

Új utak a prosztatatarák terápiájában: a genetikai mintázat szerepe a célzott kezelések kiválasztásában

Fazekas Tamás dr.¹, Dér Bálint dr.¹, Csizmarik Anita dr.¹,
Soós Áron¹, Fekete Bálint dr.¹, Nyirády Péter dr.¹, Szarvas Tibor dr.^{1,2}

¹Semmelweis Egyetem ÁOK, Urológiai Klinika és Andrológiai Centrum, Budapest

²Duisburg-Essen Egyetem, Urológiai Klinika, Essen, Németország

Levelezési cím: Dr. Szarvas Tibor
Duisburg-Essen Egyetem,
Urológiai Klinika, Essen
45147 Essen, Hufelandstr. 55.,
Deutschland
E-mail: tiborszarvas@uk-essen.de,
szarvas.tibor@semmelweis.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A prosztatatarák genetikai tesztelésének használata egyre elterjedtebb a klinikai gyakorlatban. Ez elsősorban a PARP-inhibitorok megjelenésének köszönhető, amelyek a prosztatataráknak a *BRCA* és más homológ rekombinációs javító (HRR) gének patogén eltéréseit hordozó eseteiben alkalmazhatóak. Ebből kifolyólag a genetikai vizsgálatok elvégzése a prosztatatarák előrehaladott eseteinek kezelése során bekerült a rutinvizsgálatok közé. Ezzel párhuzamosan folyamatosan nő az olyan gyógyszeres kezeléseknél a száma, amelyek alkalmazása célzottan egy bizonyos genetikai eltérés jelenléte esetén lehetséges. Ennek eredményeképpen egyre növekszik azon gének száma, amelyek vizsgálata fontos lehet a prostatadaganatok kezelési stratégiáinak megválasztásánál. Jelen közleményünkkel szeretnénk áttekintést nyújtani a prosztatatarák molekuláris alcsoportjairól, valamint azokról a génekről, amelyek a jelenleg és a közeljövőben potenciálisan alkalmazható kezelések kiválasztásához szükségesek.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, MUTÁCIÓ, *BRCA*, *MSI*, *PTEN*, *TMB*, PEMBROLIZUMAB, *PARP*, OLAPARIB, RUCAPARIB, CISPLATIN

New approaches in the therapy of prostate cancer: The role of genetic patterns in selecting targeted treatments

SUMMARY

The use of genetic testing for prostate cancer is becoming increasingly common in clinical practice, particularly because of the emergence of PARP inhibitors that target tumours with specific genetic abnormalities in their *BRCA* and other homologous recombination repair (HRR) genes. At the same time, the number of available therapies that target specific subgroups of prostate cancer based on their genetic makeup is continuously growing. Consequently, the selection of treatment for prostate cancer patients may involve testing multiple genes to allow for more tailored treatment plans that take into account the genetic features of the tumour. In this review we aim to provide an overview on the currently relevant genetic alterations in prostate cancer for therapeutic purposes.

KEYWORDS

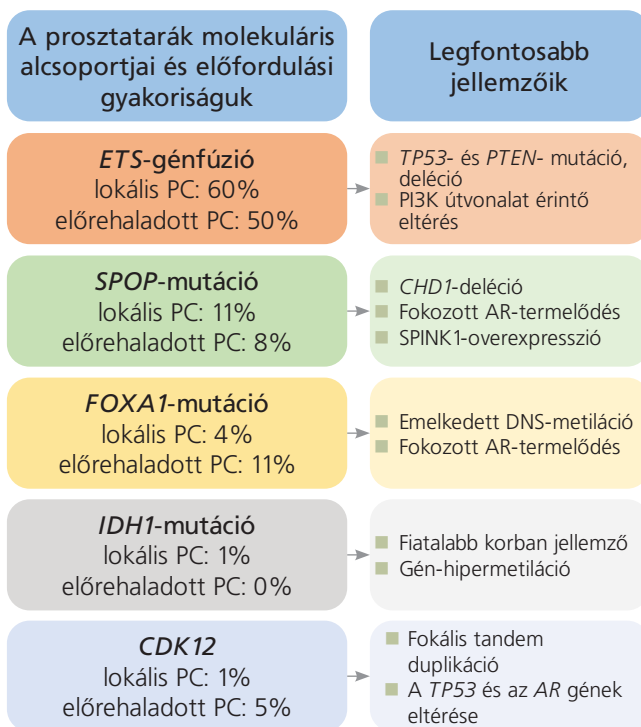
PROSTATE CANCER, MUTATION, GENETIC COUNSELLING, *BRCA*, *MSI*, *PTEN*, *TMB*, PEMBROLIZUMAB, *PARP*, OLAPARIB, RUCAPARIB, CISPLATIN

A prostatadaganat klinikai megjelenési formái igen nagy változatosságot mutatnak; magukba foglalják a lokális stádiumú, kezelést nem igénylő, indolens daganatokat, valamint lokális és tünetmentes, de kezelést igénylő formákat, a metasztatikus hormonérzékeny típusokat és az antiandrogén kezelés hatására kialakuló kasztrációrezisztens daganatokat is. Ezt a heterogenitást a prostatadaganatok molekuláris háttere is tükrözi, amely szintén jelentős változatosságot mutat. Az elmúlt években elvégzett teljes genom-, transzkriptom-, epigenom- és proteomvizsgálatoknak köszönhetően lehetővé vált a tumorok molekuláris hátterének megértése (1–3). Ezeknek az átfogó vizsgálatoknak köszönhetően sikerült a

prosztatatarákat molekuláris alcsoportokba sorolni (1–3). Ezen túlmenően a PARP-inhibitorok megjelenése egy új korszak kezdete a prosztatatarák terápiájában, amelyben a klinikai paramétereken túl a daganat molekuláris eltérései is meghatározó szereppel bírnak a terápiás döntéseinek meghozatalánál. Ez az új szemléletmód, amely a daganatok genetikai vizsgálatának elterjedését vonja maga után, elősegítheti néhány további olyan prostatadaganatban még ritkán alkalmazott célzott gyógyszer használatát, amelyek már jelenleg is elérhetőek, vagy a közeljövőben kaphatnak használati engedélyt. Ebben az összefoglaló közleményben ezekről a lehetőségekről szeretnénk egy rövid áttekintést nyújtani.

A prosztatarák molekuláris alcsoportjai

A prosztata daganatok öt nagy molekuláris alcsoportba oszthatók (1. ábra). A legnagyobb alcsoportot az ETS (Erythroblast Transformation Specific) géncsalád eltéréseit hordozó tumorkok alkotják. Ehhez a családnhoz tartozik az *ERG* (ETS Transcription Factor) gén, amely a leggyakrabban a *TMPRSS2* (Transmembrane Protease, Serine 2) génnel alkot fúziót, amely az összes prosztata daganat 40–50%-ában van jelen (3–5). Továbbá ritkábban előfordulhat, hogy az ETS géncsalád további tagjai, így az *ETV1* (ETS Translocation Variant 1), az *ETV4* (ETS Translocation Variant 4) és az *FLI1* (Friend Leukemia Integration 1 Transcription Factor) gének alkotnak fúziós mutánst a *TMPRSS2* génnel. Az ETS-pozitív alcsoportra jellemző továbbá a *PTEN* (Phosphatase and Tensin Homologue) deléciója és a *TP53* (Tumor Protein p53) gén mutációi, továbbá a *PI3K* (Phosphoinositide 3-kinase) jelátviteli út vonal érintettsége (1–3). Az ETS-génátrendeződés prognosztikus értéke és klinikai jelentősége jelenleg még vitatott.



1. ÁBRA: A PROSZTATARÁK MOLEKULÁRIS ALCSPORTJAI, AZ ALCSPORTOK ELŐFORDULÁSI GYAKORISÁGA ÉS LEGFONTOSABB JELLEMZŐI (3)

A további alcsoportokat a *SPOP* (Speckle-type Pox Virus and Zinc Finger Protein), a *FOXA1* (Forkhead Box Protein A1), az *IDH1* (Isocitrate Dehydrogenase 1) és a *CDK12* (Cyclin Dependent Kinase 12) gének eltéréseivel jellemezhető tumorkok alkotják (1–3, 6, 7). Mind primer, mind metasztatikus PC esetében körülbelül 6–15%-ban fordulnak elő a *SPOP* gén eltérései (1–3).

A *SPOP*-pontmutációt hordozó tumorkok esetében nem fordul elő ETS-génátrendeződés, azonban jellemző a *CHD1* (Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 1) gén deléciója, a Wnt (Wingless-type jelátviteli út) út vonal érintettsége, valamint az androgénreceptor (AR) fokozott termelődése. Ez arra utal, hogy ezek a tumorkok nagy valószínűséggel jól reagálnak az AR támadáspontú terápiákra (8).

A *FOXA1* gént érintő eltérések a lokális prosztatarákok 4%-ában, míg az előrehaladott daganatok körülbelül 11%-ában fordulnak elő (1–3). A *FOXA1*-mutációt hordozó esetek hasonló génextpressziós mintázatot és DNS-hipermetilációt mutatnak, mint a *SPOP*-mutációval rendelkező tumorkok, valamint fokozott az AR-transzkripció aktivitásuk is (1, 3).

Az egyik legkisebb alcsoportot az *IDH1* gént érintő eltéréseket hordozó esetek alkotják, amelyek a lokális prosztatarákok 1%-ában fordulnak elő. Az alcsoport jellegzetessége, hogy a mutáció többnyire fiatalabb férfiak esetében fordul elő (1, 3).

A legújabb molekuláris alcsoportot a *CDK12* gén biállélikus elvesztésével rendelkező daganatok alkotják, amelyek a lokális esetek 1%-ában, míg a metasztatikus esetek 5%-ában fordulnak elő. A *CDK12* gén funkcióvesztése esetén nem fordul elő az ETS-fúzió és a *SPOP* gén eltérése, azonban jellemzőek ezekre a tumorkokra az AR és a *TP53* gének eltérései (3, 6). A *CDK12*-eltéréssel rendelkező tumorkok a prosztata daganatok igen agresszív alcsoportját képviselik, amelyek rosszul reagálnak az antiandrogén-, a taxán- és PARP-inhibitor-terápiákra, azonban ezek a betegek kedvezően reagálhatnak az immunellenőrzőpont-gátló terápiákra (9).

A BRCA-mutációk terápiai relevanciája a prosztatarákban

A prosztata daganatok genetikai eltérései közül kiemelt terápiai jelentőséggel bírnak a *BRCA* (Breast cancer gene) gének mutációi (10). Ezen gének – valamint további, hasonló funkciójú ún. homológ rekombináns hibajavító (HRR) gének – eltérései emelkedett mutációs terhelést és felgyorsult daganatképződést eredményeznek, ami korábbi életkorban kialakuló, rosszabb prognózisú és kedvezőtlenebb klinikopatológiai jellemzőkkel járó agresszív prosztata daganatok kialakulásához vezet (11–13).

A *BRCA*-mutációk a metasztatikus prosztata daganatok 10–12%-ban vannak jelen, az európai irányelvek alapján javasolt a vizsgálatuk, amelyhez daganatminta szükséges, amely származhat az elsődleges tumorból (biopszia, prosztatareszekátum, radikális prostatectomia), áttétből vagy vérből (keringő tumorsejtek, keringő tumor-DNS). Pozitív teszteredmény esetén javasolt klinikai genetikai bevonása genetikai tanácsadás és a további molekuláris vizsgálatok mérlegelésének céljából.

A metasztatikus kasztrációrezisztens prosztata daganatokban az utóbbi évek kutatási eredményei bizonyították a PARP-gátló (Poly(ADP-ribose)/Polymerase) kezelések hatékonyságát; a

PROfound-vizsgálatban az olaparib javította a *BRCA*-pozitív betegek progressziómentes és teljes túlélését, ezért mind az Egyesült Államokban (FDA) mind pedig Európában (EMA) engedélyezték a szer használatát új generációs androgénreceptorgátló-kezelést követően (14, 15). További PARP-inhibitorokat (niraparib, talazoparib) jelenleg klinikai vizsgálatokban tesztelnek, valamint a rucaparibot az FDA engedélyezte a TRITON2-vizsgálat eredményei alapján (16). A közelmúltban számos publikáció jelent meg az új generációs antiandrogének és PARP-gátlók kombinációjával kapcsolatban. A PROpel-vizsgálatban az abirateron és olaparib első vonalban alkalmazott kombinációja molekulárisan szelektálatlan betegcsoportban javította a progressziómentes túlélést, ezért az EMA engedélyezte a kombinációt biomarkerstátusztól függetlenül is.

Számos daganatféleség esetében ismert, hogy a *BRCA*-eltérések jelenléte a platinavegyületek iránt mutatott fokozott érzékenységgel jár együtt. Prostatadaganatok esetében a platinakezelést neuroendokrin szövettan esetén, valamint az adenokarcinómák esetében ritkábban, a terápiás szekvencia végen alkalmazzák. Retrospektív vizsgálatok és esettanulmányok azonban gyakran kivételesen erős terápiás választ írtak le *BRCA*-pozitív esetekben (17–19). Bár erre vonatkozóan még nem állnak rendelkezésre prospektív adatok, azonban a jelenlegi EAU-irányelvek javasolják a platinakezelés megfontolását *BRCA*-eltéréseket hordozó metasztatikus prosztatákban akkor, ha a standard kezelési lehetőségek kimerültek (20).

Összeségében tehát elmondható, hogy a *BRCA*- (és *HRR*-) mutáció-pozitív daganatok a prosztaták egy korábban kialakuló és agresszív formáját alkotják, amelynek hátterében felerészben örökletes mutációk állnak. A *BRCA*-eltérések jelenléte – a betegség prognózisán túl – annak terápiás érzékenységét is előrejelzi. Jelenleg célzott PARP-gátló-kezelések, a prosztaták metasztatikus kasztrációrezisztens eseteiben első vonalban abirateronnal kombinálva, másodvonaltól pedig monoterápiában alkalmazva érhetőek el.

További terápiás relevanciával bíró genetikai eltérések prosztatákban

MMR-deficiencia

Az ún. mismatch hibajavító mechanizmus (mismatch repair, röviden MMR) hibái a prosztaták 3-5%-ában fordulnak elő (21, 22). Az MMR rendszer a kisebb génhibák kijavítására szolgáló apparátus, amelynek meghibásodása a mutációk felhalmozódásához vezet. Az MMR-hibát (MMR-d) kimutathatjuk az abban részt vevő fehérjék (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) immunhisztokémiai vizsgálatával. Ilyenkor a négy fehérje bármelyikének hiánya a tumorsejtekben MMR-d jelenlétére utal. Az MMR-d DNS-szinten is kimutatható mikroszatellita-instabilitás (MSI) vagy tumormutációs terhelés (TMB) formájában. Az előbbiben a DNS egyes (általában 5-10) mikroszatellita-régióiban PCR-technika segítségével mutatják ki az MSI jelenlétét, míg a másik esetben új generációs DNS-szekvenálással

határozzák meg az egységnyi DNS-szakaszra eső eltérések mennyiségét, amelynek 10/Mb feletti értéke számít magasnak. A fenti vizsgálatokhoz szükséges módszertani tapasztalat a patológiai intézetekben többnyire rendelkezésre áll. A fent említett eltérések jelenléte esetén minden szolid tumorban – így metasztatikus prosztatákban is – alkalmazható az immunellenőrzőpont-gátló (IEG) pembrolizumab, akkor, ha a betegség legalább egy korábbi szisztémás kezelésre progrediált (23). Prostaták esetében a jelenleg elérhető retrospektív vizsgálatok az MMR/MSI eltérést hordozó és IEG-kezelést kapó prosztatákos betegek felében találtak PSA50-választ (a kezelés alatt legalább 50%-os PSA-csökkenés), és a válaszolók jelentős részénél hosszú távon (>20 hónap) is folytatni lehetett a kezelést, ami – figyelembe véve, hogy a szert többnyire késői vonalakban alkalmazták – igen jó eredménynek számít (21, 24, 25). Ezek alapján az MMR-d- vagy az MSI-eltérések prosztatákban ugyan ritkán fordulnak elő, ugyanakkor IEG-kezeléssel ezen esetek mintegy felében igen jó eredményt lehet elérni.

NTRK-génfúzió

A neurotrofikus tropomiozinreceptor-kináz (*NTRK*) génfúzióit hordozó betegek számára szintén tumorentitástól függetlenül elérhetőek célzott kezelések (larotrectinib, entrectinib). Azonban ez az eltérés prostatadaganatban nagyon ritkán (<0,5%) fordul elő, és jelenleg az irodalomban sem érhetőek még el klinikai tapasztalatok *NTRK*-inhibitorokkal prosztatákban, így a fenti szerek alkalmazása prosztatákban gyakorlati szempontból nem jelentős (26).

A *PTEN* funkcióvesztő mutációi

A *PTEN* tumorszupresszor gén funkcióvesztést okozó mutációi a prosztaták stádiumától függően az esetek 20-50%-ában fordulnak elő (27). A *PTEN* elvesztése esetén az AKT jelátviteli útvonal kórosan aktívá válik, ezért az ipatasertib- (orális AKT-inhibitor) abirateron kezelés az abirateron-monoterápiával összehasonlítva kedvezőbb radiológiai progressziómentes túlélést eredményezett a *PTEN*-mutációt vagy fehérjevesztést hordozó betegeknél (27). A teljes túléléssel kapcsolatos eredményeket még nem publikálták, így az ipatasertib használatára jelen pillanatban még nincsenek ajánlások.

Következtetések

A prostatadaganatok molekuláris eltéréseik alapján molekuláris alcsoportokba sorolhatók, amelyek klinikai relevanciája még nem tisztázott. Ezzel szemben egy-egy gén eltérései már ma is klinikai döntéshozatal részét képezik. A *BRCA* és más *HRR* gének mutációi mellett fontos kiemelni az MMR-d kimutatását, amely az IEG-terápia hatékonyságát vetíti előre. Ezzel szemben az *NTRK*-fúzióhoz kötött célzott kezelések az eltérés nagyon ritka előfordulása miatt továbbra sem játszanak majd jelentős szerepet a prosztaták kezelésében. A *PTEN* gént érintő eltérések jóval gyakrabban fordulnak elő,

ezért a még folyamatban levő klinikai vizsgálatok lezárultával a jövőben az AKT-gátló kezelése is bekerülhet a prosztatarákban alkalmazható célzott kezelések közé. A jelenleg folyamatban lévő klinikai vizsgálatok növekvő száma a célzott terápiás szerek prosztata daganat kezelésében történő további elterjedését vetíti előre, amely egyre több gén vizsgálatát teszi majd szükségessé. A terápiás lehetőségek bővülésével az adott daganat molekuláris sajátosságaihoz egyre inkább illeszkedő kezelés választható ki, ami minden bizonnyal a betegek életkilátásainak javulásával jár majd.

Támogatás

Ez a közlemény a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFIH/ K139059 számú és az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-21-5-SE-3, ÚNKP-21-3-II-SE-13, ÚNKP-22-4-I-SE-25 és ÚNKP-22-3-1-SE-19 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült. Dr. Szarvas Tibor a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János-ösztöndíjában részesült (BO/00451/2015).

Irodalom

1. Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell* 2015; 163: 1011–1025. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.025>
2. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 161: 1215–1228. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>
3. Szarvas T, Cszizmarik A, Szűcs M et al. A prosztatarák molekuláris altípusai és célzott terápiás kilátásai (Molecular subtypes and perspectives of targeted therapies in prostate cancer). *Orv Hetil* 2019; 160: 252–263. <https://doi.org/10.1556/650.2019.31315>
4. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol* 2009; 56: 275–28. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.036>
5. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 2005; 310: 644–64. <https://doi.org/10.1126/science.1117679>
6. Wu YM, Cieslik M, Lonigro RJ, et al. Inactivation of CDK12 Delineates a Distinct Immunogenic Class of Advanced Prostate Cancer. *Cell* 2018; 173: 1770–1782.e14 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.034>
7. Hjorth-Jensen K, Maya-Mendoza A, Dalgaard N, et al. SPOP promotes transcriptional expression of DNA repair and replication factors to prevent replication stress and genomic instability. *Nucleic Acids Res* 2018; 46: 9484–9495. <https://doi.org/10.1093/nar/gky719>
8. Nakazawa M, Fang M, H Marshall C, et al. Clinical and genomic features of SPOP-mutant prostate cancer. *Prostate* 2022; 82: 260–268. <https://doi.org/10.1002/pros.24269>
9. Antonarakis ES, Isaacsson Velho P, Fu W, et al. CDK12-Altered Prostate Cancer: Clinical Features and Therapeutic Outcomes to Standard Systemic Therapies, Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors, and PD-1 Inhibitors. *JCO Precis Oncol* 2020; 4: 370–381. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00399>
10. Sweeney C, Bracarda S, Sternberg CN, et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 131–142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00580-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00580-8)
11. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 3753. <https://doi.org/10.3390/ijms22073753>
12. Sipek C, Talala KM, Tammela TLJ, et al. Prostate cancer risk prediction using a polygenic risk score. *Sci Rep* 2020; 10: 17075. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74172-z>
13. Jackson SP, Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature* 2009; 461: 1071–1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
14. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2091–2102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>
15. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2345–2357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022485>
16. Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol* 2020; 38: 3763–3772. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01035>
17. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1748–1757. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
18. Nagy ND, Fazekas T, Baghy K, et al. Efficacy of carboplatin chemotherapy in a metastatic, castration-resistant BRCA2 mutation positive prostate cancer patient. *Orv Hetil* 2021 Jun 20; 162(25): 1004–1008. doi: 10.1556/650.2021.32112.
19. Rajwa P, Quhal F, Pradere B, et al. Prostate cancer risk, screening and management in patients with germline BRCA1/2 mutations. *Nat Rev Urol* 2023; 20: 205–216. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00680-4>
20. Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic Inactivation of BRCA2 in Platinum-sensitive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 992–995. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.022>
21. Iannantuono GM, Torino F, Rosenfeld R, et al. The Role of Histology-Agnostic Drugs in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 8535. <https://doi.org/10.3390/ijms23158535>
22. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 161: 1215–1228. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.001>
23. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 3753–3758. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070>
24. Antonarakis ES, Shaikat F, Isaacsson Velho P, et al. Clinical Features and Therapeutic Outcomes in Men with Advanced Prostate Cancer and DNA Mismatch Repair Gene Mutations. *Eur Urol* 2019; 75: 378–382. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.009>
25. Sena LA, Fountain J, Isaacsson Velho P, et al. Tumor Frameshift Mutation Proportion Predicts Response to Immunotherapy in Mismatch Repair-Deficient Prostate Cancer. *Oncologist* 2021; 26: e270–e278. <https://doi.org/10.1002/onco.13601>
26. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al. Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5: 69. <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00206-y>
27. De Bono JS, De Giorgi U, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 928–936. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0981>