

Транслокации *NTRK*: от общего к частному

М.В. Соловьева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7604-6396>, solo_mariyka@mail.ru

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

К.А. Саранцева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>, sarantsevaka@gmail.com

М.Г. Гордиев³, <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>, marat7925@gmail.com

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

³ Центр лабораторных исследований; 115580, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 49, к. 1

Резюме

Молекулярно-генетический профиль рака легкого весьма разнообразен, что затрудняет формирование единого портрета пациента и требует вовлечение определенных генетических тестирований в диагностику. Существуют основные механизмы активации онкогенов, включающие в себя точечные мутации, изменения числа копий (амплификации) и слияния (fusion), которые встречаются при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Современная молекулярно-направленная терапия у пациентов с НМРЛ увеличивает длительность контроля над заболеванием, а в некоторых случаях переводит некогда смертельное заболевание в хроническое. На данный момент в стандартный объем тестирования входит определение мутаций в гене *EGFR* 18–21 экзоны, транслокаций *ALK*, транслокаций *ROS1* и мутаций *BRAF* V600E. Однако встречаются менее распространенные нарушения, такие как транслокации *RET*, *NTRK*. Использование секвенирования следующего поколения (NGS) позволяет выявить более редкие генетические нарушения. Транслокации, слияния генов *NTRK* считаются онкогенными факторами различных солидных опухолей как у взрослых, так и у детей. Распространенность нарушений в гене *NTRK* варьируется в зависимости от типа опухоли. Однако при раке легкого такой тип генетических нарушений встречается редко, с общей распространенностью менее 3%, но, как правило, частота встречаемости составляет менее 1%. На данный момент 3 препарата уже находятся в зарубежных клинических рекомендациях как возможные опции лечения в случае транслокации *NTRK*, доказав свою эффективность. Несколько препаратов находятся на различных этапах клинических исследований. В обзоре мы осветим имеющиеся данные для лучшего понимания профиля пациента с *NTRK*, а также представим клинический случай.

Ключевые слова: рак легкого, слияния генов *NTRK*, TRK-ингибиторы, немелкоклеточный рак легкого, таргетная терапия, энтректиниб

Для цитирования: Соловьева МВ, Лактионов КК, Саранцева КА, Гордиев МГ. Транслокации *NTRK*: от общего к частному. *Медицинский совет*. 2024;18(21):52–61. <https://doi.org/10.21518/ms2024-534>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

NTRK translocation: from general to specific

Mariia V. Soloveva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7604-6396>, solo_mariyka@mail.ru

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

Ksenia A. Sarantseva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>, sarantsevaka@gmail.com

Marat G. Gordiev³, <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>, marat7925@gmail.com

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

³ Center for Laboratory Research; 49, Bldg. 1, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115580, Russia

Abstract

The molecular-genetic profile of lung cancer is highly diverse, complicating the formation of a unified patient portrait and necessitating the incorporation of specific genetic testing into diagnosis. There are key mechanisms for the activation of oncogenes, including point mutations, copy number changes (amplifications), and fusions, which are observed in non-small cell lung cancer (NSCLC). Modern molecular-targeted therapy for patients with NSCLC increases the duration of disease control and, in some cases, can transform a once-fatal disease into a chronic condition. Currently, the standard testing panel includes the identification of mutations in the *EGFR* gene (exons 18–21), *ALK* translocations, *ROS1* translocations, and *BRAF* V600E mutations. However, less common alterations such as *RET* and *NTRK* translocations also occur. The use of next-generation sequencing (NGS) allows for the identification of rarer genetic alterations. *NTRK* gene fusions are considered oncogenic factors for various solid tumors in both adults and children. The prevalence of *NTRK* gene alterations varies by tumor type. However, in lung cancer, this type of genetic alteration is rare, with an overall prevalence of less than 3%, and typically the occurrence rate is less than 1%. Currently, three drugs have been included in international clinical guidelines as potential treatment options for *NTRK* translocations, demonstrating their effectiveness. Several other drugs are at various stages of clinical trials. In this review, we will highlight the existing data for a better understanding of the patient profile with *NTRK* and present a clinical case.

Keywords: lung cancer, *NTRK*, TRK-inhibitors, non-small cell lung cancer, targeted therapy, Entrectinib

For citation: Soloveva MV, Laktionov KK, Sarantseva KA, Gordiev MG. *NTRK* translocation: from general to specific. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):52–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-534>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в области лечения рака легкого, некоторые вопросы до сих пор остаются предметом для дальнейших исследований. Биология рака легкого настолько разнообразна, что требует вовлечение определенных генетических тестирований в диагностику. Помимо распространенных генетических нарушений, с которыми онкологиклиницисты привыкли иметь дело, выявляются также и более редкие мутации, но не менее важные. Активное изучение биологии рака легкого помогло получить больше понимания о заболевании, разработать молекулярно-направленную терапию и улучшить не только общую выживаемость (ОВ), но и выживаемость без прогрессии (ВБП). Это дало надежду о переводе некогда потенциально смертельного заболевания в хроническое. Однако с расширением спектра знаний о заболевании возникало больше вопросов, на часть из которых ответы до сих пор не получены.

При аденокарциноме легкого частота встречаемости перестроек *NTRK* может достигать 3%, что позволяет отнести *NTRK*-ассоциированный немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) к орфанным заболеваниям. Слияния генов *NTRK* обычно являются взаимоисключающими с другими драйверными мутациями при НМРЛ. Изучение данного вопроса должно быть последовательным, по этой причине наш обзор состоит из нескольких разделов, а также содержит в себе имеющиеся данные и клинический случай.

СЕМЕЙСТВО ГЕНОВ *NTRK*

Рецепторы тропомиозиновых рецепторных киназ (TRK) преимущественно экспрессируются в ткани нейронов. Они играют важную роль во время эмбриогенеза, а в дальнейшем участвуют в нормальном функционировании нервной системы: дифференцировке и выживании нейрональных клеток, регуляции клеточной пролиферации, формировании синапсов, а также образовании аксонов и дендритов. На этом их функция не ограничивается. Имеются данные, что эти рецепторы с соответствующими им нейротрофинами способствуют формированию и удержанию памяти, ноцицепции и проприоцепции. В свою очередь, если в организме развивается мутация, которая связана с изменением функции в генах *NTRK*, то в дальнейшем возможно развитие нескольких заболеваний.

Семейство генов нейротрофной тирозин-рецепторной киназы (*NTRK*) включает в себя 3 гена: *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*. Эти гены кодируют белки TRK: TRKA, TRKB и TRKC, соответственно, которые являются трансмембранными рецепторными тирозинкиназами [1].

■ *NTRK1*. Ген локализован на хромосоме 1q21–q22 [1, 2], и кодирующий его белок TRKA связывается с фактором

роста нервов (NGF), индуцируя фосфорилирование тирозина и тирозинкиназную активность TRKA.

■ *NTRK2*. Располагается на хромосоме 9q22.1 [1, 3], кодирующий белок TRKB специфически связывается с нейротрофическим фактором головного мозга (BDNF) и нейротрофином-4 (NT-4).

■ *NTRK3* располагается на хромосоме 15q25 [1, 4], а белок TRKC связывается с нейротрофином-3 (NT-3), а также со всеми 3 рецепторами TRK. Стоит отметить, что взаимодействие между NT-3 и TRKC вызывает более эффективный биологический ответ, чем при TRKA или TRKB.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что каждый белок TRKA, TRKB, TRKC состоит из внеклеточного домена, трансмембранной области и внутриклеточной области, в которой содержится домен тирозинкиназы.

Рецепторы TRK активируются семейством из 4 белков, которые называются нейротрофинами. Изначально они были идентифицированы как специальные молекулы для выживания сенсорных и симпатических нейронов, но с течением времени круг их функций значительно увеличился [5].

Имеются данные, что альтернативный сплайсинг гена *NTRK3* может приводить к встраиванию аминокислоты в домен тирозинкиназы TRKC, приводя к изменению специфичности киназы и нарушению стимуляции дифференцировки нейрональных клеток [5, 6].

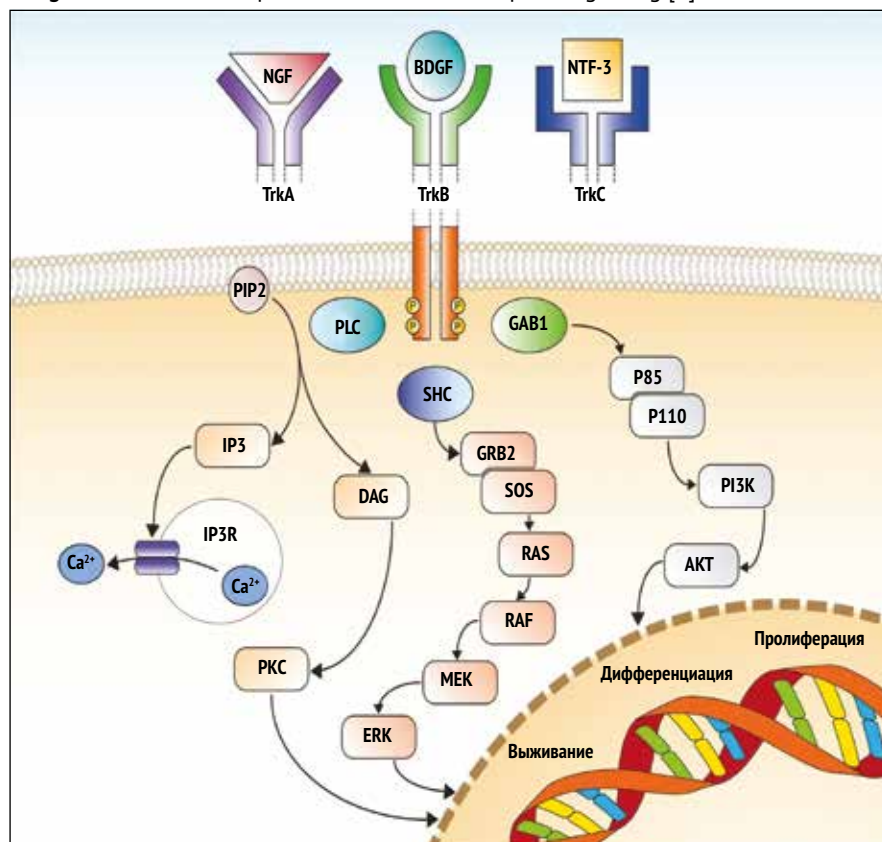
НОРМАЛЬНЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ TRK

Нормальный сигнальный путь запускается тогда, когда нейротрофин связывается с рецепторами TRK на поверхности клетки с дальнейшим образованием димера рецептора. Далее происходит аутофосфорилирование димеризованным рецептором специфических остатков тирозина в петле активации домена киназы. Это необходимо для активации рецептора TRK с последующим фосфорилированием дополнительных остатков тирозина. Все эти процессы в совокупности обеспечивают стыковку цитоплазматических адаптеров и ферментов, и, следовательно, запускают каскад сигнальных путей (рис. 1).

Так, связывание TRKA с помощью NGF вызывает активацию пути RAS/MAPK, что приводит к усилению клеточной пролиферации и роста посредством передачи сигналов ERK [7].

Нейротрофическое связывание с TRKB приводит к активации путей RAS-ERK, PI3K и PLCγ, что приводит к дифференцировке нейронов и выживанию. Связывание TRKC с NT-3 вызывает преимущественную активацию пути PI3K/AKT, предотвращая апоптоз и увеличивая выживаемость клеток [7].

● **Рисунок 1.** Схематическое изображение передачи сигналов TRK-рецепторами [7]
 ● **Figure 1.** Schematic representation of TRK receptors signaling [7]



РОЛЬ *NTRK* В НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Поскольку TRKA участвует в ноцицепции, потеря функции в связи с появлением мутаций приводит к наследственным и вегетативным нейрональным расстройствам. Ярким примером является нечувствительность к боли, включая висцеральную, что может обернуться случайными травмами (прикусывание щек, языка), множественными переломами. Наглядным примером является нечувствительность при ангидрозе. Однако в случае данного заболевания возможны эпизоды лихорадки, которые могут быть начальным проявлением *NTRK1*-CIPA (англ. *Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis* – врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом) [8].

А нарушение функционала в TRKB приводит к потере контроля аппетита и возможному последующему ожирению. Но, как правило, последствия таких нарушений не проявляются по одиночке, а дополняют уже имеющиеся. Например, у человека помимо дефектов обучения, проблем с памятью и чувствительностью, может добавляться энергетический дисбаланс. TRKC экспрессируется в проприоцептивных нейронах во время нейрогенеза и играет роль в проприоцепции.

Транслокации генов *NTRK* являются значимым онкогенным драйвером при опухолях не только у взрослых, но и у детей. Слияния (fusion) в свою очередь характеризуются объединением 3'-последовательности гена *NTRK* с 5'-последовательностью гена-партнера по

слиянию посредством как внутри-, так и межхромосомной перестройки. В результате чего образуется новый онкоген, вызывающий лиганд-независимую активацию домена киназы (конститутивная активация). В свою очередь, это приводит к стойкой активации нижестоящих сигнальных путей, что так необходимо опухоли для дальнейшего роста [1, 7].

В случае если развиваются перестройки генов *NTRK*, происходит гиперэкспрессия химерного белка TRK со спонтанной киназной активностью, которая и является мишенью для таргетной терапии [9]. Но не стоит забывать о том, что тропомиозин-рецепторные киназы экспрессируются также и в нормальных тканях, преимущественно нейрогенной дифференцировки.

Данное генетическое нарушение может наблюдаться в различных опухолях: папиллярный и низкодифференцированный рак щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого, холангиокарцинома, веретеноклеточные саркомы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак

молочной железы, подтипы врожденной мезобластической нефромы, однако частота встречаемости по данным литературы варьирует от 0,5 до 20%.

Говоря о раке легкого, стоит сделать акцент на том, что транслокация *NTRK* встречается у молодых некурящих женщин и характеризуется отсутствием драйверных ко-мутаций. Однако встречаются и исключения.

A. Vaishnavi et al. описали два слияния генов *NTRK* при раке легкого, MPRIP-*NTRK1* и CD74-*NTRK1*, которые приводят к конститутивной активности TRKA-киназы и являются онкогенными [10].

Другие партнеры по слиянию *NTRK1*, такие как SQSTM1, TPR, IRF2BP2, BCL9, LMNA и PHF20, также были обнаружены при HMPЛ [11, 12]. TPM3 был наиболее распространенным вариантом слияния *NTRK1*, и сообщалось, что TPM3-*NTRK1* является механизмом резистентности как к EGFR-TKI первого, так и третьего поколения у пациентов с HMPЛ [12]. Кроме того, ETV6 и SQSTM1 были общими партнерами по слиянию, идентифицированными для *NTRK3* при HMPЛ [11].

Слияния *NTRK1* также часто выявляются при папиллярном раке щитовидной железы у детей [13], тогда как слияния ETV6-*NTRK3* встречаются при секреторной карциноме слюнных желез и молочной железы. Но *NTRK2* более характерны для опухолей ЦНС (глиомы) [7].

Что касается HMPЛ, то для него более характерны перестройки генов *NTRK1* и *NTRK3*. Слияние *NTRK* также было обнаружено при нейроэндокринной карциноме и саркоматоидном раке легкого [11, 12].

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ СО СЛИЯНИЕМ *NTRK*

Варианты детекции данного нарушения достаточно разнообразны. В данном случае можно использовать как более современные методы – секвенирование нового поколения (NGS), так и более стандартные методики (ПЦР-ОТ, FISH, ИГХ), которые представлены в *табл. 1*.

В случае опухолей, характеризующихся высокой частотой встречаемости транслокаций в гене *NTRK*, рекомендовано проведение FISH-исследования в качестве первой линии диагностики и ИГХ-метод (при недоступности FISH-теста), однако положительный результат ИГХ-теста можно подтверждать с помощью секвенирования следующего поколения [15].

Говоря про опухоли с низкой частотой встречаемости такого генетического нарушения, стоит изначально рассматривать проведение NGS секвенирования, однако, учитывая определенные сложности, которые могут возникнуть (ограниченность проведения секвенирования в нашей стране), рекомендовано проведение ИГХ-исследования с пан-TRK-антителом и последующим подтверждением NGS [15].

Но, как видно из *табл. 1*, проведения одного ИГХ недостаточно, нужны подтверждающие тесты. Однако стоит принимать во внимание количество исходного материала и его пригодность для исследований.

Тем не менее, несмотря на многочисленные знания, международный опыт, диагностика данного генетического нарушения остается достаточно сложной задачей, где могут быть допущены серьезные ошибки, которые позволят не только потратить материал (которого может быть изначально мало), но и затратить много времени на диагностику, что может сыграть против пациента [15].

Поскольку гены *ALK*, *NTRK* и *ROS1* сходны между собой, то не исключена вероятность появления похожих мутаций, обуславливающих приобретенную резистентность.

Например, мутация G1202R в гене *ALK* аналогична мутации G2032R в *ROS1* и мутации G595R в *NTRK1*, которые вызывают резистентность путем стерического влияния на связывание лекарственного средства [16–18].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ СО СЛИЯНИЕМ ГЕНОВ *NTRK*

Ингибиторы тирозинкиназы *NTRK* первого поколения (ларотректиниб и энтректиниб) продемонстрировали клинически значимую противоопухолевую активность, таким образом, были одобрены для лечения местнораспространенных или метастатических пациентов с солидными опухолями.

На данный момент в Российской Федерации для применения при *NTRK*-ассоциированных опухолях зарегистрировано 2 препарата: энтректиниб и ларотректиниб. Оба применяются внутрь, ежедневно длительно до прогрессирования или непереносимой токсичности в I линии терапии. Энтректиниб может применяться также при транслокациях *ROS1*. Ларотректиниб зарегистрирован только при транслокациях *NTRK* [19].

Ларотректиниб – это низкомолекулярный и высокоселективный пионер среди ингибиторов всех 3 протеинкиназ TRK, принимаемый перорально. Маленькая молекула блокирует сайт связывания АТФ всех белков TRK [20]. Изначально был одобрен для взрослых и детей с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями, содержащими слияния генов *NTRK*, без известных мутаций приобретенной резистентности. Противоопухолевая активность изучалась 3 клиническими исследованиями: NCT02122913 (n = 8), SCOUT (NCT02637687, n = 12), NAVIGATE (NCT02576431, n = 35). Суммарно принимали участие 55 человек, 12 из которых дети.

Оценка ответа у 55 пациентов отражена в *табл. 2*. В общей сложности у 13% (7 пациентов) был полный ответ, у 62% (34 пациента) был частичный ответ,

● **Таблица 1.** Преимущества и недостатки методов детекции *NTRK*

● **Table 1.** Advantages and disadvantages of *NTRK* detection methods

Метод	Преимущества	Недостатки
ИГХ	- Широкое использование [1, 14] - Быстрое получение результатов (в течение 1–3 дней) - Экономически выгоднее - Определяет белки TRKA, TRKB и TRKC	- Может использоваться в качестве скрининга с последующим подтверждением с помощью других методов NGS/FISH/ПЦР [1, 14] - Низкая специфичность ввиду того, что метод позволяет обнаруживать белки как дикого типа, так и химерные
FISH	- Широко используется [1] - Быстрое получение результатов (в течение 3–5 дней) - Возможность выявления амплификаций, делеций, слияний - Эффективен для обнаружения слияний ETV6-NTRK3 [1]	- Требуется проведение 3 отдельных тестов для <i>NTRK1</i>, <i>NTRK2</i> и <i>NTRK3</i> [1] - В связи с чем экономически может быть невыгодным [14] - Тестирование может занимать длительное время
ПЦР-ОТ	- Высокая специфичность [14] - Срок выполнения занимает около 1–1,5 нед.	- Обнаруживает только известные слияния генов – ранее неизвестные слияния не идентифицируются - Должны быть известны гены-партнеры [14]
NGS	- Специфичность метода высокая - NGS на основе РНК обладает высокой чувствительностью, в то время как NGS на основе ДНК обладает умеренной чувствительностью - Может обнаруживать слияния с ранее неизвестными генами-партнерами - NGS на основе ДНК также может функционировать для мониторинга развития мутаций резистентности к iTRK (G667C и G595R в гене <i>NTRK1</i> и мутации G696A и G623R в <i>NTRK3</i>)	- Для ДНК-секвенирования нового поколения очень существенные ограничения по длине интронов - Ложноотрицательные результаты могут быть получены из-за ограниченного размера панели [14] - Секвенирование на основе ДНК не может обнаружить экспрессию, в связи с чем рекомендовано проведение ИГХ - Высокая зависимость от качества РНК (возможна фрагментация, деградация РНК) [1, 15]

- **Таблица 2.** Оценка ответа на терапию ларотректинибом [21]
 ● **Table 2.** Assessment of response to larotrectinib therapy [21]

Ответ	Оценка исследователя (n = 55)	Централизованная оценка (n = 55)
	Процент	
Частота объективного ответа (95% ДИ) [†]	80 (67–90)	75 (61–85)
Лучший ответ		
Частичный ответ	64 [‡]	62
Полный ответ	16	13
Стабилизация заболевания	9	13
Прогрессирование	11	9
Не оценено	0	4

Примечание. [†] – наилучшие ответы, которые были получены и оценены в определенные временные точки в соответствии с критериями RECIST 1.1. [‡] – данные включают одного пациента, у которого был отмечен частичный ответ, ожидающий подтверждения на момент закрытия базы данных. Ответ был впоследствии подтвержден, и лечение, и ответ пациента продолжались.

а у 13% (7 пациентов) была стабилизация заболевания, у 9% (5 человек) было отмечено прогрессирование заболевания, а у 4% (2 человека) не был оценен ответ из-за ранней отмены в связи с клиническим ухудшением общего состояния.

Среднее время до достижения ответа составило 1,8 мес. (диапазон от 0,9 до 6,4), что соответствовало первой оценке ответа, установленной протоколом, через 8 нед.

Медиана ВБП не была достигнута при средней продолжительности наблюдения 9,9 мес. (диапазон от 0,7 до 25,9+) [21].

Через 1 год 71% ответов (частичных или полных) – сохранялся эффект и у 55% всех пациентов не наблюдалось прогрессирования (рис. 2).

На дату прекращения сбора данных 86% пациентов с ответом (38 из 44 пациентов) продолжали получать лечение или перенесли операцию.

Пациент с самым длительным ответом продолжал получать терапию в течение 27 мес. (рис. 2) [21].

Говоря о нежелательных явлениях, стоит отметить, что чаще всего у пациентов возникали гематологическая токсичность, проявляющаяся анемией (у 11% пациентов) и снижением количества нейтрофилов (у 7%), общая слабость, гепатотоксичность в виде повышения уровня аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы (у 7%), а также увеличение массы тела (у 7%). При этом у 15% пациентов нежелательные явления приводили к снижению дозы препаратов, при этом эффект от препарата сохранялся. Ни один пациент не прекратил лечение на фоне проявляющейся токсичности [21].

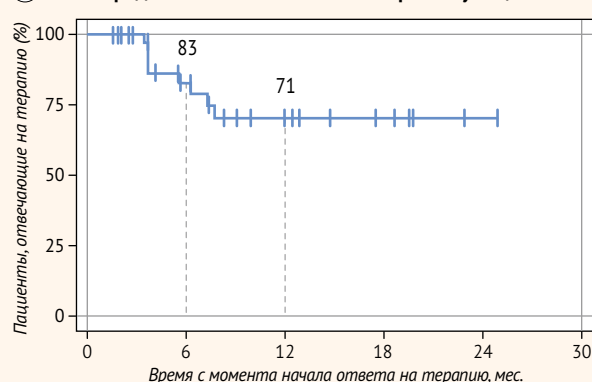
Энтректиниб – пероральный селективный ингибитор TRKA/B/C, ROS1 и ALK тирозинкиназ, получивший первое одобрение для лечения запущенных или рецидивирующих солидных опухолей у взрослых и детей с положительным слиянием *NTRK*. Он также был одобрен для лечения взрослых пациентов с прогрессирующим НМРЛ, положительным по слиянию *ROS1*. Эффективность и безопасность препарата доказывалась 4 исследованиями: исследование фазы I ALKA-372-001, исследование фазы I у взрослых (STARTRK-1, NCT02097810), исследование фазы I/II у детей и подростков (STARTRK-NG, NCT02650401) и исследование фазы II basket у взрослых (STARTRK-2, NCT02568267).

Первичными конечными точками являлись объективный ответ и его продолжительность, а вторичными конечными точками – ВПБ, ОВ, клиническая польза, время до прогрессирования в ЦНС, а также безопасность препарата. Дополнительно оценивался эффект у пациентов с метастазированием в головной мозг на исходном уровне.

Оценка эффекта на фоне проводимой терапии представлена на рис. 3. Среди 54 пациентов, у 31 (57%; 95% ДИ 43,2–70,8) был объективный ответ: у 4 (7%) – полный ответ и у 27 (50%) – отмечен частичный ответ. У 9 пациентов (17%) была отмечена стабилизация заболевания в качестве наилучшего общего ответа на энтректиниб [22].

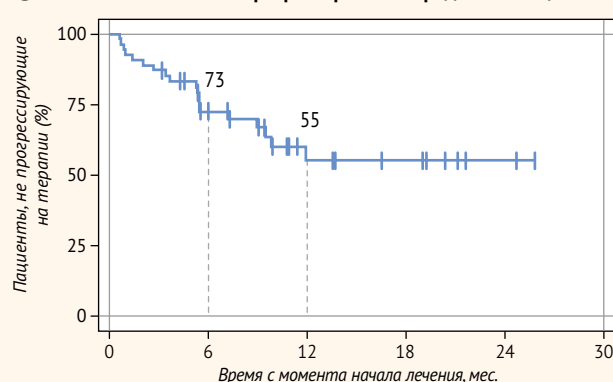
- **Рисунок 2.** Продолжительность ответа и выживаемость без прогрессирования на терапии ларотректинибом [21]
 ● **Figure 2.** Duration of response and progression-free survival on Larotrectinib therapy [21]

А Продолжительность ответа на терапию у пациентов



Число подверженных риску					
44	22	10	5	1	0

Б Выживаемость без прогрессирования среди всех пациентов



Число подверженных риску					
55	31	12	7	2	0

Средняя продолжительность ответа по результатам слепого независимого центрального обзора составила 10 мес. (95% ДИ 7,1 – верхняя граница не достигнута). На момент оценки данных у 29 пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания или они умерли, а медиана ВБП составила 11 мес. (95% ДИ 8,0–1).

На момент оценки данных 16 (30%) из 54 пациентов умерли, а предполагаемая медиана ОВ составила 21 мес. (95% ДИ 14,9 – верхняя граница не достигнута) [22].

Нежелательные явления: дисгевзия 1–2-й степени у 32 пациентов (47%), нарушение функции ЖКТ у 19 пациентов (28%). В популяции с положительным слиянием *NTRK* было зарегистрировано 3 серьезных события, связанных с лечением (одно когнитивное расстройство, одна мозжечковая атаксия и одно головокружение). Среди пациентов с *NTRK* нарушениями увеличение массы тела 1–2-й степени встречалось у 8 человек (12%), а 3-й степени у 7 человек (10%).

Было зафиксировано 6 (9%) смертей в популяции, положительной к слиянию *NTRK* (2 острые дыхательные недостаточности, 2 остановки сердечно-дыхательной системы, 1 пневмония и 1 сепсис), и 20 (6%) смертей произошли в общей популяции, однако, они были признаны не связанными с лечением [22].

Однако у зарубежных коллег в рекомендациях фигурируют и другие препараты. Например, в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендовано применение репотрентиниба в качестве предпочтительного варианта, если транслокация обнаружена до начала системной терапии. Если по определенным обстоятельствам результат пришел во время проведения системного лечения, то необходимо завершить запланированную терапию и перейти на ларотрентиниб, энтрентиниб или репотрентиниб. В последующих линиях лучше использовать репотрентиниб, если он не назначался ранее.

● **Таблица 3.** Оценка эффективности терапии энтрентинибом [22]

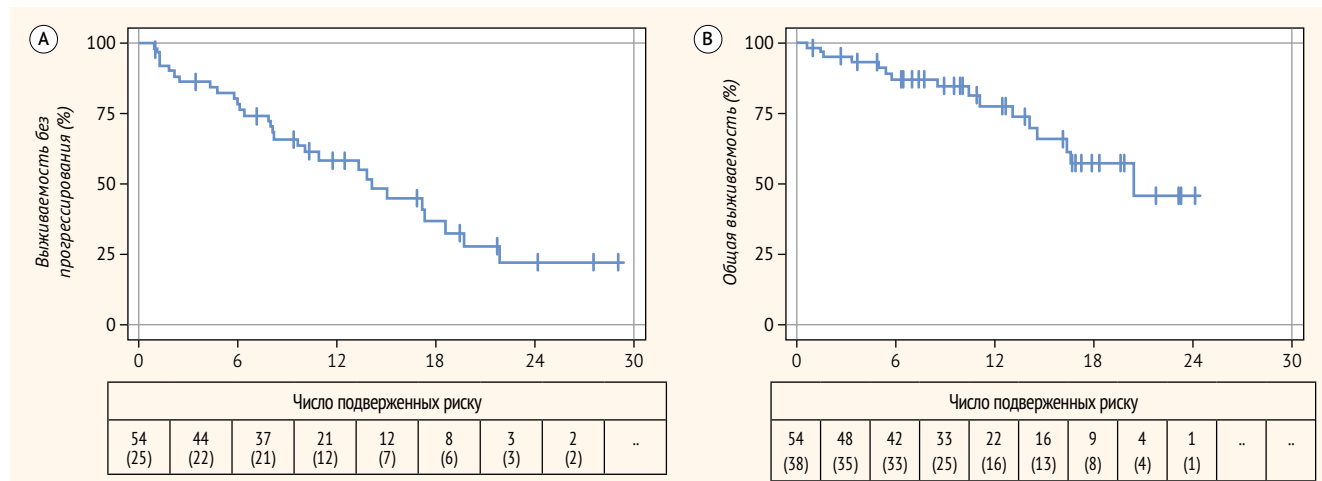
● **Table 3.** Assessment of the response to entrectinib therapy [22]

Оцениваемые параметры	Популяция, поддающаяся оценке эффективности* (n = 54)	Пациенты с исходным поражением ЦНС† (n = 12)	Пациенты без исходного поражения ЦНС*† (n=42)
Доля пациентов, достигших ответа на лечение	31 (57%)	6 (50%)	25 (60%)
Лучший общий ответ			
Полный ответ	4 (7%)	0	4 (10%)
Частичный ответ	27 (50%)	6 (50%)	21 (50%)
Стабилизация	9 (17%)	4 (33%)	5 (12%)
Прогрессирование	4 (7%)	0	4 (10%)
Неполный ответ / прогрессирование заболевания	3 (6%)	0	3 (7%)
Не оценено	7 (13%)	2 (17%)	5 (12%)
Средняя продолжительность ответа, мес.	10,4 (95% ДИ 7,1– верхняя граница не достигнута)	Не поддается оценке	12,9 (95% ДИ 7,1– верхняя граница не достигнута)
Медиана ВБП, мес.	11,2 (95% ДИ 8,0–14,9)	7,7 (95% ДИ 4,7– верхняя граница не достигнута)	12,0 (95% ДИ 8,7–15,7)

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования. * – системный ответ. † – состояние поражения ЦНС определялись исследователем.

● **Рисунок 3.** Оценка выживаемости без прогрессии (А) и общей выживаемости (В) на терапии энтрентинибом [22]

● **Figure 3.** Assessment of PFS (A) and OS (B) on Entrectinib therapy [22]



СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

За период с 2022 по 2024 г. в рамках научных программ по комплексному генетическому профилированию, в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №3 ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина был протестирован 1701 человек, 247 из которых с использованием панели FoundationOne®. По результатам генетического тестирования были выявлены 6 случаев обнаружения транслокации гена *NTRK*, что составляет 0,35% от всей исследованной группы. Наши данные сопоставимы с данными зарубежных коллег и подтверждают редкость данного генетического нарушения у пациентов с НМРЛ. Стоит отметить, что у 3 из 6 пациентов была диагностирована III клиническая стадия как нерезектабельного, так и резектабельного НМРЛ. Двое из них некурящие мужчины, у которых была выявлена транслокация в гене *NTRK3*, уровень экспрессии PD-L не был оценен, у одного – в гене *NTRK1*, экспрессия PD-L не обнаружена, статус курения неизвестен. В нашей статье рассматривается клинический случай пациента с IVB стадией НМРЛ, который курил в течение 2 лет, в дальнейшем от вредной привычки отказался. Обращаем внимание на тот факт, что у данного пациента экспрессия PD-L1 TPS 30%.

Учитывая высокую клиническую важность выявления данного нарушения, зарегистрированные лекарственные препараты, мы считаем необходимым представить результаты лечения пациента с поломкой гена *NTRK1*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Д. 36 лет с диагнозом «Центральный рак правого легкого T4N3M1c, IVB ст. Метастазы в лимфоузлы корня правого легкого, средостения, надключичные лимфоузлы, плевру справа, в L1 позвонок, тело грудины».

Считает себя больным с 2021 г., когда при плановой рентгенографии после перенесенной COVID-инфекции были выявлены изменения в правом легком. Дообследования не проводилось. В марте 2022 г. стали беспокоить общая слабость и сухой кашель, по поводу которого проводилась симптоматическая терапия. При рентгенографии органов грудной клетки заподозрена правосторонняя пневмония. Проводилась антибактериальная терапия без эффекта.

В июне 2022 г. по месту жительства выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, выявлено узловое образование размерами до 4,0×3,2 см в корне правого легкого с распространением на долевые и промежуточный бронх. В правой плевральной полости небольшое количество жидкости. Явления опухолевого лимфангита в прикорневых зонах нижней доли и S3 верхней доли справа. Множественные увеличенные ВГЛУ, над- и подключичные справа, одиночный подключичный слева. Костной деструкции не выявлено.

Выполнена биопсия образования по месту жительства. Гистологическое заключение – аденокарцинома (Napsin – диффузная экспрессия в клетках опухоли, CK5/6 – экспрессия в клетках опухоли не обнаружена).

В июле 2022 г. пациент обратился в ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина для дообследования и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. Гистологическое исследование от сентября 2022 г. – морфологическая картина соответствует аденокарциноме легкого.

По данным сцинтиграфии + ОФЭКТ также выявлено метастатическое поражение L1 позвонка размерами до 12×8×16 мм, нижних отделов тела грудины до 5 мм, тела левой подвздошной кости. На магнитно-резонансной томограмме головного мозга от 28.07.2022 объемных образований не выявлено.

На момент осмотра в сентябре 2022 г. материал был отправлен на молекулярно-генетическое исследование. Тактика ведения пациента обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме, рекомендовано проведение полихимиотерапии 1 линии по схеме пеметрексед 500 мг/м² + цисплатин 50 мг/м², каждые 3 нед. С 24.08.2022 по 15.09.2022 проведено 2 курса полихимиотерапии 1-й линии по вышеуказанной схеме.

13.09.2022 при проведении фибробронхоскопии выполнена повторная биопсия для проведения молекулярно-генетического исследования, поскольку предыдущий диагностический материал оказался неинформативным.

15.09.2022 материал направлен на МГИ на платформе Foundation One в рамках программы FOUND. По данным комплексного геномного секвенирования от 23.10.2022, у пациента определяется слияние гена *NTRK1* (fusion). Уровень экспрессии PD-L1 TPS 30%.

При проведении последующих курсов терапии у пациента были проявления гематологической токсичности: фебрильная нейтропения 4-й ст., стойкая анемия 3-й ст., резистентная к эритропоэтин-стимулирующим препаратам.

При обследовании после 2 курсов, по данным КТ ОГК, ОБП от 24.10.2022 – разнонаправленная динамика в виде уменьшения размеров опухоли в средних отделах правого легкого до 4,5×4,5 см, уменьшение лимфоузлов средостения, увеличение очага в L1 до 3,0×2,3 см, нарастание правостороннего плеврита.

В ноябре 2022 г. был оформлен федеральный консилиум на получение энтректиниба (компания ROCHE планировала его регистрацию в России, в связи с чем препарат стал доступен по жизненным показаниям при согласовании с МЗ РФ).

Однако в связи с задержкой выдачи препарата из-за организационных мероприятий по его ввозу в РФ и учитывая прогрессирование заболевания по данным контрольного обследования, от 09.12.2022 было принято решение о проведении монокимиотерапии 2-й линии по схеме: доцетаксел 75 мг/м² в 1-й день, каждые 3 нед.

С 26.12.2022 по 02.03.2023 суммарно проведено 4 курса 2-й линии. Лечение переносил удовлетворительно. По данным контрольного обследования от 03.02.2023 – стабилизация процесса.

С апреля 2023 г. энтректиниб доступен для приема пациенту. По месту жительства начата таргетная терапия. Лечение с клиническим эффектом.

04.09.2023 в условиях НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина онкологии выполнено контрольное обследование, где диагностирована положительная динамика:

отмечается сокращение л/у в средостении, правых надключичных л/у, отдельных забрюшинных л/у. Без динамики сохраняется метастаз с признаками лечебного патоморфоза в L1. Продолжил лечение по месту жительства.

Пациент скончался в феврале 2024 г. на фоне системного прогрессирования заболевания.

Таким образом, суммарная продолжительность приема энтректиниба оказалась на уровне 10 мес. Общая выживаемость с момента постановки диагноза в данном клиническом случае составила 19 мес. Выживаемость без прогрессирования на 1-й линии – 3,5 мес., на 2-й линии – 3 мес., на фоне 3-й линии энтректинибом – 10 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Транслокации, слияния генов *NTRK* считаются онкогенными факторами различных солидных опухолей как у взрослых, так и у детей. Распространенность нарушений в гене *NTRK* варьируется в зависимости от типа опухоли. Однако при НМРЛ такой тип генетических нарушений встречается редко.

Как показал наш опыт, частота встречаемости такого генетического нарушения среди российской популяции составляет 0,35%, что позволяет отнести *NTRK*-ассоциированный НМРЛ к орфанным заболеваниям. В связи с редкостью данного диагноза, и, соответственно, отсутствием должного представления о заболевании, опыта лечения и лекарственного обеспечения, необходимо увеличить возможности для углубленного молекулярно-генетического исследования и организовать мероприятия по доставке препаратов в РФ для лечения пациентов с подобными генетическими нарушениями.

Возвращаясь к клиническим исследованиям, стоит вспомнить, что энтректиниб продемонстрировал следующие результаты: на момент оценки данных у 29 пациентов из 54 наблюдалось прогрессирование заболевания или они умерли, а медиана выживаемости без прогрессирования

составила 11 мес. (95% ДИ 8,0–1). Частота объективного ответа по данным независимого комитета оценки составила 57,4% (95% ДИ 43–71; 54 пациента). Длительность ответа составила 6 мес. или больше для 68% пациентов и 12 мес. или больше для 45% пациентов.

В случае нашего пациента выживаемость без прогрессирования на энтректинибе составила 10 мес. Наши данные сопоставимы с зарубежными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Усовершенствование методов диагностики, расширение представлений о биологии рака легкого, соблюдение правил обращения с материалом, согласованность различных специалистов в работе позволяют правильно выстроить алгоритм ведения пациентов от первых обращений до лечения.

Однако прорыв в лечении таких пациентов не так долговечен, как можно было бы себе представить, и так или иначе резистентность к препаратам неизбежна. Преодоление механизмов резистентности поможет не только увеличить результаты общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования, но и позволит перевести некогда потенциально смертельное заболевание в хроническое с возможностью длительного контроля над заболеванием и дополнительными опциями лечения в случае прогрессирования или появления резистентности.

На данный момент 3 препарата уже находятся в зарубежных клинических рекомендациях как возможные опции лечения в случае транслокации *NTRK*, доказав свою эффективность. Однако все больше новых препаратов проходят клинические исследования, следовательно, при положительных результатах возможности врачей-клиницистов, патоморфологов значительно расширятся.



Поступила / Received 16.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.11.2024

Принята в печать / Accepted 15.11.2024

Список литературы / References

- Liu F, Wei Y, Zhang H, Jiang J, Zhang P, Chu Q. NTRK Fusion in Non-Small Cell Lung Cancer: Diagnosis, Therapy, and TRK Inhibitor Resistance. *Front Oncol*. 2022;12:864666. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.864666>.
- Weier HU, Rhein AP, Shadravan F, Collins C, Polikoff D. Rapid physical mapping of the human trk protooncogene (NTRK1) to human chromosome 1q21-q22 by P1 clone selection, fluorescence in situ hybridization (FISH), and computer-assisted microscopy. *Genomics*. 1995;26(2):390–393. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80226-c](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80226-c).
- Nakagawara A, Liu XG, Ikegaki N, White PS, Yamashiro DJ, Nycum LM et al. Cloning and chromosomal localization of the human TRK-B tyrosine kinase receptor gene (NTRK2). *Genomics*. 1995;25(2):538–546. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(95\)80055-q](https://doi.org/10.1016/0888-7543(95)80055-q).
- 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. <https://doi.org/10.1159/000484742>.
- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzuto EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 8):viii15–viii15. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz383>.
- Guiton M, Gunn-Moore FJ, Glass DJ, Geis DR, Yancopoulos GD, Tavaré JM. Naturally occurring tyrosine kinase inserts block high affinity binding of phospholipase C gamma and Shc to TrkC and neurotrophin-3 signaling. *J Biol Chem*. 1995;270(35):20384–20390. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.35.20384>.
- 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>.
- Indo Y. NTRK1 Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirza GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A (eds). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1769/>.
- Андреева ЮЮ, Савелов НА, Делекторская ВВ, Коновалов ДМ, Ефремов ГД, Тертычный АС и др. Резолюция по итогам Консультационного совета «Оптимизация алгоритма NTRK-диагностики», 30 января 2021 г., Москва. *Архив патологуу*. 2021;83(5):71–75. <https://doi.org/10.17116/patol20218305171>.
- Андреева ЮЮ, Савелов НА, Делекторская ВВ, Коновалов ДМ, Ефремов ГД, Тертычный АС et al. Resolution based on the results of the Advisory Board on Optimizing the NTRK diagnostic algorithm, Moscow, January 30, 2021. *Архив Патологии*. 2021;83(5):71–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol20218305171>.
- Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med*. 2013;19(11):1469–1472. <https://doi.org/10.1038/nm.3352>.
- Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1–12. <https://doi.org/10.1200/po.18.00037>.
- Xia H, Xue X, Ding H, Ou Q, Wu X, Nagasaka M et al. Evidence of NTRK1 Fusion as Resistance Mechanism to EGFR TKI in EGFR+ NSCLC: Results From a Large-Scale Survey of NTRK1 Fusions in Chinese Patients With Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(3):247–254. <https://doi.org/10.1016/j.clcl.2019.09.004>.
- Zhao X, Kotch C, Fox E, Surrey LF, Wertheim GB, Baloch ZW et al. NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical

