

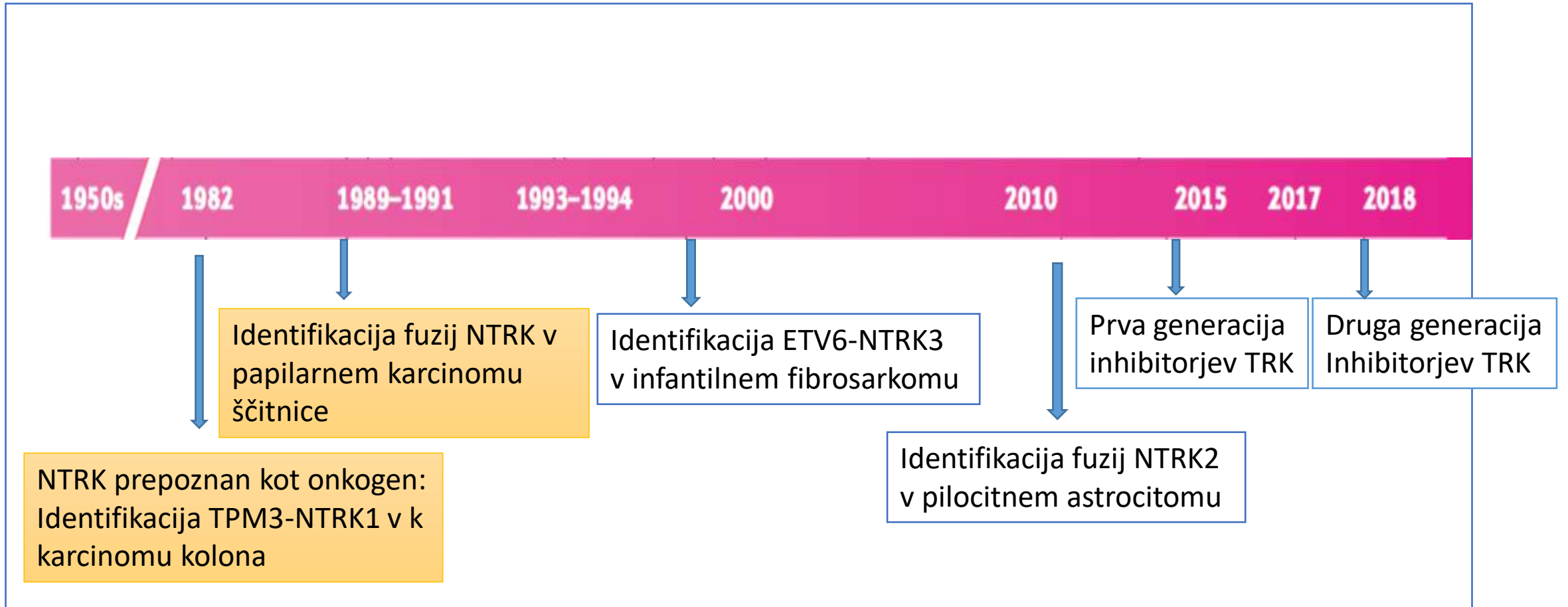
KARCINOMI S FUZIJAMI NTRK

Dr. Barbara Gazič, dr.med.

Oddelek za patologijo

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Odkritje fuzij NTRK pri raku



Incidenca fuzij NTRK pri raku

1. Tumorji, ki imajo zelo pogosto fuzijo NTRK >90%

2. Tumorji, ki imajo manj pogosto fuzijo NTRK 5%-25%

3. Tumorji, ki imajo redko fuzijo NTRK <5%

Karcinomi z zelo pogosto fuzijo NTRK

Sekretorni karcinom dojke

Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma.

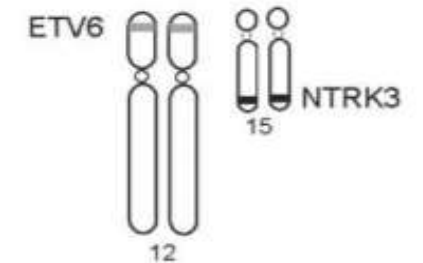
Tognon C. et al. CANCER CELL: NOVEMBER 2002

'Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland' (MASC)

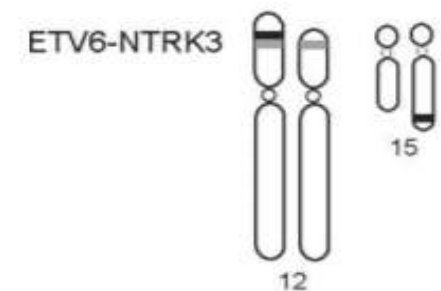
Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity.

Skalova A. et al. Am J Surg Pathol: MAY 2010

t(12;15)(p13;q25)

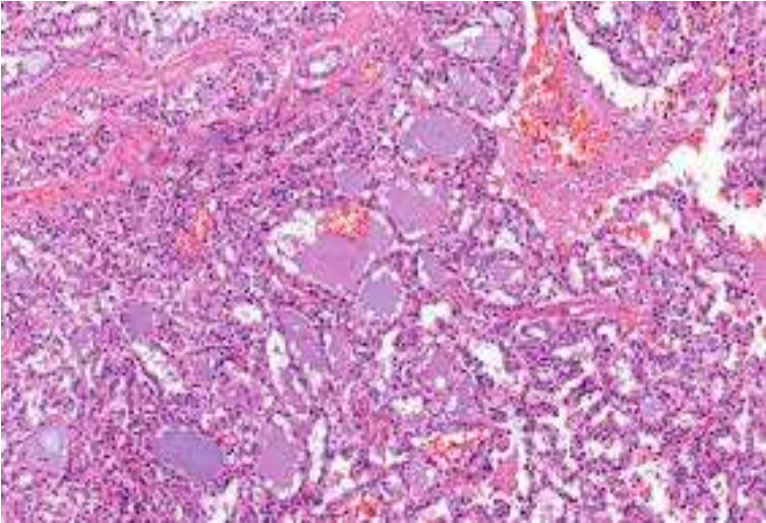


normal



translocation

Karcinomi z zelo pogosto fuzijo NTRK



MASC

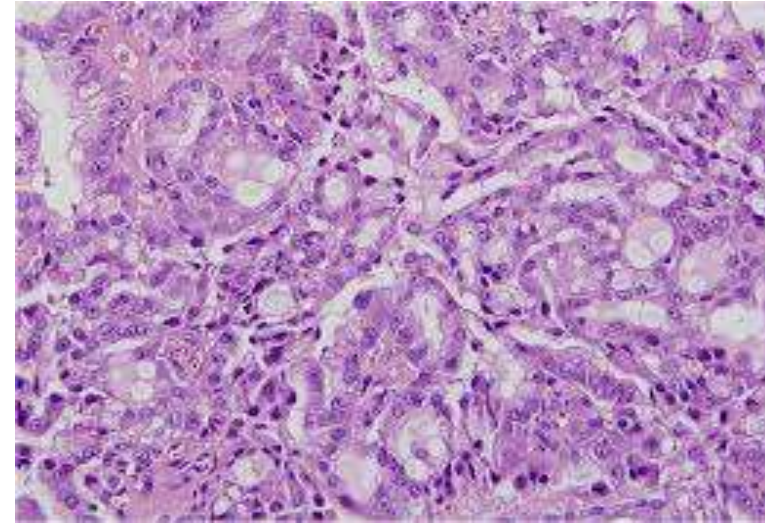
Žleze slinavke, obušesna>>male

Odrasli

Dobra prognoza

S 100, Mammaglobin, GATA3

ETV6-NTRK3



Sekretorni karcinom

Dojka

Otroci in odrasli

Lokalno agresiven

S 100, Mammaglobin, GATA3

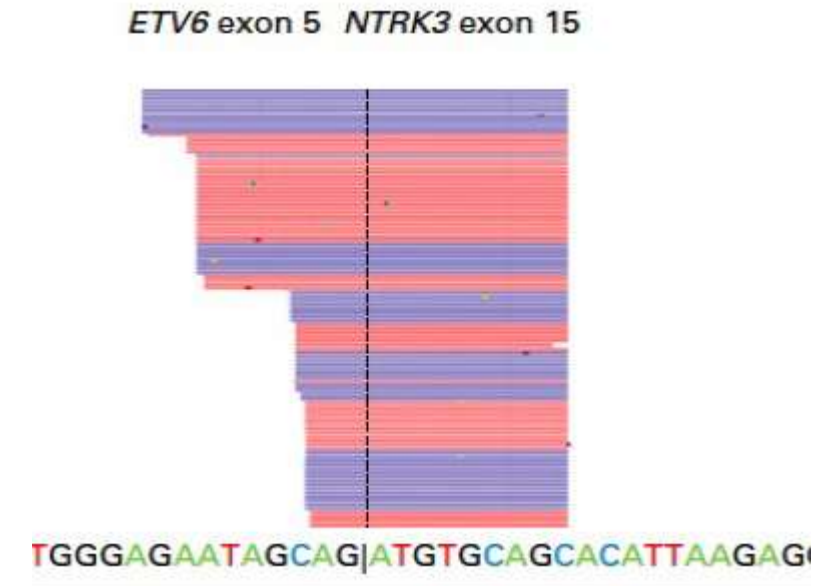
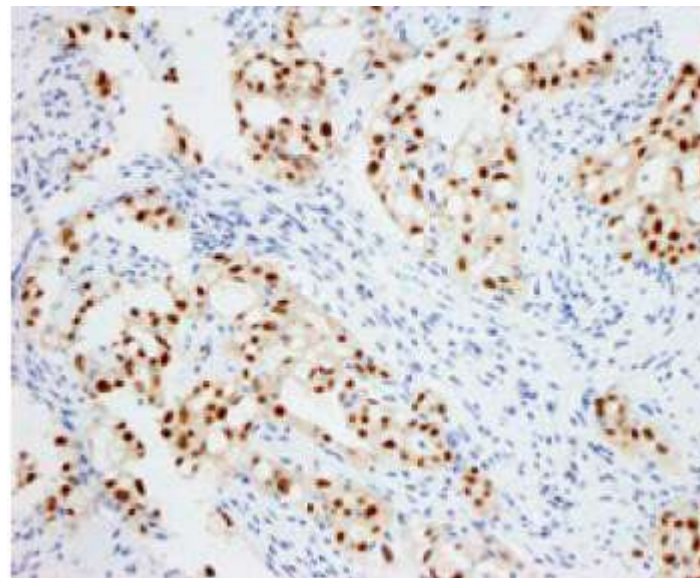
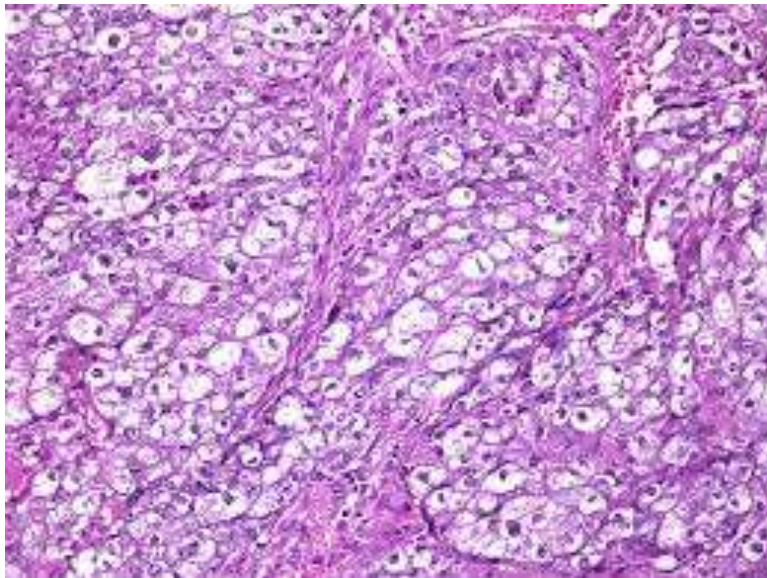
ETV6-NTRK3

Sekretorni karcinom dojke, prikaz primera

8 letna deklica

lokalni recidivi 6 let

metastaze v mehkih tkivih prsnega koša, pljučih



Zdravljenje
s pan-TRK
inhibitorjem

pred zdravljenjem



6. dan zdravljenja



20. dan zdravljenja



54. dan zdravljenja

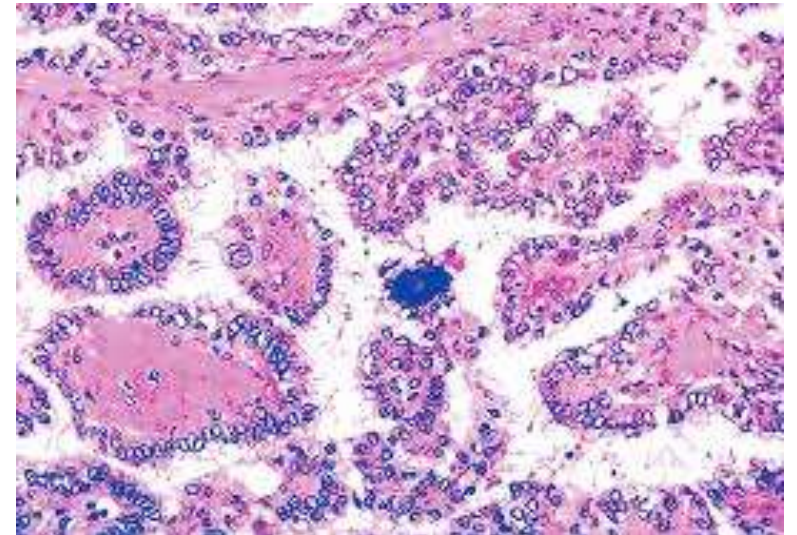
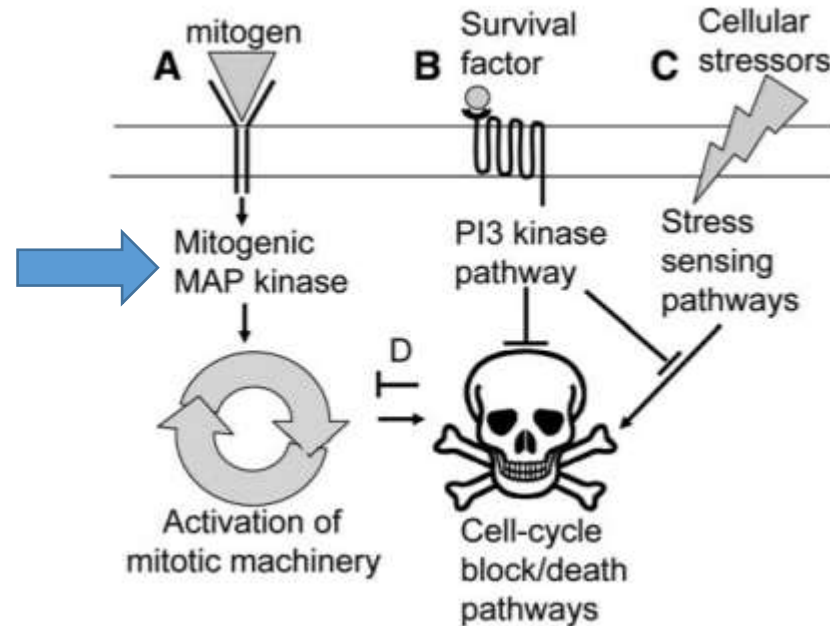
Karcinomi z manj pogosto fuzijo NTRK

Papilarni karcinom ščitnice

Mutacije BRAF
V600E (45%-70%)

Fuzije RET (20%-40%)

Fuzije NTRK (5-10%)



Papilarni karcinom ščitnice

Incidenca mutacij NTRK

	OTROCI	ODRASLI
Izpostavljeni sevanju	19%	14.5%
Neizpostavljeni sevanju	26%	2-3%
BRAF 'wild type'		10-20%

Fuzijski partnerji

	<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>
Odrasli in otroci	<i>TPR</i> <i>IRF2BP2</i> <i>TPM3</i>		<i>ETV6</i>

Papilarni karcinom ščitnice

Fuzije NTRK pogostejše v papilarnih karcinomih otrok

Fuzije NTRK pogostejše v papilarnih karcinomih odraslih, izpostavljenih sevanju

Fuzija NTRK pomeni slabšo prognozo v primerjavi s tumorji brez fuzij

Bongarzone et al. High frequency of activation of tyrosine kinase oncogenes in human papillary thyroid carcinoma. *Oncogene* 1989.

Sciavolino P.J. *Targeted Therapies in Oncology* 2016.

Karcinomi z redkimi fuzijami NTRK

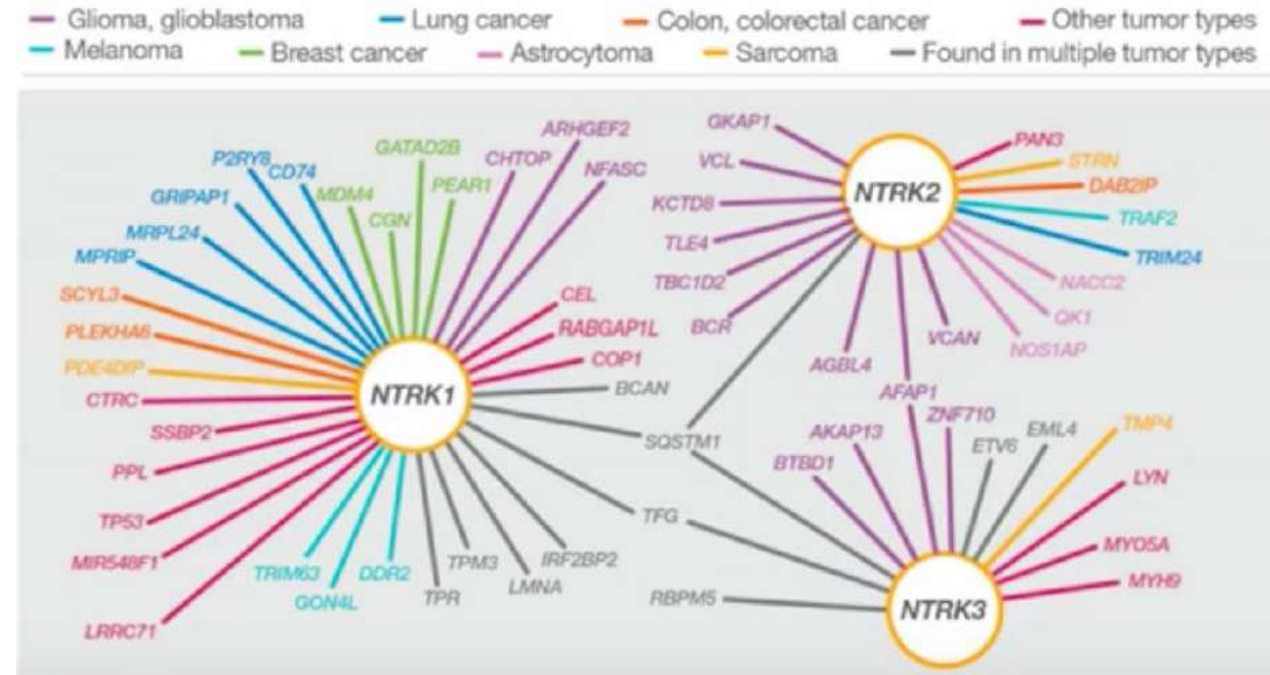
Fuzijski partnerji so zelo različni

61 fuzijskih partnerjev *NTRK1,2* in 3

NTRK1 največ različnih fuzijskih partnerjev

Kummar S. et al. Targeted Oncology 2018

Marchio C. et al. Ann. Oncol 2019

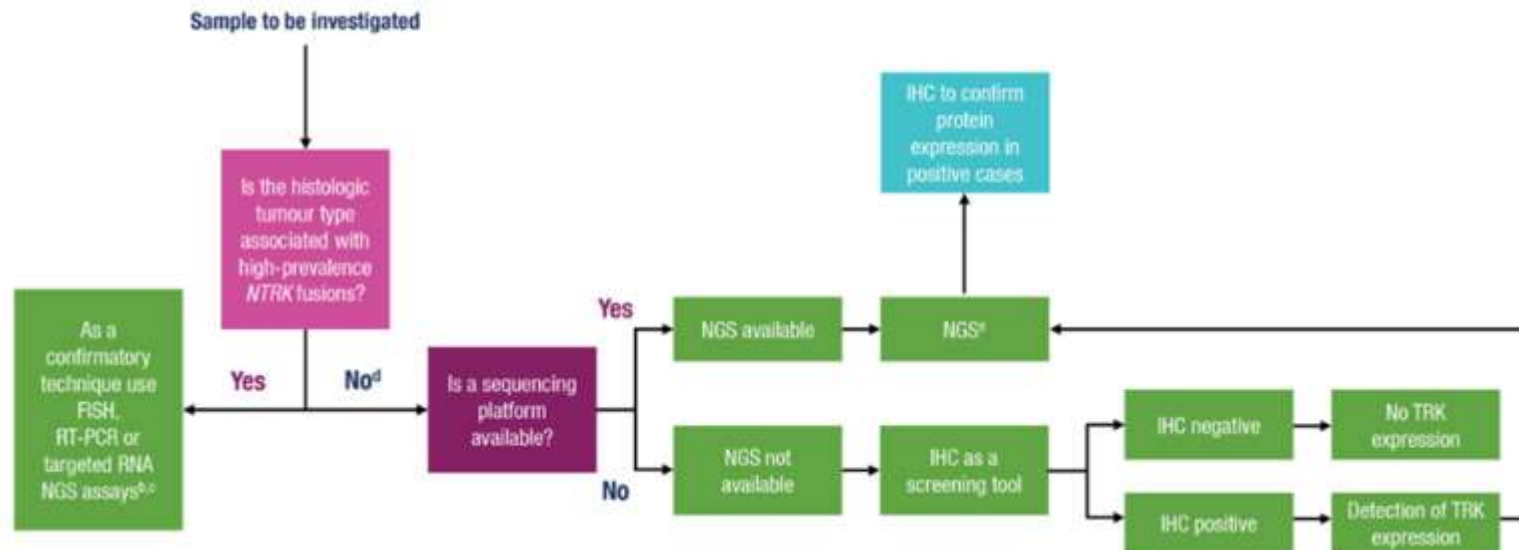


Karcinomi z redkimi fuzijami NTRK

	delež karcinomov	fuzija	fuzija	fuzija
Karcinom		<i>NTRK1</i>	<i>NTRK2</i>	<i>NTRK3</i>
pljuča	0.2%-3.3%	CD74, GRPAP1 IRF2BP2, MPRIP P2RY8, SQSTM1, TPM3	TRIM24	/
kolorektalni	0.7%-1.5%	LMNA, TPM3, SCYL3	/	ETV6
dojka	0.13%	CGN, GATAD2B, LMNA, MDM4, PEAR1, TPM3	/	ETV6
pankreas	0.5%	CTRC	/	/
žolčni vodi	0.2%	LMNA, RABGAP1L	/	/
glava, vrat	0.02%		PAN3	LYN

Karcinomi z redkimi fuzijami NTRK

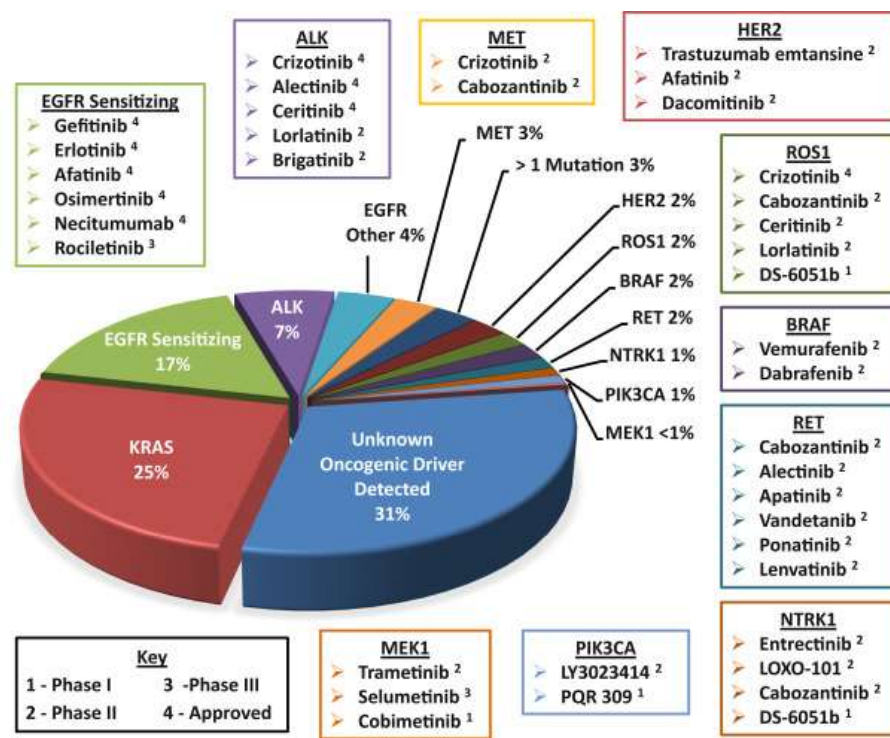
ESMO algoritem testiranja na fuzije NTRK



Fuzije NTRK so v pogostih tumorjih (karcinomih) zelo redke
Določanje fuzij NTRK na vseh karcinomih rutinsko ni smiselno
IHK 'presejanje' je zanesljiv surogat prisotnosti fuzij NTRK

Karcinom pljuč (NSCLC)

Algoritem testiranja prediktivnih označevalcev



Tsao AS et al. JTO 2016

The 'Musts'

- EGFR mutacije (15%)
- ALK fuzije (3%)
- ROS1 fuzije (1-3%)
- BRAF V600E mutacije (1%)

The 'Shoulds'

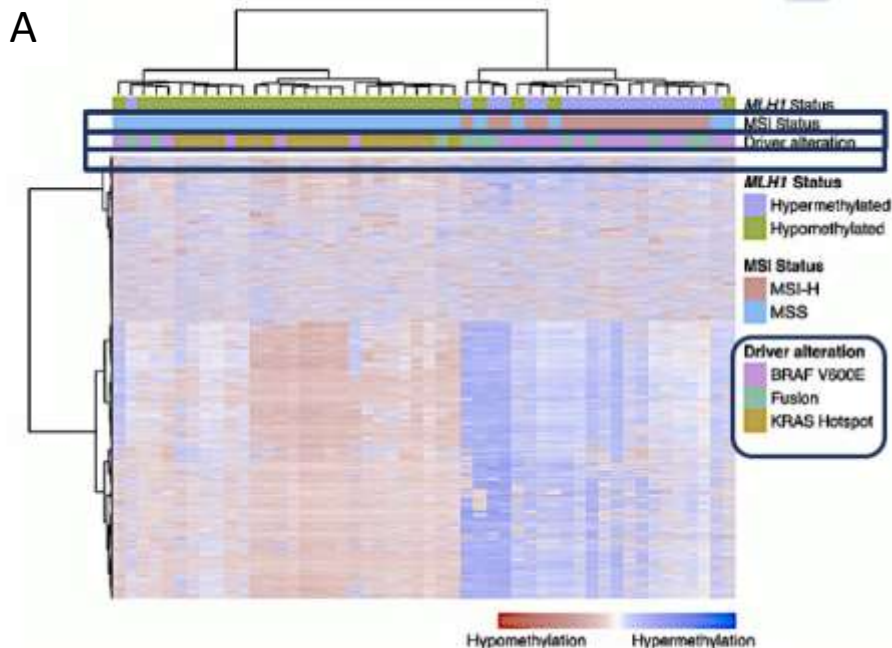
- HER2 mutacije (1%)
- MET
- ex.14 skipping (1%)
- amplifikacija (1%)
- RET fuzije (1%)
- NTRK fuzije (<1%)**

←

Lindeman NI et al. Arch Pathol Lab MED 2018

NCCN Guidelines Version3. 2019

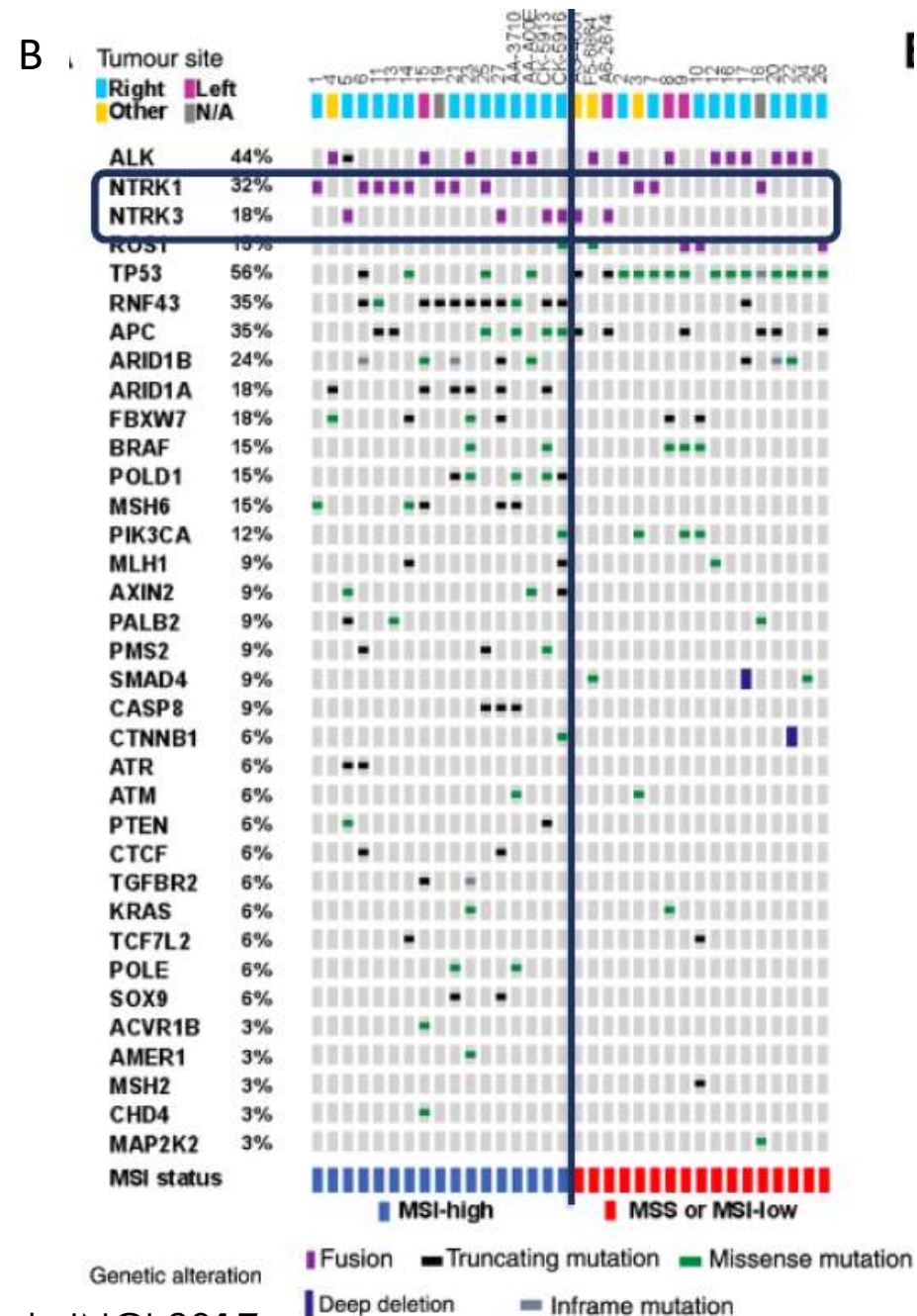
Kolorektalni karcinom



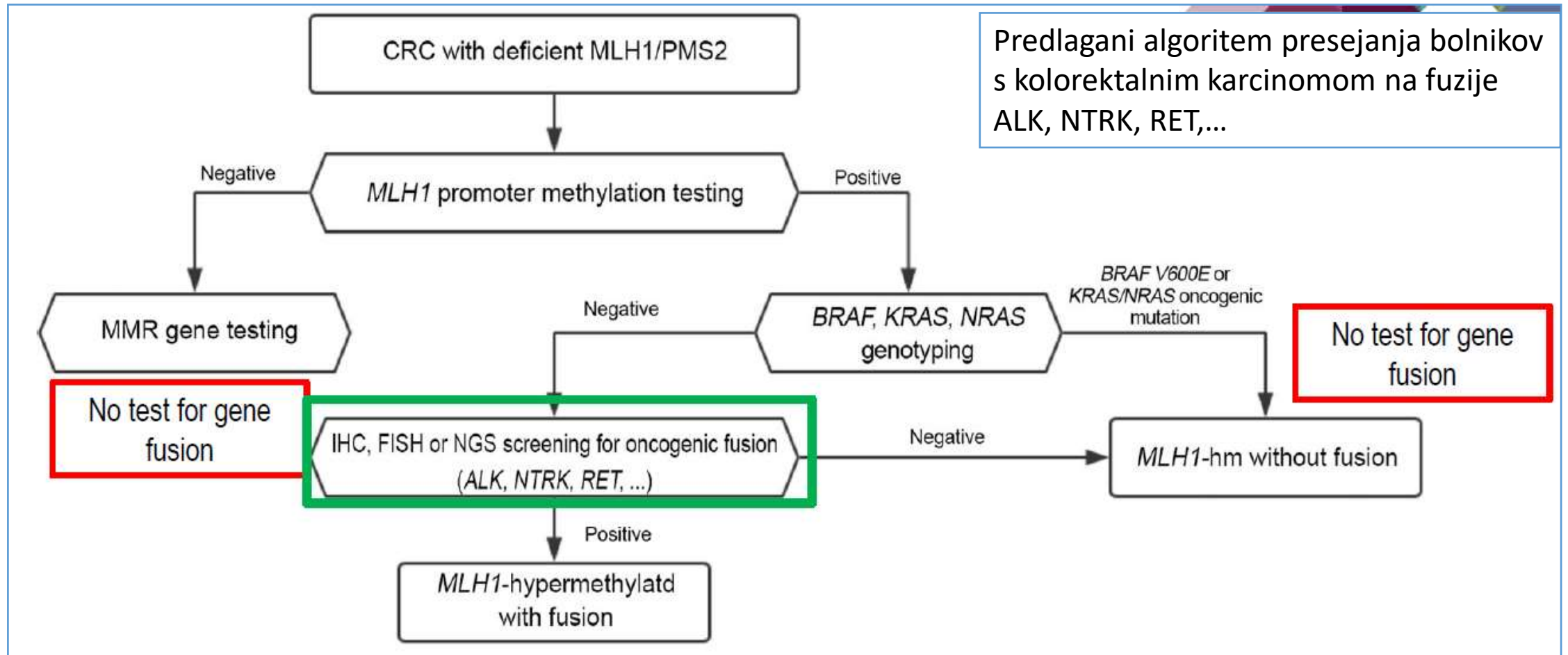
Fuzije NTRK se medsebojno izključujejo z drugimi genetskimi spremembami (c-KIT, PDGFRA, BRAF V600E, RAS mutacije...)

Fuzije NTRK so povezane z 'MSI high' tumorji

Fuzije NTRK so pogostejše v 'MSI high' kolorektalnih karcinomih



Kolorektalni karcinom



eNd of TRekKing ...





HVALA!