

The Application of Personalized Medicine in Female Cancers

ARTICLE INFO

Article Type

Editorial

Authors

Farkhondeh Behjati^{1,2*}

1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran.
2- Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

*Corresponding Authors:

Prof. Farkhondeh Behjati; Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran & Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran. Phone: +98 (21) 44670888. Email addresses: fbehjati@gmail.com & f_behjati@uswr.ac.ir.

Received: 28 December, 2022

Accepted: 21 January, 2023

Published: 04 September 2023

Article History

ABSTRACT

Personalized medicine, also known as “precision medicine,” is the science of individualizing cancer care by treating tumors based on their genetic makeup rather than their location of origin. Personalized medicine or precision medicine was first defined for management of cancer patients with the idea that information of patient's genes, proteins, metabolites and environment can be applied for its individualized management and it encompasses prevention, screening, diagnosis, prognosis, treatment, follow up, detection of recurrence and categorization of patient to defined subgroups for more effective treatment. Current evidence suggests the relative success of this approach in cancer patients. The development and implementation of personalized medicine required a set of objectives and valid biomarkers through genomics, transcriptomics, and proteomics and metabolomics knowledge of huge sample cohorts regarding confounding factors, such as age, gender, habits, diet, and environment. Personalized medicine in reproductive medicine is still in its nonage since it is not yet a fully strengthened mature arena. Reproductive medicine is at the preliminary stage of discovering and validating genomic, protein and metabolite biomarkers. Perhaps what is currently being offered as personalized treatment of infertile patient is more based on “the best expert opinion of the attending clinician” than “the best evidence-based data available”.

Keywords: Personalized Medicine; precision medicine; Female Cancers.

کاربرد پزشکی شخصی در درمان سرطان‌های زنان

سرمقاله

فرخنده بهجتی* ۲،۱

^۱ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران (IUMS)، تهران، ایران.
^۲ مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.

چکیده

پزشکی شخصی در سرطان که به عنوان «پزشکی دقیق» نیز شناخته می‌شود، علم فردی کردن مراقبت از سرطان و درمان تومورها بر اساس ساختار ژنتیکی آن‌ها به جای محل منشأ آنهاست. پزشکی شخصی یا پزشکی دقیق اولین بار برای مدیریت بیماران سرطانی با این ایده تعریف شد که اطلاعات ژن‌ها، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها و محیط بیمار را می‌توان برای مدیریت فردی آن به کار برد و شامل پیشگیری، غربالگری، تشخیص، پیش‌آگهی، درمان، پیگیری، تشخیص عود و دسته بندی بیماران به زیرگروه‌های تعریف شده برای درمان موثرتر می‌باشد. شواهد موجود حاکی از موفقیت نسبی این رویکرد در بیماران سرطانی است. توسعه و اجرای پزشکی شخصی سازی شده نیازمند مجموعه‌ای از اهداف و بیومارکرهای معتبر از طریق دانش ژنومیکس^۳، ترانس‌کریپتومیکس^۴، پروتئومیکس^۵ و متابولومیکس^۶ گروه‌های بزرگ نمونه در رابطه با عوامل مخدوش کننده مانند سن، جنسیت، عادات، رژیم غذایی و محیط می‌باشد.^{۱،۲} پزشکی شخصی در پزشکی تولید مثل هنوز جای بحث زیادی دارد. پزشکی تولید مثل^۷ در مرحله اولیه کشف و تایید بیومارکرهای ژنومی، پروتئینی و متابولیتی می‌باشد. شاید آنچه در حال حاضر به عنوان درمان شخصی بیمار نابارور ارایه می‌شود، بیشتر بر اساس «بهترین نظر متخصص پزشک معالج» است تا «بهترین داده‌های مبتنی بر شواهد موجود».^{۱،۲} امروزه، پزشکی شخصی در انکولوژی زنان به عنوان یک علم در حال تکامل در نظر گرفته می‌شود. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های زیادی در شناسایی محرک‌های مولکولی بدخیمی‌های زنان و وعده درمان‌های هدفمند، انجام شده است.

پزشکی شخصی^۱ در سرطان که به عنوان «پزشکی دقیق»^۲ نیز شناخته می‌شود، علم فردی کردن مراقبت از سرطان و درمان تومورها بر اساس ساختار ژنتیکی آن‌ها به جای محل منشأ آنهاست.^{۱،۲} پزشکی شخصی یا پزشکی دقیق اولین بار برای مدیریت بیماران سرطانی با این ایده تعریف شد که اطلاعات ژن‌ها، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها و محیط بیمار را می‌توان برای مدیریت فردی آن به کار برد و شامل پیشگیری، غربالگری، تشخیص، پیش‌آگهی، درمان، پیگیری، تشخیص عود و دسته بندی بیماران به زیرگروه‌های تعریف شده برای درمان موثرتر می‌باشد. شواهد موجود حاکی از موفقیت نسبی این رویکرد در بیماران سرطانی است. توسعه و اجرای پزشکی شخصی سازی شده نیازمند مجموعه‌ای از اهداف و بیومارکرهای معتبر از طریق دانش ژنومیکس^۳، ترانس‌کریپتومیکس^۴، پروتئومیکس^۵ و متابولومیکس^۶ گروه‌های بزرگ نمونه در رابطه با عوامل مخدوش کننده مانند سن، جنسیت، عادات، رژیم غذایی و محیط می‌باشد.^{۱،۲} پزشکی شخصی در پزشکی تولید مثل هنوز جای بحث زیادی دارد. پزشکی تولید مثل^۷ در مرحله اولیه کشف و تایید بیومارکرهای ژنومی، پروتئینی و متابولیتی می‌باشد. شاید آنچه در حال حاضر به عنوان درمان شخصی بیمار نابارور ارایه می‌شود، بیشتر بر اساس «بهترین نظر متخصص پزشک معالج» است تا «بهترین داده‌های مبتنی بر شواهد موجود».^{۱،۲} امروزه، پزشکی شخصی در انکولوژی زنان به عنوان یک علم در حال تکامل در نظر گرفته می‌شود. در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های زیادی در شناسایی محرک‌های مولکولی بدخیمی‌های زنان و وعده درمان‌های هدفمند، انجام شده است.

سرطان زنان یک تهدید جدی برای سلامت افراد است. در این میان، سرطان تخمدان، سرطان دهانه رحم و سرطان آندومتر شایع‌ترین تومورهای بدخیم زنانه هستند، که دارای بروز و مرگ و میر بالا، اثربخشی دیررس محدود، عود آسان و مقاومت دارویی هستند. سرطان یک تهدید بزرگ برای باروری زنان در سنین باروری است. تشخیص و درمان بیماران تومور باید از نظر زمانی و مکانی دقیق باشد و توجه قابل توجهی به این بیماری شود. درمان سرطان زنان، یک پیشگام در کاربرد پزشکی دقیق خواهد بود. غربالگری ژنتیکی و تصمیم‌گیری در مورد استفاده از داروهای هدفمند برای پزشکان انکولوژی به امری عادی تبدیل شده است. بیماران مبتلا به سرطان تخمدان اگر از نوع جهش BRCA1/2 باشند، می‌توانند از

کلید واژه‌ها: پزشکی شخصی، پزشکی دقیق، سرطان‌های زنان

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۱/۳۱

***نویسنده مسئول:** پروفسور فرخنده بهجتی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران (IUMS)، تهران، ایران و مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. آدرس ایمیل: fbehjati@gmail.com & f_behjati@uswr.ac.ir

^۱ Personalized Medicine
^۲ Precision Medicine
^۳ Genomics
^۴ Transcriptomics
^۵ Proteomics
^۶ Metabolomics
^۷ Reproductive Medicine

نماینده وضعیت عملکردی یک سلول نسبت به سایر معیارهای "omics" مانند ژنومیکس یا پروتئومیکس در نظر گرفته می‌شود.

نتیجه‌گیری:

همانطور که پزشکی شخصی رایج و پرکاربرد می‌شود، کسانی که هزینه درمان را پرداخت می‌کنند تحت تأثیر قرار می‌گیرند. برای شرکت‌های بیمه، زمانی که آزمایش‌های بیشتری برای تشخیص بیماری انجام می‌شود، ارایه مراقبت‌های بهداشتی گران‌تر است. در دراز مدت، پزشکی شخصی سودمند خواهد بود، زیرا اطلاعات در مورد بیماری فرد و پاسخگویی به مداخلات و درمان‌های مختلف در توسعه رویکردهای پیشگیری از بیماری مورد استفاده قرار خواهد گرفت. برای موفقیت پزشکی شخصی‌سازی شده، مدل‌های پرجمعیت باید بازنگری شوند. اگر یک تشخیص دقیق برای جلوگیری از درمان‌های غیر ضروری و بی‌اثر، جلوگیری از عوارض جانبی، و ارایه درمان‌های هدفمند موثرتر ارایه شود، در دراز مدت هزینه کمتری برای پرداخت کننده خواهد داشت. این همچنین به ترویج مفهوم "پرداخت برای عملکرد" ^{۱۶} و کاهش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی کمک می‌کند. مسایل اخلاقی و آزمایش‌های ژنتیکی موضوعات دیگری هستند که برای اجرای پزشکی شخصی‌سازی شده مورد بررسی قرار می‌گیرند و داده‌ها باید در این جنبه‌ها جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل شوند.

در حال حاضر، ما فقط چند نمونه موفق از پزشکی شخصی را مانند اندازه‌گیری ErbB2 و EGFR در بیماران سرطان پستان و ریه قبل از انتخاب درمان‌های مناسب می‌بینیم. اجرای موفقیت آمیز پزشکی شخصی به زیرساخت و فناوری برای سنجش آنالیت‌های ^{۱۷} مولکولی و همکاری بین همه ذینفعان نیاز دارد. در پزشکی شخصی، وظیفه کلیدی شناسایی و تایید پروتئین‌های کلیدی، الگوهای بیان مختلف و گونه‌های ژنی مرتبط با بیماری یا استعداد بیماری است. بیومارکر ^{۱۸} امروز، ترانوستیک ^{۱۹}، فردا است. ترانوستیک اصطلاحی است که برای توصیف فرآیند پیشنهادی تشخیص و درمان برای بیماران به صورت جداگانه استفاده می‌شود.

منابع:

1. Barroilhet, L. and U. Matulonis, The NCI-MATCH trial and precision medicine in gynecologic cancers. *Gynecologic Oncology*, 2018. 148(3): 585-590.

اولاپاریب^۸ (PARPi) ^۹ بهره‌مند شوند. شیمی درمانی ترکیبی بوساسیزوماب^{۱۰} و غیر پلاتین^{۱۱} می‌تواند به طور قابل توجهی نرخ پاسخ و زمان بقای بدون پیشرفت را بهبود بخشد و مهم‌تر از آن، بقای کلی به طور قابل توجهی طولانی شود. ترکیبی از داروهای هدفمند و رادیوتراپی معمولی و شیمی‌درمانی کارایی درمان تومور را بهبود می‌بخشد. با این حال، پزشکی دقیق به طور گسترده در انکولوژی زنان مورد استفاده قرار نگرفته است و پزشکی هدفمند به اندازه پیش بینی ما کارآمد نیست زیرا پاتونز تومورهای زنان به طور کامل شناخته نشده‌اند. بوساسیزوماب، نوعی مسدود کننده گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ^{۱۲}، ثابت شده است که در مهار متاستاز تومور موثر است، اما هیچ آمار بالینی تایید نمی‌کند که میزان بقای کلی بیماران تومور تخمدان را افزایش می‌دهد. برخی از مطالعات برخی از مسیرهای سیگنالینگ را شناسایی کرده‌اند که با پاتونز سرطان آندومتر مرتبط هستند، اما داروهای هدفمند موثر هنوز وجود ندارند^[4].

اگرچه بروز و شیوع سرطان با سرعت نگران کننده ای در حال افزایش است، اما پیشرفت در درمان کند بوده و هفته‌ها تا ماه‌ها ادامه می‌یابد. به طور سنتی، مراقبت از بیمار بر اساس معاینه پاتولوژیک، علائم بیماری و سابقه مصرف داروها توسط پزشکان انجام می‌شود. به دنبال پیشرفت در علم تشخیص و نشانگرهای تشخیص زودهنگام، تعدادی از انواع سرطان را می‌توان قبل از ایجاد علائم پاتولوژیک شناسایی کرد. این نشانگرها بیوشیمیایی، اپی‌ژنتیکی، ژنتیکی، تصویربرداری، متابولومیکس و پروتئومیکس هستند. فناوری‌ها را می‌توان برای تشخیص این نشانگرها در نمونه‌های بالینی با گزینه مالی پلکسی^{۱۳} استفاده کرد. استفاده از بیش از یک نشانگر در یک نمونه به طور کلی حساسیت و ویژگی تشخیص سرطان را افزایش می‌دهد و به پزشک کمک می‌کند تا به موقع و دقیق تشخیص دهد. این اطلاعات از اهمیت زیادی برخوردار است زیرا رژیم‌های درمانی خاص را می‌توان بر اساس حضور و مرحله سرطان طراحی کرد^[5]. تعیین ژنوتیپ CYP2D6 (سیتوکروم P450، خانواده ۲، زیرخانواده D، پلی پتید ۶) و تأثیر آن بر درمان سرطان پستان توسط تاموکسیفن^{۱۴}، اهمیت پزشکی شخصی را در درمان بیماران نشان می‌دهد^[6] یا درمان مبتنی بر بیان ErbB2 سرطان پستان نتایج امیدوار کننده‌ای را در زمینه پزشکی شخصی نشان داده است^[7] متابولومیکس، علمی جدید در حوزه پزشکی شخصی، مطالعه مولکول‌ها یا متابولیت‌های با وزن مولکولی کم است که در سلول‌ها و سیستم‌های بیولوژیکی یافت می‌شوند. متابولوم^{۱۵}، اندازه‌گیری خروجی مسیرهای بیولوژیکی است و به این ترتیب، اغلب

Olaparib^۸
Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors (PARPi)^۹
Bevacizumab^{۱۰}
Non Platinum Based Chemotherapy^{۱۱}
Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)^{۱۲}
Multiplex^{۱۳}
Tamoxifen^{۱۴}
Metabolome^{۱۵}

Pay for Performance (P4P)^{۱۶}

Analyte^{۱۷}

Biomarker^{۱۸}

Theranostics^{۱۹}

^{۲۰} ترانوستیک شاخه ای جدید از علم پزشکی است که ترکیبی از درمان اختصاصی هدفمند

بر پایه تست تشخیصی اختصاصی هدفمند می‌باشد.

2. Beim, P.Y., M. Elashoff, and T.T. Hu-Seliger, Personalized reproductive medicine on the brink: progress, opportunities and challenges ahead. *Reproductive BioMedicine Online*, 2013. 27(6): 611-623.
3. Sadeghi, M.R., How Can Personalized Medicine Improve Assisted Reproduction Technology Outcomes? *J Reprod Infertil*, 2017. 18(3): 265-266.
4. Zhang, P.Y. and Y. Yu, Precise Personalized Medicine in Gynecology Cancer and Infertility. *Front Cell Dev Biol*, 2019. 7: 382.
5. Verma, M., Personalized medicine and cancer. *Journal of personalized medicine*, 2012. 2(1): 1-14.
6. de Souza, J.A. and O.I. Olopade. CYP2D6 genotyping and tamoxifen: an unfinished story in the quest for personalized medicine. in *Seminars in oncology*. 2011. Elsevier.
7. Arao, T., et al., What can and cannot be done using a microarray analysis? Treatment stratification and clinical applications in oncology. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2011. 34(12): 1789-1793.