

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «В поиске эффективных методов диагностики и лечения пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*»

Е.В. Артамонова¹, В.В. Бредер¹, Л.Ю. Владимирова², И.А. Демидова³, Е.Н. Имянитов⁴, К.К. Лактионов^{1✉}, lkoskos@mail.ru, М.П. Матросова⁵, С.В. Орлов⁶, Е.О. Родионов^{7,8}, Д.Д. Сакаева⁹, М.И. Секачёва¹⁰, А.В. Смолин¹¹, Н.В. Фадеева¹², М.Л. Филипенко¹³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

³ Московская городская онкологическая больница №62; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 6

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

⁵ Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁷ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5

⁸ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

⁹ Клинический госпиталь «Мать и дитя»; 350075, Россия, Краснодар, Старокубанская ул., д. 137, стр. 2

¹⁰ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

¹¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 3

¹² Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

¹³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8

Резюме

24 декабря 2021 г. состоялся Совет экспертов, на котором ведущими специалистами по молекулярно-генетическим исследованиям и ведущими онкологами страны обсуждались вопросы диагностики транслокаций генов *NTRK* у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), а также современные возможности терапии пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*. Эксперты подтвердили необходимость своевременного выявления пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*, правильная диагностика которого, в т. ч. с использованием современных методов диагностики слияния генов *NTRK* (NGS – самый чувствительный и специфичный метод), определяет успешность лечения пациентов. В связи с этим врачам крайне важно знать преимущества и недостатки каждого применяемого молекулярно-диагностического метода для возможности подбора оптимальной тактики при каждом клиническом случае. Для четкой, отлаженной стратегии ведения пациентов с подозрением на НМРЛ, обусловленный слиянием генов *NTRK*, необходимо включить молекулярно-генетические методы тестирования, а также включить TRK-ингибиторы (в частности, препарат ларотректиниб; на момент опубликования Резолюции препарат ларотректиниб не зарегистрирован на территории РФ) в клинические рекомендации по лечению раку легкого. Препарат ларотректиниб является высокоселективным ингибитором рецептора тропомозин-рецепторной киназы (TRK). В клинических исследованиях ларотректиниб показал высокую частоту и длительность ответов у взрослых и детей с опухолями, ассоциированными со слияниями генов *NTRK*, включая первичные опухоли ЦНС и метастатические поражения головного мозга. Частота объективного ответа на ларотректиниб составила 79%, включая 16% полных ответов и 64% частичных ответов. При этом медиана выживаемости без прогрессирования на ларотректиниб составила 28,3 мес., а медиана общей выживаемости – 44,4 мес.

Ключевые слова: слияния генов *NTRK*, ларотректиниб, NGS (секвенирование нового поколения), TRK-ингибиторы, немелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Артамонова Е.В., Бредер В.В., Владимирова Л.Ю., Демидова И.А., Имянитов Е.Н., Лактионов К.К., Матросова М.П., Орлов С.В., Родионов Е.О., Сакаева Д.Д., Секачёва М.И., Смолин А.В., Фадеева Н.В., Филипенко М.Л. Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «В поиске эффективных методов диагностики и лечения пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*». *Медицинский совет*. 2022;16(9):50–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-50-56>.

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

Resolution on the results of Advisory Board “Searching the effective methods of testing and treating patients with NSCLC caused by *NTRK* gene fusions”

Elena V. Artamonova¹, Valeriy V. Breder¹, Lubov Yu. Vladimirova², Irina A. Demidova³, Evgeny N. Imyanitov⁴, Konstantin K. Laktionov^{1✉}, lkoskos@mail.ru, Marina P. Matrosova⁵, Sergey V. Orlov⁶, Evgeny O. Rodionov^{7,8}, Dina D. Sakaeva⁹, Marina I. Sekacheva¹⁰, Alexey V. Smolin¹¹, Natalya V. Fadeeva¹², Maxim L. Filipenko¹³

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

³ Moscow City Oncology Hospital No. 62; 6, Staropetrovskiy Proezd, Moscow, 125130, Russia

⁴ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

⁵ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁷ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyy Lane, Tomsk, 634009, Russia

⁸ Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russia

⁹ Clinical Hospital “Mother and Child”; 137, Bldg. 2, Starokubanskaya St., Krasnodar, 350075, Russia

¹⁰ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

¹¹ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospital'naya Square, Moscow, 105094, Russia

¹² Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blyukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia

¹³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Akademik Lavrent'ev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

The Advisory Board was held on December 24, 2021. The molecular genetic research lead specialists and national lead oncologists discussed issues of diagnosis of *NTRK* gene translocations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), as well as current opportunities for the treatment of patients with NSCLC caused by *NTRK* gene fusions. The experts reaffirmed the necessity to identify timely patients with NSCLC caused by *NTRK* gene fusions, as the correct diagnosis of the disease, including the use of modern diagnostic methods of *NTRK* gene fusion (NGS is the most sensitive and specific method) determines the success of patient treatment. In this regard, it is critical that physicians know the advantages and disadvantages of each molecular diagnostic method used to have the opportunity to choose the best approach in each clinical case. In order to have a clear, well-functioning strategy for managing patients with suspected NSCLC caused by *NTRK* gene fusion, it is necessary to use molecular genetic tests, as well as include TRK inhibitors (in particular, the drug larotrectinib; at the time publication of the Resolution, the drug larotrectinib is not registered in the territory of the Russian Federation) in the clinical guidelines for the treatment of lung cancer. Larotrectinib is a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor. The clinical studies on larotrectinib have demonstrated high response rates and durable responses in adults and children with tumours associated with *NTRK* gene fusions, including primary CNS tumours and brain metastases. The objective response rate observed with larotrectinib was 79%, with 16% achieving a complete response and 64% achieving a partial response. At the same time, the median progression-free survival on larotrectinib was 28.3 months, and the median overall survival was 44.4 months.

Keywords: *NTRK* gene fusions, larotrectinib, NGS (next generation sequencing), TRK inhibitors, non-small cell lung cancer

For citation: Artamonova E.V., Breder V.V., Vladimirova L.Yu., Demidova I.A., Imyanitov E.N., Laktionov K.K., Matrosova M.P., Orlov S.V., Rodionov E.O., Sakaeva D.D., Sekacheva M.I., Smolin A.V., Fadeeva N.V., Filipenko M.L. Resolution on the results of Advisory Board “Searching the effective methods of testing and treating patients with NSCLC caused by *NTRK* gene fusions”. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-50-56>.

Conflict of interest: the article is published with research and medical support from Bayer JSC. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Главная задача Совета экспертов состояла в том, чтобы повысить доступность пациентов к инновационным методам диагностики и лечения НМРЛ.

Цели Совета экспертов были следующими:

1. Разработать оптимальную схему диагностики слияний генов *NTRK*.
2. Определить оптимальный момент проведения молекулярно-генетических исследований (при постановке диагноза, после прогрессии на первой линии и т. п.).

3. Обсудить перспективы включения TRK-ингибиторов, а также молекулярно-генетические методы тестирования в клинические рекомендации по раку легкого.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание «опухоль со слиянием генов *NTRK*» относится к злокачественным новообразованиям, при этом локализация заболевания и возраст его начала могут быть любыми, в т. ч. <1 года [1]. Данный вид рака ассоциирован с редкими генетическими изменениями, называемыми слияниями

генов нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*), которые встречаются как у взрослых, так и у детей. Слияние гена *NTRK* вызывает гиперэкспрессию и конститутивную активацию тропомиозин-рецепторных киназ TRKA, TRKB и TRKC, что приводит к развитию опухоли.

Опухоли со слияниями генов *NTRK* – редкие (орфанные) заболевания. Распространенность солидных опухолей со слияниями генов *NTRK* составляет менее чем 10 случаев на 100 000 населения (в пересчете на российскую популяцию, принимая во внимание, что частота встречаемости *NTRK*-слияний в солидных опухолях составляет менее 0,3%). При немелкоклеточном раке легкого (аденокарциноме) частота встречаемости перестроек *NTRK* может достигать 3% [2, 3]. Слияния генов *NTRK* обычно являются взаимоисключающими с другими драйверными мутациями при НМРЛ.

СЛИЯНИЯ ГЕНОВ *NTRK*

Тропомиозин-рецепторные киназы (TRK) – это семейство тирозинкиназ, которые связываются с нейротрофинами (представители семейства белков-факторов роста), которые играют важную роль в развитии и функционировании нервной системы. Рецепторы TRKA, TRKB и TRKC кодируются генами нейротрофической рецепторной тирозинкиназы *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, которые расположены на хромосомах человека 1q23.1, 9q21.33 и 15q25.3 соответственно. Общая структура белков TRK является консервативной,

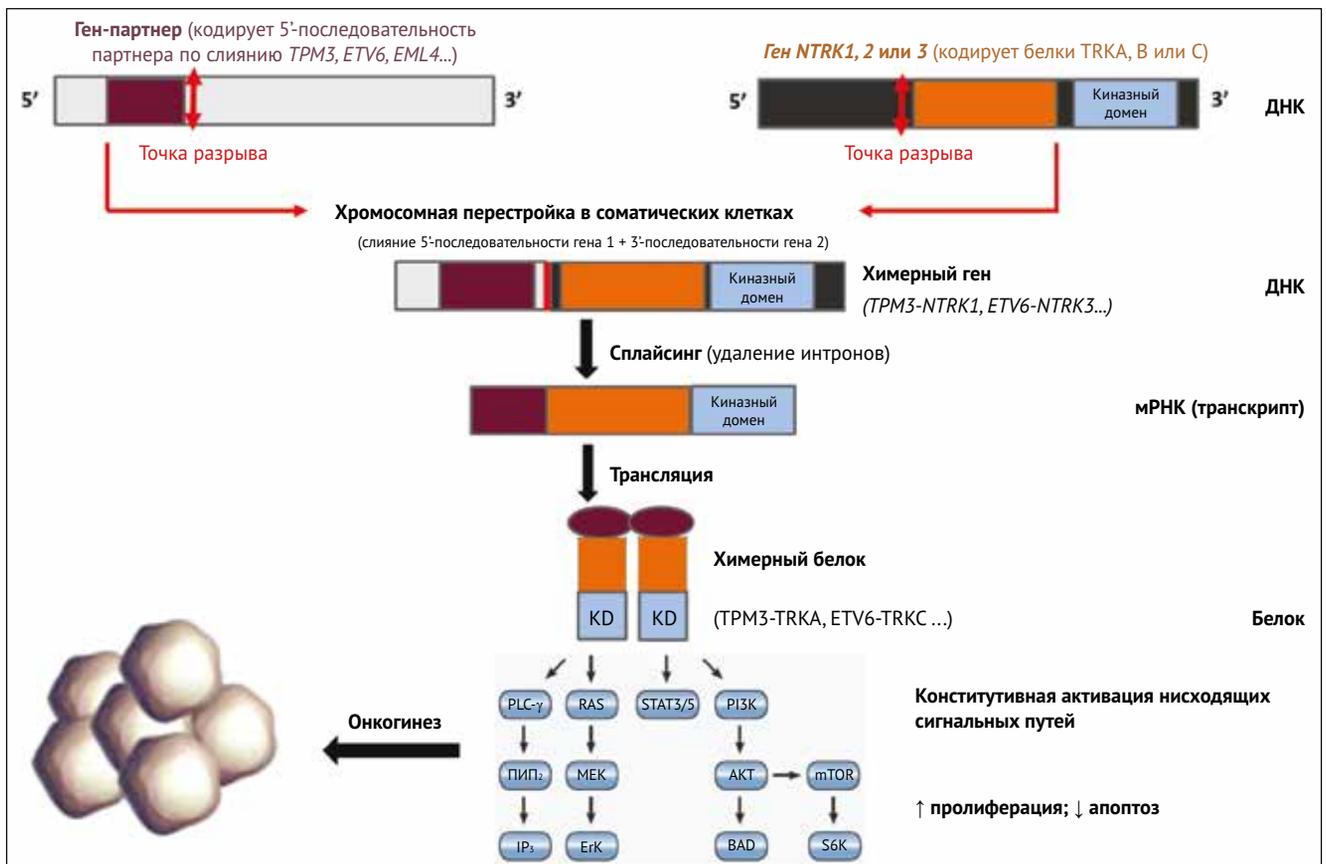
и для трех белков TRK в целом характерна идентичность 40% аминокислот. При нормальной передаче сигналов связывание нейротрофинов с рецепторами TRK приводит к активации различных нисходящих сигнальных путей, таких как пути с участием RAS, PI3K и PLC 1–4. При опухолевом росте гены *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* подвергаются перестройкам, которые приводят к экспрессии лиганд-независимого и конститутивно активного химерного белка, а также к активации нисходящих сигнальных путей. При этих соматических перестройках 5'-последовательность гена, который экспрессируется предшественником опухолевой клетки, сливается с 3'-последовательностью одного из трех генов *NTRK*. Затем из этого гибридного гена синтезируется химерная мРНК, которая кодирует химерный белок, содержащий N-конец гена-партнера (обычно содержащий домен димеризации) и C-конец одного из белков TRK, включая киназный домен (*pus.*) [4–7].

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ СО СЛИЯНИЕМ ГЕНОВ *NTRK*

Методы диагностики слияний генов *NTRK* на сегодняшний день включают иммуногистохимический метод (ИГХ), флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (RT-PCR), секвенирование нового поколения (NGS) ДНК и/или РНК.

ИГХ позволяет диагностировать избыточную экспрессию белка TRK, обеспечивая доступную и быструю диагностику, которую можно использовать в качестве скри-

- **Рисунок.** Схематическое изображение слияния гена *NTRK*
- **Figure.** Schematic view of *NTRK* gene fusions



нинга. Несколько исследований продемонстрировали успешное обнаружение положительной экспрессии TRK с помощью пан-ТРК моноклональных антител, однако положительные результаты ИГХ в ряде случаев следует подтверждать молекулярно-генетической диагностикой, т. к. гиперэкспрессия белков TRK дикого типа может быть ошибочно расценена как положительный результат.

Использование FISH-зондов для определения слияний генов *NTRK* также является хорошо известным методом для выявления клинически значимых слитых генов. Простота и точность диагностики достигается использованием трех специфичных зондов, направленных на диагностику разрыва генов *NTRK1/2/3*, при этом нет необходимости точно знать партнерский ген, участвующий в образовании химерного гена. Тем не менее в ряде исследований сообщалось о ложных результатах при использовании данного метода у небольшого процента пациентов, что может быть связано со сложными хромосомными перестройками в опухоли.

RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction – англ., полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой) обеспечивает альтернативный подход обнаружения слитых с *NTRK* генов с использованием праймеров к кодирующей последовательности 5'-конца партнерского гена и к последовательности киназного домена *NTRK*. Недостатком RT-PCR является большое количество партнерских генов, усложняющих комплексный мультиплексный анализ. Для создания тест-системы необходима точная информация обо всех партнерских генах, которых насчитывается несколько десятков.

Секвенирование нового поколения (NGS) представляет собой точный метод для обнаружения слитых с *NTRK* генов с высокой чувствительностью и специфичностью. Технология основана на секвенировании ДНК и/или РНК. И хотя NGS-панели генов на основе ДНК могут обнаруживать множественные онкогенные события, не все платформы достоверно идентифицируют все варианты слияний с генами *NTRK*, особенно с генами *NTRK2* и *NTRK3*, при которых диагностика осложняется наличием протяженных интронов. Преимущество РНК-NGS заключается в том, что секвенируются мРНК, прошедшие сплайсинг, т. е. РНК без интронов. Недостатком метода является высокая зависимость от качества РНК, которое часто бывает неудовлетворительным при работе с фиксированным опухолевым материалом в парафиновых блоках.

В опухолях с высокой частотой встречаемости (MASC, инфантильная фибросаркома, секреторный рак молочной железы, врожденная мезобластная нефрома, рак щитовидной железы) транслокаций с участием генов *NTRK* рекомендуется FISH-диагностика в качестве первой линии диагностики и ИГХ-метод (при недоступности FISH-теста). Положительный результат ИГХ-теста может быть подтвержден NGS-тестом.

В солидных опухолях, где частота встречаемости слияний *NTRK* меньше 25%, предпочтительнее использовать NGS-панель, которая включает химерные гены *NTRK*. В случае недоступности NGS-тестирования рекомендовано проведение ИГХ-исследования с пан-ТРК-антителом и последующим подтверждением NGS.

ОСОБЕННОСТИ ПОДГОТОВКИ МАТЕРИАЛА К ТЕСТИРОВАНИЮ

Диагностика слияния генов *NTRK* – достаточно сложная задача, при ее выполнении могут быть допущены некоторые ошибки, влияющие на правильность выполненного анализа. Их можно разделить на преаналитические, аналитические и постаналитические.

Преаналитический этап. Большая часть проблем, которые на него приходятся, связаны с подготовкой материала к анализу: правильный выбор образца, правильная его обработка, разумный расход, грамотность создания направления лечащим врачом, проблемы транспортировки. Перед отправкой образца в генетическую лабораторию рекомендована оценка его патологом для подтверждения того, что в материале содержится достаточное количество опухолевых клеток, ведь это прямо повлияет на результат исследования. В материале должно содержаться не менее 50% опухолевых клеток, если их недостаточно, то следует оценить возможность макро- или микродиссекции (в том случае, если количество опухолевых клеток минимально или ниже 20%) [8].

Следует соблюдать соответствующую технику выдержки в формалине или иных средах для профилактики неверных результатов. Время забора образца для формалина – 30–60 мин. Сам образец в формалине может существовать до 72 ч. При отложенной фиксации развивается аутолиз клеток, что приводит к ложно-негативным результатам окрашивания и ложно-негативной FISH-реакции. Длительная фиксация (72 ч и более) приводит к повреждению ДНК, разделению ее на фрагменты нуклеиновых кислот из-за метиленовых мостиков, как следствие, образуются слишком малые участки для проведения анализов. Также при фиксации формалином возможно образование искусственных мутаций, т. к. происходит дезаминирование нуклеотидов и смена С на G и Т на А, частота замен зависит от времени пребывания образца в формалине [9]. Однако только формалин блокирует РНКазы, что способствует сохранению РНК в таких образцах.

Ошибки **аналитического этапа** не всегда заключаются в человеческом факторе. Иногда на результаты анализа влияют биологические факторы, например, гетерогенность образца, инфильтрация его лимфоцитами, в таких случаях резецировать «чистые» участки достаточно сложно. Опухолевые эмболы, как при раке легкого, достаточно сложно иссечь для получения допустимого объема клеток. Генетическая эволюционная гетерогенность опухоли также может быть препятствием для качественного выполнения анализов. Еще один фактор – аллельный дисбаланс, из-за которого можно совсем не увидеть мутантный аллель либо воспринять его как нормальное распределение.

Постаналитические проблемы представляют собой сложности в интерпретации результатов. При современных методах диагностики все равно возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, врач-клиницист обязан сопоставлять результаты исследований с клинической картиной каждого конкретного пациента, что требует глубоких знаний не только в онкологии, но и в генетике.

Таким образом, важнейшие условия успешного тестирования – это тесное взаимодействие между клиницистом, патоморфологом, молекулярным генетиком и другими участниками процесса лечения и диагностики пациента. Важнейшая часть исследования, в свою очередь, заключается в получении адекватного количества и качества опухолевого материала. Также необходимо внедрить контроль качества исследований.

НМРЛ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ СЛИЯНИЯМИ ГЕНОВ *NTRK*

Наибольшая доля новых случаев рака (11,6%) и наибольшее число смертей, связанных с раком (18,4%), приходится именно на рак легкого¹. В 2019 г. в РФ выявлено 60 113 новых случаев заболевания раком легкого и 50 046 смертельных исходов, связанных с данным заболеванием. НМРЛ составляет 80–85% всех случаев рака легкого, 40% из них – аденокарцинома, 10–15% – крупноклеточная (недифференцированная) карцинома, 25–30% – плоскоклеточная карцинома. Большинство пациентов впервые попадает к врачу, уже имея местнораспространенную или метастатическую стадию заболевания, а медиана ОВ составляет 8–13 мес. Комбинированное лечение на сегодняшний день считается золотым стандартом. Химиотерапия, особенно в более поздних линиях терапии, связана с низкой частотой ответа, короткой продолжительностью ответа и выраженной токсичностью. Появление молекулярно-направленных препаратов (ALK, EGFR, ROS1, BRAF и RET) и иммуноонкологических агентов (ИО) принципиально изменило подходы к лечению НМРЛ, значимо улучшило непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с опухолями, несущими таргетируемые активирующие мутации [10, 11]. В современных зарубежных клинических рекомендациях (NCCN) ларотректиниб² выделяется в группе таргетной терапии для лечения НМРЛ, обусловленного слиянием генов *NTRK*. Согласно рекомендациям определять мутацию необходимо у первичных пациентов с метастатической стадией процесса, особенно молодого возраста (<50 лет), не имеющих фактора курения в анамнезе. У пациентов с системной прогрессией заболевания рекомендуется проведение робиопсии с повторным определением генетического портрета опухоли. Отдельно стоит отметить, что частота ответов на современную терапию остается достаточно низкой и не превышает 50% даже в схемах с использованием современных ИО препаратов.

Слияния генов *NTRK1* были обнаружены примерно в 0,1–3,3% случаев НМРЛ различной гистологии, но преимущественно в аденокарциномах [2, 12, 13]. При наличии в опухоли слияния генов считаются основным онкогенным драйвером, а слияния генов *NTRK* обычно взаимноисключают другие молекулярные драйверы.

По результатам клинических исследований на конец 2021 г. частота полных ответов у пациентов, которые получали ларотректиниб в процессе лечения, составила 7%, а частота частичных ответов – 64%. При этом, учитывая трудности диагностики, оптимальное место (линия терапии) ларотректиниба в процессе лечения остается не до конца определенным. Определение оптимального подхода к лечению НМРЛ остается крайне актуальной проблемой, требующей консолидации медицинского сообщества, мультидисциплинарного подхода и изменения подхода к диагностике заболевания с учетом уже имеющихся современных и перспективных методов.

ПРЕПАРАТ ЛАРОТРЕКТИНИБ

Ларотректиниб (еще не зарегистрирован на территории РФ) представляет собой препарат для таргетной терапии, это высокоспецифичное лекарственное средство, направленное против опухолей, несущих гибридный ген *NTRK*. Ларотректиниб является аденозинтрифосфат-конкурентным и селективным ингибитором рецептора тропомиозин-рецепторной киназы (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 IC50 в диапазоне от 5 до 11 нМ. Активность в отношении других киназ проявлялась только при более высоких концентрациях (в 100 раз). 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 у взрослых и 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 в 79%, включая 16% полных ответов и 64% частичных ответов. При этом по истечении года 75% пациентов продолжали получать лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования на ларотректинибе составила 28,3 мес., медиана общей выживаемости – 44,4 мес. [14–21].

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

Следует отметить, что при сравнении с традиционной химиотерапией более высокая ЧОО, которую обычно наблюдают при применении таких таргетных препаратов, как ингибиторы ALK, EGFR и BRAF, для которых пациентов отбирают, исходя из наличия таргетных молекул в опухоли, не имеет отношения к сравнению с ларотректинибом, если только у пациентов не будут оба драйверных биомаркера,

¹ World Health Organization. GLOBOCAN 2018 Lung Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>; World Health Organization. GLOBOCAN 2018 World. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; National Institutes of Health. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.

² На момент опубликования Резолюции препарат ларотректиниб не зарегистрирован на территории РФ.

что представляется маловероятным. Таким образом, сравнение следует проводить только с терапией, для которой не выполняются молекулярный отбор. При сравнении с такой терапией и с учетом того, что ларотректиниб применяют на более поздних линиях терапии, когда обычно ожидают более низкую эффективность, диапазон ЧОО и ВБР для ларотректиниба представляется в целом благоприятным или по меньшей мере сопоставимым, хотя имеющиеся данные далеко не исчерпывающие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с вышесказанным участники Совета экспертов пришли к следующему:

1. Необходимо своевременно выявлять пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*, для получения данными пациентами наиболее специализированного лечения из области прецизионной медицины. На сегодняшний день разработано несколько методов диагностики слияния генов *NTRK*, самым чувствительным и специфичным из которых является NGS.
2. Огромное значение имеет мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*: необходимо привлечение патоморфологов, молекулярных генетиков, а также каждого участника сложного процесса диагностики данной мутации к обсуждению опти-

мальных подходов диагностики и лечения таких пациентов. Поскольку своевременная правильная диагностика слияния генов *NTRK* определяет успешность лечения пациентов, врачам необходимо знать преимущества и недостатки каждого применяемого молекулярно-диагностического метода для возможности подбора оптимальной тактики при каждом клиническом случае.

3. Для четкой отлаженной стратегии ведения пациентов с подозрением на НМРЛ, обусловленный слиянием генов *NTRK*, необходимо включить молекулярно-генетические методы тестирования в клинические рекомендации по лечению раку легкого. Согласно рекомендациям NCCN определять мутацию необходимо у первичных пациентов с метастатической стадией процесса, особенно молодого возраста (<50 лет), не имеющих фактора курения в анамнезе.
4. По результатам клинических исследований на конец 2021 г. частота полных ответов у пациентов с НМРЛ, которые получали ларотректиниб в процессе лечения, составила 7%, а частота частичных ответов – 64%. Необходимо включить TRK-ингибиторы (в частности, препарат ларотректиниб) в клинические рекомендации по лечению раку легкого.



Поступила / Received 04.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2022

Принята в печать / Accepted 22.04.2022

Список литературы / References

1. Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731–747. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0>.
2. Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25–34. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0765>.
3. 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. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000023>.
4. Khotskaya Y.B., Holla V.R., Farago A.F., Shaw K.R.M., Meric-Bernstam F., Hong D.S. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther.* 2017;173:58–66. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.006>.
5. Brodeur G.M., Minturn J.E., Ho R., Simpson A.M., Iyer R., Varela C.R. et al. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(10):3244–3250. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1815>.
6. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545–1564. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1894>.
7. Valent A., Danglot G., Bernheim A. Mapping of the tyrosine kinase receptors trkA (NTRK1), trkB (NTRK2) and trkC (NTRK3) to human chromosomes 1q22, 9q22 and 15q25 by fluorescence in situ hybridization. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(2):102–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9195161/>.
8. Pirker R., Herth F.J., Kerr K.M., Filipits M., Taron M., Gandara D. et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thor Oncol.* 2010;5(10):1706–1713. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f1c8de>.
9. Kim S., Park C., Ji Y., Kim D.G., Bae H., van Vrancken M. et al. Deamination Effects in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue Samples in the Era of Precision Medicine. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):137–146. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.09.006>.
10. Dumenil C., Massiani M.-A., Dumoulin J., Giraud V., Labrune S., Chinet T., Leprieur E.G. Clinical factors associated with early progression and grade 3–4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. *PLoS ONE.* 2018;13(4):e0195945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195945>.
11. Costantini A., Corny J., Fallet V., Renet S., Friard S., Chouaid C. et al. Efficacy of next treatment received after nivolumab progression in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *ERJ Open Research.* 2018;4(2):00120–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00120-2017>.
12. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol.* 2019;32(1):147–153. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0118-3>.
13. Farago A.F., Taylor M.S., Doebele R.C., Zhu V.W., Kummar S., Spira A.I. et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:PO.18.00037. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00037>.
14. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D. et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
15. Hong D.S., Shen L., van Tilburg C.M., Tan D.S.-W., Kummar S., Lin J.J. et al. Long-term efficacy and safety of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):3108–3108. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3108.
16. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A., Albert C.M., Rohrberg K.S. et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021;21(4):531–540. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
17. Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M. et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):705–714. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30119-0).
18. Hyman D.M., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Farago A.F., Pappo A.S. et al. The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers. *J Clin Oncol.* 2017;35(18_suppl). https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.18_suppl.lba2501.
19. Hyman D.M., van Tilburg C.M., Albert C.M., Tan D.S.W., Georger B., Farago A.F. et al. Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(5):v162–v163. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz244.007>.
20. McDermott R., van Tilburg C.M., Farago A.F., Kummar S., Tan D.S.W., Albert C.M. et al. Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl):S1101–S1102. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1347>.
21. Mascarenhas L., Albert C., Pappo A., Georger B., Doz F., Federman N. et al. Larotrectinib Demonstrates Durable Efficacy and Safety in an Expanded Dataset Of Pediatric Patients With TRK Fusion Cancer. *Ped Blood Canc.* 2020;67(S4). <https://doi.org/10.1002/pbc.28742>.

Информация об авторах:

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапии) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; artamonovae@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredere@yandex.ru

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; lubovurievna@gmail.com

Демидова Ирина Анатольевна, к.б.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией, Московская городская онкологическая больница №62; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 6; <https://orcid.org/000-0003-4971-9852>; dema-80@yandex.ru

Имянитов Евгений Наумович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель референс-центра, руководитель отдела биологии опухолевого роста, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; evgeny@imyanitov.spb.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Матросова Марина Петровна, руководитель химиотерапевтической службы стационара 2, Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; marinamatrosova52@mail.ru

Орлов Сергей Владимирович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>; orloff-sv@mail.ru

Родионов Евгений Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>; rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Клинический госпиталь «Мать и дитя»; 350075, Россия, Краснодар, Старокубанская ул., д. 137, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>; d_sakaeva@mail.ru

Секачёва Марина Игоревна, д.м.н., профессор, директор Института персонализированной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>; sekach_rab@mail.ru

Смолин Алексей Владимирович, к.м.н., начальник центра радиологии, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>; smolingvkg@gmail.com

Фадеева Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; <https://orcid.org/0000-0003-3923-929X>; 89048082445@mail.ru

Филипенко Максим Леонидович, к.б.н., заведующий лабораторией фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; mlfilipenko@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; artamonovae@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredere@yandex.ru

Lubov Yu. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Cancer Drug Therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; lubovurievna@gmail.com

Irina A. Demidova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Molecular Biological Laboratory, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 6, Staropetrovskiy Proezd, Moscow, 125130, Russia; <https://orcid.org/000-0003-4971-9852>; dema-80@yandex.ru

Evgeny N. Imyanitov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Reference Center, Head of Tumour Growth Biology Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; evgeny@imyanitov.spb.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Marina P. Matrosova, Head of Hospital Chemotherapeutic Service 2, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; marinamatrosova52@mail.ru

Sergey V. Orlov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Associate, Department of Clinical Oncology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>; orloff-sv@mail.ru

Evgeny O. Rodionov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russia; Teaching Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>; rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Dina D. Sakaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Clinical Hospital "Mother and Child"; 137, Bldg. 2, Starokubanskaya St., Krasnodar, 350075, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>; d_sakaeva@mail.ru

Marina I. Sekacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Personalized Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>; sekach_rab@mail.ru

Alexey V. Smolin, Cand. Sci. (Med.), Head of Radiological Center, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Hospital'naya Square, Moscow, 105094, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>; smolingvkg@gmail.com

Natalya V. Fadeeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Oncological Department of Anti-tumour Drug Therapy (Chemotherapy), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blyukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3923-929X>; 89048082445@mail.ru

Maxim L. Filipenko, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Akademik Lavrentev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; mlfilipenko@gmail.com