

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-71-80>

## Возможности персонификации терапии в детской онкологии: обзор литературы

**Ю.В. Диникина, М.Б. Белогурова**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России;  
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2**Контактные данные:** Юлия Валерьевна Диникина [dinikinayulia@mail.ru](mailto:dinikinayulia@mail.ru)

За последние 50 лет значительно улучшилась выживаемость детей при онкологических заболеваниях, в первую очередь благодаря реализации кооперативных клинических исследований, позволивших стандартизировать и контролировать лечение детского рака. Использование комбинации различных методов противоопухолевого лечения с интенсификацией режимов химиотерапии для групп высокого риска на сегодняшний день позволяет достигать 70 % выживаемости детей по совокупности нозологий. Тем не менее крайне актуальными остаются вопросы повышения эффективности и снижения токсичности терапии у пациентов в группах неблагоприятного прогноза. Наиболее перспективным направлением является персонификация существующих опций лечения с использованием методов таргетной и иммунотерапии. В статье приведены международные данные по современным опциям персонализированной терапии в детской онкологии.

**Ключевые слова:** детская онкология, гематология, персонифицированная терапия, секвенирование нового поколения, таргетная терапия, иммунотерапия, химиотерапия

**Для цитирования:** Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Возможности персонификации терапии в детской онкологии: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):71–80.

### Options of precision medicine in pediatric oncology: literature review

**Yu. V. Dinikina, M. B. Belogurova**Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia;  
2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

In the last 50 years there has been significant improvement in survival for children with cancer, achieved by the implementation of cooperative clinical research trials that found an opportunity to standardize and to control treatment of childhood cancer. Combined modalities in treatment approaches, intensification of chemotherapy regimens for high-risk disease allow to reach 70 % survival rate of all cases. Yet there is still a need to improve outcomes and decrease side effects of anticancer treatment in groups of unfavorable prognosis. The most promising point is personification of treatment with a special focus on targeted drug therapies and immunotherapy. We reviewed recent international advances and unique options in precision medicine for pediatric cancers.

**Key words:** pediatric oncology, hematology, precision medicine, next-generation sequencing, targeted therapy, immunotherapy, chemotherapy

**For citation:** Dinikina Yu. V., Belogurova M. B. Options of precision medicine in pediatric oncology: literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2021;8(4):71–80.

#### Информация об авторах

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейрои иммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [dinikinayulia@mail.ru](mailto:dinikinayulia@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник института онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

#### Information about the authors

Yu. V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: [dinikinayulia@mail.ru](mailto:dinikinayulia@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

M. B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

#### Вклад авторов

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

М.Б. Белогурова: разработка дизайна статьи, научное редактирование статьи

#### Authors' contributions

Yu.V. Dinikina: development of the article design, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume

M.B. Belogurova: development of the article design, scientific edition of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-901). / **Funding.** This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2020-901).

#### Введение

В сравнении с частотой онкологических заболеваний у взрослых, детский рак относится к числу редких болезней у детей и подростков [1]. В мире ежегодно диагностируется около 300 000 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте от 0 до 19 лет, что составляет 19,3 на 100,000 детского населения [2, 3]. В России в 2018 г. было выявлено 3878 новых случаев ЗНО у детей от 0 до 17 лет, а показатель заболеваемости составил 12,9 на 100 000 детского населения в указанной возрастной категории [3].

Онкологические заболевания у детей представлены большим числом нозологий, среди которых наиболее частыми являются опухоли центральной нервной системы (ЦНС), гемобластозы (лейкозы, лимфомы), а также другие солидные опухоли (нейробластома (НБ), опухоль Вильмса (ОВ), саркомы костей и мягких тканей). На рис. 1 приведены данные базы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), актуальные на ноябрь 2020 г. Общее число первичных пациентов в возрасте 0–19 лет составило 17 293 [4].

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев онкологические заболевания у детей носят спорадический характер. Согласно данным 1990-х годов, только 1–10 % всех случаев детского рака ассоциировались с наличием наследственных

(герминативных) мутаций, тогда как по современным данным частота наследственных мутаций при солидных опухолях у детей составляет 16 %, при опухолях ЦНС – 8,6 % и при лейкозах – 3,9 % [5]. Известно более 565 генов, играющих роль на различных этапах клеточной трансформации, при этом не все из них будут являться значимыми для этиологии и патогенеза онкологических заболеваний [5]. Ранее, согласно установленным международным критериям, генетическое тестирование было показано в случаях (i) редких опухолей с известными вариантами генетической предрасположенности (например, аденокарцинома), (ii) билатеральных или мультифокальных опухолей (например, ОВ), (iii) возникновения опухолей в нехарактерном для данной нозологии возрасте (например, рак щитовидной железы у детей раннего возраста), (iv) первично-множественных опухолевых заболеваний, (v) наличия клинических симптомов соответствующего генетического синдрома, (vi) наличия семейных признаков или анамнеза повторных опухолевых заболеваний [5, 6]. На сегодняшний день происходит внедрение генетического тестирования, в том числе методов секвенирования нового поколения (NGS), в рутинную клиническую практику, что обеспечивает свежий взгляд на эволюцию и патогенез детского рака и позволяет персона-

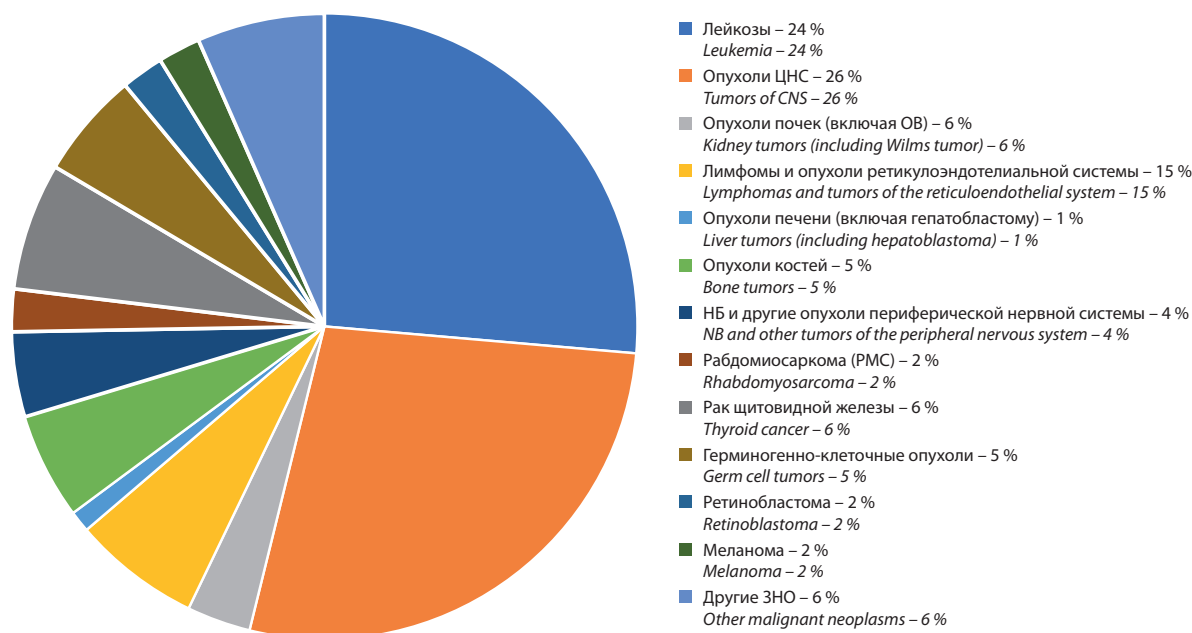


Рис. 1. Распределение нозологических форм онкологических заболеваний у детей 0–19 лет [4]

Fig. 1. Distribution of nosological forms of oncological diseases in children 0–19 years old [4]

фицировать противоопухолевую терапию в соответствии с получаемыми результатами [5].

Согласно данным международной статистики, онкологические заболевания остаются одной из ведущих причин смертности в детской популяции [2]. В развитых странах 5-летняя выживаемость у детей в возрасте 0–19 лет составляет около 80 % (рис. 2), тогда как во многих странах с низким и средним уровнями доходов она не достигает и 20 % [2, 7]. На сегодняшний день отсутствуют опции предупреждения детского рака или выявления случаев путем скрининга, что определяет улучшение показателей исхода заболевания только путем своевременной диагностики и эффективного лечения [2]. Основными причинами неудовлетворительных показателей выживаемости являются постановка диагноза на распространенных стадиях, лекарственно-индуцированная токсичность и инфекционные осложнения, а также недоступность лекарственных средств и высокотехнологичных технологий. Тем не менее следует подчеркнуть, что история лечения онкологических заболеваний у детей является одной из самых успешных в медицине и в особенности в клинической онкологии [1].

Первые многообещающие результаты были достигнуты в 1970-х годах в лечении ОЛЛ у детей и подростков благодаря реализации многоцентровых кооперативных клинических исследований и развитию междисциплинарного мультимодального подхода (использование комбинации противоопухолевых препаратов, сочетания методов химиотерапии (ХТ)/лучевой терапии, хирургического лечения) в терапии [9]. Программные протоколы лечения разрабатывались и в отношении других детских опухолей (лимфомы, саркома Юинга, саркомы мягких тканей, НБ, опухоли ЦНС и т. д.), что позволяло улучшать результаты лечения (см. рис. 2).

Персонализация противоопухолевой терапии не является новой концепцией в детской онкологии. Стандартным подходом в определении объема планируемого лечения, необходимости интенсификации режимов ХТ является стратификация пациентов на группы риска в зависимости от факторов прогноза: (i) гистологический вариант опухоли, (ii) локализация, (iii) стадия, (iv) возраст на момент начала лечения, (v) наличие неблагоприятных маркеров заболевания, в том числе молекулярно-генетических, (vi) ответ на индукционный курс ХТ, (vii) объем минимальной остаточной болезни и др. Важно подчеркнуть, что данный подход решает в том числе задачи снижения токсичности и отдаленных эффектов противоопухолевого лечения в группах стандартного риска и благоприятного прогноза.

Неудовлетворительные показатели выживаемости пациентов групп высокого риска (резистентные первичные формы, рецидивы), обусловленные, как правило, рефрактерностью опухоли к проводимой терапии и ее высокой токсичностью, определяют необходимость разработки иных стратегий противоопухолевого лечения. Наиболее перспективными на сегодняшний день направлениями в онкологии являются таргетная и иммунотерапия. Благодаря современным методам диагностики возможна идентификация фенотипа опухолевой клетки и драйверных мутаций при различных опухолевых заболеваниях, являющихся потенциальными терапевтическими мишенями [10, 11]. При этом внедрение в практику препаратов направленной терапии принципиально изменяет возможности лечения многих онкологических заболеваний, а также профиль токсичности, в том числе у детей [11].

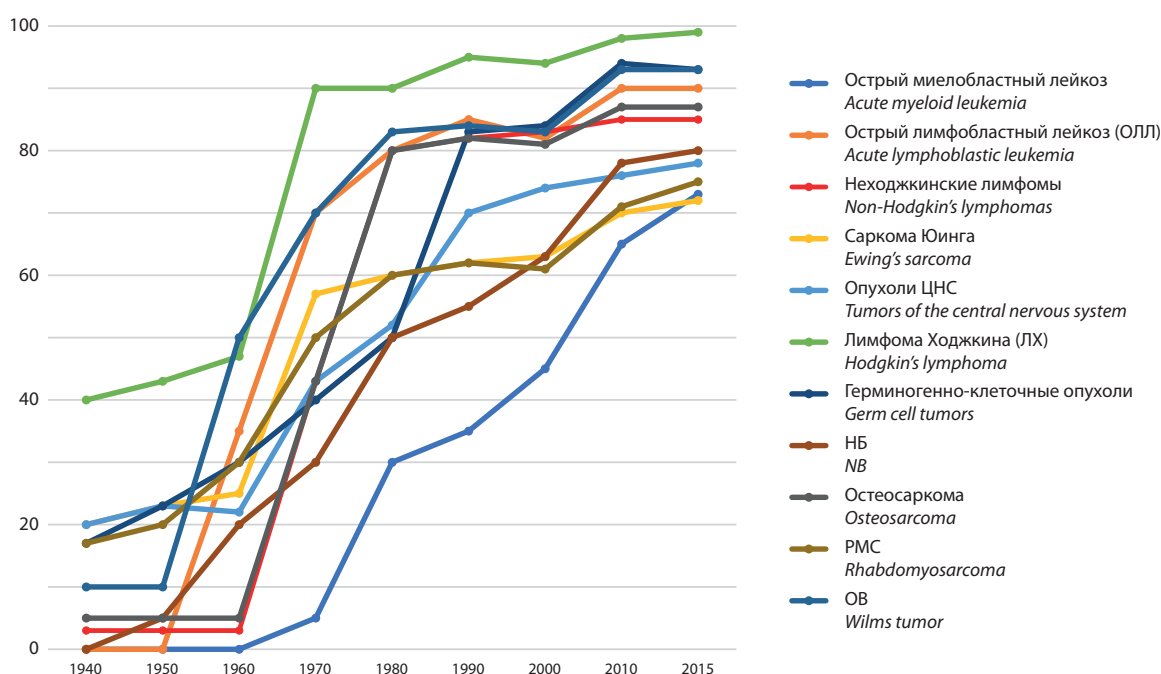


Рис. 2. Увеличение общей выживаемости (%) в Германии у детей с онкологическими заболеваниями за период наблюдения 1940–2015 гг. [8]

Fig. 2. Increase in overall survival (%) in Germany in children with cancer over the observation period 1940–2015 [8]

### Генетическое тестирование и таргетная терапия при онкологических заболеваниях у детей: обзор литературы

За последние 20 лет произошли глобальные изменения в понимании фундаментальных аспектов опухолевого роста. Злокачественная дисрегуляция клеточного цикла происходит в результате генетических изменений в соматических клетках путем мутаций, транслокаций или гиперэкспрессии генов, приводя к клеточной дедифференцировке, пролиферации, преодолению механизмов клеточной гибели. В детской онкологии продолжают программы расширенного молекулярно-генетического тестирования с использованием технологий секвенирования (PEDS-MIONCOSWQ [12], INFORM [13, 14], BASIC3 [15], MATCH [16, 17], iCat [18]), в первую очередь предназначенных для пациентов с рецидивами и рефрактерными случаями онкологических заболеваний, а также первичных случаев групп высокого риска и редких опухолей. В табл. 1 представлены основные данные опубликованных проводимых исследований по генетическому секвенированию в детской онкологии [12, 14, 15, 18–22].

Несмотря на предполагаемую редкость генетических мутаций при большинстве ЗНО у детей, на сегодняшний день результаты проводимых экспериментальных исследований геномной медицины в отношении детского рака являются обнадеживающими [11–18, 23, 24]: (i) у детей нередко встречаются химерные гены как возможные мишени для таргетной терапии; (ii) отмечено увеличение частоты генетических aberrаций при рецидивах и рефрактерных случаях заболеваний; (iii) выявлена довольно

высокая частота (5–10 %) герминативных мутаций в генах, ассоциированных с наследственными формами рака при различных нозологиях, (iv) в том числе у пациентов, не имеющих явного анамнеза семейных случаев рака; (v) подчеркнута важность влияния геномных aberrаций на постановку диагноза и/или определение группы риска. В соответствии со стандартами и руководствами по интерпретации результатов секвенирования, полученные варианты разделяют на «патогенные», «вероятно патогенные», «вероятно доброкачественные», «доброкачественные» и «неясного значения» [11, 25], что и определяет их клиническую ценность [1, 11, 26]. У 3–18 % пациентов в соответствии с выявленными молекулярными мишенями назначалась таргетная терапия, однако дизайн проводимых исследований и их ограниченная длительность не позволяют оценить ее эффективность [19].

Дискутабельным является вопрос объема анализируемого генетического материала [11] и в различных исследованиях он варьирует от полноэкзомного секвенирования в целях выявления соматических и герминативных мутаций [15] до анализа только известных рак-ассоциированных генов, что в последнее время считается более оправданным подходом [12, 13, 18]. Важное значение в детской онкологии отводится методу метилирования ДНК, одним из примеров использования которой является разделение медуллобластом на молекулярно-генетические подгруппы, что имеет определяющее значение при выборе тактики лечения и определении прогноза заболевания [27]. Рядом преимуществ при проведении прецизионной диагностики, в особенности при

Таблица 1. Исследования, посвященные генетическому секвенированию в детской онкологии

Table 1. Research on genetic sequencing in pediatric oncology

Исследование, источник Study, source	Институт Institute	Год Year	Тип опухоли Tumor type	Популяция пациентов Patient population	Число случаев, n Number of cases, n	% значимых абертаций % significant alterations
Peds-MiOncoSeq [12]	University of Michigan	2015	Солидные (+ЦНС) и гематологические Solid (+ CNS) and hematological	Рецидивы/рефрактерные опухоли, первично диагностированные, группы высокого риска Relapses/refractory tumors, initially diagnosed, high-risk groups	91	46
iCat [18]	Dana-Farber Cancer Institute and others	2016	Экстракраниальные солидные опухоли Extracranial solid tumors	Рецидивы/рефрактерные опухоли, первично диагностированные, группы высокого риска Relapses/refractory tumors, initially diagnosed, high-risk groups	89	34
BASIC3 [15]	Baylor College of Medicine	2016	Солидные (+ЦНС) Solid (+ CNS)	Первично диагностированные	150	39
INFORM [14]	German Cancer Research Center и др.	2016	Солидные (+ЦНС) и гематологические Solid (+ CNS) and hematological	Рецидивы/рефрактерные опухоли Relapses/refractory tumors	52	50
MBB Program [20]	Institut Curie, France	2016	Солидные (+ЦНС) Solid (+ CNS)	Рецидивы/рефрактерные опухоли, первично диагностированные, группы высокого риска Relapses/refractory tumors, initially diagnosed, high-risk groups	58	40
PIPseq [21]	Columbia University Medical Center	2016	Солидные (+ЦНС) и гематологические Solid (+ CNS) and hematological	Рецидивы/рефрактерные опухоли, первично диагностированные, группы высокого риска Relapses/refractory tumors, initially diagnosed, high-risk groups	101	38
MOSCATO-01 [22]	Gustave Roussy, France	2017	Солидные (+ЦНС) Solid (+ CNS)	Рецидивы/рефрактерные опухоли Relapses/refractory tumors	69	61



солидных опухолях, в том числе саркомах, а также лейкозах, обладает и метод РНК-секвенирования, используемый также для классификации опухолей, поиска новых химерных генов и неоантигенов [11]. В исследовании J. Zhang et al. выполнен анализ данных секвенирования ДНК у 1120 пациентов в возрасте от 0 до 20 лет с различными нозологическими формами рака: лейкозы ( $n = 588$ ), опухоли ЦНС ( $n = 245$ ), НБ ( $n = 100$ ), саркома Юинга ( $n = 46$ ), РМС ( $n = 43$ ), остеосаркома ( $n = 39$ ), аденокартинальные опухоли ( $n = 39$ ), ретинобластома ( $n = 15$ ), меланома ( $n = 5$ ). В результате было продемонстрировано наличие герминативных мутаций в 8,5 % случаев, при этом наиболее частыми из них являлись *TP53*, *APC*, *BRCA2*, *NF1*, *PMS2*, *RBI*, *RUNX* [24]. Информация о наличии наследственной предрасположенности может влиять на тактику в отношении пациента, а также членов его семьи.

На сегодняшний день все большее практическое значение приобретает мониторинг геномных альтераций, в том числе с использованием жидкостных биопсий (кровь, ликвор), при опухолях головного мозга, НБ и других солидных новообразованиях [28, 29] с диагностической целью, а также при определении минимальной остаточной болезни при лейкозах и минимальной диссеминированной болезни при крупноклеточных анапластических лимфомах, саркоме Юинга [30, 31]. Определение циркуляции ДНК опухоли в биологических жидкостях (плазма, ликвор) может являться ранним предиктором рецидива заболевания, предшествуя данным визуализирующих методов исследования [29, 32, 33].

Одним из «черных ящиков» в медицине является мониторинг метаболизма лекарственных препаратов, что имеет критическое значение при определении их терапевтической дозы [34], что крайне важно в детском возрасте, в особенности у пациентов до года. Генетический тест, направленный на выявление полиморфных вариантов генов у конкретного пациента, ассоциированных с изменением токсичности, может являться биомаркером, требующим персонализации терапии. Примерами могут служить полиморфизмы в генах (i) *TPMT* и *NUDT15*, ассоциированные с нарушением метаболизма тиопурина, и как следствие усилением миелосупрессии; (ii) *GRIA1* — аллергической реакцией на аспарагиназу; (iii) *CPA2* — аспарагиназа-ассоциированными панкреатитами; (iv) *ACPI*, *BMP7*, *PROX-AS1* — глюкокортикостероид-индуцированным остеонекрозом; (v) *HAS3* — антрациклиновой кардиомиопатией; (vi) *CEP72* — винкристиновой полинейропатией; (vii) *SLCO1B1* — нарушением элиминации метотрексата [26].

На сегодняшний день поврежденные гены/их генетические производные/белки, сигнальные пути, кластеры дифференцировки могут являться терапевтическими мишенями. Одним из наиболее ярких примеров может быть транслокация  $t(9;22)$ , приводящая к образованию химерного гена *BCR-ABL* (филадель-

фийская хромосома,  $Ph^+$ ) при ряде онкогематологических заболеваний. Синтезируемый химерный белок BCR-ABL, обладая повышенной и неконтролируемой тирозинкиназной активностью, обуславливает автономную пролиферацию клеток [1]. Использование ингибиторов тирозинкиназы ознаменовало собой прорыв в лечении не только хронического миелоидного лейкоза у взрослых, но также и  $Ph^+$  ОЛЛ у детей, позволяя снизить ранее рекомендуемую интенсивность лечения с использованием аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии [1, 26, 35].

В отношении большей части таргетных препаратов, используемых в детской онкологии, продолжены клинические исследования, тем не менее некоторые из них уже вошли в стандарты оказания медицинской помощи при ряде нозологий, например: иматиниб при лечении  $Ph^+$  ОЛЛ, кризотиниб при *ALK*+ анапластической крупноклеточной лимфоме, брентуксимаб ведотин при рецидивах ЛХ и др. В табл. 2 и 3 представлен основной спектр используемых таргетных препаратов в солидной онкологии (см. табл. 2) и онкогематологии (см. табл. 3).

В целях оценки эффективности препаратов таргетного механизма действия используются различные дизайны и концепции клинических исследований. Так, в исследованиях типа “basket” назначение исследуемого препарата производится на основании идентичных молекулярных нарушений у пациентов с различными типами опухолей (например, MATCH, ESMART) [16, 19, 53]. Представленный дизайн исследования является идеальным для геномных альтераций, встречающихся с низкой или неизвестной частотой при онкологических заболеваниях [19]. Для изучения роли направленной терапии при конкретной нозологии разработан дизайн клинических исследований “umbrella”, когда назначение таргетных препаратов пациентам с одной нозологией производится в зависимости от диагностированной генетической альтерации; например, при рецидивирующем/рефрактерном течении НБ использование комбинации церитиниба и рибоциклиба, траметиниба или HDM2-ингибитора у пациентов с мутацией в сигнальных путях ALK, RAS-MAPK или дикого типа TP53 соответственно [19]. Назначение таргетных препаратов в монорежиме у детей с онкологическими заболеваниями при наличии конкретной молекулярной альтерации, как правило, происходит после получения его доказанной эффективности у взрослых пациентов. Примером может служить использование вемурафениба при мутации *BRAF V600E* у взрослых с нерезектабельной/метастатической формой меланомы и рецидивирующем/рефрактерном течении глиом низкой степени злокачественности у детей [19].

Гемобластозы являются гетерогенной группой заболеваний, характеризующихся наличием большого количества генетических альтераций, при этом ряд из них могут служить предикторами прогноза, определяя

Таблица 2. Таргетные препараты, используемые при терапии солидных опухолей у детей (адаптировано из [1, 11])

Table 2. Targeted drugs used in the treatment of solid tumors in children (adapted from [1, 11])

Терапевтическая «мишень» Therapeutic target	Примеры молекулярных биомаркеров Examples of molecular biomarkers	Примеры лекарственной терапии Examples of drug therapy	Примеры солидных опухолей у детей Examples of solid tumors in children	Литературные источники Literature sources
PI3K/mTOR	PIK3CA-мутации PTEN (утрата экспрессии) TSC1/2 (утрата экспрессии) PIK3CA-mutations PTEN (loss of expression) TSC1/2 (loss of expression)	Эверолимус Темсиролиму Рапамицин Everolimus Temozolimus Rapamycin	Саркомы Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома НБ Остеосаркома Sarcomas Subependymal giant cell astrocytoma NB Osteosarcoma	[36–39]
MEK	BRAF-мутации BRAF-тандемные дупликации N/KRAS-мутации PTEN11-мутации NF1 (утрата экспрессии) BRAF mutations BRAF tandem duplications N/KRAS mutations PTEN11 mutations NF1 (loss of expression)	Траметиниб Селуметиниб Trametinib Selumetinib	Меланома Плексиформная нейрофиброма Глиобластома Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз Melanoma Plexiform neurofibroma Glioblastoma Juvenile myelomonocytic leukemia	[40]
BRAF	BRAF V600E/K BRAF fusion	Вемурафениб Дабрафениб Vemurafenib Dabrafenib	Меланома Лангергансскоклеточный гистиоцитоз Пилоцитарная астроцитома (только ингибиторы 2-го поколения) Melanoma Langerhans cell histiocytosis Pilocytic astrocytoma (2 <sup>nd</sup> generation inhibitors only)	[41, 42]
ALK	ALK fusion/мутации NTRK1/2/3/fusion ROS1 fusion	Кризотиниб Crizotinib	НБ Эмбриональные саркомы ALK-позитивная лимфома NB Embryonic sarcomas ALK-positive lymphoma	[43]
NTRK 1/2/3 EVT6-NTRK	NTRK1/2/3/fusion	Кризотиниб Ларотректиниб Crizotinib Larotrectinib	Инфантильная фибросаркома Мезобластная нефрома Infantile fibrosarcoma Mesoblastic nephroma	[44]
SMO	PTCH1-мутация SUFU-мутации GLI1-амплификация PTCH1 mutation SUFU mutations GLI1 amplification	Висмодегиб Vismodegib	Медуллобластома Medulloblastoma	[45]
PARP1	BRCA1/2-мутация EWSR1-FLI1 fusion ATM-мутация BRCA1/2 mutation EWSR1-FLI1 fusion ATM mutation	Олапариб Рукапариб Olaparib Rukaparib	Саркома Юинга Ewing's sarcoma	[46]
CDK4/6	CDK4/6-амплификация CyclinD1-амплификация CDK4/6 amplification CyclinD1 amplification	Палбоциклиб Palbociclib	НБ PMC Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль NB Rhabdomyosarcoma Atypical teratoid-rhabdoid tumor	[47]
BET bromodomain	BRD-NUT fusions MYCN-амплификация MYC-транслокации MYCN amplification MYC translocations	JQ1, IBET726, OTX015	NUT-срединные карциномы НБ Медуллобластома Лимфома Беркитта NUT-median carcinomas NB Medulloblastoma Burkitt's lymphoma	[48]
AURKA	MYCN-амплификация MYCN amplification	Алисертиб Alisertib	НБ NB	[49]
FGFR	FGFR1/2/3 fusion, амплификация, мутация FGFR1/2/3 fusion, amplification, mutation	Понатиниб Довитиниб Ponatinib Dovitinib	PMC Rhabdomyosarcoma	[50]
Мультикиназные ингибиторы Multi-kinase inhibitors	FLT3-мутация или тандемная дупликация FLT3 mutation or tandem duplication	Сорафениб Sorafenib	Острый миелобластный лейкоз Acute myeloid leukemia	[51]
	VEGFR, cKit, PDGFR экспрессия VEGFR, cKit, PDGFR expression	Пазопаниб Регорафиниб Pazopanib Regarafenib	Саркомы Саркома Юинга Sarcomas Ewing's sarcoma	[52]

Таблица 3. Направленная терапия гемобластозов у детей (адаптировано из [26])

Table 3. Targeted therapy of hemoblastosis in children (adapted from [26])

Вариант лейкоза <i>Leukemia variant</i>	Характерные генетические альтерации <i>Characteristic genetic alterations</i>	Прецизионный подход к терапии <i>A precision approach to therapy</i>
Ph <sup>+</sup> ОЛЛ <i>Ph<sup>+</sup> acute lymphoblastic leukemia</i>	<i>BCR-ABL1</i>	ХТ + иматиниб <i>Chemotherapy + imatinib</i>
Ph-подобный ОЛЛ <i>Ph-like acute lymphoblastic leukemia</i>	<i>ABL</i> -class fusions ( <i>ABL1</i> , <i>ABL2</i> , <i>CSF1R</i> , <i>PDGFRB</i> ) перестройки <i>CRLF2</i> , <i>JAK2-STAT</i> (перестройки <i>JAK2</i> , <i>EPOR</i> и/или <i>IL7R</i> и мутации <i>SH2B3</i> )	ХТ + дазатиниб ХТ + руксолитиниб <i>Chemotherapy + dasatinib</i> <i>Chemotherapy + ruxolitinib</i>
Младенческий ОЛЛ <i>Infant acute lymphoblastic leukemia</i>	КМТ2А реаранжировки, ассоциированные с гиперэкспрессией <i>FLT3</i> и эпигеномной дисрегуляцией <i>KMT2A rearrangements associated with FLT3 overexpression and epigenomic dysregulation</i>	ХТ + азатидин ХТ + бортезомиб + вориностат <i>Chemotherapy + azatidine</i> <i>Chemotherapy + bortezomib + vorinostat</i>
Т-ОЛЛ <i>T-acute lymphoblastic leukemia</i>	Активация NF-κB пути <i>NF-κB path activation</i>	ХТ + бортезомиб <i>Chemotherapy + bortezomib</i>
Рецидивирующий ОЛЛ <i>Recurrent acute lymphoblastic leukemia</i>	Альтерации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR Эпигеномная дисрегуляция <i>Alterations of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway</i> <i>Epigenomic dysregulation</i>	ХТ + эверолимус ХТ + темсиролимус ХТ + децитабин + вориностат ХТ + панобинолат <i>Chemotherapy + everolimus</i> <i>Chemotherapy + temsirolimus</i> <i>Chemotherapy + decitabine + vorinostat</i> <i>Chemotherapy + panobinostat</i>
ОМЛ <i>Acute myeloid leukemia</i>	Мутации <i>FLT3-ITD</i> <i>PML-RAR α</i> Рецидив ОМЛ с мутациями <i>CBF</i> <i>FLT3-ITD mutations</i> <i>PML-RAR α</i> <i>Recurrence of acute myeloid leukemia with CBF mutations</i>	ХТ + сорафениб ХТ + полностью транс-ретиноевая кислота + триоксид мышьяка ХТ + дазатиниб <i>Chemotherapy + sorafenib</i> <i>Chemotherapy + completely transretinoic acid + arsenic trioxide</i> <i>Chemotherapy + dasatinib</i>

Таблица 4. Иммунная и клеточная терапия в детской онкологии (адаптировано из [26])

Table 4. Immune and cell therapy in pediatric oncology (adapted from [26])

Заболевание <i>Disease</i>	Лекарственный препарат <i>Medicinal product</i>	Мишень <i>Target</i>
1. Врожденный иммунитет <i>1. Congenital immunity</i>		
1.1 Остеосаркома <i>1.1 Osteosarcoma</i>	Мифамуртид <i>Mifamurtid</i>	NOD2
2. Гуморальный иммунитет <i>2. Humoral immunity</i>		
2.1 НБ <i>2.1 NB</i>	Динутуксимаб <i>Dinutuximab</i>	GD2
2.2 Неходжкинские лимфомы <i>2.2 Non-Hodgkin's lymphomas</i>	Ритуксимаб <i>Rituximab</i>	CD20
Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание <i>Post-transplant lymphoproliferative disease</i>	Брентуксимаб <i>Brentuximab</i>	CD30
2.3 ЛХ <i>2.3 LH</i>		
2.3 Hodgkin's lymphoma Анапластическая крупноклеточная лимфома <i>Anaplastic large cell lymphoma</i>		
3. Клеточный иммунитет <i>3. Cellular immunity</i>		
3.1 ОМЛ <i>3.1 Acute myeloid leukemia</i>	Инфузия донорских лимфоцитов <i>Donor lymphocyte infusion</i>	Мульти <i>Multi</i>
3.2 ОЛЛ <i>3.2 Acute lymphoblastic leukemia</i>	CAR-T-терапия <i>CAR-T-therapy</i>	CD19
3.3 Саркома Юинга <i>3.3 Ewing's sarcoma</i>	TCR T-клеточная терапия <i>TCR T cell therapy</i>	CHM1

терапевтическую группу, и мишенью для использования таргетных препаратов (см. табл. 3) [26].

Дискутабельным вопросом при назначении таргетной терапии является генетическая гетерогенность

некоторых опухолей, что предполагает наличие в разных клетках различных генетических повреждений и определяет необходимость сочетанного использования молекулярно-ориентированных препаратов [1]. Нередко при возникновении рецидива заболевания происходит эволюция опухолевого клона и появление альтерации гена, не определяемой инициально [1]. Кроме этого, крайне актуальна тема рационального сочетания таргетных и иммунопрепаратов с цитотоксическими агентами, лучевой терапией в аспектах достижения наибольшей эффективности и минимизации токсичности. Проведение многоцентровых рандомизированных исследований позволяет разрабатывать оптимальные режимы их использования [12].

Помимо использования таргетных препаратов, одним из наиболее современных направлений в лечении онкологических и онкогематологических заболеваний является иммунотерапия, включающая в себя противоопухолевые вакцины, адоптивную клеточную терапию, нативные и конъюгированные с химиопрепаратами антитела, ингибиторы контрольных точек (checkpoint inhibitors). В табл. 4 суммированы доступные на сегодняшний день опции в отношении ряда нозологий [1].

Несмотря на обнадеживающие результаты использования таргетной терапии, клеточных технологий, вопросы, связанные с их токсичностью (вторичные опухоли, нейротоксичность, когнитивные нарушения, преждевременное старение, отдаленная токсичность), стоимостью и длительностью эффекта, остаются до конца не решенными.

### Заключение

В последнее десятилетие прецизионная медицина является одной из самых актуальных тем в онкологии. Возможности персонализации терапии на основании геномного анализа служат многообещающей стратегией в аспектах возможного повышения эффективности терапии и снижения ее токсичности, тем не менее остается ряд сопутствующих нерешенных вопросов: этических, социальных, экономических.

На основании современных данных международных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Применение генетического тестирования в рутинной клинической практике в целях диагностики заболевания, определения прогноза, тактики лечения, а также возможности контроля ожидаемой токсичности противоопухолевой терапии, является, безусловно, оправданным.

2. На сегодняшний день таргетные препараты — неотъемлемые компоненты комбинированной противоопухолевой терапии при гемобластозах и некоторых солидных опухолях у детей. Они делают возможным улучшение результатов их лечения, в том числе и у больных с метастатическими формами ЗНО. Использование биомаркеров, определяющих вероятную эффективность препарата у конкретного пациента, позволяет в том числе решать и фармакоэконо-

мические вопросы, связанные с высокой стоимостью таргетных препаратов.

3. Обнадёживающие результаты получены и при использовании препаратов иммунотерапии, некоторые из которых уже включаются в стандарты оказания медицинской помощи. Активно развивающаяся технология использования CAR-T-клеток показала высокую эффективность в лечении пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами В-линейного ОЛЛ, позволяя в ряде случаев отказаться от метода аллогенной трансплантации костного мозга. Тем не менее большая часть технологий остаются экспериментальными и высокотратными с ограниченным профилем доступности, что требует продолжения клинических исследований и длительного наблюдения за указанной когортой больных в целях получения достоверных данных об эффективности лечения и сопряженной с ним токсичности.

4. В ближайшем будущем на основании результатов проводимых проспективных международных клинических исследований изменится парадигма лечения онкологических и онкогематологических заболеваний с заменой тотальной ХТ на персонализированное лечение с большей эффективностью и меньшей токсичностью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Burdach S.E.G., Westhoff M.-A., Steinhäuser M.F., Debatin K.M. Precision medicine in pediatric oncology. *Mol Cell Pediatr.* 2018;5(6):1–15. doi: 10.1186/s40348-018-0084.
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–31. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
- Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. ISBN 978-5-85502-251-3. [Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality). A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: MNIOR named after P.A. Gertsen – affiliate FGBU NMIC radiology, Ministry of Health of Russia, 2019. (In Russ.)].
- Childhood Cancer Statistics. CureSearch for Children's Cancer. [Electronic resource]: <https://curesearch.org/> (appeal date 2020).
- Kuhlen M., Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr.* 2015;174:987–97. doi: 10.1007/s00431-015-2565-x.
- Knapke S., Zelle K., Nichols K.E., Kohlmann W., Schiffman J.D. Identification, management, and evaluation of children with cancer-predisposition syndromes. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2012;576–84. doi: 10.14694/EdBook\_AM.2012.32.8.
- Gupta S., Howard S.C., Hunger S.P., Antillon F.G., Metzger M.L., Israels T., Harif M., Rodriguez-Galindo C., Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R., Horton S. Treating Childhood Cancer in Low- and Middle-Income Countries. In: *Disease Control Priorities*, 3<sup>rd</sup> ed. Washington/USA: DC: World Bank, 2015. Pp. 121–46. doi: 10.1596/978-1-4648-0349-9\_ch7.
- German Childhood Cancer Registry. [Electronic resource]: <https://www.kinderkrebsregister.de> (appeal date 19.02.2018).
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2016.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Mody R.J., Prensner J.R., Everett J., Parsons D.W., Chinnaiyan A.M. Precision medicine in pediatric oncology: lessons learned and next steps. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(3):10.1002/pbc.26288. doi: 10.1002/pbc.26288.
- Mody R.J., Wu Y.M., Lonigro R.J., Cao X., Roychowdhury S., Vats P., Frank K.M., Prensner J.R., Asangani I., Palanisamy N., Dillman J.R., Rabah R.M., Kunju L.P., Everett J., Raymond V.M., Ning Y., Su F., Wang R., Stoffel E.M., Innis J.W., Roberts J.S., Robertson P.L., Yanik G., Chandin A., Connelly J.A., Choi S., Harris A.C., Kitko K., Rao R.J., Levine J.E., Castle V.P., Hutchinson R.J., Talpaz M., Robinson D.R., Chinnaiyan A.M. Integrative clinical sequencing in the management of refractory or relapsed cancer in youth. *J Am Med Assoc.* 2015;314(9):913–25. doi: 10.1001/jama.2015.10080.
- Gröbner S.N., Worst B.C., Weischenfeldt J., Buchhalter I., Kleinheinz K., Rudneva A., Johann P.D., Balasubramanian G.P., Segura-Wang M., Brabetz S., Bender S., Hutter B., Sturm D., Pfaff E., Hübschmann D., Zipprich G., Heinold M., Eils J., Lawrenz C., Lambo S.E., Waszak S., Blattmann C., Borkhardt A., Kuhlen M., Eggert A., Fulda S., Gessler M., Wegert J., Kappler R., Baumhoer D., Burdach S., Kirschner-Schwabe R., Kontny U., Kulozik A.E., Lohmann D., Hettmer S., Eckert C., Bielack S., Nathrath M., Niemeyer C., Richter G.H., Schulte J., Siebert R., Westermann F., Molenaar J.J., Vassal G., Witt H., Zpatka M., Burkhardt B., Kratz C.P., Witt O., Van Tilburg C.M., Kramm C.M., Fleischhack G., Dirksen U., Rutkowski S., Frühwald M., Von Hoff K., Wolf S., Klingebiel T., Koscielniak E., Landgraf P., Koster J., Resnick A.C., Zhang J., Liu Y., Zhou X., Waanders A.J., Zwijnenburg D.A., Raman P., Brors B., Weber U.D., Northcott P.A., Pajtl K.A., Kool M., Piro R.M., Korbel J.O., Schlesner M., Eils R., Jones D.T.W., Lichter P., Chavez L., Pfister S.M. The landscape of



- genomic alterations across childhood cancers. *Nature*. 2018;555(7696):321–7. doi: 10.1038/nature25480.
14. Worst B.C., van Tilburg C.M., Balasubramanian G.P., Fiesel P., Witt R., Freitag A., Boudail M., Previti C., Wolf S., Schmidt S., Chotewutmontri S., Bewerunge-Hudler M., Schick M., Schlesner M., Hutter B., Taylor L., Borst T., Sutter C., Bartram C.R., Milde T., Pfaff E., Kulozik A.E., von Stackelberg A., Meisel R., Borkhardt A., Reinhardt D., Klusmann J.H., Fleischhack G., Tippelt S., Dirksen U., Jürgens H., Kramm C., von Bueren A.O., Westermann F., Fischer M., Burkhardt B., Wößmann W., Nathrath M., Bielack S.S., Frühwald M.C., Fulda S., Klingebiel T., Koscielniak E., Schwab M., Tremmel R., Hernández Driever P., Schulte J.H., Brors B., von Deimling A., Lichter P., Eggert A., Capper D., Pfister S.M., Jones D.T.W., Witt O. Next-generation personalised medicine for high-risk paediatric cancer patients – the INFORM pilot study. *Eur J Cancer*. 2016;65:91–101. doi: 10.1016/j.ejca.2016.06.009.
15. Parson D.W., Roy A., Yang Y., Wang T., Scollon S., Bergstrom K., Kerstein R.A., Gutierrez S., Petersen A.K., Bave A., Lin F.Y., Lopez-Terrada D.H., Monzon F.A., Hicks M.J., Eldin K.W., Quintanilla N.M., Adesina A.M., Mohila C.A., Whitehead W., Jea A., Vasudevan S.A., Nuchtern J.G., Ramamurthy U., McGuire A.L., Hilsenbeck S.G., Reid J.G., Muzny D.M., Wheeler D.A., Berg S.L., Chintagumpala M.M., Eng C.M., Gibbs R.A., Plon S.E. Diagnostic yield of clinical tumor and germline whole-exome sequencing for children with solid tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):616–24. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5699.
16. Allen C.E., Laetsch T.W., Mody R., Irwin M.S., Lim M.S., Adamson P.C., Seibel N.L., Parsons D.W., Cho Y.J., Janeway K. Target and agent prioritization for the Children's Oncology Group-National Cancer Institute Pediatric MATCH Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(5):djw274. doi: 10.1093/jnci/djw274.
17. Downing J.R., Wilson R.K., Zhang J., Mardis E.R., Pui C.H., Ding L., Ley T.J., Evans W.E. The pediatric cancer genome project. *Nat Genet*. 2012;44:619–22. doi: 10.1038/ng.2287.
18. Harris M.H., DuBois S.G., Glade Bender J.L., Kim A., Crompton B.D., Parker E., Dumont I.P., Hong A.L., Guo D., Church A., Stegmaier K., Roberts C.W.M., Shusterman S., London W.B., MacConaill L.E., Lindeman N.I., Diller L., Rodriguez-Galindo C., Janeway K.A. Multicenter feasibility study of tumor molecular profiling to inform therapeutic decisions in advanced pediatric solid tumors: the Individualized Cancer Therapy (iCat) Study. *JAMA Oncol*. 2016;2(5):608–15. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5689.
19. Forrest S., Georger B., Janeway K.A. Precision medicine in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30:17–24. doi: 10.1097/MOP.0000000000000570.
20. Pincez T., Clement N., Lapouble E. Feasibility and clinical integration of molecular profiling for target identification in pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6):1–9. doi: 10.1002/pbc.26365.
21. Oberg J.A., Glade Bender J.L., Sulis M.L., Pendrick D., Sireci A.N., Hsiao S.J., Turk A.T., Dela Cruz F.S., Hibshoosh H., Remotti H., Zylber R.J., Pang J., Diolaiti D., Koval C., Andrews S.J., Garvin J.H., Yamashiro D.J., Chung W.K., Emerson S.G., Nagy P.L., Mansukhani M.M., Kung A.L. Implementation of next generation sequencing into pediatric hematology-oncology practice: moving beyond actionable alterations. *Genome Med*. 2016;8(1):133. doi: 10.1186/s13073-016-0389-6.
22. Harttrampf A.C., Lacroix L., Deloger M., Deschamps F., Puget S., Auger N., Viel P., Varlet P., Balogh Z., Abbou S., Allorant A., Valteau-Couanet D., Sarnacki S., Gamiche-Rolland L., Meurice G., Minard-Colin V., Grill J., Brugieres L., Dufour C., Gaspar N., Michiels S., Vassal G., Soria J.C., Georger B. Molecular Screening for Cancer Treatment Optimization (MOSCATO-01) in Pediatric Patients: A Single-Institutional Prospective Molecular Stratification Trial. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6101–12. doi: 10.1158/1078-0432.
23. Schramm A., Koster J., Assenov Y., Althoff K., Peifer M., Mahlow E., Odersky A., Beisser D., Ernst C., Henssen A.G., Stephan H., Schröder C., Heukamp L., Engesser A., Kahlert Y., Theissen J., Hero B., Roels F., Altmüller J., Nürnberg P., Astrahantseff K., Gloeckner C., De Preter K., Plass C., Lee S., Lode H.N., Henrich K.O., Gartlgruber M., Speleman F., Schmezer P., Westermann F., Rahmann S., Fisher M., Eggert A., Schulte J.H. Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet*. 2015;47(8):872–7. doi: 10.138/ng.3349.
24. Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., Hedges D., Ma X., Zhou X., Yergeau D.A., Wikinson M.R., Vadodaria B., Chen X., McGee R.B., Hines-Dowell S., Nuccio R., Quinn E., Shurtleff S.A., Rusch M., Patel A., Becksfort J.B., Wang S., Weaver M.S., Ding L., Mardis E.R., Wilson R.K., Gajjar A., Ellison D.W., Pappo A.S., Pui C., Nichols K.E., Downing J.R. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336–46. doi: 10.1056/NEJMoa1508054.
25. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hedge M., Lyon E., Spector E., Voelkerding K., Rehm H.L. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
26. Tran T.H., Shah A.T., Loh M.L. Precision Medicine in Pediatric Oncology: Translating Genomic Discoveries into Optimized Therapies. *Clin Cancer Research*. 2017;23(18):5329–38. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0115.
27. Korshunov A., Chavez L., Northcott P.A., Sharma T., Ryzhova M., Jones D.T.W., von Deimling A., Pfister S.M., Kool M. DNA-methylation profiling discloses significant advantages over NanoString method for molecular classification of medulloblastoma. *Acta Neuropathol*. 2017;134:965–7. doi: 10.1007/s00401-017-1776-9.
28. Bettgowda C., Sausen M., Leary R.J., Kinde I., Wang Y., Agrawal N., Bartlett B.R., Wang H., Lubner B., Alani R.M., Antonarakis E.S., Azad N.S., Bardelli A., Brem H., Cameron J.L., Lee C.C., Fecher L.A., Gallia G.L., Gibbs P., Le D., Giuntoli R., Goggins M., Hogarty M.D., Holdhoff M., Hong S.M., Jiao Y., Juhl H.H., Kim J.J., Siravegna G., Laheru D.A., Lauricella C., Lim M., Lipson E.J., Nagahashi M.S.K., Netto G.J., Oliner K.S., Olivi A., Olsson L., Riggins G.J., Sartore-Bianchi A., Schmidt K., le-Ming S., Oba-Shinjo S.M., Siena S., Theodorescu D., Tie J., Harkins T.T., Veronesi S., Wang T.L., Weingart J.D., Wolfgang C.L., Wood L.D., Xing D., Hruban R.H., Wu J., Allen P.J., Schmidt C.M., Choti M.A., Velculescu V.E., Kinzler K.W., Vogelstein B., Papadopoulos N., Diaz L.A. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra224. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094.
29. Kurihara S., Ueda Y., Onitake Y., Sueda T., Ohta E., Morihara N., Hirano S., Irisuna F., Hiyama E. Circulating free DNA as noninvasive diagnostic biomarker for childhood solid tumors. *J Pediatr Surg*. 2015;50(12):2094–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.033.
30. Kico J.M., Miller C.A., Griffith M., Petti A., Spencer D.H., Ketkar-Kulkarni S., Wartman L.D., Christopher M., Lamprecht T.L., Helton N.M., Duncavage E.J., Payton J.E., Batty J., Heath S.E., Griffith O.L., Shen D., Hundal J., Chang G.S., Fulton R., O'Laughlin M., Fronick C., Magrini V., Demeter R.T., Larson D.E., Kukarni S., Ozenberger B.A., Welch J.S., Walter M.J., Graubert T.A., Westervelt P., Radich J.P., Link D.C., Mardis E.R., DiPersio J.F., Wilson R.K., Ley T.J. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *J Am Med Assoc*. 2015;314(8):811–22. doi: 10.1001/jama.2015.9643.
31. Stadt U.Z., Escherich G., Indenbirken D., Alawi M., Adao M., Horstmann M.A. Rapid capture next-generation sequencing in clinical diagnostics of kinase pathway aberrations in B-cell precursor ALL. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1283–6. doi: 10.1002/pbc.25975.
32. Hayashi M., Chu D., Meyer C.F., Llosa N.J., McCarthy G., Morris C.D., Levin A.S., Wolinsky J.P., Albert C.M., Steppan D.A., Park B.H., Loeb D.M. Highly personalized detection of minimal Ewing sarcoma disease burden from plasma tumor DNA. *Cancer*. 2016;122:3015–23. doi: 10.1002/cncr.30144.
33. Chakravadhanula M., Tembe W., Legendre C., Carpentieri D., Liang W.S., Bussey K.J., Carpen J., Berens M.E., Bhardwaj R.D. Detection of an atypical teratoid rhabdoid brain tumor gene deletion in circulating blood using next-generation sequencing. *J Child Neurol*. 2014;29:NP81–5. doi: 10.1177/0883073813503904.
34. Elie V., de Beaumais T., Fakhoury M., Jacqz-Aigrain E. Pharmacogenetics and individualized therapy in children: immunosuppressants, antidepressants, anticancer and anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):827–43. doi: 10.2217/pgs.11.19.
35. Shultz K.R., Carroll A., Heerema N.A., Bowman W.P., Aledo A., Slayton B., Sather H., Devidas M., Zheng H.W., Davies S.M., Gaynon P.S., Trigg M., Rutledge R., Jorstad D., Winick N., Borowitz M.J., Hunger S.P., Carroll W.L., Camitta B. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467–71. doi: 10.1038/leu.2014.30.
36. Houghton P.J., Morton C.L., Kolb E.A., Gorlick R., Lock R., Carol H., Reynolds C.P., Maris J.M., Keir S.T., Billups C.A., Smith M.A. Initial

- testing (stage 1) of the mTOR inhibitor rapamycin by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:799–805. doi: 10.1002/pbc.21296.
37. Vo K.T., Karski E.E., Nasholm N.M., Allen S., Hollinger F., Gustafson W.C., Long-Boyle J.R., Shiboski S., Matthay K.K., DuBois S.G. Phase 1 study of sirolimus in combination with oral cyclophosphamide and topotecan in children and young adults with relapsed and refractory solid tumors. *Oncotarget*. 2017;8(14):23851–61. doi: 10.18632/oncotarget.12904.
  38. Johnsen J.I., Segerstrom L., Orrego A., Elfman L., Henriksson M., Kagedal B., Eksborg S., Sveinbjörnsson B., Kogner P. Inhibitors of mammalian target of rapamycin downregulate MYCN protein expression and inhibit neuroblastoma growth *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene*. 2008;27:2910–22. doi: 10.1038/sj.onc.1210938.
  39. Perry J.A., Kiezun A., Tonzi P., Allen E.M., Carter S.L., Baca S.C., Cowley G.S., Bhatt A.S., Rheinbay E., Pedamallu C.S., Helman E., Taylor-Weiner A., McKenna A., DeLuca D.S., Lawrence M.S., Ambrogio L., Sougnez C., Sivachenko A., Walensky L.D., Wagle N., Mora J., de Torres C., Lavarino C., Aguiar S., Yunes J.A., Brandalise S.R., Mercado-Celis G.E., Melendez-Zajgla J., Cardenas-Cardos R., Velasco-Hidalgo L., Roberts C.W.M., Garraway L.A., Rodriguez-Galindo C., Gabriel S.B., Lander E.S., Golub T.R., Orkin S.H., Getz G., Janeway K.A. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(51):E5564–73. doi: 10.1073/pnas.1419260111.
  40. Zhao Y., Adjei A.A. The clinical development of MEK inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(7):385–400. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.83.
  41. Lu C., Zhang J., Nagahawatte P., Easton J., Lee S., Liu Z., Ding L., Wyczalkowski M.A., Valentine M., Navid F., Mulder H., Tatevossian R.G., Dalton J., Davenport J., Yin Z., Edmonson M., Rusch M., Wu G., Li Y., Parker M., Hedlund E., Shurtleff S., Raimondi S., Bhavin V., Donald Y., Mardis E.R., Wilson R.K., Evans W.E., Ellison D.W., Pounds S., Dyer M., Downing J.R., Pappo A., Bahrami A. The genomic landscape of childhood and adolescent melanoma. *J Invest Dermatol*. 2015;135(3):816–23. doi: 10.1038/jid.2014.425.
  42. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.I., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Elez-Fernandez M.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with *BRAF* V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726–36. doi: 10.1056/NEJMoa1502309.
  43. Mosse Y.P., Lim M.S., Voss S.D., Wilner K., Ruffner K., Laliberte J., Rolland D., Balis F.M., Maris J.M., Weigel B.J., Ingle A.M., Ahren C., Adamson P.C., Blaney S.M. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase I consortium study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):472–80. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70095-0.
  44. Doebele R.C., Davis L.E., Vaishnavi A., Le A.T., Estrada-Bernal A., Keysar S., Jimeno A., Varella-Garcia M., Aisner D.L., Li Y., Stephens P.J., Morosini D., Tuch B.B., Fernandes M., Nanda N., Low J.A. An oncogenic NTRK fusion in a patient with soft-tissue sarcoma with response to the tropomyosin-related kinase inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov*. 2015;5(10):1049–57. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0443.
  45. Gajjar A., Stewart C.F., Ellison D.W., Kaste S., Kun L.E., Packer R.J., Goldman S., Chintagumpala M., Wallace D., Takebe N., Boyett J.M., Gilbertson R.J., Curran T. Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium study. *Clin Cancer Res*. 2013;19(22):6305–12. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1425.
  46. Brenner J.C., Feng F.Y., Han S., Patel S., Goyal S.V., Bou-Maroun L.M., Liu M., Lonigro R., Prensner J.R., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res*. 2012;72(7):1608–13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3648.
  47. Rader J., Russell M.R., Hart L.S., Nakazawa M.S., Belcastro L.T., Martinez D., Li Y., Carpenter E.L., Attiyeh E.F., Diskin S.J., Kim S., Parasuraman S., Caponigro G., Schnepf R.W., Wood A.C., Pawel B., Cole K.A., Maris J.M. Dual CDK4/CDK6 inhibition induces cell-cycle arrest and senescence in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(22):6173–82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1675.
  48. Bandopadhyay P., Berghthold G., Nguyen B., Schubert S., Gholamin S., Tang Y., Bolin S., Schumacher S.E., Zeid R., Masoud S., Yu F., Vue N., Gibson W.J., Paoletti B.R., Mitra S.S., Cheshier S.H., Qi J., Liu K.W., Wechsler-Reya R., Weiss W.A., Swartling F.J., Kieran M.W., Bradner J.E., Beroukhi R., Cho Y.J. BET bromodomain inhibition of *MYC*-amplified medulloblastoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(4):912–25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2281.
  49. DuBois S.G., Marachelian A., Fox E., Kudgus R.A., Reid J.M., Groshen S., Malvar J., Bagatell R., Wagner L., Maris J.M., Hawkins R., Courtier J., Lai H., Goodarzian F., Shimada H., Czarnecki S., Tsao-Wei D., Matthay K.K., Mosse Y.P. Phase I study of the aurora A kinase inhibitor alisertib in combination with irinotecan and temozolomide for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1368–75. doi: 10.1200/JCO.2015.65.4889.
  50. Li S.Q., Cheuk A.T., Shern J.F., Song Y.K., Hurd L., Liao H., Wei J.S., Khan J. Targeting wild-type and mutationally activated FGFR4 in rhabdomyosarcoma with the inhibitor ponatinib (AP24534). *PLoS One*. 2013;8(10):e76551. doi: 10.1371/journal.pone.0076551.
  51. Tarlock K., Chang B., Cooper T., Gross T., Gupta S., Neuorff S., Adlard K., Ho P.A., McGoldrick S., Watt T., Templeman T., Sisler I., Garee A., Thomson B., Woolfrey A., Estey E., Meshinchi S., Pollard J.A. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):1048–54. doi: 10.1002/pbc.25437.
  52. Glade Bender J.L., Lee A., Reid J.M., Baruchel S., Roberts T., Voss S.D., Wu B., Ahern C.H., Ingle A.M., Harris P., Weigel B.J., Blaney S.M. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3034–43. doi: 10.1200/JCO.2012.47.0914.
  53. Moreno L., Pearson A.D.J., Paoletti X., Jimenez I., Geoerger B., Kearns P.R., Zwaan C.M., Doz F., Baruchel A., Vormoor J., Casanova M., Pfister S.M., Morland B., Vassal G. Early phase clinical trials of anticancer agents in children and adolescents – an ITCC perspective. *Net Rev Clin Oncol*. 2017;14:497–507. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.59.

Статья поступила в редакцию: 13.08.2021. Принята в печать: 15.10.2021.

Article was received by the editorial staff: 13.08.2021. Accepted for publication: 15.10.2021.