

## MANEJO CON ENTRECTINIB DE UNA PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS METASTÁSICO POSITIVO PARA EL REORDENAMIENTO DE *NTRK3*

Ugalde-Catarinella, Tatiana <sup>1</sup>; Claramunt-Alonso, Reyes <sup>2</sup>; Machado, Isidro <sup>3</sup>; Yaya-Tur, Ricardo <sup>1</sup>; Melián-Sosa, Marcos <sup>1</sup>.

1. Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
2. Laboratorio Biología Molecular, Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
3. Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

### Introducción

Las fusiones de los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* fueron de las primeras translocaciones descritas en el cáncer. Estos reordenamientos resultan en proteínas TRK quiméricas que condicionan la sobreexpresión o activación constitutiva de la quinasa, favoreciendo la transformación oncogénica. Los inhibidores de estas nuevas dianas terapéuticas han conseguido la aprobación agnóstica de tejido para el tratamiento de tumores sólidos positivos para la fusión TRK<sup>1</sup>.

### Caso Clínico

**Antecedentes personales:** Depresión, taquicardia supraventricular, histerectomía por miomatosis.

**Antecedentes familiares:** Cáncer de mama por rama materna.

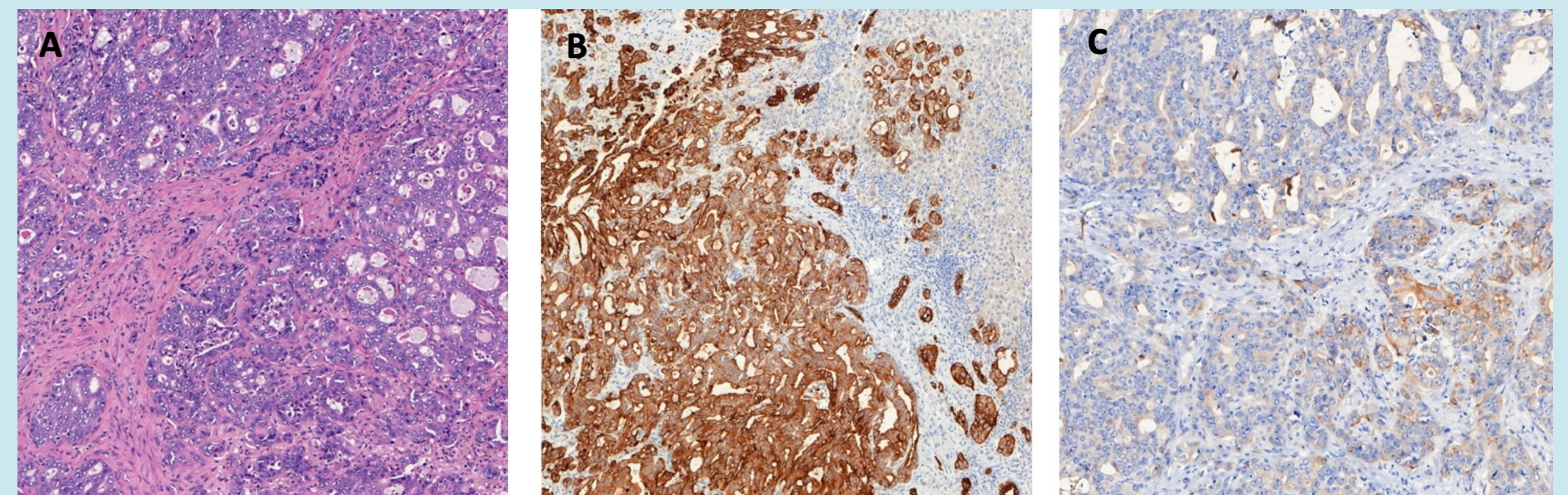
**Historia oncológica:** Carcinoma ductal in situ de mama izquierda grado 2 a los 50 años. En 2017 carcinoma ductal infiltrante luminal A con *BRCA1/BRCA2* no informativo.

**Motivo de consulta:** En septiembre 2020, dolor abdominal, anorexia y pérdida de 20 kg de peso en 5 meses.

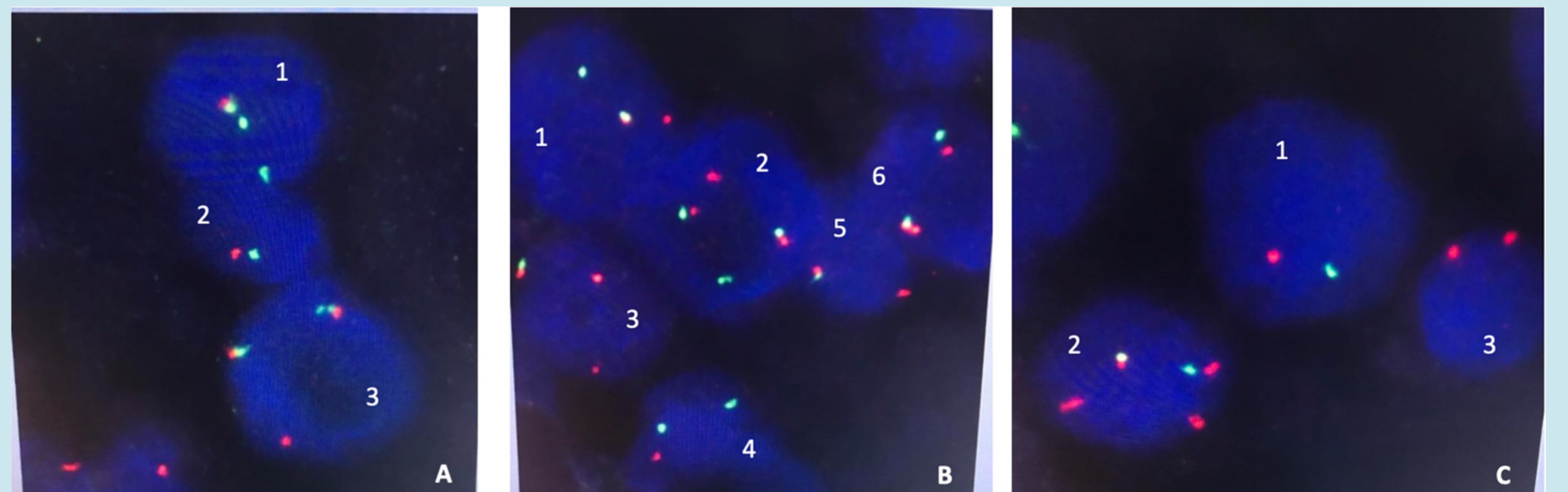
**Exploración inicial:** Regular estado general, ECOG 2.

**Pruebas complementarias:** Ca-19.9 1397 U/mL junto con elevación de GGT y LDH. TC inicial: Masa retroperitoneal dependiente del páncreas que englobaba e infiltraba estructuras vasculares con múltiples metástasis hepáticas. Biopsia hepática: Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de origen biliopancreático (figura 1). Estudio molecular: MSI estable, mutación en exón 8 de *GNAS* con *KRAS* negativo. Estudio por FISH: Reordenamiento de *NTRK3* en el 72% de las células, fusión *EML4::NTRK3* por NGS (figuras 2-3). Estudio de genes de baja penetrancia: Mutación probablemente patogénica en *PALB2*, resultado que se obtuvo en curso de segunda línea de tratamiento.

**Evolución:** Inició quimioterapia paliativa con Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> y Nab-Paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> el 01/03/21. En TC tras tres ciclos, respuesta hepática, pero bilirrubina de 6,6 g/dl e hipertransaminasemia. Ingresó para drenaje biliar externo, objetivándose obstrucción completa de la vía extrahepática distal. Se colocó catéter biliar interno en un segundo tiempo y finalmente una prótesis biliar. Se confirmó la progresión y se solicitó Entrectinib por uso compasivo. Inició segunda línea terapéutica con Entrectinib 600 mg/día el 24/05/21 que se disminuyó a 400 mg/día por neutropenia grado 3. Al mes, mejoría del estado general, resolución de la hiperbilirrubinemia y mejoría de enzimas de citólisis y colestasis. Como mejor respuesta alcanzada por TC, estabilización de la enfermedad. Seis meses después, ingresó por disnea y deterioro del estado general. Un TC constató la progresión hepática con ascitis y carcinomatosis. Se planteó rebiopsiar para determinar mecanismos de resistencia, pero se desestimó nueva biopsia hepática por deseo expreso de la paciente. El 30 de diciembre ante PCR SARS-CoV-2 positiva se decidió manejo ambulatorio de COVID-19 leve. El 17/01/22 ante empeoramiento y mal control sintomático se acordó sedación paliativa, falleciendo la paciente en domicilio.



**Figura 1.** Estudio por anatomía patológica de biopsia hepática. (A) Tinción de hematoxilina y eosina. (B) Inmunohistoquímica para CK7. (C) Inmunohistoquímica para CK20.



**Figura 2.** Estudio molecular por FISH con microscopio de fluorescencia y aumento de 63X. (A) La célula número 3 presenta dos fusiones. (B) En las células 1, 2, 4 se observa un patrón de *split* combinado con una o dos fusiones. Las células 3 y 5 presentan una fusión y una o dos señales rojas. La célula 6 representaría un patrón de señales normal. (C) La célula 1 presenta un patrón de señales anómalo con una señal roja y una señal verde, y la célula 2 presenta 2 fusiones más un *split*.

Actionability	Fused Genes 5'-3'	Type	Junction Annotation	In-Frame	5' Transcript Gene Junction	3' Transcript Gene Junction	RC % SR	UMC % SLM	Supporting Databases	Unique ID
High	<i>EML4</i> <i>NTRK3</i>	Gene-fusion	Exon-Exon	Yes	NM_001145076 2:42522656	NM_001007156 15:88576276	211	38	ChimerPub ChimerKB ChimerSeq	EML4(2-42522656)-NTRK3(15-88576276)

**Figura 3.** Descripción de fusión *EML4::NTRK3* en software de análisis.

### Discusión

Los adenocarcinomas de páncreas tienen una frecuencia estimada de fusiones en genes *NTRK* de 0.34%, encontrándose dentro del grupo de tumores con frecuencias de fusión bajas<sup>2</sup>. Su detección implica estudios por NGS, IHQ, FISH o RT-PCR<sup>3</sup>. Confirmada la fusión, los inhibidores *NTRK* han demostrado en estudios fase I-II, ensayos ALKA-372-001, STARTRK-1 y STARTRK-2, una actividad marcada y duradera con un perfil de seguridad manejable para el tratamiento de estos tumores. Dos inhibidores han sido autorizados: Larotrectinib (selectivo TRKA/B/C) y Entrectinib (multiquinasa TRKA/B/C, ROS1 y ALK), desafortunadamente ninguno disponible en España<sup>4-6</sup>. Actualmente, interesa el estudio de mutaciones de resistencia *NTRK*-TK en la búsqueda de nuevas estrategias para el potencial tratamiento de este subgrupo de pacientes<sup>7</sup>.

### Bibliografía

1. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016 Mar 18;1(2):e000023. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000023. PMID: 27843590; PMCID: PMC5070277.
2. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, Jungbluth AA, Zehir A, Benayed R, Drilon A, Hyman DM, Ladanyi M, Sirci AN, Hechtman JF. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*. 2020 Jan;33(1):38-46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31375766; PMCID: PMC7437403.
3. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. 2019 Jul;72(7):460-467. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205679. Epub 2019 May 9. PMID: 31072837; PMCID: PMC6589488.
4. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathanson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raetz LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448. PMID: 29466156; PMCID: PMC5857389.
5. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. 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. doi: 10.1016/S1473-0166(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):e341. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):e372. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2021 Oct;22(10):e428. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.
6. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, Liu SV, Ahn MJ, Chiu CH, Lin JJ, Goto K, Lee J, Bazhenova L, John T, Fakih M, Chawla SP, Dziadziuszko R, Seto T, Heinzmann S, Pitcher B, Chen D, Wilson TR, Rolfo C. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2022 Apr 1;28(7):1302-1312. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3597. Erratum in: *Clin Cancer Res*. 2022 May 13;28(10):2196. PMID: 35144967.
7. Fuse MJ, Okada K, Oh-Hara T, Ogura H, Fujita N, Katayama R. Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers. *Mol Cancer Ther* 1 October 2017; 16 (10): 2130-2143. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0909.