

Что такое химерные гены *ALK*, *NTRK* и *ROS1*? Разбираемся вместе

1. Слияние генов

Несмотря на множественные генетические и эпигенетические нарушения в раковых клетках, обычно можно выделить один доминирующий онкогенный драйвер, который имеет решающее значение для развития опухоли и определяет степень её злокачественности. Существует три основных типа мутаций, которые приводят к активации онкогенных факторов: активирующие точечные мутации, увеличение числа копий гена – амплификация, и слияние двух генов (1).

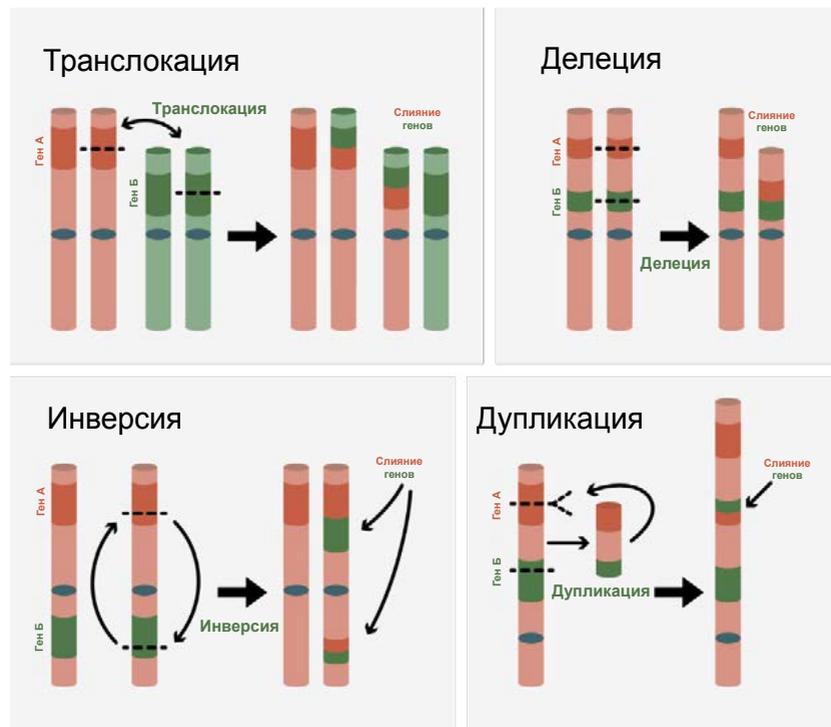
Химерный ген — это гибрид, полученный путём слияния двух отдельных генов. В солидных опухолях такие слияния образуются, например, с участием генов ALK, NTRK, RET и ROS1.

Слияние может быть результатом структурных перестроек на уровне ДНК: транслокаций, инверсий, делеций и дупликаций (см. рисунок), или на уровне РНК, например, аномалии транскрипции или сплайсинга. Общей чертой этих генетических процессов является соединение двух несмежных генетических локусов, что приводит к совмещению их регуляторных или кодирующих участков (2).

Полученный в результате слияния химерный ген экспрессирует РНК и белковые продукты с повышенной активностью или измененной структурой (химерный белок), но только при условии сохранения рамки считывания*. Это приводит к лиганд-независимой активации киназного домена протоонкогена, и обуславливает пролиферацию и выживание клеток.

* Рамка считывания: последовательность триплетов нуклеотидов, которые считываются как кодоны – трехбуквенные слова, определяющие аминокислоты. При сдвиге рамки считывания теряется смысл последовательности, как если бы фразу ЖИЛ БЫЛ КОТ ТИХ БЫЛ СЕР вы начали читать не с первой буквы, а со второй: ИЛБ ЫЛК ОТТ ИХБ ЫЛС ЕР

Слияние генов в результате структурной перестройки (на уровне ДНК)



Слияния генов являются клинически важными биомаркерами, которые применяются при диагностике, определении прогноза и выборе терапии опухолей. Однако биологические и клинические характеристики каждого химерного гена (*ALK*, *NTRK* и *ROS1*) уникальны.



Терапия, независимая от локализации опухоли «tumor agnostic»

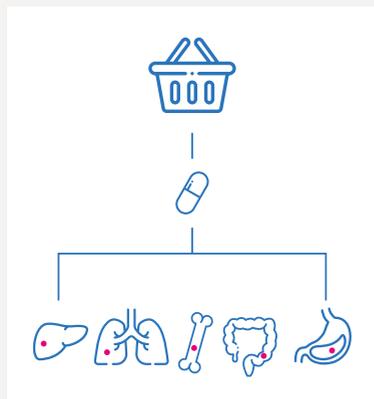
Традиционно при лечении опухолей выбор терапии зависит от локализации опухоли в организме, например, рак молочной железы или лёгкого. В некоторых случаях при наличии конкретной генетической перестройки, вызывающей опухоль, такой как химерный ген *NTRK*, может использоваться одно и то же лекарственное средство, независимо от типа опухоли или её локализации в организме. Такой подход носит название опухоленезависимой терапии или “tumor agnostic”.

В нижеприведённой таблице указаны основные различия между разработками опухоленезависимого лечения, проводимыми в рамках корзинных исследований, и традиционной противоопухолевой терапии (3–6).

	Терапия, независимая от локализации опухоли	Традиционная противоопухолевая терапия
Обоснование решения о регистрации	<ul style="list-style-type: none"> Терапия направлена на конкретную геномную аномалию, которая встречается при различных типах опухолей. Препарат демонстрирует клинически значимые и стойкие ответы при различных типах опухолей вне зависимости от их локализации. 	<ul style="list-style-type: none"> Направлена на конкретную геномную аномалию или биомаркер в конкретном типе опухоли. Терапия может вовсе не предполагать предварительной биомаркерной селекции пациентов. <p>Гетерогенность воздействий препарата на разные типы опухолей</p>
Группа пациентов	<ul style="list-style-type: none"> Небольшие группы пациентов с различными типами опухолей и одной конкретной геномной аномалией. 	<ul style="list-style-type: none"> Большие группы пациентов с опухолями одной локализации.

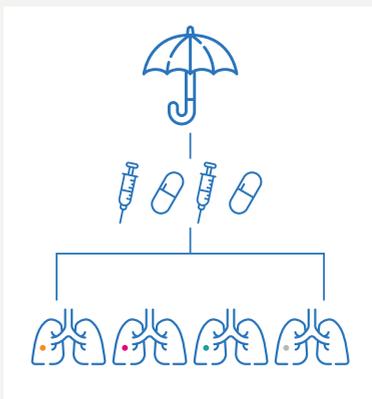
При назначении терапии на основе молекулярного профиля опухоли, а не её анатомической локализации, важную роль для принятия терапевтического решения играет молекулярно-генетическое исследование. Это также означает, что нам необходимо пересмотреть дизайн клинических исследований, особенно для чрезвычайно редких мутаций, для которых традиционные крупные рандомизированные клинические испытания невозможно провести.

Новые дизайны клинических испытаний, такие как корзинные и зонтичные исследования, создаются для изучения возможностей персонализированной терапии при различных типах опухолей. В корзинные исследования включаются пациенты с различными типами опухолей и изучается лекарство, нацеленное на одну конкретную мутацию. В зонтичных исследованиях изучают механизм воздействия нескольких потенциальных лекарств на один тип опухоли, который может иметь различные молекулярные драйверы.



«Корзинные» исследования

Набирают пациентов с одной и той же мутацией, независимо от локализации опухоли в организме; лечение проводится одним и тем же препаратом или комбинацией препаратов.



«Зонтичные» исследования

Включают несколько препаратов или комбинаций препаратов, нацеленные на различные мутации в опухолях в одной и той же системе органов.

2. Рецепторные тирозинкиназы

Все три гена *ALK*, *NTRK* и *ROS1* кодируют трансмембранные рецепторы, состоящие из внеклеточного лиганд-связывающего домена, трансмембранного домена и внутриклеточного тирозинкиназного домена. После связывания лиганда рецептор активируется и запускает нисходящие пути внутриклеточной передачи сигнала, влияющие на пролиферацию, дифференцировку и продолжительность жизни клеток.

- **Рецепторная тирозинкиназа анапластической лимфомы (ALK)** играет роль в развитии и функционировании нервной системы. Кроме того, ALK также может экспрессироваться в тонком кишечнике, яичках, простате и толстой кишке, тогда как в лимфоидных тканях и клетках человека, лёгких и других органах ALK не обнаруживается (7). Недавно были идентифицированы первые лиганды для ALK — FAM150A и FAM150B, однако для уточнения информации о других лигандах ALK у человека необходимы дополнительные исследования (8).
- Семейство **генов нейротрофной тирозинрецепторной киназы (NTRK)** состоит из трёх генов: *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*. Белки, которые кодируются генами *NTRK*, также называют «тропомиозинрецепторные киназы» (TRKA, TRKB и TRKC), поскольку их впервые выделили как химерный ген, полученный в результате слияния гена тропомиозина *TMP3* и *NTRK1*. К нейротрофическим факторам, которые активируют рецепторы TRKA, TRKB и TRKC, относятся: фактор роста нервов, мозговой фактор роста и нейротрофины 3/4 соответственно. Гены *NTRK* играют ключевую роль в физиологии, развитии и функционировании периферической и центральной нервной системы (9).
- На сегодняшний день ещё не определены лиганды **рецепторной тирозинкиназы прото-онкогена 1 (ROS1)**, и наше понимание функции нативной ROS1 у людей ограничено. Однако домены тирозинкиназы ROS1 и ALK обладают значительным сходством (10). В норме в ткани лёгкого человека ROS1 не экспрессируется, зато обнаруживается в наибольших концентрациях в почках и в меньших концентрациях может определяться в мозжечке, тканях периферической нервной системы, желудке, тонкой кишке и толстой кишке.

3. Слияния генов *ALK*, *NTRK* и *ROS1* и их частота

Слияние генов представляет собой особый тип хромосомных перестроек, при котором происходит соединение 3'-участка гена, включающего домен тирозинкиназы, с 5'-участком другого гена (гена-партнера), при этом рамка считывания сохраняется. Химерный белок имеет способность активироваться без лигандов и постоянно поддерживает внутриклеточные биологические пути и каскады передачи сигналов, которые контролируют клеточный цикл, пролиферацию, апоптоз и/или продолжительность жизни клетки (11–13).

- При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) химерный ген *ALK* чаще встречается у более молодых пациентов, а также у людей, мало курящих или никогда не куривших, чаще при аденокарциноме легкого. Частота составляет примерно в 5% случаев НМРЛ. Чаще всего партнёром слияния для *ALK* при НМРЛ является ген *EML4* при (около 95%), однако уже описаны 19 различных генов-партнёров, таких как *KIF5B*, *KLC1* и *TPR*.
- Расчётная частота слияния генов *NTRK* варьируется в зависимости от типа опухоли и может колебаться от > 90 % при некоторых редких формах рака (секреторная карцинома молочной железы и инфантильная фибросаркома) до < 5 % — при более распространённых типах рака (11, 12, 14).
- Встречаемость химерного гена *ROS1* при НМРЛ составляет 1–2 %, в основном при аденокарциноме легкого, чаще у пациентов более молодого возраста, некурящих или никогда не куривших. Несмотря на разнообразие генов-партнёров (например, *CD74*, *SDC4*, *EZR*, *KDEL2*, *CCDC6*, *TPM3*, *LRIG3*, *FIG...*), химерный ген *ROS1* имеет консервативные точки разрыва, которые сохраняют интактным тирозинкиназный домен. Наиболее частым партнёром слияния при НМРЛ выступает *CD74* (40–45 %) (15–17).

Помимо слияний генов, также могут иметь место мутации, амплификации и потеря гена. Определённые мутации являются важными биомаркерами резистентности к таргетной терапии и будут применяться для идентификации пациентов для таргетной терапии второго поколения.



4. Выявление химерных генов

Слияние генов может быть обнаружено на разных уровнях (белок — РНК — ДНК) с использованием различных методов (иммуногистохимического исследования, метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), ПЦР с обратной транскрипцией и секвенирования нового поколения). Преимущества и недостатки, связанные с этими методами, приведены в следующей таблице. Выявление химерных генов *NTRK*, вероятно, является наиболее сложным, поскольку они имеют большой размер интронов и разные варианты сплайсинга для трёх генов *NTRK* (12, 18).

Целевой объект	Клетка	Хромосома
		
Методы исследования	Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)	Метод флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i> (FISH)
Способность обнаружения	Экспрессия белков	Амплификации, делеции, слияния
Общие характеристики		
Преимущества	Обнаружение белка (белков). Сравнительно недорогой метод. Доступен для использования. Метод не требует больших затрат времени и биоматериала. Видна локализация экспрессии белка в клетке.	Можно выявить слияния с новыми генами-партнерами, но нельзя определить сам ген-партнёр
Недостатки	Нельзя определить ген-партнер. Часто требуется подтверждение результатов с помощью секвенирования нового поколения или FISH/ПЦР.	Времязатратный метод. Требуется специально обученный персонал. Высокий показатель ошибок. Транслокации со сдвигом рамки считывания не являются показанием для терапии и могут служить потенциальным источником ошибок.
ALK		
Преимущества	Сопроводительная диагностика.	Сопроводительная диагностика.
NTRK		
Преимущества	Определяет белки TRKA, TRKB и TRKC.	Амплификации, делеции, слияния
Недостатки	Недостаточная специфичность, поскольку ИГХ обнаруживает белки как дикого типа, так и химерные; требуется подтверждение результатов с помощью секвенирования нового поколения или FISH/ПЦР	Требуется проведение трёх отдельных тестов для NTRK1, NTRK2 и NTRK3.

ROS1		
Преимущества	Отсутствие экспрессии белка ROS1 дикого типа в ткани легкого, поэтому определение экспрессии ROS1 всегда связано с наличием онкогенной перестройки гена.	
Целевой объект	РНК 	ДНК РНК 
Методы исследования	Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР)	Секвенирование нового поколения
Способность обнаружения	Геномные альтерации	Геномные альтерации
Общие характеристики		
Преимущества	Высокая чувствительность и специфичность.	Может обнаруживать ранее известные партнёры слияния (в зависимости от метода подготовки библиотеки). Допускает мультиплексирование – одновременное исследование мутаций в различных генах.
Недостатки	Можно определить перестройки только с известными генами-партнерами и точками разрыва. Проводится на основе РНК – есть ограничения по количеству и качеству РНК.	Для РНК-секвенирования нового поколения есть ограничения по количеству и качеству РНК. Для ДНК-секвенирования нового поколения есть ограничения по длине интронов. Высокая стоимость, длительное время выполнения теста, требуется высокая квалификация.
ALK		
Преимущества	Одновременно могут быть обнаружены другие мутации, слияния и амплификации генов, связанные с раком лёгкого.	
NTRK		
Преимущества	Может обнаруживать слияния с ранее неизвестными генами-партнёрами	
Недостатки	Обнаруживает только известные слияния генов – ранее неизвестные слияния не идентифицируются.	Для ДНК-секвенирования нового поколения очень существенные ограничения по длине интронов.
ROS1		
Преимущества	Высокая чувствительность и специфичность.	Может обнаруживать слияния с ранее неизвестными генами-партнёрами. Может выявлять также активирующие мутации и перестройки.

Характеристика солидных опухолей с перестройками NTRK, определёнными с помощью секвенирование нового поколения MSK-IMPACT: результаты РНК-секвенирования Archer и пан-ТРК ИГХ (19)

Тип опухоли	Ген NTRK	Ген-партнер	Ранее неизвестный	Метод Archer	Характер окрашивания (или реакции) на пан-ТРК			
					Цитоплазматическая	Перинуклеарная	Мембранная	Нуклеарная
Аденокарцинома аппендикса	NTRK1 12 экзон	LMNA 4 экзон	Нет	Положительная	X	X	-	-
Колоректальный рак	NTRK3 15 экзон	ETV6 6 экзон	Нет	Положительная	-	-	-	-
Колоректальный рак	NTRK1 12 экзон	LMNA 12 экзон	Нет	Положительная	X	X	-	-
Колоректальный рак	NTRK1 12 экзон	LMNA 8 экзон	Нет	Н/о	X	X	-	-
Колоректальный рак	NTRK1 9 экзон	TPM3 10 экзон	Нет	Н/о	X	-	X	-
Колоректальный рак	NTRK1 10 экзон	TPM3 8 экзон	Нет	Положительная	X	-	X	-
Аденокарцинома желчного пузыря	NTRK1 12 экзон	LMNA 2 экзон	Нет	Н/о	X	X	-	-
Глиобластома	NTRK1 9 экзон	AFAP1 4 экзон	Да	Положительная	X	-	-	-
Глиобластома	NTRK1 17 экзон	BCR 1 экзон	Да	Положительная	X	-	-	-
Глиобластома	NTRK3 14 экзон	EML4 2 экзон	Да	Положительная	X	-	-	X
Глиобластома	NTRK3 14 экзон	ZNF710 1 экзон	Да	Отрицательная	-	-	-	-
Аденокарцинома легкого	NTRK1 10 экзон	IRF2BP2 1 экзон	Нет	Положительная	X	-	-	-

Н/о — не определялось.

Тип опухоли	Ген NTRK	Партнер слияния	Ранее неизвестный	Метод Archer	Характер окрашивания (или реакции) на пан-ТРК			
					Цитоплазматический	Перинуклеарный	Мембранный	Нуклеарный
Аденокарцинома лёгкого	NTRK1 5 экзон	P2RY8 2 экзон	Да	Отрицательная	-	-	-	-
Аденокарцинома лёгкого	NTRK1 12 экзон	TPM3 8 экзон	Нет	Положительная	X	-	X	-
Секреторная карцинома слюнной железы	NTRK3 15 экзон	ETV6 5 экзон	Нет	Положительная	X	-	-	X
Секреторная карцинома слюнной железы	NTRK3	ETV6	Нет	Н/о	X	-	-	-
Секреторная карцинома слюнной железы	NTRK3	ETV6	Нет	Н/о	X	-	-	-
Секреторная карцинома слюнной железы	NTRK3 15 экзон	ETV6 5 экзон	Нет	Положительная	X	-	-	X
Секреторная карцинома слюнной железы	NTRK3 15 экзон	ETV6 5 экзон	Нет	Положительная	X	-	-	X
Меланома	NTRK1 10 экзон	TRIM63 8 экзон	Да	Положительная	X	-	-	-
Меланома	NTRK2 15 экзон	TRAF2 9 экзон	Да	Положительная	X	-	X	-
Саркома	NTRK1 11 экзон	LMNA 2 экзон	Нет	Положительная	X	X	-	-
Саркома	NTRK3 11 экзон	TPM4 6 экзон	Да	Положительная	X	-	X	-



Методы секвенирования нового поколения для определения химерных генов

Секвенирование нового поколения является предпочтительным методом обнаружения химерных генов, при этом существует несколько способов подготовки библиотек, которые влияют на обнаружение слияния генов.

	На основе ампликона	На основе гибридизации	Мультиплексный «заякоренный» ПЦР-анализ на основе РНК
Определяемые варианты	Только известные варианты слияния генов.	Широкий диапазон обнаружения всех типов значимых мутаций, включая слияния с ранее неизвестными генами-партнёрами.	Широкий диапазон обнаружения всех типов значимых мутаций, включая слияния с ранее неизвестными генами-партнёрами.
Преимущества	Требуется небольшое количество нуклеиновой кислоты.	Чувствительный по отношению к ранее неизвестным партнёрам слияния.	Чувствительный по отношению к ранее неизвестным партнёрам слияния.
Недостатки	Не определяет перестройки с участием генов-партнёров, не включённых в панель.	Требуется большее количество нуклеиновой кислоты, чем метод на основе ампликона.	Использует РНК, которой может быть недостаточно по количеству и качеству.

5. Мутации резистентности и жидкостная биопсия

При таргетной терапии опухолевые клетки могут в конечном итоге развивать вторичную или приобретённую резистентность к терапии. Часто это точечная мутация, приводящая к изменению формы участка белка, при которой лекарство не может с ним больше взаимодействовать, или амплификации гена. Вторым путём развития резистентности – активация сигнальных путей по обходному пути, что ведёт к прогрессированию заболевания (20–23). Поскольку гены *ALK*, *NTRK* и *ROS1* сходны между собой, то не исключена вероятность появления похожих мутаций, обуславливающих приобретённую резистентность. Например, мутация G1202R в гене *ALK* аналогична мутации G2032R в *ROS1* и мутации G595R в *NTRK1*, которые вызывают резистентность путём стерического влияния на связывание лекарственного средства (24, 25, 26).

В ближайшие годы науке станет известно больше о мутациях резистентности, поскольку таргетная терапия будет все чаще применяться в повседневной практике, и пациентам будут выполняться молекулярно-генетические исследования. На данный момент наиболее известны мутации резистентности в гене *ALK*, приведённые далее (1, 26).

Мутация в АТФ-связывающем кармане тирозинкиназы (так называемый gate-кеерер) L1196M сходна с мутацией T790M в гене <i>EGFR</i>
Мутаций L1196M и G1269A приводят к резистентности к ингибиторам первого поколения, которую можно преодолеть с помощью ингибиторов <i>ALK</i> второго поколения (27, 28).
Мутация L1198F , вероятно, парадоксальным образом усиливает связывание с кризотинибом.
20% клинических образцов, демонстрирующих резистентность к кризотинибу, имеют приобретённую мутацию в тирозинкиназном домене гена <i>ALK</i> , а 8% — имеют амплификацию <i>ALK</i> (29).
Мутация G1202R обуславливает резистентность к нескольким ингибиторам <i>ALK</i> второго поколения. 29% образцов, демонстрирующих резистентность как к алектинибу, так и к кризотинибу, содержали мутацию G1202R , которую можно преодолеть с помощью лорлатиниба (29, 30).
Отличающиеся профили резистентности таргетных препаратов наблюдаются из-за структурных различий ингибиторов <i>ALK</i> (29).
Церитиниб, бригафиниб или лорлатиниб активны при мутации I1171T/N/S , которая может быть обнаружена в <12% образцов, резистентных как к алектинибу, так и к кризотинибу (29, 31).

Исследование внеклеточной ДНК в крови пациента является перспективным и неинвазивным дополнительным методом для понимания геномного профиля опухоли, поскольку:

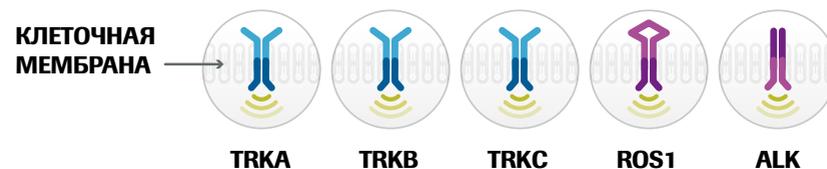
1. позволяет контролировать ответ на терапию и минимальную остаточную болезнь при солидных опухолях
2. позволяет контролировать клональную эволюцию опухоли и выявлять новые мутации, связанные с терапией, которые возникают во время лечения.

Тем не менее, возникает потребность в более чувствительных методах, и повышение доступности данных методов для пациентов (32).

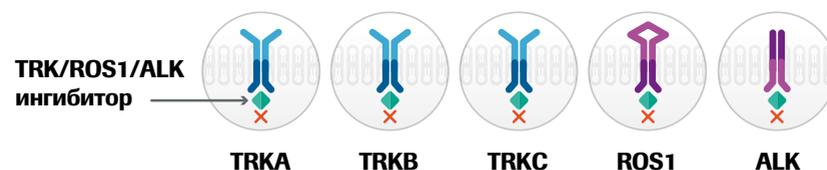
Механизм действия ингибиторов тирозинкиназ

Селективные ингибиторы тирозинкиназ предназначены для блокирования киназной активности химерных белков в одной или нескольких типах опухолей, и могут приводить к гибели раковых клеток с химерными генами *ALK*, *NTRK* или *ROS1*.

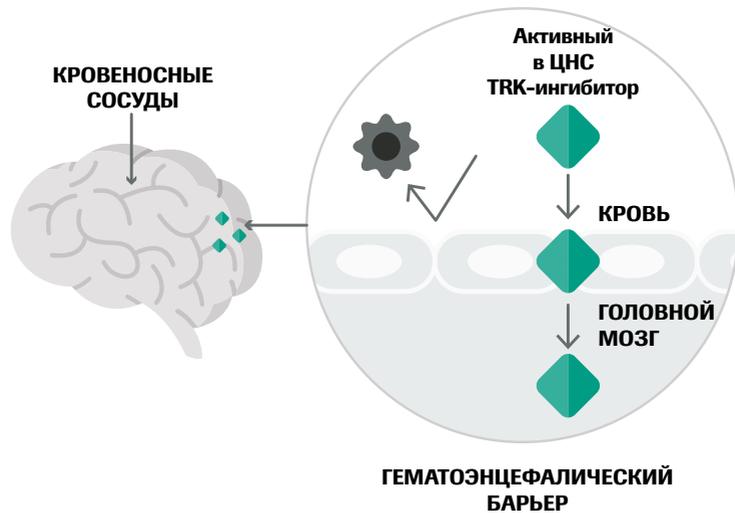
Слияния генов *NTRK*, *ROS1* и *ALK* приводят к изменению белков *TRK*, *ROS1* и *ALK* соответственно во множестве типов опухолей. Это приводит к гиперактивной передаче сигналов и неконтролируемому делению клеток, что является признаком рака.



Действие селективных ингибиторов тирозинкиназ направлено на изменённые белки *TRK*, *ROS1* и *ALK*, что помогает остановить гиперактивированную передачу сигналов и может вызвать гибель раковых клеток.



Ингибиторы тирозинкиназ различаются по способности преодолевать гематоэнцефалический барьер — полупроницаемую мембрану, которая контролирует проникновение клеток и лекарств в головной мозг и центральную нервную систему (ЦНС). Активные в ЦНС ингибиторы тирозинкиназ могут воздействовать на опухоли, которые локализируются в ЦНС или метастазировали в головной мозг.



Список литературы

1. Yoda S, Dagogo-Jack I, Hata AN. Targeting oncogenic drivers in lung cancer: Recent progress, current challenges and future opportunities. *Pharmacol Ther.* 2019;193:20-30.
2. Barr FG. Fusion genes in solid tumors: the possibilities and the pitfalls. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(9):921-3.
3. Offin M, Liu D, Drilon A. Tumor-Agnostic Drug Development. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:184-7.
4. Flaherty KT, Le DT, Lemery S. Tissue-Agnostic Drug Development. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:222-30.
5. Remon J, Dienstmann R. Precision oncology: separating the wheat from the chaff. *ESMO Open.* 2018;3(6):e000446.
6. ESMO. <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/anti-cancer-agents-and-biological-therapy/targeting-ntrk-gene-fusions/overview-of-cancers-with-ntrk-gene-fusion/precision-medicine/tumour-agnostic-treatment>. June 2020.
7. Della Corte CM, Viscardi G, Di Liello R, Fasano M, Martinelli E, Troiani T, et al. Role and targeting of anaplastic lymphoma kinase in cancer. *Mol Cancer.* 2018;17(1):30.
8. Huang H. Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Receptor Tyrosine Kinase: A Catalytic Receptor with Many Faces. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
9. Kheder ES, Hong DS. Emerging Targeted Therapy for Tumors with NTRK Fusion Proteins. *Clin Cancer Res.* 2018;24(23):5807-14.
10. Sehgal K, Patell R, Rangachari D, Costa DB. Targeting ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer with crizotinib and other kinase inhibitors. *Transl Cancer Res.* 2018;7(Suppl 7):S779-S86.
11. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731-47.
12. 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.
13. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKing down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25-34.
14. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014;5:4846.
15. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist.* 2013;18(7):865-75.
16. Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4040-5.
17. Park S, Ahn BC, Lim SW, Sun JM, Kim HR, Hong MH, et al. Characteristics and Outcome of ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer Patients in Routine Clinical Practice. *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):1373-82.
18. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn.* 2019;21(4):553-71.
19. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(11):1547-51.
20. Facchinetti F, Lorient Y, Kuo MS, Mahjoubi L, Lacroix L, Planchard D, et al. Crizotinib-Resistant ROS1 Mutations Reveal a Predictive Kinase Inhibitor Sensitivity Model for ROS1- and ALK-Rearranged Lung Cancers. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):5983-91.
21. Davies KD, Mahale S, Astling DP, Aisner DL, Le AT, Hinz TK, et al. Resistance to ROS1 inhibition mediated by EGFR pathway activation in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2013;8(12):e82236.
22. Dziadziuszko R, Le AT, Wrona A, Jassem J, Camidge DR, Varella-Garcia M, et al. An Activating KIT Mutation Induces Crizotinib Resistance in ROS1-Positive Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(8):1273-81.
23. Toyokawa G, Seto T. Updated Evidence on the Mechanisms of Resistance to ALK Inhibitors and Strategies to Overcome Such Resistance: Clinical and Preclinical Data. *Oncol Res Treat.* 2015;38(6):291-8.
24. Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nat Commun.* 2019;10(1):3604.
25. Roys A, Chang X, Liu Y, Xu X, Wu Y, Zuo D. Resistance mechanisms and potent-targeted therapies of ROS1-positive lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(4):679-88.
26. Asao T, Takahashi F, Takahashi K. Resistance to molecularly targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Respir Investig.* 2019;57(1):20-6.
27. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4(6):662-73.
28. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell.* 2011;19(5):679-90.
29. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33.
30. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1590-9.
31. Ou SH, Greenbowe J, Khan ZU, Azada MC, Ross JS, Stevens PJ, et al. L1171 missense mutation (particularly L1171N) is a common resistance mutation in ALK-positive NSCLC patients who have progressive disease while on alectinib and is sensitive to ceritinib. *Lung Cancer.* 2015;88(2):231-4.
32. Van Paemel R, Vlug R, De Preter K, Van Roy N, Speleman F, Willems L, et al. The pitfalls and promise of liquid biopsies for diagnosing and treating solid tumors in children: a review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(2):191-202.

A night sky filled with stars of varying brightness. In the lower half of the image, a dark, silhouetted landscape is visible. Overlaid on this landscape are several glowing, thin white lines that form a series of concentric, overlapping loops or orbits, suggesting a celestial or scientific theme.

Информация предназначена для медицинских работников

АО «Рош-Москва», 107045, г. Москва, Трубная площадь,

дом 2 эт/пом/ком 1, I, 42.

Тел.: +7 (495) 229-29-99

www.roche.ru

M-RU-00001298