

## Резолюция по итогам круглого стола «*NTRK*-позитивные опухоли: диагностика и лечение»

**Для цитирования:** Резолюция по итогам круглого стола «*NTRK*-позитивные опухоли: диагностика и лечение». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):112–6.

### Resolution on the results of the round table “*NTRK*-positive tumors: diagnosis and treatment”

**For citation:** Resolution on the results of the round table “*NTRK*-positive tumors: diagnosis and treatment”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):112–6.

Молекулярно-направленная терапия открывает новые возможности для лечения солидных опухолей у детей, однако ряд вопросов еще остаются открытыми [1].

14 апреля 2023 г. в рамках II Школы по диагностике и лечению детей с редкими опухолями был про-

веден круглый стол с участием ведущих экспертов для обсуждения сложных вопросов, связанных с молекулярно-направленной терапией *NTRK*-перестроенных опухолей у детей. Круглый стол был проведен при поддержке АО «Рош-Москва».

#### В круглом столе приняли участие:

**М.Б. Белогурова** — д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», e-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

**С.Р. Варфоломеева** — д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>;

**О.Г. Желудкова** — д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, врач-детский онколог ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина и ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: [clclud@mail.ru](mailto:clclud@mail.ru); <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788;

**Д.Ю. 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](mailto:Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540;

**Э.В. 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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: [k\\_ella2004@mail.ru](mailto:k_ella2004@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>;

**Л.И. Папуша** — к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: [lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru](mailto:lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>;

**Г.Б. Сагоян** — старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: [sagoyan-garik@mail.ru](mailto:sagoyan-garik@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159;

**А.М. Сулейманова** — старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: [aminasuleymanova313@gmail.com](mailto:aminasuleymanova313@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>.

### NTRK-перестроенные опухоли

Перестройки генов *NTRK1/2/3* описаны при различных типах опухолей у детей. Среди первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) перестройки генов рецепторных тирозинкиназ встречаются при инфантильных глиомах высокой степени злокачественности, плеоморфных астроцитомах в раннем возрасте (до 3 лет), также описаны при глиомах низкой степени злокачественности у детей более старшего возраста [2]. Среди экстракраниальных солидных опухолей перестройки генов *NTRK* встречаются при различных типах сарком мягких тканей: инфантильная фибросаркома, воспалительная миофибробластическая опухоль и *NTRK*-перестроенные саркомы [3].

Таргетные препараты, действующие на онкогенные тирозинкиназы TRK, демонстрируют эффективность при различных солидных опухолях [1, 4, 5].

### Данные клинического исследования энтректиниба у детей и подростков

Энтректиниб — высокоактивный ингибитор тирозинкиназ TRK/ROS1/ALK, разработанный для повышения эффективности лечения опухолей ЦНС [6].

Опубликованы обновленные данные по эффективности и безопасности энтректиниба у детей по результатам клинического исследования STARTRK-NG, в которое были включены пациенты в возрасте до 22 лет с рецидивирующими или рефрактерными экстракраниальными солидными опухолями или первичными опухолями ЦНС [7].

Популяция, на которой оценивали эффективность, составила 36 пациентов с опухолями, содержащими слияния таргетных генов *NTRK1/2/3* (63,9 %), *ROS1* (27,8 %) или *ALK* (8,3 %), медиана возраста составила 4,0 года (диапазон — 0–16,0 года). При медиане наблюдения 24,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,6–36,7) частота объективных ответов (ЧОО) составила 61,1 % (95 % ДИ 43,5–76,9), включая 9 полных (ПО) и 13 частичных (ЧО) ответов (табл. 1). Медиана длительности ответа (ДО) была равна 25,4 мес, а медиана времени до ответа — 1,9 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 27,2 мес.

Таблица 1. Данные по эффективности энтректиниба

Показатель	Общая популяция эффективности* ( <i>n</i> = 36)	Пациенты с <i>NTRK</i> -перестроенными опухолями ( <i>n</i> = 23)	Пациенты с <i>ROS1</i> -перестроенными опухолями ( <i>n</i> = 10)
ЧОО, <i>n</i> (%) [95 % ДИ]	22 (61,1) [43,5–76,9]	14 (60,9) [38,5–80,3]	7 (70,0) [34,8–93,3]
ПО	9 (25,0)	7 (30,4)	1 (10,0)
ЧО	13 (36,1)	7 (30,4)	6 (60,0)
Стабилизация заболевания (СЗ)	11 (30,6)	8 (34,8)	2 (20,0)
Прогрессия заболевания (ПЗ)	2 (5,6)	1 (4,3)	0
Не ПО/ПЗ	1 (2,8)	0	1 (10,0)
Медиана ДО, мес [95 % ДИ]	25,4 [16,2–НО]	25,4 [14,3–НО]	НО [16,2–НО]
Медиана времени до ответа, мес [95 % ДИ]	1,9 [1,8–1,9]	1,9 [1,8–1,9]	1,9 [1,7–3,7]
Медиана ВБП, мес [95 % ДИ]	27,2 [18,1–НО]	27,2 [16,1–НО]	НО [18,1–НО]
Медиана общей выживаемости, мес [95 % ДИ]	НО [35,8–НО]	НО [28,6–НО]	НО [НО]

**Примечание.** \* — включает также 3 больных с транслокациями *ALK* (2 пациента с воспалительной миофибробластической опухолью с транслокациями *DCTN1-ALK* и *KIF5B-ALK* и 1 пациент с глиомой высокой степени злокачественности с транслокацией *EML4-ALK*. Набор пациентов с опухолями с перестройками *ALK* был прекращен с вступления в действие версии Протокола № 6 в соответствии с планом исследования молекулы у взрослых пациентов и чтобы сфокусировать клиническую разработку на двух показаниях с потенциалом для одобрения.

У пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями ЧОО составила 60,9 % (*n* = 14/23; 95 % ДИ 38,5–80,3), медиана ДО была равна 25,4 мес, медиана времени до ответа — 1,9 мес, а медиана ВБП — 27,2 мес.

У пациентов с перестройкой *ROS1* в опухоли ЧОО составила 70,0 % (*n* = 7/10; 95 % ДИ 34,8–93,3), медианы ДО и ВБП не поддавались оценке, медиана времени до ответа составляла 1,9 мес.

Популяция для оценки безопасности включала 59 пациентов, медиана возраста составила 6,0 года (диапазон — 0–20,0 года). У 55 (93,2 %) из 59 больных зафиксировано ≥ 1 нежелательное явление, связанное с лечением (СЛНЯ), и у 31 (52,5 %) пациента отмечено СЛНЯ III/IV степени. Наиболее частым СЛНЯ было увеличение веса (*n* = 22; 37,3 %). Тринадцать (22,0 %) пациентов имели ≥ 1 перелом, все явления были II или III степени; у 4 больных были переломы, после которых они не успели восстановиться к моменту среза данных; исход перелома у 1 пациента был неизвестен. Не было отмечено смертей, связанных с нежелательными явлениями, и не было обнаружено новых сигналов безопасности. СЛНЯ привели к снижению дозы или прекращению лечения у 23,7 % и 11,9 % пациентов соответственно [7].

### Предикторы эффективности терапии

Рецепторные тирозинкиназы TRK A/B/C являются родственными белками с высокой степенью гомологии молекул и сходными особенностями биологического поведения [8]. Однако особый интерес вызывает вопрос, существуют ли отличия в агрессивности опухоли, в том числе ответе на терапию TRK-ингибиторами, в зависимости от варианта перестройки гена *NTRK* или гена-партнера? В клиническое исследование энтректиниба были включены пациенты с опухолями с различными слияниями всех 3 генов *NTRK* (*ARHGEF-NTRK1*, *TPR-NTRK1*, *KIF21B-NTRK1*, *TPM3-NTRK1*, *GKAP-NTRK2*, *EML1-NTRK2*, *KANK1-NTRK2*, *BCR-NTRK2*, *ETV6-NTRK3*, *EML4-NTRK3*), и ответ опухоли на лечение наблюдался при всех вариантах транслокаций и не зависел от генотипа [7]. Также в клинической практике экспертов, принимавших участие в данном круглом столе,

ответ был отмечен у всех пациентов с перестройками генов *NTRK*, независимо от гена и варианта химерного транскрипта [9–13]. Тем не менее, возможно, что пока недостаточно данных для того, чтобы выявить определенные закономерности.

В клиническом исследовании энтректиниба, если пациенты не отвечали на терапию, это было связано с отсутствием экспрессии активного химерного транскрипта: например, хромосомная перестройка *PARP6-NTRK3* со сдвигом рамки считывания при десмопластической медуллобластоме. Перестройка со сдвигом рамки считывания не приводит к экспрессии активного химерного белка, она является отражением нестабильности опухолевого генома, а не драйвером опухолевого роста [1].

Интересным представляется изучение различий в поведении опухолей и ответе на терапию в зависимости от возраста, но на данный момент достоверных различий по возрасту в рамках клинического исследования не выявлено [7].

Также при применении энтректиниба в клиническом исследовании не было отмечено различий в показателях эффективности в зависимости от варианта опухоли. И первичные опухоли ЦНС, и экстракраниальные опухоли демонстрировали объективные ответы, при этом частота различных вариантов ответа и его длительности были сопоставимыми. Единственным надежным предиктором эффективности было наличие в опухоли таргетной перестройки одного из генов *NTRK* [7].

### Использование энтректиниба в адъювантном режиме

Назначение TRK-ингибиторов в адъювантном режиме может быть рассмотрено в рамках врачебной комиссии в конкретном клиническом случае. В случае R1-резекции необходимо учитывать индивидуальную ситуацию и взвешивать все «за» и «против» назначения терапии в конкретном клиническом случае. По решению врачебной комиссии также возможно оставить пациента под тщательным динамическим наблюдением. Прекращение терапии может рассматриваться в случае выполнения хирургического лечения в объеме R0-резекции (с морфологически доказанными чистыми краями резекции).

### Линия терапии

Решение о назначении препарата энтректиниба у конкретного пациента должно приниматься с учетом клинической ситуации, оценки пользы и риска, а также наличия вариантов стандартной терапии с доказанной эффективностью для данного типа опухоли [14].

В клиническое исследование энтректиниба включали пациентов с рефрактерными или рецидивирующими опухолями, большинство из которых были предлеченными. В популяции эффективности ( $n = 36$ ) предшествующую химиотерапию проводили 19 (53 %) больных, моноклональные антитела получали 4 (11 %), лучевая терапия была выполнена у 8 (22 %) пациентов до назначения энтректиниба [1].

### Резистентность

В рамках клинического исследования энтректиниба не описано случаев развития резистентности, данные о резистентности к TRK-ингибиторам в настоящее время очень ограничены [1]. В реальной клинической практике эксперты также не сталкивались со случаями развития резистентности при применении энтректиниба у пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями, даже при длительности терапии более 2 лет, при этом у части больных отмечалась неэффективность предшествующих линий лечения с использованием цитостатических препаратов.

Тем не менее случаи резистентности к энтректинибу могут иметь место. В рамках круглого стола были представлены 2 клинических случая развития резистентности у пациентов с *ROS1*-положительными глиомами, что, возможно, связано с более агрессивной биологией данного типа опухолей [15]. Однако в клиническом исследовании энтректиниба не было показано различий в частоте достижения различных вариантов ответа и их длительности в зависимости от генов *NTRK* или *ROS1*, и на сегодняшний день пока недостаточно данных, чтобы выявить однозначные закономерности [7].

Для преодоления резистентности необходимы исследование вторичных мутаций в генах *NTRK* при прогрессировании, изучение механизмов резистентности, а также разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов 2–3-го поколений [16]. Также может быть рассмотрено применение локальной лучевой терапии при прогрессировании глиальных опухолей ЦНС, если ранее она не проводилась.

### Редукция дозы

При развитии нежелательных явлений предусмотрена редукция дозы энтректиниба. В клиническом исследовании допускалось 2 ступени снижения дозы (табл. 2) [17]. Необходимо обсуждать с родителями контроль диеты у детей, у которых идет набор веса на фоне применения энтректиниба.

Рекомендуемая дозировка для детей была рассчитана на основе данных фармакокинетики у взрослых и зависит от активности ферментных систем [18]. На сегодняшний день нет данных о дозозависимой эффективности энтректиниба у детей, однако для того чтобы ответить на вопрос о потенциальном снижении эффективности при редукции дозы, необходим дальнейший сбор данных.

### Длительность терапии

Вопрос длительности терапии при достижении ПО является предметом горячих дискуссий по всему миру. В клиническом исследовании энтректиниба придерживались очень консервативного подхода и прекращение терапии разрешалось только после 2 лет приема препарата, включая как минимум 6 мес терапии от момента достижения ПО. Необходимы дальнейшие исследования и получение данных при более длительном периоде наблюдения за пациентами.

Таблица 2. Алгоритм снижения дозы энтректиниба для капсул 100 и 200 мг [17]

Категория	Площадь поверхности тела (м <sup>2</sup> )	Начальная доза	Первое снижение дозы	Второе снижение дозы
I	0,43–0,50	100 мг 1 раз/сут	100 мг 1 раз/сут в течение 5 дней каждую неделю <sup>а</sup>	100 мг 1 раз/сут в течение 3 дней каждую неделю <sup>б</sup>
II	0,51–0,80	200 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут в течение 5 дней каждую неделю <sup>а</sup>	100 мг 1 раз/сут в течение 5 дней каждую неделю <sup>а</sup>
III	0,81–1,10	300 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут	100 мг 1 раз/сут
IV	1,11–1,50	400 мг 1 раз/сут	300 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут в течение 5 дней каждую неделю <sup>а</sup>
V	≥ 1,51	600 мг 1 раз/сут	400 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут

**Примечание.** <sup>а</sup> – 5 дней каждую неделю: понедельник, среда, пятница, суббота и воскресенье; <sup>б</sup> – 3 дня каждую неделю: понедельник, вторник и суббота.

### Заключение

Селективный TRK/ROS1-ингибитор энтректиниб продолжает демонстрировать быстрые и длительные ответы и стабильный профиль безопасности у детей с экстракраниальными солидными опухолями и первичными опухолями ЦНС, содержащими перестройки таргетных генов. Необходимо продолжать собирать и систематизировать опыт применения энтректиниба у детей, чтобы обеспечить обоснованное принятие клинических решений для каждого больного.

**В связи с вышесказанным экспертами были сделаны следующие выводы:**

1. Всем пациентам с недифференцированными саркомами показано проведение молекулярно-генетического тестирования, в том числе с оценкой транслокаций генов *NTRK*, даже в случае отсутствия экспрессии panTRK иммуногистохимическим методом.
2. Пациентам с нерезектабельными и/или метастатическими солидными опухолями, без наличия таргетных мишеней, а также всем больным с высокой вероятностью выявления транслокаций генов *NTRK* рекомендовано проводить тестирование на наличие транслокаций *NTRK* на этапе первичной диагнос-

тики, так как выявление перестроек может повлиять на стратегию дальнейшей терапии в случае рецидива/прогрессии заболевания или позволит использовать TRK-ингибиторы в 1-й линии лечения в условиях отсутствия стандартных подходов к терапии.

3. Результаты иммуногистохимического исследования с использованием антител против TRK (в том числе panTRK), а также результаты цитогенетических методов (FISH) должны быть подтверждены альтернативными методами молекулярно-генетического тестирования. К оптимальным методам диагностики генов *NTRK* относятся полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией и высокопроизводительное секвенирование РНК.

4. Решение об иницировании терапии TRK-ингибиторами у пациентов с R1-резекцией в адъювантном режиме или строгим динамическим наблюдением должно приниматься междисциплинарной комиссией, включающей детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров на основании клинико-рентгенологических данных и морфологических характеристик опухоли.

5. Разработать и внедрить Консенсус по диагностике и терапии новообразований, обусловленных перестройками генов *NTRK* у детей и подростков.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Desai A. 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. *SIOP*, 2022, abstr. 440.
- 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:PO.18.00183. doi: 10.1200/PO.18.00183.
- Aepala M.R., Peiris M.N., Jiang Z., Yang W., Meyer A.N., Donoghue D.J. Nefarious *NTRK* oncogenic fusions in pediatric sarcomas: too many to TRK. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;68:93–106. doi: 10.1016/j.cytogfr.2022.08.003.
- Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rohrbach K.S., van Tilburg C.M., Nagasubramanian R., Berlin J.D., Federman N., Mascarenhas L., Geoerger B., Dowlati A., Pappo A.S., Bielack S., Doz F., McDermott R., Patel J.D., Schilder R.J., Tahara M., Pfister S.M., Witt O., Ladanyi M., Rudzinski E.R., Nanda S., Childs B.H., Laetsch T.W., Hyman D.M., Drilon A. 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.
- Doz F., van Tilburg C.M., Geoerger B., Højgaard M., Øra I., Boni V., Capra M., Chisholm J., Chung H.C., DuBois S.G., Gallego-Melcon S., Gerber N.U., Goto H., Grille-Olson J.E., Hansford J.R., Hong D.S., Italiano A., Kang H.J., Nysom K., Thorwarth A., Stefanowicz J., Tahara M., Ziegler D.S., Gavrillon I.T., Norenberg R., Dima L., De La Cuesta E., Laetsch T.W., Drilon A., Perreault S. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol*. 2022;24(6):997–1007. doi: 10.1093/neuonc/noab274.
- Fischer H., Ullah M., de la Cruz C.C., Hunsaker T., Senn C., Wirz T., Wagner B., Draganov D., Vazvaei F., Donzelli M., Paehler A., Merchant M., Yu L. 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 Oncol*. 2020;22(6):819–29. doi: 10.1093/neuonc/noaa052.
- Desai A.V., Robinson G.W., Gauvain K., Basu E.M., Macy M.E., Maese L., Whipple N.S., Sabnis A.J., Foster J.H., Shusterman S., Yoon J., Weiss B.D., Abdelbaki M.S., Armstrong A.E., Cash T., Pratilas C.A., Corradini N., Marshall L.V., Farid-Kapadia M., Chohan S., Devlin C., Meneses-Lorente G., Cardenas A., Hutchinson K.E., Berghold G., Caron H., Chow-Maneval E., Gajjar A., Fox E. 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.
- Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. *NTRK* fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Преображенская Е.В., Рубанская М.В., Шевцов Д.В., Имянитов Е.Н., Коновалов Д.М., Сидоров И.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Клинический случай *NTRK*-позитивной веретеноклеточной опухоли с полным ответом на терапию TRK-ингибитором. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов III объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022». Тезис № 13. С. 55.
- Папуша Л.И., Сальникова Е.А., Панферова А.В., Зайцева М.А., Вилесова И.Г., Меришавен А.А., Друй А.Е., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(3):68–73. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73.
- Корнеев Д.Ю., Шаповалов А.В., Полушкина О.Б., Нестерова Ю.А., Постникова Т.В., Хасмагомедова Х.Э., Кочиева В.В., Шайсултанова С.Ф., Притыко А.Г., Желудкова О.Г. Опыт применения препарата энтретиниб для лечения *NTRK*-позитивных опухолей центральной нервной системы у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021». Тезис № 128. С. 72–73.
- Страдомская Т.В., Телешова М.В., Большаков Н.А., Грачёв Н.С., Друй А.Е., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю. Инфантильная фибросаркома: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021». Тезис № 79. С. 56.
- Сергеева Т.В., Флегонтов А.Н., Мареева Ю.М., Грачёв Н.С., Друй А.Е., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В., Мякова Н.В., Качанов Д.Ю. Первый опыт применения TRK-ингибитора энтретиниба у пациента с инфантильной фибросаркомой параменингеальной локализации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов I объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2020». Тезис № 30. С. 48.
- Розлитрек. Общая характеристика лекарственного препарата. ЛП-№(001399)-(ПГ-РУ) от 17.03.2023.
- Stucklin A.S.G., Ryall S., Fukuoka K., Zapotocky M., Lassaletta A., Li C., Bridge T., Kim B., Arnoldo A., Kowalski P.E., Zhong Y., Johnson M., Li C., Ramani A.K., Siddaway R., Nobre L.F., de Antonellis P., Dunham C., Cheng S., Boué D.R., Finlay J.L., Coven S.L., de Prada I., Perez-Somarrriba M., Faria C.C., Grotzer M.A., Rushing E., Sumerauer D., Zamecnik J., Krskova L., Ariza M.G., Cruz O., La Madrid A.M., Solano P., Terashima K., Nakano Y., Ichimura K., Nagane M., Sakamoto H., Gil-da-Costa M.J., Silva R., Johnston D.L., Michaud J., Wilson B., van Landeghem F.K.H., Oviedo A., McNeely P.D., Crooks B., Fried I., Zhukova N., Hansford J.R., Nageswararao A., Garzia L., Shago M., Brudno M., Irwin M.S., Bartels U., Ramaswamy V., Bouffet E., Taylor M.D., Tabori U., Hawkins C. Alterations in *ALK/ROS1/NTRK/MET* drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun*. 2019;10(1):4343. doi: 10.1038/s41467-019-12187-5.
- Harada G., Drilon A. TRK inhibitor activity and resistance in TRK fusion-positive cancers in adults. *Cancer Genet*. 2022;264–265:33–9. doi: 10.1016/j.cancergen.2022.03.002.
- Руководство по лечению энтретинибом в рамках Программы применения препаратов по соображениям гуманности у пациентов с солидными опухолями со слиянием генов *NTRK* или пациентов с мелкоклеточным раком легкого (HMPЛ) со слиянием гена *ROS1* (AG40852). 2022 г.
- Meneses-Lorente G., Guerini E., Mercier F., Parrott N., Kowalski K., Chow-Maneval E., Buchheit V., Berghold G., Fox E., Phipps A., Djebli N. Entrectinib dose confirmation in pediatric oncology patients: pharmacokinetic considerations. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2023;91(3):239–46. doi: 10.1007/s00280-023-04510-1.