

Молекулярно-генетические методы диагностики и таргетная терапия в педиатрической онкологии (обзор литературы)

А. А. Рожков, студент Клинического института детского здоровья¹

Р. И. Нуриев, аспирант кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины^{1,2}

М. И. Секачева, д.м.н., проф. кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Института клинической медицины, директор Института персонализированной медицины¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова» Российской академии наук, Москва

Molecular diagnostics and targeted treatment approaches in pediatric oncology (literature review)

A. A. Rozhkov, R. I. Nuriev, M. I. Sekacheva

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Scientific and Research Institute for Vaccines and Sera n.a. I. I. Mechnikov; Moscow, Russia

Резюме

Непрерывная эволюция технологий в области молекулярной диагностики и геномного анализа, разработка новых подходов в фармакогенетике и появление целого спектра различных таргетных препаратов расширили возможности клинической практики, позволяя персонализировать подход к каждому конкретному пациенту. Диагностика и терапия педиатрических онкологических заболеваний являются одним из ярких примеров успешного применения персонализированного подхода в клинической практике. На сегодняшний день множество педиатрических опухолевых заболеваний успешно лечатся с помощью таргетных препаратов, что значительно увеличивает выживаемость пациентов. Таргетная терапия позволяет подобрать конкретный препарат для каждого больного, повышая тем самым эффективность лечения, снижая риск возникновения побочных эффектов, а также уменьшая вероятность развития рецидива заболевания.

Ключевые слова: персонализированная медицина, онкология, таргетная терапия, молекулярная диагностика, детская онкология.

Summary

The continuous evolution of new technologies in the field of molecular diagnostics and genome analysis, the development of new approaches in pharmacogenetics and the emergence of a range of different targeted drugs have expanded the possibilities of clinical practice, resulting in personalized approaches to treatment. The diagnosis and therapy of pediatric oncological diseases are some of the vivid examples of the successful application of a personalized approach in clinical practice. Today, many pediatric neoplastic diseases are successfully treated with targeted drugs, which significantly increases patient survival. Targeted therapy allows to choose a specific drug for each patient, thereby increasing the effectiveness of treatment, reducing the risk of side effects, and also reducing the likelihood of a relapse of the disease.

Key words: personalized medicine, oncology, targeted therapy, molecular diagnostics, pediatric oncology.

Введение

Персонализированная медицина – это современная и быстроразвивающаяся модель организации клинической практики, использующая новые технологии для принятия решений в отношении прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний. Одной из основных областей медицины, в которых персонализированная медицина уже сегодня играет крайне важную роль, является область генетически обусловленных заболеваний, включая также и наследственные онкологические заболевания [1]. Дети составляют примерно половину всех пациентов с генетическими

заболеваниями, причем 30 % таких детей не доживают до 5 лет [2]. Несмотря на то что отдельные случаи заболеваний редки, в совокупности они представляют серьезную проблему для глобальных систем здравоохранения.

Вследствие крайне низкой распространенности многих генетических синдромов их трудно идентифицировать клинически, поэтому генетическое тестирование стало основой диагностики в широких популяциях. В последние 10 лет технологии секвенирования следующего поколения позволили одновременно выявлять несколько мутаций, которые могут быть от-

ветственны за развитие какого-либо заболевания. Быстрое развитие также получили методы экзомного секвенирования (ЭС) и геномного секвенирования (ГС). ГС в последние годы быстро становится практически первым и наиболее важным тестом в клинической практике, так как снижает стоимость и улучшает эффективность диагностики. Растущее число исследований показывают, что ГС позволяет обнаружить широкий диапазон генетических аномалий в одном лабораторном рабочем процессе [2, 3].

В настоящее время существуют различные варианты молекулярно-генетических тестов, широко

применяемых при диагностическом поиске: анализ генов и эпигенетических изменений ДНК, хромосомные тесты, биохимические и протеомные тесты. Кроме того, развиваются методы секвенирования экзона, что позволяет избирательно анализировать кодирующие области и используется для обнаружения редких вариантов кодирования, а затем для идентификации заболеваний [4]. Молекулярно-генетический анализ используется не только при диагностике различных заболеваний, но и для прогностических исследований, тестирования на носительство, при пренатальных тестированиях, для скрининга новорожденных и фармакогенетических наблюдений. Наиболее интересным и перспективным в современной онкологии является исследование генома опухоли, позволяющее прогнозировать клиническое течение онкологического заболевания и подбирать оптимальные методы терапии.

Методы молекулярно-генетических исследований

До внедрения технологии секвенирования следующего поколения (NGS) в клинической практике использовалось несколько технологий для выявления генетических заболеваний. Одним из самых первых является G-полосчатый анализ кариотипа, который может обнаружить структурные и числовые хромосомные aberrации, а также мозаичность. Однако диагностическое значение данного теста на сегодняшний день ограничено, поскольку аномалии ниже 5–10 мегабаз часто остаются незамеченными [4].

В начале 1990-х годов была разработана методика флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). FISH способна обнаруживать генетические аномалии с большей чувствительностью, чем G-полосчатый анализ кариотипа, тем самым позволяя выявлять субмикроскопические события (например, делеции, прилегающие к теломере), которые в некоторых случаях могут приводить к заболеваниям [5]. Методика FISH,

однако, имеет ограничения, и аномалии ниже 50–300 КБ не могут быть обнаружены [6]. G-полосчатый анализ кариотипа и FISH сегодня в значительной степени были заменены хромосомными микрочипами (ХМЧ), что позволило одновременно оценивать все хромосомы для определения дисбаланса числа копий и, в некоторых случаях, однопартийной изодисомии. Использование ХМЧ показало, что субмикроскопические цитогенетические аномалии вносят значительный вклад в возникновение врожденных дефектов и неонатальных расстройств. ХМЧ часто предлагается в качестве теста первой линии при оценке здоровья детей с генетическими заболеваниями. Тем не менее эта технология также имеет недостатки, например она не позволяет обнаруживать сбалансированные хромосомные перестройки, такие как сбалансированная транслокация и инверсии [7].

Учитывая крайне важное значение генетических исследований при постановке диагноза, имеющиеся ограничения вышеописанных стандартных методов вызывают большую озабоченность и представляют собой серьезное препятствие для дальнейшего прогресса в диагностике пациентов с подозрением на генетическое заболевание. Например, соответствующая диагностическая значимость ХМЧ при распространенных заболеваниях, таких как расстройства аутистического спектра (ASD) в педиатрии, в среднем достаточно низкая (9,3–13,1 %) [8]. Диагностические возможности при других часто встречающихся, но фенотипически неспецифических заболеваниях (например, несиндромальных врожденных дефектах) могут быть аналогичны [8].

Мутационные сигнатуры опухоли

Успехи генетических тестирования и исследования в области генетики онкологических заболеваний позволили выявить онкогены, способствующие возникновению и развитию неопластических процессов, и гены-супрессоры роста опухоли.

Подавляющее большинство мутаций в геноме опухоли являются приобретенными, которые, как правило, не участвуют в развитии опухоли [8]. Эти соматические мутации могут возникать в результате воздействия экзогенных факторов, таких как химические или физические канцерогены, или эндогенных процессов, таких как спонтанные мутации [9]. Тем не менее недавно было показано, что анализ этих мутаций позволяет детальнее понять эволюцию опухоли [10]. Поскольку множественные эндогенные и экзогенные факторы могут действовать одновременно или последовательно на геном в течение жизненного цикла клетки, мутационный каталог генома опухоли содержит смесь сигнатур, сформированных различными мутационными процессами. Некоторые из этих процессов активны непрерывно в течение всей жизни раковой клетки (тактовые сигнатуры), тогда как другие активируются лишь периодически при наличии определенных факторов [9].

Недавно было показано, что мутационные сигнатуры могут служить биомаркерами специфических клинически важных характеристик рака [10], например, имея потенциальную ценность в качестве предикторов ответа на терапию. Важно отметить, что молекулярные механизмы, лежащие в основе конкретных сигнатур, можно проанализировать и в дальнейшем объединить со стратегиями лечения. Таким образом, систематическая характеристика мутационных сигнатур в геноме опухоли пациента является перспективным новым инструментом не только молекулярной диагностики и классификации опухолей, но и выбора терапии [11–13].

Онкологические заболевания в педиатрии

Детские онкологические заболевания представляют серьезную проблему в клинической практике, поскольку могут возникать внезапно, без ранних симптомов, и прогрессировать крайне быстро. Выживаемость педиатрических

пациентов с онкологическими заболеваниями значительно улучшилась за последние десятилетия, и в настоящее время 15-летняя общая выживаемость таких пациентов составляет 81 % [14]. Тем не менее некоторые опухоли по-прежнему имеют крайне неблагоприятный прогноз и склонны к быстрому прогрессированию и рецидивам, несмотря на комплексное лечение [1].

Самой большой подгруппой солидных детских злокачественных новообразований является класс злокачественных опухолей головного мозга, на долю которых приходится 27,9 % случаев онкологической смертности у детей. Например, при медуллобластоме и эпендимоме, двух наиболее распространенных злокачественных опухолях головного мозга в детском возрасте, показатели выживаемости сильно различаются в зависимости от молекулярной подгруппы и могут в некоторых случаях быть равными 22 или 20 % соответственно. Прогноз становится еще более неблагоприятным при возникновении рецидива и отсутствии своевременной терапии [15].

Идентификация молекулярных изменений, приводящих к росту опухоли у отдельного пациента, позволяет лечащему врачу выбрать наиболее перспективное лечение для каждого конкретного больного. Данный подход таргетной терапии, тесно связанный с персонализированной медициной, уже сегодня очень быстро развивается в области лечения онкологических заболеваний, в том числе и у детей [16]. Индивидуальный подход к диагностике и лечению показал преимущество как с точки зрения ответа на терапию, так и выживаемости при онкологических заболеваниях [17–19].

Таргетная терапия в детской онкологии

Достижения последних десятилетий в области терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются одной из наиболее ярких страниц современной

медицины. Принципиальная возможность излечения подавляющего большинства пациентов и их возвращения к полноценной жизни стала, безусловно, главным результатом серии клинических исследований, выполненных на протяжении четырех десятилетий [20]. ОЛЛ является самым распространенным злокачественным заболеванием у детей. В структуре педиатрической онкологической патологии доля ОЛЛ составляет до 25 % от всех опухолей и до 75 % от всех гемобластозов. Заболеваемость ОЛЛ претерпевает существенные географические вариации, составляя в среднем 30–40 случаев на 1 млн человек в год. Характерной особенностью является так называемый младенческий пик – увеличение заболеваемости ОЛЛ до 75 на 1 млн в год в возрасте от 2 до 5 лет [21].

Благодаря исследованиям в области геномного профилирования и секвенирования были установлены молекулярно-генетические подтипы ОЛЛ, которые на сегодняшний день, возможно, являются наилучшим примером успехов персонализированного подхода к терапии. Они включают случаи с дерегуляцией гена транскрипционного фактора, случай с комплексной внутривитаминной амплификацией хромосомы 21. При некоторых подтипах ОЛЛ нет отдельной определяющей хромосомной перестройки, но эти подтипы характеризуются другими патологическими и геномными признаками. Например, у пациентов с ОЛЛ с генетическим вариантом Ph-like наблюдается профиль экспрессии генов лейкозных клеток подобный тому, который имеют пациенты с Ph-положительным ОЛЛ, однако у них отсутствует химерный ген *BCR-ABL1* и наблюдается широкое разнообразие генетических альтераций [21–24]. Наиболее часто встречающимися из этих альтераций являются слияния, вовлекающие *ABL* (*ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*, и *PDGFRB*), активность которых можно блокировать с помощью специфических ингибиторов, таких как иматиниб и дазатиниб. Кроме

того, часто встречаются слияния, мутации или делеции, активирующие передачу сигнала через сигнальный путь JAK-STAT, включая перестройки *JAK2*, *CRLF2*, *EPOR* и мутации *JAK1*, *JAK2* и *JAK3* и рецептор интерлейкина-7. Так или иначе, большинство мутаций вовлекают гены, кодирующие белки, участвующие в клеточной передаче сигнала, выполняющие функции онкосупрессоров или участвующие в лимфоидной дифференцировке [22].

Открытия в области молекулярно-генетического патогенеза ОЛЛ и разработка методов таргетной коррекции изменений, происходящих вследствие возникновения драйверных мутаций, подготовили почву для развития новых подходов персонализированной терапии пациентов. Одним из других ярких примеров такого подхода является использование ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) – заболеванием, в основе развития которого лежит наличие в геноме гибридного онкопротеина *BCR-ABL1* [25]. Лечение с применением ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб и схожих препаратов) превратило ХМЛ из заболевания, требующего интенсивной терапии, часто включающей в себя трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, в хроническое заболевание, которое в большинстве случаев можно успешно вести в течение десятилетий с помощью перорального применения ингибиторов тирозинкиназы с потенциальной возможностью прекращения лечения у некоторых пациентов [26]. Это стало основанием для использования этих препаратов при лечении пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ. Так, до начала использования ингибиторов тирозинкиназы выживали менее половины детей с Ph-позитивным ОЛЛ. Сочетание иматиниба с цитотоксической химиотерапией оказалось высокоэффективным для лечения детей с Ph-позитивным ОЛЛ и минимизировало необходимость в проведении трансплантации гемопоэтических клеток [21].

Еще одним примером таргетной терапии в педиатрии является раздел иммунотерапии, вовлекающий нацеленное воздействие к различным кластерам (антигенам) дифференцировки. Широко известны и используются препараты, блокирующие молекулу CD20 на поверхности В-лимфоцитов. Кроме того, в последние годы активно развивается таргетная терапия, направленная на другие маркеры [28]. Например, применяются препараты, блокирующие CD19 [29]. В исследованиях на мышиных моделях была показана эффективная деплеция немодифицированными анти-CD19-антителами В-клеток и клеток злокачественных CD19-позитивных В-клеточных лимфом/лейкемий главным образом за счет Fc-receptor- γ (FcR γ)-опосредованной активации макрофагов. При этом подавление В-клеток было в два раза более длительным, чем при использовании анти-CD20-моноклональных антител, приводя к потенциально более серьезному дефициту иммуноглобулинов после эффективной терапии анти-CD19 [28]. Кроме того, активно развивается разработка новых моноклональных антител, избирательно блокирующих иммунные контрольные точки. Использование данных препаратов у детей с онкологическими заболеваниями на сегодняшний день ограничено вследствие недостаточного количества клинических исследований и соображений безопасности, однако в будущем является очень перспективным направлением [29].

Применение геномного секвенирования позволило расширить спектр препаратов, используемых в таргетной терапии солидных опухолей. Примером таких препаратов могут служить ларотректиниб и энтректиниб. Ларотректиниб одобрен для лечения взрослых и детей с солидными опухолями, имеющими мутации генов нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*). К возникновению данных мутаций приводят хромосомные перестройки, что в свою очередь

определяет чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы [30]. Перестройки в *NTRK1* при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) впервые были описаны у пациентов с аденокарциномой легкого без сопутствующих мутаций в генах эпидермального фактора роста (EGFR), онкогенной ГТФазы KRAS, и рецепторных тирозинкиназ ALK или ROS1 [31]. Кроме НМРЛ, перестройки в гене *NTRK* встречаются при колоректальной карциноме, внутривенной холангиокарциноме, папиллярном раке щитовидной железы, глио-нейронных опухолях и саркомах различных локализаций. Наличие данных мутаций диагностируется с помощью секвенирования следующего поколения и флуоресцентной гибридизации *in situ* [31].

Клинические испытания ларотректиниба показали, что препарат имеет хорошую переносимость среди педиатрических больных [32]. В исследования препарата включали взрослых и детей (в возрасте от месяца до 21 года) с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями или опухолями ЦНС, которые рецидивировали, прогрессировали или не реагировали на доступную терапию независимо от наличия мутаций в гене *NTRK*. Согласно результатам исследований, общая частота ответа у взрослых и детей составила 75 % (95 % ДИ: 61–85), полный ответ был достигнут у 22 % пациентов и частичный ответ – у 53 % пациентов. Данный эффект на терапию наблюдался при минимальных побочных эффектах, большинство пациентов имели адекватную функцию внутренних органов и полное восстановление после острых токсических реакций на предыдущую противоопухолевую терапию [32].

Другим препаратом, показанным для лечения пациентов с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK*, а также с метастатическим НМРЛ с перестройками гена *ROS1* является энтректиниб. Данный препарат селективно ингибирует активность TrkA, TrkB, TrkC,

ROS1 и ALK, приводя к снижению пролиферации злокачественных клеток [33].

Исследования препарата проводились на пациентах с ROS1-положительным немелкоклеточным раком легкого и местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* (более 10 различных видов опухолей, включая рак молочной железы, холангиокарциному, колоректальный рак, нейроэндокринный рак, рак легкого, рак слюнной железы, рак поджелудочной железы и рак щитовидной железы) [34–36]. При ROS1-положительном метастатическом НМРЛ в результате лечения энтректинибом общий ответ был достигнут у 78 % пациентов, длительность ответа составляла от 1,8 до 36,8 месяца и более [35]. Кроме того, применение энтректиниба привело к уменьшению объема опухоли более чем у половины пациентов с местнораспространенными или метастатическими солидными опухолями с перестройками генов *NTRK* (частота объективного ответа – 57 %), длительность ответа составила от 2,8 до 26,0 месяца и более [36]. Объективный ответ на терапию энтректинибом наблюдался также у пациентов с наличием метастазов в ЦНС на момент начала исследования [37]. В подгруппе детей с опухолями ЦНС общий коэффициент ответа на терапию составил 100 %, включая один полный ответ, три подтвержденных частичных ответа и один неподтвержденный частичный ответ. В группе пациентов с *NTRK*-позитивными экстракраниальными солидными опухолями частичный ответ был достигнут в 83 % случаев и полный ответ – у 17 %. У пациентов с отсутствием перестроек в таргетных генах ответа на терапию получено не было [33–37].

Заключение

Развитие персонализированного подхода в медицине открывает широкий спектр новых возможностей диагностики, лечения

и прогнозирования множества заболеваний, среди которых важное место занимают детские онкологические заболевания. Благодаря совершенствованию методов молекулярно-генетических исследований появилась возможность проанализировать не только геном пациента, но и геном опухоли, что позволяет более точно определить патогенез заболевания и разработать тактику лечения на основе полученных данных с применением препаратов, направленных на конкретную мишень. На сегодняшний день множество педиатрических опухолевых заболеваний успешно лечатся с помощью таргетных препаратов, что значительно увеличивает выживаемость пациентов. Таргетная терапия позволяет подобрать конкретный препарат для каждого больного, повышая тем самым эффективность лечения, снижая риск возникновения побочных эффектов, а также уменьшая вероятность развития рецидива заболевания. Таким образом, сегодня персонализированная медицина является широко распространенным подходом в клинической практике и позволяет пересмотреть некоторые принципы оказания медицинской помощи больным как редкими, так и распространенными формами генетических и онкологических заболеваний.

Список литературы

- Localio AR, Mulrow CD, Griswold ME. Advancing Personalized Medicine Through Prediction. *Ann Intern Med.* 2020; 172: 63–64.
- David Bick, Marilyn Jones, Stacie L Taylor, Ryan J Taff, John Belmont. HudsonAlpha institute for Biotechnology, Huntsville, Alabama, USA Rady Children's Hospital San Diego, San Diego, California, USA Illumina Inc, San Diego, California, USA. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. Review 19 March 2019.
- de Ligt J, Boone PM, Pfundt R, Vissers LE, Richmond T, Geoghegan J, et al. Detection of clinically relevant copy number variants with whole-exome sequencing. *Hum Mutat.* 2013; 34 (10): 1439–48.
- Krumm N, Sudmant PH, Ko A, O'Roak BJ, Malig M, Coe BP, et al. Copy number variation detection and genotyping from exome sequence data. *Genome Res.* 2012; 22 (8): 1525–32.
- Zhang F, Lupski JR. Non-coding genetic variants in human disease. *Hum Mol Genet.* 2015; 24 (R 1): R 102–10.
- Jennifer E. Posey. Genome sequencing and implications for rare disorders. *Posey Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019.
- Jeffrey E. Rubnitz, MD, PhD and William M. Crist, MD. Molecular Genetics of Childhood Cancer: Implications for Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Review. March 13, 2015.
- Martin CL, Warburton D. Detection of chromosomal aberrations in clinical practice: from karyotype to genome sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015; 16: 309–26.
- Ginsburg G. S., Kuderer N. M. Comparative effectiveness research, genomics-enabled personalized medicine, and rapid learning health care: A Common Bond. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30 (34), 4233–4242.
- Catenacci DVT. Next-generation clinical trials: novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity. *Mol Oncol* 2015; 9: 967–96.
- Servant N, Roméjon J, Gestraud P, La Rosa P, Lucotte G, Lair S, Bernard V, Zeitouni B, Coffin F, Jules-Clément G, Yvon F, Lermine A, Poulet P, Liva S, Pook, S, Popova T, Barette C, Prud'homme F, Dick J.G, Kamal M, Le Tourneau C, Barillot E, Hupé P. Bioinformatics for precision medicine in oncology: Principles and application to the SHIVA clinical trial. *Front. Genet.*, 2014, 5, 152.
- Arne Van Hoeck, Niels H. Tjoonk, Ruben van Bostel, Edwin Cuppen. Portrait of a cancer: mutational signature analyses for cancer diagnostics. Center for Molecular Medicine and Oncode Institute, University Medical Centre Utrecht, Heidelberglaan. review. 2019.
- Khoury M.J, Iademarco M.F, Riley W.T. Precision public health for the era of precision medicine. *Am. J. Prev. Med.*, 2016.
- Nita L. Seibel, Katherine Janeway, Carl E. Allen, Susan N. Chi, Y Jae Cho, Julia L. Glade Bender, AeRang Kim, Theodore W. Laetsch, Meredith S. Irwin, Naoko Takebe, James V. Tricoli and D. Williams Parsons. Pediatric Oncology Enters the Era of Precision Medicine. *Current Problems in Cancer*; 2017 September.
- Fabio Girardi, Claudia Allemani, and Michel P. Coleman. Worldwide Trends in Survival From Common Childhood Brain Tumors: A Systematic Review. *Journal of Global Oncology*, 2019; 5, 1–25.
- Buzdin A, Sorokin M, Garazha A, Sekacheva M, Kim E, Zhukov N, et al. Molecular pathway activation – new type of biomarkers for tumor morphology and personalized selection of target drugs. *Semin Cancer Biol.* (2018) 53: 110–24.
- Christophe Le Tourneau, Jean-Pierre Delord, Anthony Gonçalves, Céline Gavaille, Coraline Dubot, Nicolas Isambert, Mario Campone, Olivier Trédan, Marie-Ange Massiani, Cécile Mauborgne, Sébastien Armanet, Nicolas Servant, Ivan Bièche, Virginie Bernard, David Gentien, Pascal Jezequel, Valéry Attignon, Sandrine Boyault, Anne Vincent-Salomon, Vincent Serois, Marie-Paule Sablin, Maud Kamal, Xavier Paoletti, for the SHIVA investigators. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Articles*; September 3, 2015.
- Tremblay, J, Hamet, P. Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism*, 2013, 62 (Suppl. 1), S2–5.
- Boeldt DL, Cheung C, Ariniello L, Darst BF, Topol S, Schork NJ, Philis-Tsimikas A, Torkamani A, Fortmann AL, Bloss CS. Patient perspectives on whole-genome sequencing for undiagnosed diseases. *Personalized Medicine* 2017; 14: 17–25.
- М. А. Масчан, Н. В. Мякова. Острый лимфобластный лейкоз: Онкогематология; 2006.
- А. Г. Румянцев. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: Детская гематология/онкология. ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ; 2016.
- Bash RO, Crist WM, Shuster JJ, et al. Clinical features and outcome of T-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood with respect to alterations at the TAL1 locus: a Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1993; 81: 2110–2117.
- Е. Н. Имянитов. Общие представления о таргетной терапии: Практическая онкология; НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2010.
- Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (16): 1541–1552.
- Soverini S., Bassan R. & Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol* 12, 39 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0729-2>
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1031–37.
- Авдеева Ж. И., Солдатов А. А., Киселевский М. Б., Медуницын Н. В. Противоопухолевые моноклональные антитела: Иммунология. 2017. № 5. С. 256–270.
- А. И. Карачунский, Ю. В. Румянцев, А. фон Штакельберг. Анти-CD19-моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей: Российский журнал детской гематологии и онкологии; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва.
- Нуриев Р. И., Караулов А. В., Киселевский М. В. Новые стратегии лечения пациентов с онкологическими заболеваниями: иммунотерапевтический подход: Иммунология. 2017; 38 (1): 39–48.
- Noah Federman & Ray McDermott (2019) Larotrectinib, a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor for the treatment of TRK fusion cancer, Expert Review of Clinical Pharmacology, 12: 10, 931–939, DOI: 10.1080/17512433.2019.1661775.
- Bergethson K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS 1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (8): 863–70.
- Theodore W Laetsch, Steven G DuBois, Leo Mascarenhas, Brian Turpin, Noah Federman, Catherine M Albert, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study: The Lancet Oncology; Volume 19, Issue 5, May 2018, Pages 705–714.
- Сулейманова А. М., Сагоян Г. Б., Киргизов К. И., Новые подходы в терапии солидных опухолей у детей и подростков с использованием таргетного препарата энтретиниб: Российский журнал детской гематологии и онкологии; 2019; 6 (4): 62–8.
- Anna F. Farago, Long P. Le, Zongli Zheng, Alona Muzikansky, Alexander Drilon, Manish Patel. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: Journal of Thoracic Oncology Volume 10, Number 12, December 2015.
- Ahn M-J, Cho BC, Siena S, et al. Entrectinib in patients with locally advanced or metastatic ROS 1 fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: IASLC 18th World Conference on Lung Cancer; October 15–18, 2017; Yokohama, Japan. Abstract 8564.
- Demetri GD et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients with NTRK Fusion-Positive (NTRK-tp) Tumors: Pooled Analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. Presented at ESMO 2018; October 19–23, 2018; Munich, Germany. Abstract LBA17.
- Rolfo, et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS 1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015; 24 (11): 1493–500.

Для цитирования: Рожков А. А., Нуриев Р. И., Секачева М. И. Молекулярно-генетические методы диагностики и таргетная терапия в педиатрической онкологии (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020;(38): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-29-33>.

For citation: Rozhkov, A. A. Nuriev R. I., Sekacheva M. I. Molecular diagnostics and targeted treatment approaches in pediatric oncology (literature review). *Medical alphabet.* 2020; (38): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-38-29-33>.