

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-104-120

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.06.2023
Принята к печати 17.07.2023

Эффективность применения TRK-ингибитора энтректиниба у пациентов с экстракраниальными *NTRK*-перестроенными опухолями

Т.В. Страдомская¹, А.М. Сулейманова², Д.М. Коновалов¹, А.Е. Друй¹, А.В. Панферова¹, Е.В. Преображенская³, Н.А. Андреева¹, Г.Б. Сагоян², М.В. Телешева¹, Л.А. Смирнова¹, О.С. Зацаринная¹, Т.В. Шаманская¹, Н.С. Грачев¹, М.В. Рубанская², К.И. Киргизов², Е.Н. Имянитов³, С.Р. Варфоломеева², Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Страдомская Татьяна Валерьевна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: stv-sergeeva@mail.ru

Соматические транслокации с вовлечением генов семейства *NTRK* встречаются в 0,34–2,2% случаев всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Продемонстрированная в проспективных клинических исследованиях эффективность TRK-ингибиторов расширяет возможности терапии пациентов с солидными ЗНО, характеризующимися наличием перестроек генов *NTRK*. Целью настоящего исследования явилось обобщение первого российского опыта применения TRK-ингибитора энтректиниба у пациентов с *NTRK*-перестроенными экстракраниальными солидными опухолями, включенных в программу расширенного доступа. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование включены 8 пациентов, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Основными критериями включения в программу расширенного доступа были наличие подтвержденной перестройки генов *NTRK1/2/3* в солидной опухоли при отсутствии доказанной эффективной системной терапии у пациентов с нерезектабельными опухолями, прогрессирование/рецидив в процессе проведения терапии, назначенной в соответствии с установленным диагнозом, группой риска и другими критериями стратификации на группы риска, и невозможность проведения радикального хирургического лечения без калечащих и инвалидизирующих последствий. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 4,3 месяца (разброс 1,2–83,6 месяца). Соотношение мальчики:девочки – 1:1. Распределение по локализации первичной опухоли: голова и шея – 6 (75%) пациентов, грудная клетка – 1 (12,5%), малый таз – 1 (12,5%). Ни у одного пациента на момент постановки диагноза не было выявлено поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастатических очагов. Распределение по гистологическому типу (согласно гистологическому заключению): инфантильная фибросаркома – 4 (50%), недифференцированная круглоклеточная саркома низкой степени злокачественности – 1 (12,5%), недифференцированная веретеноклеточная саркома высокой степени злокачественности – 1 (12,5%), *NTRK*-перестроенная веретеноклеточная саркома низкой степени злокачественности – 1 (12,5%), веретеноклеточная опухоль, ассоциированная с перестройкой *NTRK*, – 1 (12,5%). Иммуногистохимическое исследование с использованием моноклонального антитела рап-TRK было выполнено 7/8 (87,5%) пациентам. В 4/7 (57%) случаях отмечена экспрессия TRK, в 3/7 (43%) – отсутствие экспрессии. Перестройки генов *NTRK1* и *NTRK3* были подтверждены у всех пациентов. Распределение по окончательному методу выявления транслокаций: полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией – 4 (50%), высокопроизводительное секвенирование РНК – 4 (50%). У 3/8 (37,5%) пациентов выявлена перестройка гена *NTRK1*, у 5/8 (62,5%) – *NTRK3*. Выявлены следующие химерные транскрипты: *ETV6::NTRK3* ($n = 4$), *DIP2C::NTRK3* ($n = 1$), *TPR::NTRK1* ($n = 1$), *TPM3::NTRK1* ($n = 1$), *MYH10::NTRK1* ($n = 1$). Один (12,5%) пациент получал энтректиниб в качестве терапии первой линии, остальные (7/8; 87,5%) – в качестве второй или последующих линий. Трех (37,5%) пациентам проведено хирургическое вмешательство перед терапией энтректинибом: 2/3 в объеме R2-резекции, 1/3 – R0/R1 (края резекции не оценивались). Лучевая терапия не проводилась ни в одном случае. Медиана длительности терапии энтректинибом на момент анализа составила 11,8 мес (разброс 2,3–20,1 мес). Отсроченная операция проведена 2/8 пациентам, по данным гистологического заключения отмечен патоморфоз IV степени. Нежелательные явления на терапии энтректинибом отмечены у 3/8 пациентов. Медиана времени до возникновения нежелательных явлений составила 0,23 мес (разброс 0,2–7,96 мес). У 3 пациентов потребовался перерыв в приеме препарата для купирования симптомов, у 2 больных была необходимость в редукции дозы на 1 ступень при возобновлении терапии. Медиана наблюдения с момента постановки диагноза составила 19,5 мес (разброс 14,9–75,0 мес). Все пациенты, включенные в анализ ($n = 8$), живы, из них 3 без визуализируемого опухолевого процесса. Таргетная терапия завершена у 4/8 (50%) пациентов, 4/8 (50%) продолжают лечение энтректинибом. Полный ответ достигнут в 3/8 случаях, очень хороший частичный ответ – в 2/8. По 1 случаю пришлось на частичный ответ, незначительный частичный ответ и стабилизацию. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности

и безопасности энтретиниба у пациентов с экстракраниальными солидными опухолями при наличии подтвержденных перестроек генов семейства *NTRK*. Необходимы дополнительные исследования для определения места TRK-ингибиторов в терапии различных видов солидных ЗНО у детей и оценке отдаленных результатов терапии.

Ключевые слова: дети, гены семейства *NTRK*, TRK-ингибиторы, таргетная терапия, энтретиниб

Страдомская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 104–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-104-120

The efficacy of the TRK inhibitor entrectinib in patients with extracranial *NTRK* fusion-positive tumors

T.V. Stradomskaia¹, A.M. Suleymanova², D.M. Kononov¹, A.E. Druy¹, A.V. Panforyova¹, E.V. Preobrazhenskaya³, N.A. Andreeva¹, G.B. Sagoyan³, M.V. Teleshova¹, L.A. Smirnova¹, O.S. Zaccarinnaya¹, T.V. Shamanskaya¹, N.S. Grachev¹, M.V. Rubanskaya², K.I. Kirgizov², E.N. Imyaninov³, S.R. Varfolomeeva², D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

Somatic translocations involving the *NTRK* genes occur in 0.34–2.2% of all malignant neoplasms in children. TRK inhibitors whose efficacy has been demonstrated in prospective clinical studies expand treatment options for patients with solid tumors harboring *NTRK* gene rearrangements. The aim of our study was to summarize the first Russian experience with the use of the TRK inhibitor entrectinib in patients with extracranial *NTRK* fusion-positive solid tumors included in the compassionate use program. This study was approved by the Independent Ethics Committee and the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The study included 8 patients who had been treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The main criteria for inclusion in the compassionate use program were a confirmed rearrangement of either *NTRK1/2/3* genes in a solid tumor in patients with unresectable disease for whom no effective standard systemic therapy was available, progressive or recurrent disease during therapy prescribed according to the established diagnosis, risk group and risk stratification criteria, and the infeasibility of non-mutilating radical surgery. The median age at diagnosis was 4.3 months (range 1.2–83.6). The male to female ratio was 1:1. The primary site distribution was as follows: head and neck ($n = 6$; 75%), chest wall ($n = 1$; 12.5%), pelvis ($n = 1$; 12.5%). None of the patients had regional lymph node involvement or distant metastases at diagnosis. The distribution by histology (according to histopathology reports) was as follows: infantile fibrosarcoma ($n = 4$; 50%), undifferentiated round cell sarcoma, low-grade ($n = 1$; 12.5%), undifferentiated spindle cell sarcoma, high-grade ($n = 1$; 12.5%), *NTRK*-rearranged spindle cell sarcoma, low-grade ($n = 1$; 12.5%), spindle cell tumor associated with an *NTRK* rearrangement ($n = 1$; 12.5%). Immunohistochemistry (IHC) with a pan-Trk monoclonal antibody was performed in 7/8 (87.5%) patients. Pan-Trk IHC was positive in 4/7 (57%) patients. Rearrangements in the *NTRK1* and *NTRK3* genes were confirmed in all the patients. The final methods used for the detection of fusion transcripts were as follows: reverse transcription polymerase chain reaction ($n = 4$; 50%) and RNA-based next-generation sequencing ($n = 4$; 50%). *NTRK1* and *NTRK3* gene translocations were detected in 3/8 (37.5%) and 5/8 (62.5%) patients, respectively. The following fusion transcripts were identified: *ETV6::NTRK3* ($n = 4$), *DIP2C::NTRK3* ($n = 1$), *TPR::NTRK1* ($n = 1$), *TPM3::NTRK1* ($n = 1$), *MYH10::NTRK1* ($n = 1$). One (12.5%) patient received entrectinib as first-line therapy, other patients (7/8, 87.5%) received entrectinib as second- or subsequent-line therapy. Three (37.5%) patients had undergone surgery before treatment with entrectinib: 2 had R2 resection, 1 had R0/R1 resection (resection margins were not evaluated). None of the patients received radiation therapy. The median duration of entrectinib therapy at the time of analysis was 11.8 months (range 2.3–20.1). Delayed surgery was performed in 2/8 patients; according to the histopathology reports, they achieved grade IV pathomorphosis. Three patients experienced adverse events during treatment with entrectinib. The median time to adverse events was 0.23 months (range 0.2–7.96). Three patients required temporary interruption in treatment to relieve symptoms, a subsequent dose reduction by one dose level was necessary when resuming therapy in two patients. The median follow-up since diagnosis was 19.5 months (range 14.9–75.0). All the patients included in our analysis were alive, three of them had no radiologic evidence of disease. Fifty percent of the patients completed targeted therapy, another 50% of the patients continued treatment with entrectinib. Complete and very good partial response was achieved in 3/8 and 2/8 patients, respectively. Partial response, minor partial response and stable disease were observed in one patient each. These results indicate high efficacy and safety of entrectinib in pediatric patients with extracranial *NTRK* fusion-positive solid tumors. Further studies are needed to determine the therapeutic potential of TRK inhibitors in the treatment of different solid malignant neoplasms in children and to assess long-term treatment results.

Key words: pediatric, *NTRK* gene family, TRK inhibitors, targeted therapy, entrectinib

Stradomskaia T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 104–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-104-120

Перестройки с участием генов семейства нейротрофной тропомиозин-рецепторной киназы (*NTRK1/2/3*) являются редкими онкогенными драйверными событиями, описанными при целом ряде солидных новообразований у детей и взрослых. По данным крупных международных исследований, частота выявления перестроек генов семейства *NTRK* в педиатрической популяции варьирует от 0,34 до 2,2% [1–3]. Белки TRK представляют собой семейство 3 трансмембранных рецепторных тирозинкиназ (TRKA, TRKB и TRKC), кодируемых генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно [4]. TRK играют важную роль в эмбриональном развитии и

функционировании центральной (ЦНС) и периферической нервной системы у детей и взрослых путем активации специфическими лигандами нейротрофинами [4]. В нормальных условиях экспрессия TRK определяется в клетках преимущественно нервной ткани и ряде других, тогда как в злокачественном новообразовании (ЗНО) происходит патологическая активация генов, которая может быть обеспечена путем активирующих мутаций, альтернативного сплайсинга или транслокаций с участием соответствующих генов [1, 5, 6]. Перестройки генов *NTRK* являются драйверным онкогенным событием, приводящим к неконтролируемой киназной активности с

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 20.06.2023

Accepted 17.07.2023

Correspondence:

Tatyana V. Stradomskaia, a pediatric oncologist at the Department of Clinical Oncology, the 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: stv-sergeeva@mail.ru

последующей активацией нижележащих сигнальных путей [6, 7].

В настоящее время разработаны и прошли успешные клинические исследования ряд TRK-ингибиторов, таких как ларотректиниб и энтректиниб, что позволяет использовать данные препараты в качестве персонализированной терапии у пациентов с подтвержденными перестройками генов *NTRK*. В рамках текущих рекомендаций TRK-ингибиторы рассматриваются в качестве терапевтических опций у пациентов с метастатическими и местно-распространенными формами заболевания при условии отсутствия ответа или прогрессировании на стандартной терапии, а также в ситуациях, когда резекция опухоли ассоциирована с тяжелыми косметическими и дисфункциональными исходами.

С декабря 2019 г. в Российской Федерации была открыта программа расширенного доступа селективного ROS1- и TRK-ингибитора энтректиниба для пациентов детского и подросткового возраста, а также взрослых больных. В данной статье приведен анализ эффективности и безопасности терапии энтректинибом у пациентов с *NTRK*-перестроенными экстракраниальными ЗНО, получавшими лечение в рамках программы расширенного доступа в 2 федеральных центрах. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены пациенты с *NTRK*-перестроенными опухолями, включенные в программу расширенного доступа препарата энтректиниб и получавшие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ($n = 6$) и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина ($n = 2$) за период 12.2019–08.2022 (33 мес).

Диагноз устанавливался на основании морфологического исследования ткани опухоли в патолого-анатомических лабораториях 2 федеральных центров, являющихся референс-лабораториями по педиатрическим новообразованиям. При проведении настоящего анализа использовался окончательный диагноз, указанный в гистологическом заключении. Во всех случаях были верифицированы различные варианты сарком мягких тканей. В качестве скрининга для выявления перестроек генов *NTRK* проводилось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием моноклонального антитела рап-TRK. У пациентов с инфантильной фибросаркомой в качестве скрининга проводили оценку гена *ETV6* методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH). Однако окончательным основанием для включения пациента

в программу расширенного доступа и назначения препарата энтректиниб было выявление экспрессии химерного транскрипта с участием последовательности протеинкиназного домена *NTRK1/2/3* с сохранением рамки считывания белка. Для этого были применены методы полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) для выявления экспрессии химерного гена *ETV6::NTRK3* у пациентов с инфантильной фибросаркомой, а также секвенирование РНК у детей с другими типами опухолей.

На инициальном этапе все пациенты проходили полный объем обследований для верификации диагноза и установления стадии процесса в рамках классификации TNM и постоперационной клинической группы по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study). Все пациенты стратифицировались согласно протоколу Немецкой группы по лечению сарком мягких тканей у детей CWS-guidance 2009. Дети с инфантильной фибросаркомой получали терапию по схеме VA (винкристин, актиномицин Д). Оценка ответа проводилась после 2-го или 3-го курса полихимиотерапии (ПХТ) с выполнением инструментального исследования (магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная (КТ) томография) волюметрическим методом.

Основными критериями включения в программу расширенного доступа являлись наличие подтвержденной перестройки одного из генов семейства *NTRK* в солидной опухоли при отсутствии доказанной эффективной системной терапии у пациентов с нерезектабельными опухолями, прогрессирование/рецидив в процессе проведения терапии, назначенной в соответствии с установленным диагнозом, группой риска и другими критериями стратификации на группы риска, и невозможность проведения радикального хирургического лечения без калечащих и инвалидизирующих последствий.

Все пациенты получали терапию ингибитором тирозинкиназ энтректинибом (Розлитрек, производитель Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Препарат был представлен следующими лекарственными формами для перорального приема: энтректиниб F1 (капсулы по 100 мг во флаконах №7 и капсулы по 200 мг во флаконах №30 (использовались до марта 2022 г., форма заменена на мини-таблетки)); энтректиниб F06 (капсулы по 100 и 200 мг во флаконах №30 (с августа 2021 г.); энтректиниб мини-таблетки в стик-пакетах по 50 мг, по 30 стик-пакетов в картонной коробке (с марта 2022 г.). Дозировка энтректиниба у детей рассчитывалась в зависимости от площади поверхности тела в соответствии с руководством по программе расширенного доступа. Расчетная доза имела зависимость от формы выпуска препарата и возраста пациента: для формы F1 – 550 мг/м², для форм

F06 и мини-таблеток – 300 мг/м²; для пациентов 1–6 месяцев – 250 мг/м², с рождения до 1 месяца – 100 мг/м². Дети, способные проглотить капсулы, принимали энтректиниб в капсулах по 100 и 200 мг. Дети, неспособные проглотить капсулы целиком, но принимающие твердую пищу, получали энтректиниб F1 или мини-таблетки, смешанные с мягкой пищей. Пациенты, которым требовалось назогастральное/гастральное или пероральное введение суспензии с помощью шприца, получали энтректиниб в виде водной суспензии, приготовленной из капсул по 100 или 200 мг в соответствии с Руководством по программе расширенного доступа. Прием препарата был непрерывным в течение 28 дней с последующим повторением курса.

Начало терапии энтректинибом осуществлялось в условиях федерального центра для отслеживания побочных эффектов, в случае удовлетворительной переносимости пациент продолжал терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

Ответ на терапию энтректинибом оценивался на 4-й и 8-й неделе приема препарата с использованием волюметрической оценки по результатам КТ или МРТ. Выделялись следующие варианты ответа: полный ответ (ПО) – полное исчезновение всех видимых признаков опухоли; очень хороший частичный ответ (ОХЧО) – уменьшение объема > 90%; частичный ответ (ЧО) – уменьшение объема > 66%, незначительный ЧО (НЧО) – уменьшение объема < 66%, но > 33%; стабилизация заболевания (СЗ) – уменьшение объема < 33%; прогрессирование – увеличение объема > 33% или появление новых очагов. Далее в случае положительного эффекта контрольные обследования проводились каждые 12 нед. Результаты контрольных обследований обсуждались на междисциплинарных совещаниях для решения вопроса о возможности проведения second-look-операции. Длительность терапии определялась индивидуально лечащим врачом пациента. В рамках программы расширенного доступа была предусмотрена возможность проведения терапии до констатации прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Контроль токсичности проводился с помощью физического осмотра, лабораторных анализов и мониторинга нежелательных явлений. В объем обследований включались лабораторные исследования с оценкой общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических показателей крови, функционального исследования с оценкой работы сердечно-сосудистой системы (электрокардиограмма). Оценка токсичности терапии проводилась по критериям NCI CTC V5.0 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria).

Информация о нежелательных побочных явлениях передавалась в отдел фармаконадзора компа-

нии-производителя (компания АО «Рош-Москва»). Сбор информации о нежелательных явлениях и реакциях, а также возникновении особых ситуаций, жалобах на качество препарата выполнялся рутинно в рамках программы расширенного доступа. В течение 1 рабочего дня после получения данных от родителя лечащий врач отправлял в компанию АО «Рош-Москва» информацию о серьезном нежелательном явлении, в течение 30 календарных дней – о несерьезных нежелательных явлениях и особых ситуациях. Осуществлялся сбор данных о последующем наблюдении по каждому отдельному случаю нежелательного явления, включавший 2 запроса дополнительной информации. Ежеквартально составлялись и сверялись перечни сообщений по безопасности, которые были получены за предыдущий период.

Для целей настоящего исследования проведен ретроспективный сбор данных из 2 центров, в которых пациенты получали лечение. Информация регистрировалась в специально разработанной исследовательской базе данных в программе Microsoft Excel на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Законные представители пациентов подписывали добровольное информированное согласие на применение незарегистрированного лекарственного препарата, предоставляемого в рамках программы расширенного доступа, и на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящий анализ включены 8 пациентов с экстракраниальными *NTRK*-перестроенными опухолями. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 4,3 месяца (разброс 1,2–83,6 месяца). У 7/8 (87,5%) пациентов опухоль выявлена на первом году жизни. Соотношение мальчики:девочки составило 1:1. Полная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*. Локализация опухолевого процесса включала следующие анатомические области: голова и шея ($n = 6$; 75%) (*рисунок 1*), грудная клетка ($n = 1$; 12,5%), малый таз ($n = 1$; 12,5%). У 7/8 (87,5%) пациентов опухоль распространялась за пределы органа, из которого она исходила. Медиана объема первичной опухоли составила 65,35 см³ (разброс 7,41–135,4 см³). Ни у одного пациента не было отмечено поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастатических очагов на момент постановки диагноза.

Распределение по гистологическому типу согласно патоморфологическим заключениям было следующим: инфантильная фибросаркома ($n = 4$; 50%), недифференцированная круглоклеточная саркома низкой степени злокачественности

Рисунок 1

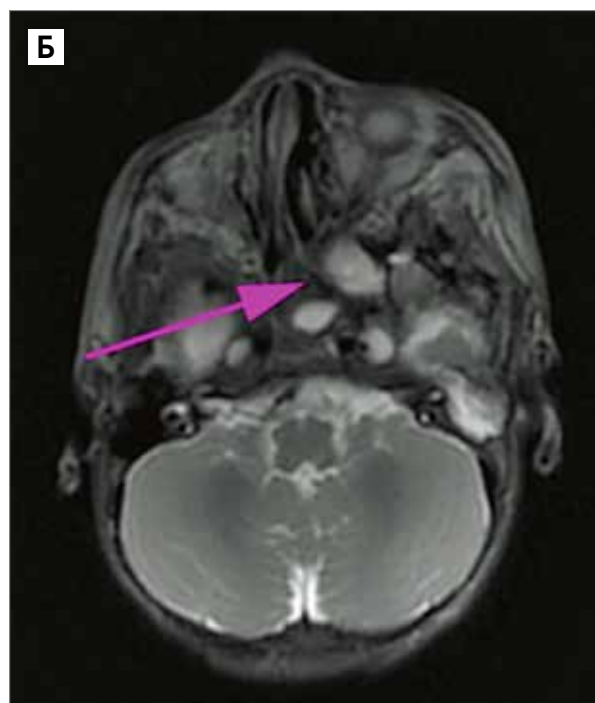
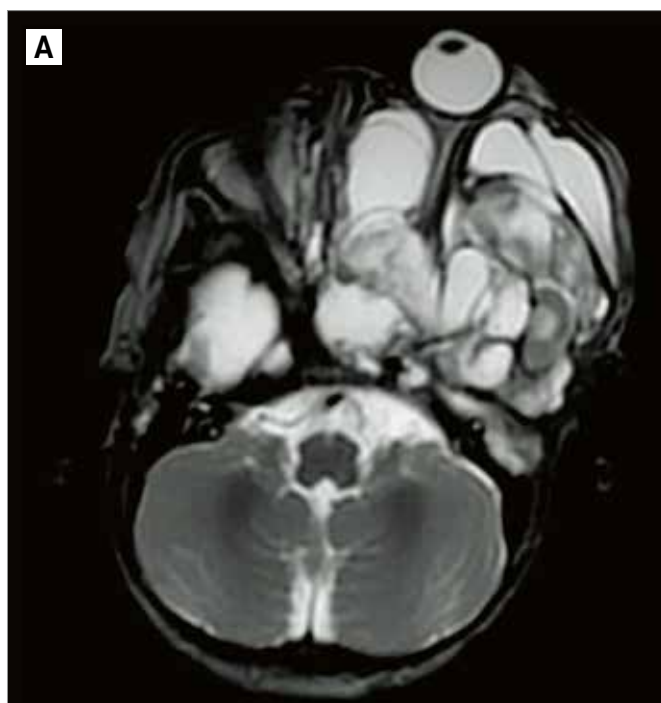
Визуализация пациента с инфантильной фибросаркомой параменингеальной локализации. МРТ головы с внутривенным контрастированием, T2-взвешенные изображения

А – первичная визуализация. Слева определяется многокамерное образование с распространением в левую верхнечелюстную пазуху, ячейки лабиринта решетчатой кости, пазухи клиновидной кости, левую орбиту, размерами до $6,7 \times 6,5 \times 6,9$ см, объем 156 см^3 . Образование циркулярно охватывает зрительный нерв и смещает глазное яблоко кпереди за пределы орбиты, стенозирует носовые ходы и носоглотку. В передней и средней черепных ямках слева через крыло клиновидной кости и лобную кость опухоль экспансивно пролабирует в полость черепа, сдавливает левые лобную и височную доли; Б – через 2 мес от начала терапии энтректинибом. Кистозно-солидное образование с распространением в левую верхнечелюстную пазуху, ячейки лабиринта решетчатой кости, пазуху клиновидной кости, на левую крылонебную ямку и левую орбиту, со слабовыраженным накоплением контрастного препарата солидной частью опухоли, размерами до $4,9 \times 4,7 \times 1,8$ см, объем $21,5 \text{ см}^3$. Сохраняется экзофтальм слева, деформация и сдавление левого зрительного нерва. Явного интракраниального распространения нет. Просвет носо- и ротоглотки не деформирован

Figure 1

MRI imaging of a patient with infantile fibrosarcoma of parameningeal location. T2-weighted MRI of the head with intravenous contrast

A – initial imaging. On the left, there is a multilocular mass, up to $6.7 \times 6.5 \times 6.9$ cm in size ($V = 156 \text{ cm}^3$), which extends into the left maxillary sinus, the ethmoidal cells, the sphenoid sinuses, and the left orbit. The mass encircles the optic nerve and displaces the eye globe anteriorly out of the orbit; it causes stenosis of the nasal passages and the nasopharynx. In the anterior cranial fossa and middle cranial fossa on the left, the tumor protrudes into the cranial cavity through the wing of the sphenoid bone and the frontal lobe and compresses the left frontal and temporal lobes. Б – imaging performed 2 months after the initiation of entrectinib treatment. The image shows the cystic and solid mass, up to $4.9 \times 4.7 \times 1.8$ cm in size ($V = 21.5 \text{ cm}^3$), extending into the left maxillary sinus, the ethmoidal cells, the sphenoid sinus, the left pterygopalatine fossa, and the left orbit, with poor contrast uptake in the solid tumor component. The exophthalmos as well as the deformation and compression of the optic nerve on the left are still present. The nasopharyngeal and oropharyngeal lumens are not deformed



($n = 1$; 12,5%), недифференцированная веретеноклеточная саркома высокой степени злокачественности ($n = 1$; 12,5%), *NTRK*-перестроенная веретеноклеточная саркома низкой степени злокачественности ($n = 1$; 12,5%), веретеноклеточная опухоль, ассоциированная с перестройкой гена *NTRK* ($n = 1$; 12,5%) (рисунок 2). ИГХ-исследование с использованием моноклонального антитела рап-TRK было выполнено 7/8 (87,5%) пациентам: у 4/7 (57%) отмечена экспрессия рап-TRK, у 3/7 (43%) экспрессия не выявлена. У 3 детей отмечена ядерная экспрессия рап-TRK, характерная для перестроек гена *NTRK3*, что в последующем было подтверждено другими методами. В 1 случае выявлена тотальная цитоплазматическая экспрессия рап-TRK, типичная для транслокации гена *NTRK1* (рисунок 3).

Перестройки с участием генов *NTRK* были выявлены у всех детей. Распределение пациентов по методу выявления экспрессии химерного транскрипта: ОТ-ПЦР ($n = 4$; 50%), высокопроизводительное секвенирование РНК ($n = 4$; 50%). У 3/8 (37,5%) детей выявлена перестройка гена *NTRK1*, у 5/8 (62,5%) – *NTRK3*. Гены-партнеры, участвующие в образовании химерных конструкций с генами *NTRK1* и *NTRK3* указаны в таблице 2.

У всех пациентов на момент постановки диагноза установлена III стадия заболевания согласно постоперационной классификации IRS за счет наличия макроскопической остаточной опухоли. В 1 случае энтректиниб назначен в первой линии терапии, учитывая отсутствие терапевтических альтернатив у ребенка с нерезектабельной недифференцированной круглоклеточной саркомой низкой степени злокаче-

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of patients included in the study

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, месяцы Age, months	Гистология Histology	Локализация Site	Транслокация гена Gene translocation	Метод выявления Identification technique	TNM	IRS	Схема стандартной терапии, ответ на терапию Standard treatment regimen, response to this treatment	Ответ на момент инициации терапии энтректинибом Response to previous treatment at the initiation of treatment with entrectinib	Линия терапии энтректинибом Line of treatment with entrectinib	Лекарственная форма, доза на момент начала терапии Formulation, dose at the beginning of treatment	Хирургическое лечение на момент энтректиниби Surgery during treatment with entrectinib	Длительность терапии энтректинибом, мес Duration of treatment with entrectinib, months	Статус терапии энтректинибом Status of treatment with entrectinib	Ответ на терапию энтректинибом Response to treatment with entrectinib
№1	Женский Female	1,2	Недифференцированная круглоклеточная саркома низкой степени злокачественности Low-grade undifferentiated round cell sarcoma	Носоглотка Nasopharynx	<i>NTRK1</i>	NGS	T2aNOm0	III	Не проводилась Not performed	Не проводилась No previous treatment	Первая линия First line	Капсулы (форма для назогастрального зонда) Capsules (for administration via nasogastric tubes)	Не проводилось Not performed	11,9	Продолжается Continued	ЧО PR
№2	Женский Female	4,7	Инфантильная фибросаркома Infantile fibrosarcoma	Параменингеальная локализация Parameningeal	<i>NTRK3</i>	ОТ-ПЦР RT-PCR	T2bNOm0	III	I2VA №2	C3 SD	Вторая линия Second line	Капсулы (форма для гастростомы) Capsules (for administration via gastrostomy tubes)	Не проводилось Not performed	14,8	Продолжается Continued	ОХЧО VGPR
№3	Мужской Male	3,9	Инфантильная фибросаркома Infantile fibrosarcoma	Параменингеальная локализация Parameningeal	<i>NTRK3</i>	ОТ-ПЦР RT-PCR	T2bNOm0	III	VA №4	ЧО PR	Вторая линия Second line	Капсулы Capsules	Биопсия (патоморфоз IV степени) Biopsy (grade IV pathomorphosis)	11,7	Завершена Completed	C3 SD
№4	Женский Female	11,0	Недифференцированная веретеноклеточная саркома высокой степени злокачественности High-grade undifferentiated spindle cell sarcoma	Параменингеальная локализация Parameningeal	<i>NTRK3</i>	NGS	T2bNOm0	III	I2VA/I2VAd №8	ЧО PR	Вторая линия Second line	Капсулы Capsules	Не проводилось Not performed	14,9	Продолжается Continued	ОХЧО VGPR
№5	Мужской Male	2,6	Инфантильная фибросаркома Infantile fibrosarcoma	Грудная клетка Chest	<i>NTRK3</i>	ОТ-ПЦР RT-PCR	T2bNOm0	III	VAC №2	ЧО PR	Вторая линия Second line	Капсулы Capsules	R1 (патоморфоз IV степени) R1 (grade IV pathomorphosis)	2,3	Завершена Completed	ПО CR

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
№6	Жен- ский Fe- male	4,8	<i>NTRK</i> -перестроенная веретеноклеточная саркома низкой степени злокачественности Low-grade spindle cell sarcoma with an <i>NTRK</i> rearrangement	Шей, интра- спинальное распространение Neck, intraspinal extension	<i>NTRK1</i>	NGS	T2bN0M0	III	R2 + I2VA/I2VAd №2 + MT по схеме винорел- бин/циклофосфамид 9,5 мес + ДН 3 года R2 + I2VA/I2VAd №2 + MT (vinorelbine/ cyclophosphamide for 9.5 months) + FU for 3 years	C3 SD	Третья линия Third line	Капсулы Capsules	Не про- водилось Not performed	10,1	Продол- жает Continued	НЧО mPR
№7	Муж- ской Male	83,6	Веретеноклеточная опухоль, ассоциированная с перестройкой <i>NTRK</i> низкой степени злокачественности Low-grade spindle cell tumor associated with an <i>NTRK</i> rearrangement	Основание полового члена Base of the penis	<i>NTRK1</i>	NGS	T2N0M0	III	R2 №3 + иматиниб + метотрексат/винбла- стин R2 №3 + imatinib + methotrexate/vinblastine	C3 SD	Третья линия Third line	Капсулы Capsules	Не про- водилось Not performed	20,1	Завер- шена Completed	ПО CR
№8	Муж- ской Male	2,6	Инфантильная фибросаркома Infantile fibrosarcoma	Орбита Orbit	<i>NTRK3</i>	ОТ-ПЦР RT-PCR	T1N0M0	III	AV №1 + циклофос- фамид/карбоплатин операция (R0/R1) AV №1 + cyclophosphamide/ carboplatin №4 + surgery (R0/R1)	ОХЧО VGPR	Третья линия Third line	Капсулы Capsules	Не про- водилось Not performed	8,0	Завер- шена Completed	ПО CR

Примечание. MT – метроническая терапия; ДН – динамическое наблюдение.

Notes. MT – metronomic therapy; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; FU – follow-up; SD – stable disease; mPR – minor partial response; PR – partial response; VGPR – very good partial response; CR – complete response.

Рисунок 2

Микроскопическая картина веретеноклеточной опухоли низкой степени злокачественности, ассоциированной с перестройкой *NTRK* (окраска гематоксилином и эозином, × 200)

Неопластическая ткань гиперклеточная, состоит из относительно мономорфных клеток веретеновидной формы с небольшим количеством эозинофильной цитоплазмы с вытянутыми сигаровидными мономорфными ядрами без признаков анаплазии. Митотическая активность не отмечается

Figure 2

Microscopic appearance of a low-grade spindle cell tumor associated with an *NTRK* rearrangement (hematoxylin and eosin staining, × 200)

The neoplastic tissue is hypercellular, consists of relatively monomorphic spindle-shaped cells with scant eosinophilic cytoplasm and elongated cigar-shaped monomorphic nuclei without signs of anaplasia. Mitotic activity is not observed

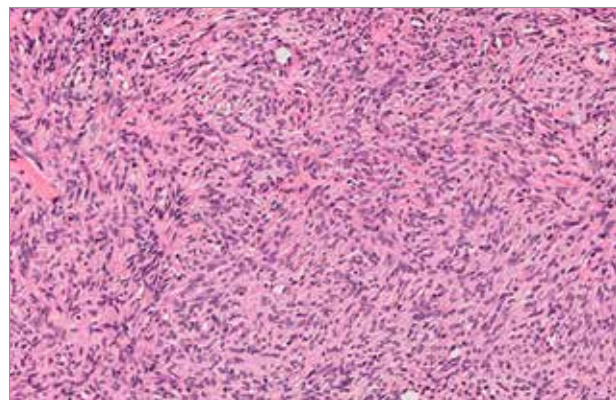
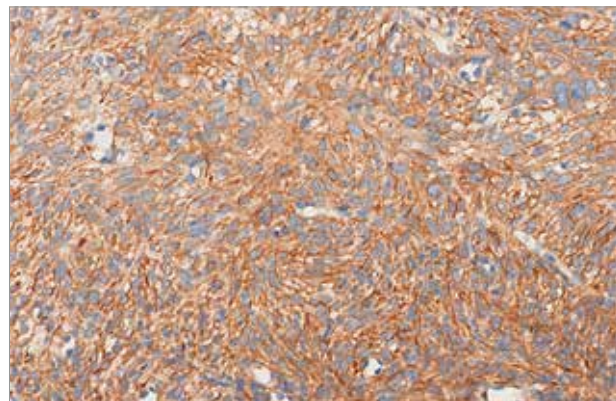


Рисунок 3

ИГХ-картина тотальной экспрессии pan-TRK (цитоплазматический локус, × 400)

Figure 3

Immunohistochemical pattern of the total expression of pan-TRK (a cytoplasmic locus, × 400)



ственности. Семь (87,5%) пациентов получили предшествующую химиотерапию перед началом приема энтрактиниба. У 3 из 8 детей в процессе терапии первой линии проведено хирургическое вмешательство: в 2/3 случаях в объеме R2-резекции, в 1/3 – R0/R1 (края резекции не оценивались). Лучевая терапия не проводилась ни в одном случае. Семерым (87,5%) пациентам проводилась оценка ответа на предшествующее лечение на момент инициации терапии энтрактинибом: в 3 (43%) случаях отмечена С3, в 3 (57%) – ЧО, у 1 пациента после R0/R1 – ОХЧО. В 1 случае инициирована терапия энтрактинибом

Таблица 2

Варианты химерных генов у пациентов с *NTRK*-перестроенными экстракраниальными ЗНО

Table 2

Types of fusion genes in the patients with *NTRK*-rearranged malignant neoplasms of extracranial location

Ген Gene	<i>NTRK1</i> (n = 3)	<i>NTRK2</i> (n = 0)	<i>NTRK3</i> (n = 5)
<i>TPR</i>	1	–	–
<i>ETV6</i>	–	–	4
<i>DIP2C</i>	–	–	1
<i>MYH10</i>	1	–	–
<i>TPM3</i>	1	–	–

после хирургического вмешательства в объеме R0/R1 (края резекции не оценивались), учитывая предшествующее неблагоприятное течение заболевания, в других случаях – при наличии макроскопически остаточной опухоли, что позволило оценить объективный ответ на лечение. Схема и объем инициальной терапии указаны в таблице 1. Медиана времени от момента постановки диагноза до начала терапии энтректинибом составила 4,9 мес (разброс 1,6–64,9 мес).

Медиана длительности терапии энтректинибом на момент написания статьи составила 11,8 мес (разброс 2,3–20,1 мес). Промежуточный ответ на терапию энтректинибом оценивался у 7/8 пациентов, из них у 5 отмечен НЧО, у 1 – ЧО, у 1 – СЗ. Отсроченная операция проведена 2 пациентам. В 1 случае ребенку с параменингеальной локализацией инфантильной фибросаркомы выполнена биопсия образования, в другом случае пациенту с локализацией инфантильной фибросаркомы в мягких тканях грудной стенки выполнена R1-резекция (рисунок 4). По данным гистологического заключения у этого пациента отмечен патоморфоз IV степени, что позволило завершить терапию. На момент написания статьи оценка ответа проведена всем пациентам. НЧО отмечен у 1/8 пациентов, СЗ – у 1/8, ЧО – у 1/8, ОХЧО – у 2/8, ПО – у 3/8. Случаев прогрессирования заболевания не выявлено.

Нежелательные явления были отмечены у 3/8 пациентов, всего сообщено в отдел фармаконадзора компании-производителя АО «Рош-Москва» о 16 нежелательных явлениях. Большинство из них были I–II степени и контролируемые, самыми частыми – тошнота и рвота ($n = 2$) (таблица 3). Также зарегистрированы следующие нежелательные явления (по 1 сообщению на каждое): боль в животе в околопупочной и эпигастральной областях, повышение температуры тела в ночное время, инфекция мочевыводящих путей и лейкоцитурия, сухой кашель, синусовая аритмия. Изменения лабораторных показателей включали (по 1 сообщению на каждое): повышение уровня креатинина в сыворотке крови в 1,5 раза, нейтропению II степени, гематологическую токсич-

ность II степени, гиперкалиемию. У 1 пациента зарегистрирована головная боль после отмены препарата в связи с завершением лечения. Одно явление классифицировано как серьезное/медицински значимое – инфекция мочевыводящих путей. Зарегистрировано 1 явление IV степени тяжести – многократная рвота. Медиана времени до возникновения нежелательных явлений составила 0,23 мес (разброс 0,2–7,96 мес). Двум пациентам потребовалось снижение дозировки из-за нежелательного явления: в первом случае из-за рвоты, во втором – ввиду повышения температуры тела в ночное время. Коррекция дозы препарата проводилась в соответствии с рекомендациями руководства по программе расширенного доступа. В первом случае на фоне редукции дозы нежелательное явление было купировано. Во втором случае эпизоды лихорадки сохранялись на фоне снижения дозы энтректиниба, однако, учитывая хорошую переносимость препарата, терапия была продолжена в редуцированной дозе. В дополнительной редукции дозы или отмене терапии из-за развития нежелательных явлений пациенты не нуждались. В целом энтректиниб переносился удовлетворительно и имел благоприятный профиль безопасности. Ограничением данной работы относительно сбора информации по безопасности является тот факт, что не все нежелательные явления могли быть репортированы своевременно ввиду амбулаторного лечения у части пациентов.

Исход наблюдения – все пациенты живы, из них 3/8 без признаков заболевания. Таргетная терапия завершена у 4/8 (50%) пациентов, 4/8 (50%) продолжают лечение энтректинибом. Медиана времени наблюдения с момента постановки диагноза составила 19,5 мес (разброс 14,9–75,0 мес).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генетические aberrации с вовлечением генов семейства *NTRK* встречаются в 0,34–2,2% случаев всех солидных ЗНО, при этом опухоли с перестройками указанных генов не имеют общих характерных клинических или гистологических особенностей [1–3]. Перестройки генов *NTRK* впервые были обнаружены при карциноме толстой кишки в 1982 г. [8], а химерный ген *ETV6::NTRK3* был описан при инфантильной фибросаркоме еще в 1998 г. [9]. В последние годы благодаря широкому использованию технологии высокопроизводительного секвенирования спектр опухолей с перестройками генов *NTRK1/2/3* постепенно расширялся.

Показано, что частота встречаемости перестроек генов *NTRK* среди опухолей различной локализации и гистогенеза значительно отличается. В настоящее время принято выделять 2 основные категории

Рисунок 4

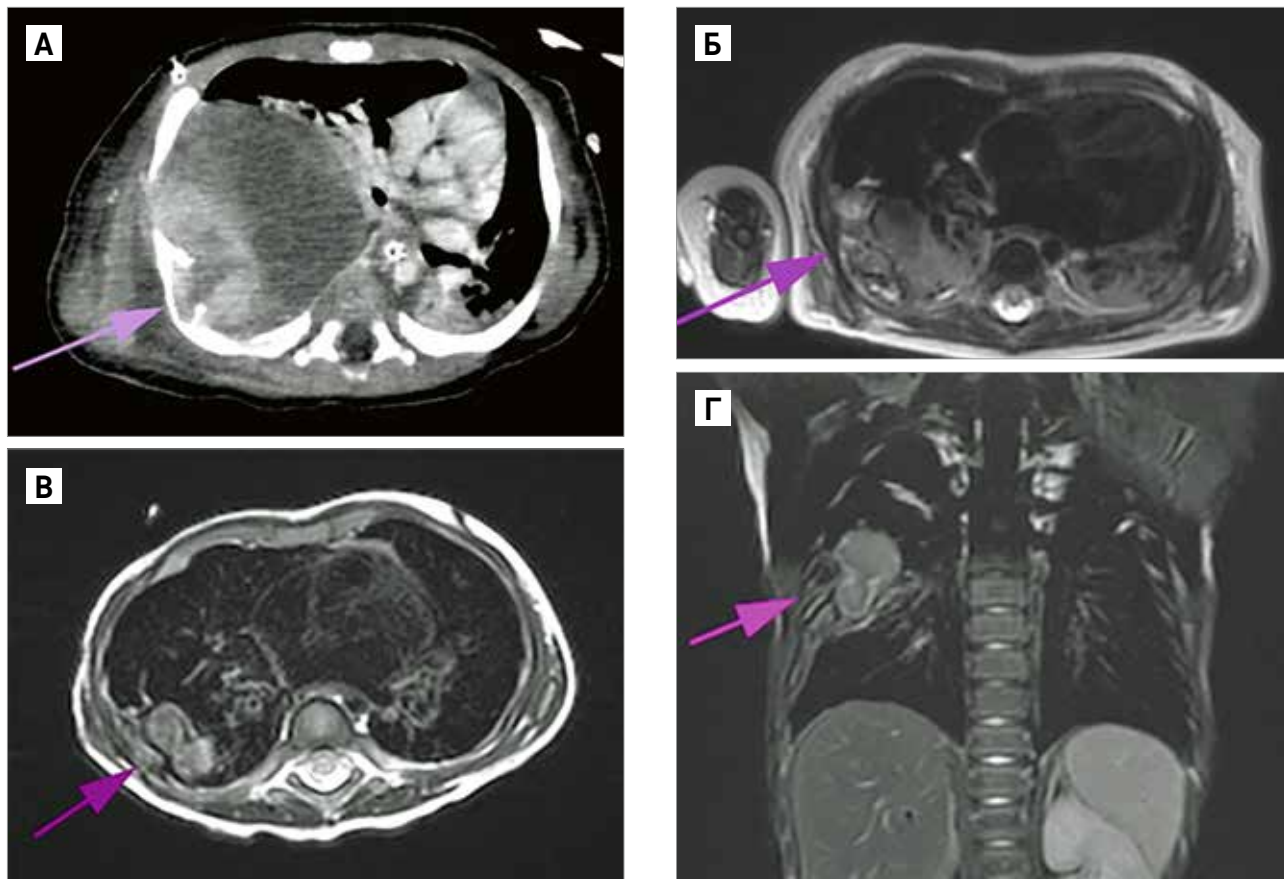
Визуализация пациента с локализацией опухоли в грудной клетке

А – первичная визуализация. Инициальная КТ с внутривенным контрастированием, артериальная фаза. Стрелкой указано опухолевое образование в правом гемитораксе с деструкцией 6-го ребра, размерами $6,2 \times 6,0 \times 7,0$ см (объем 135 см^3); Б – после 2 курсов ПХТ перед началом терапии энтректинибом. МРТ мягких тканей с внутривенным контрастированием, T2-взвешенное изображение. Стрелкой указано образование кистозно-солидной структуры с геморрагическими компонентами в кистах, размерами $6,5 \times 4,2 \times 2,9$ см (объем $41,2 \text{ см}^3$); В, Г – после 2 мес терапии энтректинибом. МРТ мягких тканей с внутривенным контрастированием, T2-взвешенное изображение. Стрелкой указано образование кистозно-солидной структуры с невыраженными геморрагическими компонентами в кистах, размерами $4,0 \times 3,2 \times 2,0$ см (объем $13,3 \text{ см}^3$)

Figure 4

Imaging of a patient with a tumor in the chest

A – initial imaging. Initial computed tomography with intravenous contrast in the arterial phase. The arrow shows a tumor, up to $6.2 \times 6.0 \times 7.0$ cm in size ($V = 135 \text{ cm}^3$), in the right hemithorax with destruction of the 6th rib; Б – imaging performed after 2 courses of chemotherapy, before the initiation of treatment with entrectinib. Soft tissue MRI with intravenous contrast, T2-weighted image. The arrow shows the cystic and solid mass measuring $6.5 \times 4.2 \times 2.9$ cm ($V = 41.2 \text{ cm}^3$) with hemorrhagic components in the cysts; В, Г – imaging performed after 2 months of entrectinib treatment. Soft tissue MRI with intravenous contrast, T2-weighted images. The arrows show the cystic and solid mass measuring $4.0 \times 3.2 \times 2.0$ cm ($V = 13.3 \text{ cm}^3$) with small hemorrhagic components in the cysts



опухолей на основе частоты выявления перестроек генов *NTRK*. В первую категорию входят редкие опухоли с перестройками *NTRK*, выявляемыми более чем в 90% случаев, такие как инфантильная фибросаркома, секреторная карцинома молочной железы, клеточный тип врожденной мезобластной нефромы. Вторая категория представляет собой более распространенные опухоли с низкой частотой выявления перестроек *NTRK* (менее 5%), такие как рак легкого, колоректальный рак, меланома и рак щитовидной железы [5, 10, 11]. Классификация опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения 5-го пересмотра, опубликованная в 2020 г., выделяет 2 группы новообразований мягких тканей, для которых характерны aberrации генов семейства *NTRK*: уже упомянутую выше инфантильную фибросаркому и группу веретенноклеточных опухолей [12].

Последняя группа выделена на основании выявления специфического молекулярного маркера и охватывает широкий спектр морфологически гетерогенных опухолей различной степени злокачественности, демонстрирующих частую коэкспрессию S100 и CD34 [12].

К настоящему времени идентифицировано более 80 различных генов-партнеров, участвующих в перестройках с генами *NTRK*, и эта информация продолжает непрерывно дополняться [2]. Наиболее часто происходят перестройки генов *NTRK1* и *NTRK3*, при этом для гена *NTRK1* характерна наибольшая вариабельность генов-партнеров [4, 10, 13]. Согласно опубликованным данным исследования, в котором проанализированы более 295 тыс. пациентов с онкологическими заболеваниями, включенными в базу данных FoundationCORE, опухоли с нали-

Таблица 3

Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне терапии энтректинибом

Table 3

Adverse events that occurred during treatment with entrectinib

Нежелательное явление Adverse event	Любая степень тяжести, количество сообщений Any grade (severity), number of reported events	III–IV степень тяжести, количество сообщений Grade 3 or 4, number of reported events
Тошнота Nausea	2	0
Рвота Vomiting	2	1
Боль в животе в околопупочной области Periumbilical pain	1	0
Боль в животе в эпигастальной области Epigastric pain	1	0
Головная боль Headache	1	0
Инфекция мочевыводящих путей Urinary tract infection	1	0
Повышение температуры тела в ночное время High temperature at night	1	0
Сухой кашель Dry cough	1	0
Синусовая аритмия Sinus arrhythmia	1	0
Повышение уровня креатинина Increased creatinine	1	0
Нейтропения Neutropenia	1	0
Гематологическая токсичность Hematologic toxicity	1	0
Гиперкалиемия Hyperkalemia	1	0
Лейкоцитурия Leukocyturia	1	0

чием перестройки одного из генов семейства *NTRK* были обнаружены у 889 пациентов, что составляет 0,3% случаев среди 45 различных типов опухолей, включенных в исследование. Также отмечено, что распространенность перестроек генов *NTRK* сильно различалась в зависимости от возраста и гистологического типа опухоли. Частота выявления перестроек составляла 0,28% и 1,34% среди пациентов в возрасте ≥ 18 и < 18 лет соответственно и была самой высокой у детей в возрастной группе < 5 лет (2,28%) [2].

Полученные нами результаты соответствуют данным, опубликованным в мировой литературе. Медиана возраста пациентов в нашей когорте составила 4,3 месяца, при этом у подавляющего большинства больных диагноз был установлен в течение первого года жизни. Все случаи были представлены опухолями мягких тканей, при этом была отмечена одинаковая представленность случаев инфантильной фибросаркомы и опухолей с перестройкой *NTRK*. Выявленные химерные конструкции включали типичный для инфантильной фибросаркомы

ген *ETV6::NTRK3*, ранее описанные при различных онкологических заболеваниях гены *TPR::NTRK1*, *MYH10::NTRK1* и *TPM3::NTRK1*, а также выявленный впервые ген *DIP2C::NTRK3*.

Относительная редкость перестроек генов *NTRK* и возможность их выявления при различных типах опухолей затрудняют обнаружение этих генетических aberrаций. Данный факт демонстрирует необходимость использования в клинической практике алгоритмов диагностики перестроек генов семейства *NTRK*. Существуют несколько доступных подходов и алгоритмов диагностики опухолей, перестройки генов *NTRK* в которых ожидаемы [14, 15]. Методы, используемые для обнаружения соответствующих перестроек и, следовательно, выявления потенциальных кандидатов для молекулярно-направленной терапии TRK-ингибиторами, включают ИГХ-исследование с использованием моноклонального антитела рап-TRK, FISH, ОТ-ПЦР и методы высокопроизводительного секвенирования ДНК и РНК. Так, алгоритм диагностики, разработанный экспертами Европейского общества медицинской онкологии (European Society of Medical Oncology, ESMO), предполагает использование методов FISH, ОТ-ПЦР или секвенирования нового поколения при новообразованиях с высокой частотой выявления перестроек *NTRK*, тогда как при тестировании неселективной популяции больных с неизвестной частотой встречаемости перестроек *NTRK1/2/3* оправдано использование ИГХ-исследования в качестве скрининга с последующим проведением дополнительного исследования только опухолей, экспрессирующих рап-TRK, или применение высокопроизводительного секвенирования в первой линии диагностического поиска. При этом технологии, использующие РНК в качестве анализа, являются предпочтительными, поскольку позволяют подтвердить сохранение рамки считывания белка в химерном транскрипте и оценить уровень его экспрессии в клетке [14]. Указанный алгоритм в частности используется для выявления опухолей с перестройками *NTRK* в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева [16]. Таким образом, можно сказать, что ИГХ-исследование с использованием рап-TRK может рассматриваться как метод скрининга для выявления *NTRK*-перестроенных опухолей. При этом необходимо отметить, что экспрессия рап-TRK может выявляться при ЗНО без доказанных перестроек генов *NTRK* (ложноположительные реакции) [17], и, напротив, экспрессия может отсутствовать, несмотря на наличие доказанных транслокаций генов *NTRK*, чаще гена *NTRK3* (ложноотрицательные результаты) [18]. Кроме того, для ряда опухолей характерна конституциональная экспрессия неперестроенного TRK, в частности для нейробластомы, гастроинтестинальной стромальной опухоли и др., что может затруднять

интерпретацию результатов ИГХ-исследования [19]. Стоит отметить, что в нашей работе ИГХ-исследование с рап-TRK использовалось у большинства пациентов в процессе верификации диагноза, однако ряд новообразований не экспрессировали TRK, что, в свою очередь, демонстрирует необходимость обязательного использования молекулярно-генетических методов для идентификации опухолей с наличием перестроек генов *NTRK*. Как уже отмечалось выше, назначение TRK-ингибиторов целесообразно и оправдано только при доказанных перестройках генов *NTRK1/2/3*. В настоящее время изучаются новые методы выявления перестроек *NTRK* с использованием жидкостной биопсии и технологии NanoString, которые, вероятно, будут внедрены в клиническую практику в ближайшие годы, однако чувствительность такого подхода пока неизвестна и нуждается в определении [20, 21].

Использование молекулярного профилирования опухолей в сочетании с молекулярно-направленной терапией, соответствующей выявленным генетическим изменениям, улучшило результаты лечения пациентов с онкологическими заболеваниями [22]. Этому способствовали новые дизайны клинических испытаний, таких как «корзинные» (basket trials) и «зонтичные» (umbrella trials) исследования, созданные для изучения возможностей персонализированной терапии. Молекулярное профилирование опухолей становится все более широко используемым, задавая тенденции в терапии онкологических заболеваний, заключающиеся в лечении, не зависящем от гистологического типа опухоли и ее локализации, и основанные только на молекулярно-генетическом профиле [23]. Внедрение в клиническую практику TRK-ингибиторов (ларотректиниб и энтректиниб) – прямой пример такого подхода в терапии, поскольку оба препарата получили одобрение регулирующих органов после того, как в клинических исследованиях показали быстрый и стойкий ответ у пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами новообразований различного гистогенеза и различной локализации с наличием перестроек генов семейства *NTRK* [24].

Ларотректиниб является первым селективным ингибитором рецепторных тирозинкиназ TRKA/B/C, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA). Эффективность и безопасность ларотректиниба оценивались в 3 клинических исследованиях у пациентов с перестройками генов *NTRK*: исследование фазы I у взрослых (LOXO-TRK-14001), исследование фазы I/II у детей (SCOUT), «корзинное» исследование фазы II у подростков и взрослых (NAVIGATE) [25]. Результаты эффективности клинических исследо-

ваний (LOXO-TRK-14001, SCOUT и NAVIGATE) были представлены в объединенном анализе D.S. Hong и соавт. в 2020 г. и включили 159 пациентов. Критериями включения являлись пациенты в возрасте 1 месяца и старше с нерезектабельными или метастатическими экстракраниальными солидными опухолями с выявленной перестройкой *NTRK*, которые ранее получали стандартную терапию. В целом общая частота объективного ответа составила 79%, при этом в 16% случаев был достигнут ПО. В группе пациентов с саркомами мягких тканей ($n = 36$) частота объективного ответа составила 81%, а у пациентов с инфантильной фибросаркомой ($n = 29$) – 96% [25]. В дополнение к длительному эффекту ларотректиниб продемонстрировал короткий временной интервал до констатации ответа [25, 26]. Медиана времени до ответа в исследовании D.S. Hong и соавт. составила 1,8 мес (разброс 0,9–6,1 мес). L. Mascarenhas и соавт. в 2022 г. опубликовали данные анализа эффективности ларотректиниба отдельно для педиатрической группы пациентов из клинических исследований SCOUT и NAVIGATE ($n = 93$), продемонстрировав частоту объективного ответа 84%, включая 38% ПО с медианой продолжительности 43,3 мес [27].

Энтректиниб – селективный мультикиназный ингибитор рецепторных тирозинкиназ TRKA/B/C, ROS1 и ALK [28]. Клиническая эффективность энтректиниба изучалась у взрослых пациентов старше 18 лет с нерезектабельными или метастатическими солидными опухолями с наличием транслокаций *NTRK1/2/3*, *ROS1* и *ALK* в 3 отдельных клинических исследованиях (ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2) [29, 30]. Результаты долгосрочного анализа эффективности энтректиниба у взрослых пациентов были опубликованы М. Krzakowski и соавт. в 2022 г. и продемонстрировали частоту объективного ответа 61,3% с медианой продолжительности 20 мес [31]. Необходимо отметить, что частота объективных ответов не различалась в группах пациентов с метастазами в ЦНС ($n = 31$, частота объективных ответов 61,3%) и без метастазов в ЦНС ($n = 119$, частота объективных ответов 61,3%). Частота интракраниальных ответов у пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС составила 69,2%, включая 23,1% больных с полным интракраниальным ответом. Эффективность и безопасность энтректиниба в детской популяции была оценена в клиническом исследовании STARTRK-NG, куда были включены пациенты в возрасте младше 22 лет с экстракраниальными солидными опухолями или первичными опухолями ЦНС с наличием перестроек генов *NTRK1/2/3*, а также *ROS1* или *ALK* ($n = 43$) [32]. Частота объективных ответов составила 57,7%. Согласно обновленным данным, представленным A.V. Desai и соавт. на конгрессе Международного общества детских

онкологов (SIOP) в 2022 г., включившим в анализ эффективности энтректиниба 36 пациентов, частота объективных ответов была равна 61,1%, из них ПО отмечены в 9 (25%) случаях. Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 24,3 мес. Важным является то, что время до ответа также было очень коротким (1,9 мес), медиана длительности ответа была равна 25,4 мес [33]. Стоит отметить, что энтректиниб продемонстрировал высокую эффективность в подгруппе пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями ($n = 23$): частота объективных ответов – 60,9%, из них ПО – 30,4% [33]. Необходимо подчеркнуть, что прямые сравнительные исследования ларотрекениба и энтректиниба не проводились, а интерпретация результатов описанных выше клинических исследований должна проводиться, учитывая различные популяции больных, включенных в анализ, в том числе удельный вес пациентов с опухолями ЦНС.

Как уже отмечалось выше, в настоящее время TRK-ингибиторы одобрены в Российской Федерации к применению в различных возрастных группах, включая пациентов детского возраста (энтректиниб с 12 лет, ларотрекениб с 3 лет), независимо от гистологического типа опухоли при условии выявления перестроек генов *NTRK1/2/3* (tumor-agnostic therapy). Появление нового класса высокоактивных препаратов диктует необходимость проведения молекулярно-генетических исследований в целях своевременного (в клинически значимые сроки) получения информации о статусе генов *NTRK*. Так, эксперты ведущих международных онкологических обществ опубликовали рекомендации на основе консенсуса по диагностике *NTRK*-перестроенных солидных опухолей и клиническому применению TRK-ингибиторов [34]. Авторы подчеркивают важность проведения тестирования до или после инициации стандартной терапии у пациентов с распространенными формами солидных опухолей. При этом предложено выделение 4 групп пациентов для поиска перестроек генов *NTRK*: пациенты с нерезектабельными и метастатическими солидными опухолями без известных драйверных альтераций (мутации, транслокации и амплификации); пациенты с нерезектабельными и метастатическими солидными опухолями с высокой частотой выявления перестроек *NTRK*; пациенты с нерезектабельными и метастатическими солидными опухолями, отличными от перечисленных выше групп; пациенты с местно-распространенными солидными опухолями с высокой частотой выявления перестроек *NTRK*, которым проводится неоадьювантная терапия [34].

В настоящее время регламентированные сроки использования TRK-ингибиторов отсутствуют, длительность терапии может варьировать от нескольких месяцев до 1 года и более. Отдельное

внимание уделяется сравнительному анализу эффективности терапии TRK-ингибиторами в зависимости от сроков назначения и стадии опухолевого процесса. Так, в исследовании С. Vokemeier и соавт. с включением 164 пациентов было продемонстрировано достижение стойкого ответа на терапию ларотрекенибом независимо от количества линий предшествующей терапии, продолжительности или течения заболевания [35]. Согласно результатам данного анализа, частота объективных ответов во взрослой популяции пациентов с 0, 1–2 и ≥ 3 предшествующими линиями терапии составила 86%, 63% и 80% соответственно и соотносилась с частотой объективных ответов в группе пациентов с различной длительностью наблюдения до начала терапии ларотрекенибом. Представленные данные подчеркивают возможность использования TRK-ингибиторов у предлеченных пациентов и при различной длительности заболевания с той же эффективностью, а профиль токсичности соответствует результатам предыдущих исследований [25, 35]. Кроме того, на основании анализа времени от момента постановки диагноза до развития местно-распространенной/метастатической стадии заболевания авторами данной работы сделано предположение, что перестройки генов *NTRK* не являются прогностическим признаком благоприятных исходов [35].

В связи с тем, что в данный момент нет ни одного исследования для сравнения TRK-ингибиторов со стандартными подходами к терапии, эксперты ESMO не рекомендуют назначать их в рамках первой линии, имея альтернативу в виде стандартной опции лечения [34]. В связи с этим интересными представляются данные непрямого сравнительного исследования эффективности TRK-ингибиторов и стандартной терапии у взрослых пациентов с распространенными формами *NTRK*-перестроенных ЗНО [36]. Сформированные когорты больных, сопоставимые по своим исходным характеристикам, включали пациентов, получавших ларотрекениб ($n = 85$) и стандартную терапию ($n = 28$). Было показано, что применение ларотрекениба снижало риск развития смерти на 78%, медиана общей выживаемости в этой группе составила 39,7 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 16,4 – не достигнут), тогда как у пациентов при проведении стандартной терапии она была равна 10,2 мес (95% ДИ 7,2–14,1) [36].

Как уже было подчеркнуто выше, TRK-ингибиторы показали свою эффективность у детей с нерезектабельными и метастатическими формами *NTRK*-перестроенных новообразований. В публикации S.G. DuBois и соавт. продемонстрирована возможность использования ларотрекениба в качестве неоадьювантной терапии, что в последующем позволило провести органосохраняющее хирургическое лечение.

гическое лечение [37]. В исследование включены 5 пациентов: 3 с инфантильной фибросаркомой и 2 с другими саркомами мягких тканей. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 9 месяцев (разброс 1 месяц – 12 лет). Во всех случаях подтверждено наличие перестройки гена, принадлежащего к семейству *NTRK*: *ETV6::NTRK3* в 2/5 случаях, *TPM3::NTRK1* в 1/5, *PDE4DIP::NTRK1* в 1/5, *SQSTM1::NTRK1* в 1/5. Предшествующая системная терапия проведена у 4/5 пациентов, в 1 случае ларотректиниб применялся в качестве первой линии, при этом хирургическое лечение до начала использования ларотректиниба выполнено в 2/5 случаях. Медиана длительности терапии до хирургического лечения составила 6 циклов (разброс 4–9 циклов). Объективный ответ на терапию ларотректинибом зафиксирован во всех случаях (согласно критериям RECIST). Объем хирургической резекции: в 3/5 случаях – R0, в 1/5 – R1 и в 1/5 – R2. Два пациента продолжили получать терапию ларотректинибом в адъювантном режиме в связи с положительными краями резекции (R1/R2) [37].

Вышеперечисленные данные указывают на необходимость определения места TRK-ингибиторов в стандартных программах лечения целого ряда солидных опухолей у детей. Наиболее изучен данный вопрос у пациентов с инфантильной фибросаркомой как наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью, включенной в проспективные клинические исследования TRK-ингибиторов. Традиционная стратегия лекарственной терапии инфантильной фибросаркомы показала высокую эффективность, согласно данным большого количества исследований, однако использование различных режимов химиотерапии, в том числе на основе антрациклинов и алкилирующих агентов, связано с целым рядом острых и отсроченных побочных эффектов [38–40]. За последние несколько лет знания о молекулярном ландшафте инфантильной фибросаркомы расширились благодаря развитию методов молекулярно-генетического тестирования и их доступности. Так, для инфантильной фибросаркомы были описаны генетические aberrации с вовлечением генов, участвующих в активации сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), включая *MET*, *RET*, *ALK*, *ABL1*, *BRAF* и *RAF1*, а также точечные мутации и инсерции в гене *BRAF* [41]. Кроме того, помимо классической для инфантильной фибросаркомы перестройки *ETV6::NTRK3* были обнаружены другие aberrации генов семейства *NTRK*, включая *NTRK1*, *NTRK2* и альтернативные химерные гены с участием *NTRK3*. Полученные данные указывают на необходимость пересмотра концепции молекулярно-генетического тестирования, а также, учитывая возрастающую роль использования селективных ингибиторов в общей

стратегии лечения инфантильной фибросаркомы, пересмотр имеющихся рекомендаций по терапии. В исследовании D. Orbach и соавт. проанализированы результаты традиционной терапии инфантильной фибросаркомы в сравнении с TRK-ингибиторами, обсуждены преимущества и недостатки обеих стратегий, а также в рамках данной работы представлены рекомендации по использованию TRK-ингибиторов у пациентов с данным типом опухоли. Так, применение TRK-ингибиторов в первой линии терапии предлагается при метастатической форме заболевания или при наличии жизнеугрожающих симптомов (риск разрыва опухоли, развития кровотечения и т. д.). При первично нерезектабельных локализованных формах заболевания возможно использование стандартных режимов ПХТ или TRK-ингибиторов по усмотрению врачей и родителей пациента. Также рекомендовано использование TRK-ингибиторов при неэффективности предшествующей ПХТ или в случае развития тяжелых токсических побочных эффектов, таких как веноокклюзионная болезнь печени, нейропатия [42]. В настоящее время Детская онкологическая группа (Children's Oncology Group, COG) проводит клиническое исследование, направленное на изучение эффективности ларотректиниба в первой линии терапии у пациентов с инфантильной фибросаркомой и другими *NTRK*-перестроенными солидными опухолями [43].

В описанной нами группе пациентов все случаи были представлены различными опухолями мягких тканей с равным распределением гистологических вариантов между инфантильной фибросаркомой и *NTRK*-перестроенными новообразованиями. В 7 случаях терапия энтректинибом была инициирована после проведения предшествующей системной терапии и в ряде случаев хирургического лечения, при этом у 6 пациентов на момент назначения препарата определялась измеряемая остаточная опухоль. В 1 случае энтректиниб использовался в качестве первой линии терапии. Полученные нами данные подтверждают высокую эффективность энтректиниба, поскольку в 6 случаях был констатирован объективный ответ. У пациента с параменингеальной инфантильной фибросаркомой была отмечена СЗ, однако последующая биопсия остаточных изменений не выявила витальных опухолевых клеток. В другом случае у ребенка с интраторакальной инфантильной фибросаркомой энтректиниб позволил улучшить ответ, полученный при применении стандартной противоопухолевой терапии, что, в свою очередь, позволило выполнить отсроченную операцию. Интересным представляется то, что при плановом гистологическом исследовании также был продемонстрирован патоморфоз IV степени. Необходимо отметить, что исследование, оценивающее характер

патоморфологического ответа у пациентов, получающих различные тирозинкиназные ингибиторы, включая TRK, продемонстрировало в большинстве случаев снижение клеточности опухоли с отсутствием витальных опухолевых клеток в 5/8 проанализированных образцах [44]. В других описанных нами случаях, несмотря на значительный регресс опухоли, резидуальные изменения характеризовались сложной анатомической локализацией, что препятствовало их морфологической оценке.

Тем не менее, несмотря на достигнутые клинически значимые успехи в разработке и внедрении TRK-ингибиторов, целый ряд вопросов требует ответа, в частности длительность терапии у пациентов с нерезектабельной опухолью, возможность комбинированного использования TRK-ингибиторов с классическими цитостатическими препаратами, частота развития вторичной резистентности, а также частота и спектр отдаленных побочных эффектов терапии [24].

Первичная резистентность к TRK-ингибиторам первого поколения у педиатрических пациентов является редким событием, тем не менее в научной литературе описаны механизмы развития резистентности, связанные с формированием вторичных мутаций в кодирующей последовательности киназного домена гена, участвующего в перестройке [45]. В случае развития устойчивости на фоне предшествующей терапии TRK-ингибиторами может быть рекомендовано использование TRK-ингибиторов последующих поколений. В настоящее время имеются свидетельства эффективности данного подхода [46]. Препараты второго поколения характеризуются большей аффинностью к рецептору и, по предварительным данным исследований I/II фазы, показали свою эффективность в отношении пациентов, имеющих прогрессию заболевания на фоне терапии TRK-ингибиторами первого поколения [47, 48]. В нашей когорте случаев развития резистентности к энтректинибу отмечено не было.

Основные физиологические процессы, контролируемые рецепторами группы TRK, включают контроль аппетита, массы тела и болевой чувствительности, тем самым TRK-ингибиторы связаны с относительно уникальным набором нежелательных явлений, которые не имеют сходства с другими противоопухолевыми препаратами [49]. Безопасность TRK-ингибиторов лучше всего охарактеризована для ларотректиниба и энтректиниба, принимая во внимание большую когорту пациентов, вошедших в клинические исследования, по оценке эффективности данных лекарственных средств. Оба препарата показали благоприятные профили токсичности [30, 50]. По сравнению с другими TRK-ингибиторами частота нежелательных явлений, связанных

с приемом препаратов энтректиниба или ларотректиниба, была низкой. Например, частота возникновения тошноты, диареи и повышение печеночных трансаминаз была ниже при приеме энтректиниба или ларотректиниба, чем при приеме кризотиниба [49]. Модификация доз или отмена препарата, возможно, представляют собой наилучшие интегрированные показатели общей переносимости. Так, частота снижения дозы энтректиниба составила 27%, ларотректиниба – 9%, кризотиниба – 21% [49]. Частота прекращения лечения была неизменно ниже при применении как энтректиниба (4%), так и ларотректиниба (< 1%), чем при использовании кризотиниба (13%) [49]. Головокружение возникает примерно у 16–25% пациентов [46]. Парестезии отмечались в 19% случаев при применении энтректиниба [49]. Также наблюдается увеличение веса ввиду того, что рецептор TRKB участвует в регуляции аппетита, а нарушение его активности вызывает гиперфагию, ожирение и гиперлипидемию. У детей показатели частоты увеличения массы тела выше в сравнении со взрослой популяцией: 28% против 19% [49]. Согласно недавно опубликованным данным клинического исследования педиатрической популяции STARTRK-NG, наиболее частой причиной снижения дозы энтректиниба было увеличение массы тела, что, в свою очередь, могло быть связано с возникновением другого нежелательного явления – переломов костей скелета [32]. Когнитивные нарушения III степени были описаны при применении энтректиниба у взрослого пациента, получавшего дозу препарата, превышающую рекомендуемую, что согласуется с тем фактом, что рецептор TRKB играет роль в модуляции памяти и настроения [29]. Нельзя не упомянуть, что ингибиторы TRK были впервые разработаны как анальгезирующие препараты [51]. Тем самым они могут изменять болевую чувствительность, и пациенты, которые прекращают или продолжают принимать препараты, должны наблюдаться на предмет возможных обострений болевых ощущений. Требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение долгосрочных токсических эффектов терапии, в первую очередь влияния на ЦНС, особенно у пациентов раннего возраста, длительно получающих терапию. В нашем исследовании все нежелательные явления были контролируемые и купируемые при их возникновении, в ряде случаев требовалась редукция дозы препарата.

Конечно же, говоря о противоопухолевой терапии, нельзя не затронуть тему качества жизни, так как его поддержание или улучшение на фоне лечения путем уменьшения боли и других симптомов является ключевой целью. Персонализированная терапия, имея преимущества в эффективности, не должна сопровождаться дополнительной токсичностью. S. Kummar

и соавт. в 2021 г. опубликовали данные об изменении качества жизни пациентов на фоне терапии ларотректинибом [52]. Дети и взрослые в возрасте от 2 до 19 лет в клинических исследованиях SCOUT и NAVIGATE ($n = 17$) заполняли анкеты с последующей оценкой. Значимое улучшение отмечено у 13/17 (76%) пациентов. Улучшение наблюдалось в течение первых 2 курсов терапии у 12/17 (71%) больных и длилось более 2 курсов в 65% случаев [52]. В нашем исследовании были пациенты раннего возраста с параменингеальной локализацией опухоли больших размеров, что вызывало деформацию костей лицевой части черепа, в 1 случае наблюдался выраженный односторонний экзофтальм, который купировался на фоне терапии энтректинибом, что демонстрирует достижение косметического эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что настоящее исследование продемонстрировало первый успешный опыт применения энтректиниба у российских пациентов детского возраста с экстракраниальными *NTRK*-перестроенными опухолями различной локализации, включенными в программу расширенного доступа препарата. Энтректиниб был эффективен как у первичных пациентов, так и в популяции больных, получавших различные режимы противоопухолевой терапии. Полученные нами данные подтвердили уже известный профиль токсичности препарата и продемонстрировали безопасность его

применения с возможностью модификации дозового режима у части пациентов при развитии нежелательных побочных явлений, но без снижения эффективности лечения и качества жизни. Важно отметить, что в настоящее время энтректиниб одобрен экспертным советом благотворительного фонда «Круг добра» к применению у пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK1/2/3* при неэффективности стандартной терапии, необходимости выполнения калечащих хирургических вмешательств или отсутствии альтернативных эффективных вариантов лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Stradomskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0621-191X>
Suleymanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Panfyorova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>
Preobrazhenskaya E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1941-0491>
Andreeva N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>
Sagoyan G.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>
Smirnova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>
Zacarinaya O.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>
Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
Rubanskaya M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
Imyanitov E.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Okamura R., Boichard A., Kato S., Sicklick J.K., Bazhenova L., Kurzrock R. Analysis of *NTRK* Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for *NTRK*-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018: P0.18.00183. DOI: 10.1200/P0.18.00183
- Westphalen C.B., Krebs M.G., Le Tourneau C., Sokol E.S., Maund S.L., Wilson T.R., et al. Genomic context of *NTRK1/2/3* fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 2021; 5 (1): 69. DOI: 10.1038/s41698-021-00206-y
- Zhao X., Kotch C., Fox E., Surrey L.F., Wertheim G.B., Baloch Z.W., et al. *NTRK* Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical Outcome. *JCO Precis Oncol* 2021; 1: P0.20.00250. DOI: 10.1200/P0.20.00250
- Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016; 1 (2): e000023. DOI: 10.1136/esmoopen-2015-000023
- Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. *NTRK* fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 731–47. DOI: 10.1038/s41571-018-0113-0
- Amatu A., Sartore-Bianchi A., Ben-cardino K., Pizzutillo E.G., 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. DOI: 10.1093/annonc/mdz383
- Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 2015; 5 (1): 25–34. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0765
- Martin-Zanca D., Hughes S.H., Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature* 1986; 319 (6056): 743–8. DOI: 10.1038/319743a0
- Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W., Lim J.F., Sorensen P.H. A novel *ETV6-NTRK3* gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 1998; 18 (2): 184–7. DOI: 10.1038/ng0298-184
- Stransky N., Cerami E., Schalm S., Kim J.L., Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer.

- Nat Commun 2014; 5: 4846. DOI: 10.1038/ncomms5846
11. Kheder E.S., Hong D.S. Emerging Targeted Therapy for Tumors with *NTRK* Fusion Proteins. Clin Cancer Res 2018; 24 (23): 5807–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1156
 12. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. Pathologica 2021; 113 (2): 70–84. DOI: 10.32074/1591-951X-213
 13. Kummar S., Lassen U.N. TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy. Target Oncol 2018; 13 (5): 545–56. DOI: 10.1007/s11523-018-0590-1
 14. Marchiò C., Scaltriti M., Ladanyi M., Iafrate A.J., 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. DOI: 10.1093/annonc/mdz204
 15. Siozopoulou V., Smits E., De Winne K., Marcq E., Pauwels P. *NTRK* Fusions in Sarcomas: Diagnostic Challenges and Clinical Aspects. Diagnostics (Basel) 2021; 11 (3): 478. DOI: 10.3390/diagnostics11030478
 16. Иванов Н.С., Панферова А.В., Коновалов Д.М., Телешова М.В., Большаков Н.А., Шаманская Т.В. и др. Врожденная инфантильная фибросаркома с неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*: описание клинического случая и обзор литературы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022; 21 (1): 110–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120
 17. Kao Y.C., Sung Y.S., Argani P., Swanson D., Alaggio R., Tap W., et al. *NTRK3* overexpression in undifferentiated sarcomas with *YWHA*E and *BCOR* genetic alterations. Mod Pathol 2020; 33 (7): 1341–9. DOI: 10.1038/s41379-020-0495-2
 18. Solomon J.P., Benayed R., Hechtman J.F., Ladanyi M. Identifying patients with *NTRK* fusion cancer. Ann Oncol 2019; 30 Suppl 8: viii16–22. DOI: 10.1093/annonc/mdz384
 19. Albert C.M., Davis J.L., Federman N., Casanova M., Laetsch T.W. TRK Fusion Cancers in Children: A Clinical Review and Recommendations for Screening. J Clin Oncol 2019; 37 (6): 513–24. DOI: 10.1200/JCO.18.00573
 20. Hofman P. What Is New in Biomarker Testing at Diagnosis of Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma? Implications for Cytology and Liquid Biopsy. J Mol Pathol 2021; 2: 147–72. DOI: 10.3390/jmp2020015
 21. Kurihara T., Suehara Y., Akaike K., Hayashi T., Kohsaka S., Ueno T., et al. Nanostring-based screening for tyrosine kinase fusions in inflammatory myofibroblastic tumors. Sci Rep 2020; 10: 18724. DOI: 10.1038/s41598-020-75596-3
 22. Van der Velden D.L., van Herpen C.M.L., van Laarhoven H.W.M., Smit E.F., Groen H.J.M., Willems S.M., et al. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. Ann Oncol 2017; 28 (12): 3070–5. DOI: 10.1093/annonc/mdx528
 23. Offin M., Liu D., Drilon A. Tumor-Agnostic Drug Development. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018; 38: 184–7. DOI: 10.1200/EDBK_200831
 24. Shulman D.S., DuBois S.G. The Evolving Diagnostic and Treatment Landscape of *NTRK*-Fusion-Driven Pediatric Cancers. Paediatr Drugs 2020; 22 (2): 189–97. DOI: 10.1007/s40272-020-00380-9
 25. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rohrbach K.S., et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol 2020; 21 (4): 531–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3
 26. Bielack S.S., Cox M.C., Nathrath M., Apel K., Blattmann C., Holl T., et al. Rapid, complete and sustained tumour response to the TRK inhibitor larotrectinib in an infant with recurrent, chemotherapy-refractory infantile fibrosarcoma carrying the characteristic *ETV6-NTRK3* gene fusion. Ann Oncol 2019; 30 (Suppl 8): viii31–5. DOI: 10.1093/annonc/mdz382
 27. Mascarenhas L., Martinus van Tilburg C., Doz F., Zwaan C.M., Albert C.M., Blattman C., et al. Efficacy and safety of larotrectinib in pediatric patients with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion-positive cancer: An expanded dataset. J Clin Oncol 2022; 40 (suppl 16): 10030. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.10030
 28. Ardini E., Menichincheri M., Banfi P., Bosotti R., De Ponti C., Pulci R., et al. Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications. Mol Cancer Ther 2016; 15 (4): 628–39. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0758
 29. Drilon A., Salvatore S., Ou S.I., Patel M., Ahn M.J., Lee J., et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017; 7: 400–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237
 30. Demetri G.D., Paz-Ares L., Farago A.F., Liu S.V., Chawla S.P., Tosi D., et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with *NTRK* fusion-positive (*NTRK*-fp) Tumors: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Ann Oncol 2018; 29: mdy424.017. DOI: 10.1093/annonc/mdy1424.017
 31. Krzakowski M.J., Lu S., Cousin S., Smit E.F., Springfield C., Goto K., et al. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with locally advanced/metastatic *NTRK* fusion-positive (*NTRK*-fp) solid tumors. J Clin Oncol 2022; 40 (16_suppl): 3099. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3099
 32. Desai A.V., Robinson G.W., Gauvain K., Basu E.M., Macy M.E., Maese L., et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring *NTRK*, *ROS1*, or *ALK* aberrations (STARTRK-NG). Neuro Oncol 2022; 24 (10): 1776–89. DOI: 10.1093/neuonc/noac087
 33. Desai A., Robinson G., Basu E., Foster J., Sabnis A., Maese L., et al. Entrectinib in children, adolescents and young adults with extracranial solid or primary CNS tumours harbouring *NTRK1/2/3*, *ROS1*, or *ALK* fusions: updated data from STARTRK-NG. 54th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) September 28 – October 1, 2022. Pediatric Blood Cancer 2022; 69 (S5): S314–5.
 34. Yoshino T., Pentheroudakis G., Mishima S., Overman M.J., Yeh K.H., Baba E., et al. JSCO-ES-

- MO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions. *Ann Oncol* 2020; 31 (7): 861–72. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.299
35. Bokemeyer C., Vassal G., Italiano A., De La Cuesta E., Hiemeyer F., Fellous M., Marian M. Impact of Disease Evolution on Efficacy Outcomes From Larotrectinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Solid Tumors. *JCO Precis Oncol* 2021; 5: P0.21.00089. DOI: 10.1200/P0.21.00089
 36. Bokemeyer C., Paracha N., Lassen U., Italiano A., Sullivan S.D., Marian M., et al. Survival Outcomes of Patients With Tropomyosin Receptor Kinase Fusion-Positive Cancer Receiving Larotrectinib Versus Standard of Care: A Matching-Adjusted Indirect Comparison Using Real-World Data. *JCO Precis Oncol* 2023; 7: e2200436. DOI: 10.1200/P0.22.00436
 37. DuBois S.G., Laetsch T.W., Federman N., Turpin B.K., Albert C.M., Nagasubramanian R., et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer* 2018; 124 (21): 4241–7. DOI: 10.1002/cncr.31701
 38. Orbach D., Rey A., Cecchetto G., Oberlin O., Casanova M., Thebaud E., et al. Infantile fibrosarcoma: management based on the European experience. *J Clin Oncol* 2010; 28 (2): 318–23. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9972
 39. Orbach D., Brennan B., De Paoli A., Gallego S., Mudry P., Francotte N., et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer* 2016; 57: 1–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.12.028
 40. Sparber-Sauer M., Vokuhl C., Seitz G., Stegmaier S., Hallmen E., von Kalle T., et al.; CWS Study Group. The impact of local control in the treatment of children with advanced infantile and adult-type fibrosarcoma: Experience of the cooperative weichteilsarkom studien-gruppe (CWS). *J Pediatr Surg* 2020; 55 (9): 1740–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.10.051
 41. Davis J.L., Al-Ibraheemi A., Rudzinski E.R., Surrey L.F. Mesenchymal neoplasms with *NTRK* and other kinase gene alterations. *Histopathology* 2022; 80 (1): 4–18. DOI: 10.1111/his.14443
 42. Orbach D., Sparber-Sauer M., Laetsch T.W., Minard-Colin V., Bielack S.S., Casanova M., et al. Spotlight on the treatment of infantile fibrosarcoma in the era of neurotrophic tropomyosin receptor kinase inhibitors: International consensus and remaining controversies. *Eur J Cancer* 2020; 137: 183–92. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.06.028
 43. Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03834961.
 44. Baranov E., Winsnes K., O'Brien M., Voss S.D., Church A.J., Janeway K.A., et al. Histologic characterization of paediatric mesenchymal neoplasms treated with kinase-targeted therapy. *Histopathology* 2022; 81 (2): 215–27. DOI: 10.1111/his.14680
 45. Fuse M.J., Okada K., Oh-Hara T., Ogura H., Fujita N., Katayama R. Mechanisms of Resistance to *NTRK* Inhibitors and Therapeutic Strategies in *NTRK1*-Rearranged Cancers. *Mol Cancer Ther* 2017; 16 (10): 2130–43. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0909
 46. Drilon A., Ou S.I., Cho B.C., Kim D.W., Lee J., Lin J.J., et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a Next-Generation ROS1/TRK/ALK Inhibitor That Potently Inhibits ROS1/TRK/ALK Solvent – Front Mutations. *Cancer Discov* 2018; 8 (10): 1227–36. DOI: 10.1158/2159-8290
 47. Russo M., Misale S., Wei G., Siravegna G., Crisafulli G., Lazzari L., et al. Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2016; 6 (1): 36–44. DOI: 10.1158/2159-8290
 48. Cocco E., Schram A.M., Kulick A., Misale S., Won H.H., Yaeger R., et al. Resistance to TRK inhibition mediated by convergent MAPK pathway activation. *Nat Med* 2019; 25 (9): 1422–7. DOI: 10.1038/s41591-019-0542-z
 49. Liu D., Flory J., Lin A., Offin M., Falcon C.J., Murciano-Goroff Y.R., et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. *Ann Oncol* 2020; 31 (9): 1207–15. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.006
 50. Lassen U.N., Albert C.M., Kummar S., van Tilburg C.M., Dubois S.G., Georger B., et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl_8): viii133–48. DOI: 10.1093/annonc/mdy279
 51. Ashraf S., Bouhana K.S., Pheneger J., Andrews S.W., Walsh D.A. Selective inhibition of tropomyosin-receptor-kinase A (TrkA) reduces pain and joint damage in two rat models of inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18 (1): 97. DOI: 10.1186/s13075-016-0996-z
 52. Kummar S., Berlin J., Mascarenhas L., van Tilburg C.M., Georger B., Lassen U.N., et al. Quality of Life in Adult and Pediatric Patients with Tropomyosin Receptor Kinase Fusion Cancer Receiving Larotrectinib. *Curr Probl Cancer* 2021; 45 (6): 100734. DOI: 10.1016/j.crrprcancer.2021.100734