

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 16.06.2021
Принята к печати 05.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73

Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации

Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Панферова, М.А. Зайцева, И.Г. Вилесова,
А.А. Меришавян, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Инфантильные глиомы высокой степени злокачественности – одни из наиболее частых опухолей центральной нервной системы у детей до года. Стандартная терапия включает хирургическое удаление опухоли и проведение полихимиотерапии. Прогноз при глиоме высокой степени злокачественности у детей до года лучше, чем у пациентов более старшего возраста, однако отсутствие эффективных схем противорецидивной терапии и невозможность применения лучевой терапии предопределяют негативный прогноз в группе инфантильных глиом в случае прогрессии заболевания. У большинства пациентов с инфантильными глиомами высокой степени злокачественности полушарной локализации выявляют перестройки генов рецепторных тирозинкиназ – *NTRK1/2/3* (24%), *ALK* (41%), *ROS1* (28%), *MET* (7%). Результаты применения ингибиторов тирозинкиназ показывают высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с *NTRK*-позитивными глиомами. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В статье представлено два примера успешного использования таргетной терапии у пациентов с инфантильными глиомами высокой степени злокачественности при отсутствии эффективности стандартной химиотерапии. В обоих случаях получен стойкий ответ: в первом случае достигнут полный ответ на терапию, длительность лечения на настоящее время составляет 1 год, во втором – отсутствует прогрессия заболевания в течение 20 нед терапии. Из нежелательных эффектов таргетной терапии отмечалась только транзиторная нейтропения в первом случае, во втором случае побочных явлений обнаружено не было. Для расширения терапевтических опций и назначения препаратов таргетной терапии в стандартный алгоритм диагностики у пациентов с полушарными инфантильными глиомами должно быть включено проведение молекулярно-генетического исследования ткани опухоли, направленное на поиск химерных генов/транскриптов с участием *NTRK1/2/3*, *ALK* и *ROS1*. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: инфантильные глиомы, *ETV6-NTRK3*, *ZCCHC8-ROS1*, *TRK*-ингибиторы, *ентректиниб*

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 68–73.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73

Контактная информация:
Папуша Людмила Ивановна,
канд. мед. наук, врач-детский онколог,
заведующая отделом оптимизации
терапии опухолей центральной нервной
системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 16.06.2021
Accepted 05.07.2021

Targeted therapy of hemispheric infant gliomas

L.I. Papusha, E.A. Salnikova, A.V. Panferova, M.A. Zaytseva, I.G. Vilesova, A.A. Merishavyan, A.E. Druy,
A.I. Karachunskiy, G.A. Novichkova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:
Ludmila I. Papusha, cand. med. sci., Senior
Physician, Head of the Department
of Optimization of CNS Tumor Therapy,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Infant high grade gliomas (HGG) are the most frequent tumors of the central nervous system in children below 1 year of age. Standard therapy involves surgical resection and chemotherapy. Prognosis in infant HGG is better than in older patients, however, the absence of effective regimens of anti-recurrence therapy and the impossibility of radiation therapy implementation predetermine a negative prognosis in the group of infant gliomas in case of disease progression. In most patients with infant HGG of hemispheric localization, gene rearrangements of receptor tyrosine kinases – *NTRK1/2/3* (24%), *ALK* (41%), *ROS1* (28%), *MET* (7%) are described. The results of tyrosine kinase inhibitor administration show high efficacy and safety in the treatment of patients with *NTRK*-positive gliomas. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The paper presents two examples of the successful use of targeted therapy in patients with infant HGG lacking the efficacy of the standard chemotherapy. In both cases, a persistent response was obtained: in the first case, a complete response to therapy was achieved, the duration of treatment is currently 1 year, in the second case – there is no progression of the disease during 20 weeks of therapy. Of the adverse events (AE) of targeted therapy in patients, only transitory neutropenia was noted in the first case, in the second case, AEs were not detected. In order to expand therapeutic options and prescribe targeted therapy drugs, a molecular genetic investigation of tumor tissue is mandatory for patients with hemispheric infant gliomas. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

Key words: infant gliomas, *ETV6-NTRK3*, *ZCCHC8-ROS1*, *TRK*-inhibitors, *entrectinib*

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 68–73.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73

Инфантильные глиомы головного мозга являются редкими опухолями и составляют около 10% всех новообразований центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Однако инфантильные глиомы высокой степени злокачественности (ГВЦ3) являются одними из наиболее частых опухолей ЦНС у детей младше 1 года – на их долю приходится около 16% [1].

Основные гистологические варианты инфантильных ГВЦ3 – глиобластома и анапластическая астроцитома. Стандартом терапии пациентов с инфантильными ГВЦ3 является хирургическое удаление опухоли и полихимиотерапия (ПХТ).

В целом дети с инфантильными ГВЦ3 имеют более высокие показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с пациентами старшего возраста (54,5% против 6,6%) [2, 3]. Однако в случае развития прогрессии болезни прогноз у пациентов с инфантильными ГВЦ3 неблагоприятный, так как отсутствуют эффективные режимы противорецидивной терапии, а использование лучевой терапии у детей младше 12 месяцев невозможно, поскольку сопряжено с высоким риском осложнений (неврологические, нейропсихологические, эндокринологические, нарушения слуха, возникновение вторичных опухолей).

Исследование A.S. Guerreiro Stucklin и соавт. (2019) показало, что у большинства пациентов с инфантильными ГВЦ3 полушарной локализации выявляют перестройки генов рецепторных тирозинкиназ – *NTRK1/2/3* (24%), *ALK* (41%), *ROS1* (28%), *MET* (7%) [4]. Образование химерных генов приводит к aberrантной экспрессии химерных белков, что влечет за собой конститутивную активацию таких сигнальных путей, как RAS/MAPK, PI3K, и неконтролируемую пролиферацию клеток.

Показатели 5-летней ОВ у пациентов с химерными генами с участием *ALK*, *ROS1*, *NTRK1/2/3* различаются и составляют 53,8%, 25% и 42,9% соответственно при небольшом числе пациентов в каждой группе, включенных в исследование (12, 8 и 7 соответственно) [4].

Результаты применения TRK-ингибиторов демонстрируют высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с *NTRK*-позитивными глиомами [5]. Использование *NTRK/ALK/ROS1*-ингибиторов дает возможность оптимизации терапии и улучшения прогноза в данной группе пациентов и является одной из дополнительных терапевтических опций, более предпочтительной из-за меньшей токсичности препаратов.

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В статье представлено два примера успешного использования таргетной терапии у пациентов с инфантильными ГВЦ3.

Для использования информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях получено добровольное информированное согласие законных представителей пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Девочка 3., 2 года. В возрасте 4 месяцев впервые поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 3 месяцев появились увеличение окружности головы, выбухание большого родничка, рвота, нистагм. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена гигантская опухоль левой гемисферы размерами 9 × 5,6 × 9,3 см (объем 240 см³), с наличием множественных кист, компримирующая и смещающая ножки мозга и верхние отделы моста, с выраженным смещением срединных структур (рисунки 1А). МРТ спинного мозга не выявила метастатического поражения.

Учитывая наличие гипертензионно-гидроцефального синдрома, по месту жительства был установлен вентрикулоперитонеальный шунт.

При поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в неврологическом статусе отмечались правосторонний гемипарез, центральный парез мимической мускулатуры справа, нистагм, регресс моторных навыков, из инфекционных очагов – венитрикулит. Учитывая тяжелый неврологический и соматический статусы ребенка, а также огромные размеры опухоли и высокий риск интраоперационных осложнений, от проведения биопсии на первом этапе было решено отказаться. По жизненным показаниям была начата ПХТ (первый блок винкристин/циклофосфан, второй – карбоплатин/этопозид). По результатам контрольной МРТ после 2 блоков ПХТ выявлено уменьшение размеров опухоли на 32,5%. Учитывая сокращение размеров опухоли и купирование очагов инфекции была проведена биопсия образования.

По данным гистологического исследования была верифицирована глиобластома, для определения молекулярного драйвера опухоли было рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования.

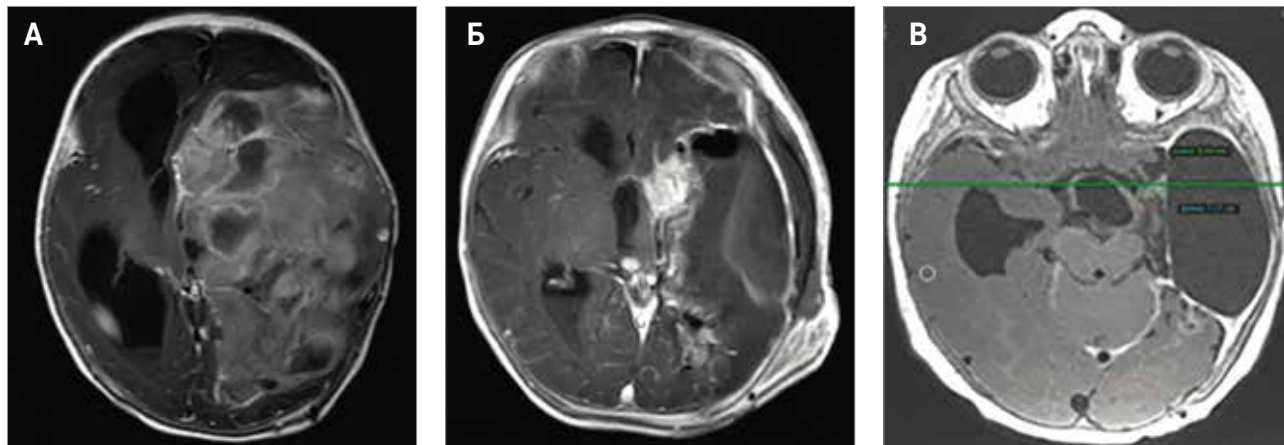
С учетом положительного ответа на лечение было проведено еще 2 аналогичных блока ПХТ. Однако по данным МРТ дальнейшего сокращения размеров опухоли не наблюдалось, клинически отмечалась отрицательная динамика в неврологическом статусе (появление судорог). Следующим этапом лечения было выполнено субтотальное удаление опухоли. Объем остаточного компонента опухоли составил 3 см³ (рисунки 1Б).

Рисунок 1

А – МРТ до операции. T2-взвешенные изображения, выявляющие опухоль в проекции левого полушария мозга; Б – МРТ после субтотального удаления опухоли до начала таргетной терапии. Остаточный компонент опухолевой ткани (расчетный объем 3 см³); В – МРТ спустя 4 нед после начала таргетной терапии. Минимальный остаточный компонент опухолевой ткани (расчетный объем 0,3 см³)

Figure 1

A – MRI before surgery. T2-weighted images showing a tumor in the projection of the left cerebral hemisphere; Б – MRI after subtotal resection of the tumor, prior to targeted therapy. Residual tumor tissue (the calculated volume – 3 cm³); В – MRI after 4 weeks of targeted therapy. Minimal residual tumor tissue (the calculated volume – 0.3 cm³)



По данным повторного гистологического исследования была подтверждена идентичная морфологическая картина опухоли с вторичными посттерапевтическими изменениями.

Молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли методом полимеразной цепной реакции выявило экспрессию химерного гена *ETV6-NTRK3*.

Учитывая развитие клинической прогрессии заболевания на фоне стандартной химиотерапии, наличие остаточной опухоли, данные молекулярно-генетического исследования, решением врачебной комиссии в рамках программы расширенного доступа фирмы-производителя было инициировано назначение таргетной терапии TRK-ингибитором (энтректиниб) ежедневно перорально. По данным МРТ в динамике через 4 нед терапии был зафиксирован частичный ответ (*рисунок 1В*). Полный ответ был достигнут через 4 мес терапии (*рисунок 2*).

Переносимость таргетной терапии удовлетворительная, из нежелательных явлений отмечалось развитие транзиторной нейтропении II–IV степени. В неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде купирования судорог, восстановления моторных навыков.

В настоящее время длительность терапии составляет 12 мес, сохраняется полный ответ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

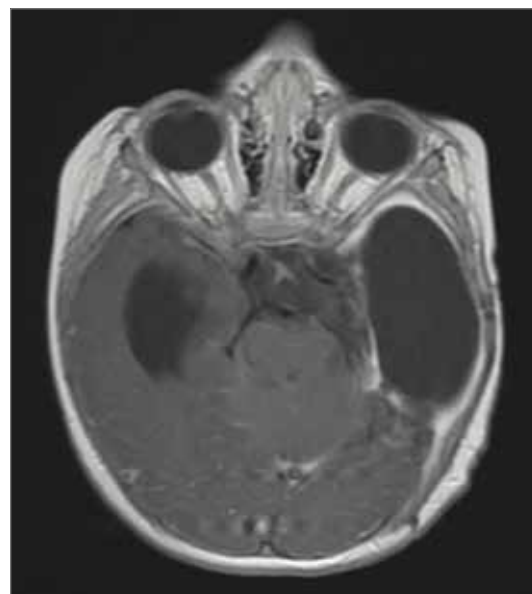
Девочка Е., 1 год 9 месяцев. Из анамнеза заболевания известно, что при плановой нейросонографии в возрасте 1,5 месяца было обнаружено объемное

Рисунок 2

МРТ через 4 мес применения энтректиниба. Не выявлено патологического накопления контрастного вещества – достигнут полный ответ на терапию

Figure 2

MRI after 4 months of therapy with entrectinib. There were no signs of pathological contrast uptake – complete response to treatment was achieved



образование левого полушария головного мозга. По данным МРТ головного мозга (возраст 1 месяц 3 недели) было подтверждено наличие объемного образования 1,5 × 1,6 × 1,7 см в лобно-теменной области слева.

В неврологическом статусе девочка развивалась по возрасту, никакой неврологической симптоматики не выявлялось, в связи с чем от оперативного лечения было решено воздержаться.

МРТ головного мозга с контрастным усилением и без него через 2 мес выявила увеличение размеров объемного образования левой лобно-теменной области (рисунк 3А).

Проведена операция – удаление объемного образования указанной локализации.

Гистологически верифицирована ГВСЗ – анапластическая астроцитома, WHO Grade III.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В неврологическом статусе нарастания очаговой симптоматики не отмечалось. МРТ в раннем послеоперационном периоде не выполнено.

По данным МРТ головного мозга через 4 нед после операции по контуру послеоперационной полости в латеральных отделах определяется мелкий участок накопления контрастного вещества (КВ) – наиболее вероятно, остаточная опухоль (рисунк 3Б). При МРТ спинного мозга данных за вторичное поражение вещества спинного мозга или его оболочек не получено.

По месту жительства было проведено 3 курса ПХТ по протоколу BabyPOG. По данным МРТ в динамике отмечался продолженный рост остаточной опухоли.

Была продолжена ПХТ по прежней схеме с выполнением еще 2 циклов. МРТ головного мозга свидетельствовала о дальнейшем продолженном росте опухоли (рисунк 3В).

Выполнена повторная операция по удалению опухоли. Послеоперационный период протекал гладко. В неврологическом статусе – легкий гемипарез справа.

МРТ в декретированные сроки после операции не выполнено.

МРТ ЦНС через 4 нед после операции: по внутреннему контуру зоны послеоперационных изменений отмечается мелкий участок накопления КВ, размером до $0,4 \times 0,6 \times 0,3$ см (рисунк 3Г). Убедительных данных за вторичное поражение вещества спинного мозга или его оболочек не получено.

Референс гистологического материала в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: морфологическая картина соответствует анапластической астроцитоме, WHO Grade III.

Пациентка была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения тактики терапии. По результатам

Рисунок 3

А – МРТ до первой операции. Объемное образование в левой лобно-теменной области; Б – МРТ через 4 нед после первой операции. Мелкий участок накопления КВ в латеральных отделах послеоперационной полости; В – продолженный рост опухоли на фоне стандартной ПХТ; Г – МРТ через 4 нед после повторной операции

Figure 3

А – MRI before the first surgery. A space-occupying lesion in the left frontoparietal region; Б – MRI at 4 weeks after the first surgery. A small area of contrast uptake in the lateral regions of the post-surgical site; В – continued tumor growth during standard polychemotherapy; Г – MRI at 4 weeks after repeat surgery

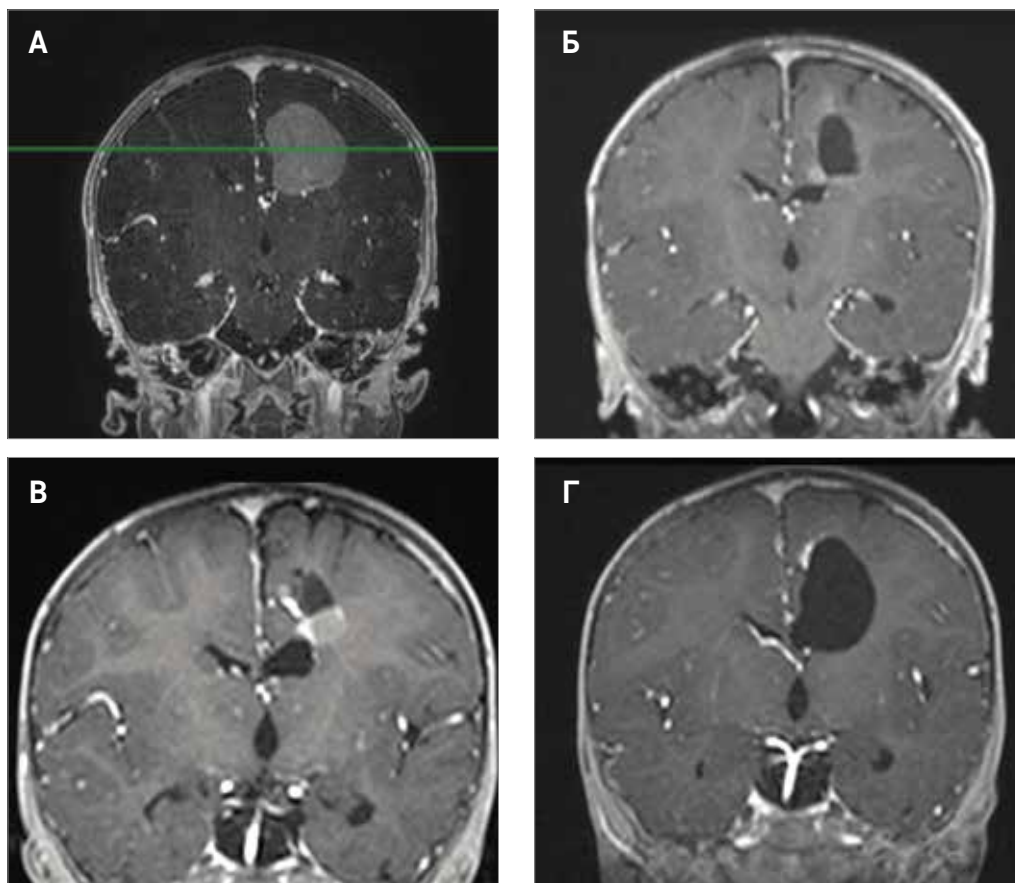
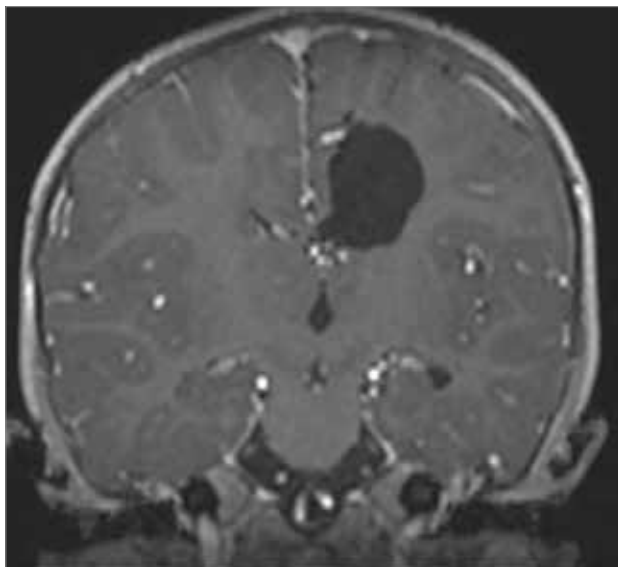


Рисунок 4

МРТ через 15 нед таргетной терапии. Признаков прогрессирования заболевания нет

Figure 4

MRI after 15 weeks of targeted therapy. No signs of disease progression



секвенирования РНК выявлен химерный транскрипт *ZCCHC8-ROS1*, ранее описанный у пациента с врожденной глиобластомой [6].

По данным МРТ ЦНС через 2 мес после повторной операции сохраняется единичный мелкий очаг слабо-выраженного накопления КВ по правому контуру послеоперационной полости – остаточная опухоль/сосудистый очаг. Признаков вторичного поражения спинного мозга не выявлено.

Учитывая продолженный рост опухоли на фоне стандартной ПХТ, наличие в ткани опухоли химерного транскрипта *ZCCHC8-ROS1*, решением врачебной комиссии в рамках программы расширенного доступа фирмы-производителя была инициирована таргетная терапия TRK-ингибитором (энтректиниб) ежедневно перорально в дозе 300 мг/сут. Пауз в приеме препарата не было. Нежелательных эффектов не отмечалось.

По данным МРТ ЦНС через 6 и 15 нед от начала таргетной терапии данных за прогрессию заболевания не выявлено (рисунок 4). Длительность терапии в настоящее время составляет 20 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным МРТ инфантильные глиобластомы полушарной локализации – это гигантские образования солидно-кистозной структуры, в большинстве случаев с кровоизлияниями. В случае внутриутробного развития опухоли или несвоевременной постановки диагноза описаны случаи мертворождения и смерти в течение первых 2 месяцев жизни. Это может быть связано с высокой частотой кровотечений и

внутричерепных кровоизлияний. Анапластические астроцитомы обычно представляют собой меньшие по размерам образования солидной структуры.

Несмотря на то, что около 50% больных с инфантильными ГВЗ отвечают на инициальную ПХТ, у пациентов с прогрессированием или рецидивом болезни ввиду отсутствия эффективных схем противорецидивной химиотерапии и крайне ограниченного/невозможного использования лучевой терапии прогноз крайне неблагоприятный.

Оба клинических случая, представленных в статье, продемонстрировали неэффективность стандартной химиотерапии: у пациентки с инфантильной глиобластомой (первый случай) развилась выраженная клиническая прогрессия; у пациентки с анапластической астроцитомой (второй случай) отмечен продолженный рост опухоли, выявленный по данным контрольной МРТ. При этом в обоих случаях получен стойкий ответ на таргетную терапию.

Первый случай успешного использования таргетной терапии TRK-ингибиторами у ребенка с рефрактерным течением опухоли головного мозга был описан совсем недавно – в 2018 г. [5]. В 2018 и 2019 гг. FDA одобрило использование препаратов ларотректиниб (TRK-ингибитор) и энтректиниб (TRK/ROS1/ALK-ингибитор) для лечения взрослых и детей с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK*, препарат энтректиниб зарегистрирован для лечения взрослых и детей в возрасте старше 12 лет с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK*, а также для лечения взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого с перестройками *ROS1*.

В настоящее время проводятся клинические исследования, в которых оцениваются эффективность и безопасность применения TRK-ингибиторов у детей – ларотректиниба и энтректиниба. Предварительные результаты демонстрируют быстрый и длительный объективный ответ на терапию.

В исследовании STARTRK-NG частота объективных ответов на терапию энтректинибом составила 86%, при этом лучшие результаты были зафиксированы у пациентов с опухолями ЦНС ($n = 8$) – 4 полных ответа (*ETV6-NTRK3*, *EML1-NTRK2*, *GOPC-ROS1* и *TPR-NTRK1*), 2 частичных ответа (*KANK1-NTRK2* и *EEF1G-ROS1*) [5, 7].

Пероральный прием препаратов позволяет увеличить комплаентность, улучшить качество жизни пациентов и сократить время пребывания в стационаре. Переносимость такой терапии удовлетворительная в подавляющем большинстве случаев. Из наиболее частых нежелательных побочных эффектов терапии ларотректинибом описаны умеренное повышение печеночных ферментов, цитопения и рвота; энтректинибом – прибавка в весе, неврологические нарушения (сонливость, парестезии, атаксия) и переломы [5].

Из нежелательных эффектов таргетной терапии у наших пациентов отмечалась только транзиторная нейтропения в первом случае, во втором случае побочных явлений обнаружено не было.

Вопрос о длительности таргетной терапии остается открытым. В исследовании SCOUT существует опция прекращения терапии ларотректинибом через 2 года от начала лечения с возможностью возобновления приема препарата в случае развития прогрессии заболевания [7]. Опыт использования таргетной терапии BRAF-ингибиторами у пациентов с *BRAF*-позитивными глиомами продемонстрировал быстрое развитие прогрессии заболевания на фоне отмены препаратов, однако возобновление терапии приводило к восстановлению ответа [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен успешный опыт применения таргетной терапии энтректинибом у пациентов с инфантильными ГВСЗ. Для назначения таргетных

препаратов пациентам с полушарными инфантильными глиомами необходимо проведение молекулярно-генетического исследования ткани опухоли, направленное на поиск химерных генов/транскриптов с участием *NTRK1/2/3*, *ALK* и *ROS1*.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при спонсорской поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

Vilesova I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>

Merishavyan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Viaene A.N., Pu C., Perry A., Li M.M., Luo M., Santi M. Congenital tumors of the central nervous system: an institutional review of 64 cases with emphasis on tumors with unique histologic and molecular characteristics. *Brain Pathol* 2021; 31 (1): 45–60. DOI: 10.1111/bpa.12885
2. Jones C., Karajannis M.A., Jones D.T.W., Kieran M.W., Monje M., Baker S.J. et al. Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro Oncol* 2017; 19 (2): 153–61. DOI: 10.1093/neuonc/now101
3. Lafay-Cousin L., Strother D. Current treatment approaches for infants with malignant central nervous system tumors. *Oncologist* 2009; 14 (4): 433–44. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0193
4. Guerreiro Stucklin A.S., Ryall S., Fukuoka K., Zapotocky M., Lassetta A., Li C., et al. Alterations in *ALK/ROS1/NTRK/MET* drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5
5. Desai A.V., Robinson G.W., Basu E.M., et al. Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15 suppl): 107. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.107
6. Cocce M.C., Mardin B.R., Bens S., Stütz A.M., Lubieniecki F., Vater I., et al. Identification of *ZCCHC8* as fusion partner of *ROS1* in a case of congenital glioblastoma multiforme with a t(6;12)(q21;q24.3). *Genes Chromosomes Cancer* 2016; 55 (9): 677–87. DOI: 10.1002/gcc.22369
7. Doebele R.C., Dilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 271–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
8. Nobre L., Zapotocky M., Ramaswamy V., Ryall S., Bennett J., Alderete D., et al. Outcomes of *BRAF V600E* Pediatric Gliomas Treated With Targeted *BRAF* Inhibition. *JCO Precis Oncol* 2020; 4: P0.19.00298. DOI: 10.1200/PO.19.00298