Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтректиниба

А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, К.И. Киргизов

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Амина Магомедовна Сулейманова a.sulejmanova@ronc.ru

Гены рецепторной тирозинкиназы (*NTRK1*, 2, 3) являются протоонкогенами, которые встречаются при различных солидных опухолях у детей и взрослых. В настоящее время секвенирование нового поколения является предпочтительной платформой для обнаружения транслокаций гена *NTRK*. В научной литературе представлены данные об эффективности применения энтректиниба (*entrectinib*) у пациентов с транслокацией генов *NTRK*, *ROS1* и *ALK*, независимо от гена-партнера. В перспективе терапия энтректинибом может стать альтернативой химиотерапии либо использоваться в комбинированном или комплексном лечении как первичных злокачественных новообразований, так и в случае рефрактерных, нерезектабельных и рецидивирующих форм заболевания.

Ключевые слова: ген *NTRK*, солидные опухоли, дети, взрослые, ингибиторы тирозинкиназы, энтректиниб, редкие опухоли

Для цитирования: Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Киргизов К.И. Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтректиниба. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):62–8.

New approaches in the treatment of solid tumors in children and adolescents using the targeted drug entrectinib

A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, K.I. Kirgizov

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The receptor tyrosine kinase genes (*NTRK1*, 2, 3) are proto-oncogenes that are found in various solid tumors in children and adults. Currently, next-generation sequencing (NGS) is the preferred platform for detecting *NTRK* gene translocations. The scientific literature presents data on the effectiveness of entrectinib in patients with translocation of the *NTRK*, *ROS1* and *ALK* genes, regardless of the partner gene. In the future, entrectinib therapy can become an alternative to chemotherapy or can be used in combination or complex treatment of both primary malignant neoplasms and in the case of refractory, unresectable and recurrent forms of the disease.

Key words: *NTRK* gene fusions, solid tumors, children, adult, tyrosine kinase inhibitor, entrectinib, rare tumors

For citation: Suleymanova A.M., Sagoyan G.B., Kirgizov K.I. New approaches in the treatment of solid tumors in children and adolescents using the targeted drug entrectinib. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):62–8.

Информация об авторах

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Information about the authors

A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.sulejmanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Вклад авторов

А.М. Сулейманова, Г.Б. Сагоян, К.И. Киргизов: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Authors' contributions

A.M. Suleymanova, G.B. Sagoyan, K.I. Kirgizov: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

За прошедшие несколько лет представление о возможностях терапии солидных опухолей кардинально изменилось благодаря совершенствованию методов диагностики, позволяющих изучить молекулярно-генетический профиль опухолей. Выявление различных генетических aberrаций позволило использовать полученные данные в качестве прогностических биомаркеров и терапевтических мишеней, а разработка новых селективных молекул, ингибирующих действие активных белков, позволила перейти на персонализированный подход в лечении злокачественных новообразований (ЗНО). В настоящее время хорошо известна роль таких драйверов онкогенеза, как киназы анапластической лимфомы (*ALK*), онкоген *C-ROS1* (*ROS1*), нейротрофические тирозин-рецепторные киназы (*NTRK1*, 2, 3), которые встречаются при различных солидных опухолях у детей и взрослых, — инфантильная фибросаркома (ИФС), врожденная мезобластная нефрома, воспалительная миофибробластическая опухоль, секреторный рак молочной железы, меланома, рак легких, колоректальный рак и т. д.

В данной работе проанализировано современное состояние молекулярно-ориентированной и прецизионной терапии *NTRK*-позитивных опухолей, рассмотрены перспективы использования ингибиторов Trk (тропомиеозин-рецепторная киназа), в частности энтрактиниба, для повышения эффективности лечения в клинической практике, а также рассмотрены основные методы выявления транслокаций генов *NTRK1*, 2 и 3.

Структура и роль *NTRK* в онкогенезе

Семейство рецепторов Trk содержит 3 трансмембранных белка — TrkA, TrkB и TrkC, которые кодируются генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* расположенными на хромосомах 1q23.1, 9q21.33 и 15q25.3 соответственно.

Рецепторы Trk в своей структуре имеют внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранную область и внутриклеточный аденозинтрифосфат-связывающий домен [1].

Активация рецепторов Trk происходит при связывании лиганда с внеклеточным доменом рецептора. Нейротрофины являются лигандами для рецепторов Trk, при этом стоит подчеркнуть, что нейротрофины специфичны для каждого рецептора, к примеру фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) активирует TrkA, для TrkB характерным является связывание с нейротрофическим фактором мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофином 4 (neurotrophin 4, NT-4) и нейротрофином 5

(neurotrophin 5, NT-5), нейротрофин 3 (neurotrophin 3, NT-3) связывает как TrkA, так и TrkC. Взаимодействие лиганд-рецептор запускает гомодимеризацию рецептора, фосфорилирование киназного домена и активацию нижестоящих путей сигнальной трансдукции — путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, RAS/MAPK), фосфолипазы C-γ (phospholipase C gamma, PLC-γ) при связывании NGF с TrkA, что приводит к усилению пролиферации. Связывание BDNF с TrkB активирует пути RAS/ERK (extracellular signal-related kinase, ERK), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и PLC-γ. Активация пути PI3K/АКТ осуществляется путем связывания NT-3 с TrkC и приводит к прекращению апоптоза и усилению пролиферации клеток [2]. Таким образом, правильная регуляция активации Trk-рецепторов играет ключевую роль в развитии и функционировании центральной (ЦНС) и периферической нервной систем.

Рецепторы Trk широко экспрессируются в нервной системе, а также во многих других тканях, включая легкие, кости и β-клетки поджелудочной железы.

Гены *NTRK1*, 2 и 3

Впервые транслокация гена *NTRK1* описана при колоректальном раке с формированием химерного транскрипта *TPM3 — NTRK1* [3]. Мутации в этом гене связаны с врожденной нечувствительностью к боли с ангидрозом (Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis, CIPA), когнитивными нарушениями и ЗНО как у детей, так и у взрослых [3, 4].

Ген *NTRK1* расположен на хромосоме 1q21-22 и состоит из 17 экзонов. Белок TrkA индуцирует дифференцировку клеток и может играть роль в определении подтипов сенсорных нейронов [4].

Ген *NTRK2* расположен на хромосоме 9q22 и состоит из 24 экзонов. TrkB играет роль в развитии и созревании как ЦНС, так и периферической нервной системы, влияя на выживание, пролиферацию, миграцию, дифференцировку, образование синапсов и пластичность нейронов [5, 6].

Ген *NTRK3* расположен на хромосоме 15q25. На сегодняшний день известно, что TrkC играет ключевую роль в дифференцировке клеток и развитии проприоцептивных нейронов. Рецептор TrkC обнаружен в гиппокампе, коре головного мозга и зернистом слое мозжечка [2, 7].

Благодаря использованию высокопроизводительных методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS), было продемонстрировано, что генетические aberrации с вовлечением генов

NTRK1–3, встречаются в 1 % всех солидных опухолей [8–10]. Однако стоит отметить, что некоторые редкие ЗНО демонстрируют достаточно высокий процент встречаемости данной транслокации, так при секреторном раке молочной железы частота обнаружения транслокации *NTRK* достигает 90–100 % [11] (табл. 1).

Наиболее распространенным механизмом онкогенной активации Trk является транслокация гена с формированием химерного транскрипта. Формирование последнего является результатом слияния 3'-конца протоонкогена (кодирующего киназный домен) с 5'-последовательностью гена-партнера посредством внутри- или межхромосомной перестройки. Полученный онкоген приводит к aberrантной экспрессии химерного белка и конститутивной активации (лиганд-независимой) киназного домена, что ведет к пролиферации и неконтрольному делению клеток [2, 7, 11].

В настоящее время известно большое количество генов-партнеров, участвующих в формировании химерных транскриптов, однако роль и влияние на прогноз заболевания в зависимости от участия того или иного гена-партнера не совсем ясны [2] (табл. 2). Стоит подчеркнуть, что выявление транслокации гена и определение гена-партнера в ряде случаев позволяет установить правильный диагноз в совокупности с гистологической картиной опухоли.

К альтернативным вариантам активации Trk относятся делеция гена *NTRK1* при остром миелоидном лейкозе и альтернативный сплайсинг TrkA при нейробластоме. Соматические мутации могут встречаться при других различных вариантах ЗНО у детей и взрослых: колоректальный рак, рак легких, меланома и т. д. [11]. Точные механизмы, с помощью которых соматические мутации в гене *NTRK* инициируют и способствуют канцерогенезу, до сих пор неизвестны.

Таблица 1. Частота встречаемости транслокаций *NTRK* при различных ЗНО, адаптировано из [10]

Table 1. The frequency of occurrence of *NTRK* translocations in various malignant neoplasms, adapted from [10]

Высокая частота встречаемости <i>High frequency of occurrence (> 80 %)</i>	Взрослые <i>Adults</i>	Секреторная карцинома слюнной железы <i>Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands</i> Секреторный рак молочной железы <i>Secretory breast cancer</i>
	Дети <i>Children</i>	ИФС и другие мезенхимальные опухоли <i>Infantile fibrosarcoma and other mesenchymal tumors</i> Врожденная мезобластная нефрома (клеточный, смешанный типы) <i>Congenital mesoblastic nephroma (cellular, mixed types)</i>
Средняя частота встречаемости <i>Average frequency of occurrence (5–25 %)</i>	Взрослые <i>Adults</i>	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i>
	Дети <i>Children</i>	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i> Невус Шпица, меланома <i>Spitz nevi, melanoma</i> Глиома высокой степени злокачественности <i>High-grade glioma</i>
Низкая частота встречаемости <i>Low frequency of occurrence (< 5 %)</i>	Взрослые <i>Adults</i>	Аденокарцинома червеобразного отростка <i>Adenocarcinoma of the appendix</i> Глиома/глиобластома <i>Glioma/glioblastoma</i> Астроцитомы <i>Astrocytoma</i> Гастроинтестинальная стромальная опухоль <i>Gastrointestinal stromal tumor</i> Опухоли головы и шеи <i>Tumors of the head and neck</i> Рак легких <i>Lung cancer</i> Саркома <i>Sarcoma</i> Рак молочной железы <i>Breast cancer</i>
		Острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, гистиоцитоз, множественная миелома, опухоль из дендритных клеток <i>Acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, histiocytosis, multiple myeloma, a dendritic cell tumor</i> Саркома матки <i>Uterine sarcoma</i> Холангиокарцинома <i>Cholangiocarcinoma</i> Рак поджелудочной железы <i>Pancreas cancer</i> Меланома <i>Melanoma</i> Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>
	Дети <i>Children</i>	Ганглиоглиома <i>Ganglioglioma</i>

Таблица 2. Транслокация генов *NTRK1*, 2 и 3 и гены-партнеры при различных видах ЗНО, адаптировано из [2] (начало)

Table 2. *NTRK1*, 2 and 3 genes translocation and partner genes in various malignant neoplasms, adapted from [2] (beending)

Химерный транскрипт Gene fusion	Тип новообразования Cancer type	Год описания Year of description
<i>NTRK1</i>		
<i>LMNA-NTRK1</i>	Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>	2016
	Мякотканная саркома <i>Soft tissue sarcoma</i>	2015
	Невус Шпица, меланома <i>Spitz nevi, melanoma</i>	2014
	Саркомы у детей и молодых взрослых <i>Sarcomas in children and young adults</i>	2015
	Врожденная ИФС <i>Congenital infantile fibrosarcoma</i>	2015
<i>TPM3-NTRK1</i>	Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>	2014–2015
	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i>	1989 1995
	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014
<i>SQSTM1-NTRK1</i>	Немелкоклеточный рак легкого <i>Non-smal-cell lung cancer</i>	2015
<i>NTRK1-SQSTM1</i>	Немелкоклеточный рак легкого <i>Non-small-cell lung cancer</i>	2015
<i>NFASC-NTRK1</i>	Мультиформная глиобластома <i>Glioblastoma multiforme</i>	2013 2014
<i>BCAN-NTRK1</i>	Мультиформная глиобластома <i>Glioblastoma multiforme</i>	2013 2014
<i>PPL-NTRK1</i>	Карцинома щитовидной железы <i>Thyroid carcinoma</i>	2015
<i>RFWD2-NTRK1</i>	Крупноклеточная нейроэндокринная опухоль легкого <i>Large cell neuroendocrine tumour lung</i>	2014
<i>CD74-NTRK1</i>	Аденокарцинома легкого <i>Lung adenocarcinomas</i>	2013
<i>MPRIP-NTRK1</i>	Аденокарцинома легкого <i>Lung adenocarcinomas</i>	2013
<i>RABGAP1-NTRK1</i>	Внутрипеченочная холангиокарцинома <i>Intrahepatic cholangiocarcinoma</i>	2014
<i>TFG-NTRK1</i>	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i>	1995
<i>TP53-NTRK1</i>	Невус Шпица, меланома <i>Spitz nevi, melanoma</i>	2014
<i>NTRK2</i>		
<i>Unknown-NTRK1</i>	Аденокарцинома червеобразного отростка <i>Adenocarcinoma of the appendix</i>	2016
<i>AFAP1-NTRK2</i>	Глиома низкой степени злокачественности <i>Low-grade glioma</i>	2014
<i>AGBL4-NTRK2</i>	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014
<i>NACC2-NTRK2</i>	Пилоцитарная астроцитома <i>Pilocytic astrocytomas</i>	2013
<i>PAN3-NTRK2</i>	Плоскоклеточный рак головы и шеи <i>Head and neck squamous cell carcinoma</i>	2014
<i>QKI-NTRK2</i>	Пилоцитарная астроцитома <i>Pilocytic astrocytomas</i>	2013
<i>TRIM24-NTRK2</i>	Аденокарцинома легкого <i>Lung adenocarcinoma</i>	2014
<i>VCL-NTRK2</i>	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014

Таблица 2. Транслокация генов *NTRK1*, 2 и 3 и гены-партнеры при различных видах ЗНО, адаптировано из [2] (окончание)

Table 2. *NTRK1*, 2 and 3 genes translocation and partner genes in various malignant neoplasms, adapted from [2] (end)

Химерный транскрипт Gene fusion	Тип новообразования Cancer type	Год описания Year of description
<i>NTRK3</i>		
<i>ETV6-NTRK3</i>	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2013
	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014
	Секреторная карцинома молочной железы <i>Secretory carcinoma of the breast</i>	2002 2015
	Протоковая карцинома молочной железы <i>Breast ductal carcinoma</i>	2004 2005 2011 2014
	ИФС <i>Infantile fibrosarcoma</i>	2000 2004
	Врожденная мезобластная нефрома <i>Congenital mesoblastic nephroma</i>	2002
	Радиационно-ассоциированный рак щитовидной железы <i>Radiation-associated thyroid cancer</i>	2014
	Острый миелоидный лейкоз <i>Acute myeloid leukemia</i>	1998 1999 2011
	Гастроинтестинальная стромальная опухоль <i>Gastrointestinal stromal tumor</i>	2015
	Секреторная карцинома слюнной железы <i>Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands</i>	2015
<i>BTBD1-NTRK3</i>	Папиллярный рак щитовидной железы <i>Papillary thyroid cancer</i>	2014
	Колоректальный рак <i>Colorectal cancer</i>	2015
	Воспалительная миофибробластическая опухоль <i>Inflammatory myofibroblastic tumors</i>	2016
	Глиобластома <i>Glioblastoma</i>	2014

Методы диагностики транслокаций *NTRK*

Идентификация транслокаций гена *NTRK* имеет важное клиническое значение для пациентов с нерезектабельными/метастатическими и рецидивирующими опухолями, так как их наличие и возможность воздействовать на них представляет собой дополнительную, а иногда и единственную терапевтическую опцию. Для достижения наибольшей клинической эффективности ингибиторов Trk необходима правильная диагностическая стратегия обнаружения транслокации гена *NTRK* в образцах опухоли.

Для оценки статуса гена *NTRK* используются различные методы диагностики: иммуногистохимиче-

ский анализ (ИГХ), флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), NGS на основе ДНК или РНК [12].

Метод ИГХ позволяет диагностировать экспрессию Trk в ткани опухоли, обеспечивая доступную и быструю диагностику, что является непосредственным его преимуществом. Моноклональное антитело pan-Trk (EPR17341) является наиболее доступным и изученным антителом для обнаружения экспрессии Trk. Несколько исследований продемонстрировали высокую чувствительность (от 75 до 96,7 %) и специфичность (от 92 до 100 %) данного антитела в отношении *NTRK*-позитивных опухолей. Характер окрашивания зависит от гена-партнера, наиболее часто встречается цитоплазматическое окрашивание. Ядерная экспрессия описана при формировании химерного транскрипта *ETV6-NTRK3*, в то время как в случае с формированием транскрипта *LMNA-NTRK1* была продемонстрирована перинуклеарная экспрессия. При слиянии *NTRK* с партнерами тропомиозина характерной является мембранная экспрессия Trk [13].

Стоит отметить, что чувствительность антитела pan-Trk не одинакова для всех типов транслокаций, к примеру в наиболее крупном исследовании Z. Gatalica и et al. было показано, что чувствительность метода для транслокаций с вовлечением генов *NTRK1* и *NTRK2* составила 88 % и 89 % соответственно, при этом в отношении гена *NTRK3* только в 6/11 (54 %) *NTRK*-позитивных опухолях определялась экспрессия белка. Недавнее исследование Y. Hung et al. подтвердило высокую чувствительность, но не высокую специфичность клона pan-Trk при ИГХ-исследовании для идентификации *NTRK3*-позитивной ИФС [13, 14].

Кроме того, одним из ограничений в использовании метода ИГХ является физиологическая экспрессия Trk. Было показано, что при *NTRK*-негативных опухолях отмечалась экспрессия белка в опухолях с нейрональной и гладкомышечной дифференцировкой клеток, к примеру при гастроинтестинальных стромальных опухолях, лейомиосаркоме, нейробластоме, глиобластоме, примитивной миксоидной мезенхимальной опухоли младенцев, фиброзной гамартоме [15–17].

Таким образом, метод ИГХ с использованием клона EPR17341 может служить в качестве скрининга для выявления транслокаций генов *NTRK*, в частности *NTRK1* и *NTRK2*, однако для выявления всех *NTRK*-позитивных случаев необходима оценка статуса гена с использованием других методов диагностики.

Использование FISH-зондов также является хорошо известным и широко используемым методом для определения транслокаций с участием генов *NTRK*. Простота и точность диагностики достигается использованием 3 специфичных зондов, направленных на диагностику точки разрыва генов *NTRK1*, 2, 3, при этом нет необходимости точно знать партнер-

ский ген, участвующий в образовании химерного транскрипта. Одним из наиболее часто используемых коммерческих зондов является ETV6 – break apart зонд, который показал эффективность в подтверждении *ETV6-NTRK3*-перестройки при секреторной карциноме и ИФС. Метод детекции FISH обладает хорошей чувствительностью и специфичностью и часто используется в качестве «золотого стандарта» для оценки наличия хромосомных нарушений, тем не менее могут встречаться ложнонегативные результаты у небольшого процента пациентов, что может быть связано со сложными хромосомными перестройками в опухоли или нетипичными точками разрыва генов [12, 13].

Методика ОТ-ПЦР обеспечивает альтернативный подход в обнаружении химерных транскриптов с заранее известным участком последовательности, комплементарным праймеру. Данный метод требует знания обоих партнерских генов и точек их разрыва, кроме того, большое количество генов-партнеров, вариативность точек разрыва и вовлечения экзонов, а также необходимость наличия достаточного количества РНК в парафиновых блоках ограничивают эффективность данной методики [13].

NGS представляет собой точный метод для обнаружения транслокаций генов *NTRK* с высокой чувствительностью и специфичностью. Технология метода основана на секвенировании ДНК или РНК. Одним из явных преимуществ тестирования NGS на основе ДНК является его способность одновременно оценивать мутации, амплификации, делеции, микросателлитную нестабильность, а также транслокации генов. Однако следует учитывать, что не все платформы достоверно идентифицируют все варианты транслокаций *NTRK*, особенно с генами *NTRK2* и *NTRK3* [12, 13].

Преимущество NGS на основе РНК заключается в том, что секвенирование сфокусировано на зрелой мРНК и не затрагивает интроны. Недостатком метода является высокая зависимость от качества РНК, которое часто бывает неудовлетворительным при работе с тканью, полученной из парафиновых блоков [12, 13].

Ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы

Достижения в развитии новых методов диагностики позволили перейти на персонализированный подход в лечении онкологических заболеваний, на основе молекулярно-генетического профиля опухолей, идентификации молекулярных мишеней и разработки селективных ингибиторов активных белков. Исследование опухолевой ткани на наличие перестроек генов *NTRK* при любых солидных опухолях – единственный способ определить когорту пациентов, которым показано лечение ингибиторами Trk.

В настоящее время уже существуют ингибиторы Trk, показавшие высокую терапевтическую эффективность, одним из которых является энтректиниб (entrectinib) – селективный ингибитор рецепторных

тирозинкиназ Trk A/B/C, *ROS1*, *ALK*. В июне 2019 г. энтректиниб был впервые одобрен в Японии для терапии рефрактерных и метастатических форм солидных опухолей с наличием перестройки *NTRK*, включая первичные опухоли ЦНС у детей и взрослых. Одним из преимуществ данного агента является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, тем самым были показаны исключительные результаты противоопухолевой активности у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности [18].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило препарат энтректиниб в августе 2019 г. для лечения взрослых и детей. Данное решение основано на результатах интегрированного анализа, включающего данные лечения 51 пациента с *ROS1*-положительным немелкоклеточным раком легкого и 54 больных с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* (10 типов опухолей, более 19 гистологических типов) из исследований фазы II STARTRK-2, фазы I STARTRK-1 и фазы I ALKA-372-0011.

Решение также принято на основе результатов исследования фазы I/II STARTRK-NG, которое включало детей и молодых взрослых. Исследования проводились более чем в 150 центрах, в них были включены пациенты из 15 стран. Оценка безопасности проводилась в рамках интегрированного анализа данных по 355 участникам из этих 4 исследований [18–20].

В рамках вышеуказанных исследований изучалось применение препарата энтректиниб при нескольких типах солидных опухолей, среди которых рак молочной железы, холангиокарцинома, колоректальный, гинекологический, нейроэндокринный рак, рак легкого, рак слюнной железы, рак поджелудочной железы, саркома и рак щитовидной железы. При *ROS1*-положительном метастатическом немелкоклеточном раке легкого в результате лечения энтректинибом объем опухоли уменьшился у 78 % пациентов ($n = 51$), длительность ответа составляла от 1,8 до 36,8+ мес ($n = 40$ из 51). Кроме того, применение энтректиниба привело к уменьшению объема опухоли более чем у половины больных с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* (частота объективного ответа – 57 %; $n = 54$), объективный ответ наблюдался при

10 различных типах опухолей (длительность ответа от 2,8 до 26,0+ мес; $n = 31$ из 54) [19]. Объективный ответ на терапию энтректинибом наблюдался также у пациентов с наличием метастазов в ЦНС на момент начала исследования [19, 20].

Эффективность энтректиниба у детей была продемонстрирована в I/Ib фазе исследования STARTRK-NG (NCT02650401). В группе пациентов с опухолями ЦНС (опухоли high-grade с наличием транслокации; $n = 5$) общий коэффициент ответа на терапию составил 100 %, включая 1 полный ответ (*ETV6-NTRK3*), 3 подтвержденных частичных ответа (*TPR-NTRK1*, *EEFIG-ROS1*, *EML1-NTRK2*) и 1 неподтвержденный частичный ответ (*GOPC-ROS1*) [21]. В группе пациентов с *NTRK*-позитивными экстракраниальными солидными опухолями ($n = 6$) частичный ответ был достигнут в 83 % случаев – 5/6 (*TFG1-ROS1*, *EML4-NTRK3*, *ETV6-NTRK3*, *KIF5B-ALK*, *ETV6-NTRK3*) и полный ответ у 17 % – 1/6 (*DCTN1-ALK*). У 1 больного с нейробластомой с наличием активирующей мутации *ALK* (F1174L) был достигнут полный ответ. У пациентов с отсутствием перестроек в таргетных генах ответа на терапию получено не было [21, 22].

В фазе Ib исследования медиана продолжительности терапии до достижения ответа составила 57 дней, при этом рекомендуемая безопасная доза препарата энтректиниб составила 550 мг/м² [21–23].

Наиболее частыми нежелательными явлениями (≥ 10 %) при лечении энтректинибом были: расстройство вкуса (41 %), усталость (28 %), головокружение (25 %), запоры (24 %), тошнота (21 %), диарея (23 %), увеличение веса (19 %), парестезии (19 %), повышение креатинина в крови (15 %), миалгия (15 %), периферические отеки (14 %), рвота (14 %), анемия (12 %), артралгия (12 %) и повышение аспаратаминотрансферазы (11 %) [23].

Выводы

Таким образом, терапия энтректинибом продемонстрировала свою эффективность, однако требуется дальнейшее исследование на больших группах пациентов. В перспективе терапия энтректинибом может стать альтернативой химиотерапии у первичных пациентов с нерезектабельными/распространенными формами ЗНО при условии наличия транслокации гена *NTRK*.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Penault-Llorca F., Rudzinski E.R., Sepulveda A.R. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol* 2019;72(7):460–7. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205679.
- 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.
- Pulciani S., Santos E., Lauver A.V., Long L.K., Aaronson S.A., Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. *Nature* 1982;300(5892):539–42. doi: 10.1038/300539a0.
- Weier H.U., Rhein A.P., Shadravan F., Collins C., Polikoff D. Rapid physical mapping of the human *trk* protooncogene (*NTRK1*) to human chromosome 1q21-q22 by P1 clone selection, fluorescence in situ hybridization (fish), and computer-assisted microscopy. *Genomics* 1995;26:390–3. doi: 10.1016/0888-7543(95)80226-c.
- Nakagawara A., Liu X. G., Ikegaki N., White P.S., Yamashiro D.J., Nycum L.M., Biegel J.A., Brodeur G.M. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (*NTRK2*). *Genomics* 1995;25:538–46. doi: 10.1016/0888-7543(95)80055-q.
- Yeo G.S., Connie Hung C.C., Rochford J., Keogh J., Gray J., Sivaramakrishnan S., O'Rahilly S., Farooqi I.S. A *de novo* mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* 2004;7:1187–9. doi: 10.1038/nn1336.
- 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.
- Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRK 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.
- 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.
- Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (*NTRK*) genes. *J Clin Pathol* 2019;72(3):187–90. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205672.
- Hsiao S.J., Zehir A., Sirci A.N., Aisner D.L. Detection of Tumor *NTRK* Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn* 2019;21(4):553–71. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.
- Solomon J.P., Hechtman J.F. Detection of *NTRK* Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res* 2019;79(13):3163–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0372.
- Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions. *Mod Pathol* 2019;32(1):147–53. doi: 10.1038/s41379-018-0118-3.
- Hung Y.P., Fletcher C.D.M., Hornick J.L. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* 2018;73(4):634–44. doi: 10.1111/his.13666.
- Chiang S., Cotzia P., Hyman D.M., Drilon A., Tap W.D., Zhang L., Hechtman J.F., Frosina D., Jungbluth A.A., Murali R., Park K.J., Soslow R.A., Oliva E., Iafrate A.J., Benayed R., Ladanyi M., Antonescu C.R. *NTRK* Fusions Define a Novel Uterine Sarcoma Subtype With Features of Fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2018;42(6):791–8. doi: 10.1097/PAS.0000000000001055.
- Hechtman J.F., Benayed R., Hyman D.M., Drilon A., Zehir A., Frosina D., Arcila M.E., Dogan S., Klimstra D.S., Ladanyi M., Jungbluth A.A. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of *NTRK* Fusions. *Am J Surg Pathol* 2017;41(11):1547–51. doi: 10.1097/PAS.0000000000000911.
- Roche. Japan becomes the first country to approve Roche's personalized medicine Rozlytrek [media release]. 2019. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-06-18.htm>.
- Drilon A., Siena S., Ou S.I., Patel M., Ahn M.J., Lee J., Bauer T.M., Farago A.F., Wheler J.J., Liu S.V., Doebele R., Giannetta L., Cerea G., Marrapese G., Schirru M., Amatu A., Bencardino K., Palmeri L., Sartore-Bianchi A., Vanzulli A., Cresta S., Damian S., Duca M., Ardini E., Li G., Christiansen J., Kowalski K., Johnson A.D., Patel R., Luo D., Chow-Maneval E., Hornby Z., Multani P.S., Shaw A.T., De Braud F.G. 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(4):400–9. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1237.
- Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., Blakely C.M., Seto T., Cho B.C., Tosi D., Besse B., Chawla S.P., Bazhenova L., Krauss J.C., Chae Y.K., Barve M., Garrido-Laguna I., Liu S.V., Conkling P., John T., Fakih M., Sigal D., Loong H.H., Buchschacher G.L. Jr., Garrido P., Nieva J., Steuer C., Overbeck T.R., Bowles D.W., Fox E., Riehl T., Chow-Maneval E., Simmons B., Cui N., Johnson A., Eng S., Wilson T.R., Demetri G.D.; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2019;pii:S1470-2045(19)30691-6. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
- Robinson G.W., Gajjar A.J., Gauvain K.M., Basu E.M., Macy M.E., Maese L.D., Sabnis A.J., Foster J.H., Shusterman S., Yoon J., Weiss B.D., Abdelbaki M., Farid-Kapadia M., Meneses-Lorente G., Cardenas A., Hutchinson K., Bergthold G., Maneval E.C., Fox E., Desai A.V. Phase 1/1b trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl.):abstr. 10009. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10009.
- Desai A.V., Brodeur G.M., Foster J., Berg S.L., Basu E.M., Shusterman S., Sabnis A.J., Macy M., Yoon J., Gauvain K., Esquibel V., Maneval E.C., Multani P.S., Fox E. Phase 1 study of entrectinib (RXDX-101), a TRK, ROS1, and ALK inhibitor, in children, adolescents, and young adults with recurrent or refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(15 Suppl.):abstr. 10536. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10536.
- Al-Salama Z.T., Keam S.J. Entrectinib: First Global Approval. *Drugs* 2019;79(13):1477–83. doi: 10.1007/s40265-019-01177-y.
- Doebele R., Ahn M., Siena S., Drilon A., Krebs M., Lin C., De Braud F., John T., Tan D., Seto T., Dziadziuszko R., Arkenau H., Barlesi F., Rolfo C., Wolf J., Chow-Maneval E., Multani P., Cui N., Riehl T., Cho B.C. Efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic *ROS1* fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2018;13(10 Suppl.):S321–S322;abstr. OA02.01 and presentation. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.239>.

Статья поступила в редакцию: 11.11.2019. Принята в печать: 20.12.2019.

Article was received by the editorial staff: 11.11.2019. Accepted for publication: 20.12.2019.