

# ROS1 teigiamo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo entrektinibu veiksmingumas ir saugumas

EFFICACY AND SAFETY OF TREATMENT WITH ENTRECTINIB IN ROS1-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

SKAIDRIUS MILIAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Genų pertvarkymai, paveikiantys ROS1 receptoriaus tirozino kinazę, gali sąlygoti nuolat aktyvių sulietų onkoproteinų atsiradimą. ROS1 suliejimai (angl. *fusions*) randami esant įvairiems navikams ir būna 1–2 proc. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) atvejų. Nustačius ROS1 teigiamą NSLPV, iki 40 proc. pažengusios ligos atvejų aptinkamos centrinės nervų sistemos (CNS) metastazės. Entrektinibas yra patvirtintas tirozino kinazės inhibitorius ROS1 teigiamam NSLPV gydyti. Straipsnyje pateikiami atnaujinti integruoti klinikinių tyrimų ALKA-372-001, STARTRK-1 ir STARTRK-2 duomenys, į kuriuos įtraukti 168 sergantieji ROS1 teigiamu NSLPV ir dar negydyti pacientai. Vidutinis išgyvenamumo stebėsenos laikotarpis buvo 29,1 mėn. (interkvartilinis intervalas 21,8–35,9). Objektivaus atsako dažnis buvo 68 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 60,2–74,8); vidutinė atsako trukmė – 20,5 mėn. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 15,7 mėn., o vidutinis bendrasis išgyvenamumas – 47,8 mėn. 25 pacientams su išmatuojamomis CNS metastazėmis objektyvus intrakranijinio atsako dažnis buvo 80 proc. (95 proc PI: 59,3–93,2), vidutinė intrakranijinio atsako trukmė buvo 12,9 mėn., vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo – 8,8 mėn. Tarp 18 pacientų, kuriems, gydant krizotinibu, liga progresavo tik CNS, toliau gydant entrektinibu, dviem atvejais pasiektas dalinis atsakas (11 proc.), o keturiais – stabili liga (22 proc.). Šios kohortos septynių pacientų subgrupėje vienam pacientui (14 proc.) buvo fiksuotas dalinis objektyvus intrakranijinis atsakas. Entrektinibas yra veiksmingas vaistas, leidžiantis prailginti išgyvenamumą, esant ROS1 teigiamam NSLPV. Pacientams, kuriems, gydant krizotinibu, liga progresavo tik CNS, vaisto veikimas buvo nepakankamai veiksmingas.

**Reikšminiai žodžiai:** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, ROS1, taikinių terapija.

**Summary.** Recurrent gene fusions are oncogenic drivers of various cancers. ROS1 fusions are enriched in non-small cell lung cancers (NSCLCs) and are present in 1–2 % of cases. Entrectinib is an approved tyrosine kinase inhibitor for ROS1 fusion-positive NSCLC. An updated and integrated analysis of entrectinib from the ALKA-372-001, STARTRK-1 and STARTRK-2 trials is presented in this article. The median survival follow-up was 29.1 months (interquartile range, 21.8–35.9). The objective response rate was 68 % (95 % confidence interval: 60.2–74.8); the median duration of response was 20.5 months. The median progression-free survival was 15.7 months and the median overall survival was 47.8 months. In 25 patients with measurable CNS metastases, the objective intracranial response rate was 80 %. (95 % CI: 59.3–93.2), median duration of intracranial response was 12.9 months, and median progression-free survival was 8.8 months. Among 18 patients with only CNS progression, crizotinib resulted in two partial responses (11 %) and four with stable disease (22 %). Seven cases from this cohort had an overall intracranial response rate of 14 % (one partial response). Entrectinib is an effective drug to prolong survival in ROS1-positive NSCLC. Modest activity is seen in patients with CNS-only progression post-crizotinib.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, ROS1, targeted therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1022>

### IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių pasaulyje onkologinių ligų, lemianti didelį mirtingumą. Diagnozuojant plaučių vėžį, diagnozę būtina patvirtinti morfologiškai (nustatyti tikslų histologinį tipą), įvertinti ligos išplitimą (nustatyti TNM stadiją) [1]. Taip pat reikia įvertinti paciento funkcinę ir vidaus organų būklę, esamas gretutines ligas. Plaučių vėžio morfologinė diagnostika grindžiama 2021 m. Pasaulio sveikatos

organizacijos patvirtinta plaučių navikų klasifikacija [2]. Klinikinėje praktikoje, atsižvelgiant į plaučių vėžio biologiją, prognozę ir gydymo taktiką, plaučių piktybiniai navikai klasifikuojami į nesmulkiųjų ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį. Morfologiškai plaučių vėžys skiriamas į keturis pagrindinius histologinius tipus (plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, smulkiųjų ląstelių karcinoma) ir kitus retus vėžio tipus. Mažiausiai 80 proc.

atvejų nustatomas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV).

Molekulinių pažaidų nustatymas vis plačiau taikomas molekulinėi plaučių vėžio diagnostikai. Nustatyta, kad molekulinės pažaidos yra tiesiogiai susijusios su plaučių kancerogeneze, daro įtaką klinikinei ligos eigai, sąlygoja gydymo veiksmingumą. Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno aktyvinamosios mutacijos (tarp baltosios rasės žmonių šių mutacijų pasireiškimo dažnis siekia 10 proc.) susijusios su klinikiniu EGFR tirozino kinazės inhibitorių (TKI) (gefitinibas, erlotinibas, afatinibas, osimertinibas) veiksmingumu, o anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*, ALK) geno translokacija (pažaidos dažnis 5 proc.) susijusi su klinikiniu ALK inhibitorių (alektinibas) veiksmingumu. Atnaujintose plaučių vėžio molekulinio genetinio tyrimo gairėse visiems pacientams rekomenduojama ištirti EGFR geno mutacijas, ALK ir ROS1 genų translokacijas. Kiti tyrimai – BRAF, MET, RET, ERBB2 (HER2), KRAS – įvardijami kaip galimi išplėstiniai tyrimai [1]. Remiantis Europos onkologų chemoterapeutų draugijos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) gairėmis, visais atvejais, kai nustatyta plaučių adenocarcinoma, prieš skiriant sisteminį gydymą, atliekant naujos kartos sekoskaitos tyrimą, būtina ištirti dėl EGFR, ALK, MET, RET, ROS1, NTRK mutacijų, kurios priklauso ESCAT (angl. *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) pirmajai kategorijai. Šiai kategorijai priskiriamos mutacijos, kuomet klinikiniais tyrimais yra patvirtintas veiksmingas medikamentinis gydymas [3].

Pirmą kartą 1761 m. aprašyta, kad viena liga, plaučių vėžys, kaip žinoma šiandien, vertinant molekulinį pobūdį, yra heterogeniškai kita liga [4]. Ieškant veiksmingo šios ligos gydymo, 2021 m. buvo ištirti 707 potencialūs vaistai, 590 skirti NSLPV ir 117 smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (SLPV) gydyti. NSLPV srityje buvo 214 imunoonkologinių vaistų (57 proc. tirti antrosios arba trečiosios fazės klinikiniuose tyrimuose), 376 ne imunoonkologiniai (55 proc. tirti antrosios arba trečiosios fazės klinikiniuose tyrimuose). SLPV srityje tirti 36 imunoonkologiniai ir 81 ne imunoonkologiniai vaistai. Didžiausia NSLPV dalis yra ne imunoonkologinė – 309 taikinių terapijos vaistai (183, iš jų 59 proc. tirti antrosios arba trečiosios fazės klinikiniuose tyrimuose). Iš 309 tirtų taikinių terapijos vaistų, proliferacinių signalų inhibitoriai sudaro didžiausią dalį – 166 junginiai, iš kurių 87 (52 proc.) tirti antrosios arba trečiosios fazės klinikiniuose tyrimuose [5]. Ne imunoonkologiniai vaistai – ne vien TKI. Žinant plaučių vėžio molekulinę įvairovę ir platų vystomą potencialių gydymo taikinių spektrą, prognozuojama, kad vis daugiau plaučių vėžio atvejų bus gydoma remiantis biožymenimis (tiek atren-

kant pacientus gydymui, tiek tiriant gydymo veiksmingumą, tiek stebint dėl atkryčio arba ligos progresavimo).

## ROS1 GENO REIKŠMĖ SERGANT PLAUČIŲ VĖŽIU

ROS1 genas (angl. *c-ros oncogene 1*) – tai genas, susijęs su sergančiųjų plaučių vėžiu chromosomų translokacijomis [3, 4]. Su ROS1 pertvarkymu siejama unikali plaučių vėžio kategorija. ROS1 – tai *c-ros* onkogeno 1 receptoriaus (iš insulino receptorių šeimos) tirozino kinazė. Pasikartojantys genų suliejimai (angl. *fusions*) yra įvairių vėžio formų onkogeniniai sukėlėjai (angl. *drivers*) [6]. ROS1 pertvarkymai / translokacijos sąlygoja nepakitusio ROS1 tirozino kinazės domeno suliejimus su genais-partneriais, kurie įprastai yra kitoje chromosomoje. Tokiu būdu susidaro onkoproteinas, atsakingas už nuolatinę kinazės aktyvaciją, tolesnį signalo perdavimą ir tumoro augimą [7]. Chromosomų pertvarkymai, kai paveikiamas ROS1 genas, pirmą kartą aprašyti esant glioblastomoms, kai ROS1 (chromosoma 6q22) susiliejo su FIG genu (chromosoma 6q22 yra greta ROS1) [8–10]. ROS1 pertvarkymai plaučių vėžio ląstelėse pirmą kartą nustatyti HCC78 ląstelių linijoje 2007 m. [11]. Nuo pat pradžių ROS1 pertvarkymai buvo aprašyti sergantiesiems išplitusia plaučių adenokarcinoma ir nerūkantiems jaunesniems pacientams, dažniau azijiečiams [12]. Netikėtai buvo nustatyta, kad HCC78 linijos ląstelės buvo jautrios TKI krizotinibui dėl tirozino kinazių ALK ir ROS1 domenų homologijos [13, 14]. ROS1 suliejimai sergant NSLPV nustatomi 1–2 proc. atvejų [15]. Taigi, kai suliejamas ROS1 genas, vėžio ląstelės pradeda nekontroliuojamai daugintis ir plisti. Įprastai, sergant NSLPV, ROS1 suliejimai nevyksta kartu su kitomis kanoninėmis pažaidomis, įskaitant NTRK suliejimus [16]. Skiriant taikinių terapiją sergantiesiems ROS1 teigiamu (esant ROS1 suliejimui) NSLPV būtina, kad vaistas patektų ir veiktų centrinėje nervų sistemoje (CNS), nes tai yra būdinga metastazių vieta. Iki 36 proc. ROS1 teigiamo NSLPV CNS metastazės nustatomos jau diagnozavus išplitusį NSLPV, o daugumoje kitų atvejų CNS metastazės atsiranda vėliau [17]. Nors krizotinibas yra kelių vaistų agentūrų patvirtintas išplitusiam ROS1 teigiamam NSLPV gydyti, jo prasiskverbimas į CNS yra nepakankamas [18, 19]. CNS yra pirmoji ir vienintelė beveik pusės sergančiųjų metastazių vieta, esant ROS1 suliejimo sąlygotam NSLPV, kuris buvo gydomas krizotinibu [20]. Krizotinibą iš CNS aktyviai šalina P-glikoproteinas [21]. Todėl šiam vėžiui gydyti reikalingi ROS1 inhibitoriai su potencialiu intrakranijiniu aktyvumu.

Apibendrinant, ROS1 translokacijos apibrėžia atskirą molekulinį NSLPV pogrupį, kuriam būdingos išskirtinės klinikinės charakteristikos, panašios į ALK pertvarkymų sukeltą NSLPV, kuris turi būti gydomas TKI, turinčiais gerą prasiskverbimą į CNS.

## ROS1 TEIGIAMO NSLPV GYDYMAS ENTREKTINIBU

Entrektinibas – tai maža TKI molekulė, galingas ROS1 inhibitorius, specialiai sukurtas, kad galėtų pereiti hematoencefalinį barjerą ir išliktų aktyvus CNS [22]. Iki klinikiniais modeliais patvirtinta, kad entrektinibas yra silpnas P-glikoproteino substratas, todėl CNS susidaro didelės šio vaisto koncentracijos [18]. Entrektinibas yra multikinazių inhibitorius, aktyvus prieš ROS1 (taip pat ir prieš tropomiozino receptoriaus kinazę (TRK) A, B, C ir ALK) [23–25]. Gydomo entrektinibu, sergant negydytu ROS1 teigiamu NSLPV, veiksmingumas buvo tirtas trijuose perspektyviuosiuose pirmosios arba antrosios fazės klinikiniuose tyrimuose. Į šiuos tyrimus įtraukti 18 metų ir vyresni sergantieji lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu tyrimo pradžioje išmatuojamu (vertinamu pagal RECIST, angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, 1.118 versiją) ROS1 teigiamu NSLPV, esant funkcinėi būklei 0–2, remiantis ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*). Tiriamieji buvo įtraukti į vieną iš dviejų pirmosios fazės tyrimų ALKA-372-001 arba STARTRK-1 ir antrosios fazės STARTRK-2 tyrimą. ALKA-372-001 buvo atliekamas dviejuose vėžio gydymo centruose Italijoje. STARTRK-1 vyko dešimtyje vietų: vienoje ligoninėje ir septyniuose vėžio centruose Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV), vienoje ligoninėje Ispanijoje, viename centre Pietų Korėjoje. STARTRK-2 vykdytas daugiau kaip 150 vietų 15 šalių [22, 26]. Į tyrimus buvo įtraukti ir pacientai su besimptomėmis arba gydytomis ir kontroliuojamomis CNS metastazėmis. Naujausi entrektinibo ilgalaikio gydymo veiksmingumo ir saugumo duomenys paskelbti šių metų balandžio 29 d. [27]. Į saugumo analizę įtraukti 134 sergantieji NSLPV, dalis kurių jau buvo gydyti TKI. Saugumo analizės grupė buvo didesnė, nes į ją papildomai įtraukti dar 47 tiriamieji, kurie stebėti < 12 mėn., 27 tiriamieji jau buvo gydyti ROS1 inhibitoriumi (jų duomenys nebuvo įtraukti į tiriamojo vaisto veiksmingumo vertinimą), trys tiriamieji, kurių funkcinė būklė pagal ECOG buvo ≥ 2, ir vienas pacientas, kurio ROS1 biožymens tyrimo rezultatas neaiškus. Taigi, visų šių papildomų pacientų duomenys buvo analizuoti vertinant entrektinibo saugumą (jie gydymui gavo bent vieną dozę entrektinibo), bet nebuvo įtraukti į vaisto veiksmingumo analizę. Įtraukiamų į tyrimą pacientų duomenų gavimo data (angl. *cut-off date*) buvo 2019 m. liepos 31 d., klinikinių duomenų gavimo diena – 2020 m. rugpjūčio 31 d. Veiksmingumo analizei pacientai turėjo būti stebimi bent 12 mėn., praėjus 13 mėn. nuo įtraukimo į tyrimą. Į analizę įtraukti ir pacientai, kurie pasitraukė iš tyrimo anksčiau arba mirė nepraėjus 12 stebėsenos laikotarpio mėnesių [27].

Visų trijų klinikinių tyrimų laikotarpiu pacientai

buvo gydomi kapsuline entrektinibo forma (ALKA-372-001 nevalgus, STARTRK-1 ir STARTRK-2 tyrimuose pavalgus) kartą per dieną. ALKA-372-001 (dozės didinimo tyrimo) pacientai gavo 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1 200 mg arba 1 600 mg; STARTRK-1 tyrimo – 100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg arba 800 mg; ir STARTRK-2 tyrimo – 600 mg. Entrektinibas buvo skiriamas intermituojamuoju arba nuolatiniu režimu. Visuose tyrimuose gydymas buvo tęsiamas iki patvirtinto radiologinio ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba paciento pasitraukimo iš tyrimo. Nepaisant radiologiškai patvirtinto ligos progresavimo, tyrėjo sprendimu gydymas entrektinibu galėjo būti tęsiamas. Kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimai buvo atliekami per patikrą, po keturių, vėliau kas aštuonias savaites. Esant nuo pradžių patvirtintoms CNS metastazėms, per kiekvieną vertinimą buvo atliekami CNS tyrimai. Nesant CNS metastazių, radiologiniai CNS tyrimai buvo atliekami esant klinikinėms indikacijoms arba pagal įprastą kasdienę klinikinę praktiką. Vertinant saugumą, buvo atliekamas objektyvus ištyrimas, laboratoriniai tyrimai, stebimi nepageidaujami poveikiai.

Pagrindinės tyrimų vertinamosios baigtys buvo: 1) objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR), t. y. dalis pacientų, kuriems patvirtintas visiškas arba dalinis atsakas; 2) atsako trukmė (angl. *duration of response*, DoR), t. y. laikas nuo pirmojo objektyvaus atsako patvirtinimo iki pirmojo radiologiškai dokumentuoto ligos progresavimo. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (laikas nuo pirmosios vaisto dozės iki pirmojo patvirtinto radiologinio ligos progresavimo arba mirties) ir bendrasis išgyvenamumas (laikas nuo suvartotos pirmosios vaisto dozės iki mirties nuo bet kokios priežasties). Papildomi numatyti antriniai tikslai buvo intrakranijinis objektyvus atsako dažnis (pagal RECIST versiją 1.1), intrakranijinė atsako trukmė ir išgyvenamumas be intrakranijinio ligos progresavimo (kai nuo pradžių buvo patvirtintos CNS metastazės). Į STARTRK-2 įtraukti ir pacientai, kuriems liga, gydant krizotinibu, progresavo tik CNS.

## ENTREKTINIBO VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS

Populiacijoje, kurioje buvo tiriamas entrektinibo veiksmingumas, objektyvus atsako dažnis buvo 68 proc. (n = 114/168; 95 proc. PI: 60,2–74,8), 22 pacientams (13 proc.) nustatytas visiškas atsakas ir 92 (55 proc.) – dalinis. Vidutinis laikas iki atsako atsiradimo buvo 1 mėn. (intervalas 0,7–26,6 mėn.). Daugumoje atvejų, paskyrus gydymą entrektinibu, sumažėjo taikininiai pažeidimai (1 pav.). Tai buvo matoma ir tais atvejais, kai nuo pat pradžių nustatytos CNS metastazės. Bendrasis atsako į gydymą dažnis (su ir be nuo pat pradžių nustatytų CNS metastaza-

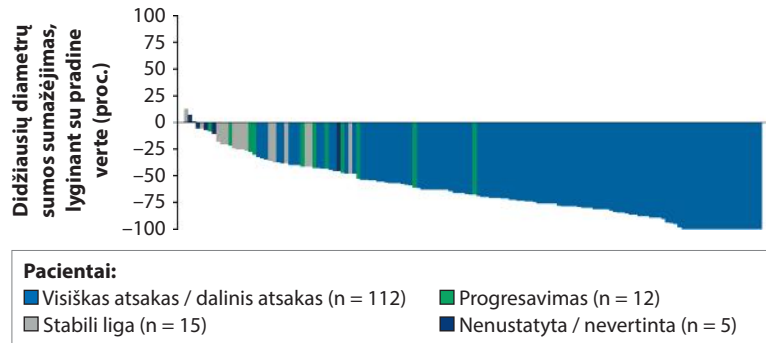
zių) atitinkamai buvo 64 proc. (95 proc. PI: 50,1–76,0) ir 70 proc. (95 proc. PI: 60,5–78,4). Esant atsakui, vidutinė atsako trukmė buvo 20,5 mėn. (95 proc. PI: 14,8–34,8), o 65 proc. pacientų (95 proc. PI: 56–74) atsako trukmė buvo mažiausiai 12 mėn. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo visoje tiriamųjų populiacijoje buvo 15,7 mėn. (95 proc. PI: 12,0–21,1; 12 mėn. dažnis 57 proc.) (2 pav.), 11,8 mėn. (95 proc. PI: 7,7–15,5), esant nuo pradžių nustatytoms CNS metastazėms, ir 21,1 mėn. (95 proc. PI: 15,1–36,6) be CNS metastazių. Bendrojo išgyvenamumo duomenys dar nevisaverčiai (angl. *immature*). Vidutinis bendrasis išgyvenamumas – 47,8 mėn. (95 proc. PI: 44,1–nenustatyta) ir 12 mėn. bendrojo išgyvenamumo dažnis yra 81 proc. (3 pav.).

48 pacientams nuo pat pradžių nepriklausomas duomenų vertinimo komitetas patvirtino esančias CNS metastazes, iš kurių 25 atvejais jas buvo galima išmatuoti (angl. *measurable disease*). Pastaruoju atveju objektyvus intrakranijinio atsako dažnis buvo 80 proc. (n = 20; 95 proc. PI: 59,3–93,2) (4 pav.), įskaitant tris intrakranijinio visiško atsako atvejus. Intrakranijinis atsakas buvo ilgalaikis, vidutinė atsako trukmė visiems tiriamiesiems, kuriems nuo pat tyrimo pradžios nustatytos CNS metastazės, buvo 12,9 mėn.

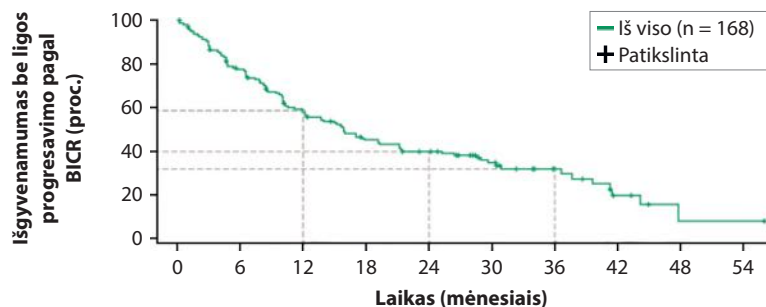
Bendrai į saugumo analizę įtraukti 224 pacientai. Daugumai pacientų nustatytas bent vienas su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis (n = 211, 94 proc.). Dažniausi 1–2 laipsnio nepageidaujami poveikiai buvo disgeuzija (n = 90, 40 proc.), galvos svaigimas (n = 82, 37 proc.) ir konstipacija (n = 71, 32 proc.); dažniausias 3 laipsnio su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis buvo padidėjęs svoris (n = 25, 11 proc.). Ketvirto laipsnio nepageidaujami poveikiai buvo reti. Susijusių su gydymu mirčių nebuvo. Sunkūs nepageidaujami poveikiai buvo registruoti 33 pacientams (15 proc.) ir dažniausias buvo pireksija (n = 4,2 proc.). Kohorteje, kurioje buvo įtraukti pacientai po gydymo krizotinibu, papildomų saugumo signalų arba nepageidaujamų poveikių nebuvo.

## APIBENDRINIMAS

Entrektinibas pasižymi reikšmingu sisteminiu ir intrakranijiniu veiksmingumu gydant sergančiuosius

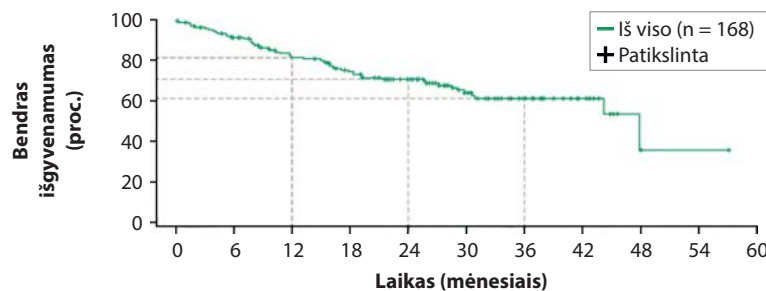


1 pav. Taikinių pažeidimų didžiausių diametrų sumos sumažėjimas

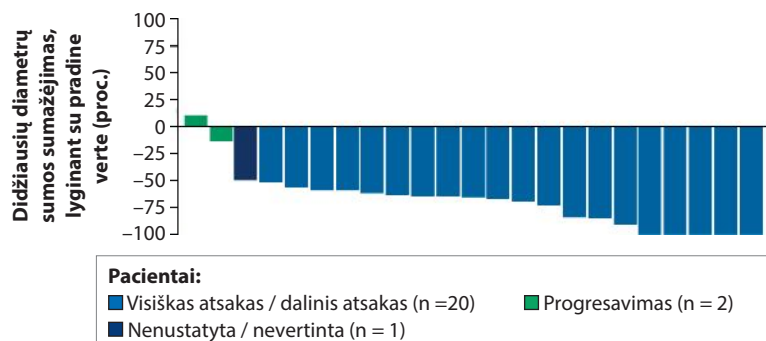


2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo, skiriant entrektinibą

BICR – akla nepriklausoma centrinė peržiūra (angl. *blinded independent central review*).



3 pav. Bendrasis išgyvenamumas, skiriant entrektinibą



4 pav. Intrakranijinių metastazių sumažėjimas, skiriant entrektinibą

ROS1 teigiamu NSLPV dar negydytus TKI, veikiančiais ROS1. Bendrasis veiksmingumas ir intrakranijinis poveikis gydant pacientus, kuriuos gydant krizotinibu liga progresavo CNS, buvo mažas. Remiantis

# Farmakoterapija

šiais duomenimis, gydytojai turėtų atidžiai vertinti ir pasirinkti gydymo TKI eiliškumą konkreitiems pacientams. Geriausio ROS1 teigiamo NSLPV gydymo efekto pasiekimui, pirmai eilei turėtų būti skiriamas entrektinibas. Šiai pacientų kategorijai entrektinibas prailgina bendrąjį išgyvenamumą.

Šiuo metu yra patvirtinta Europos vaistų agentūros indikacija entrektinibo monoterapiją skirti ROS1 teigiamu išplitusiu NSLPV sergantiems suaugusiems pacientams gydyti, kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas ROS1 inhibitoriais.

M-LT-00000797

## LITERATŪRA

1. **Bajoriūnas V, Basevičius A, Burkauskas P, Česas A, Dobrovolskienė L, Žemaitis M (redaktorius ir sudarytojas), et al.** Plaučių vėžio diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos. 2022. Kaunas. Internetinė prieiga: [https://www.pulmoalerg.lt/wp-admin/admin-post.php?action=preview\\_document&post\\_id=2306](https://www.pulmoalerg.lt/wp-admin/admin-post.php?action=preview_document&post_id=2306)
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2021. Available at: [http://refhub.elsevier.com/S1556-0864\(21\)03316-5/sref1](http://refhub.elsevier.com/S1556-0864(21)03316-5/sref1).
3. **Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al.** Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31(11):1491–505.
4. **Yang P.** Lung cancer in never smokers. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011; 32:10–21.
5. **Deb D, Moore AC, Roy UB.** The 2021 Global Lung Cancer Therapy Landscape. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(7):931–6.
6. **Bubendorf L, Büttner R, Al-Dayel F, Dietel M, Elmberger G, Kerr K, et al.** Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch.* 2016; 469(5):489–503.
7. **Shaw AT, Hsu PB, Awad MM, Engelman JA.** Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(11):772–87.
8. **Birchmeier C, O'Neill K, Riggs M, Wigler M.** Characterization of ROS1 cDNA from a human glioblastoma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(12):4799–803.
9. **Birchmeier C, Sharma S, Wigler M.** Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84(24):9270–4.
10. **Charest A, Lane K, McMahon K, Park J, Preisinger E, Conroy H, et al.** Fusion of FIG to the receptor tyrosine kinase ROS in a glioblastoma with an interstitial del(6)(q21q21). *Genes Chromosomes Cancer.* 2003; 37(1):58–71.
11. **Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al.** Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 2007; 131(6):1190–203.
12. **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):863–70.
13. **Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH.** Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012; 7(11):1625–30.
14. **McDermott U, Iafrate AJ, Gray NS, Shioda T, Classon M, Maheswaran S, et al.** Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Cancer Res.* 2008;68(9):3389–95.
15. **Davies KD, Doebele RC.** Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(15):4040–5.
16. **Farago AE, 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; 2018:PO.18.0003.
17. **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):1717–26.
18. **Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al.** Alectinib versus crizotinib in treatment-naive anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018; 29(11):2214–22.
19. **Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, et al.** Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21):2027–39.
20. **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.
21. **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):819–29.
22. **Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, de Braud F, 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):261–70.
23. **Drilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al.** Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017; 7(4):400–9.
24. **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):1493–500.
25. **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):628–39.
26. **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):1253–63.
27. **Drilon A, Chiu CH, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn MJ, et al.** Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2022; 3(6):100332.