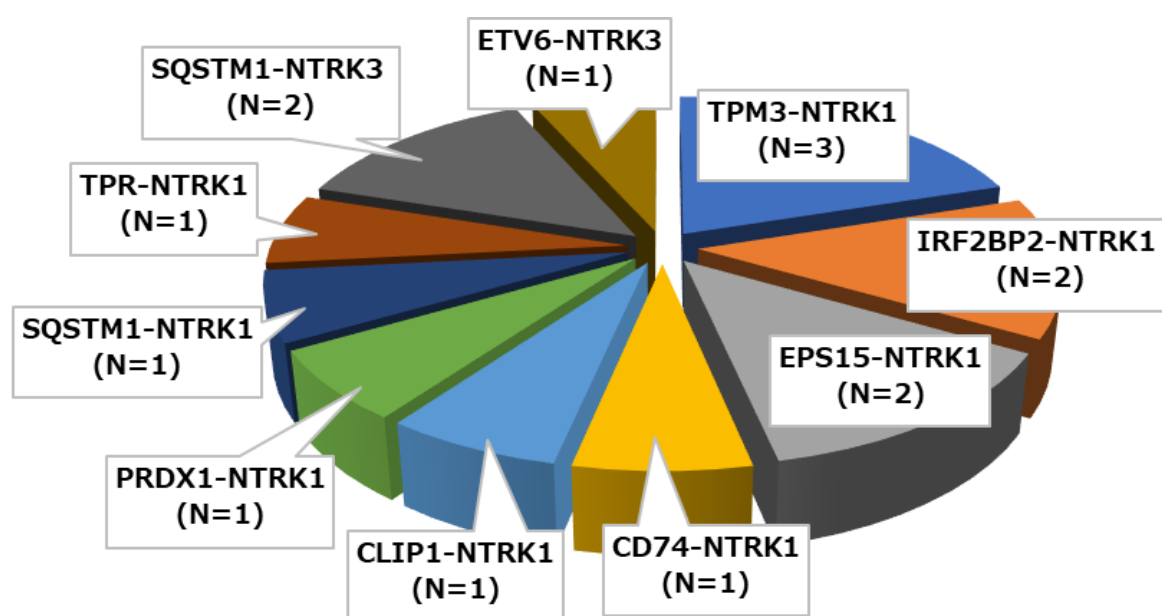
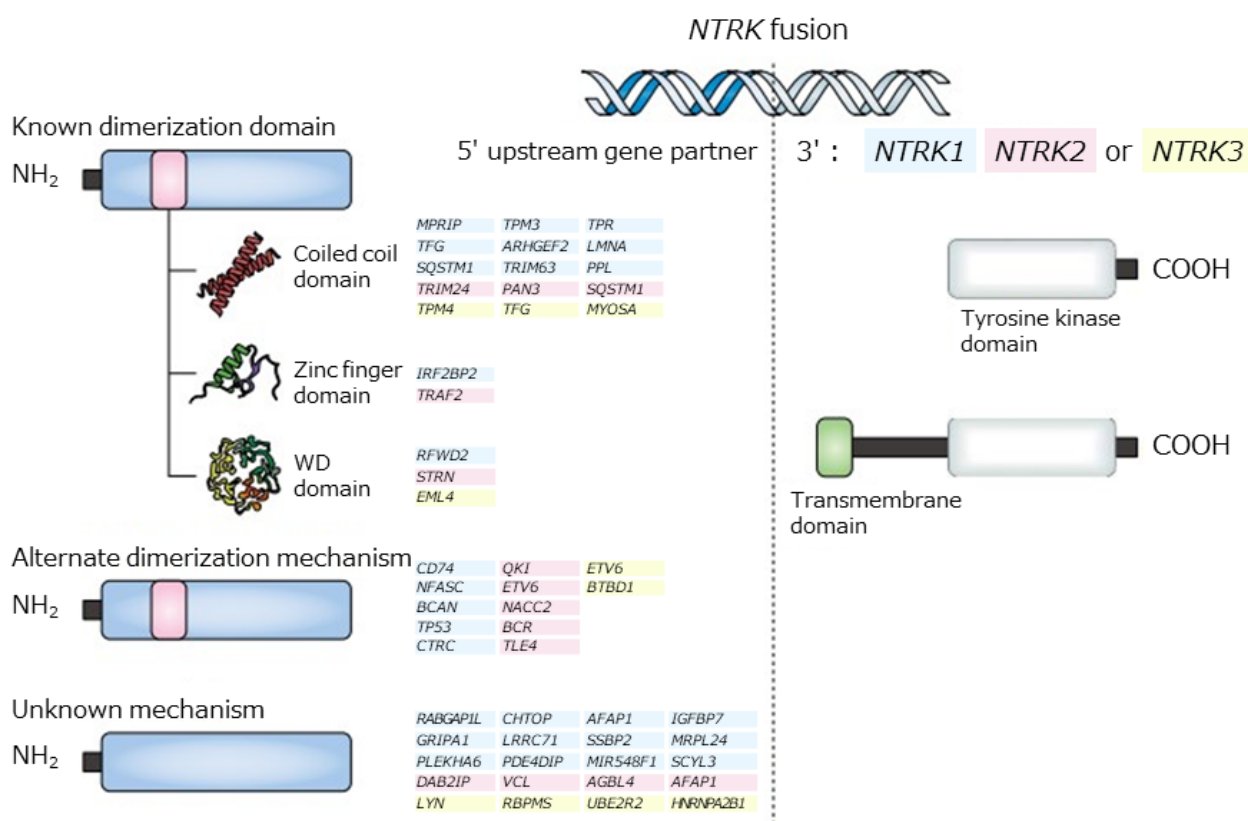


図 1. Larotrectinib に関する臨床試験 (LOXO-TRK-14001, SCOUT, NAVIGATE) に登録された肺癌における *NTRK* 融合遺伝子バリエーション (文献 10 を基に作図)

表 1. 肺癌における *NTRK* 融合遺伝子の報告例 (文献 9, 13, 20, 23, 25-28 から作成)

NTRK	融合パートナー	融合点	組織型	NTRK	融合パートナー	融合点	組織型
NTRK1	P2RY8	N5, P2	Ad	NTRK1	TPM3	N12, T8	Ad
	PHF20	N5, P2	Sarcomatoid		BCL9	N12, upstream BCL9	Ad
	LIPI	N8, L1	Ad		MPRIIP	N14, M21	Ad
	TFG	N9, T4	Ad		CLIP1	NA	Ad
	SQSTM1	N10, S6	Ad		RFWD2	NA	NE
	TPR	N10, T21	Ad	NTRK2	TRIM24	N15, T12	Ad
	IRF2BP2	N10, I1	Ad		STRN	N16, S3	Ad
	EPS15	N10, E21	Ad		SQSTM1	N16, S4	Ad
	NCOR2	N10, N9	Ad	NTRK3	EML4	N14, E2	Ad
	F11R	N10, F4	NSCLC, Sq		ETV6	N14, E4	Ad
	GRIPAP1	N11, G22	Ad		RBPM5	N14, R5	Ad
	LMNA	N11, L7	Ad		AKAP13	N14, A3	Ad
	CD74	N12, C8	Ad		SQSTM1	N15, S5	Ad, NE
	PRDX1	N12, P5	Ad		ETV6	N15, E5	Ad, Sq

図 2. *NTRK* 融合遺伝子とその活性化メカニズム (文献 11 より引用). Reproduced with permission from Springer Nature (2024)

NTRK 遺伝子側の融合点はキナーゼ領域の上流にあり、キナーゼ領域が保持されたまま融合する。他の融合遺伝子と同様、coiled-coil ドメインなどの二量体化ドメインを有するパートナー遺伝子との融合においては、この領域による *NTRK* 融合タンパクの恒常的な二量体の形成に

よって TRK キナーゼの活性化がもたらされるが、二量体化ドメインを有さないパートナー遺伝子との融合パターンも多く、これらのバリエーションにおけるキナーゼ活性化の機序は明らかにされていない (図 2)。パートナー遺伝子由来の配列が TRK タンパクの細胞外領域に存在する自

己阻害ドメインを置換することや、パートナー遺伝子によって融合タンパク質の細胞内局在が異なることなどが報告されており、パートナー遺伝子の違いによって、様々な異なる機序でキナーゼ活性化が生じるものと考えられている¹¹。

(2) NTRK 融合遺伝子陽性肺癌の臨床病理学的特徴

NTRK 融合遺伝子を有する肺癌は極めて稀であり、非小細胞肺癌の0.1-0.3%と報告されている¹²。臨床背景としては、EGFR 遺伝子変異、ALK/ROS1/RET 融合遺伝子陽性肺癌と同様に、若年～中年の軽喫煙あるいは非喫煙者に多い傾向にあるものの、高齢者や喫煙者の報告もあり、どの臨床背景の患者にも生じる可能性がある。組織型としては、これまでの報告例では大部分が肺腺癌であるが、扁平上皮癌や神経内分泌癌などでも報告例がみられる¹³。EGFR、ALKをはじめとした他のドライバー遺伝子異常と相互排他的とされているが、EGFR 陽性肺癌に対するEGFR-TKI 後の耐性機序としての報告例もある¹⁴。

(3) NTRK 融合遺伝子陽性肺癌に対する臨床試験

NTRK 融合遺伝子を有する腫瘍に対してはTRK 阻害活性を有する薬剤が有効であり、選択的 TRK 阻害剤や他の標的遺伝子も同時に阻害するマルチキナーゼ阻害剤の開発が進められている。希少な遺伝子異常であり、年齢や腫瘍タイプによらず横断的に認められるという特性から、NTRK 融合遺伝子に関する臨床試験の多くはバスケット試験として行われている。現在、NTRK 融合遺伝子陽性肺癌に対して承認されているTRK キナーゼ阻害薬はラロトレクチニブ（ヴァイトラックビ®）とエヌトレクチニブ（ロズリートレク®）の2つがある。

ラロトレクチニブはTRKA、TRKB、TRKC に選択的に作用する選択的 TRK 阻害剤である。ラロトレクチニブの有効性は、成人を対象とした第Ⅰ相試験（LOXO-TRK-14001 試験）、小児を対象とした第Ⅰ-Ⅱ相試験（SCOUT 試験）、青年期および成人を対象とした第Ⅱ相バスケット試験（NAVIGATE 試験）によって検証された^{15,16}。これらの試験には、NGS、FISH、RT-PCR のいずれかの方法で検出された NTRK 融合遺伝子陽性の固形腫瘍が組み入れられた。3つの試験に登録されたはじめの55例の NTRK

融合遺伝子陽性腫瘍の統合解析では、画像中央判定において7例（13%）で完全奏功（CR）、34例（62%）で部分奏功が得られ、奏功割合（ORR）は75%（95%信頼区間[CI] 61-85%）と高い効果を示すことが報告された¹⁵。また、ラロトレクチニブの効果は患者の年齢や腫瘍タイプ、NTRK 遺伝子（NTRK1/2/3）、融合パートナーにかかわらず得られることも示された。この結果をもとに、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌に対するラロトレクチニブ（ヴァイトラックビ®）が2018年11月にFDAで承認された。その後の拡大フォローアップで解析された159例の結果は、ORR 79%（95%CI 72-85%）、奏功期間中央値は35.2カ月（95%CI 22.8カ月-未到達）、無増悪生存期間中央値は28.3カ月（95%CI 22.1カ月-未到達）、全生存期間中央値は44.4カ月（95%CI 36.5カ月-未到達）であり、本邦ではこれらの結果をもとに2021年3月に承認が取得されている¹⁶。これらの臨床試験のうち、非小細胞肺癌は第Ⅰ相試験（LOXO-TRK-14001 試験）に1例、第Ⅱ相試験（NAVIGATE 試験）に19例の計20例が含まれていた。組織型は19例が腺癌、1例が神経内分泌癌であり、NTRK1 融合遺伝子が16例（80%）、NTRK3 融合遺伝子が4例（20%）であった。1例（7%）でCR、10例（67%）でPRが得られ、ORRは73%（95%CI 45-92%）であった。奏功期間中央値は33.9カ月（95%CI 5.6-33.9カ月）、無増悪生存期間中央値は35.4カ月（95%CI 5.3-35.4カ月）、全生存期間中央値は40.7カ月（95%CI 17.2カ月-未到達）であり、全体集団と変わらない効果が認められた¹⁷。

エヌトレクチニブは、ROS1、ALK、TRK を阻害するマルチキナーゼ阻害薬である。NGS、FISH、RT-PCR のいずれかの方法で同定された NTRK 融合遺伝子陽性の固形癌を対象とする2つの第Ⅰ相試験（ALKA-372-001、STARTRK-1）および1つの第Ⅱ相試験（STARTRK-2）においてその有効性が検証され、統合解析の結果が報告された¹⁸。54例の NTRK 融合遺伝子陽性固形癌のうち、4例（7%）でCR、27例（50%）でPRが得られ、ORRは57%（95%CI 43-71%）であった。奏功期間中央値は10.4カ月（95%CI 7.1カ月-未到達）、無増悪生存期間中央値は11.2カ月（95%CI 8.0-14.9カ月）であり、この結果に基づき、NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発固形癌に対す

表2. NTRK 融合遺伝子固形癌に対する臨床試験

薬剤	標的	試験名	phase	対象
Larotrectinib	TRK A/B/C	NCT02122913 (LOXO-TRK-14001)	1	TRK-TKI未治療
		NCT02637687 (SCOUT)	1/2	
		NCT02576431 (NAVIGATE)	2	
Entrectinib	TRK A/B/C ROS1 ALK	EudraCT, 2012-000148-88 (ALKA-372-001)	1	TRK-TKI未治療
		NCT02097810 (STARTRK-1)	1	
		NCT02568267 (STARTRK-2)	2	
Taletrectinib (DS-6051b/AB-106)	TRK A/B/C ROS1	NCT02279433	1	TRK-TKI未治療
		NCT02675491	1	
Repotrectinib (TPX-0005)	TRK A/B/C ROS1 ALK	NCT03093116 (TRIDENT-1)	1/2	TRK-TKI未治療 TRK-TKI耐性後
Seliretinib (LOXO-195)	TRK A/B/C	NCT03215511	1	TRK-TKI耐性後

るエヌトレクチニブ（ロズリートレク®）の単独療法が2019年6月に本邦で、同年8月に米国FDAで承認された。これらの臨床試験には13例の非小細胞肺癌が登録された。組織型は腺癌9例、扁平上皮癌2例、NSCLC-NOS 2例であり、NTRK1 融合遺伝子が8例（62%）、NTRK2 融合遺伝子が1例（7%）、NTRK3 融合遺伝子が4例（31%）であった。1例（8%）でCR、8例（62%）でPRが得られ、ORRは69%（95%CI 39-91%）であった。無増悪生存期間中央値は14.9カ月（95%CI 4.7カ月-未到達）、全生存期間中央値は14.9カ月（95%CI 5.9カ月-未到達）であった¹⁹。

TRK 阻害剤による治療後の耐性機序も報告されている。On-targetの耐性機序としては、NTRKキナーゼ領域の遺伝子変異（TRKA G595R, F589L, G667C; TRKB G639R; TRKC G623R, G696A）が見つかり、これらの耐性変異を有する腫瘍にも効果を示す第二世代 TRK 阻害剤（Repotrectinib, Selitrectinib, Taletrectinib）の治療開発も進められている^{20,21,22}。Off-target の耐性機序としては、KRAS G12D, BRAF V600E, MET 増幅などの MAPK 経路の遺伝子変異や増幅が関連するとされている²⁰。

（4）NTRK 融合遺伝子の診断

NTRK 融合遺伝子の検出には、次世代シーケンス法（Next generation sequencing: NGS）、RT-PCR 法（reverse transcription polymerase chain reaction）、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法（Fluorescence *in situ* hybridization: FISH）、免疫組織化学染色法（Immunohistochemistry: IHC）がある。このうち、エヌトレクチニブ（ロズリートレク®）のコンパニオン診断薬として FoundationOne CDx がゲノムプロファイル（F1CDx）と FoundationOne®Liquid CDx がゲノムプロファイル（F1 Liquid CDx）が、ラロトレクチニブ（ヴァイトラックビ®）のコンパニオン診断薬として F1CDx が承認されている。しかし、これらの検査は保険算定上の問題からコンパニオン診断薬としては利用しづらく、実際には包括的ゲノムプロファイリング Comprehensive genome profile (CGP) 検査としてエキスパートパネルを経て薬剤の投与が行われることが多い。他の driver 遺伝子と異なり、他にコンパニオン診断薬として承認されている検査法がないため、NTRK 融合遺伝子陽性肺癌の治療は CGP 検査の結果をもとに行う運用が中心となる。

表 3. NTRK 融合遺伝子の検出に用いられる各種検査法の比較

方法	感度	特異度	全融合遺伝子の検出	融合パートナーの検出	発現の検出
IHC	高*	中～高	可能	不可	可能
FISH	高	高	プローブあたり 1 つ	不可	不可
RT-PCR	中	高	可能	可能	不可
DNA-seq NGS	中	高	可能†	可能	不可
RNA-seq NGS	高‡	高	可能	可能	可能

* NTRK3 では中等度, † F1CDx では NTRK3 の掲載なし, ‡ アンブリコンシーケンス法では中等度

1. NGS 法

NGS 法には検査対象として RNA と DNA のいずれを用いるか、シーケンス法としてアンブリコンシーケンス法とハイブリッドキャプチャー法のいずれを用いるかが検査法によって異なり、これらの違いが融合遺伝子の検出に影響する（検査法の詳細については、肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き「2. バイオマーカー検査の流れとマルチプレックス遺伝子検査」の項を参照）。

F1CDx はハイブリッドキャプチャー法を用いて腫瘍組織由来の DNA を解析する方法である。ハイブリッドキャプチャー法の特性上、未知の融合パートナーでも検出可能であるため、融合パートナーのバリエーションが豊富な *NTRK* 融合遺伝子の検出には優れている。しかし、*NTRK3* については *NTRK3* 自体の搭載がなくパートナー遺伝子側から検出するため、搭載遺伝子がパートナーであった場合のみ検出可能であることに注意が必要である。また、DNA ベースの検査であるため、イントロン領域に存在する転座点を検出するためには広い範囲をシーケンスする必要があり、そのすべてを網羅することは困難であるため、RNA ベースの検査に比較すると検出効率が低くなることが指摘されている。特に *NTRK2*、*NTRK3* はそれぞれ 350.7kb、379.2kb と *NTRK1* (20.7kb) に比べて遺伝子自体が大きいこと偽陰性となる可能性に注意が必要である²³。F1 Liquid CDx は血漿中の腫瘍由来 DNA を解析対象としているが、感度の問題があり、組織

を用いた *NTRK* 融合遺伝子検査との陽性一致率は 47.4% にとどまるとされているため²⁴、組織採取が困難な場合を除いては組織を用いた遺伝子検査が優先される。

その他の CGP 検査として、NCC オンコパネル、GenMineTOP がンゲノムプロファイリングシステムが使用可能である。NCC オンコパネルはハイブリッドキャプチャー法を用いた DNA ベースの検査である点で F1CDx と同様の特徴を有する。GenMineTOP がンゲノムプロファイリングシステムもハイブリッドキャプチャー法を用いているが、融合遺伝子の検出に RNA を使用することからエクソンのジャンクション配列を読み取ればよく、DNA ベースの検査より検出の効率が良いとされる。いずれも *NTRK1/2/3* 融合遺伝子を検出可能であり、それぞれの検査の特性に留意して検査法の選択や結果の解釈を行うことが求められる。

オンコマインTMDx Target test マルチ CDx システム（オンコマイン DxTT）は融合遺伝子の検出に RNA を用い、*NTRK1/2/3* のいずれも検出遺伝子として搭載されている。しかし、アンブリコンシーケンス法を用いるため、既知のパートナー遺伝子のみが検出可能であり、*NTRK* 融合遺伝子においてはパートナー遺伝子が多彩であることや、*NTRK* 遺伝子自体の break point にもバリエーションが多いことから検出感度に限界があることに留意が必要である。また、オンコマイン DxTT は TRK キナーゼ阻害薬のコンパニオン診断薬として承認されていないため、

NTRK 融合遺伝子が検出された場合においても薬剤の投与には CGP 検査での確認が必要である。

2. RT-PCR 法 (AmoyDx® 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル)

AmoyDx® 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルは、リアルタイム PCR 法を用いたマルチプレックス遺伝子検査であり、研究用の参考情報として *NTRK1/2/3* の解析が可能である。融合点をはさんで *NTRK* 側とパートナー遺伝子側のプライマー設定が必要であり、既知のパートナー遺伝子のみ検出可能である。乳腺・唾液腺分泌癌における *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子など、融合遺伝子のパターンが限られている癌種では有効であるが、非小細胞肺癌での *NTRK* 融合遺伝子の検出は限られる。

3. FISH 法

融合遺伝子の検出に使用され、非小細胞肺癌においても主に *ALK* 融合遺伝子の検出に用いられている。パートナー遺伝子の種類が多い *NTRK* 融合遺伝子においても break apart プローブを用いることで理論的には検出可能である。しかし、*NTRK1/2/3* のすべてについて検討するには 3 セットのプローブ設定が必要であることや、融合パートナーが *NTRK* と同一染色体内に存在する場合には

シグナルの判別が難しいことがあり、偽陰性となる可能性に留意する必要がある²³。

4. IHC 法

IHC 法は TRK タンパクの発現を検出するものであり、IHC 陽性例が必ずしも *NTRK* 融合遺伝子を有するわけではないため、TRK 阻害剤の適応を直接判断することはできない。しかし、安価で簡便な検査であり、非小細胞肺癌における *NTRK* 融合遺伝子の希少性を考慮すると、NGS 検査の前のスクリーニング検査としての使用は考慮される。最も広く使用されている市販の抗体は pan-TRK 抗体の clone EPR17341 (Abcam, Roche/Ventana) であり、報告にもよるが感度は 75-95%、特異度は 81-100% である²⁵⁻²⁷。しかし、*NTRK3* では *NTRK1/2* に比較して感度が低い (55-79%) ともされており注意を要する^{25,27}。面白いことに、IHC における陽性パターン (核、細胞質、細胞膜) は融合パートナーによって異なるとされており、パートナー遺伝子によって調整される融合タンパクの細胞内局在の違いに起因すると考えられている¹¹。陽性のカットオフとして 1% を用いた報告が多いが、明確に定められたカットオフは存在せず、判定方法含めて今後の検討が求められる。

参考文献

- Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. *Cancer Lett* 2001; 169(2): 107–114.
- Thiele CJ, et al. On Trk--the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res*. 2009; 15 (19) : 5962-5967. 19755385
- Kheder ES, Hong DS. Emerging targeted therapy for tumors with *NTRK* fusion proteins. *Clin Cancer Res*. 2018;24(23):5807-5814.
- Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature* 1986; 319: 743–8.
- Knezevich SR, McFadden DE, Tao W. et al. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 1998; 18(2): 184–187.
- Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA. et al. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(7): 937–946.
- Vasudev P, Onuma K. Secretory breast carcinoma: unique, triple-negative carcinoma with a favorable prognosis and characteristic molecular expression. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(12): 1606–1610.
- Skalova A, Vanecek T, Sima R. et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(5): 599–608.
- Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. Nov 2013;19(11):1469–1472.
- Rudzinski ER, Hechtman J, Roy-Chowdhuri S, et al. Diagnostic testing approaches for the identification of patients with TRK fusion cancer prior to enrollment in clinical trials investigating Larotrectinib. *Cancer Genet* 2022; 260-261:46-52.
- Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15: 731–747.
- Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, et al. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920975613.
- Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol* 2018;2018:PO.18.00037.
- Xia H, Xue X, Ding H, et al. Evidence of NTRK1 Fusion as Resistance Mechanism to EGFR TKI in EGFR NSCLC: Results From a Large-Scale Survey of NTRK1 Fusions in Chinese Patients With Lung Cancer, *Clinical Lung Cancer* 21 (3) (2020) 247–254.
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N. Engl. J. Med*. 378 (8) (2018) 731–739.
- 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;21:531-40.
- Drilon A, Tan DSW, Lassen UN, et al. Efficacy and Safety of Larotrectinib in Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Lung Cancers. *JCO Precis Oncol*. 2022 Jan;6:e2100418.
- 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 Feb;21(2):271-282.
- Drilon A, Paz-Ares L, Doebele RC, et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive NSCLC: Updated integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001, *Ann. Oncol*. 2020; 31 (2020) S474–S475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.657>
- Qin H, Patel MR. The challenge and opportunity of NTRK inhibitors in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):2916.
- Harada G, Santini FC, Wilhelm C, et al. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. *Lung cancer* 2021;161:108-113.
- Haratake N, Seto T. NTRK Fusion-positive Non-small-cell Lung Cancer: The Diagnosis and Targeted Therapy. *Clin Lung Cancer* 2021;22:1-5.
- 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;21:553-571.
- Dzadzadzko R, Hung T, Wang K, et al. Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib. *Mol Oncol*. 2022 May;16(10):2000-2014.
- Gatalica Z, Xiu J, Swensen J et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol*. 2019 ; 32 (1) : 147-153.
- Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM et al. Pan-Trk immunohistochemistry is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017 ; 41 (11) : 1547-1551.
- 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.
- Overbeck TR, Reiffert A, Schmitz K, et al. NTRK Gene Fusions in Non-Small-Cell Lung Cancer: Real-World Screening Data of 1068 Unselected Patients. *Cancers (Basel)* 2023;15(11):2966.