

## Identificación de genes de fusión NTRK. Experiencia en México

Leticia Bornstein-Quevedo<sup>1,2\*</sup>, Claudia Bautista-Wong<sup>1</sup>, Zaira Mojica-González<sup>1</sup>, Mario Gámez-Rosales<sup>1</sup> y Katia Hop-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunohistoquímica y Patología Molecular, InmunoQ; <sup>2</sup>Facultad Mexicana de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Universidad La Salle. Ciudad de México, México

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de fusiones TRK en pacientes con cáncer en México. **Material y métodos:** En un estudio de tipo canasta, se determinó la presencia de genes de fusión NTRK, mediante inmunohistoquímica y secuenciación de nueva generación, en pacientes con diversas neoplasias. **Resultados:** Se evaluaron 677 pacientes oncológicos. Los tumores referidos con mayor frecuencia fueron de sistema nervioso central (SNC) (15.1%), pulmón (14.8%), tejidos blandos (14.6%) y tubo digestivo (12.1%). El 4% de las muestras presentó genes de fusión NTRK. El 12.12% de los pacientes pediátricos presentó fusiones NTRK. Las fusiones más frecuentes fueron: BCR-NTRK2 (22.2%), ETV6-NTRK (18.5%) y BCAN-NTRK-1, LMNA-NTRK1, TPM3-NTRK1 y 1AP-NTRK2 (7.4% respectivamente). De todas las fusiones encontradas, el 77.8% se presentó en SNC. **Conclusiones:** El 4% de los pacientes de México evaluados presentó genes de fusión NTRK, y la mayoría tenía cáncer de SNC. Estos pacientes se podrían beneficiar de los inhibidores de TRK.

**Palabras clave:** Fusión oncogénica. NTRK. Sistema nervioso. Cáncer. Secuenciación de nueva generación. Inmunohistoquímica.

### Identification of NTRK fusion genes. Experience in Mexico

#### Abstract

**Objective:** To assess the prevalence of TRK fusions in cancer patients in Mexico. **Material and methods:** In a basket study, the presence of NTRK fusion genes was determined by immunohistochemistry and next-generation sequencing in patients with various neoplasms. **Results:** A total of 677 patients were evaluated. The most frequent cancer types were central nervous system cancer (CNS) (15.1%), lung cancer (14.8%), sarcoma (14.6%) and digestive tube cancer (12.1%). NTRK fusion genes were detected in 4% of the total samples, and in 12.12% of pediatric samples. The most frequent fusions were BCR-NTRK2 (22.2%), ETV6-NTRK (18.5%), and BCAN-NTRK-1, LMNA-NTRK1, TPM3-NTRK1 and 1AP-NTRK2 (7.4% each). CNS cancer presented the highest frequency (77.8%) of NTRK fusion genes. **Conclusions:** 4% of the patients evaluated presented NTRK fusion genes, and most of them had CNS cancer. These patients could benefit from TRK inhibitors therapy.

**Keywords:** Oncogenic fusion. NTRK. Nervous system. Cancer. New generation sequencing. Immunohistochemistry.

#### \*Correspondencia:

Leticia Bornstein-Quevedo

E-mail: leticia.bornstein@inmunoq.org

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 25-08-2022

Fecha de aceptación: 31-01-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.23000113

Disponible en internet: 08-03-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(3):107-113

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introducción

Las tecnologías de diagnóstico molecular han permitido la identificación de un número creciente de aberraciones genéticas en una gran variedad de cánceres. Esto ha llevado al aumento de las opciones terapéuticas y la mejora de la medicina de precisión<sup>1</sup>.

Entre estas aberraciones se encuentran los genes de fusión del receptor de la tirosina cinasa neurotrófico (NTRK), que recientemente han ganado importancia por su potencial en el diagnóstico de numerosos tipos de cáncer y como dianas terapéuticas<sup>2</sup>. Los genes *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*) se encuentran localizados en los cromosomas 1q21-p22, 9q22.1 y 15q25 y codifican la familia de receptores cinasa de la tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB y TRKC, respectivamente<sup>3</sup>. Los tres receptores TRK son proteínas transmembranales formadas por una región intracelular que contiene el dominio tirosina cinasa unida, con un dominio extracelular formado por un clúster rico en cisteína, tres repeticiones de 24 residuos ricos en leucina (LRR1-3) que son específicas de la familia TRK, otro clúster rico en cisteína y dos dominios similares a la inmunoglobulina<sup>1,2</sup>.

Los ligandos principales de las proteínas TRK son las neurotrofinas, un grupo de factores de crecimiento implicados en el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso, que son específicas para cada receptor. El factor de crecimiento nervioso (NGF) se une preferentemente con el TRKA, tanto el factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) como la neurotrofina 4 (NT-4) pueden activar el TRKB, lo que implica que este receptor tiene una especificidad menor, y la neurotrofina 3 (NT-3) activa el receptor TRKC. Además, todas las neurotrofinas pueden ligarse al receptor de membrana p75NTR, un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, implicado en equilibrar la supervivencia y muerte celular durante el desarrollo del sistema nervioso central<sup>2,4</sup>.

La unión del NGF con el TRKA activa la vía RAS/MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno), que lleva al aumento de la proliferación y el crecimiento celular mediante la señalización cinasa relacionada con la señal extracelular (ERK). La unión del BDNF con el TRKB activa las vías RAS-ERK, fosfoinositol-3-cinasa (PI3K) y fosfolipasa C- $\gamma$  (PLC- $\gamma$ ), que llevan a la diferenciación y supervivencia neuronal, mientras que la unión de la NT-3 y el TRKC activa preferentemente la vía PI3K/AKT, que previene la apoptosis y aumenta la supervivencia celular. Para un funcionamiento normal de las células es importante la regulación adecuada de los niveles de los receptores TRK y su activación<sup>5</sup>.

Los genes de fusión *NTRK* se producen por reordenamientos intracromosómicos o intercromosómicos que yuxtaponen la región 3' del gen *NTRK* con la secuencia 5' de un gen de fusión asociado. Como resultado, las proteínas quimeras oncogénicas dan lugar a proteínas de fusión TRK que se encuentran activadas de forma constitutiva, con independencia del ligando. Esto lleva a una cascada de señalización ininterrumpida que actúa como impulsor oncogénico<sup>5</sup>.

De momento se han encontrado proteínas de fusión TRK en más de 20 tipos diferentes de cáncer. En conjunto pueden presentarse genes *NTRK* hasta en el 1% de los tumores sólidos, aunque la frecuencia puede ser muy variable en función de la histología del tumor. La frecuencia suele ser muy baja (< 5%) en tumores comunes como: adenocarcinoma pulmonar, tejidos blandos, leucemia mieloide aguda, carcinoma ductal de mama o cáncer colorrectal, mientras que puede ser elevada (> 80%) en algunos tumores raros o infrecuentes. En pacientes adultos se han identificado genes de fusión *NTRK* en el 90-100% de los carcinomas secretores de mama y carcinomas análogos secretores de mama, y en pacientes pediátricos el 91-100% de los fibrosarcomas infantiles congénitos y el 83% de los nefromas mesoblásticos congénitos han presentado genes de fusión *NTRK*<sup>5,6</sup>.

Aunque la incidencia sea baja para cada tipo específico de tumor con genes de fusión *NTRK*, en conjunto se encuentran en un número considerable de casos, los cuales se pueden beneficiar de las terapias dirigidas a las proteínas de fusión TRK<sup>7,8</sup>.

Tener un buen conocimiento de la frecuencia que presentan los genes de fusión *NTRK* en los distintos tipos de tumores puede ayudar a definir estrategias de diagnóstico clínico y de tratamiento. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de las fusiones TRK en pacientes con cáncer en México.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y transversal de tipo canasta con el objetivo de buscar el mismo tipo de alteración genética en pacientes con neoplasias de diferentes tejidos. Se obtuvieron laminillas y bloques de parafina de pacientes de todo el país para determinar la presencia de genes de fusión *NTRK*, sin limitación por edad, género, tipo de neoplasia o región geográfica. Para detectar la presencia de genes de fusión de *NTRK* inicialmente se realizó inmunohistoquímica (IHQ) utilizando el ensayo VENTANA pan-TRK (EPR17341). Posteriormente, en los casos que

resultaron positivos por IHQ (sobreexpresión de proteínas TRK), se determinó el tipo de fusión del gen NTRK mediante secuenciación de nueva generación (SNG) utilizando TruSight™ Oncology Comprehensive test en instrumento Illumina.

Se calcularon las frecuencias de los distintos tipos de cáncer por género y grupo etario, así como la proporción de neoplasias con genes de fusión *NTRK* y la frecuencia de las diferentes fusiones. Para reportar los resultados se ha utilizado estadística descriptiva.

## Resultados

En total se evaluaron 677 casos de pacientes oncológicos de 30 hospitales pertenecientes a diferentes regiones de México y a cuatro instituciones de salud del país. El 51.3% de los pacientes fue atendido en instituciones privadas, el 31.5% en hospitales de la Secretaría de Salud (SSA), el 14.9% en centros del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el 2.5% en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Los pacientes fueron diagnosticados entre julio de 2019 y marzo de 2021, con el 73% de los casos observados durante el año 2020.

El 73% de los casos eran de la zona centro del país, siendo el 59.5% de ellos de la Ciudad de México y el 10% del Estado de México, mientras que solo el 0.6% fueron de la zona sur. Otros Estados con el mayor número de casos fueron: Jalisco, con 14.6%, Nuevo León, con 5.3% y Veracruz, con 0.4%, que corresponden a las zonas centro-norte, norte y sur, respectivamente.

El 52.4% de los casos observados ( $n = 355$ ) correspondió al género femenino frente al 47.6% de hombres ( $n = 322$ ). En total había 472 tumores con edad especificada, con una edad promedio de  $45 \pm 21$  años (rango: 1 mes-88 años), de los cuales el 14% (66 pacientes) eran niños y el 86% (406 pacientes) eran adultos.

### Incidencia de los distintos tipos de cáncer

De los 677 tumores evaluados, el tipo de cáncer más frecuente fue el de sistema nervioso central (SNC), presente en 102 (15.1%) pacientes (49% mujeres y 51% hombres), la mayoría de los cuales (48.2%) eran adultos (14.7% niños y 37.1% sin especificar). El segundo tipo de cáncer en frecuencia fue el de pulmón, presente en 100 (14.8%) pacientes (53.9% mujeres y 46.1% hombres), de los cuales solo el 1% fueron niños, mientras que el 41.0% fueron adultos y el 58.0% sin

especificar. Hubo 99 pacientes (14.6%) con tumores de tejidos blandos (48.4% mujeres y 51.4% hombres), principalmente adultos (9.1% niños, 70.5% adultos, 20.4% sin especificar), y 82 pacientes (12.1%) presentaron cáncer de tubo digestivo con una mayor incidencia en hombres (62.1%) que en mujeres (37.6%) y en adultos (66.8%) que en niños (3.6%). El 25.4% de los pacientes ( $n = 172$ ) presentó otros tipos de cáncer.

A lo largo del estudio se observó un ligero incremento en las frecuencias de cáncer de SNC y de otros tipos de cáncer, que en 2019 representaron el 10.7 y 20.5% de los casos, en 2020 fueron el 15.0 y 25.1% y en 2021 correspondieron al 22.5 y 35.2% de los casos, respectivamente. En cambio, no se observó ninguna tendencia en las frecuencias del resto de tipos de cáncer detectados.

El análisis por género mostró que en las 355 pacientes femeninas el 15.2% presentaba cáncer de pulmón, seguido por el 14.1% que presentó cáncer de SNC, el 13.5% presentó tumores de tejidos blandos y el 4.5% presentó cáncer de mama. Entre los pacientes de género masculino, el 16.1% tuvo cáncer del SNC, el 15.8% presentó tumores de tejidos blandos, otro 15.8% presentó cáncer del tubo digestivo y un 14.3% tenía diagnosticado cáncer de pulmón.

Al determinar el tipo de diagnóstico por grupo etario se observó que en los pacientes pediátricos el cáncer predominante fue el de tiroides (27.3%), seguido por el de SNC (22.7%) y el tumor de tejidos blandos (13.6%), mientras que los pacientes adultos presentaron con mayor frecuencia otros tipos de cáncer (29.6%), tumor de tejidos blandos (17.2%), cáncer del tubo digestivo (13.5%) y cáncer de SNC (12.1%).

### Presencia de genes de fusión NTRK

Por medio de IHQ (pan-TRK) se detectó sobreexpresión de proteínas TRK en 47 de 677 (7%), en neoplasias de SNC, tejidos blandos, cáncer de glándula salival, fibrosarcoma infantil, cáncer de tubo digestivo y otros (Tabla 1).

La SNG detectó genes de fusión *NTRK* en 27 de los casos de cáncer valorados, lo que representa una prevalencia del 4%. Se observó que la prevalencia aumentó a lo largo del estudio, con un 1.8% en 2019, un 4.0% en 2020 y un 7.0% en 2021. Un poco más de la mitad de los casos con genes de fusión *NTRK* fueron mujeres (55.6%), proporción muy similar al de la población de estudio. En cambio, el 44% de los casos con genes de fusión *NTRK* con edad conocida perteneció a niños, una proporción mayor al 14% del total (Fig. 1).

**Tabla 1.** Resultados positivos en las pruebas de detección pan-TRK y SNG

Diagnóstico	Prueba SNG n (%)	Prueba pan-TRK n (%)
G. salival	0 (0%)	1 (2.1%)
Fibrosarcoma infantil	1 (3.7%)	1 (2.1%)
Tumor de tejidos blandos	2 (7.4%)	5 (10.6%)
SNC	21 (77.8%)	31 (66.0%)
T. digestivo	0 (0%)	1 (2.1%)
Otros	3 (11.1%)	8 (17%)
Mama	0 (0%)	0 (0%)
Pediátrico	0 (0%)	0 (0%)
Tiroides	0 (0%)	0 (0%)
Colon	0 (0%)	0 (0%)
Pulmón	0 (0%)	0 (0%)
No valorable	0 (0%)	0 (0%)
Total	27 (100%)	47 (100%)

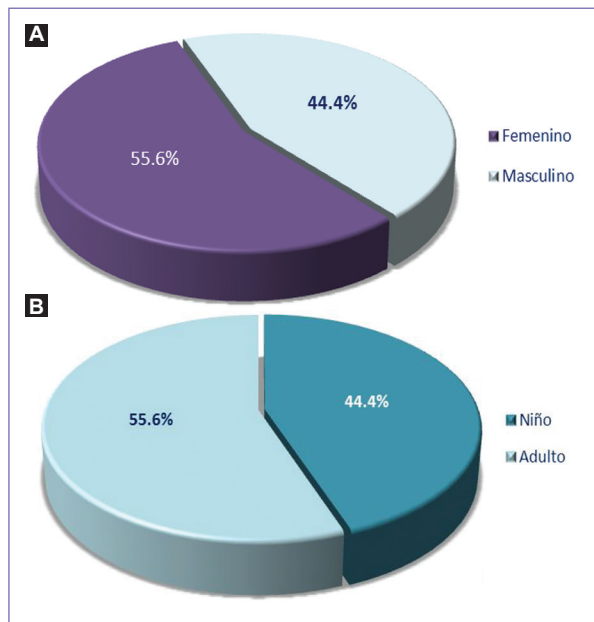
SNC: sistema nervioso central; SNG: secuenciación de nueva generación.

El 48.1% de los casos de cáncer con genes de fusión *NTRK* se detectó en hospitales privados, el 37% en el IMSS, el 11.1% en el SSA y el 3.7% restante se detectó en el ISSSTE.

Al determinar por tipo de cáncer se observó que había genes de fusión en el cáncer de SNC, los tumores de tejidos blandos, el fibrosarcoma infantil y otros tipos de cáncer, y que el 77.8% de ellos eran cáncer del SNC (Tabla 1).

Del total de pacientes con cáncer de SNC, el 20.8% presentaba genes de fusión *NTRK*, de los cuales seis eran niños y seis eran adultos, mientras que nueve pacientes eran de edad no especificada. Al analizar por etapa etaria se observó que entre los niños con cáncer de SNC el 43% presentaba genes de fusión, mientras que estos estaban presentes en el 12% de los adultos (Fig. 2). Igual que las frecuencias observadas de cáncer de SNC a lo largo del estudio, también se observó una tendencia al incremento en la presencia de genes de fusión *NTRK*, con un 16.7% de los casos positivos en 2019, un 20.3% en 2020 y un 26.7% en 2021 (Fig. 3).

Debido a la baja prevalencia de genes de fusión *NTRK* en los otros tipos de cáncer no se pudieron analizar con más detalle.



**Figura 1.** Distribución de los casos con genes de fusión *NTRK* por sexo (A) y grupo de edad (B).

La prevalencia según etapa etaria fue del 12.12% en los pacientes pediátricos y del 2.46% en los pacientes adultos.

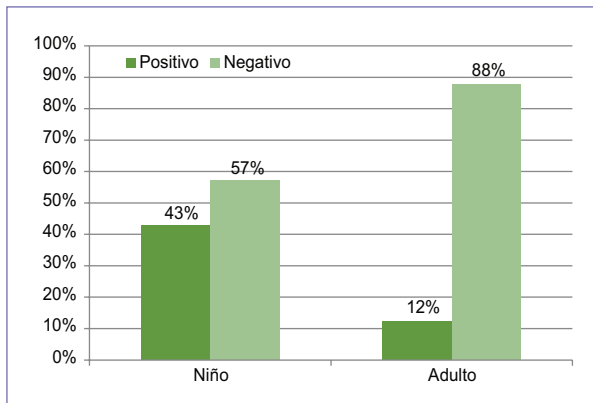
### Tipos de fusión

Se identificaron 15 tipos de fusión diferentes, y de ellas las que se encontraron con mayor frecuencia fueron: fusión *BCR-NTRK2*, que se presentó en el 22.2% de los casos, *ETV6-NTRK*, que se detectó en el 18.5% y con una frecuencia del 7.4% se detectaron fusiones *BCAN-NTRK-1*, *LMNA-NTRK1*, *TPM3-NTRK1* y *1AP-NTRK2*.

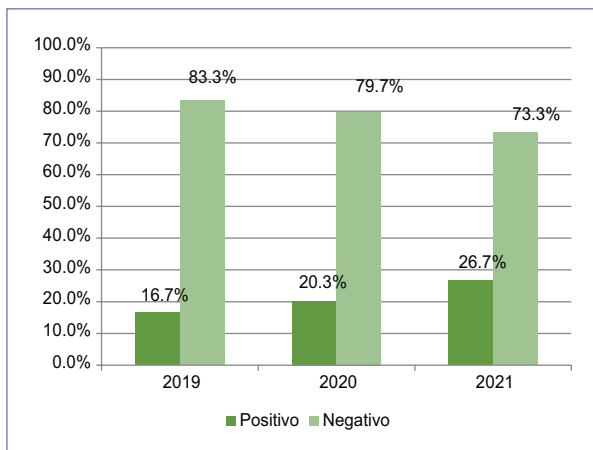
La fusión *BCR-NTRK2* se observó solo en el cáncer de SNC, y representó el 28.6% de las fusiones detectadas en este tipo de cáncer, mientras que la fusión *ETV6-NTRK* se detectó en el cáncer de SNC, el tumor de tejidos blandos y otros tipos de cáncer. Por el contrario, la fusión *LMNA-NTRK1* fue la única que no se encontró en el cáncer de SNC, en cambio sí se detectó en tumores de tejidos blandos y el fibrosarcoma infantil (Fig. 4).

### Discusión

Este es el primer estudio en determinar la prevalencia de los genes de fusión *NTRK* en diferentes tipos de cáncer en una población de pacientes de México. Se decidió realizar un estudio de tipo canasta para incluir



**Figura 2.** Distribución con base en la presentación del gen por etapa etaria de los pacientes con cáncer de sistema nervioso central.



**Figura 3.** Porcentaje de presentación de genes de fusión *NTRK* por año en los pacientes con cáncer de sistema nervioso central.

a un gran número de pacientes, con diversos tipos de cáncer y distintas topografías independientemente del tipo histológico, lo que permitió identificar alteraciones moleculares poco frecuentes que no suelen representarse en estudios tradicionales<sup>9</sup>.

Los principales tipos de cáncer que presentaban los pacientes evaluados fueron de SNC, de pulmón, tumores de tejidos blandos y de tubo digestivo, entre otros. El 7% de las muestras presentó proteínas de fusión TRK, demostrado por inmunohistoquímica, y posteriormente la SNG confirmó la presencia de genes de fusión *NTRK* en el 4% de los tumores evaluados. El 14% de los pacientes eran pediátricos, aunque estos presentaron el 44.4% de los genes de fusión *NTRK*. Esto fue

debido a que la prevalencia de genes de fusión *NTRK* en los pacientes pediátricos fue mayor que en los adultos, con el 12.12 y 2.46% de las muestras con genes de fusión, respectivamente. Según varios estudios, cerca del 1% de los tumores sólidos puede presentar fusiones *NTRK*, y por lo tanto la muestra evaluada en este estudio presentaría una frecuencia mayor a la documentada para series de tumores no seleccionados<sup>2,5</sup>. La mayor frecuencia de genes de fusión detectada en los pacientes pediátricos concuerda con los datos disponibles en la literatura, donde se documenta su mayor frecuencia en tipos de cáncer raros y en algunos cánceres pediátricos<sup>10</sup>.

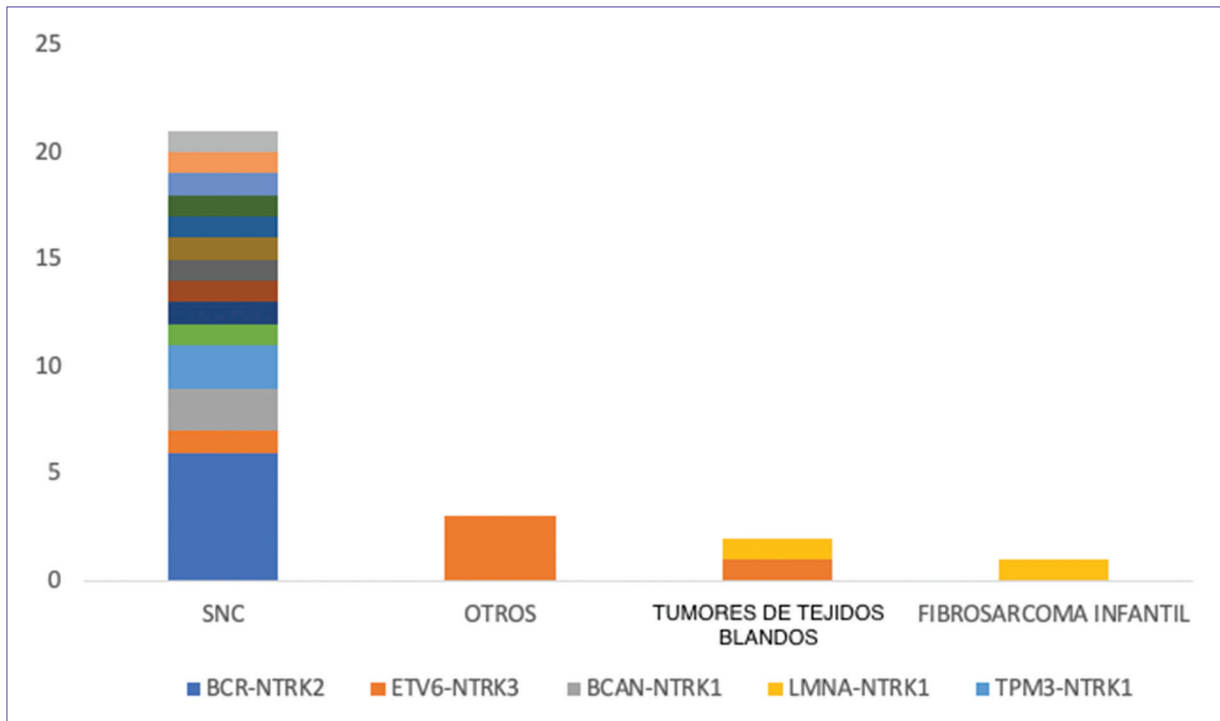
Se observó que entre 2019 y 2021 había un aumento en el número de casos positivos para los genes de fusión *NTRK*. Este aumento podría ser debido a un sesgo en la detección y no a un aumento de los casos durante este periodo, al hacer más pruebas de detección en tumores con una mayor susceptibilidad de presentar alteraciones genéticas como los de SNC<sup>2</sup>.

Las diferencias observadas en la prevalencia de los genes de fusión *NTRK* según el método de detección utilizado (inmunohistoquímica o SNG) confirman la importancia de utilizar la metodología adecuada. En la actualidad no existe un método estándar de detección de las fusiones *NTRK*, lo que en ocasiones puede llevar a su falta de localización y dificultar la determinación de la prevalencia real de estas mutaciones<sup>11</sup>. La inmunohistoquímica mediante un anticuerpo pan-TRK ha mostrado ser un método con alta sensibilidad (95.2-97%) y especificidad (98-100%) que se puede implementar fácilmente a nivel local<sup>9</sup>. Aun así, la Sociedad Europea de Oncología Molecular recomienda realizar pruebas de detección a nivel molecular para confirmar la presencia de genes de fusión *NTRK*<sup>12</sup>.

Los genes de fusión *NTRK* solo se encontraron en cuatro tipos de cáncer, el de SNC, el sarcoma, el fibrosarcoma infantil y otros tipos de cáncer, con la mayoría de los casos (77.8%) pertenecientes al cáncer de SNC. Entre los pacientes con cáncer de SNC el 20.6% presentó genes de fusión *NTRK*. Esta frecuencia se encuentra dentro del rango de frecuencias descritas para los tumores de SNC, que oscila entre el 0.43-4.3% de los gliomas de bajo grado y el 10-40% de los gliomas no troncoencefálicos de alto grado<sup>2</sup>.

La SNG permitió identificar 15 fusiones diferentes, con la BTKR-NTRK2 y ETV6-NTRK como más frecuentes. La fusión ETV6-NTRK se detectó en el cáncer de SNC, tumores de tejidos blandos y otros tipos de cáncer. Esta fusión ETV6-NTRK es la que se ha asociado con la mayor cantidad de tipos de cáncer diferentes,





**Figura 4.** Frecuencia de las distintas fusiones por tipo de cáncer. SNC: sistema nervioso central.

tanto raros como los carcinomas secretores de mama, los análogos secretores de mama o los fibrosarcomas infantiles, como las histologías más frecuentes como el cáncer de mama o el cáncer colorrectal<sup>1,5,13</sup>.

La fusión BCR-NTRK2 solo se encontró en el cáncer de SNC. Esta fusión solo se ha encontrado en gliomas de alto grado lo que indica que es una fusión específica de este tipo de cáncer<sup>1</sup>.

El mayor conocimiento de los genes de fusión *NTRK* y su potencial como diana terapéutica ha llevado a un creciente interés en el desarrollo de inhibidores de TRK<sup>14</sup>. Las fusiones TRK son oncogénicas y en ocasiones los pacientes que las presentan no han tenido éxito con el tratamiento estándar. Los nuevos inhibidores de TRK como larotrectinib y entrectinib han mostrado en ensayos clínicos que consiguen respuestas rápidas y duraderas con pocos y reversibles eventos adversos<sup>15</sup>. Estos inhibidores se pueden utilizar en todos aquellos tumores con genes de fusión *NTRK*, tanto en los tipos de cáncer más comunes con baja frecuencia de genes de fusión *NTRK* como en aquellos tumores raros con alta frecuencia de fusiones. En consecuencia, la identificación de estos genes de fusión permitirá seleccionar a los pacientes con tumores sólidos que se puedan beneficiar del tratamiento con inhibidores de TRK<sup>16</sup>.

### Nota aclaratoria

Las sugerencias y/o conclusiones planteadas en el presente manuscrito son opinión de los autores y no representan una opinión o recomendación oficial de alguna sociedad, laboratorio o compañía editorial.

### Financiamiento

La editorial Permanyer facilitó el trabajo de *medical writing*, el cual fue financiado de forma irrestricta por Bayer México, quien no controló ni dictaminó el contenido.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl 8):viii5-15.
- Gambella A, Senetta R, Collemi G, Vallero SG, Monticelli M, Cofano F, et al. NTRK fusions in central nervous system tumors: a rare, but worthy target. *Int J Mol Sci.* 2020;21:753.
- 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):102-4.
- Deinhardt K, Chao MV. Trk receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220:103-19.
- Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol.* 2019; 72:460-7.
- Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *J Hematol Oncol.* 2018;11:78.
- Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl 8):viii16-viii22.
- Vaishanvi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25-34.
- Cardona AF, Arrieta O, Ruiz-Patiño A, Sotelo C, Zamudio-Molano N, Zatarain-Barrón ZL, et al. Precision medicine and its implementation in patients with NTRK fusion genes: perspective from developing countries. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620938553.
- Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions. *Modern Pathology.* 2019;32:147-53.
- Forsythe A, Zhang W, Strauss UP, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920975613.
- Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1417-27.
- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016;1:e000023.
- Jiang T, Wang G, Liu Y, Feng L, Wang M, Liu J, et al. Development of small-molecule tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitors for NTRK fusion cancers. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(2):355-72.
- Lasses U. How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. *ESMO Open.* 2019;4(2):e000612.
- Kummar S, Lassen UN. TRK inhibition: A new tumor-agnostic treatment strategy. *Target Oncol.* 2018;13(5):545-56.