

# Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии

Ю.В. Диникина<sup>1✉</sup>, dinikinayulia@mail.ru, Е.Н. Имянитов<sup>2</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>2</sup>, О.Г. Желудкова<sup>3</sup>, И.Л. Никитина<sup>1</sup>, М.Б. Белогурова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

<sup>3</sup> Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

## Резюме

Онкологические заболевания занимают лидирующие позиции в структуре детской смертности, несмотря на значительные успехи в их лечении. Летальность может быть обусловлена не только прогрессированием основного заболевания ввиду резистентности опухоли к проводимой терапии, но и лекарственно-индуцированной токсичностью, и инфекционными осложнениями. Использование новых диагностических технологий, способствующих выявлению клинически значимых молекулярно-генетических альтераций в опухоли, делает возможным индивидуальный подход к выбору терапии с целью повышения ее эффективности и снижения токсичности, а также улучшения качества жизни пациентов и их семей в период проведения специфического лечения. Наиболее перспективными диагностическими тестами в указанном аспекте являются разновидности секвенирования нового поколения: широкопанельное таргетное, полноэкзомное и полногеномное секвенирование опухолевого материала и лейкоцитарной ДНК пациента. Несмотря на относительную редкость выявляемых патогенных генетических альтераций, ряд из них имеют прогностическую значимость, определяют чувствительность к противоопухолевому лечению, а также являются мишенями для проведения направленной терапии. При этом последняя при ряде нозологий демонстрирует преимущества по сравнению со стандартными методами лечения. Тем не менее применение противоопухолевых препаратов таргетного механизма действия в педиатрической популяции сопряжено с рядом ограничений по сравнению со взрослым населением. В первую очередь это обусловлено отсутствием утвержденных доз, режимов и показаний к применению для большей части новых лекарственных препаратов, рисками развития нежелательных явлений, а также их высокой стоимостью. В статье представлены актуальные вопросы клинического применения таргетной терапии в онкопедиатрии на основании данных молекулярно-генетической диагностики.

**Ключевые слова:** дети, детская онкология, диагностика, таргетная терапия, молекулярная генетика

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301). Работа Е.Н. Имянитова поддержана грантом Российского научного фонда №23-45-10038.

**Для цитирования:** Диникина ЮВ, Имянитов ЕН, Суспицын ЕН, Желудкова ОГ, Никитина ИЛ, Белогурова МБ. Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии. *Медицинский совет.* 2023;17(22):122–128. <https://doi.org/10.21518/ms2023-416>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical impact of molecular genetic testing in pediatric oncology

Yulia V. Dinikina<sup>1✉</sup>, dinikinayulia@mail.ru, Evgeny N. Imyanitov<sup>2</sup>, Evgeny N. Suspitsin<sup>2</sup>, Olga G. Zheludkova<sup>3</sup>, Margarita B. Belogurova<sup>1</sup>, Irina L. Nikitina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

<sup>2</sup> Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

<sup>3</sup> Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care; 38, Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia

## Abstract

Despite remarkable progress in the management of pediatric oncological diseases they remain one of the leading causes of mortality. The disease progression due to tumor resistance, treatment-induced toxic effects and infections complications may contribute to the lethality. New diagnostic technologies facilitate the identification of clinically significant genetic alterations for individualization of therapy approach in order to increase its effectiveness, reduce associated toxicity and improve quality of life of patients and their families. The most promising diagnostic approach is based on next-generation sequencing and includes targeted-, whole exome- and genome sequencing of patients' blood DNA and tumor tissue. Despite the low rate of detected pathogenic alterations, some of them have prognostic significance, determine sensitivity to anticancer agents and targeted therapy. Moreover, targeted therapy in some cancer types shows benefit over standard therapeutic options. The appli-

cation of targeted therapy in pediatric patients poses more challenges than in adults. This is due to the absence of established doses, regimens and indications for targeted agents in pediatric clinical trials, risks of associated toxicity and its high cost. This paper summarizes the data on molecular genetic markers, which are potentially helpful in guiding therapy for cancer in children.

**Keywords:** children, pediatric oncology, diagnostics, targeted therapy, molecular genetics

**Acknowledgments.** The work was carried out with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301). The work by Evgeny N. Imyaninov was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-45-10038.

**For citation:** Dinikina YuV, Imyaninov EN, Suspitsin EN, Zheludkova OG, Belogurova MB, Nikitina IL. Clinical impact of molecular genetic testing in pediatric oncology. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-416>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, примерно у 420 000 детей и подростков от 0 до 19 лет ежегодно диагностируются онкологические заболевания, при этом уровень выживаемости по совокупности нозологий в развитых странах составляет около 80%<sup>1</sup> [1]. Однако в случаях рецидивирующих и рефрактерных форм заболевания прогноз зачастую остается неблагоприятным [1–3]. Важно отметить, что по сравнению с новообразованиями у взрослых для большинства детских опухолей не существует методов профилактики и недостаточны возможности скрининга, что определяет раннюю диагностику как один из ключевых элементов достижения наилучших результатов терапии. Успешное лечение детского рака – ранее неминуемо фатального заболевания – стало возможным в первую очередь благодаря улучшению методов диагностики, применению риск-адаптированных протоколов лечения и адекватной сопроводительной терапии [4]. Особенностью лечения онкологических заболеваний у детей является использование полихимиотерапии, зачастую в комбинации с облучением и агрессивной хирургической тактикой. Развитие ранней и отдаленной токсичности остается ограничивающим фактором для применения интенсивных программ лечения, определяя риски лекарственно-индуцированной летальности, а также инвалидизации излеченных пациентов с нарушением качества их жизни. Следует подчеркнуть, что инфекционные осложнения являются причиной почти половины летальных исходов [3], что, как правило, связано с назначением более интенсивных режимов химиотерапии (ХТ). При этом далеко не всегда эскалация проводимой терапии с использованием высокоагрессивных схем лечения приводит к ожидаемой эффективности, что также определяет необходимость поиска новых подходов к противоопухолевому лечению. Внедрение методов молекулярно-генетической диагностики как основы персонализации противоопухолевой терапии определяет перспективы улучшения показателей выживаемости в онкопедиатрии, а также возможность снижения уровня лекарственно-ассоциированной летальности.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ В ОНКОПЕДИАТРИИ

Прецизионному выбору тактики ведения пациентов с онкологической патологией, в том числе с применением таргетной терапии (ТТ) и иммунотерапии, может способствовать использование молекулярно-генетических маркеров [4, 5]. Развитие технологий высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing – NGS) позволяет выявлять варианты генов, имеющие диагностическое, прогностическое и (или) предиктивное значение, в том числе являющиеся потенциальными мишенями для ТТ [6, 7]. Методы NGS впервые были разработаны в начале 2000-х гг. и уже к концу первого десятилетия XXI в. стали важнейшим инструментом молекулярно-генетических исследований [8]. Постепенное снижение стоимости реагентов и оборудования сделало высокопроизводительное NGS доступным для решения рутинных задач в разных областях медицины, в том числе и в онкологии как за рубежом, так и в нашей стране. Несмотря на различия в технологических решениях, предлагаемых разными производителями, принципиально под термином NGS подразумевается возможность одномоментного прочтения большого числа генов. Ранее процесс молекулярно-генетической диагностики был, по сути, ограничен выявлением отдельных мутаций и достаточно трудоемким секвенированием отдельных генов. Появление методик NGS без преувеличения стало революционным событием и способствовало многочисленным открытиям в области генетики, включая установление причин многих наследственных заболеваний, в том числе опухолевых синдромов, а также комплексное описание молекулярно-генетических характеристик различных опухолей.

В зависимости от масштаба исследования можно выделить виды секвенирования:

- таргетное (анализ генных панелей);
- полноэкзомное (анализ кодирующих последовательностей всех генов);
- полногеномное (анализ всех без исключения регионов ДНК).

К недостаткам технологии следует отнести значительную стоимость оборудования, а также сложность процесса биоинформатической обработки данных и клинической

<sup>1</sup> CureAll framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing access, advancing quality, saving lives. Geneva: World Health Organization; 2021. 109 p. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/347370>.

интерпретации обнаруженных находок, что влечет за собой высокие требования к квалификации лабораторного персонала. Актуальной проблемой современных молекулярно-генетических технологий было и остается выявление у пациентов вариантов с неизвестным клиническим значением (variants of unknown significance). Так, в исследовании V. Barsan et al. по результатам широкопанельного NGS у детей с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у 26% пациентов выявленные варианты генов имели неясное значение [9]. Уточнение значимости подобных находок требует проведения функциональных исследований с использованием клеточных культур и лабораторных животных, что, как правило, невозможно в рутинной практике.

Выбор метода молекулярно-генетической диагностики зависит от типа опухоли, наличия научных сведений о характерных молекулярно-генетических альтерациях, цели диагностики, типе биологического материала, а также стоимости и доступности технологии.

Накопление знаний в области фундаментальной онкологии неизбежно приведет к реклассификации многих генетических вариантов. Применение технологий NGS позволило выявить особенности молекулярного портрета опухолей детского возраста: меньшее, чем у взрослых, количество однонуклеотидных замен и небольших делеций/инсерций при относительно высокой представленности хромосомных перестроек [10]. В некоторых случаях описание генетических характеристик опухолевой ткани привело к изменению существующей классификации новообразований и подходов к выбору лечебной тактики. В частности, удалось выделить 4 молекулярных подтипа медуллобластомы [11–13] и группы риска нейробластомы [14], различающиеся в отношении прогноза заболевания и основанные на профиле экспрессии конкретных генов. Такой же подход актуален в отношении гемобластозов, когда генетические события также позволяют классифицировать пациентов на группы риска. В частности, у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) транслокации *BCR-ABL1* (филадельфийская хромосома) и перестройки *KMT2A* являются маркерами неблагоприятного прогноза, тогда как наличие перестройки *ETV6-RUNX1*, напротив, свидетельствует о более благоприятном прогнозе [15]. Несмотря на то что указанные подходы на сегодняшний день имеют принципиальное значение для клинической практики, далеко не все из них входят в стандарты оказания медицинской помощи у детей с онкологическими заболеваниями.

Одним из перспективных и клинически значимых направлений молекулярно-генетического тестирования является его применение с целью диагностики трудно классифицируемых опухолей [16, 17]. Интеграция патогномных генетических характеристик опухолей способствует увеличению уровня объективности при трактовке морфологического диагноза, повышает диагностическую точность и способствует персонализированному выбору лечебных опций [18]. Примером может являться использование ряда молекулярно-генетических альтераций, таких как мутации генов, кодирующих гистоны (*H3K27M*, *H3G34V/R*), для

градации опухолей по степени злокачественности вне зависимости от их морфологических характеристик [17, 19] или выявление в опухолевой ткани транслокации *COL1A1-PDGFB*, позволяющей подтвердить диагноз выбухающей дерматофибросаркомы (dermatofibrosarcoma protuberans), а также геномной перестройки *EWS-ETS*, специфичной для саркомы Юинга [10].

Не менее 8,5% всех новообразований детского возраста возникают в структуре наследственных опухолевых синдромов, требующих последующей индивидуализации противоопухолевой терапии, а также разработки программ скрининга и мониторинга для соответствующих групп риска и медико-генетического консультирования семей [20–22]. Например, применение лучевой терапии у пациентов с герминальным дефектом гена *TP53* может способствовать развитию вторичных опухолей, индуцированных радиацией [23]. Также в ряде случаев геномные подходы позволяют объяснить механизмы развития резистентности к проводимой терапии. В частности, удалось выяснить связь наличия определенных генных дефектов (дефицит репарации неспаренных оснований – MMR) с резистентностью к тиопуринам у пациентов с ОЛЛ [24]. Более того, назначение тиопуринов у пациентов с MMR индуцирует вторичные мутации *TP53*, ассоциированные с плохим ответом на разнообразие ХТ-агенты и прогрессией заболевания [25]. Следует отметить, что совершенствование методов диагностики и получение новых клинических данных способствует неуклонному расширению спектра выявляемых генетических синдромов [26].

Наконец, наиболее важным и перспективным направлением применения молекулярной диагностики является обнаружение мишеней для ТТ и разработка новых лекарственных средств для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями [27]. ТТ имеет принципиальные отличия от ХТ, в первую очередь заключающиеся в отсутствии / минимальном влиянии на нормальные клетки и ткани организма и в непосредственном воздействии на молекулы/белки (мишени) активированных сигнальных путей в опухоли [28]. Следует отметить, что частота молекулярно-генетических альтераций у детей как потенциальных мишеней для ТТ значительно меньше, чем у взрослых пациентов [29]. При этом для некоторых опухолей, как, например, для нейробластомы, продемонстрировано, что лекарственно-рефрактерные и рецидивирующие опухоли имеют более высокую мутационную нагрузку [29, 30]. Для ряда опухолей характерна генетическая гетерогенность, что является фактором, ограничивающим и усложняющим выбор конкретного таргетного препарата для применения [9]. Тем не менее есть примеры онкологических заболеваний, когда выявление мишеней для ТТ является высоковероятным событием. Например, у детей с воспалительными миофибробластическими опухолями транслокации с участием *ALK*, *ROS1*, *NTRK3*, *PDGFR* могут быть выявлены более чем в 80% случаев, определяя перспективы применения кризотиниба [31]. Другим примером может быть назначение BRAF-ингибиторов в случае наличия альтераций в гене *BRAF* при глиомах низкой степени злокачественности [32, 33].

## ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОПЕДИАТРИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ключевым вопросом остается возможность использования получаемых данных молекулярно-генетической диагностики в клинической практике, а именно частота и эффективность применения ТТ у детей с онкологическими заболеваниями. На сегодняшний день результаты международных исследований в области прецизионной онкологии подтверждают возможность идентификации потенциальных мишеней для ТТ примерно у 65% пациентов детского возраста со злокачественными опухолями высокой группы риска [34–36]. Однако клиническая применимость полученных результатов в отношении назначения таргетных препаратов варьирует в пределах 10–33%. Причинами в большинстве случаев являются сложности с доступностью лекарственных препаратов для рутинной клинической практики, позднее получение информации или эффективность стандартных режимов лечения, а также сомнения врачей-клиницистов в принятии решения об их назначении [5, 36].

Эффективность применения ТТ в онкопедиатрии оценивается с использованием различных дизайнов клинических исследований, тем не менее на сегодняшний день остается большим вопросом, какая именно категория пациентов в наибольшей степени будет иметь успех при ее назначении [5, 34, 37–40]. В систематическом обзоре J. Lee et al. наглядно продемонстрирована частота достижения объективного ответа у пациентов с онкологическими заболеваниями в случаях применения ТТ на основании проведенной молекулярно-генетической диагностики. Для изучаемой когорты пациентов ( $n = 175$ ) она составила 41,7% [6]. Тем не менее авторы отмечают неоднородность полученных результатов, связанную с различием в поставленных целях проводимых исследований и отсутствием стандартизированной продолжительности наблюдения, что в настоящее время не позволяет сделать однозначные выводы о преимуществах прецизионных подходов терапии в сравнении со стандартными режимами лечения [5]. В исследованиях INFORM [39] и MAPPACTS [34] повышение показателей выживаемости было отмечено лишь у пациентов, получивших ТТ только с высоким уровнем доказательности, а в исследовании GAIN наибольшее клиническое значение имело место в случаях таргетирования активирующих генов слияния [39]. По данным D. Ziegler et al., применение полногеномного парного (соматические и герминальные мутации), транскриптомного секвенирования и ДНК-метилирования (исследование PRISM, NCT03336931) с последующим назначением ТТ способствовало улучшению показателя двухлетней беспрогрессивной выживаемости по сравнению со стандартным объемом терапии (26 против 12%,  $p = 0,049$ ) у детей с онкологическими заболеваниями высокой группы риска. При этом уровень объективного ответа составил 36%. Авторы также акцентируют внимание, что терапия, направленная в отношении генов слияния, структурных вариантов и инициированная в сроки до рецидива/

прогрессирования заболевания, имела наибольшую клиническую пользу [36]. Значительная часть рекомендаций по назначению ТТ в исследовании PRISM была в случаях опухолей ЦНС по сравнению с другими солидными новообразованиями (73 против 62%,  $p = 0,048$ ). Важно отметить, что 53% из них имели подтверждающие клинические доказательства, в то время как в 43% случаев в качестве обоснования назначений были использованы только данные доклинических исследований (уровни 3, 4) [36]. Рекомендуемыми режимами назначения в 74% случаях была таргетная монотерапия, в 12% – комбинированные схемы ТТ, в 13% – комбинации ТТ и ХТ, в 1% – только ХТ. При этом наиболее часто используемыми препаратами были ингибиторы сигнальных путей PI3K/mTOR (20%) и MAPK (15%), PARP (10%), CDK4/6. Для тирозинкиназных ингибиторов в большинстве случаев мишенями являлись FGFR (28%), VEGF/VEGFR (20%), EGFR/ERBB (16%) [36].

На сегодняшний день применение ТТ может быть осуществлено по зарегистрированным клиническим показаниям, при включении пациента в клиническое исследование, получении лекарственного средства в рамках раннего доступа или использовании в качестве терапии off-label, но в случаях достаточного количества данных о его безопасности [36]. Примеры препаратов таргетного механизма действия, используемых в онкопедиатрии, приведены в *таблице* [4, 29, 41, 42].

Помимо ТТ, все более актуальным становится применение иммунотерапии у детей с солидными опухолями, как, например, ингибиторов контрольных точек при глиомах высокой степени злокачественности, и лимфомами [43, 44]. При этом важным маркером прогнозирования ее эффективности является мутационная нагрузка опухоли (Tumor Mutational Burden – TMB), т. е. общее число выявленных соматических мутаций, отражающее потенциальную иммуногенность образования [7]. Определение TMB требует применения NGS, при этом наиболее часто для этой задачи используют полноэкзомное секвенирование [45], но также предлагаются специально разработанные генные панели [46]. Однако отсутствие стандартизации вышеперечисленных подходов на сегодняшний день является ограничивающим фактором для их рутинного применения в клинической практике. Например, показано, что величина TMB может варьировать в зависимости от методологических особенностей определения этого показателя, при этом наиболее простым способом преодоления этих затруднений видится повышение пороговых значений мутационной нагрузки [47]. Для детских опухолей в целом характерна более низкая TMB по сравнению с новообразованиями у взрослых [48], что может служить объяснением низкой эффективности иммунотерапии почти при всех новообразованиях у детей, за исключением классической лимфомы Ходжкина [44]. В то же время исследование 3000 образцов педиатрических опухолей показало, что около 5% имеют повышенный показатель TMB (более 10 мутаций на 1 млн пар нуклеотидов), а 1% демонстрирует гипермутабельный фенотип (более

● **Таблица.** Таргетная терапия в детской онкологии  
 ● **Table.** Targeted therapy in paediatric oncology

Терапевтическая мишень	Примеры молекулярных биомаркеров	Примеры лекарственной терапии	Примеры заболеваний
<i>Vcr-Abl</i>	Перестройки <i>Vcr-Abl</i> -тирозинкиназы	Иматиниб	Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз
<i>FLT3</i>	Перестройки <i>FLT3-ITD</i>	Первое поколение: • сорафениб • мидостаурин • сунитиниб • понатиниб Второе поколение: • гилтеритиниб • квизартиниб	<i>FLT3</i> -позитивный острый миелолейкоз. Рефрактерные/ рецидивирующие солидные опухоли
<i>PI3K/mTOR</i>	Мутации <i>TSC1/2</i>	Эверолимус Сиролиумс	Субэпендимарные гигантоклочные астроцитомы, ангиомиолипомы почек. Глиомы низкой степени злокачественности
<i>BRAF</i>	<i>BRAF V600E/K</i>	Вемурафениб Дабрафениб	Меланома. Лангерганс-клеточный гистиоцитоз. Пилоцитарная астроцитома
<i>ALK</i>	Перестройки и мутации <i>ALK</i> . Перестройки <i>ROS1</i>	Кризотиниб	Миофибробластома. Нейробластома. Эмбриональные саркомы. <i>ALK</i> -позитивная лимфома
<i>NTRK 1/2/3</i>	Перестройки <i>NTRK1/2/3</i>	Кризотиниб Ларотректиниб Энтректиниб	Различные категории опухолей
<i>NF1</i>	Точковые мутации, протяженные делеции <i>NF1</i>	Селуметиниб	Плексиформная нейрофиброма
<i>PI3K</i>	Активирующие мутации <i>PIK3CA</i>	Аппелисиб	Спектр синдромов избыточного роста (PROS)

100 мутаций на мегабазу) [49]. Последний может наблюдаться, в частности, у детей с наследственным дефектом репарации неспаренных оснований (Constitutional Mismatch Repair Deficiency), что свидетельствует о перспективности назначения ингибиторов PD-1 (ниволумаб) [7]. Еще одной возможной точкой приложения иммунотерапии, по-видимому, являются редкие дефицитные новообразования *SMARCB1* (SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily B, Member 1), в частности злокачественные рабдоидные опухоли и эпителиоидная саркома [50].

Тем самым становится очевидно, что формирование представления о молекулярно-генетическом портрете опухоли на основании современных методов диагностики является неотъемлемой частью эффективного лечения основного заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическая диагностика в области онкологии во многом изменила подходы к оказанию медицинской помощи. На сегодняшний день мы имеем более детальное представление о биологических механизмах опухолевого роста и процессах резистентности на фоне специфической терапии. Выявление генетических альтераций способствует формированию алгоритмов диагностики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Тем не менее для рутинной клинической практики очевидна потребность в проведении более крупных мультицентровых исследований с целью получения валидированных результатов их эффективности.



Поступила / Received 16.08.2023  
 Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023  
 Принята в печать / Accepted 27.10.2023

## Список литературы / References

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F et al. International incidence of childhood cancer, 2001–2010: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–731. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30186-9).
2. Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science.* 2019;363(6432):1182–1186. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4892>.
3. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen EAML, Merks JHM, Reedijk AMJ et al. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *Eur J Cancer.* 2019;121:113–122. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.008>.
4. Elzagallaai AA, Carleton BC, Rieder MJ. Pharmacogenomics in Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021;61:679–699. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151>.
5. Forrest SJ, Georger B, Janeway KA. Precision medicine in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(1):17–24. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000570>.
6. Lee J, Gillam L, Visvanathan K, Hansford JR, McCarthy MC. Clinical Utility of Precision Medicine in Pediatric Oncology: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol.* 2021;5(5):1088–1102. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00405>.



7. Kline CN, Joseph NM, Grenert JP, van Ziffle J, Talevich E, Onodera C et al. Targeted next-generation sequencing of pediatric neuro-oncology patients improves diagnosis, identifies pathogenic germline mutations, and directs targeted therapy. *Neuro Oncol*. 2017;19(5):699–709. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now254>.
8. Zhong Y, Xu F, Wu J, Schubert J, Li MM. Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine. *Ann Lab Med*. 2021;41(1):25–43. <https://doi.org/10.3343/al.m.2021.41.1.25>.
9. Barsan V, Paul M, Gorsi H, Malicki D, Elster J, Kuo DJ, Crawford J. Clinical Impact of Next-generation Sequencing in Pediatric Neuro-Oncology Patients: A Single-institutional Experience. *Cureus*. 2019;11(12):e6281. <https://doi.org/10.7759/cureus.6281>.
10. Ahmed AA, Vandamati DS, Farooqi MS, Guest E. Precision Medicine in Pediatric Cancer: Current Applications and Future Prospects. *High Throughput*. 2018;7(4):39. <https://doi.org/10.3390/ht7040039>.
11. Hill RM, Richardson S, Schwalbe EC, Hicks D, Lindsey JC, Crosier S et al. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(12):865–874. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30246-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30246-7).
12. Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, Sill M, Hovestadt V, Mynarek M et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol*. 2019;138(2):309–326. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02020-0>.
13. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1408–1414. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4324>.
14. Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubler H, Hundsdoerfer P, von Schweinitz D et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr*. 2017;229(3):147–167. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103086>.
15. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr*. 2017;60(5):129–137. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.5.129>.
16. Ramkissoon SH, Bandopadhyay P, Hwang J, Ramkissoon LA, Greenwald NF, Schumacher SE et al. Clinical targeted exome-based sequencing in combination with genome-wide copy number profiling: precision medicine analysis of 203 pediatric brain tumors. *Neuro Oncol*. 2017;19(7):986–996. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now294>.
17. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
18. Trubicka J, Grajkowska W, Dembowska-Bagińska B. Molecular Markers of Pediatric Solid Tumors-Diagnosis, Optimizing Treatments, and Determining Susceptibility: Current State and Future Directions. *Cells*. 2022;11(7):1238. <https://doi.org/10.3390/cells11071238>.
19. Mosaab A, El-Ayadi M, Khorshed EN, Amer N, Refaat A, El-Beltagy M et al. Histone H3K27M Mutation Overrides Histological Grading in Pediatric Gliomas. *Sci Rep*. 2020;10(1):8368. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65272-x>.
20. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A*. 2017;173(4):1017–1037. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38142>.
21. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336–2346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>.
22. Суспицын ЕН, Имянитов ЕН. Наследственные заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития опухолей детского возраста. *Биохимия*. 2023;88(7):1085–1100. <https://doi.org/10.31857/S0320972523070035>.
23. Suspitsin EN, Imyanitov EN. Hereditary Conditions Associated with Elevated Cancer Risk in Childhood. *Biochemistry (Moscow)*. 2023;88(7):880–891. <https://doi.org/10.1134/S0006297923070039>.
24. Kratz CP, Achatz MI, Brüglières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e38–e45. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0408>.
25. Waanders E, Gu Z, Dobson SM, Antić Ž, Crawford JC, Ma X et al. Mutational landscape and patterns of clonal evolution in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Discov*. 2020;1(1):96–111. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.BCD-19-0041>.
26. Yang F, Brady SW, Tang C, Sun H, Du L, Barz MJ et al. Chemotherapy and mismatch repair deficiency cooperate to fuel TP53 mutagenesis and ALL relapse. *Nat Cancer*. 2021;2(8):819–834. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00230-8>.
27. Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S, Guerrini-Rousseau L et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):142–154. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30275-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30275-3).
28. Laetsch TW, DuBois SG, Bender JG, Macy ME, Moreno L. Opportunities and Challenges in Drug Development for Pediatric Cancers. *Cancer Discov*. 2021;11(3):545–559. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0779>.
29. Baudino TA. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr Drug Discov Technol*. 2015;12(1):3–20. <https://doi.org/10.2174/1570163812666150602144310>.
30. Mody RJ, Prensner JR, Everett J, Parsons DW, Chinnaiyan AM. Precision medicine in pediatric oncology: Lessons learned and next steps. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(3):e26288. <https://doi.org/10.1002/pbc.26288>.
31. Schramm A, Köster J, Assenov Y, Althoff K, Peifer M, Mahlow E et al. Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet*. 2015;47(8):872–877. <https://doi.org/10.1038/ng.3349>.
32. Preobrazhenskaya EV, Suleymanova AM, Bizin IV, Zagrebina FA, Romanko AA, Saitova ES et al. Spectrum of kinase gene rearrangements in a large series of paediatric inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology*. 2023;83(1):109–115. <https://doi.org/10.1111/his.14912>.
33. Li S, Lai M, Cai L. LGG-36. Analysis of BRAF-related mutations in pediatric low-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2022;24(Suppl. 1):i96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac079.348>.
34. Talloa D, Triarico S, Agresti P, Mastrangelo S, Attinà G, Romano A et al. BRAF and MEK Targeted Therapies in Pediatric Central Nervous System Tumors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):4264. <https://doi.org/10.3390/cancers14174264>.
35. Berlanga P, Pierron G, Lacroix L, Chicard M, Adam de Beaumais T, Marchais A et al. The European MAPPYACTS Trial: Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies. *Cancer Discov*. 2022;12(5):1266–1281. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1136>.
36. Ecker J, Selt F, Sturm D, Sill M, Korshunov A, Hirsch S et al. Molecular diagnostics enables detection of actionable targets: the Pediatric Targeted Therapy 2.0 registry. *Eur J Cancer*. 2023;180:71–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.015>.
37. Ziegler D, Lau L, Khuong-Quang DA, Mayoh C, Wong M, Barahona P et al. Precision-guided treatment improves outcomes for children with high-risk cancers. *Research Square*. 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3376668/v1>.
38. Strzebomska K, Wasylewski MT, Zaborowska L, Polak M, Slugocka E, Stras J et al. Risk and Benefit for Targeted Therapy Agents in Pediatric Phase II Trials in Oncology: A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2021;16(4):415–424. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00822-5>.
39. Nelson MR, Johnson T, Warren L, Hughes AR, Chissoe SL, Xu CF, Waterworth DM. The genetics of drug efficacy: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet*. 2016;17(4):197–206. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.12>.
40. Van Tilburg CM, Pfaff E, Pajitler KW, Langenberg KPS, Fiesel P, Jones BC et al. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov*. 2021;11(11):2764–2779. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0094>.
41. Church AJ, Corson LB, Kao PC, Imamovic-Tuco A, Reidy D, Doan D et al. Molecular profiling identifies targeted therapy opportunities in pediatric solid cancer. *Nat Med*. 2022;28(8):1581–1589. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01856-6>.
42. Burdach SEG, Westhoff MA, Steinhäuser MF, Debatin KM. Precision medicine in pediatric oncology. *Mol Cell Pediatr*. 2018;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40348-018-0084-3>.
43. Butler E, Ludwig K, Pacenta HL, Klesse LJ, Watt TC, Laetsch TW. Recent progress in the treatment of cancer in children. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):315–332. <https://doi.org/10.3322/caac.21665>.
44. Marayati R, Quinn CH, Beierle EA. Immunotherapy in Pediatric Solid Tumors-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):2022. <https://doi.org/10.3390/cancers11122022>.
45. Long AH, Morgenstern DA, Leruste A, Bourdeaut F, Davis KL. Checkpoint Immunotherapy in Pediatrics: Here, Gone, and Back Again. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1–14. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_349799](https://doi.org/10.1200/EDBK_349799).
46. Chang H, Sasson A, Srinivasan S, Golhar R, Greenawald DM, Geese WJ et al. Bioinformatic Methods and Bridging of Assay Results for Reliable Tumor Mutational Burden Assessment in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(4):507–520. <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00408-y>.
47. Wu HX, Wang ZX, Zhao Q, Wang F, Xu RH. Designing gene panels for tumor mutational burden estimation: the need to shift from 'correlation' to 'accuracy'. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):206. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0681-2>.
48. Noskova H, Kyr M, Pal K, Merta T, Mudry P, Polaskova K et al. Assessment of Tumor Mutational Burden in Pediatric Tumors by Real-Life Whole-Exome Sequencing and In Silico Simulation of Targeted Gene Panels: How the Choice of Method Could Affect the Clinical Decision? *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):230. <https://doi.org/10.3390/cancers12010230>.
49. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214–218. <https://doi.org/10.1038/nature12213>.
50. Campbell BB, Light N, Fabrizio D, Zatzman M, Fuligni F, de Borja R et al. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. *Cell*. 2017;171(5):1042–1056.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.048>.
51. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo A et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):121–133. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30671-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30671-0).

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, О.Г. Желудкова, И.Л. Никитина

Написание текста – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын

Сбор и обработка материала – Ю.В. Диникина, Е.Н. Суспицын

Обзор литературы – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын

Перевод на английский язык – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын

Анализ материала – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын, М.Б. Белогурова, О.Г. Желудкова, И.Л. Никитина

Редактирование – Е.Н. Имянитов, М.Б. Белогурова, О.Г. Желудкова, И.Л. Никитина

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын, М.Б. Белогурова, О.Г. Желудкова, И.Л. Никитина

**Contribution of authors:**

Concept of the article – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Olga G. Zheludkova, Irina L. Nikitina

Study concept and design – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin

Text development – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin

Collection and processing of material – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Suspitsin

Literature review – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin

Translation into English – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin

Material analysis – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin, Margarita B. Belogurova, Olga G. Zheludkova, Irina L. Nikitina

Editing – Evgeny N. Imyanotov, Margarita B. Belogurova, Olga G. Zheludkova, Irina L. Nikitina

Approval of the final version of the article – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin, Margarita B. Belogurova, Olga G. Zheludkova, Irina L. Nikitina

**Информация об авторах:**

**Диникина Юлия Валерьевна**, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; [dinikinayulia@mail.ru](mailto:dinikinayulia@mail.ru)

**Имянитов Евгений Наумович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, лабораторией молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru)

**Суспицын Евгений Николаевич**, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии отдела биологии опухолевого роста, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>; [evgeny.suspitsin@gmail.com](mailto:evgeny.suspitsin@gmail.com)

**Желудкова Ольга Григорьевна**, д.м.н., профессор, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; [clclud@mail.ru](mailto:clclud@mail.ru)

**Белогурова Маргарита Борисовна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник института гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>; [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru)

**Никитина Ирина Леоровна**, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Yulia V. Dinikina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children, Head of the Research Laboratory of Pediatric Neuroimmuno-Oncology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; [dinikinayulia@mail.ru](mailto:dinikinayulia@mail.ru)

**Evgeny N. Imyanotov**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Tumor Growth Biology, Laboratory of Molecular Oncology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru)

**Evgeny N. Suspitsin**, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Growth Biology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>; [evgeny.suspitsin@gmail.com](mailto:evgeny.suspitsin@gmail.com)

**Olga G. Zheludkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care; 38, Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; [clclud@mail.ru](mailto:clclud@mail.ru)

**Margarita B. Belogurova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Institute of Hematology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>; [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru)

**Irina L. Nikitina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; [nikitina0901@gmail.com](mailto:nikitina0901@gmail.com)