



Резолюция экспертного совета по теме: «Место энтректиниба в лекарственной терапии взрослых пациентов с *NTRK*-перестроенными солидными опухолями»

В.В. Бредер^{✉1}, Л.Г. Жукова², Л.В. Болотина³, И.А. Демидова⁴, Я.А. Жуликов¹, Е.В. Лубенникова¹, Д.Р. Насхлеташвили¹, С.В. Орлов⁵, Р.В. Орлова^{6,7}, И.С. Романов¹, Н.А. Савелов⁴, К.А. Саранцева¹, А.С. Тюляндина¹, М.Ю. Федянин^{1,8,9}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁷СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

⁸ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

NTRK-перестроенные опухоли являются редкой находкой, при которой таргетная терапия энтректинибом демонстрирует стойкие и длительные системные и интракраниальные ответы. В рамках настоящей резолюции рассмотрены алгоритмы диагностики транслокаций *NTRK* при различных солидных опухолях и клинические данные по эффективности и безопасности препарата энтректиниб.

Ключевые слова: транслокации генов *NTRK*, энтректиниб, ингибиторы TRK, молекулярно-генетические исследования при солидных опухолях, секреторные карциномы

Для цитирования: Бредер В.В., Жукова Л.Г., Болотина Л.В., Демидова И.А., Жуликов Я.А., Лубенникова Е.В., Насхлеташвили Д.Р., Орлов С.В., Орлова Р.В., Романов И.С., Савелов Н.А., Саранцева К.А., Тюляндина А.С., Федянин М.Ю. Резолюция экспертного совета по теме: «Место энтректиниба в лекарственной терапии взрослых пациентов с *NTRK*-перестроенными солидными опухолями». Современная Онкология. 2023;25(3):295–300. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202441

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бредер Валерий Владимирович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. химиотерапевтического отд-ния №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: vbreder@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294; SPIN-код: 9846-4360

Жукова Людмила Григорьевна – проф. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938; SPIN-код: 2177-6476

Болотина Лариса Владимировна – д-р мед. наук, рук. отд-ния химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-4879-2687; SPIN-код: 2787-5414

Демидова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, зав. лаб. молекулярной биологии ГБУЗ «МГОБ №62». ORCID: 0000-0002-8143-7604; SPIN-код: 6946-2190

Жуликов Ярослав Андреевич – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4108-439X; SPIN-код: 4878-0062

Лубенникова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог химиотерапевтического отд-ния №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-5289-7866; SPIN-код: 8714-6324

Насхлеташвили Давид Романович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. нейрохирургического отд-ния ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-4218-9652; SPIN-код: 3038-5710

Орлов Сергей Владимирович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., врач-онколог ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-6080-8042; SPIN-код: 7517-4104

[✉]**Valeriy V. Breder** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: vbreder@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6244-4294; SPIN code: 9846-4360

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938; SPIN code: 2177-6476

Larisa V. Bolotina – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4879-2687; SPIN code: 2787-5414

Irina A. Demidova – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0002-8143-7604; SPIN code: 6946-2190

Yaroslav A. Zhulikov – oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4108-439X; SPIN code: 4878-0062

Elena V. Lubennikova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-5289-7866; SPIN code: 8714-6324

David R. Naskhletashvili – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-4218-9652; SPIN code: 3038-5710

Sergey V. Orlov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member RAS, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-6080-8042; SPIN code: 7517-4104

Resolution of the advisory board on the topic: “The place of entrectinib in the treatment of adult patients with *NTRK*-fusion positive solid tumors”

Valeriy V. Breder^{✉1}, Liudmila G. Zhukova², Larisa V. Bolotina³, Irina A. Demidova⁴, Yaroslav A. Zhulikov¹, Elena V. Lubennikova¹, David R. Naskhletashvili¹, Sergey V. Orlov⁵, Rashida V. Orlova^{6,7}, Ilya S. Romanov¹, Nikita A. Savelov⁴, Ksenia A. Sarantseva¹, Alexandra S. Tyulyandina¹, Mikhail Yu. Fedyanin^{1,8,9}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴Moscow City Oncology Hospital №62, Moscow, Russia;

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁶Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁷City Oncology Center, Saint Petersburg, Russia;

⁸Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;

⁹Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia

Abstract

NTRK-fusion positive tumors are a rare finding, but targeted therapy demonstrates persistent and sustained systemic and intracranial responses to entrectinib. This resolution proposes algorithms for diagnosing *NTRK* translocations in various solid tumors and discusses clinical data on the efficacy and safety of entrectinib.

Keywords: *NTRK* gene fusions, entrectinib, TRK inhibitors, molecular testing in solid tumors, secretory carcinoma

For citation: Breder VV, Zhukova LG, Bolotina LV, Demidova IA, Zhulikov YaA, Lubennikova EV, Naskhletashvili DR, Orlov SV, Orlova RV, Romanov IS, Savelov NA, Sarantseva KA, Tyulyandina AS, Fedyanin MYu. Resolution of the advisory board on the topic: “The place of entrectinib in the treatment of adult patients with *NTRK*-fusion positive solid tumors”. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):295–300. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202441

Введение

В рамках экспертного совета, проведенного в декабре 2022 г. под председательством В.В. Бредера и Л.Г. Жуковой, специалисты обсудили накопленный опыт применения TRK-ингибитора энтректиниб, его эффективность и безопасность по результатам клинических исследований, потенциальное место данного препарата в клинической практике. Экспертный совет проведен при поддержке АО «Рош-Москва».

Энтректиниб

Энтректиниб – ингибитор тирозинкиназ TRK и ROS1, активированных при наличии транслокаций соответствующих генов *NTRK1/2/3* или *ROS1*¹. Наличие данных альтераций в геноме лежит в основе прогрессирования заболевания.

Наряду с непосредственной высокой противоопухолевой активностью при опухолях, ассоциированных с транслокациями генов *NTRK*, энтректиниб обладает высокой противоопухолевой активностью в отношении метастазов в головном мозге [1], что определяется проникновением препарата через гематоэнцефалический барьер и созданием высокой концентрации в центральной нервной системе (ЦНС) [2].

Энтректиниб зарегистрирован на территории Российской Федерации с 10.11.2022 для применения у пациентов с солидными опухолями с выявленными онкогенными перестройками генов *NTRK* и пациентов с ROS1-положительным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Полная информация представлена в общей характеристике лекарственного препарата¹.

Информация об авторах / Information about the authors

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, гл. специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ ГКОД. ORCID: 0000-0003-4447-9458; SPIN-код: 9932-6170

Романов Илья Станиславович – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. химиотерапевтического отделения №10 (опухолей головы и шеи) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-5421-5985; SPIN-код: 5722-9902

Савелов Никита Александрович – зав. патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ГБУЗ «МГОБ №62». ORCID: 0000-0002-4164-2240

Саранцева Ксения Андреевна – канд. мед. наук, врач-онколог, науч. сотр. химиотерапевтического отделения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-7817-8429; SPIN-код: 5275-1127

Тюляндина Александра Сергеевна – д-р мед. наук, зав. отд-нием, врач-онколог химиотерапевтического отделения №4 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN-код: 4848-7126

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ «ММЦЦ “Кommunarka”», науч. консультант ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN-код: 4381-5628

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, City Oncology Center. ORCID: 0000-0003-4447-9458; SPIN code: 9932-6170

Ilya S. Romanov – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5421-5985; SPIN code: 5722-9902

Nikita A. Savelov – pathologist, Moscow City Oncology Hospital №62. ORCID: 0000-0002-4164-2240

Ksenia A. Sarantseva – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-7817-8429; SPIN code: 5275-1127

Alexandra S. Tyulyandina – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-6104-7473; SPIN code: 4848-7126

Mikhail Yu. Fedyanin – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Pirogov National Medical and Surgical Center. ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN code: 4381-5628

¹Общая характеристика лекарственного препарата «РОЗЛИТРЕК». Режим доступа: <https://www.roche.ru/resheniya/katalog/rozlytrek>. Ссылка активна на 19.09.2023.

Эффективность

Эффективность энтректиниба у взрослых пациентов при опухолях с транслокациями генов *NTRK* показана в исследованиях ALKA-372-001, STARTRK-1 и STARTRK-2. Это одорукавные корзинные исследования, в которые включались пациенты на основании наличия перестройки генов *NTRK1/2/3* независимо от гистологического типа опухоли.

В объединенный анализ, представленный на конференции ASCO в 2022 г., включены 150 пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями, из которых 21% пациентов имели метастазы в ЦНС на момент начала исследования. Включены пациенты с 17 различными типами опухолей, наиболее частыми являлись саркомы – 21%, НМРЛ – 21%, секреторная карцинома слюнных желез – 17%, рак щитовидной железы – 11%, колоректальный рак – 7%, рак молочной железы – 6%.

Частота объективного ответа (ЧОО) в общей группе составила 61,3%, из которых 16,7% – полные ответы. Стабилизация отмечена у 10% пациентов, неизмеримые очаги – 4,7%, прогрессирование – 12%, сошли с наблюдения или недоступны для оценки – 12% пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 13,8 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) – 37,1 мес [3].

В подгруппе пациентов с метастазами в ЦНС (n=31) ЧОО также составила 61,3%; медиана ВБП в данной подгруппе составила 11,7 мес, медиана ОВ – 20 мес [3].

Энтректиниб – единственный одобренный TRK-ингибитор, у которого изучены показатели интракраниального ответа. Интракраниальная ЧОО составила 69%, из них 23% полных ответов в ЦНС, медиана интракраниальной ВБП – 18 мес. В течение 12 мес не отмечено ни одного случая симптомного прогрессирования в ЦНС на фоне терапии энтректинибом у пациентов без метастазов в ЦНС на начало исследования [3].

Однако стоит отметить, что одорукавные корзинные исследования имеют очень существенные ограничения при интерпретации данных.

1. Отсутствие контрольной группы. В связи с редкостью и гетерогенностью изучаемой популяции невозможно набрать проспективно контрольную группу пациентов [4]. Для того чтобы сравнить эффективность TRK-ингибиторов со стандартной терапией, могут использоваться другие способы, такие как сравнение эффективности с предшествующей линией терапии [5] или ретроспективное сравнение с когортой сопоставимых по клиническим характеристикам пациентов из доступных регистров [6].

Опубликовано сравнение с предшествующей линией терапии у пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями, получавших энтректиниб. Из общей когорты отобраны больные, которые, во-первых, получали предшествующую линию терапии и, во-вторых, имели доказанное прогрессирование на предшествующей линии (n=38). ЧОО составила 60,5% (23/38) при применении энтректиниба и 15,8% (6/38) – на предшествующей стандартной терапии. Медиана ВБП на энтректинибе в данной выборке составила 11,2 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 6,7 – не оцениваемая (НО)], время до прекращения терапии – 9,9 мес (95% ДИ 7,3–14,8). При этом медиана времени до прекращения терапии на предшествующей линии лечения составила всего 2,9 мес (95% ДИ 2,0–4,9). Этот анализ помогает продемонстрировать клиническое преимущество таргетной терапии энтректинибом по сравнению со стандартной терапией в редкой и гетерогенной группе взрослых пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями [7].

Для оценки соотношения эффективности новых препаратов, которые изучались в одорукавных исследованиях, по сравнению со стандартной терапией используется индекс модуляции роста (grow modulation index – GMI), который рассчитывается как соотношение ВБП на исследуемой терапии к времени до отмены предшествующей терапии. При индексе GMI выше 1,33 различие в эффективности препаратов определяется как клинически значимое. У 65,8% пациентов, получавших энтректиниб, индекс GMI оказался выше 1,33 [5].

Таблица 1. Данные по эффективности энтректиниба в различных выборках пациентов
Table 1. Data on the efficacy of entrectinib in different patient populations

Параметры	Krzakowski, 2022 [3]	Murakami, 2022 [13]	Lu, 2022 [12]
Число пациентов, n	150	10	21
ЧОО, % (95% ДИ)	61,3 (53,1–69,2)	70,0 (34,8–93,3)	81,0 (58,1–94,6)
ПО, %	16,7	20,0	4,8
ЧО, %	44,7	50,0	76,2
СЗ, %	10,0	10,0	4,8
ПЗ, %	12,0	10,0	4,8
Не ПО/ПЗ, %	4,7	0	4,8
Сошел с наблюдения или недоступен для оценки, %	12,0	10,0	4,8
Медиана ДО, мес (95% ДИ)	20,0 (13,2–31,1)	НО (29,4–НО)	НО (29,4–НО)
Медиана ВБП, мес (95% ДИ)	13,8 (10,1–20,0)	33,0 (8,2–НО)	30,3 (30,3–НО)
Медиана ОВ, мес (95% ДИ)	37,1 (27,2–НО)	НО (33,0–НО)	НО (НО)

Примечание. ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, СЗ – стабилизация заболевания, ПЗ – прогрессирование заболевания, ДО – длительность ответа.

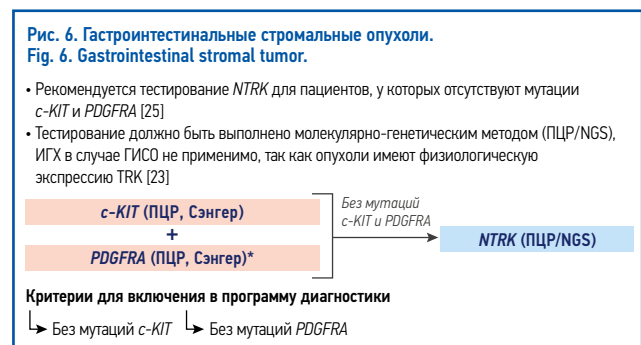
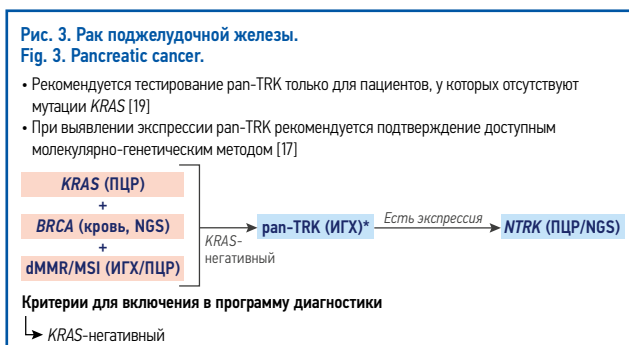
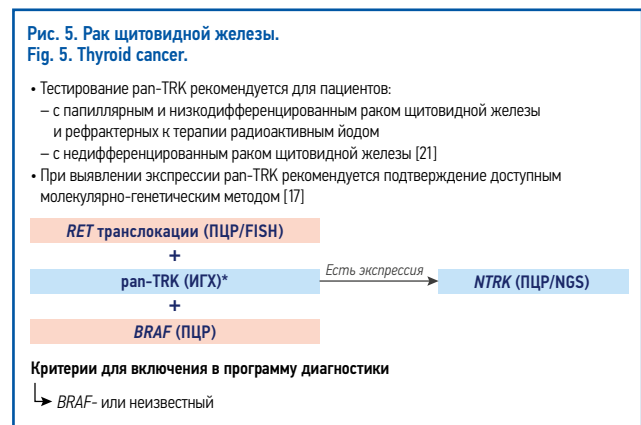
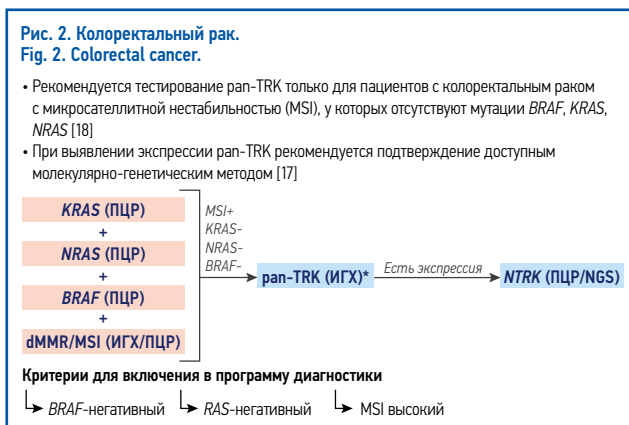
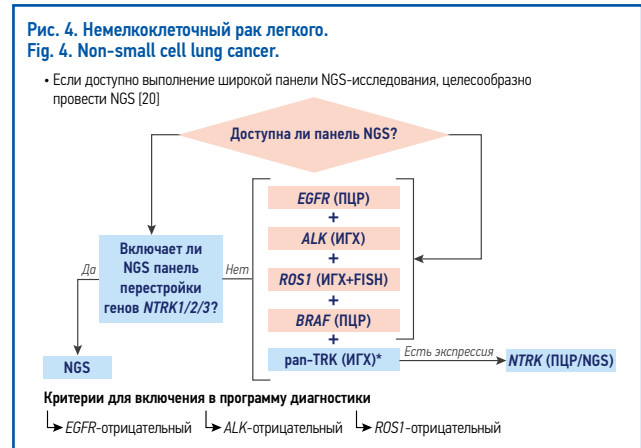
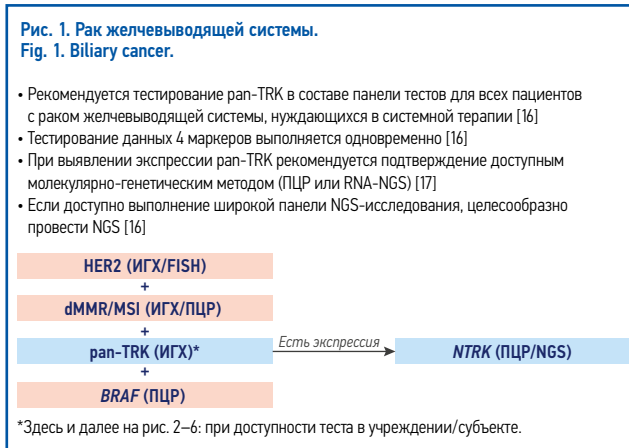
2. Гетерогенность выборки. Разные локализации и разные гистологические типы опухолей имеют различный прогноз. Кроме того, на исходы лечения могут влиять множество других параметров, таких как возраст и раса пациентов, количество предшествующих линий лечения, общее состояние по шкале ECOG, локализация метастазов, метастатическое поражение ЦНС, коморбидность, геномный контекст опухоли и др. [8].

Обобщенные данные одорукавных корзинных исследований очень зависимы от состава выборки. Опубликованы субанализы по группам опухолей, однако и они не решают проблемы, связанные с гетерогенностью выборки [9, 10]. Так, например, группы «Рак щитовидной железы» и «Саркомы» включают различные гистологические варианты, отличающиеся по течению и стандартам лечения, а дальнейшее деление приводит к тому, что некоторые подгруппы распадутся до единичных наблюдений, на основании которых невозможно сделать статистические выводы.

Трудно предсказуемо влияние демографических и клинических характеристик выборки на результаты, например, количество линий предшествующей терапии может отражать как более тяжелые, предельные случаи, так и наоборот – медленно текущие заболевания с низкой агрессивностью, при которых больные проходят через множество сменяющих друг друга линий терапии без значительного ухудшения общего состояния [11].

Гетерогенность выборок в корзинных исследованиях приводит к большому разбросу показателей эффективности даже в пределах одного изучаемого препарата, как мы видим это в представленных на конгрессе ESMO-Asia 2022 данных по эффективности энтректиниба в Японии и Китае (табл. 1) [12, 13].

Искажения, связанные с гетерогенностью выборки, усугубляются при попытке сравнения данных исследований различных агностических препаратов между собой, так как невозможно добиться полного соответствия характеристик выборок. Из-за большого количества различных типов опухолей сравнение обязательно потребует сильных допущений относительно прогностической ценности параметров для разных типов опухолей [14]. Кроме того, небольшие размеры выборки, обычно наблюдаемые в испытаниях фазы II, не могут предоставить репрезентативное отражение наблюдаемых тенденций. Таким образом, значительная гетерогенность и малый объем выборок в агностических исследова-



них ограничивают возможности не прямых сравнений и увеличивают вероятность ошибок и получения нерепрезентативных результатов [14]. Необходимы дальнейшие клинические исследования, накопление опыта и данных реальной клинической практики.

Профиль безопасности энтректиниба

Опубликованы данные по безопасности в общей выборке пациентов (n=626 пациентов; 583 взрослых, 43 ребенка). Почти у всех пациентов (99,2%) отмечено одно или более нежелательное явление (НЯ) любой степени, у 92% – одно и более связанное с лечением НЯ (СЛНЯ). СЛНЯ – в основном 1–3-й степени тяжести; наиболее часто встречались диспепсия (35,9%), диарея (25,9%), утомляемость (28,8%) и набор массы тела (27,3%). СЛНЯ ≥3-й степени зарегистрированы у 38% пациентов.

Серьезные СЛНЯ зарегистрированы у 11,5% пациентов. Наиболее частыми оказались НЯ со стороны нервной системы (включая головокружение и когнитивные расстройства), о которых сообщалось у 9 пациентов (4,7%; 9/193) из выборки больных с *NTRK*-перестроенными опухолями.

Большинство СЛНЯ являлись обратимыми и купировались после перерыва в терапии или снижения дозы энтректиниба.

В выборке пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями СЛНЯ, приведшие к снижению дозы, отмечены у 25,4% пациентов, а медиана интенсивности дозы на протяжении всего времени лечения составила 91,3% (интерквартильный размах – 65,9–99,6). Наиболее частыми СЛНЯ, приводящими к снижению дозы, стали головокружение (4,1%), анемия (2,6%), утомляемость, повышение уровня креатинина в крови (по 2,1%). Шестнадцать пациентов (8,3%) из выборки пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями прекратили прием энтректиниба из-за СЛНЯ [1].

Опыт применения энтректиниба в РФ

В рамках программы дорегистрционного доступа AG40858 в РФ энтректиниб получали 7 взрослых пациентов: 1 пациентка с *ROS1*+ НМРЛ и 6 пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями (2 пациента с секреторным раком слюнной железы и по 1 пациенту со следующими типами опухолей: НМРЛ, глиома, рак щитовидной железы, рак молочной железы).

В рамках экспертного совета представлен клинический случай применения энтректиниба у пациентки 64 лет с секреторным раком молочной железы с перестройкой генов *ETV6-NTRK3*. Пациентка имела множественные метаста-

Рис. 7. Секреторный рак молочной железы.
Fig. 7. Secretory breast cancer.

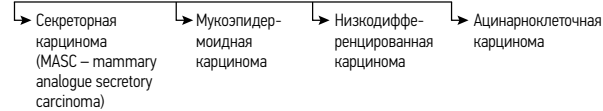
- Рекомендуется тестирование *NTRK* [22]
- При доступности в учреждении рап-TRK ИГХ-тест может быть использован в качестве диагностического [23]

Рис. 8. Секреторный рак слюнных желез.
Fig. 8. Secretory cancer of the salivary glands.

- Рекомендуется тестирование *NTRK* [22]
- При доступности в учреждении рап-TRK ИГХ-тест может быть использован в качестве диагностического [23]

NTRK (ПЦР)

Критерии для включения в программу диагностики



Критерии исключения из программы диагностики

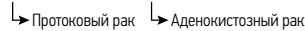


Рис. 9. Саркома.
Fig. 9. Sarcoma.

- Тестирование *NTRK* рекомендуется для пациентов с саркомой матки и саркомой мягких тканей:
 - веретенноклеточные опухоли, включая лейомиосаркомы
 - опухоли неуточненного типа, с неясной дифференцировкой [24]
- При доступности рап-TRK в учреждении ИГХ-тест может быть сделан в качестве диагностического (кроме лейомиосарком, для которых характерна нативная экспрессия TRK) [24]

Рис. 10. Глиомы низкой степени злокачественности.
Fig. 10. Low-grade gliomas.

- Рекомендуется тестирование *NTRK* для пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, у которых нет известных драйверных мутаций [17]
- Тестирование должно быть выполнено молекулярно-генетическим методом (ПЦР/NGS), ИГХ в случае опухолей ЦНС не применимо, так как опухоли имеют физиологическую экспрессию TRK [23]

NTRK (ПЦР/NGS)

Критерии для включения в программу диагностики



зы в легких, наибольшие очаги диаметром 11 и 6 мм, а также очаг в левой височной доле диаметром 1 см. Пациентка с мая 2022 г. принимает энтректиниб в дозировке 600 мг/сут (3 капсулы по 200 мг 1 раз в день). На контрольном обследовании через 3 мес после начала лечения отмечено уменьшение таргетного очага в легком до 4 мм и полный ответ в ЦНС. Через 6 мес после начала лечения достигнут полный ответ по RECIST 1.1, сохраняющийся на данный момент (11+ мес). Из НЯ отмечены макулопапулезная сыпь 3-й степени, повышение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы 1-й степени, нейтропения 2-й степени, дисгевзия 1-й степени, синдром задержки жидкости 1 ст. (номер сообщения о НЯ FU1 RU22676). На момент написания данной резолюции описанные НЯ купированы, пациентка продолжает прием энтректиниба в полной дозировке.

Диагностика NTRK

Тестирование *NTRK* целесообразно для определенных групп пациентов, так как поможет обеспечить врача необходимой информацией для выбора терапии для конкретного пациента.

Тестирование рекомендовано для пациентов, удовлетворяющих следующим критериям:

1. Пациенты с местно-распространенными, метастатическими или неоперабельными солидными опухолями, которых требуется системная терапия.
2. Без драйверных мутаций. Перестройки генов *NTRK* являются взаимоисключающими с большинством других драйверных генетических нарушений, таких как мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, *EGFR*, *c-KIT*, *HER2*. Если выявлены драйверные мутации, тестирование *NTRK* не целесообразно.

3. ECOG 0-2. Допускается состояние средней тяжести (или ECOG-3) в случае, когда тяжесть состояния обусловлена потенциально устранимой причиной (например, болевым синдромом или неврологической симптоматикой, связанной с метастазами в ЦНС, или переломами костных структур и т.д.).

Описана группа опухолей, для которых транслокация гена *NTRK* является патогномоничной и встречается более чем в 90% случаев, у взрослых к ним относят секреторную карциному молочной железы/слюнных желез. Пациентов с данными гистологическими подтипами следует направлять на тестирование на наличие транслокаций в генах *NTRK* в первую очередь.

Иммуногистохимический (ИГХ) скрининг необходим для всех опухолей, для которых данное тестирование при-

менимо. Реагенты VENTANA рап-TRK зарегистрированы на территории РФ².

Исключения: опухоли нейrogenной дифференцировки (первичные опухоли ЦНС, карциноиды, мелкоклеточный рак, карцинома Меркеля, феохромоцитомы, аденокартинкальный рак, ГИСО и т.д.), лейомиосаркома, аденокистозный рак. Данные типы опухолей имеют физиологическую экспрессию TRK, поэтому ИГХ-исследование не применимо [15].

Обязательно применение молекулярно-генетических методов для выявления перестроек генов *NTRK*. Исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и NGS-исследование являются предпочтительными. Тестирование может быть выполнено в рамках программы при поддержке АО «Рош-Москва».

Дополнительные критерии по нозологиям представлены на рис. 1–10.

Заключение

NTRK-перестроенные опухоли являются редкой находкой, при которой таргетная терапия энтректинибом демонстрирует стойкие и длительные системные и интракраниальные ответы. Линия терапии, в которой целесообразно назначение энтректиниба в лечении конкретного пациента с *NTRK*-перестроенной опухолью, должна определяться в рамках врачебного консилиума с учетом возможностей и потенциальной эффективности стандартной терапии. Назначение TRK-ингибитора сразу после выявления мутации может быть рассмотрено для типов опухолей, для которых ограничены варианты эффективных стандартных опций лечения, таких как рак поджелудочной железы, рак слюнной железы, саркомы матки и мягких тканей. Тестирование *NTRK* целесообразно для определенных групп пациентов и должно шире применяться в клинической практике.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

²Реагент VENTANA рап-TRK (EP17341) Assay для качественного иммуногистохимического выявления С-концевой области протеинов А, В и С тропмоин-рецепторной киназы для диагностики in vitro на иммунотейнерах автоматических серии BenchMark. №РЗН 2021/14900 от 27.07.2021.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

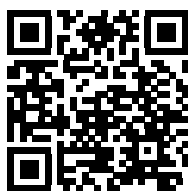
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Demetri GD. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2022;28(7):1302-12.
- Fischer H. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro-Oncology.* 2020;22(6):819-29.
- Krzakowski M. Updated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl.):3099.
- Lozano-Ortega G. Tumour-specific randomized controlled trials in rare oncogene-driven cancers: asking for the impossible. *Personalized & Precision Medicine – Methodological & Statistical Research.* 2019;22(3):838-9.
- Krebs MG. Inpatient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumour-agnostic indications. *ESMO Open.* 2021;6(2):1-9.
- Doebele RC. Comparative effectiveness analysis between entrectinib clinical trial and crizotinib real-world data in ROS1+ NSCLC. *J Comp Eff Res.* 2021;10(17):1271-82.
- Krebs MG, Blay JY, Le Tourneau C, et al. Inpatient comparisons of efficacy in a single-arm trial of entrectinib in tumour-agnostic indications. *ESMO Open.* 2021;6(2):1-9.
- Brogaart N. Health technology assessment challenges associated with tumour-agnostic therapies: learnings from the assessments of entrectinib and larotrectinib. OHE Consulting Report, London: Office of Health Economics, 2021.
- Bowles D. Entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) thyroid cancer: Updated data from startkr-2. Endocrine Abstracts, 2022.
- Goto K. An updated analysis of the clinical efficacy and safety of entrectinib in NTRK fusion-positive (NTRK-fp) sarcoma. Japanese Orthopaedic Association – 54th Annual Musculoskeletal Tumor Meeting, 2021.
- Ogale S, Zerbini CEH, Antoniou M, Freund R. A response to "The potential long-term comparative effectiveness of larotrectinib and entrectinib for second-line treatment of trk fusionpositive metastatic lung cancer. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(12):1616-7.
- Lu S. Updated analysis of entrectinib in a subset of Chinese (mainland China, Hong Kong, Taiwan) patients with NTRK fusion-positive (fp) solid tumours and ROS1-fp non-small cell lung cancer (NSCLC). *ESMO-Asia.* 2022:264P.
- Murakami H. Entrectinib in Japanese patients with locally advanced/metastatic ROS1 fusion-positive (fp) NSCLC and NTRK-fp solid tumours. *ESMO-ASIA.* 2022:390P.
- Murphy P. Modelling approaches for histology-independent cancer drugs to inform NICE appraisals: a systematic review and decision-framework. *Health Technol Assess.* 2021;25(76).
- Hechtman JF. NTRK insights: best practices for pathologists. *Modern Pathol.* 2022;35:298-305.
- Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127-40.
- Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi 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.
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
- Sohal D, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3217-30.
- Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-505.
- Haddad RD, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(8):925-51.
- Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al. JSCO-ESMO-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.
- Conde E, Hernandez S, Sanchez E, et al. Pan-TRK Immunohistochemistry: An Example-Based Practical Approach to Efficiently Identify Patients With NTRK Fusion Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(8):1031-40.
- Siozopoulou V, Smits E, De Winne K, et al. NTRK Fusions in Sarcomas: Diagnostic Challenges and Clinical Aspects. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3):478.
- Klug LR, Khosroyani HM, Kent JD, Heinrich MC. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(5):328-41.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU