

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**PREVALENCIA DE GENES DE FUSIÓN NTRK EN TUMORES SÓLIDOS EN UN
CENTRO DE REFERENCIA DEL NORESTE DE MÉXICO**

Por:

DR. CHRISTOPHER CERDA CONTRERAS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUB-ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

SEPTIEMBRE 2024

**PREVALENCIA DE GENES DE FUSIÓN NTRK EN TUMORES SÓLIDOS EN UN
CENTRO DE REFERENCIA DEL NORESTE DE MÉXICO**

Aprobación de la tesis:



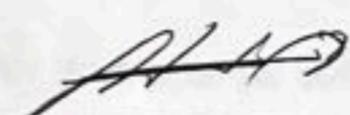
Dra. María Fernanda Noriega Iriando
Director de tesis
Profesor adjunto al Servicio de Oncología



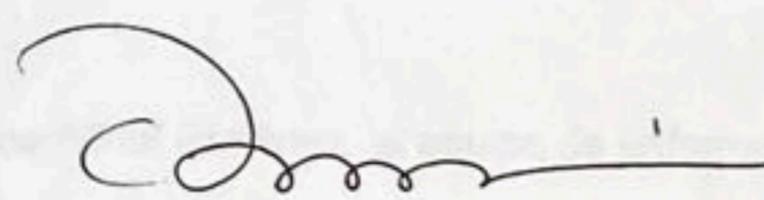
Dr. Victor Manuel Oyervides Juárez
Co-director de tesis
Profesor adjunto al Servicio de Oncología



Dra. Daneli Ruiz Sanchez
Coordinador de Enseñanza del Servicio de Oncología



Dr. med. Oscar Vidal Gutiérrez
Director del Hospital Universitario y Jefe de Servicio de Oncología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios: *“¿Quién es sabio y entendido entre ustedes? Que lo demuestre con su buena conducta, mediante obras hechas con la humildad que le da su sabiduría”.*

A mis padres y hermanos: Por siempre darme todo el cariño, apoyo, estabilidad y por contribuir a que siga esforzándome, a creer en mí y a que pueda alcanzar mis metas.

A mis amigos y compañeros: Por compartir tantas historias, anécdotas/experiencias y conocimientos que simplificaron y amenizaron mi última etapa de la residencia.

A mis profesores y maestros: Por auxiliarme y reforzar mi instrucción, sobre todo, cuando no podía aterrizar mis ideas y externarlas.

A mi Hospital y mis pacientes: Por depositar su confianza y ser un excelente y valioso instrumento para mi formación como oncólogo médico.

Agradezco también a: Dr. Oscar Vidal Gutiérrez, al equipo de enfermería, área de Protocolos y personal administrativo del Centro Universitario contra el Cáncer, así como al Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología. ¡Gracias totales!

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo 1: Introducción	1
1.1 Marco Teórico	1
1.2 Definición del problema	3
1.3 Antecedentes	4
1.4 Justificación	5
1.5 Objetivos	6
Capítulo 2: Material y Métodos	7
2.1 Diseño	7
2.2 Población de Estudio	7
2.3 Variables	9

2.4 Instrumentos de medición	11
2.5 Registro de datos	11
2.6 Procedimiento	11
2.7 Análisis Estadístico	12
2.8 Tamaño de muestra	12
2.9 Consideraciones éticas	13
Capítulo 3: Resultados	15
Capítulo 4: Discusión	20
Capítulo 5: Conclusiones	22
Capítulo 6: Bibliografía	23
Capítulo 7: Autobiografía	26

Prevalencia de genes de fusión NTRK en tumores sólidos en un centro de referencia del noreste de México

1. INTRODUCCIÓN

1.1 MARCO TEÓRICO

En los últimos años ha habido un creciente interés sobre los numerosos sellos distintivos en la génesis del cáncer tales como señalización de proliferación celular sostenida, evasión de supresores de crecimiento, resistencia a la apoptosis, adquisición de inmortalidad replicativa, angiogénesis constante, activación de invasión y metástasis, desregulación energética celular y elusión de inmunodestrucción¹.

En el año 2011 se incorporaron los rasgos de desregulación energética y elusión de inmunodestrucción, así como mutación e inestabilidad genómica, y la pro-inflamación tumoral dentro de los mecanismos oncogénicos². Desde entonces, se han integrado nuevos *drivers* o impulsores que complican el entendimiento de la genealogía del cáncer. Estos drivers pueden ser genes codificantes o no codificantes de proteínas que al sufrir cambios mutacionales favorecen la carcinogénesis.

Existen 3 tipos de genes responsables en la carcinogénesis: oncogenes, genes de supresión tumoral y genes de estabilidad. Los primeros se activan y resultan de translocaciones cromosómicas, amplificaciones génicas, o de mutaciones intragénicas

que regulan la actividad del producto génico. Los segundos se inactivan y reducen la actividad del producto génico; generan proteínas truncas mediante mecanismos de delección, inserción o silencio epigenético lo que resulta en una actividad celular desenfrenada. Los oncogenes y los genes de supresión tumoral tienen en común dos características: 1) proliferación mediante la activación del ciclo celular o 2) inhibición de la apoptosis. Por último, los genes de estabilidad (incluye los genes de reparación de errores de emparejamiento, reparación de excisión de nucleótidos y reparación de excisión de bases) son los encargados de restaurar las alteraciones genéticas casi en su totalidad. Si estos se inactivan, los oncogenes o genes supresores sufren un descontrol, y de esta manera, promueven crecimiento celular³.

Las mutaciones en estas tres clases de genes pueden ocurrir en células germinales y/o en células somáticas, y estas mutaciones pueden resultar en proliferación celular mediante distintas vías como *Rb*, *TP53*, *HIF1*, *APC*, y de receptores de tirosina cinasa, entre muchos otros más³.

Dentro de estas mutaciones, previamente mencionadas, se encuentran los ARN (ácido ribonucleico) de fusión y los genes de fusión; los últimos son eventos causados por inestabilidad genética o *splicing* anormal y que resultan en proteínas funcionales o no funcionales dependiendo si están o no en regiones codificantes. Cuando se crea una proteína de fusión nueva codificante, se traduce en un *driver* oncogénico el cual se puede fusionar con otros elementos como las cinasas y, de esa manera, ocasionar carcinogénesis. Estas fusiones con cinasas causan activación de vías de señalización

involucradas en crecimiento y proliferación celular, supervivencia y apoptosis. Un ejemplo de este mecanismo son las fusiones de tirosina cinasa que contienen genes que codifican cinasas como ALK, ROS1, RET, FGFR y NTRK; siendo esta última de particular interés en tumores de cabeza y cuello, mama, pulmón, vejiga, melanoma y muchos otros⁴.

En un intento por cesar la tumorigénesis se han creado varios fármacos dirigidos a múltiples dianas del genoma humano, así como a oncogenes y genes de supresión tumoral y, de manera más reciente, fármacos inmunoterapéuticos⁵.

1.2 DEFINICION DEL PROBLEMA

Resulta increíble pensar que a lo largo de todo este tiempo aún no hemos comprendido en su totalidad la patogenia del cáncer. Cada vez se encuentran nuevos mecanismos fisiopatológicos clave para la génesis de este, y ello implica la búsqueda dirigida de varios agentes terapéuticos que tengan la capacidad de enlentecer la progresión o de eliminarla completamente.

Como ya se mencionó, el cáncer alberga una variedad extensa de anomalías genéticas incluyendo mutaciones puntuales, rearrreglos cromosomales, genes de fusión, entre otros. Dentro de los genes de fusión se han encontrado las proteínas ALK, ROS1, NRG1, EGFR, MET y NTRK. Este último promueve la proliferación celular mediante la sobreexpresión o activación de receptores de tropomiosina cinasa⁶.

Los genes de fusión *NTRK* tienen una característica muy peculiar: la frecuencia en la que se encuentran presentes en tumores sólidos comunes es baja (<25%) como son el cáncer de mama, de vejiga, colorrectal, de pulmón variedad células no pequeñas, pero es muy frecuente (>80%) en tumores raros como carcinomas secretores, del sistema nervioso central (SNC) o tumores pediátricos⁷.

Por ello, no es posible tener una casuística real de estos genes de fusión debido a que no hay una prueba estandarizada para la detección de estas aberraciones, y por la misma razón, no se analizan intencionadamente debido a su baja prevalencia, a pesar de que en la actualidad se cuenta con fármacos contra estos blancos terapéuticos⁶.

1.3 ANTECEDENTES

En el año de 1982, el oncogén *NTRK* fue descubierto por el español Mariano Barbacid como serendipia al tratar de aislar el ADN de una muestra de cáncer de colon en búsqueda de distintos genes⁸. Dicha proteína contenía secuencias de una tropomiosina no muscular fusionada a secuencias de receptores tirosina cinasa. Siete años más tarde, junto a su grupo, lograron aislar el ADN complementario del protooncogén *NTRK1* y describieron a su receptor TRKA. En ese mismo año, se identificó que este último se expresaba en SNC y se fosforilaba en respuesta a estímulos del factor de crecimiento de neurotrofina (NGF). Posteriormente, se aislaron los receptores TRKB y TRKC así como sus ligandos: neurotrofina 4 y neurotrofina 3, respectivamente⁹.

Todos estos forman parte de la familia de receptores de cinasa de tropomiosina (TRK). TRKA es codificado por el gen *NTRK1* en el locus del cromosoma 1q21-q22¹⁰. A su vez, *NTRK2* codifica la proteína TRKB en el locus 9q22.1¹¹, y TRKC es codificado por el gen *NTRK3* en el sitio del cromosoma 15q25¹². Su activación es dependiente de fosforilación y su función en condiciones normales consiste en regular la diferenciación, supervivencia y proliferación celular a nivel neuronal. Sin embargo, se ha encontrado actividad de dicho gen en tejidos vasculares, adipocitos, ovarios y sistema inmune, por mencionar algunos⁷.

En contraste, cuando tienen comportamiento oncogénico, se han encontrado en tumores malignos como carcinomas secretores, sarcomas, nefroma mesoblástico y otros tumores pediátricos, carcinomas colorrectales y otros tipos gastrointestinales, carcinoma pulmonar y vesical, así como melanoma y tumores de SNC⁷.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Como es bien sabido, una de las principales metas de la medicina de precisión es el tratamiento dirigido y exclusivo hacia las células tumorales sin comprometer a las células normales. Por lo cual, conocer la biología molecular de los tumores sólidos permitirá elaborar distintas dianas terapéuticas encaminadas a la interrupción de los mecanismos implicados en la carcinogénesis de neoplasias sólidas; particularmente, el involucro de los genes de fusión como las alteraciones del gen *NTRK*, para las cuales se han desarrollado terapias específicas que inhiben potencialmente los receptores con actividad de tirosina cinasa codificados por este gen.

Estas terapias son moléculas tumoro-agnósticas, es decir, que están específicamente dirigidas a alteraciones genéticas sin importar el origen o estirpe de las mismas. Dentro de este grupo multi-inhibidor se encuentran los fármacos entrectinib y larotrectinib, los cuales recientemente fueron aprobados por la Food & Drug Administration (FDA).

En ese sentido, los propósitos primordiales de nuestro estudio son la revisión de la frecuencia de dichos genes de fusión *NTRK* y la difusión de los resultados para el financiamiento y acceso de estas moléculas terapéuticas en nuestra población.

1.5 OBJETIVOS

- General

Establecer la prevalencia de los tumores sólidos que expresan el gen *NTRK* en la población del noreste de México

- Específicos
 1. Describir las características clínico-patológicas de los genes de fusión *NTRK* en tumores sólidos malignos en población infantil del noreste de México
 2. Reportar las características clínico-patológicas de los genes de fusión *NTRK* en tumores sólidos malignos en población adulta del noreste de México

2. MATERIAL Y METODOS

2.1 Diseño

Estudio transversal, observacional y retrospectivo

2.2 Población de estudio

Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de neoplasia maligna de cualquier histología y en cualquier sitio anatómico, independientemente del estado clínico, ya sea en escenario local, locorregional o metastásico. Los sujetos debieron tener muestra suficiente de tejido tumoral para estudios moleculares y de inmunohistoquímica (IHQ) realizados en el Servicio de Anatomía Patológica. También, se enrolaron al estudio pacientes del Servicio de Oncología que tuviesen reporte histopatológico con estudio de IHQ o estudio molecular anexado al expediente clínico físico o electrónico. Debido a que se trabajó solo con bases de datos de ambos Servicios, se seleccionaron aquellos sujetos con las características previamente mencionadas en un periodo comprendido entre enero 2021 y diciembre 2023.

Criterios de Inclusión

- Pacientes pediátricos de 0-15 años de edad de ambos géneros que tengan disponible material patológico para su estudio, proveniente de biopsia de tumores malignos sólidos de cualquier variedad histológica

- Pacientes adultos de 16 años en adelante, de ambos géneros y que cuenten con material de patología disponible para su estudio, proveniente de una biopsia de tumores malignos sólidos de cualquier estirpe histológica
- La biopsia debió de ser de tejido fijado con formalina e incrustado en parafina (FFPE) y con celularidad tumoral mayor o igual al 50%. Solo se estudiarán aquellos bloques de parafina que tengan cantidad suficiente de muestra, de tal forma que, al usarlas en este estudio no se acabe la muestra. A dichas biopsias, se les corrieron estudios de inmunohistoquímica para NTRK y estudios de secuenciación molecular para confirmar la presencia de genes de fusión

Criterios de Exclusión

- Sujetos que no cuenten con reporte de estudio histopatológico

Criterios de Eliminación

- Biopsias que no contaran con material genético de calidad y amplificable y no se haya podido realizar estudio de IHQ
- Tumores con biopsias que carezcan de datos clínicos, de estudios moleculares o de tinciones de IHQ
- Muestras distintas al noreste del país
- Datos sociodemográficos o clínicos ausentes en el expediente clínico

2.3 Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidad de Medida	Escala de Medición
Sexo	Sexo de la persona	Registro de sexo del sujeto	Nominal (masculino/femenino)	Escala nominal
Edad	Tiempo de vida de la persona	Registro de edad de la persona en años cumplidos	Años completos	Escala de Intervalo
Estado	Estado de nacimiento de la persona	Registro de estado de nacimiento (Nuevo León, Coahuila, etc.)	Nominal	Escala nominal
Sitio tumoral	Localización general del tumor en el cuerpo	Registro de sitio del tumor (pulmón, músculo, cerebro)	Nominal	Escala nominal
Sitio tumoral específico	Localización exacta del tumor en el cuerpo	Registro del sitio específico del tumor	Nominal	Escala nominal
Tipo histológico	Clasificación histológica	Registro de estirpe reportada en resultado	Nominal	Escala nominal

		histopatológico (adenocarcinoma, carcinoma, etc...)		
Año	Año en que se realizó el diagnóstico	Registro del año en que se realizó el diagnóstico	Año	Escala de intervalo
Inmunohisto- química	Resultados de las pruebas de IHQ	Registro de los resultados de IHQ	Nominal (positivo/neg ativo)	Escala nominal
Mutación NTRK	Presencia de mutación en el gen NTRK	Registro de la presencia o ausencia de algún tipo de mutación NTRK	Nominal	Escala nominal
Secuenciación de nueva generación	Resultados de la secuenciación	Registro del resultado de la secuenciación	Nominal (positivo/neg ativo)	Escala nominal
Anomalía de gen de fusión	Tipo de alteración en el gen NTRK	Registro del tipo de anomalía detectada	Nominal	Escala nominal

2.4 Instrumentos de medición

Para el presente estudio, de las bases de datos de Oncología y Anatomía Patológica se seleccionaron a los sujetos a quienes se les tuvo que haber analizado la presencia del gen de NTRK mediante el uso de tinción de inmunohistoquímica (IHQ). Para la confirmación de la translocación del gen de fusión se les tuvo que haber hecho un estudio genético mediante tecnología de Next Generation Sequencing (NGS). Debían contar con reporte expedido por algún patólogo certificado.

2.5 Registro de datos

Se recolectó la información de datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos de los candidatos para ser tabulados en Microsoft Office Excel 2016.

2.6 Procedimiento

Se seleccionó a los candidatos de acuerdo con el registro de las bases de datos de los pacientes con base en edad y tipo de tumor. Posteriormente, se escogieron tumores que tuvieran la presencia del gen NTRK utilizando IHQ; si el resultado fue positivo, debían tener un resultado de estudio de NGS para la confirmación del gen de fusión.

Después, la información se capturó en un documento de Excel. Se determinó la prevalencia de los genes de fusión con NGS positivo y se dividió acorde a edad,

localización, tipo histológico y gen NTRK. Una vez finalizada la captura, se procedió al almacén de estos en los paquetes estadísticos para su análisis e interpretación.

2.7 Análisis Estadístico

Principalmente, se usó estadística descriptiva por el tipo de estudio mediante medidas de frecuencia simple. Para ello, se contó con el apoyo de paquete estadístico IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

2.8 Tamaño de muestra

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra mediante la fórmula de estimación de proporciones considerando que la incidencia a nivel mundial es de 1.52% (*Forsythe, A. et al. (2020) 'A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors', Therapeutic Advances in Medical Oncology*), usando un nivel de confianza de 95% y con estimación de error de ±5%:

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA					
$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$					
		al cuadrado			
valor Z	1.96	3.8416			
valor p	0.02			n=	22.70386
valor q	0.99				
valor δ	0.05	0.0025			

donde,

$$p = 0.0152 \quad q = 0.9848 \quad Z = 1.96 \quad \delta = 0,05 \quad n = 23$$

La muestra total por utilizar fue de 23 pacientes incluyendo pediátricos y adultos con cualquier tipo de tumor sólido.

El Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología cuenta con una bioteca amplia de laminillas y bloques de parafina de cortes histológicos de distintos tumores sólidos donados por los pacientes para su estudio. Todos ellos han sido colocados en una base de datos la cual se utilizó para seleccionar pacientes. También se buscó en las bases de datos del Centro Universitario contra el Cáncer. Se tomó como población para estudio todas las muestras tomadas en el periodo comprendido de enero de 2021 a diciembre 2023.

2.9 Consideraciones Éticas

Este proyecto de investigación se consideró sin riesgo. Este estudio al ser de naturaleza retrospectiva estuvo trabajando con bases de datos del Servicio de Oncología y del Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Por lo tanto, no representó un riesgo que contribuyese a modificar variables fisiológicas ni psicológicas. Fue sometido al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para su aprobación.

2.10 Confidencialidad

Para mantener la privacidad y confidencialidad de los datos de los sujetos de investigación, la información obtenida de las bases de datos de los pacientes solo estuvo disponible al equipo de trabajo para su análisis. Esta información fue almacenada en una computadora destinada solamente para la realización de este proyecto, la cual está localizada en el Área de Protocolos del Centro Universitario contra el Cáncer. Este equipo de cómputo requiere de una clave de acceso a la que solo tiene conocimiento este grupo de trabajo. Por último, el área de Protocolos requiere de reconocimiento facial autorizado para poder acceder al mismo. Al momento de la elaboración del manuscrito se omitieron datos personales y no serán presentados en publicaciones y/o congresos.

2.11 Consentimiento informado

No se solicitó debido al numeral 11.3 de la NOM-012-SSA3-2012 que estipula:

“...En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.”

3. RESULTADOS

Se encontraron 180 pacientes candidatos para el análisis de este estudio. Sin embargo, 35 fueron eliminados debido a que no contaban con datos sociodemográficos y/o paraclínicos (n=27), o eran muestras fuera del noreste del país (n=8).

Imagen 1. Diagrama CONSORT

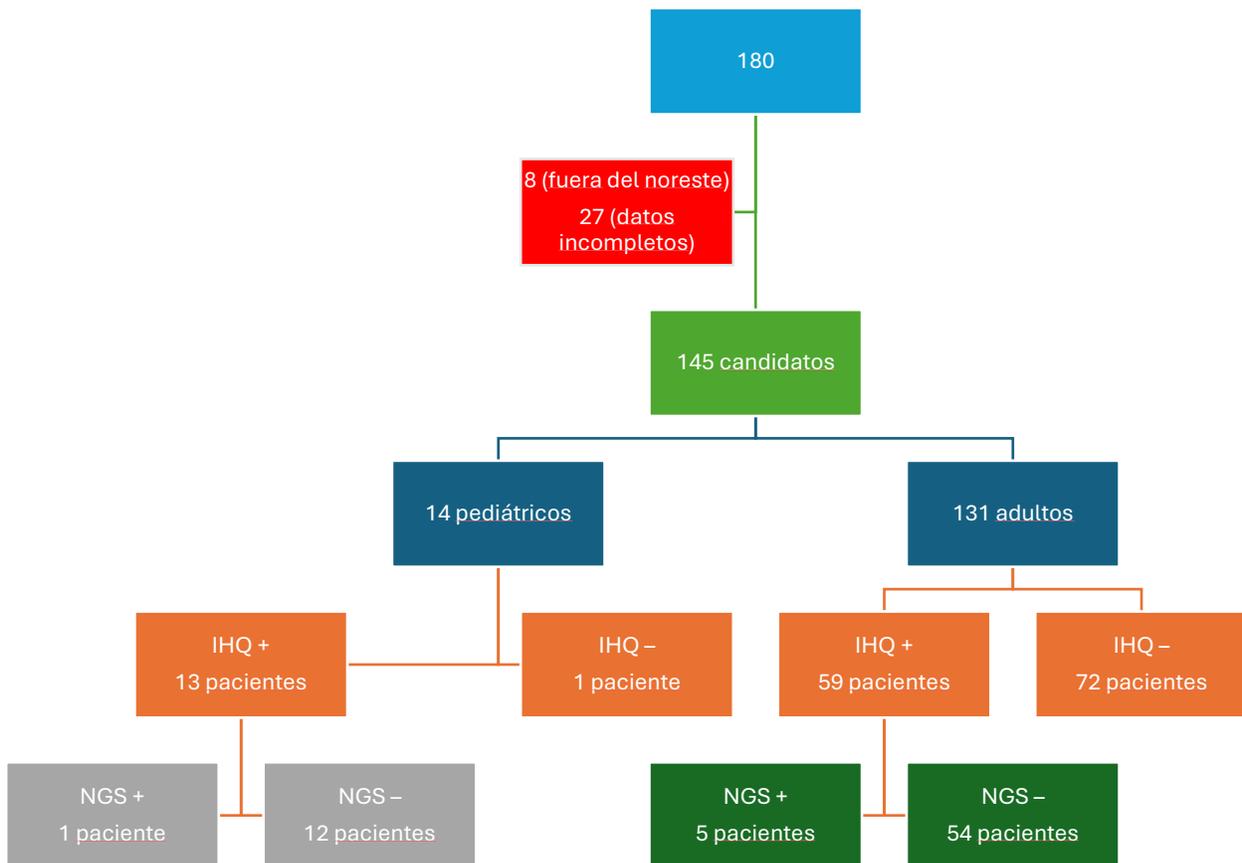


Imagen 2. Distribución por sexo y por grupo etario

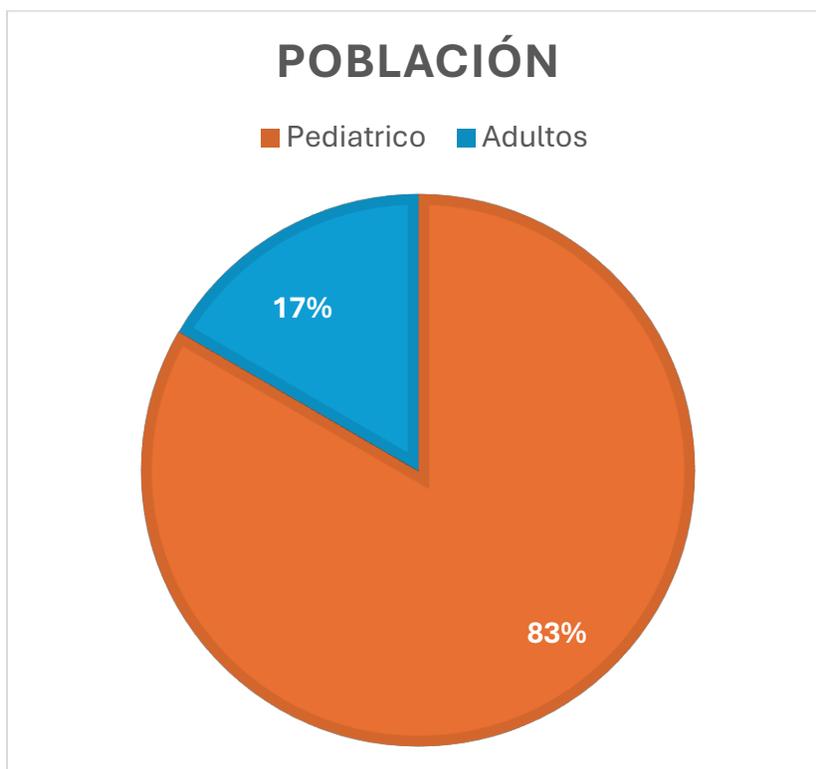
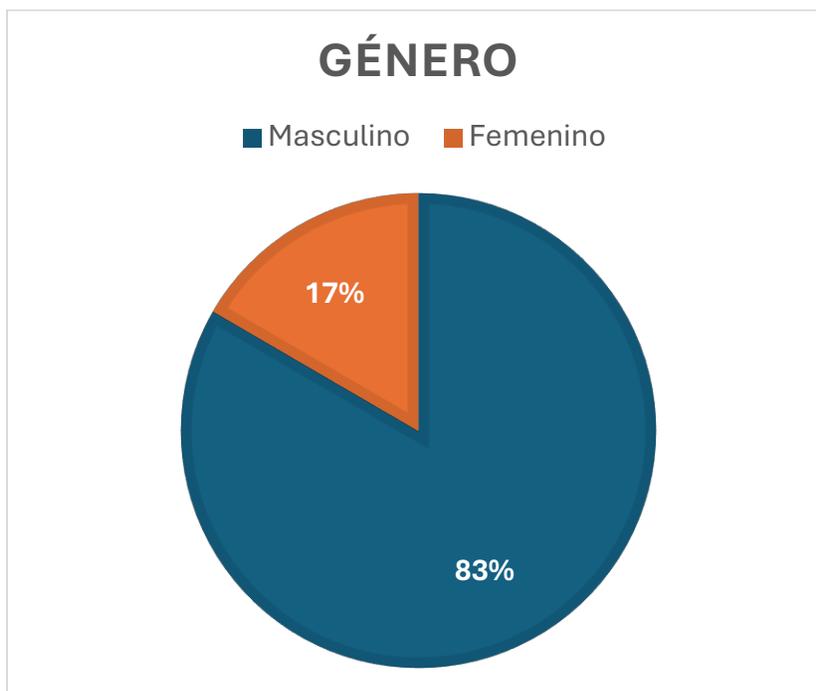


Tabla 1. Distribución de tumores por localización anatómica y por técnicas anatomopatológicas

Tumor	IHQ PanTRK + n (%)	NGS + n (%)
Pulmón	0 (0%)	0 (0%)
Otros torácicos	1 (1.3%)	0 (0%)
Tracto Gastrointestinal	2 (2.7%)	0 (0%)
HepatoPancreatoBiliar	1 (1.3%)	0 (0%)
Mama	1 (1.3%)	0 (0%)
Genitourinarios	1 (1.3%)	0 (0%)
Ginecológicos	2 (2.7%)	0 (0%)
SNC	37 (51.3%)	1 (16.6%)
Cabeza y Cuello	2 (2.7%)	1 (16.6%)
Glandula salival	5 (6.9%)	1 (16.6%)
Fibrosarcoma infantil	1 (1.3%)	1 (16.6%)
Sarcomas de tejidos blandos	15 (20.8%)	1 (16.6%)
Melanoma	1 (1.3%)	0 (0%)
Tiroides/Paratiroides	1 (1.3%)	0 (0%)
Otros	2 (2.7%)	1 (16.6%)
Total	72 (100%)	6 (100%)

Imagen 3. Prevalencia de tumores con genes de fusión NTRK en noreste de México

Prevalencia de genes de fusión NTRK

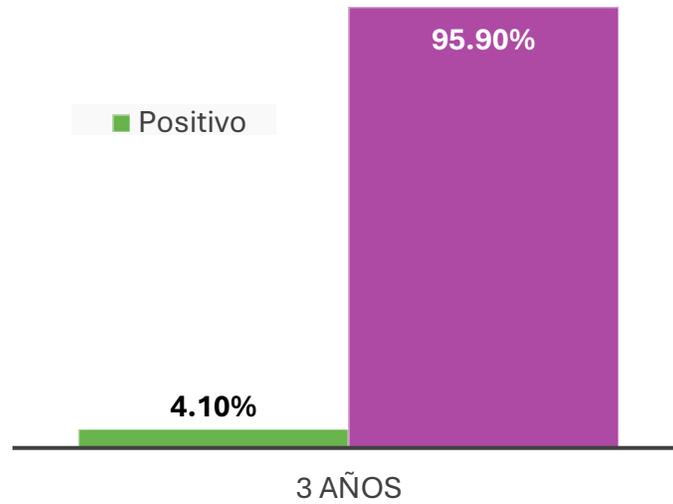


Imagen 4. Frecuencia de genes NTRK afectado en translocaciones

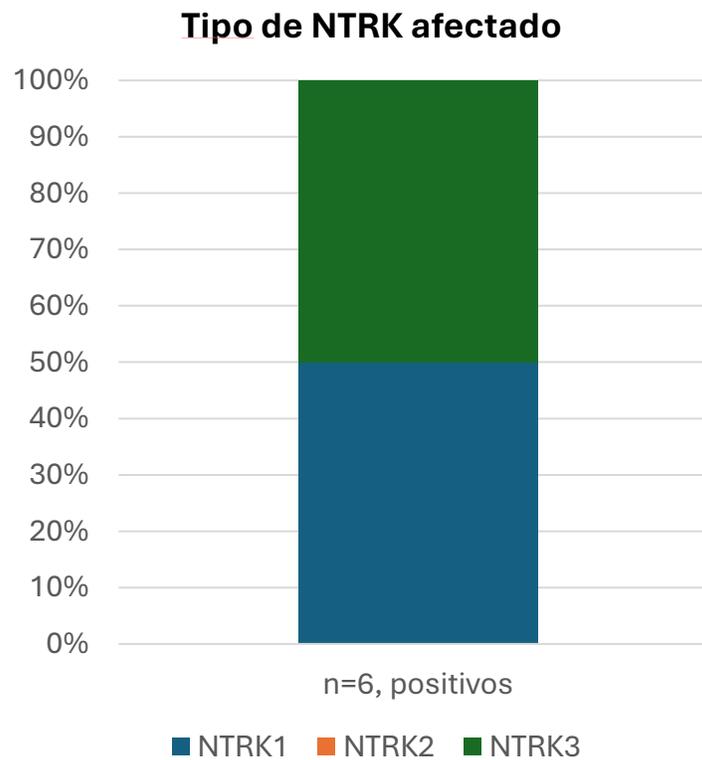


Imagen 5. Translocaciones prevalentes

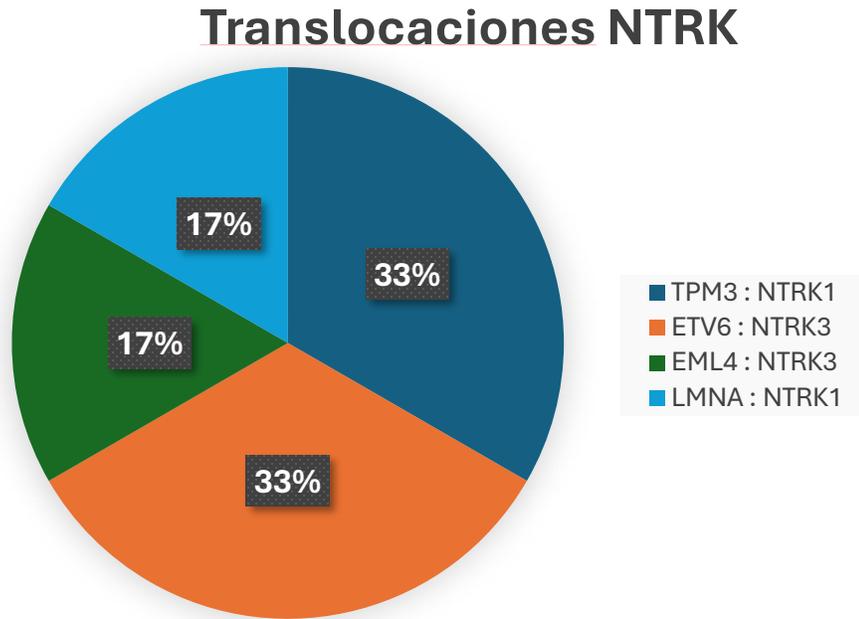


Tabla 2. Distribución de sitio tumoral y translocación NTRK

Translocación NTRK	Tumor
<i>TPM3 : NTRK1</i> (n=2)	<i>Carcinoma secretor análogo en nasofaringe</i> <i>Glioma frontal</i>
<i>ETV6 : NTRK3</i> (n=2)	<i>Carcinoma secretor análogo de parótida</i> <i>Fibrosarcoma infantil</i>
<i>LMNA : NTRK1</i> (n=1)	<i>Primario desconocido</i>
<i>EML4 : NTRK3</i> (n=1)	<i>Sarcoma de hombro</i>

4. DISCUSION

La prevalencia en nuestra población fue de 4.1%. El grupo mayor afectado fue masculino (83%) y 17% femenino. En cuanto a grupo etario, 83% eran adultos y 17% población infantil.

Las principales translocaciones encontradas fueron TPM3:NTRK1 (33%) y ETV6:NTRK3 (33%), seguidas de EML4:NTRK3 (17%) y LMNA:NTRK1 (17%). Y los sitios más frecuentemente afectados fueron los tumores de cabeza y cuello (33%) y sarcomas en general (33%).

Es interesante mencionar que no encontramos translocaciones del gen NTRK2, en relación atribuido al tamaño de la muestra.

En cuanto a la mayoría de las muestras de IHQ fueron tumores de SNC (51%), sarcomas de tejidos blandos (28%) y seguido de tumores de cabeza y cuello (9.6%). En total, 6.9% (n=5) eran tumores de glándulas salivales. Sin embargo, de todos los pacientes sometidos a IHQ, solo muy pocos (n=6) fueron confirmados con estudio molecular de NGS.

Esto se explica debido a que, en condiciones normales, el receptor NTRK está presente en tejidos neuronales, endotelio vascular, adipocitos, sistema inmune, tracto

gastrointestinal, etc. Así como a la falta de estandarización de técnicas para detección de NTRK con IHQ o con secuenciación molecular.

Cabe mencionar que hace un par de meses fue publicado un ensayo por Bornstein et al en el cual ellos enrolaron 677 pacientes de 30 hospitales de la república mexicana, y de ellos, 47 muestras fueron positivas para Pan-TRK por inmunohistoquímica, siendo 27 sujetos positivos con genes de fusión NTRK. Y, es importante resaltar que, se arrojó la misma prevalencia de ~4% para el país; los tumores de SNC y los sarcomas de tejidos blandos fueron los más prevalentes con estas aberraciones genéticas.

Las principales fortalezas de este estudio es que, a diferencia del ensayo por Bornstein et al, fue realizado en un único centro que contenía muestras provenientes de los estados de Nuevo León, Coahuila y Tamaulipas. Aquí, se reclutaron 145 pacientes, 72 tuvieron IHQ positiva para NTRK, de las cuales, 6 pacientes fueron confirmadas por secuenciación para estos genes de fusión.

En cuanto a nuestras limitaciones, se debe considerar el tamaño de la muestra y la ausencia de expresión de estos genes de fusión en tumores más frecuentes como pulmón, mama, tiroides o vía biliar.

Por último, consideramos que la publicación de este estudio permitirá elaborar una mejor casuística en nuestro país con el objetivo de facilitar el acceso a estas terapias dirigidas.

5. CONCLUSIONES

Conocer la biología tumoral de las distintas neoplasias permite la creación de terapias tumoragnósticas que dejan en segundo plano a tratamientos tradicionales como quimioterapia y radioterapia.

Este estudio reportó una prevalencia de ~4% en población del noreste de México, la cual contrasta con la documentada a nivel mundial que es de aproximadamente ~1%. Con ello, esperamos que se elaboren nuevas políticas de salud en México que consideren la inclusión y accesibilidad a estos inhibidores TRK en el manejo de tumores sólidos con expresión de genes de fusión NTRK.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Hanahan, D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. In *Cancer Discovery* (Vol. 12, Issue 1, pp. 31–46). American Association for Cancer Research Inc.
2. Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674
3. Vogelstein, B.; Kinzler, K.W. Cancer genes and the pathways they control. *Nat. Med.* 2004, 10, 789–799
4. Taniue, K., & Akimitsu, N. (2021). Fusion Genes and RNAs in Cancer Development. *Non-coding RNA*, 7(1), 10.
5. Bedard, P. L., Hyman, D. M., Davids, M. S., & Siu, L. L. (2020). Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1078–1088.
6. Forsythe, A., Zhang, W., Strauss, U. P., Fellous, M., Korei, M., & Keating, K. (2020). A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. 1–10.

7. Amatu, A., Sartore-Bianchi, A., Bencardino, K., Pizzutilo, E. G., Tosi, F., & Siena, S. (2019). Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(Suppl_8), viii5–viii15.
8. Barbacid M. (2019). On the right TRK: from oncogene discovery to cancer therapeutics. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 30 Suppl 8(Suppl 8), viii3–viii4.
9. Cocco, E., Scaltriti, M., & Drilon, A. (2018). NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nature reviews. Clinical oncology*, 15(12), 731–747.
10. Weier HU, Rhein AP, Shadravan F. et al. Rapid physical mapping of the human trk protooncogene (NTRK1) to human chromosome 1q21-q22 by P1 clone selection, fluorescence in situ hybridization (FISH), and computer-assisted microscopy. *Genomics* 1995; 26(2): 390–393
11. Nakagawara A, Liu XG, Ikegaki N. et al. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2). *Genomics* 1995; 25(2): 538–546.

12. Valent A, Danglot G, Bernheim A.. Mapping of the tyrosine kinase receptors trkA (NTRK1), trkB (NTRK2) and trkC(NTRK3) to human chromosomes 1q22, 9q22 and 15q25 by fluorescence in situ hybridization. *Eur J Hum Genet* 1997; 5(2): 102–104

13. Bedard, P. L., Hyman, D. M., Davids, M. S., & Siu, L. L. (2020). Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *The Lancet*, 395(10229), 1078–1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30164-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30164-1)

14. Chu, P., Batson, S., Hodgson, M., Mitchell, C. R., & Steenrod, A. (2020). Systematic review of neurotrophic tropomyosin-related kinase inhibition as a tumor-agnostic management strategy. *Future oncology (London, England)*, 16(4), 61–74.

7. AUTOBIOGRAFIA

Nací el 07 de diciembre de 1992 en Monterrey, Nuevo León. De padres médico familiar y ama de casa. Culminé la licenciatura de Médico Cirujano y Partero en 2016.

Posteriormente, realicé la especialidad de Medicina Interna de 2018 a 2022.

Actualmente, estoy cursando la sub-especialidad en Oncología Médica en el Centro Universitario contra el Cáncer.

He participado en distintos congresos relacionados a Medicina Interna, Neurología, Infectología, etc. Recientemente, he tenido la oportunidad de asistir a múltiples congresos, talleres y seminarios en Oncología Médica así como colaboración con publicaciones en revistas de gran impacto a nivel nacional e internacional.

Mis áreas de interés son Oncología Gastrointestinal, Torácica, Mamaria y Genitourinaria. Me fascina el campo de la inmunología y la medicina de precisión. Considero que la mejor medicina es la medicina personalizada basada en la evidencia, con un enfoque multidisciplinario y muy humano.