

# Terapia antineoplástica agnóstica

## Agnostic antineoplastic therapy

Henry Gómez-Moreno<sup>1</sup>, Luis Mas-López<sup>2</sup>, Silvia Neciosup-Delgado<sup>3</sup>,  
Guillermo Arturo Valencia-Mesías<sup>4</sup>, Patricia Elizabeth Rioja-Viera<sup>4</sup>

### I. Inestabilidad de microsatélites (MSI) y déficit de reparación de emparejamiento erróneo (MMR)

En el concepto de medicina de precisión, La oportunidad de tratamiento, es el atacar algún elemento vulnerable de las células tumorales como con defectos en los mecanismo de reparación del ADN, este defecto de reparación origina epitopes genéticamente anormales producidos por la células neoplásica lo cual las hace susceptibles de ser tratadas por los inhibidores del punto de control inmune<sup>(1)</sup>.

#### Biología Molecular

Los **microsatélites (MS)** son segmentos formados por 1 a 6 nucleótidos que se repiten entre 10 a 65 veces, como pequeños satélites de ADN, localizados principalmente a nivel del final de los cromosomas; pueden ubicarse cerca de las regiones codificantes de los genes, en los intrones o regiones no codificantes. Otros nombres que reciben estos segmentos son **Short Tandem Repeats (STRs)** o **Simple Sequence Repeat (SSRs)**<sup>(2-5)</sup>.

El ADN se encuentra expuesto a sufrir daño tanto externo como interno, lo cual puede originar mutaciones, que finalmente alteran el comportamiento celular y si estos errores quedan fijos en el ADN se incorporan al genoma<sup>(6)</sup>. Para proteger la integridad del ADN, la célula ha desarrollado mecanismos de reparación complejos, uno de estos, es el **Mismatch Repair (MMR)** o **Reparación de emparejamiento erróneos**, sistema encargado de la reparación de los errores de sustitución de bases, inserciones o deleciones, este mecanismo de reparación es post-replicativo<sup>(7)</sup>.

Cuando el sistema **MMR** no funciona adecuadamente, por tener genes mutados o silenciados epigenéticamente, se conoce como **MMR-deficiente**, las células adoptan un fenotipo mutador y la predisposición a desarrollo de cáncer se incrementa; la posibilidad de mutaciones es de 100 a 1,000 veces mayor en las células **MMR-deficiente** que en las células normales. La deficiencia de este sistema de reparación se observa claramente en los MS, que se acumulan errores de replicación y el número de residuos de ADN en un MS disminuye o aumenta esto se conoce como **Inestabilidad de Microsatélites (MSI)**<sup>(6)</sup>.

Las proteínas involucradas en el sistema **MMR** son: **MLH1** (mutL homolog 1), **MSH2** (MutS protein homologue 2), **MSH6** (MutS homologue 6) y **PMS2** (postmeiotic segregation increased 2), ellas interactúan como heterodímeros, MSH2 se acopla con MSH6 o MSH3 formando **MutSa** y **MutSβ** y **MLH1** que se acopla con **PMS2** o **MLH3** formando los complejos **MutLa**, **MutLβ** y **MutLγ**. El complejo formado **MutS** y **MutL** son responsables del reconocimiento de los errores de emparejamiento, inserciones y deleciones para reclutar al complejo **MLH1/PMS2** que degrada el segmento mutado y reinicia la síntesis de ADN normal<sup>(8)</sup>.

#### Diagnóstico

Los tumores **MSI+** pueden ser esporádicos o como consecuencia de mutaciones germinales en el sistema MMR (síndrome de Lynch). Para poder identificar aquellos pacientes con potencial síndrome de Lynch. Se desarrolló los criterios de Amsterdam en el año 1991<sup>(9)</sup> posteriormente revisados en 1998<sup>(10)</sup>. Los criterios de Bethesda que considera edad, características patológicas, historia familiar y presencia de tumores extra colónicos fue desarrollado en 1997<sup>(11)</sup> y revisados en 2003<sup>(12)</sup> para poder mejorar los criterios de Amsterdam y así incluir a todos los pacientes con posible síndrome de Lynch.

Existen principalmente dos métodos aprobados para la evaluación de MSI, la inmunohistoquímica y la reacción en cadena de la polimerasa.

#### Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica se usa como método de tamizaje para determinar la presencia de MSI, basada en la expresión de las proteínas del sistema MMR, se determina la expresión de 4 proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2; la falta de expresión de una o más proteínas, lleva al diagnóstico de MMR-deficiente, existe una correlación de 100% de especificidad para los tumores MSI-high<sup>(13)</sup>. Sin embargo, es un método con limitaciones, no detecta los casos con mutaciones que no alteran la expresión de las proteínas; los casos con

<sup>1</sup>Coordinador de Cáncer de Mama, Oncosalud-AUNA, <sup>2</sup>Médico Oncólogo, Oncosalud-AUNA/INEN, <sup>3</sup>Departamento Oncología Médica, Oncosalud-AUNA y Dirección de Medicina Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. <sup>4</sup>Médico Oncólogo - INEN.

MLH-1(-) y PMS-2(-) pero MSH-2(+) y MSH-6 (+) son MLH-1 deficientes. Si ocurren mutaciones en PMS2 o MSH6 solo la proteína afectada se pierde, pero MSH2 se pierde cuando sus compañeros de unión MSH6 y MSH3 se pierde<sup>(14)</sup>.

### Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) compara los locus de MS detectado en el tumor contra el ADN normal, es la prueba de oro para determinar MSI. En 1997, el Instituto Nacional de Cáncer de USA, uniformiza la manera de evaluar MSI, por PCR, un panel de 5 marcadores conocido como panel de Bethesda, que incluye, dos mononucleótidos BAT25 (Big Adenine Tract 25) y BAT26 (Big Adenine Tract 26); tres dinucleótidos DSS346, D2S123, D17S250<sup>(4)</sup>.

Se reporta como, tumores con MSI-high si tienen dos o más locus genes que muestran inestabilidad. MSI-low si solo 1 de los 5 genes muestra inestabilidad y estable (MSI-s) sin genes afectados<sup>(11)</sup>. Estos criterios fueron revisados en el año 2004 y se adicionaron las siguientes recomendaciones:

1).- Si solo las repeticiones de dinucleótidos están mutadas, pruebe un panel secundario de marcadores de microsatélites con repeticiones de mononucleótidos (p. Ej., BAT40 y/o MYCL) para excluir MSI-L.

2).- Las repeticiones de dinucleótidos son menos sensibles que las repeticiones de mononucleótidos para MSI-H; sin embargo, proporcionan un control interno para prevenir la mezcla de muestras.

3).- Un panel pentaplex de cinco repeticiones de mononucleótidos cuasi monomórficos puede ser más sensible a los tumores MSI-H que otros marcadores de microsatélites y puede evitar la necesidad de tejido normal para la comparación; Este enfoque requiere tres o más alelos mutantes para indicar MSI-H<sup>(6,12)</sup>.

El panel de Bethesda tiene limitaciones, habiéndose propuesto un panel de reemplazo de 5 mononucleótidos: NR-21, NR-22, NR-24, BAT-25, BAT-26<sup>(15)</sup>, otro panel similar reemplaza NR-22 por NR-27<sup>(16)</sup>. Otro método para determinar, es el panel Promega que incluye 5 mononucleótidos BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 y MONO-27 y 2 pentanucleótidos Penta-C y Penta-D<sup>(17-18)</sup>.

### Secuenciación de siguiente generación (NGS)

NGS emerge como una alternativa para evaluar MSI, considerando que los microsatélites afectados en cáncer de colon no pueden ser los mismos en otros tumores. Las pruebas disponibles tenemos, MSIPlus<sup>(19)</sup>, ColoSeq<sup>(20)</sup>, mSINGS<sup>(21)</sup>, MSISensor<sup>(22)</sup> el método MOSAIC desarrollado con la información del proyecto TCGA (The Cancer Genome Atlas)<sup>(23)</sup>. La prueba MANTIS desarrollada con análisis de 2 base de datos la TCGA y TARGET45, se demostró una sensibilidad de 97% y 99% de especificidad<sup>(24)</sup>. El MSK-IMPACT (The Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets) el estudio más grande

realizado, determina un punto de corte de 10 para definir tumores MSH-high<sup>(25)</sup>.

### Tumores con MSI-H

La investigación de MSI-H debe estar dirigida en todos los casos de cáncer de colon, recto y endometrio, para los casos de enfermedad metastásica de cáncer de la unión gastroesofágica y cáncer gástrico, como parte de una panel de evaluación de defecto de reparación del ADN en cáncer de ovario, primario peritoneal y de trompa uterina<sup>(26)</sup>.

La frecuencia de MSI-H, es variable, tumores con una frecuencia de más de 10%: cáncer de colon, endometrio y gástrico, tumores con frecuencia entre 2 a 10% incluyen ovario, cuello uterino, tiroides; tumores con frecuencia menor de 2% incluye próstata, pulmón y glioblastoma<sup>(8)</sup>.

### Tratamiento de las enfermedades MSI-H/dMMR

En mayo del 2017 la FDA aprueba pembrolizumab para el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos, con tumores con MSI-high o dMMR que han progresado a una línea de tratamiento independiente de la localización específica del cuerpo<sup>(26)</sup>. El estudio MK-3475-016-(KEYNOTE-016) (ClinicalTrials.gov number, NCT01876511) un estudio fase II, 46 pacientes con tumores metastásicos en progresión con o sin MMR, recibieron Pembrolizumab 10 mg/kg de peso cada 2 semanas en tres cohortes, Cohorte A: cáncer de colon con deficiencia de MMR; Cohorte-B: cáncer de colon con MMR proficiente y Cohorte C: otros tumores con déficit de MMR. El objetivo incluye dos puntos coprimarios: tasa de respuesta objetiva inmune relacionada y supervivencia libre de progresión a las 20 semanas, los resultados fueron de 40% y 70 % en los pacientes de la cohorte A, en la cohorte C la respuesta objetiva fue de 70% y la PFS a las 20 semanas de 67%. en la cohorte B respuesta objetiva fue 0% y PFS a las 20 semanas de 11%. Este estudio demostró la utilidad de MMR como predictor de respuesta a la actividad de Pembrolizumab<sup>(27)</sup>. La data para su aprobación incluyó pacientes de 5 estudios, KEYNOTE-016 (NCT01876511, n = 58), KEYNOTE-164 (NCT02460198, n = 61), KEYNOTE-158 (NCT02628067, n = 19), los datos de los pacientes del estudio KEYNOTE-12 (NCT 01848834, n = 6) y KEYNOTE-28 (NCT02054806, n = 5) fueron incluidos retrospectivamente. Un total de 149 pacientes con dMMR fueron incluidos, 90 con cáncer colorrectal y 59 con cáncer no colorrectal (endometrio, vía biliar, gástrico, unión gastroesofágica, intestino, mama, próstata, vejiga, esófago, sarcoma, tiroides, renal, pulmón, el análisis de eficacia mostró tasas de respuesta de 39.6% (95% CI, 31.7-47.9), respuestas completas 7% (n = 11), respuesta parcial 32% (n = 48). La respuesta fue mayor los casos de no colorrectal 46% contra 36%<sup>(27,28)</sup>.

La eficacia de Nivolumab en pacientes con cáncer colorrectal con dMMR/MSI-H fue evaluada en el estudio multicéntrico fase II CheckMate-142, dos cohortes de pacientes, Nivolumab 3 mg/kg cada 14 días o Nivolumab más Ipilimumab 1 mg/kg cada 21 días por 4 dosis seguido de Nivolumab hasta la progresión. Tasa de respuesta para

Nivolumab 31% (95% CI, 20.8-42.9), tasa de control de enfermedad a más de 12 semanas de 69%, a los 12 meses, PFS de 50% y supervivencia global 73%<sup>(29)</sup>. La eficacia del tratamiento combinado, 119 pacientes con dMMR/MSI-H, Respuesta global evaluada por el investigador de 55% (95% CI, 45.2%-63.8%), 4% de respuesta completas y 89% de respondedores de más de 6 meses, a los 12 meses PFS de 71% y OS de 85%<sup>(30)</sup>. Nivolumab y la combinación Nivolumab más ipilimumab tienen aprobación de FDA para el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos mayores de 12 años con cáncer de colon metastásico con dMMR/MSI-H que ha progresado a un tratamiento con fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan.

En un estudio fase II de Avelumab en pacientes con cáncer de endometrio recurrentes metastásicos, cohorte 1 dMMR/*POLE* pacientes con pérdida de expresión de los genes determinada por inmunohistoquímica y mutación del gen *POLE*, cohorte 2 con MMR proficiente con expresión normal de las proteínas en inmunohistoquímica. 33 pacientes fueron

incluidos, la cohorte 2 fue cerrada, OR 26.7%;(IC 95%I, 7.8% a 55.1%) PFS a los 6 meses 40.0%;(IC 95%, 16.3% a 66.7%), mostrando actividad prometedora en cáncer de endometrio con dMMR<sup>(31)</sup>.

Los pacientes con **MSI-H/dMMR** poseen un fenotipo mutador con la expresión de mucha carga mutacional mayor de 10 mutación por Mb, son altamente inmunogénicos y muestran una buena respuesta a la inmunoterapia, sin embargo existe una proporción de casos que muestran resistencia primaria y otros la desarrollan secundariamente, los mecanismos de resistencia están en relación al procesamiento y presentación del antígeno, mutaciones en la ruta del interferón gamma por mutaciones inactivadoras en JAK1/2, alteración de la ruta Wnt/beta-catenina, otros mecanismos que contribuyen a la supresión de la respuesta inmune incluyen inflamación, células Treg, macrófagos asociados al tumor TAMs y composición de la microbiota<sup>(32)</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. Luoh S-W, Flaherty KT. When tissue is no longer the issue: Tissue-agnostic cancer therapy comes of age. *Ann Intern Med.* 2018;169(4):233-239.
2. Garrido-Ramos MA. Satellite DNA: An evolving topic. *Genes.* 2017;8(9):230.
3. Vaksman Z, Garner HR. Somatic microsatellite variability as a predictive marker for colorectal cancer and liver cancer progression. *Oncotarget.* 2015;6(8):5760.
4. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int.* 2020;20(1):16.
5. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol.* 2015;89(6):899-921.
6. Martin SA, Lord CJ, Ashworth A. Therapeutic targeting of the DNA mismatch repair pathway. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5107-5113.
7. Kanaar R, Hoeijmakers JH, van Gent DC. Molecular mechanisms of DNA double-strand break repair. *Trends Cell Biol.* 1998;8(12):483-489.
8. Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther.* 1 de septiembre de 2018;189:45-62.
9. Vasen H, Mecklin J-P, Khan PM, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991;34(5):424-425.
10. Vasen HF, Watson P, Mecklin J, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1453-1456.
11. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer research.* 1998;58(22):5248-57.
12. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chappelle A de la, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261-268.
13. Remo A, Fassan M, Lanza G. Immunohistochemical evaluation of mismatch repair proteins in colorectal carcinoma: the AIFEG/GIPAD proposal. *Pathologica.* 2016;108(3):104-109.
14. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(3):153.
15. Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vauray C, Furlan D, Leroy K, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology.* 2002;123(6):1804-1811.
16. Buhard O, Suraweera N, Lectard A, Duval A, Hamelin R. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis. *Dis Markers.* 2004;20(4-5):251-257.
17. Bacher JW, Flanagan LA, Smalley RL, Nassif NA, Burgart LJ, Halberg RB, et al. Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-High tumors. *Dis Markers.* 2004;20(4,5):237-250.
18. Murphy KM, Zhang S, Geiger T, Hafez MJ, Bacher J, Berg KD, et al. Comparison of the microsatellite instability analysis system and the Bethesda panel for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *J Mol Diagn.* 2006;8(3):305-311.
19. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC, Salipante SJ. MSIplus for integrated colorectal cancer molecular testing by next-generation sequencing. *J Mol Diagn.* 2015;17(6):705-714.
20. Pritchard CC, Smith C, Salipante SJ, Lee MK, Thornton AM, Nord AS, et al. ColoSeq provides comprehensive lynch and polyposis syndrome mutational analysis using massively parallel sequencing. *J Mol Diagn.* 2012;14(4):357-366.
21. Salipante SJ, Scroggins SM, Hampel HL, Turner EH, Pritchard CC. Microsatellite instability detection by next generation sequencing. *Clin Chem.* 2014;60(9):1192-9.

22. **Middha S, Zhang L, Nafa K, Jayakumaran G, Wong D, Kim HR, et al.** Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO Precis Oncol.* 2017;1:1-17.
23. **Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ.** Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016;22(11):1342.
24. **Kautto EA, Bonneville R, Miya J, Yu L, Krook MA, Reeser JW, et al.** Performance evaluation for rapid detection of pan-cancer microsatellite instability with MANTIS. *Oncotarget.* 2017;8(5):7452.
25. **Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A, Shah RH, Benayed R, Syed A, et al.** Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): a hybridization capture-based next-generation sequencing clinical assay for solid tumor molecular oncology. *J Mol Diagn.* 2015;17(3):251-264.
26. **Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R.** FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3753-3758.
27. **Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al.** PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-2520.
28. **Baretti M, Azad NS.** Precision Cancer Trials With Immunomodulatory Agents: Personalizing Histology Agnostic Approaches. *Cancer J.* 2019;25(4):287-295.
29. **Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al.** Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1182-1191.
30. **Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al.** Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):773-779.
31. **Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, Gulhan DC, Krasner C, Ishizuka JJ, et al.** Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2786-2794.
32. **Nebot-Bral L, Coutzac C, Kannouche PL, Chaput N.** Why is immunotherapy effective (or not) in patients with MSI/MMRD tumors? *Bull Cancer (Paris).* 2019;106(2):105-113.

## II. Gen de fusión NTRK

### Introducción

El gen de fusión NTRK (*neurotrophic tyrosine kinase gene fusion*) es una mutación que se origina cuando una parte del cromosoma que contiene el gen NTRK se rompe y se une con otro gen en otro cromosoma. Este gen de fusión NTRK conlleva a la formación de proteínas anormales llamadas “proteínas de fusión TRK”, las cuales producen crecimiento y proliferación de células tumorales<sup>(1)</sup>.

En general, los genes de fusión NTRK puede presentarse en muy baja frecuencia (< 1%) de todos los tumores sólidos, incluyendo los cánceres de pulmón, sistema nervioso central, cabeza y cuello, tiroides, colon y tejidos blandos<sup>(2,3)</sup>.

### Biología

El gen de fusión NTRK involucra a los protooncogenes NTRK1, NTRK2 y NTRK3 (ubicados en los cromosomas 1q23.1, 9q21.33 y 15q25.3, respectivamente), referidos de manera colectiva como TRKs (*tropomyosin receptor kinases*) los cuales constituyen una familia de receptores tirosinkinasa que codifican los receptores de neurotrofina TRKA, TRKB y TRKC, respectivamente; y son conductores (*drivers*) oncogénicos de varios tipos de cáncer en la población pediátrica y adulta<sup>(3)</sup>.

TRKA, TRKB y TRKC son proteínas que pertenecen a una misma familia, y son capaces de unirse con alta afinidad a los siguientes ligandos: NFG (*nerve growth factor*) para TRKA, BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) o NT-4 (*neurotrophin-4*) o NT-5 para TRKB, y NT-3 (*neurotrophin-3*)

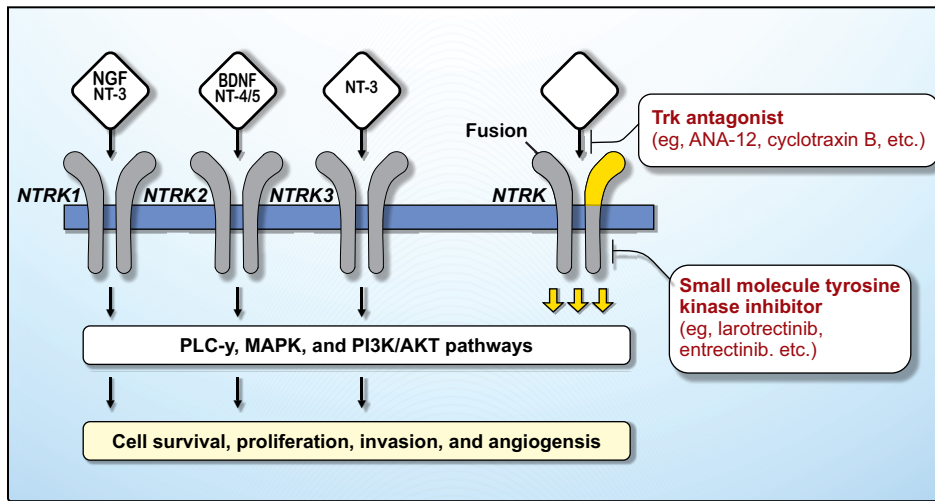
para TRKC, descritos principalmente en células neuronales<sup>(2,4)</sup>. Aunque NT-3 puede unirse y activar las 3 proteínas TRK, tiene una mayor afinidad por TRKC que por TRKA y TRKB<sup>(5)</sup> (Figura 1).

La vía de señalización TRK tiene un rol fundamental en el crecimiento y diferenciación neuronal. Se ha demostrado que los genes de fusión NTRK se transcriben predominantemente en el sistema nervioso central en los tejidos adultos, así como durante el desarrollo embrionario<sup>(5)</sup>. Luego de la embriogénesis, la expresión de TRK está limitada principalmente al sistema nervioso central, donde estas kinasas ayudan a la regulación del dolor, la propiocepción, el apetito y la memoria; así como en la protección de las neuronas ante isquemia u otros tipos de injuria<sup>(5)</sup>.

Las vías de señalización MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), PI3K (*phosphatidylinositol-3-kinase*) y PLC- $\gamma$  (*phospholipase C- $\gamma$* ) son descritas como las principales vías efectoras (posteriores a la activación de TRK) de supervivencia y diferenciación neuronal. Por ejemplo, en modelos de cáncer de mama, la sobreexpresión de TRKA promueve la proliferación, migración e invasión celular a través de la vía MAPK<sup>(6)</sup> (Figura 2).

### Activación de TRK en el cáncer

Las alteraciones NTRK inducen tumorigénesis en células neurogénicas y no neurogénicas. La activación de la vía de señalización TRK puede ocurrir de diferentes formas: mutaciones NTRK, variantes de unión (*splice*), sobreexpresión de TRK y fusiones NTRK.



**Figura 1.** Oncógenes NTRK con sus respectivos ligandos: NGF y NT-3 para NTRK1 (o TRKA); BDNF, NT-4/5 para NTRK2 (o TRKB), y NT-3 para NTRK3 (o TRKC), que promueven la activación de las vías de señalización MAPK, PI3K, PLC- $\gamma$ , produciendo proliferación celular, invasión, angiogénesis y diferenciación de las células neuronales.  
Fuente: Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. JCO Precis Oncol. 2018.

•**Mutaciones NTRK:** las proteínas TRK pueden ser activadas por diferentes mecanismos. Las mutaciones somáticas, que promueven el crecimiento tumoral y la progresión de enfermedad ocurren en varios tipos de tumores sólidos.

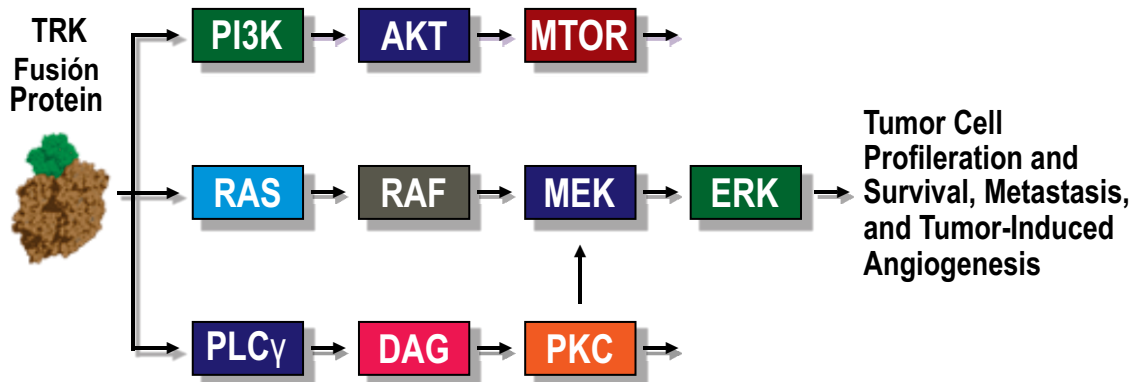
- La mutación NTRK2 (que afecta a TRKB) ha sido reportada en 2 sitios de dominio quinasa -T695I y D751N- en pacientes con cáncer colorrectal, L138F en adenocarcinoma pulmonar y P507L en melanoma<sup>(7)</sup>.

- Las mutaciones en TRKA (M379I y R577G) afectan el sitio de dominio quinasa en TRKA y ha sido identificado en melanomas<sup>(8)</sup>.

•**Variantes de unión (splice):** se han identificado variantes de activación del gen NTRK1, como la mutación de unión TRKAIII (variante de NTRK1) y una mutación por

delección en TRKA ( $\Delta$ TRKA) que se encuentran en el neuroblastoma humano y leucemia mieloide aguda, respectivamente, y han demostrado ser oncogénicos<sup>(9,10)</sup>.

•**Sobreexpresión de TRK:** la sobreexpresión de TRK ha sido reportada en varios tipos de tumores como: cáncer de mama, piel (carcinoma de células basales), pulmón, neuroblastoma, entre otros. En pacientes con neuroblastoma, la sobreexpresión de TRKA y TRKC es predictiva de resultados favorables, mientras que la sobreexpresión TRKB ocurre principalmente en tumores de alto grado (como neuroblastoma pediátrico), y se une a los ligandos BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) así como NT-3 (neurotrofina 3), y NT 4/5. Los neuroblastomas que portan la amplificación N-myc expresan BDNF y TRKB. Esto tiene implicancia terapéutica, ya que los inhibidores TRK contra el neuroblastoma que expresa TRKB han demostrado cierta actividad antitumoral<sup>(11)</sup>.



**Figura 2.** Formación de gen de fusión NTRK. Las fusiones del gen NTRK conducen a las proteínas de fusión TRK.  
Fuente: NTRK Gene Fusions: A Driver of Oncogenesis. Genetech Biooncology.

•**Fusiones NTRK:** las fusiones que involucran a NTRK1, NTRK2 o NTRK3 son los mecanismos **más comunes** de activación de TRK. Los reordenamientos cromosómicos forman genes híbridos en los cuales la región 3' de un gen NTRK (NTRK1, NTRK2 o NTRK3) se unen con una secuencia 5' de un gen diferente (Figura 3). El producto de la fusión es una proteína quimérica que se une a los receptores de neurotrofina, y resulta en una activación independiente del ligando. Por ejemplo: el gen de fusión ETV6-NTRK3 (EN) (translocación de cromosomas 12 y 15), con una frecuencia de > 95 % en carcinoma secretor análogo mamario de la glándula salival (MASC), fibrosarcoma y en una línea celular de la leucemia promielocítica aguda, ha demostrado sensibilidad a inhibidores de TRK(12). Las fusiones NTRK fueron identificadas inicialmente en el cáncer colorrectal y carcinoma papilar de tiroides, pero actualmente han sido documentadas en múltiples tumores en la población adulta y pediátrica<sup>(13-15)</sup> (Tabla 1).

Las fusiones NTRK son más comunes en los genes NTRK1 y NTRK3, y menos frecuentes en el gen NTRK2.

Los cánceres con genes de fusión NTRK pueden agruparse en 2 categorías de acuerdo con la frecuencia de la fusión detectada:

- Cánceres raros con fusión NTRK “enriquecido” (prevalencia > 90 % de los casos): por ejemplo, la fusión ETV6-NTRK3 es patognomónica en el carcinoma secretor análogo mamario de la glándula salival (MASC), carcinoma secretor mamario, nefroma mesoblástico congénito, y fibrosarcoma infantil<sup>(16,17)</sup>.

- Cánceres con fusión NTRK en menor frecuencia (5 - 25 % o < 5 %):

◦ 5 - 25 %: en tumores comunes (incluyendo mama, pulmón, colorrectal, melanoma), carcinoma papilar de tiroides, GIST, y algunos gliomas de alto pediátricos fuera del tronco encefálico (en este último hasta un 40%)<sup>(13,18)</sup>.

◦ < 5% (principalmente < 1% de todos los tumores sólidos): en adenocarcinomas pulmonares y pancreáticos,

carcinoma escamoso de cabeza y cuello, vías biliares, mama, colorrectal, carcinoma de células renales, melanomas, tumores cerebrales pediátricos y adultos (astrocitoma y glioblastoma, respectivamente), y sarcomas de partes blandas<sup>(13,15)</sup>. De igual forma, se ha demostrado que algunas neoplasias hematológicas (como leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda) portan la fusión NTRK en baja frecuencia<sup>(19,21)</sup>.

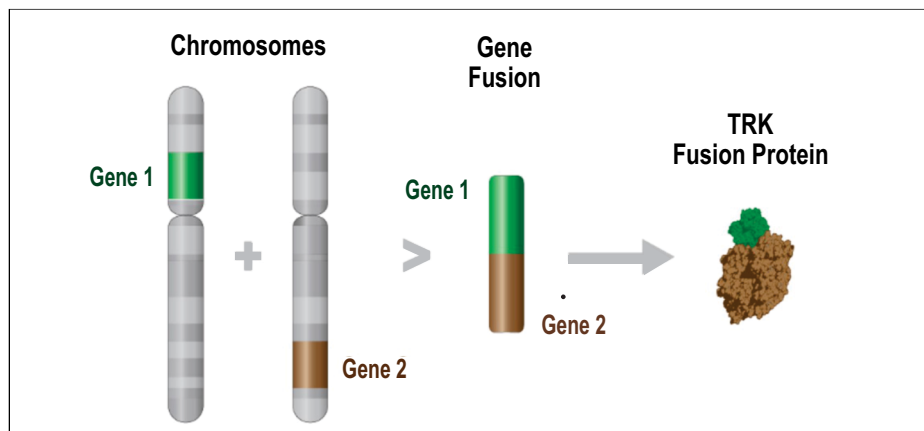
Entre todas las alteraciones NTRK, las fusiones NTRK son actualmente las más estudiadas y caracterizadas, siendo sensibles a tratamiento (inhibidores TRK). Las mutaciones o amplificaciones han sido asociadas con falta de respuesta a algunos inhibidores TRK<sup>(13)</sup>.

### Métodos de determinación y eficacia

Las fusiones NTRK se pueden detectar utilizando una variedad de métodos, incluyendo NGS (*next-generation sequence*) basado en DNA o RNA, RT-PCR (*reverse-transcriptase PCR*), FISH (*fluorescence in situ hybridization*) e IHC (inmunohistoquímica)<sup>(22)</sup>.

•**NGS:** actualmente se utiliza predominantemente NGS basado en DNA, el cual ha demostrado ser efectivo<sup>(13,23)</sup>. Se debe tener en consideración que existen plataformas NGS seleccionadas que detectan fusiones NTRK (no todas las plataformas identifican las fusiones, especialmente NTRK2 y NTRK3). Además, se puede utilizar el secuenciamiento de RNA como un método complementario a los ensayos de NGS basados en DNA<sup>(24)</sup>.

•**FISH y RT-PCR:** para la detección de otros rearrreglos como ALK y ROS1, históricamente se ha realizado FISH o RT-PCR siendo estos métodos utilizados también con éxito en la clínica para identificar fusiones NTRK. FISH y RT-PCR son alternativas razonables a NGS, especialmente para tumores con una alta prevalencia de fusiones NTRK o “enriquecidos” (MASC, fibrosarcoma infantil, nefroma mesoblástico). FISH y RT-PCR para la detección del gen de fusión ETV6-NTRK3 están disponibles comercialmente, son relativamente más rápidos y menos costosos comparado con



**Figura 3.** Formación de gen de fusión NTRK. Las fusiones del gen NTRK conducen a las proteínas de fusión TRK. Fuente: NTRK Gene Fusions: A Driver of Oncogenesis. Genetech Biooncology.

Tabla 1	
Genes de fusión NTRK expresados en al menos 25 tipos de cáncer	
•Adenocarcinoma apendicular	
•Astrocitoma	
•Glioma de bajo grado	
•Gliomas pediátricos	
•Cáncer colorrectal	
•Cáncer de mama	
•Cáncer de páncreas	
•Cáncer de tiroides/papilar de tiroides	
•Cáncer de pulmón (adenocarcinoma)	
•Carcinoma escamoso de cabeza y cuello	
•Carcinoma mamario secretor	
•Colangiocarcinoma intrahepático	
•Fibrosarcoma congénito	
•GIST	
•Glioblastoma multiforme	
•Leucemia linfoblástica aguda	
•Leucemia mieloide aguda	
•MASC (carcinoma secretor análogo mamario de la glándula salival)	
•Melanoma maligno cutáneo	
•Nefroma mesoblástico congénito	
•Neoplasias Spitzoides	
•Sarcomas	
•Tumor neuroendocrino de células grandes	

NGS; no obstante, estos métodos están limitados a la detección de una sola alteración, mientras NGS puede detectar múltiples alteraciones adicionalmente a las fusiones NTRK (siendo esto una ventaja para tumores como el cáncer de pulmón)<sup>(13)</sup>.

•**IHC:** puede ser útil en la detección de sobreexpresión TRK (siendo esto un surrogado de la potencial presencia de una fusión NTRK). Un estudio reveló la positividad de expresión de TRK en 20/21 casos utilizando un anticuerpo pan-TRK<sup>(25)</sup>. Otro ensayo de 79 tumores mesenquimales de pacientes pediátricos, demostró la identificación de fusiones NTRK con tinción positiva utilizando un anticuerpo pan-TRK, con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 98%<sup>(26)</sup>. Un consenso de recomendaciones de ESMO (*European Society of Medical Oncology*) consideran el uso de IHC como una herramienta para detección de fusiones NTRK cuando no está disponible el NGS, con el posterior uso de NGS basado en DNA o RNA para confirmación, en lo posible<sup>(27)</sup>.

ESMO y TR - PM WG (*Translational Research and Precision Medicine Working Group*) realizaron un proyecto de revisión sobre recomendaciones para la detección de fusiones NTRK en la práctica diaria, donde se concluye lo siguiente<sup>(27)</sup>:

•En pacientes donde las fusiones NTRK son muy prevalentes, se puede utilizar FISH o RT-PCR (ambas costo-efectivas) o NGS basado en DNA como técnicas confirmatorias.

•En pacientes donde las fusiones NTRK son raras, debe realizarse NGS de primera línea (preferentemente secuenciamiento de RNA) o la detección por IHC seguido de secuenciación (NGS) en los casos positivos.

Algunas guías como NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) en cáncer de pulmón no células pequeñas (NSCLC) y melanoma maligno, recomiendan el test molecular de fusión NTRK en pacientes con enfermedad metastásica<sup>(28,29)</sup>.

### NTRK como "blanco terapéutico"

Históricamente, el desarrollo de tratamientos con terapias dirigidas para pacientes con cánceres oncogénicos con un driver positivo se ha basado en la histología. Esto llevó a la aprobación de inhibidores o anticuerpos monoclonales para el tratamiento de pacientes con un tipo específico de cáncer o, más comúnmente, un subtipo que porta una alteración molecular [ejm: anticuerpos monoclonales anti-HER2 o inhibidores tirosinkinasa (TKIs) HER2 para pacientes con cáncer de mama ERBB2 (HER2) amplificado; TKIs para mutación EGFR, rearrreglos de ALK y rearrreglos de ROS1 en cáncer de pulmón células no pequeñas (NSCLC); inhibidores de BRAF/MEK en Melanoma BRAF mutado]<sup>(30)</sup>.

Con el avance de la medicina de precisión, se ha permitido el estudio de *drivers* oncogénicos presentes en

múltiples tipos de cáncer y son potenciales blancos terapéuticos (por ejm: genes de fusión RET, FGFR1, FGFR2, FGFR3 y mutaciones MET, ERBB2, PIK3CA y AKT). Por ello, se realizaron estudios “basket” donde los pacientes con tumores que portan una alteración genómica específica son tratados con un fármaco particular, independiente de su histología<sup>(11)</sup>. La finalidad fue evaluar la actividad antitumoral de un agente terapéutico entre varios tipos de cáncer que portan la misma alteración genética. Se observó las diferentes tasas de respuesta objetiva (ORR) entre los diferentes tumores que portan una misma mutación [por ejm: ORR de 48% vs. 0% en Melanoma maligno y cáncer colorrectal, respectivamente, utilizando Vemurafenib (inhibidor BRAF) en pacientes con mutación BRAF V600E]<sup>(31,32)</sup>. Sin embargo, la ORR notable (> 75 %) en diferentes cánceres que portan los genes de fusión NTRK1, NTRK2 o NTRK3 (que codifican TRKA, TRKB y TRKC, respectivamente) con inhibidores de TRK proporciona un gran ejemplo de la actividad de la terapia dirigida en un grupo de diferentes cánceres que portan una mutación específica, independiente de la histología, la edad o el tipo de NTRK, cambiando el paradigma de tratamiento de la terapia dirigida y catalogándose a los inhibidores de TRK como “tratamiento agnóstico del tumor” como una nueva estrategia en el manejo del cáncer<sup>(13,31)</sup>.

### Inhibidores de TRK

Algunos inhibidores de tirosinkinasa (TKIs) han demostrado actividad contra TRKA, TRKB y/o TRKC. En general, pueden ser agrupados como inhibidores multikinasa (con una variedad de grados de actividad) o inhibidores de TRK más selectivos. Un número de TKIs que afectan a las fusiones ABL, ALK y ROS1 han sido aprobados porque han demostrado superioridad frente a quimioterapia en pacientes que portan dichas fusiones. El grupo de inhibidores multikinasa incluye: Crizotinib (aprobado para cáncer de pulmón no células pequeñas con rearrreglos ALK positivo), Cabozantinib (aprobado para cáncer renal de células claras metastásico), Entrectinib, Lestaurtinib, Altiratinib, Foretinib, Ponatinib (aprobado para leucemia mieloide crónica), Nintedanib (aprobado para fibrosis pulmonar idiopática), Merestinib. En el grupo de inhibidores de TRK más selectivos, a la fecha Larotrectinib es el único agente utilizado en pacientes con cáncer<sup>(13)</sup>. De todos los agentes mencionados previamente, Larotrectinib y Entrectinib han sido utilizados en los ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con cáncer que portan fusión NTRK, y han sido designados por FDA como inhibidores de TRK para el tratamiento de cánceres que portan fusiones NTRK<sup>(31)</sup>.

El tratamiento de pacientes con cánceres con fusión NTRK positivos es con monoterapia a base de un inhibidor de TRK de primera generación, como Larotrectinib o Entrectinib, asociados con altas tasas de respuesta (> 75%). Son fármacos eficaces para inhibir el crecimiento celular transducidas con diferentes fusiones NTRK y líneas celulares que albergan reordenamientos de NTRK. Asimismo, inhiben las vías MAPK, PI3K-AKT, PKC y STAT 3<sup>(31)</sup>. Ya que las fusiones NTRK son raras, el número de pacientes que se benefician de estas drogas es pequeño, pero la actividad tumoral usando estos agentes es notable<sup>(13)</sup>.

Larotrectinib y Entrectinib son medicamentos bien tolerados, con un perfil de seguridad favorable en comparación con otros TKI. La mayoría de eventos adversos son grado 1/2. Ocasionalmente, se pueden presentar algunos eventos adversos “fuera del objetivo” (*off-target*) tumoral, de mayor severidad (≥ grado 3) [estos efectos son atribuidos a la inhibición de TRK en tejidos no tumorales como, por ejemplo: parestesias, neuropatía periférica, mareos (asociados con la disminución de la propiocepción), aumento de peso, defectos en la memoria, el aprendizaje y la nocicepción] y siendo reversibles en los pacientes quienes tuvieron modificación de dosis. También se describen efectos en tejidos no neuronales como el sistema vascular (neovangiogénesis), ovarios (prevención de la ovulación), y el sistema inmune<sup>(33-35)</sup>. Se ha descrito incremento de dolor (*flare*) cuando se discontinúa el tratamiento con inhibidores de TRK (bajo la hipótesis que la inhibición de la vía de señalización TRK disminuye el dolor)<sup>(36)</sup>.

Larotrectinib y Entrectinib son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica, y la respuesta intracraneal parece ser similar a las tasas de respuesta generales<sup>(37)</sup>.

### Larotrectinib

Larotrectinib es un inhibidor potente y selectivo de las 3 proteínas TRK (A, B y C)<sup>(38)</sup>. La actividad de Larotrectinib en pacientes con tumores que portan fusiones NTRK ha sido evaluado en ensayos clínicos con pacientes adultos y pediátricos<sup>(31)</sup>.

La eficacia de Larotrectinib fue evaluada en pacientes adultos y pediátricos con cánceres localmente avanzados o metastásicos, positivos para fusión TRK, de cualquier edad (rango de edad entre 4 meses y 76 años) con cualquier tipo tumoral (“terapia agnóstica de tumor y edad”, detectados por NGS o FISH, incluyendo 3 estudios: 1 estudio fase I en adultos (LOXO-TRK-14001), un estudio fase I/II en pacientes pediátricos (SCOUT), y un estudio *basket* fase II en adultos y adolescentes (NAVIGATE). Dentro de los tumores positivos para fusión TRK, se incluyó 17 diagnósticos únicos de cáncer, incluyendo MASC (12 pacientes), fibrosarcoma infantil (7), tiroides (5), colorrectal (4), melanoma (4), pulmón (4), GIST (3) y otros cánceres (16). Del total, las fusiones TRK incluyeron TRKA (NTRK1) en el 45 % de pacientes, TRKB (NTRK2) en 2 %, y TRKC (NTRK3) en el 53%. La población total de los 3 estudios (159 pacientes) evaluó pacientes tratados con Larotrectinib (100 mg VO BID para adultos y niños con un área de superficie corporal de al menos 1 m<sup>2</sup>). El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). Objetivos secundarios incluyeron: duración de respuesta, sobrevida libre de progresión (PFS) y seguridad<sup>(13)</sup>.

Como resultados, la ORR fue 75% (IC 95%, 67 - 90) de acuerdo a una revisión independiente y 80% (IC 95%, 67 - 90) de acuerdo con el investigador. Las tasas de respuesta completa (CR) fueron 13% y 16%, respectivamente. A 1 año, el 71% de las respuestas se mantenían y el 55% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad. La mediana de duración de respuesta y PFS no fueron alcanzadas. Luego de una mediana de seguimiento de 9.4 meses, el 86% de pacientes que alcanzaron una respuesta (38/44 pacientes) continuaron



tratamiento o fueron sometidos a cirugía con intención curativa. Con respecto a los eventos adversos, la mayoría fueron grado 1; los más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron: fatiga, náusea, mareos, vómitos, tos, constipación y diarreas. Los eventos grado 3/4 ocurrieron en el 51% de pacientes, y eventos neurológicos ocurrieron en 53% de pacientes (los de grado  $\geq 3$  son: delirium, disartria, mareos+ y parestesias. Otros eventos adversos incluyeron: anemia (11%), elevación de transaminasas (7%), aumento de peso (7%), y disminución del recuento de neutrófilos (7%)<sup>(13)</sup>.

Como conclusión, Larotrectinib tuvo una alta y duradera actividad antitumoral en pacientes con cáncer y positivos para fusión TRK, independientemente de la edad del paciente, tipo de tumor o tipo de fusión (NTRK1, NTRK2 o NTRK3)<sup>(13)</sup>.

La mayoría de pacientes en este estudio recibieron Larotrectinib para enfermedad metastásica y localmente avanzada. 2 pacientes pediátricos con fibrosarcoma localmente avanzado de la rodilla tuvieron reducción significativa del tamaño tumoral, lo que permitió la cirugía de preservación de extremidades con intención curativa en vez de una posible amputación. Esto podría evaluar en el futuro un potencial efecto neoadyuvante de los inhibidores TRK en cánceres no metastásicos con fusiones NTRK<sup>(31)</sup>.

Larotrectinib recibió aprobación acelerada por FDA (noviembre 2018) para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que<sup>(39)</sup>:

- Tienen un gen de fusión NTRK sin ninguna mutación de resistencia adquirida
- Son metastásicos o cuando la resección quirúrgica puede resultar en severa morbilidad, y
- Han progresado luego de un tratamiento o no tienen alternativas satisfactorias de tratamiento.

### Entrectinib

Entrectinib es un inhibidor pan-TRK oral que demostró actividad antitumoral en pacientes con tumores positivos para fusión NTRK, incluyendo cánceres primarios del sistema nervioso central (cruza la barrera hematoencefálica). Además, se observó que Entrectinib tiene actividad adicional contra ROS1 y ALK<sup>(38,40)</sup>. Para el tratamiento de pacientes con cáncer y fusiones TRK, Entrectinib fue evaluado en 4 ensayos clínicos: un estudio fase I en adultos con rearrreglos ROS, ALK o NTRK (ALKA 372-001), un estudio fase I en adultos con alteraciones NTRK, ROS1 o ALK (STARTRK-1), un estudio fase Ib en adultos y pediátricos (entre 2 - 22 años) con o sin fusiones NTRK, ROS1 o ALK (STARTRK-NG), y un estudio *basket* fase II en adultos con fusiones NTRK, ROS1 o ALK (STARTRK-2). En general, se ha reportado una ORR de 79% en pacientes con fusiones NTRK, ROS1 o ALK<sup>(23)</sup>.

Un reporte que evaluó Entrectinib (600 mg QD) en 2 ensayos pivotaes (ALKA-372-001 y STARTRK-1) en pacientes con tumores sólidos avanzados (119 pacientes, 60 de ellos tuvieron alteración en NTRK, ROS1 o ALK), incluyendo

pacientes con compromiso del sistema nervioso central, y sin tratamiento previo. La ORR fue de 100%, 86% y 57% para pacientes con fusión NTRK, rearrreglo de ROS1 y rearrreglo de ALK, respectivamente. En el resto de pacientes, 53 de ellos con mutaciones diferentes a fusión NTRK (mutaciones puntuales, amplificaciones, variantes o inserciones NTRK, ROS1 o ALK), no hubo respuestas con Entrectinib. Se observó respuesta completa (CR) cerebral en un paciente con cáncer de pulmón, y reducción tumoral en un paciente con glioma, demostrando la actividad intracranial de Entrectinib contra enfermedad metastásica y tumores cerebrales primarios. La mayoría de toxicidades fueron grado 1/2, los eventos adversos específicos por la inhibición TRK fueron: disgeusia, neuropatía sensorial, cambios cognitivos y ganancia de peso<sup>(23)</sup>.

Un análisis integrado de Entrectinib (600 mg QD) utilizado en los 3 ensayos pivotaes (ALKA-372-001, STARTRK-1 y STARTRK-2) en pacientes adultos (54 pacientes) con tumores metastásicos o localmente avanzados con fusión NTRK (incluyendo aquellos con compromiso del sistema nervioso central, con un total de 19 tipos histológicos de cáncer), demostró que Entrectinib produce una ORR de 57% (CR: 7%, PR: 50%), siendo estas respuestas duraderas y que ocurrieron con una notable rapidez. La mayoría de pacientes tenía fusión NTRK1 y NTRK3. Con respecto a los eventos adversos, los eventos adversos serios más común fueron anemia y aumento de peso<sup>(38)</sup>.

Entrectinib recibió aprobación por FDA para el tratamiento de tumores sólidos que<sup>(42)</sup>:

- Portan fusiones NTRK sin ninguna mutación de resistencia adquirida.
- Son metastásicos o cuando la resección quirúrgica puede resultar en una severa morbilidad, y
- Han progresado luego de un tratamiento o no tiene alternativas de terapia satisfactoria.

### Resistencia a inhibición TRK

A pesar de un control duradero de la enfermedad en la mayoría de pacientes, los cánceres con fusión de NTRK en estadio avanzado se vuelven refractarios a la inhibición de TRK. Esta "resistencia" ocurre principalmente por la adquisición de mutaciones en el dominio quinasa de NTRK, e incluyen: NTRK1 F589L, G595R, G667C, G667S, V573M y NTRK3 G696A, G623R. Otros mecanismos incluyen la presencia de co-alteraciones genómicas e involucrados con las vías de señalización efectoras (MAPK, PI3K, etc.). Algunas mutaciones de resistencia pueden ser superadas por inhibidores de TRK de segunda generación [LOXO-195 y TPX-0005 (Repotrectinib)] los cuales se están evaluando en ensayos clínicos, con una prometedora actividad clínica preliminar<sup>(37,38,42)</sup>.

### Conclusiones

Las fusiones NTRK son *drivers* de una variedad de cánceres adultos y pediátricos. Estos oncogenes están

enriquecidos ( $\geq 90\%$ ) en algunos raros tipos de cáncer o se encuentran en poca frecuencia (1%) en otros tipos de cánceres comunes. Para la detección de fusiones NTRK, se puede emplear NGS basados en ácidos nucleicos (principalmente DNA) o IHC para identificar en la práctica clínica.

Para el tratamiento de fusiones NTRK, se utiliza inhibidores de TRK de primera generación (Larotrectinib, Entrectinib) que han demostrado actividad antitumoral alta ( $\geq 75\%$ ) y duradera en pacientes adultos y pediátricos con diferentes tipos de cáncer, independientemente del tipo histológico, la edad y los tipos de NTRK (NTRK1, NTRK2 o NTRK3), siendo catalogados como “terapia agnóstica del

tumor”. Aunque la inhibición de TRK puede producir eventos adversos fuera del objetivo (*off-target*) tumoral, Larotrectinib y Entrectinib poseen un perfil de seguridad aceptable a comparación de otros TKIs.

Durante el tratamiento con inhibidores de TRK, los pacientes desarrollan resistencia, principalmente mediada por la adquisición de mutaciones en el dominio quina NTRK), y actualmente se encuentran en marcha estudios que están evaluando inhibidores de TRK de segunda generación (LOXO-195, TPX-0005) los cuales han demostrado de forma preliminar actividad antitumoral.

### Referencias bibliográficas

1. **NCI Dictionary of Cancer Terms.** NIH. National Cancer Institute. 2020. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/796818>
2. **Davies AM, Horton A, Burton LE, et al.** Neurotrophin-4/5 is a mammalian-specific survival factor for distinct populations of sensory neurons. *J Neurosci.* 1993;13(11):4961-4967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8229208>
3. **Okamura R, Boichard A, Kato S, et al.** Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018. Available at: doi: 10.1200/PO.18.00183
4. **Soppet D, Escandon E, Maragos J, et al.** The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the trkB tyrosine kinase receptor. *Cell.* 1991; 65(5):895-903. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1645620>
5. **Deinhardt K, Chao M.** Trk Receptors. *Handbook of Experimental Pharmacology,* 2014; 103-119. Available at: doi: 10.1007/978-3-642-45106-5\_5
6. **Lagadec C, Meignan S, Adriaenssens E, et al.** TrkA overexpression enhances growth and metastasis of breast cancer cells. *Oncogene.* 2009;28(18):1960-1970. Available at: doi: 10.1038/onc.2009.61
7. **Geiger TR, Song JY, Rosado A, et al.** Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations. *PLoS One.* 2011;6(2):e16871. Available at: doi:10.1371/journal.pone.0016871
8. **Miranda C, Mazzoni M, Sensi M, et al.** Functional characterization of NTRK1 mutations identified in melanoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(10):875-880. Available at: doi: 10.1002/gcc.22200
9. **Tacconelli A, Farina AR, Cappabianca L, et al.** Alternative TrkAIII splicing: a potential regulated tumor-promoting switch and therapeutic target in neuroblastoma. *Future Oncology,* 2005; 1(5), 689-698. Available at: doi:10.2217/14796694.1.5.689
10. **Reuther GW, Lambert QT, Caligiuri MA, et al.** Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol.* 2000;20(23):8655-66. Available at: doi: 10.1128/mcb.20.23.8655-66.2000
11. **Nakagawara A, Azar CG, Scavarda NJ, et al.** Expression and function of TRK-B and BDNF in human neuroblastomas. *Molecular and Cellular Biology,* 1994;14(1):759-767. Available at: doi:10.1128/mcb.14.1.759
12. **Chen S, Nagel S, Schneider B, et al.** A new ETV6-NTRK3 cell line model reveals MALAT1 as a novel therapeutic target - a short report. *Cell Oncol (Dordr).* 2018;41(1):93-101. Available at: doi: 10.1007/s13402-017-0356-2
13. **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(8):731-739. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1714448
14. **Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC.** TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015; 5(1):25-34. Available at: doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0765
15. **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. Available at: doi: 10.1136/esmoopen-2015-000023
16. **Drilon A, Li G, Dogan S, et al.** What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). *Ann Oncol.* 2016;27(5):920-926. Available at: doi: 10.1093/annonc/mdw042
17. **Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al.** Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):705-714. doi: 10.1016/S1473-2045(18)30119-0
18. **Wu G, Diaz AK, Paugh BS, et al.** The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet.* 2014;46(5):444-450. Available at: doi: 10.1038/ng.2938
19. **Taylor J, Pavlick D, Yoshimi A, et al.** Oncogenic TRK fusions are amenable to inhibition in hematologic malignancies. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3819-3825. Available at: doi: 10.1172/JCI120787
20. **Joshi SK, Davare M, Druker B, et al.** Revisiting NTRKs as an emerging oncogene in hematological malignancies. *Leukemia* (2019) 33:2563-2574. Available at: doi: 10.1038/s41375-019-0576-8
21. **Joshi SK, Qian K, Bisson WH, et al.** Discovery and Characterization of Targetable NTRK Point Mutations in Hematologic Neoplasms. *Blood.* 2020 Feb 13. pii: blood.2019003691. Available at: doi: 10.1182/blood.2019003691
22. **Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, et al.** Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Annals of Oncology* 30 (Supplement 8): viii16-viii22, 2019. Available at: doi:10.1093/annonc/mdz384
23. **Drilon A, Siena S, Ou SH I, et al.** Safety and Antitumor Activity of the Multi-Targeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib (RXDX-101): Combined Results from Two Phase 1 Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discovery,*

- 2017;7(4):400-409. Available at: doi: 10.1158/2159-8290.cd-16-1237
24. **Benayed R, Offin M, Mullaney K, et al.** Comprehensive detection of targetable fusions in lung adenocarcinomas by complementary targeted DNAseq and RNAseq assays. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15\_suppl (May 20, 2018) 12076-12076. Available at: doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.12076
25. **Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, 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. Available at: doi: 10.1097/PAS.00000000000000911
26. **Rudzinski ER, Lockwood CM, Stohr BA, Vargas SO, et al.** Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018 Jul;42(7):927-935. Available at: doi: 10.1097/PAS.0000000000001062
27. **Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, et al.** ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019;30(9): 1417-1427. Available at: doi: 10.1093/annonc/mdz204
28. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).** Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3, 2020. February 11, 2020. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
29. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).** Cutaneous Melanoma. Version 2.2020. April 9, 2020. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
30. **Barbacid M, Lamballe F, Pulido D, et al.** The trk family of tyrosine protein kinase receptors. *Biochim Biophys Acta.* 1991 Dec 10;1072(2-3): 115-27. Available at: doi: 10.1016/0304-419x(91)90010-i
31. **Cocco E, Scaltriti M, Drilon A.** The approach to the development of targeted therapies for oncogenic driver-positive cancers has historically been histology-specific. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 December; 15(12):731-747. Available at: doi: 10.1038/s41571-018-0113-0
32. **Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al.** Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *The New England Journal of Medicine.* 2015;373(8):726-736. Available at: doi:10.1056/NEJMoa1502309
33. **Kermani P, Hempstead B.** Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(4):140-3. Available at: doi: 10.1016/j.tcm.2007.03.002
34. **Dissen GA, Hill DF, Costa ME, et al.** A role for trkA nerve growth factor receptors in mammalian ovulation. *Endocrinology.* 1996;137(1):198-209. Available at: doi: 10.1210/endo.137.1.8536613
35. **Kermani P, Raffii D, Jin DK, et al.** Neurotrophins promote revascularization by local recruitment of TrkB+ endothelial cells and systemic mobilization of hematopoietic progenitors. *J Clin Invest.* 2005;115(3):653-663. Available at: doi: 10.1172/JCI22655
36. **Hirose M, Kuroda Y, Murata E.** NGF/TrkA Signaling as a Therapeutic Target for Pain. *Pain Pract.* 2016;16(2):175-182. Available at: doi: 10.1111/papr.12342
37. **Lassen U.** How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. *ESMO Open* 2019;4: e000612. Available at: doi:10.1136/esmoopen-2019-000612
38. **Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, et al.** An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* 2015;5(10):1049-57. Available at: doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0443
39. **Vitrakvi® (larotrectinib) capsules, for oral use.** FDA (Food & Drug Administration) accelerated approval, november 2018. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/211710s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211710s000lbl.pdf)
40. **Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, et al.** Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem.* 20164;59(7):3392-3408. Available at: doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00064
41. **Rozlytrek® (entrectinib) capsules, for oral use.** FDA (Food & Drug Administration) accelerated approval, august 2019. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf)
42. **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. Available at: doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0507

**Contribución de autoría:** HGM participó en la concepción del estudio, recolección de datos, en la revisión crítica del artículo y en la aprobación de la versión final. LML participó en el diseño del artículo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del artículo, análisis e interpretación de los resultados y en la aprobación de la versión final. SND participó en el diseño del artículo, recolección de datos, redacción y revisión crítica del artículo, análisis e interpretación de los resultados y en la aprobación de la versión final. GAVM Participó en el diseño del artículo, recolección de datos y redacción del artículo. PERV Participó en la recolección de datos, redacción, análisis y revisión crítica del artículo.

**Conflicto de interés:** Los autores no tienen conflictos de interés con la publicación de este trabajo.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Citar como:** Gómez-Moreno H, Mas-López L, Neciosup-Delgado S. Valencia-Mesías,GA, Rioja-Vera, PE. Terapia antineoplásica agnóstica. *Diagnóstico (Lima).* 2020;59(2):92-102.

**DOI:** 10.33734/diagnostico.v59i2.223

**Correspondencia:** Henry Gómez. **Correo electrónico:** hgomezmoreno@gmail.com