Комплексное геномное профилирование

Стремительное внедрение концепции доказательной медицины в клиническую практику обеспечило врачам возможность выбора наиболее оптимальной тактики ведения пациентов с учетом результатов рандомизированных клинических исследований.[1]

Это стало возможным благодаря многолетней работе по анализу колоссального массива накопленных клинических данных о той или иной болезни среди врачей, математиков, экономистов, социальных работников, организаторов здравоохранения, включая Всемирную организацию здравоохранения. [1]

Однако, данный подход не позволяет учитывать индивидуальные характеристики пациента, что, зачастую, является критически важным для назначения терапии. [2,3]

Поэтому медицинские науки сегодня развиваются как персонализированные решения для индивидуальных потребностей пациента. [3]

Согласно определению Совета по развитию науки и техники при президенте США, персонализированная медицина подразумевает «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретное лечение. Профилактическое или терапевтическое лечение можно затем использовать для тех, кому оно принесет пользу, экономя расходы и избавляя от побочных эффектов тех, кому это лечение не принесет пользы». [4]

Консультативная группа Европейского союза «Горизонт 2020» определяет персонализированную медицину как «модель медицины, использующую характеристику фенотипов и генотипов (т.е. молекулярный профиль, медицинскую визуализацию, данные об образе жизни) индивидуумов для разработки подхода “правильная стратегия лечения для конкретного пациента своевременно” и/или для определения предрасположенности к заболеваниям и/или для своевременной и целенаправленной профилактики» [5]

В рамках персонализированного подхода новые технологии используются во многих областях медицины, в том числе и в области онкологии.

Персонализированная медицина стала реальностью благодаря секвенированию генома человека, достижениям в области медицинской генетики и биотехнологии, включая молекулярную диагностику. [3]

Использование такой диагностики для понимания молекулярных механизмов заболевания имеет решающее значение в обеспечении безопасной и эффективной терапии для многих нозологий и охватывает следующие аспекты:

- Своевременное назначение подходящего лечения;

- Интеграция молекулярной диагностики с терапией;

- Мониторинг терапии, а также определение прогноза. [3]

Совершенствование молекулярной диагностики и геномного анализа, разработка новых подходов в фармакогенетике и появление новых таргетных препаратов позволили персонифицировать подход к каждому пациенту. [6]

До недавнего времени считалось, что все виды злокачественных новообразований одной локализации биологически похожи. Классификация онкологических заболеваний происходила в соответствии с характеристиками образца опухоли: морфологией клеток, наличия поражения лимфатических узлов, метастазов и их особенностями. Таким образом, пациенты с определенным типом опухоли и стадией заболевания получали химиотерапию единообразно. Единые стандартные методы лечения могли помочь одним пациентам, но быть неэффективными для других и / или даже приводить к побочным эффектам. [6]

Сейчас известно, что опухоли одной локализации могут чрезвычайно отличаться. Возрастающая сложность в понимании опухолевого генеза позволяет говорить о том, что этот процесс перестает быть заболеванием отдельного органа, а становится патологией генов.

Совершенствование методов молекулярно-генетических исследований дало возможность проанализировать не только геном пациента, но и геном опухоли, более точно определить патогенез заболевания и разработать тактику лечения на основе полученных данных. [7,8,9]

Стало возможно классифицировать онкологические заболевания на основе таргетных молекулярных мишеней, выявляемых в ходе молекулярно-генетического исследования. Открытие большого количества генов, ассоциированных с развитием онкопатологии, позволило назначать лечение индивидуально для каждого пациента исходя из уникального геномного профиля опухоли. Такой персонализированный подход увеличивает вероятность подбора успешной таргетной терапии и уменьшает развитие побочных эффектов. Это особенно актуально в ситуации, когда лечение онкологических заболеваний становится все более сложным, возрастает количество одобренных противоопухолевых препаратов. [10,11,12,13]

Мета-анализ 570 исследований монотерапии II фазы, изучающей влияние персонализированной и таргетной стратегии лечения при различных видах рака (n=32 149 пациентов) показал, что:

- персонализированная стратегия являлась независимым прогностическим фактором лучших исходов и меньшего числа летальных случаев, вызванных токсичностью лекарственных препаратов;

- подобранное лечение с использованием геномных маркеров демонстрировало лучшие исходы, чем лечение с использованием белковых биомаркеров. [15]

Наиболее распространенные виды молекулярного тестирования в настоящее время, такие как ИГХ, ПЦР и FISH, идентифицируют один или два класса генетических изменений в заранее определенном гене и часто специфичны для конкретного типа опухоли. [16]

Более полное тестирование, сосредоточенное на узких участках генов, можно получить секвенированием «горячих точек» («hot spot»). Панели NGS «hot spot» (NGS: секвенирование нового поколения) идентифицируют известные генетические изменения, находящиеся в заранее известных участках представляющих интерес генов. Такие панели не могут обнаружить все классы геномных изменений на всем протяжении гена.

Комплексный подход Foundation Medicine к геномному профилированию основан на глубоком анализе генома опухоли, позволяющем выявить клинически значимые изменения и потенциально расширить терапевтические опции для каждого пациента.

Метод комплексного геномного профилирования (КГП) Foundation Medicine предназначен для выявления всех 4-х классов генетических изменений в 324 онкозначимых генах (однонуклеотидные замены (SNP (single nucleotide polymorphism)), небольшие инсерции и делеции (инделы), крупные амплификации и делеции (CNV (copy number variations)), транслокации).

Кроме того, технология также позволяет определять такие опухолевые биомаркеры, как мутационная нагрузка (TMB) и микросателлитная нестабильность (MSI), которые являются важными для назначения иммунной терапии.

Также следует отметить, что в ряде случаев комплексное геномное профилирование выявляет генетические изменения, пропущенные другими молекулярно-генетическими методами:
- При немелкоклеточном раке легкого КГП выявляет на 35% и 17% больше пациентов с гибридным ALK и изменениями EGFR, соответственно, по сравнению с традиционными методами FISH и ПЦР. [17,18]

- При колоректальном раке КГП выявляет на 12% больше пациентов со связанными с резистентностью изменениями KRAS по сравнению с традиционными методами ПЦР. [19]

- При меланоме КГП выявляет на 37% больше пациентов с изменениями BRAF по сравнению с ПЦР, ИГХ и другими методами тестирования NGS. [20]

По результатам комплексного геномного профилирования лечащий врач получает четкий и подробный ответ, помогающий принимать клинические решения о дальнейшем ведении пациента на основании информации о:

- Генетических изменениях, ассоциированных с развитием опухоли, в том числе и некоторые отрицательные результаты, такие как отсутствие мутаций в генах, или статус «дикого гена» для помощи в назначении некоторой терапии.

- Геномных сигнатурах (статус TMB и MSI, который может помочь в рекомендации назначения иммунной терапии, показатель LOH (потерю гетерозиготности для рака яичника), который поможет с целесообразностью назначения PARP-ингибиторов).

- Клинически эффективных видах терапии (виды терапии при выявленных генетических изменениях или показателях геномных сигнатур в рамках зарегистрированных показаний при определенном типе злокачественных новообразований или одобренные при других типах опухолей).

- Клинических исследованиях (соответствующие клинические исследования, в которых могут участвовать пациенты, исходя из выявленного геномного профиля и географического положения). [21]

Кроме того, для поддержки врачей в принятии клинического решения по результатам генетического исследования доступно информационное сопровождение ведущими экспертами в области онкологии и молекулярной биологии. Это позволяет получить «второе мнение» и более взвешенно, коллегиально принять решение о возможностях лечения конкретного пациента.

Таким образом, комплексное геномное профилирование Foundation Medicine позволяет получить информацию о генетическом ландшафте опухоли, выявить таргетные мишени и помочь подобрать рациональную терапию при любом виде или локализации злокачественного новообразования.

ИСТОЧНИКИ

1. Дедов И.И. Персонализированная медицина. Вестник РАМН. 2019;74(1):61–70. doi: 10.15690/vramn1108.
2. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. Indian J Urol. 2011;27(4):487–489. doi: 10.4103/0970-1591.91438.
3. Jain KK. Textbook of personalized medicine. 2nd ed. New York: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-1-4419-0769-1.
4. Report of the USA President's Council of Advisors on Science and Technology. Priorities for Personalized Medicine [Internet]. 2008 http://oncotherapy.us/pdf/PM.Priorities.pdf (дата обращения 01.12.2021).
5. Terkola R, Antoñanzas F, Postma M. Economic evaluation of personalized medicine: a call for real-world data. Eur J Health Econ. 2017;18(9):1065–1067. doi: 10.1007/s10198-017-0890-x.
6. Agyeman, Akosua Adom, and Richard Ofori-Asenso. "Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine?." Journal of pharmacy & bioallied sciences vol. 7,3 (2015): 239-44. doi:10.4103/0975-7406.160040.
7. Baumgart M et al. Am J Hematol Oncol 2015; 11: 10–13.
8. Schwaederle M, Kurzrock R. Oncoscience 2015; 2: 779–780.
9. Heim D et al. Int J Cancer 2014; 135: 2362–2369.
10. Frampton GM et al. Nat Biotechnol 2013; 31: 1023–1031.
11. Drilon A et al. Clin Cancer Res 2015; 21: 3631–3639.
12. Hirsch FR et al. Lancet 2016; 388: 1012–1024.
13. Chakravarty D et al. JCO Precis Oncol 2017; doi: 10.1200/PO.17.00011.
14. Global Oncology Trends Report 2018. Report by IQVIA Institute for Human Data Science.
15. Schwaederle M et al. (2015) J Clin Oncol 33. 2015.
16. Frampton G et al. (2013) Nature Biotech 31, 1023-34.
17. Ali, SM., et al. (2016) Oncologist 21:762-70.
18. Schrock, AB., et al. (2016) Clin Cancer Res 22:3281-5.
19. Rankin, A., et al. (2016) Oncologist [Epub].
20. Boussemart, L., et al. (2017) Annals of Oncology 28 (suppl_5): v428-48.
21. https://www.foundationmedicine.com/info/about-our-products-and-services (дата обращения 01.12.2021).