

I Reunión Gallega

de consenso sobre

la fusión pantumor NTRK

27.10.2020

16.00h.

Plataforma virtual:
Microsoft Teams

ORGANIZA



FUNDACIÓN SOG



SOG
SOCIEDAD ONCOLÓGICA DE GALICIA

PATROCINA



SERVICIO
GALEGO
de SAÚDE

Complexo Hospitalario Universitario
de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela



Fundación Pública Galega
de Medicina Xenómica



Medicina de precisión: fusiones N-TRAK

Ana Vega Gliemmo

Fundación Pública Galega Medicina Xenómica

Avance en tratamiento pacientes oncológicos

Terapias dirigidas / Medicina de Precisión

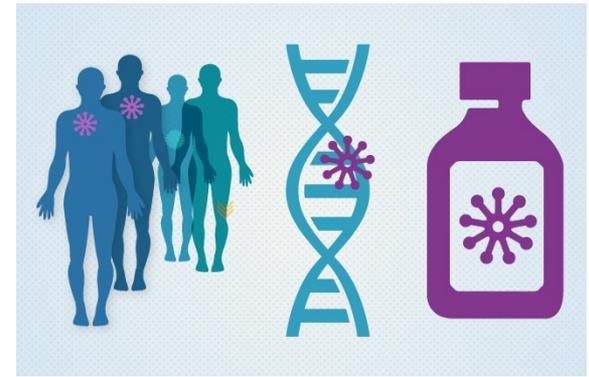
.- Terapias basadas en características moleculares del tumor

Trastuzumab (Herceptin) en cáncer de mama HERB2 positivo

Imatinib (Gleevec) leucemia mieloide crónica (translocación Bcr-abl)

Nuevos tratamientos bloquean selectivamente aquellas mutaciones “driver” responsables de la progresión tumoral.

Los “drivers” pueden no asociarse con la clasificación anatómo-patológica del tumor

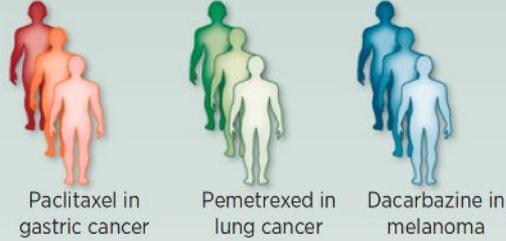


Evolución de los ensayos clínicos medicamentos oncológicos

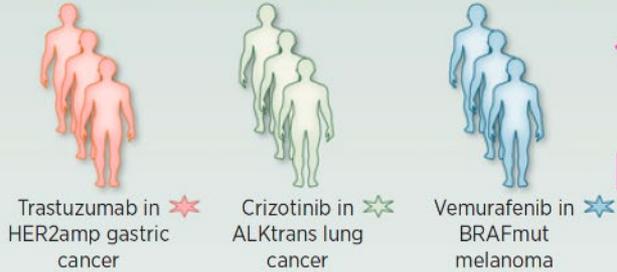
Validated predictive biomarkers

- ★ HER2amp (human epidermal growth factor receptor 2 amplified)
- ✳ ALKtrans (anaplastic lymphoma kinase translocated)
- ✳ BRAFmut (BRAF mutant)
- ★ MSI-H/dMMR (microsatellite instability high/deficient mismatch repair)

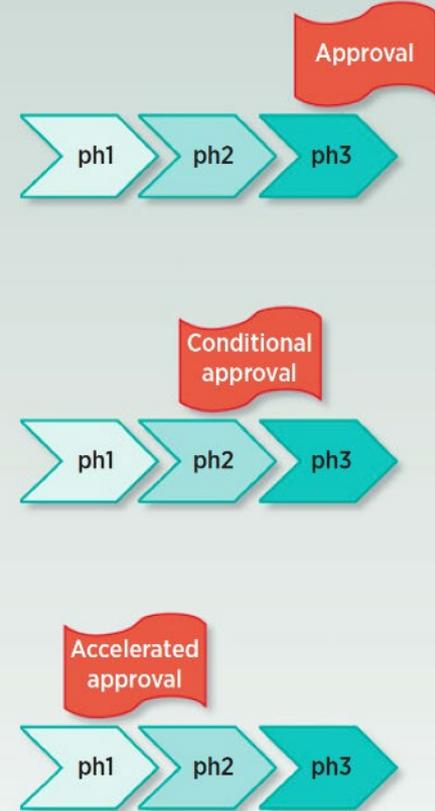
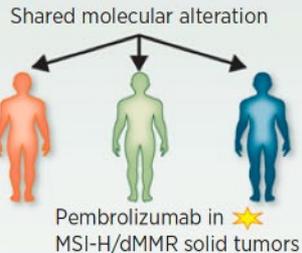
1) Traditional drug approval based on tumor type



2) Genomically driven drug approval based on a biomarker-defined population within a tumor type

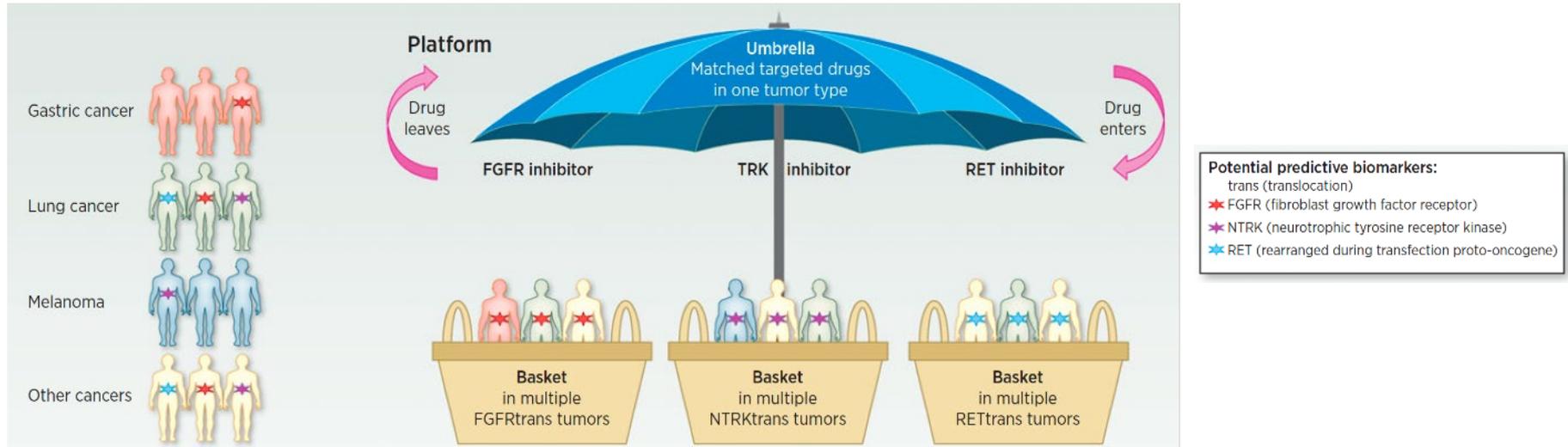


3) Agnostic-histology approval based on a molecular biomarker that defines a disease, not an organ



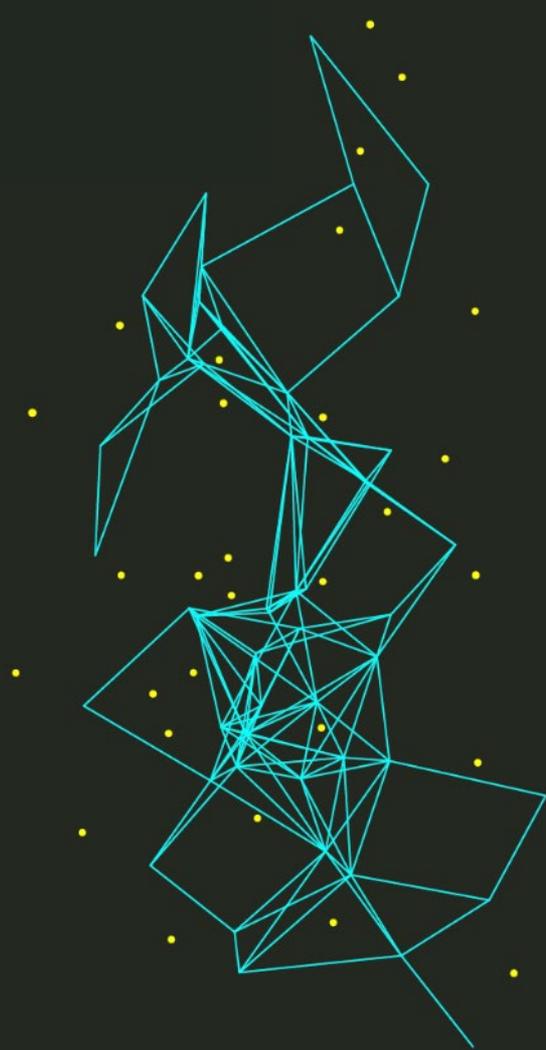
TUMOUR-AGNOSTIC TREATMENT

- Basada genómica del tumor, sin tener en cuenta el origen histológico:
 - Los tumores tienen ≥ 1 alteración molecular.
 - La alteración molecular indicaría la respuesta a la terapia.
 - Estas alteraciones están presentes en gran variedad de tumores.
 - Los tratamientos agnósticos se desarrollan con los “**basket trials**”, pequeñas cohortes de pacientes con distintos tipos de tumores y alteración genómica común (diferencia de terapias tradicionales)



FUSIONES NTRAK

- Aberraciones genómicas en cáncer
- Fusión génica
- Receptores TRK
- Fusión NTRK en cáncer
- Inhibidores fusión NTRK
- Resistencia inhibidores fusión NTRK



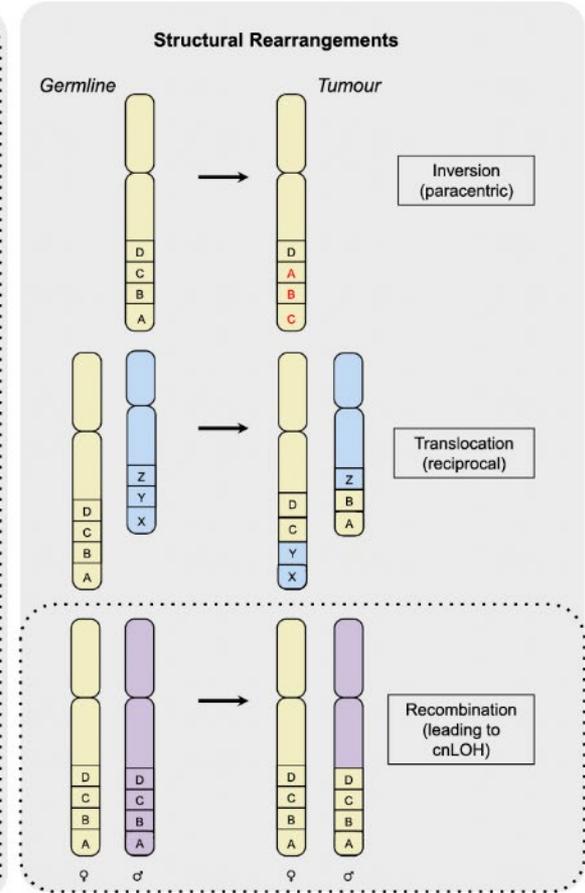
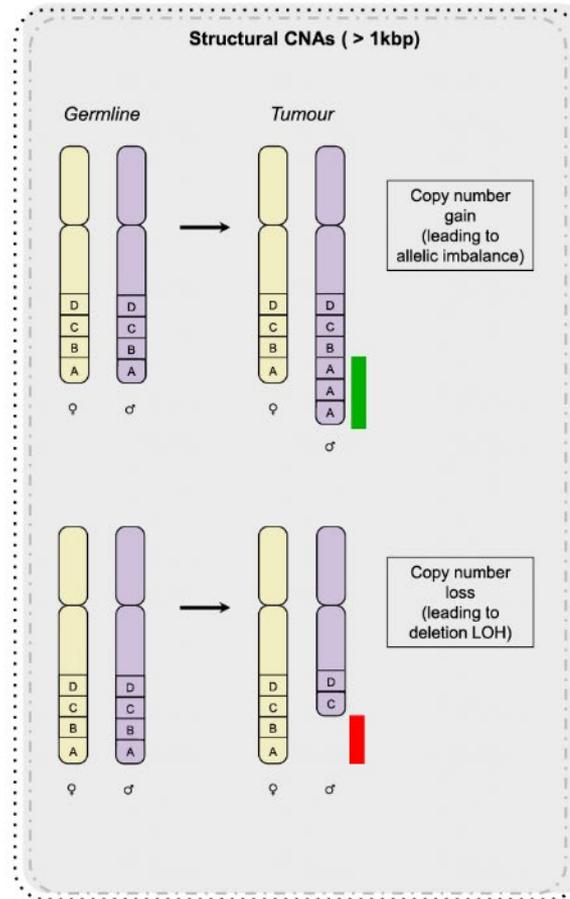
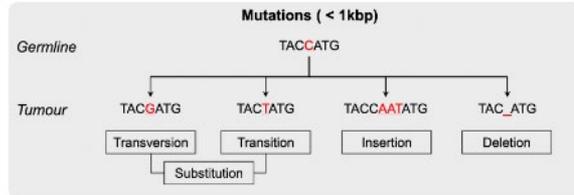
Aberraciones genómicas cáncer

- activar **oncogenes** o interrumpir **genes supresores de tumores**

- Las alteraciones pueden ser:

Mutaciones <1kbp

Alteraciones cromosómicas



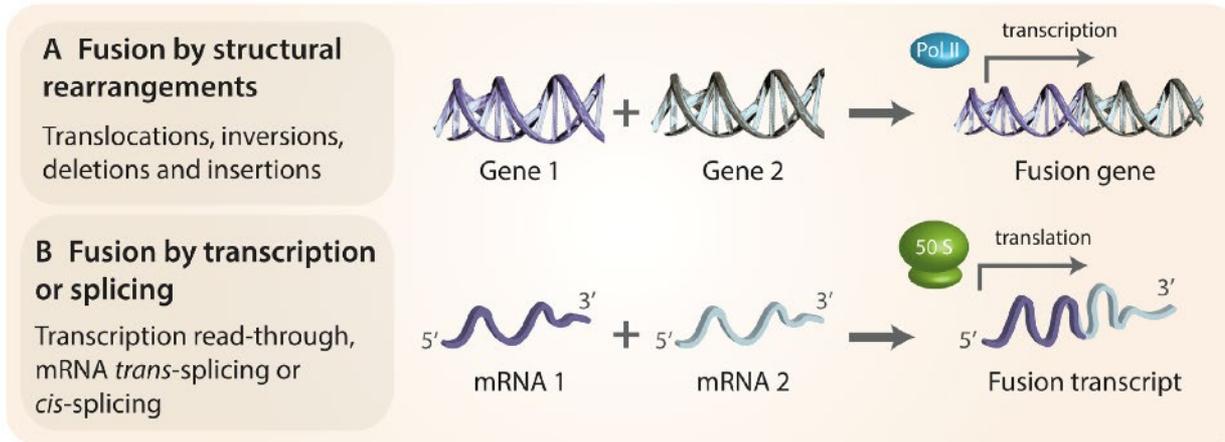
Fusión génica

- alteraciones genómicas frecuentes en tumores
- gen híbrido formado a partir de 2 genes
- Mecanismos de fusión génica

Reordenamiento cromosómico (translocaciones, inversiones, inserciones o deleciones)

Transcription read-through

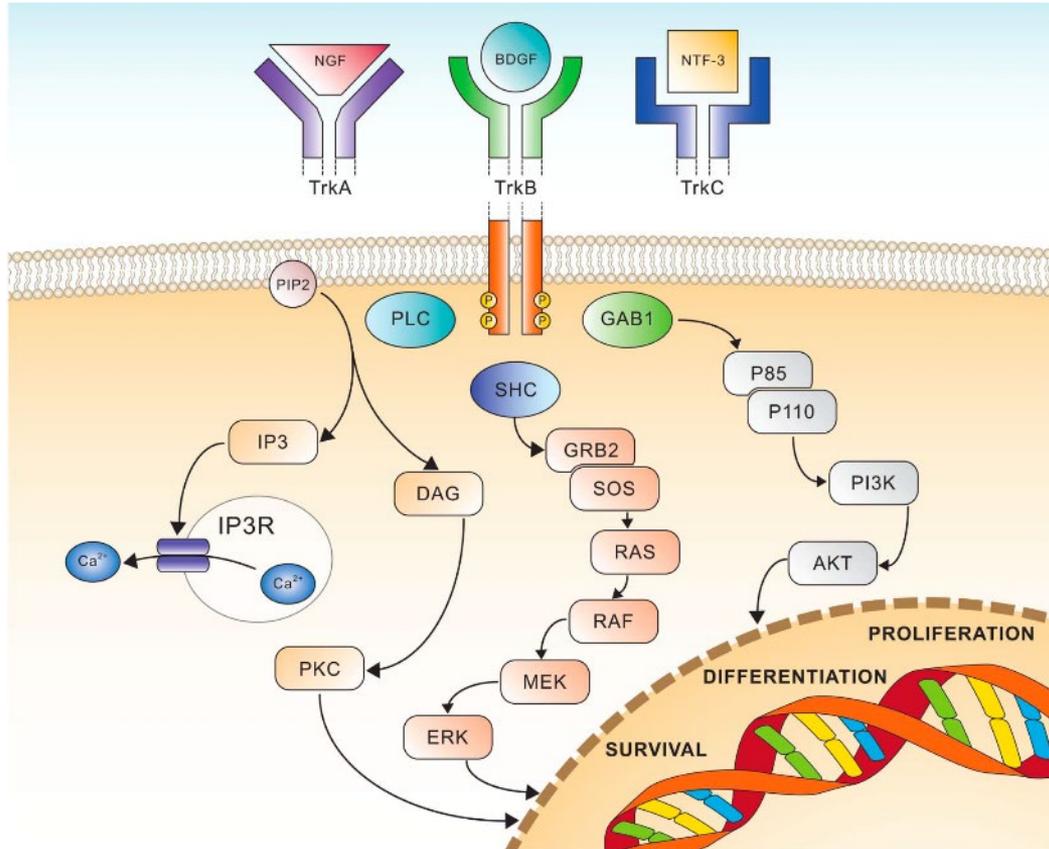
splicing ARNm



Latisheva and Babu Nucleic Acid Research 2016

Algunas fusiones en tumores implican a los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*

RECEPTORES Kinasa tropomiosina (TRK)



TrkA (NTRK1): termorregulación, dolor
 TrkB (NTRK2): memoria, apetito, peso corporal, movimiento
 TrkC (NTRK3): propiocepción

Tejido neuronal (monocito, pulmón, hueso, céls pancreática)

Ligandos:

NGF para TRKA

BDGF o **NT-4** para TRKB

NT-3 para TRKC

La unión receptor-ligando activación de las vías de transducción de señales involucradas en la proliferación, diferenciación y supervivencia:

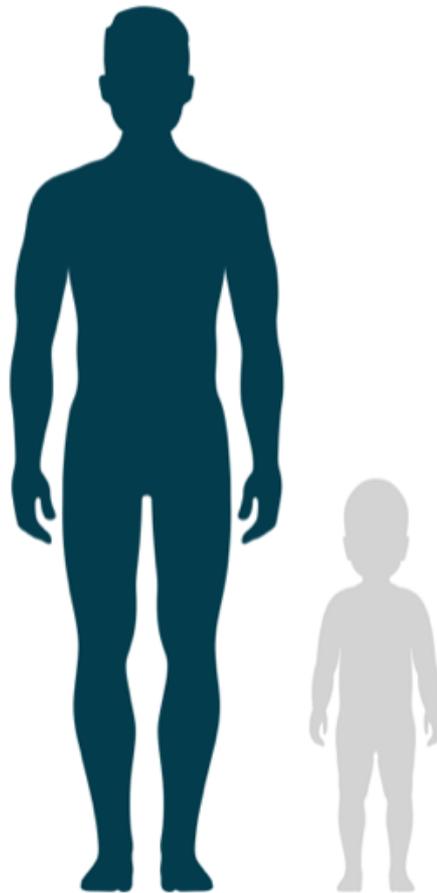
- Supervivencia y diferenciación de las neuronas
- Formación de sinapsis y plasticidad neuronal
- Tráfico de membrana
- Formación de axones y dendritas

Proteína de fusión NTRK: activación constitucional de las rutas de señalización **MAPK**, **PI3K** y **PKC**



Fusión NTRK en cáncer

- 1982 Fusión NTRK1 cáncer colon
- NTRK1, NTRK2, NTRK3 asociadas a tumores sólidos y hematológicos
- Tumores adultos y pediátricos
- .- Cánceres raros (NTRK característico dx tumor)
.- Cánceres comunes (muy baja frecuencia)



Adult

<5%

Colon cancer
Melanoma
Various sarcomas
Cholangiocarcinoma
Glioma
Pancreatic cancer
Appendiceal cancer
Lung adenocarcinoma

5-75%

Thyroid cancer
GIST

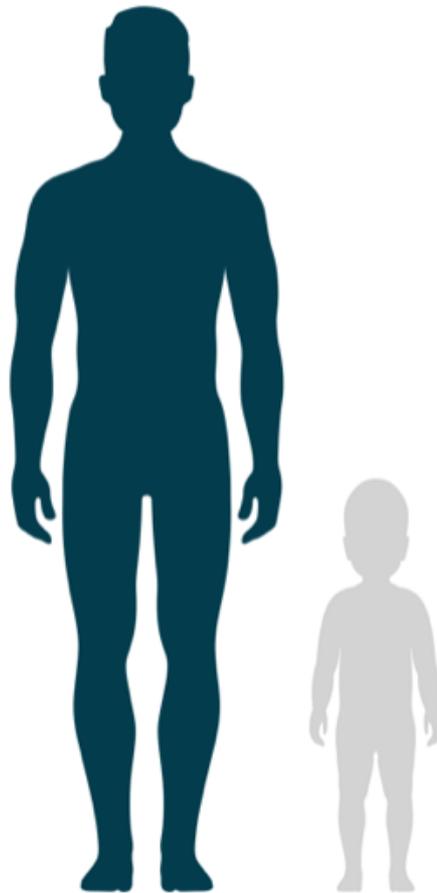
>75%

Secretory carcinoma of the salivary gland
Secretory breast carcinoma



Fusión NTRK en cáncer

- 1982 Fusión NTRK1 cáncer colon
- NTRK1, NTRK2, NTRK3 asociadas a tumores sólidos y hematológicos
- Tumores adultos y pediátricos
- .- Cánceres raros (NTRK característico dx tumor)
. - Cánceres comunes (muy baja frecuencia)



Adult

<5%

Colon cancer
Melanoma
Various sarcomas
Cholangiocarcinoma
Glioma
Pancreatic cancer
Appendiceal cancer
Lung adenocarcinoma

5-75%

Thyroid cancer
GIST

>75%

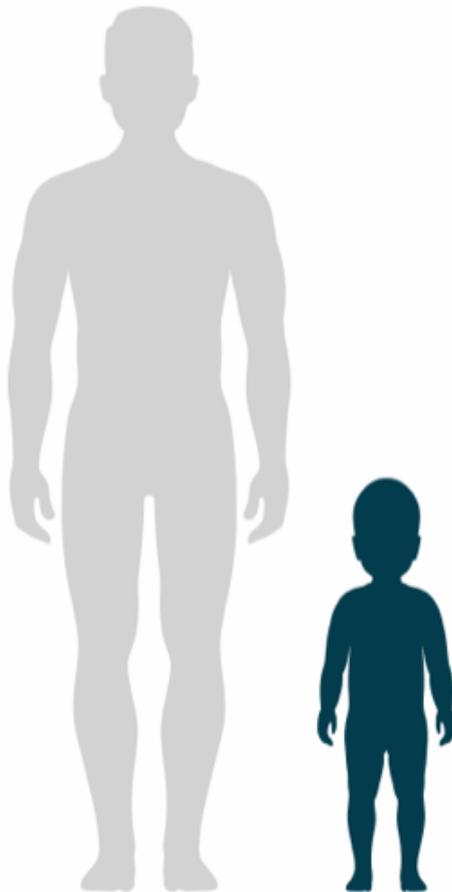
Secretory carcinoma of the salivary gland
Secretory breast carcinoma



Fusión NTRK en cáncer

- 1982 Fusión NTRK1 cáncer colon
- NTRK1, NTRK2, NTRK3 asociadas a tumores sólidos y hematológicos
- Tumores adultos y pediátricos
- .- Cánceres raros (NTRK característico dx tumor)
.- Cánceres comunes (muy baja frecuencia)

Pediatric



<5%

Various sarcomas
Glioma

5-75%

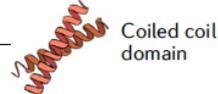
Spitzoid melanoma
Thyroid cancer
Congenital mesoblastic nephroma

>75%

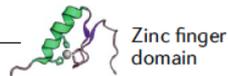
Infantile fibrosarcoma
Secretory breast carcinoma

Fusión NTRK en cáncer: gen de fusión

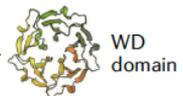
Known dimerization domain



Coiled coil domain



Zinc finger domain



WD domain

MPRIIP	TPM3	TPR
TFG	ARHGEF2	LMNA
SQSTM1	TRIM63	PPL
TRIM24	PAN3	SQSTM1
TPM4	TFG	MYO5A

IRF2BP2
TRAF2

RFWD2
STRN
EML4

Alternate dimerization mechanism

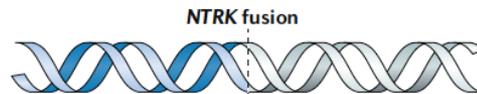


CD74	QKI	ETV6
NFASC	ETV6	BTBD1
BCAN	NACC2	
TP53	BCR	
CTRC	TLE4	

Unknown mechanism



RABGAP1L	CHTOP	AFAP1	IGFBP7
GRIPA1	LRRRC71	SSBP2	MRPL24
PLEKHA6	PDE4DIP	MIR548F1	SCYL3
DAB2IP	VCL	AGBL4	AFAP1
LYN	RBPM5	UBE2R2	HNRNPA2B1



5' upstream gene partner

3': NTRK1 NTRK2 or NTRK3



Tyrosine kinase domain

COOH

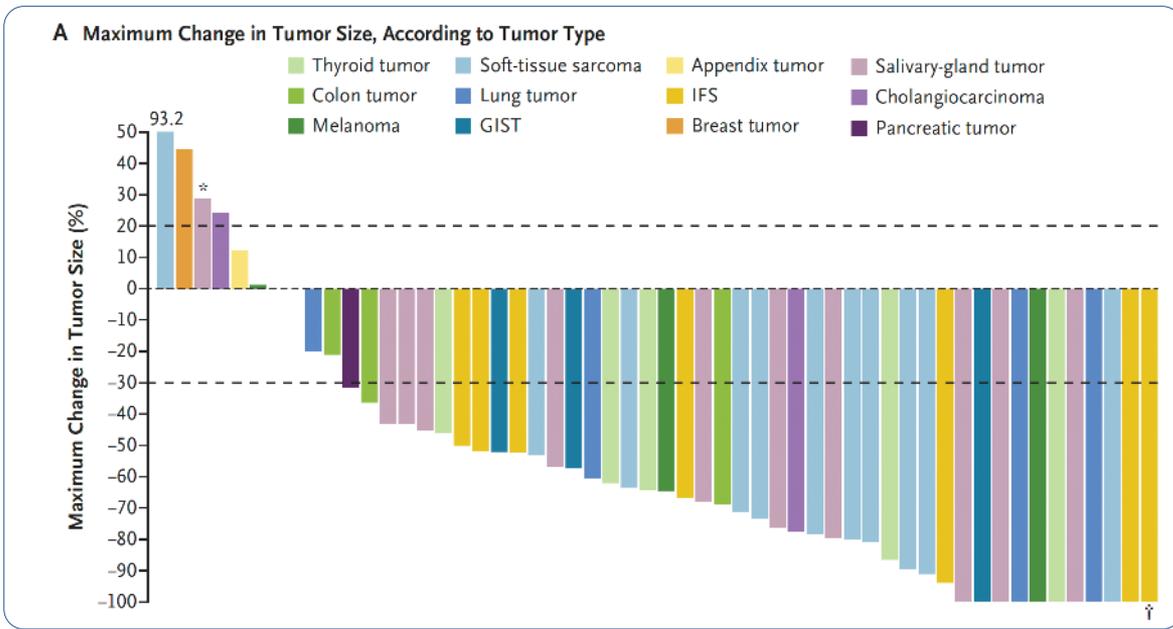


Transmembrane domain

COOH



Larotrectinib para pacientes con cáncer adultos y pediátricos con fusiones NTRAK (A, B, C)



ORR (95% CI) 79% (72-85)

Best overall response

Complete response 24 (16%)

Partial response 97 (63%)

Median response: 35.2 months

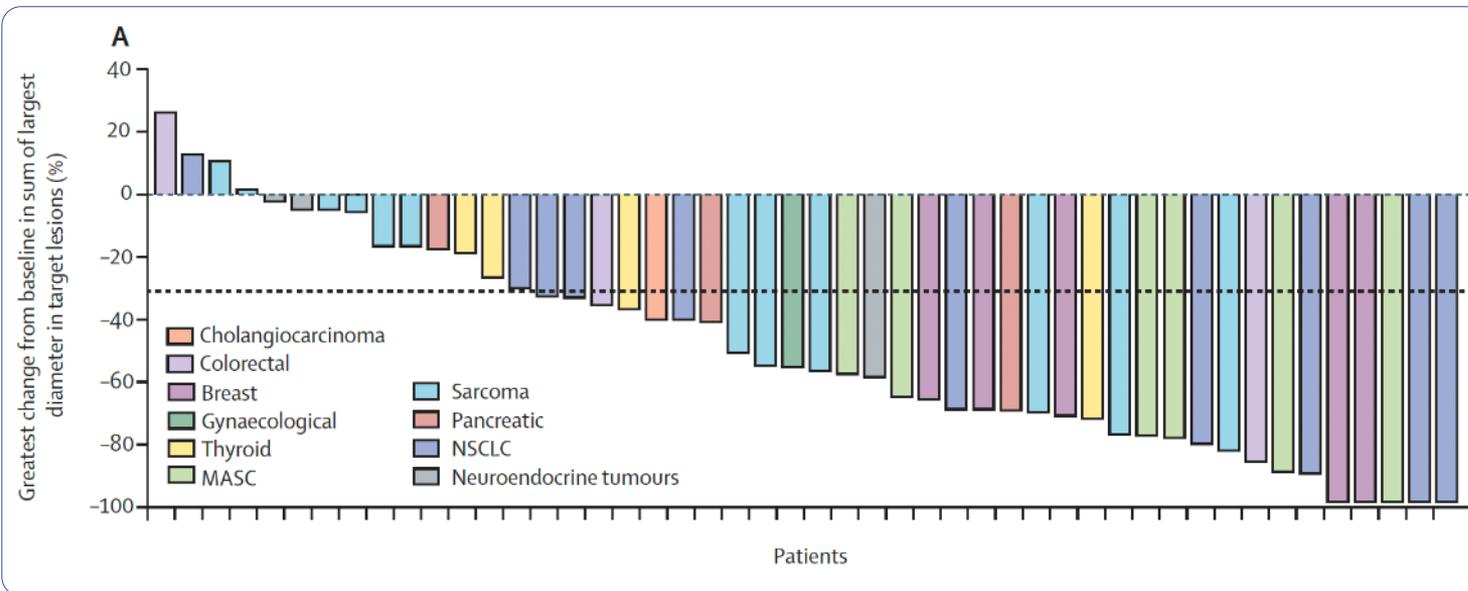
FDA Nov 2018
EMA Julio 2019



Inhibidores de TRK

Entrectinib

NTRAK A, B, C, pancancer
ROS1 NSCLC



Efficacy outcomes	NTRK+ patients (n=54)	NTRK+ NSCLC patients (n=10)
ORR*, % (95% CI)	57.4 (43.2–70.8)	70.0 (34.75–93.33)
CR* n (%)	4 (7.4)	1 (10.0)
Median DoR*, months (95% CI)	10.4 (7.1–NR)	NE (10.4–NE)
Median PFS*, months (95% CI)	11.2 (8.0–14.9)	14.9 (4.7–NE)
Median OS, months (95% CI)	20.9 (14.9–NR)	NE (5.9–NE)

Doebele et al, AACR 2019

Doebele et al, Lancet Oncology 2020

FDA Agosto 2019
EMA Junio 2020

TAKE HOME MESSAGES

- Biomarcadores dirigen el tratamiento de pacientes oncológicos
- Fusiones NTRK identifican tumores de distinto origen que pueden tratarse con nuevos tratamientos de alta eficacia
- En desarrollo inhibidores de 2º generación para enfrentarse a las resistencia generadas con tratamientos 1º generación
- Necesidad de establecimiento de protocolos:

caracterización de fusiones
identificación de resistencia

