Онкологія початку XXI століття: елементи персоніфікованого лікування раку

Ковальов О.О.

Запорізька медична академія післядипломної освіти, м. Запоріжжя, Україна

Обґрунтування. Рання хіміотерапія (ХТ) була надзвичайно токсичною та небезпечною. Зміна парадигми ХТ відбулася на зламі XX та XXI століть, коли було створено перший таргетний препарат іматиніб і розшифровано геном людини. Основні досягнення постгеномної ери лікування раку – це молекулярні класифікації пухлин і виявлення інтертуморальної гетерогенності. Доведено, що виживаність пацієнтів залежить не лише від стадії за класифікацією TNM, а й від молекулярного підтипу пухлини.

Мета. Визначити підґрунтя персоніфікованого лікування раку.

Матеріали та методи. Аналіз літературних джерел на цю тему.

Результати та їх обговорення. Для прицільного лікування раку необхідна ретельна діагностика з визначенням усіх характеристик пухлини. Сучасні онкомаркери за клінічним значенням поділяються на прогностичні, сурогатні та фармакодинамічні й можуть визначатися в тканинах організму, плазмі крові, сечі й інших біологічних рідинах, видихуваному повітрі. Аналіз пухлинних тканин у наш час передбачає оцінку геному, транскриптому, протеому, метаболізму, ліпідому, епігеному, мікробіому тощо. Активно розвиваються й технології секвенування ДНК: методи нового покоління дають можливість одночасно зчитувати мільярди послідовностей коротких молекул ДНК. За прогнозами експертів, у 2025 році вартість повного секвенування геному становитиме лише 400 доларів США. Серед можливостей секвенування нового покоління (СНП) – повне метагеномне секвенування, секвенування РНК, аналіз ДНК-білкових взаємодій, бісульфітне секвенування та його модифікації, таргетне секвенування (екзомне, мітохондріальне, секвенування ампліконів). Перевагами СНП є висока чутливість і специфічність, можливість

мультиплексування, широкий спектр і висока швидкість виявлення мутацій, а недоліками – потреба в дорого-вартісному обладнанні та високоякісних обчислювальних методах. Сучасна індивідуальна геномна терапія раку має також назви «персоніфікована медицина», «передбачувальна медицина», «інтегральна медицина», «фармако-геномна медицина». Загалом це відповідає принципам, які сформулював Leroy Hood. Згідно з його правилом 4Р, медицина має бути Predictive – передбачувальною, Preventive – профілактичною, Personalized – персоналізованою та Participatory – передбачати співпрацю між лікарем і пацієнтом. Нині активно розвивається напрям створення аватарів пухлин людини в генномодифікованих мишей чи акваріумних риб *Danio rerio*. Це дає змогу культивувати пухлинні клітини, взяті в конкретної людини, в новому організмі та вивчати їх реакцію на різні методи лікування. Персоніфікація лікування передбачає також компаундинг ліків, тобто створення конкретного фармакологічного продукту зі врахуванням індивідуальних особливостей кожного окремого пацієнта. Вітчизняний компаундинг-центр «Хемотека» забезпечує персоніфікацію лікування хворих і виключає можливі причини зниження дози цитостатику під час ХТ. Рецепт випишується в онлайн-форматі, а індивідуально створений препарат у готовій для введення формі доставляють у клініку.

Висновки. 1. Для оптимального лікування ракових пухлин необхідні максимально точна їх класифікація та чітке визначення молекулярних і генетичних характеристик пухлини. 2. СНП дає можливість швидко виявляти широкий спектр мутацій. 3. Компаундинг ліків – важлива складова персоніфікованої терапії раку.

Ключові слова: секвенування геному, персоналізована терапія раку, компаундинг ліків.

Oncology of the beginning of XXI century: elements of individualized cancer treatment

Kovaliov O.O.

Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education, Zaporizhzhia, Ukraine

Background. Early chemotherapy (ChT) was extremely toxic and dangerous. The paradigm has changed in the late XX century and the beginning of XXI century, when the first target drug imatinib was created and the scientists managed to decode a human genome. The main achievements of the postgenome era of cancer treatment include the molecular neoplasm classifications and the revealing of intertumoral heterogeneity. It was proven that the patients' survival depends not only on the TNM stage, but also on the molecular subtype of the tumor.

Objective. To reveal the backgrounds of personalized cancer treatment.

Materials and methods. Analysis of the literature data on this topic.

Results and discussion. Targeted cancer treatment needs thorough diagnostics with the estimation of all tumor characteristic. According to their clinical value, modern oncomarkers can be divided into prognostic, surrogate and pharmacodynamical and can be assessed in tissues, blood, urine and other biological liquids or exhaled air. Analysis

of cancer tissues now includes the assessment of genome, transcriptome, proteome, metabolome, lipidome, epigenome, microbiome, etc. Technologies of DNA sequencing are also developing: new generation methods allow to read billions of short DNA molecules simultaneously. According to the experts' prognosis, in 2025 the complete genome sequencing will cost only 400 USD. New generation sequencing (NGS) has such possibilities as a complete metagenome sequencing, RNA sequencing, analysis of DNA-protein interactions, bisulfite sequencing and its modifications, target sequencing (exome, mitochondrial, amplicon sequencing). Advantages of NGS include high sensitivity and specificity, possibility of multiplexing, wide spectrum and high speed of mutations assessment, whereas its disadvantages include the need in an expensive equipment and high-quality calculations. Modern individual genome therapy of cancer can also be called personalized medicine, prognostic medicine, integrative medicine, pharmacogenomics medicine. In general, it meets the principles of Leroy Hood. According to his 4P rule, the healthcare must be Predictive, Preventive, Personalized and Participatory. Nowadays there is a new trend in the on-

cological science, which anticipates creating of the avatars of human tumors in genetically modified mice or Zebrafish (Danio rerio). It allows to cultivate tumor cells, taken from an individual patient, in a new organism, and to study their reaction to the various kinds of treatment. Personalization of treatment also cover the drug compounding, that is, creation of an individual pharmacological product taking into account the individual characteristics of each patients. Domestic compounding center "Khemoteka" provides personification of patients' treatment and excludes the possible causes of the decrease of cytostatic dose during ChT. The prescription is made online, and individually created ready-to-use drug is delivered to the hospital.

Conclusions. 1. Accurate classification and the exact assessment of molecular and genetic characteristics of tumor is a background of the optimal treatment of cancer. 2. NGS allows to reveal a wide spectrum of mutations very fast. 3. Drug compounding is an important part of personalized cancer therapy.

Key words: genome sequencing, personalized cancer therapy, drug compounding.

Онкология начала XXI века: элементы персонифицированного лечения рака

Ковалев А.А.

Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье, Украина

Обоснование. Ранняя химиотерапия (ХТ) была чрезвычайно токсичной и небезопасной. Парадигма ХТ изменилась на рубеже XX и XXI столетий, когда был создан первый таргетный препарат иматиниб и расшифрован геном человека. Основные достижения постгеномной эры лечения рака – это молекулярные классификации опухолей и выявление интертуморальной гетерогенности. Доказано, что выживаемость пациентов зависит не только от стадии по классификации TNM, но и от молекулярного подтипа опухоли.

Цель. Определить основы персонифицированного лечения рака.

Материалы и методы. Анализ литературных источников на эту тему.

Результаты и их обсуждение. Для прицельного лечения рака необходима тщательная диагностика с определением всех характеристик опухоли. Современные онкомаркеры по клиническому значению подразделяются на прогностические, суррогатные и фармакодинамические и могут определяться в тканях организма, плазме крови, моче и других биологических жидкостях, выдыхаемом воздухе. Анализ опухолевых тканей в наше время предусматривает оценку генома, транскриптома, протеома, метаболома, липидома, эпигенома, микробиома и т. д. Активно развиваются и технологии секвенирования ДНК: методы нового поколения позволяют одновременно считывать миллиарды последовательностей коротких молекул ДНК. По прогнозам экспертов, в 2025 году стоимость полного секвенирования генома составит лишь 400 долларов США. Среди возможностей секвенирования нового поколения (СНП) – полное

метагеномное секвенирование, секвенирование РНК, анализ ДНК-белковых взаимодействий, бисульфитное секвенирование и его модификации, таргетное секвенирование (экзомное, митохондриальное, секвенирование ампликонов). Преимуществами СНП являются высокая чувствительность и специфичность, возможность мультиплексирования, широкий спектр и высокая скорость выявления мутаций, а недостатками – потребность в дорогостоящем оборудовании и высококачественных вычислительных методах. Современная индивидуальная геномная терапия рака носит также названия «персонифицированная медицина», «предсказательная медицина», «интегральная медицина», «фармакогеномная медицина». В общем это отвечает принципам, которые сформулировал Leroy Hood. Согласно его правилу 4P, медицина должна быть Predictive – предсказательной, Preventive – профилактической, Personalized – персонализированной и Participatory – предусматривать сотрудничество между врачом и пациентом. В настоящее время активно развивается направление создания аватаров опухолей человека у геномодифицированных мышей или аквариумных рыб Danio rerio. Это позволяет культивировать опухолевые клетки, взятые у конкретного человека, в новом организме и изучать их реакцию на разные методы лечения. Персонификация лечения предусматривает также компаундинг лекарств, то есть создание конкретного фармакологического продукта с учетом индивидуальных особенностей каждого отдельного пациента. Отечественный компаундинг-центр «Хемотека» обеспечивает персонификацию лечения больных и исключает возможные причины снижения дозы цитостатика во время ХТ. Рецепт

■ ТЕЗИ КОНГРЕСУ

выписывается в онлайн-формате, а индивидуально созданный препарат в готовой для введения форме доставляют в клинику.

Выводы. 1. Для оптимального лечения раковых опухолей необходимы максимально точная их классификация и четкое определение молекулярных и генетических

характеристик опухоли. 2. СНП дает возможность быстро определять широкий спектр мутаций. 3. Компаундинг лекарств – важная составляющая персонифицированной терапии рака.

Ключевые слова: секвенирование генома, персонализированная терапия рака, компаундинг лекарств.