

Энтректиниб в лечении ROS 1-позитивного рака легкого

Е.В. Реутова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

К.К. Лактионов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Возможности в лечении больных немелкоклеточным раком легкого постоянно расширяются – благодаря технологии высокопроизводительного секвенирования мы открываем новые мишени в опухоли для лекарственного воздействия, как следствие, появляются новые таргетные препараты, некоторые из них имеют несколько точек приложения. Многоцелевые препараты обладают рядом преимуществ и поэтому стали основным направлением разработки лекарств. Энтректиниб – это пероральный низкомолекулярный ингибитор мультикиназного действия, блокирующий сразу три мишени – рецепторы тирозинкиназ ROS1, NTRK1/2/3 и ALK, в 2023 г. был одобрен Минздравом РФ для лечения взрослых пациентов с ROS1-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Эту форму рака легкого относят к редким орфанным заболеваниям. Встречается, как правило, у людей более молодого возраста (около 50 лет), чаще у женщин и некурящих. До недавнего времени мы располагали единственным активным таргетным препаратом – кризотинибом. Он обеспечивал достаточно высокую непосредственную эффективность и длительный контроль за болезнью. Однако его интракраниальная активность проспективно не оценивалась, а ретроспективный анализ показал скромные результаты. От своего конкурента энтректиниб отличается высокая интракраниальная активность, а, как известно, метастатическое поражение головного мозга у больных с активирующими мутациями встречается довольно часто. При сопоставимых показателях объективного ответа, его длительности и времени до прогрессирования энтректиниб обеспечивает более высокий уровень интракраниального контроля и снижает риски прогрессирования в ЦНС у больных, не имевших метастазов в головной мозг на начало терапии. Энтректиниб демонстрирует хорошую переносимость.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, таргетная терапия, NTRK1/2/3, ROS1 перестройки, интракраниальный ответ, энтректиниб

Для цитирования: Реутова ЕВ, Лактионов КК. Энтректиниб в лечении ROS1-позитивного рака легкого. *Медицинский совет.* 2023;17(22):57–62. <https://doi.org/10.21518/ms2023-421>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Entrectinib in the treatment of ROS 1-positive lung cancer

Elena V. Reutova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The possibilities in the treatment of patients with non-small cell lung cancer are constantly expanding – thanks to high-performance genomic profiling methods, we are discovering new targets in the tumor for drug action, as a result, new targeted drugs appear, some of them have several application points. Multipurpose drugs have a number of advantages and therefore have become the main direction of drug development. Entrectinib is an oral low molecular weight multikinase inhibitor that blocks three targets at once – the receptors of tyrosine kinases ROS1, NTRK1/2/3 and ALK, in 2023 was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of adult patients with ROS1-positive metastatic non-small cell lung cancer. This form of lung cancer is classified as a rare orphan disease, which usually occurs in younger people (about 50 years old), more often in women and non-smokers. Until recently, we had the only active targeted drug – crizotinib. It provided a sufficiently high immediate effect and long-term control of the disease. However, its intracranial activity was not evaluated prospectively, and a retrospective analysis showed modest results. Entrectinib is distinguished from its competitor by high intracranial activity, and, as is known, metastatic brain damage in patients with activating mutations is quite common. With comparable indicators of objective response, its duration and time to progression, entrectinib provides a high level of intracranial control and reduces the risks of progression in the central nervous system in patients who did not have brain metastases at the beginning of therapy. In addition, entrectinib demonstrates good tolerability.

Keywords: non-small cell lung cancer, targeted therapy, NTRK1/2/3, ROS1 rearrangements, intracranial response, entrectinib

For citation: Reutova EV, Laktionov KK. Entrectinib in the treatment of ROS1-positive lung cancer. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(22):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-421>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация гена ROS1 – один из драйверов онкогенеза немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [1–4]. Этот вид генетического нарушения относят к редким, встречается всего в 1–2% случаев [5–7]. Однако, учитывая высокую заболеваемость НМРЛ, его нельзя недооценивать. Подобно другим известным активирующим мутациям при НМРЛ, транслокация ROS1 ассоциирована с частым метастатическим поражением головного мозга – у 40% пациентов [8–11].

Кризотиниб был первым одобренным ингибитором тирозинкиназ (ТКИ) для лечения больных с ROS1-позитивным НМРЛ. Основанием для этого послужили результаты исследования PROFILE1001 с участием 53 пациентов, у 72% из них был достигнут объективный эффект (ОЭ), включая 11% полных эффектов (ПЭ), медиана длительности ответа (ДО) составила 24,7 мес., медиана времени без прогрессирования (ВБП) – 19,3 мес., общая выживаемость (ОВ) – 51,4 мес. при более чем 5-летнем наблюдении [12]. Эти данные однозначно демонстрируют преимущество таргетной терапии у больных НМРЛ с транслокацией ROS1 над стандартной полихимиотерапией.

Еще в одном проспективном исследовании второй фазы среди азиатских пациентов были получены сходные результаты – ОЭ 72% (ПЭ 17%), ДО – 19,7 мес., медиана ВБП – 15,9 мес., ОВ – 32,5 мес. [11].

И в европейской популяции (исследование EUROS1) кризотиниб также подтвердил свою эффективность при ROS1-позитивном НМРЛ [13].

Наличие метастазов в головной мозг не влияло на непосредственную эффективность – общий ОЭ был одинаково высоким – 66,7% у больных с метастазами в ЦНС и 69,6% у больных без поражения головного мозга, однако, медиана ВБП в первой группе была существенно ниже – 9,4 мес. против 20 мес. Однако отдельно оценка интракраниального ответа не проводилась.

Здесь уместно будет привести интересные результаты ретроспективного моноцентрового исследования, согласно которым у половины пациентов без поражения головного мозга в течение 2 лет терапии кризотинибом прогрессирование реализовалось именно метастазированием в ЦНС [10].

Мы уже упоминали, что ЦНС – одна из наиболее частых мишеней для метастазирования при ROS1-позитивном НМРЛ. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной способности кризотиниба проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [14], поскольку в процессе лечения кризотинибом часто именно ЦНС является первым очагом прогрессирования.

Таким образом, есть неудовлетворенная потребность в новых таргетных препаратах, обладающих интракраниальной активностью для лечения ROS1-позитивного НМРЛ.

Энтретиниб – мощный пероральный низкомолекулярный ингибитор мультиткиназного действия, блокирующий сразу 3 мишени – рецепторы тирозинкиназ ROS1, NTRK1/2/3 и ALK, проникающий через ГЭБ и накапливающийся в ЦНС [15]. При разработке препарата удалось добиться повышения липофильности молекулы для улучшения ее проникновения через ГЭБ и снижения связывания с Р-гликопротеином для предотвращения обратного транспорта из ЦНС. Благодаря этим свойствам в тканях мозга концентрация препарата выше, чем в плазме [16–18]. В доклинических исследованиях активность энтретиниба в отношении ROS1-позитивных опухолей оказалась в 10–100 раз выше, чем у кризотиниба [19, 20].

Следует отметить, что первоначально препарат был одобрен к применению для лечения взрослых и детей, страдающих от злокачественных опухолей с перестройками в гене NTRK после прогрессирования на стандартной терапии. Частота подобных генетических нарушений при НМРЛ составляет всего 0,2% [21].

Первые результаты, подтверждающие эффективность энтретиниба при ROS1-позитивном НМРЛ, были получены в ходе 3 проспективных исследований 1–2 фаз (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) [22, 23].

После 15 мес. наблюдения непосредственный ОЭ составил 67%, медианы ДО и ВБП были одинаковыми – 15,7 мес. В подгруппе больных с метастазами в ЦНС (n = 46) энтретиниб продемонстрировал длительный и высокий интракраниальный ответ (ДО – 12,9 мес. и ОЭ – 52%). Из 105 больных, не имевших исходно поражения ЦНС, только у 3 во время приема энтретиниба появились метастазы в ЦНС. Энтретиниб показал удовлетворительную переносимость с управляемым профилем токсичности.

В 2022 г. A. Drillon et al. опубликовали обновленные результаты применения энтретиниба у больных ROS1-позитивным НМРЛ, участвовавших в вышеупомянутых исследованиях, после почти 3-летнего наблюдения (29,1 мес.) [24].

Остановимся несколько подробнее на деталях этих исследований. Критерии включения были стандартные, к участию допускались пациенты старше 18 лет, с местнораспространенным или метастатическим ROS1-позитивным НМРЛ в удовлетворительном состоянии ECOG 0-2. Средний возраст больных составил 54,5 года, женщин было 65,7%, большинство пациентов никогда не курили – 64,5%. Это характерные черты, формирующие портрет пациента с ROS1-позитивным НМРЛ, описанный ранее и в других исследованиях [13].

Для определения транслокации ROS1 применяли реакцию флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирование нового поколения (NGS). Разрешено было включать пациентов с бессимптомными или пролеченными контролируемыми метастазами в ЦНС.

Пациенты подразделялись на две когорты: не получавшие ранее ТКИ ROS1 ($n = 168$) и больные (STARTRK-2), ранее получавшие кризотиниб, с прогрессированием только в ЦНС ($n = 18$).

Энтретиниб назначался внутрь в дозе 600 мг/сут до рентгенологического прогрессирования, непереносимой токсичности или отзыва согласия на лечение. Прием препарата мог быть продолжен, несмотря на объективное прогрессирование, если исследователь предполагал клиническую пользу.

Основные цели исследований – ОЭ и ДО, вторичные – ВБП, ОВ. Дополнительные задачи – длительность интракраниального ответа.

Проводилось молекулярно-генетическое тестирование до начала и после окончания приема энтретиниба на опухолевой ДНК плазмы¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, не получавшие ранее ТКИ ($n = 168$)

Более половины пациентов, не получавших ранее таргетную терапию (63%), имели в анамнезе как минимум одну линию лекарственной терапии по поводу метастатического процесса. Исходно у 58 больных (35%) определялись метастазы в ЦНС. Лучевая терапия была проведена 27 пациентам (47%). При молекулярно-генетическом тестировании было идентифицировано 13 fusion-партнеров ROS1, самый частый – CD74 (43%).

ОЭ энтретиниба составил 68%, из них 13% – полный. Медиана времени до реализации ответа составила 1 мес., медиана ДО – 20,5 мес., у 65% больных – 12 и более мес. Медиана времени до прогрессирования была 15,7 мес. в общей популяции, 11,8 мес. – у больных с метастазами в ЦНС и 21,1 мес. – без метастазов в ЦНС. Ожидаемая ОВ – 47,8 мес., однолетняя ОВ – 81%.

Интракраниальная эффективность энтретиниба

У больных с измеряемыми метастазами в ЦНС ($n = 25$) интракраниальный ОЭ составил 80% (у 20 больных), включая 3 полных ответа. Длительность ответа была 12,9 мес.

Интракраниальный ответ у больных (с измеряемыми и неизмеряемыми метастазами), не получавших ранее ЛТ или завершивших ее более чем за 6 мес. до начала приема энтретиниба, составил 48%. В группе больных после облучения головного мозга менее чем за 6 мес. до таргетной терапии ОЭ оказался 57%.

Время до интракраниального прогрессирования (учитывалось как прогрессирование со стороны ЦНС, так и смерть как событие) у всех больных с метастазами в ЦНС (измеряемыми и неизмеряемыми) составило 8,4 мес.

Однолетняя выживаемость без интракраниального прогрессирования – 44%.

Время до прогрессирования в ЦНС (смертельные исходы исключены) у больных с имевшимися ранее метастазами по оценке исследователей было 13,6 мес.

Только у 5 из 105 больных, не имевших ранее метастазов в ЦНС, (4,5%) первое прогрессирование реализовалось в виде метастазов в головном мозге.

Таким образом, риск прогрессирования в ЦНС без предшествующего экстракраниального прогрессирования через 12 мес. составил 39% у больных с имевшимся поражением ЦНС, и только 1%, если метастазов в ЦНС ранее не было.

Энтретиниб у больных с прогрессированием в ЦНС на фоне терапии кризотинибом

В когорте было 18 пациентов, принимавших ранее кризотиниб: 16 (89%) получали его по поводу метастатического процесса и двое (11%) в качестве периперационной терапии (нео- и адъювантной).

Пятнадцать больных получали кризотиниб непосредственно перед энтретинибом. Все пациенты были в удовлетворительном состоянии – ECOG 0-1, у половины из них было в анамнезе более 2 линий терапии по поводу метастатического процесса. Медиана длительности приема кризотиниба составила 12,4 мес. (2,5–49,0 мес.). У 61% больных был достигнут частичный эффект, у 22% – стабилизация была наилучшим ответом на терапию кризотинибом.

ОЭ после прогрессирования в ЦНС на фоне кризотиниба

У 2 пациентов (11%) был достигнут частичный эффект на терапии энтретинибом, полных эффектов не было. Длительность ответов составила 7,4 и 29,3 мес. У 4 (22%) была положительная динамика в пределах стабилизации, медиана времени до прогрессирования – 4,7 мес.

Однолетняя выживаемость составила 69%.

Интракраниальная эффективность

Независимая оценка интракраниальной эффективности была выполнена у 16 больных: 3 (19%) достигли ОЭ – 2 полных и 1 частичный ответ, с длительностью ответа от 7,4 до 23,9 мес. В подгруппе из 7 пациентов с измеряемыми очагами в ЦНС, у 1 (14%) был частичный интракраниальный ответ. Медиана времени до прогрессирования – 4,5 мес.

Безопасность

Оценка безопасности проведена у 224 пациентов. Нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, были зарегистрированы у 94%. Наиболее частыми НЯ 1–2-й степени оказались расстройство вкуса (40%), головокружение (37%) и запор (32%); НЯ 3-й степени – прибавка веса (11%). НЯ 4-й степени регистрировались редко, не было летальных исходов вследствие исследуемой терапии. Серьезные НЯ зарегистрированы у 33 больных (15%), самое частое – лихорадка (2%).

¹ NGS FoundationOne Liquid CDx assay. Foundation Medicine, Inc. FoundationOne®LiquidCDx. Available at: <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationoneliquid-cdx>.

В когорте больных, получавших энтректиниб после кризотиниба, не было выявлено новых НЯ.

Нейротоксичность, как правило, 1–2-й степени, в виде расстройства вкуса (у 41% больных), головокружения (у 37%) и парестезий (у 18%) проявлялась рано, медиана времени до появления симптомов составила 0,26 мес. В среднем проявления нейротоксичности сохранялись в течение 4,3 мес.

Такие осложнения, как нарушение функции печени и гематологическая токсичность купировались в течение месяца.

В целом НЯ были контролируемы, обратимы и не имели серьезных последствий.

Всего 12 пациентам (5%) энтректиниб был отменен из-за токсичности. Основной причиной была кардиотоксичность (2%). У 2 пациентов лечение было прекращено из-за нейротоксичности (лимбический энцефалит и миоклонус). Перерыв в лечении потребовался 37% больных, а редукция дозы – 34%. Интенсивность дозы в исследовании составила 91%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Энтректиниб в первой линии терапии у больных ROS1-позитивным метастатическим НМРЛ показал длительный контроль за болезнью. Медиана времени до прогрессирования на энтректинибе 15,7 мес. оказалась сопоставима с аналогичным показателем на кризотинибе – 15,9 мес. [7] и церетинибе – 19,3 мес. [25], но ниже чем на лорлатинибе – 21,0 мес. [26], репотректинибе – 24,6 мес. [27] и талетректинибе – 29,1 мес. [28].

Но следует отметить, что по количеству больных исследования с энтректинибом были самыми представительными.

У 35% пациентов (по оценке исследователей), не получавших ранее ТКИ ROS1, были метастазы в головном мозге, что является негативным фактором прогноза [29]. Однако у 64% из них на фоне терапии энтректинибом был достигнут длительный ОЭ. Важно, что интракраниальная активность энтректиниба, которая была отмечена при первом анализе, сохранялась при длительном наблюдении. У пациентов с измеряемыми очагами в ЦНС ОЭ составил 80% и почти у половины больных длительность интракраниального ответа сохранялась год и более. Тот факт, что подобные результаты мы видим у больных, не получавших ранее ЛТ на головной мозг или получивших ее более чем за 6 мес. до начала таргетной терапии, подтверждает, что интракраниальная активность энтректиниба не связана с отсроченным эффектом лучевой терапии.

Особое значение имеет способность энтректиниба предотвращать развитие метастазов в головном мозге у пациентов *de novo* – только у 4,5% больных, не имевших исходно поражения ЦНС, прогрессирование на энтректинибе манифестировало появлением метастазов в ЦНС. Таким образом, мы имеем убедительные доказательства высокой интракраниальной

активности энтректиниба, данные по другим ТКИ ROS1 остаются пока ограниченными из-за небольшого размера выборки.

Показатели общего и интракраниального эффекта энтректиниба в когорте больных, имевших ранее прогрессирование в ЦНС на кризотинибе, оказались скромными. Что, вероятно, явилось следствием перекрестной резистентности к ТКИ. Лорлатиниб также показал невысокие результаты (ОЭ 35% и ВБП 8,5 мес.) у кризотиниб-рефрактерных пациентов с ROS1-позитивным НМРЛ [26]. Механизмы приобретенной резистентности к ТКИ еще до конца не известны. В исследовании STARTRK-2 у 26% больных, не получавших ранее ТКИ, после прогрессирования на энтректинибе были выявлены мутации резистентности в гене ROS1 (ROS1G2032R; ROS1F2004C/I) [30].

Хотя в когорте больных, имевших прогрессирование на кризотинибе, не было выявлено известных мутаций приобретенной резистентности ROS1, но могли быть задействованы другие эпигенетические нарушения. Кроме того, молекулярно-генетический анализ проводился на жидкостной биопсии, чувствительность метода в этом случае несколько ниже, чем на тканевой биопсии.

Энтректиниб показал хорошую переносимость. Специфическая нейротоксичность не была неожиданной, учитывая механизм действия энтректиниба. Препарат является мощным ингибитором TRKA, TRKB и TRKC, выполняющих важные неврологические функции у взрослых, включая регуляцию равновесия и аппетита (наиболее частым осложнением 3-й степени было именно увеличение веса). Кроме того, быстро появляясь, эти НЯ купировались в течение 4 мес. [31]. Из отсроченных эффектов наблюдалось повышение сывороточного креатинина, что объясняется ролью энтректиниба как ингибитора MATE1 в почках [32].

Результаты прямого сравнения энтректиниба и кризотиниба у ROS1-позитивных пациентов мы получим в ходе рандомизированного исследования 3 фазы (NCT04603807), набор в которое продолжается².

Изучение эффективности энтректиниба после прогрессирования только со стороны ЦНС на кризотинибе остается актуальным. При системном прогрессировании назначение энтректиниба во вторую линию таргетной терапии сомнительно [33]. В зарубежной клинической практике (рекомендации NCCN) кризотиниб или энтректиниб рекомендованы в качестве первой линии терапии, в то время как лорлатиниб рекомендуется применять только после прогрессирования на таргетной терапии первой линии. Кроме того, энтректиниб также разрешен к применению во второй линии после прогрессирования на кризотинибе для пациентов с метастазами в ЦНС. Однако эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, предпочтительно с ранним обследованием, учитывая общие скромные результаты и невысокую вероятность ответа³.

² ClinicalTrials.gov. NCT04603807. Available at: <https://clinicaltrials.gov>.

³ Version 3.2023, 04/13/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на приведенных выше данных, на совете российских экспертов было принято решение, что энтректиниб можно рассматривать в качестве первой линии всем пациентам с метастатическим НМРЛ с транслокацией ROS1. Максимальную клиническую пользу получают в первую очередь пациенты, исходно не имеющие метастазов в ЦНС, поскольку энтректиниб обеспечивает протективный эффект в отношении интракраниального метастазирования и значимо увеличивает

выживаемость. Но и больные с метастатическим поражением головного мозга могут получить длительный контроль за болезнью, отсрочить проведение лучевой терапии как метода локального контроля, сохранив хорошее качество жизни. Энтректиниб внесен в национальные рекомендации наряду с кризотинибом [34] в качестве первой линии таргетной терапии ROS1-позитивных больных.



Поступила / Received 29.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2023

Принята в печать / Accepted 25.10.2023

Список литературы / References

1. Davare MA, Henderson JJ, Agarwal A, Wagner JP, Iyer SR, Shah N et al. Rare but recurrent ROS1 fusions resulting from chromosome 6q22 microdeletions are targetable oncogenes in glioma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6471–6482. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1052>.
2. Saborowski A, Saborowski M, Davare MA, Druker BJ, Klimstra DS, Lowe SW. Mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma validates FIG-ROS as a potent fusion oncogene and therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(48):19513–19518. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311707110>.
3. Neel DS, Allegaekoen DV, Olivas V, Mayekar MK, Hemmati G, Chatterjee N et al. Differential subcellular localization regulates oncogenic signaling by ROS1 kinase fusion proteins. *Cancer Res*. 2019;79(3):546–556. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1492>.
4. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4570–4577. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0550>.
5. Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(15):4040–4045. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2851>.
6. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):863–870. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6345>.
7. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget*. 2017;8(32):53336–53351. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18408>.
8. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00063. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00063>.
9. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):992–999. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3302>.
10. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2018;13(11):1717–1726. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.001>.
11. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1405–1411. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5587>.
12. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121–1126. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>.
13. Michels S, Massutí B, Schildhaus HU, Franklin J, Sebastian M, Felip E et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUROCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1266–1276. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.020>.
14. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, Wilner KD. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):e443–445. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1313>.
15. Jiang Q, Li M, Li H, Chen L. Entrectinib, a new multi-target inhibitor for cancer therapy. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:112974. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112974>.
16. Fischer H, Ullah M, de la Cruz CC, Hunsaker T, Senn C, Wirz T et al. 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):819–829. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa052>.
17. Ardini E, Menichincheri M, Banfi P, Bosotti R, De Ponti C, Pulci R et al. Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(4):628–639. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0758>.
18. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R et al. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem*. 2016;59(7):3392–3408. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00064>.
19. Iyer R, Wehrmann L, Golden RL, Naraparaju K, Croucher JL, MacFarland SP et al. Entrectinib is a potent inhibitor of Trk-driven neuroblastomas in a xenograft mouse model. *Cancer Lett*. 2016;372(2):179–186. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.01.018>.
20. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(11):1493–1500. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1096344>.
21. Harada G, Santini FC, Wilhelm C, Drilon A. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer*. 2021;161:108–113. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.09.005>.
22. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261–270. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30690-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30690-4).
23. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, Siena S, Drilon A, Doebele RC et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1253–1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03025>.
24. Drilon A, Chiu C-H, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn M-J et al. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(6):100332. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100332>.
25. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2613–2618. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3701>.
26. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1691–1701. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30655-2).
27. Doebele RC, Lin J, Nagasaka M, Baik C, Van Der Wekken A et al. MA11.07 Phase 1/2 TRIDENT-1 Study of Repotrectinib in Patients with ROS1+ or NTRK+ Advanced Solid Tumors. *J Thor Oncol*. 2021;16(3):S174–175. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.251>.
28. Ou SI, Fujiwara Y, Shaw AT, Yamamoto N, Nakagawa K, Fan F et al. Efficacy of Taletrectinib (AB-106/DS-6051b) in ROS1+ NSCLC: An Updated Pooled Analysis of U.S. and Japan Phase 1 Studies. *JTO Clin Res Rep*. 2020;2(1):100108. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100108>.
29. Rodrigus P, de Brouwer P, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer*. 2001;32(2):129–136. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00227-0](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00227-0).
30. Dziadziuszko R, Hung T, Wang K, Choeurng V, Drilon A, Doebele RC et al. Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib. *Mol Oncol*. 2022;16(10):2000–2014. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13214>.
31. Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor

- therapy. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1207–1215. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.006>.
32. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 8):viii23–viii30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz282>.
33. Sartore-Bianchi A, Pizzutilo EG, Marrapese G, Tosi F, Cerea G, Siena S. Entrectinib for the treatment of metastatic NSCLC: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020;20(5):333–341. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1747439>.
34. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2-1):41–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
- Laktionov KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV et al. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2-1):41–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**
 Концепция и дизайн исследования – **К.К. Лактионов, Е.В. Реутова**
 Написание текста – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**
 Сбор и обработка материала – **Е.В. Реутова**
 Обзор литературы – **Е.В. Реутова**
 Перевод на английский язык – **Е.В. Реутова**
 Анализ материала – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**
 Редактирование – **К.К. Лактионов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**
 Study concept and design – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova**
 Text development – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**
 Collection and processing of material – **Elena V. Reutova**
 Literature review – **Elena V. Reutova**
 Translation into English – **Elena V. Reutova**
 Material analysis – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**
 Editing – **Konstantin K. Laktionov**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Oncological Medicinal Methods of Treatment No. 3 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru