



Reordenamientos genes **NTRK1, 2, 3**

Datos obtenidos de tres ensayos clínicos (fase II STARTRK-2, fase I STARTRK-1 y fase I ALKA 372-001, datos se han presentado en la reunión anual de ASCO junio de 2019) otorgan al fármaco **entrectinib** (Roche) valores de respuesta objetiva, tiempo de respuesta, tolerabilidad y seguridad esperanzadores en pacientes con reordenamientos en los genes **NTRK1, 2 y 3** y diferentes tipos de tumores pediátricos y de adultos: colangiocarcinoma y **carcinomas de mama, colorrectal**, ginecológico, neuroendocrino, **de pulmón no microcítico**, de glándulas salivares, pancreático, de tiroides y sarcoma.

Las fusiones del gen **NTRK** no dependen del tipo de tumor, lo que significa que están presentes en diferentes tumores (mama, colangiocarcinoma y los cánceres colorrectal, ginecológico, neuroendocrino, de pulmón no microcítico, de glándulas salivares, pancreático, sarcoma y tiroides). Existe una necesidad médica no cubierta de tratamientos para pacientes con tumores positivos a la fusión con **NTRK**.

Entrectinib (Roche) es un potente inhibidor de tirosín quinasa TrkA (codificado por el gen **NTRK1**), TrkB (codificado por el gen **NTRK2**) y TrkC (codificado por el gen **NTRK3**). Reordenamientos en estos genes han sido identificados en diferentes tipos de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, y la actividad antitumoral de entrectinib ha sido comprobada en dichos tumores. Entrectinib ha recibido la designación de 'terapia innovadora' (Breakthrough Therapy); por la FDA así como medicamento prioritario (PRIME) por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y designación Sakigake por las autoridades sanitarias japonesas para el tratamiento de tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión **NTRK** positiva, en pacientes adultos y pediátricos que han progresado después de las terapias previas o no tienen terapias estándar adecuadas.

ESTUDIOS REALIZADOS EN CIDEGEN

ANÁLISIS DE REORDENAMIENTOS EN LOS GENES **NTRK1, NTRK2 NTRK3.**

Técnica: Hibridación *in situ* (FISH)

Material necesario: Bloque de biopsia o bien láminas histológicas con cortes de tejido de entre 3-4µm.

Tiempo de respuesta: 5-8 días hábiles (desde la recepción de la muestra a la emisión del informe). Salvo muestra escasa, deteriorada o con características que no permitan realizar el estudio.

EVALUACIÓN POLIGÉNICA (50 genes)

Técnica: Secuenciación Masiva (NGS). Incluye estudios de los genes **NTRK1, 2 y 3.**

Material necesario: Bloque de biopsia o bien virutas con cortes de tejido.

Tiempo de respuesta: 3-4 semanas (desde la recepción de la muestra a la emisión del informe). Salvo muestra escasa, deteriorada o con características que no permitan realizar el estudio.

Bibliografía:

1. Dilon A, De Braud FG, Siena S, et al. CT007: Entrectinib, an oral pan-Trk, ROS1, and ALK inhibitor in TKI-naïve patients with advanced solid tumors harboring gene rearrangements - updated phase I results. AACR 2016.
2. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. Cancer Discov 2015;5:25-34.
3. Thiele, C.J., Z. Li, and A.E. McKee, On Trk--the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. Clinical Cancer Research, 2009. 15(19): p. 5962-7.
4. FDA Approves Third Oncology Drug That Targets a Key Genetic Driver of Cancer, Rather Than a Specific Type of Tumor. August 16, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-third-oncology-drug-targets-key-genetic-driver-cancer-rather-specific-type-tumor>.