

## Резолюция по итогам Совета экспертов на тему: «В поиске эффективных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, обусловленных перестройками генов *NTRK*, злокачественных новообразований у детей и подростков, обусловленных слияниями генов *NTRK*»

**Для цитирования:** Резолюция по итогам Совета экспертов на тему: «В поиске эффективных методов диагностики и лечения злокачественных новообразований, обусловленных перестройками генов *NTRK*, злокачественных новообразований у детей и подростков, обусловленных слияниями генов *NTRK*». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):113–6.

**Resolution on the results of the Council of Experts on the topic: “In search of effective methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms caused by *NTRK* gene rearrangements, malignant neoplasms in children and adolescents caused by *NTRK* gene fusions”**

**For citation:** Resolution on the results of the Council of Experts on the topic: “In search of effective methods for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms caused by *NTRK* gene rearrangements, malignant neoplasms in children and adolescents caused by *NTRK* gene fusions”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):113–6.

27 мая 2022 г. Совет экспертов рассмотрел оптимальную схему диагностики химерных генов семейства *NTRK* у детей и подростков с солидными опухолями, а также определил наилучший момент проведения молекулярно-генетических исследований (при постановке диагноза, после прогрессии на 1-й линии терапии и т. д.). Эксперты обсудили ряд вопросов, касающихся новых возможностей повышения эффективности диагностики и лечения у детей и подростков с солидными опухолями, обусловленными перестройками генов семейства *NTRK*.

### В Совете экспертов приняли участие:

**Владимир Георгиевич Поляков** — академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: vgr-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120;

**Светлана Рафаэлевна Варфоломеева** — д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>;

**Денис Юрьевич Качанов** — д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540;

**Элла Вячеславовна Кумирова** — д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: k\_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>;

**Николай Сергеевич Грачёв** — д.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>;

**Николай Владимирович Жуков** — д.м.н., профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: 1cancerdoctor1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, SPIN-код: 8151-9305, ResearcherID: I-3833-2018;

**Дмитрий Викторович Рогожин** — д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: pathol.777@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>;

**Григорий Анатольевич Цаур** — д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tsaur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>;

**Кирилл Игоревич Киргизов** — к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>;

**Амина Магомедовна Сулейманова** — научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 2 (опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>;

**Людмила Михайловна Минкина** — главный внештатный детский специалист онколог и гематолог Приморского края, руководитель Краевого детского онкогематологического центра ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (г. Владивосток);

**Людмила Павловна Привалова** — врач-детский онколог, главный внештатный детский специалист онколог Нижегородской области, заведующая онкологическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

**Инна Эмильевна Гербек** — к.м.н., главный внештатный детский специалист онколог Департамента здравоохранения Томской области; <https://orcid.org/0000-0002-1076-5328>;

**Роман Иванович Пименов** — к.м.н., врач-детский-онколог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>;

**Маргарита Борисовна Белогурова** — заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>;

**Дарья Константиновна Полосухина** — врач-детский онколог ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», e-mail: dasha.pavlenko@mail.ru.

**Конфликт интересов:** статья опубликована при научно-медицинской поддержке АО «Байер». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Опухоли с перестройками генов *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* — это редкие (орфанные) заболевания. Распространенность солидных опухолей с химерными генами семейства *NTRK* составляет менее чем 10 случаев на 100 000 населения (в пересчете на российскую популяцию, принимая во внимание, что частота встречаемости *NTRK*-перестроек в солидных опухолях составляет менее 1 %) [1].

Нейротрофические рецепторные тирозинкиназы (*NTRK1*, 2, 3) встречаются при различных солидных опухолях у детей и взрослых — инфантильная фибросаркома, мезобластическая нефрома, воспалительная миофибробластическая опухоль, секреторный рак молочной железы, меланома, немелкоклеточный рак легких, колоректальный рак, холангиокарцинома, секреторная карцинома слюнных желез, папиллярный рак щитовидной железы, глиомы и т. д. Благодаря использованию высокопроизводительных методов секвенирования нового поколения (ВПС; next-generation sequencing, NGS) было продемонстрировано, что генетические aberrации с вовлечением генов семейства *NTRK* встречаются в 1 % всех солидных опухолей [1–4]. Однако стоит отметить, что некоторые редкие злокачественные новообразования (ЗНО) демонстрируют достаточно высокий процент встречаемости данной транслокации. Так, при инфантильной фибросаркоме частота обнаружения химерного гена *ETV6-NTRK3* достигает 90–100 % [5].

Методы диагностики слияний генов *NTRK* на сегодняшний день включают [6–7]:

- иммуногистохимический метод (ИГХ);
- флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH);
- полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР);
- ВПС ДНК и/или РНК.

Важно отметить, что тропомиозин-рецепторные киназы (TRK) экспрессируются в нормальных тканях, преимущественно нейрогенной дифференцировки. В таких случаях при выполнении ИГХ с использованием антител к рап-TRK выявляется физиологическая экспрессия, но в части этих опухолей может одновременно наблюдаться и транслокация с участием одного из генов семейства *NTRK*, например, при опухолях центральной нервной системы (ЦНС). Экспрессия рап-TRK, выявляемая методом ИГХ, не ассоциированная с наличием перестройки генов *NTRK*, встречается и при других ЗНО: нейробластома, гастроинтестинальные стромальные опухоли, лейомиосаркома, аденокистозный рак и др. [8]. Таким образом, ИГХ-исследование не может быть использовано в качестве метода выбора для определения транслокаций с участием генов *NTRK*, необходимо проведение дополнительных молекулярно-генетических исследований (FISH, ОТ-ПЦР, ВПС).

### Клиническое применение препарата ларотректиниб

Ларотректиниб (торговое наименование Витракви®) был успешно зарегистрирован на территории Российской Федерации:

- форма «Капсулы» зарегистрирована 6 июня 2022 г.;
- форма «Раствор для приема внутрь» зарегистрирована 20 июня 2022 г.

Ларотректиниб является селективным ингибитором TRK. Специальная разработка препарата позволила избежать взаимодействия с нецелевыми киназами. Мишенью ларотректиниба является семейство белков TRK, включая TRKA, TRKB и TRKC, кодируемых генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно. В широкой панели анализов очищенных ферментов ларотректиниб ингибировал TRKA, TRKB и TRKC со значением IC<sub>50</sub> в диапазоне от 5 до 11 нМ. Активность в отношении других киназ проявлялась только при более высоких концентрациях. В моделях опухолей *in vitro* и *in vivo* ларотректиниб продемонстрировал противоопухолевую активность в клетках с конститутивной активацией белков TRK в результате слияния генов, делеции белкового регуляторного домена или в клетках с гиперэкспрессией белка TRK.

Ларотректиниб показал высокую частоту и длительность ответов как у взрослых, так и у детей с опухолями, ассоциированными со слияниями генов *NTRK*, включая первичные опухоли ЦНС и метастатические поражения головного мозга, — в клинических исследованиях ларотректиниб показал частоту объективного ответа (ЧОО) 88 %, включая 39 % полных ответов (ПО) и 49 % частичных ответов (ЧО). При этом по истечении 12 мес терапии 75 % больных продолжали получать лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получающих терапию ларотректинибом, составила 28,3 мес, медиана общей выживаемости (ОВ) — 44,4 мес [9].

Кроме того, на прошедшем в июне 2022 г. Конгрессе ASCO были представлены обновленные результаты эффективности и безопасности ларотректиниба в объединенном анализе пациентов с опухолями, обусловленными перестройками генов семейства *NTRK*. К моменту окончания сбора данных была оценена эффективность у 244 больных, получавших ларотректиниб [10].

На момент окончания сбора данных в анализ были включены 94 пациента детского возраста (< 18 лет), получавших ларотректиниб. В данном анализе встречались 7 типов опухолей, включая инфантильную фибросаркому (52 %), другие саркомы мягких тканей (40 %), мезобластическую нефрому (2 %), рак щитовидной железы (2 %), саркому кости (1 %), рак молочной железы (1 %) и меланому (1 %). В группу «другие саркомы мягких тканей» включены веретенноклеточная (18 %), не уточненные типы сарком (7 %), саркомы оболочки периферических нервов (5 %), воспалительная миофибробластическая опухоль (4 %), липофиброма (1 %), липофиброматоз (1 %), миоперицитом (1 %), мелкокруглоклеточная опухоль (1 %).

Ларотректиниб был активен при большинстве опухолей; по оценке исследователей для 94 анализируемых пациентов ЧОО составила 84 % (95 % ДИ 75–91), при этом ПО составили 27 % (у 25 пациентов). Медиана времени до ответа составила 1,8 (диапазон — 0,9–9,0) мес, а длительность лечения ранжировалась от 1 до 63+ мес. Медиана длительности ответа (ДО) на терапию препаратом ларотректиниб и ВБП у детей составили 43,3 мес и 37,4 мес соответственно; 48-месячная ОВ — 93 % (95 % ДИ 86–99).

Нежелательные явления (НЯ), связанные с терапией, отмечены у 81 % пациентов, но были в основном I либо II степени (наиболее частые — повышение аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы, снижение числа нейтрофилов, рвота).

Ларотректиниб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: большая часть НЯ имели I или II степени тяжести. При этом только 3 % пациентов были вынуждены прекратить терапию ларотректинибом из-за НЯ, возникших во время лечения.

**В связи с вышесказанным Советом экспертов были сделаны следующие выводы:**

1. Обязательное тестирование на наличие транслокации *NTRK* показано детям и подросткам с высокой вероятностью выявления мутаций:

- секреторные карциномы слюнной железы и их аналоги;
- инфантильная фибросаркома;
- клеточный тип мезобластической нефромы;
- папиллярный и низкодифференцированный рак щитовидной железы;
- веретенноклеточные саркомы.

2. Дополнительные молекулярно-генетические исследования (FISH, ОТ-ПЦР, ВПС) в целях выявления мутации *NTRK* при других типах опухолей могут быть проведены по решению лечащего врача. Важно отметить, что не стоит ограничиваться нозологиями, которые перечислены выше, решение всегда следует принимать индивидуально.

3. Пациентам с нерезектабельными и/или метастатическими солидными опухолями, при отсутствии куративных программ терапии, без наличия значимых драйверных мутаций, перестроек рекомендовано проведение тестирования на перестройки *NTRK*.

4. Тестирование на наличие транслокаций *NTRK* показано детям и подросткам с высокой вероятностью выявления мутаций, рекомендовано проводить его на этапе первичной диагностики, так как выявление перестроек *NTRK* может повлиять на стратегию терапии данной группы пациентов.

5. Проведение исследования на транслокации *NTRK* не следует откладывать на момент, когда исчерпаны все опции стандартного лечения, поскольку в этом случае пациент может не успеть получить преимущества от назначения таргетной терапии при подтвержденных перестройках *NTRK*.

6. Скрининговым методом (стартовым методом) диагностики следует рассматривать определение методом ИГХ экспрессии pan-TRK в ткани опухо-

ли, а также использовать метод FISH для выявления перестроек *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3* или химерного гена *ETV6-NTRK3*.

7. В качестве оптимального метода диагностики перестройки генов *NTRK* на сегодняшний день у детей следует рассматривать:

- ОТ-ПЦР;
- ВПС РНК.

8. *NTRK*-ингибиторы, а также молекулярно-генетические методы тестирования должны быть включены в клинические рекомендации по лечению детей и подростков с различными солидными опухолями.

9. Рассмотреть возможность включения *NTRK*-ингибиторов в систему финансирования: обязательное медицинское страхование (ОМС), высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП).

10. Эффективность терапии препаратом ларотректиниб необходимо оценивать через 4 нед лечения. При положительном эффекте (ЧО, стабилизация) и при отсутствии НЯ (III–IV степени по ВОЗ, критерии NCI CTC) рекомендуется продолжение терапии с контрольным обследованием и оценкой эффекта 1 раз в 3 мес.

11. Необходимо проводить регистрацию детей и подростков с солидными опухолями, обусловленным перестройками генов семейства *NTRK*, с оценкой эффективности терапии и внесением катамнестических данных.

12. Рекомендовано выявлять пациентов с данными типами опухолей, фиксировать их и проводить обучение патологов диагностике редких опухолей.

MA-LAR-RU-0030-1

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRKking 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.
2. Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Киргизов К.И. Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтрактиниб. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019;6(4):62–8. doi: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-62-68.
3. 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.
4. Chetty R. Neurotrophic tropomyosin or tyrosine receptor kinase (*NTRK*) genes. *J Clin Pathol.* 2019;72(3):187–90. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205672.
5. Hsiao S.J., Zehir A., Sireci 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.
6. 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.
7. 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.
8. Conde E., Hernandez S., Sanchez E., Regojo R.M., Camacho C., Alonso M., Martinez R., Fernando Lopez-Rios. 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. doi: 10.5858/arpa.2020-0400-RA.
9. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathanson M., Doebele R.C., Farago A.F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M.S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohal D.P.S., Ma P.C., Raez L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D.M. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Eng J Med.* 2018;378(8):731–9. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
10. Mascarenhas L. et al. Poster presentation at 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. Abstr. 10030.