

تعاریف، ابزارها، دیدگاه‌ها و سؤالات باز پزشکی دقیق در هماتولوژی ۲۰۲۱

خلاصه

طی چند سال گذشته، درک ما از مکانیسم‌های مولکولی و فعل و انفعالات سلولی مربوط به اختلالات بدخیم سلول‌های خونی به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود یافته است. بینش‌های جدید شامل دانش دقیق در مورد عوامل برون‌زای شروع‌کننده بیماری، محرک‌های درون‌زا (ژنتیکی، جسمی، اپی ژنتیکی) یا تسهیل‌کننده‌های تکامل بیماری، و اقدامات و تعاملات دارویی است که زیربنای پروفایل‌های اثربخشی و عوارض جانبی در گروه‌های تعریف‌شده از بیماران است. در نتیجه، پزشکی دقیق و پزشکی شخصی به سرعت در حال رشد رشته‌های جدیدی هستند که از پزشک در تشخیص صحیح، پیش‌بینی نتایج و انتخاب بهینه بیماران برای درمان‌های مداخله‌ای حمایت می‌کنند. علاوه بر این، ابزارهای پزشکی دقیق، توسعه داروهای جدید، رویکردهای درمانی و مدل‌های امتیازدهی چندپارامتری جدید را تسهیل می‌کنند. با این حال، اگرچه نقش‌های نوظهور پزشکی دقیق و پزشکی شخصی در هماتولوژی و انکولوژی به وضوح قابل مشاهده است، چندین سوال باقی می‌ماند. به عنوان مثال، ناشناخته باقی مانده است که چگونه ابزارهای پزشکی دقیق را می‌توان در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی پیاده‌سازی کرد و آیا همه رویکردهای ممکن نیز مقرون به صرفه هستند. علاوه بر این، نیاز به تعریف اصطلاحات و ارتباط آنها با ابزارها و استراتژی‌های خاص و مرتبط با زمینه در علوم پایه و کاربردی وجود دارد. برای بحث در مورد این موضوعات، یک کنفرانس کاری در سپتامبر ۲۰۱۹ برگزار شد. نتایج این کنفرانس در اینجا خلاصه شده است و شامل پیشنهادی برای تعاریف، اصطلاحات، و کاربرد مفاهیم



نجمه شجاعی^۱

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشگاه کرمان، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

هماتولوژی یک رشته به خوبی توسعه یافته است که در آن مفاهیم پزشکی دقیق و پزشکی شخصی تا حدی قبلاً با موفقیت اجرا شده است. یک مثال برجسته، ترجمه مفاهیم هدف‌گیری BCR-ABL1 از مراحل توسعه بالینی به هماتولوژی کاربردی در لوسمی میلوئید مزمن (CML) با استفاده از داروهای خاص مانند ایماتینیب است. تلاش‌های عمده تحقیقاتی و بینش‌های حاصل از تکامل بیماری منجر به توسعه نسل دوم و سوم مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKI) BCR-ABL1 در این بیماری و دانش دقیق در مورد پروفایل‌های تداخل دارویی و عوارض جانبی مرتبط با آن شده است که TKI فردی ممکن است ایجاد کند، زمینه را بیشتر پیش بردند. در نتیجه، مهارکننده‌های BCR-ABL1 اکنون با دقت زیادی در گروه‌های مختلف بیماران، بر اساس متغیرهای مولکولی خاص و مرتبط با بیمار (سن، بیماری‌های همراه، خطر ابتلا به عوارض جانبی) با پیروی از اصول پزشکی شخصی استفاده می‌شوند.

با این حال، حتی در هماتولوژی کاربردی، سوالات باقی می‌ماند. به عنوان مثال، این که چگونه ابزارهای پزشکی دقیق را می‌توان با موفقیت در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی در کشورهای مختلف پیاده‌سازی کرد و اینکه آیا همه رویکردهای تشخیصی، ابزارهای پیش‌آگهی و درمان‌ها مقرون به صرفه هستند، باز باقی می‌ماند. علاوه بر این، ابزارهای تشخیصی و داروهای نوظهور همیشه به شدت در همه زمینه‌ها و گروه‌های بیماران مرتبط تأیید نمی‌شوند. علاوه بر این، کارآزمایی‌های بالینی همیشه برای ارزیابی تمام جنبه‌های پزشکی دقیق طراحی و تأمین نمی‌شوند. علاوه بر این، نیاز به ایجاد اصطلاحات و ارائه تعاریف دقیق در زمینه نوپلاسماهای خونی وجود دارد.

و ابزار پزشکی دقیق و شخصی شده در نوپلاسماهای هماتولوژیک است. ما همچنین پیشنهادهایی را با هدف کاهش هزینه‌ها ارائه می‌دهیم و در نتیجه این برنامه‌ها را در عمل روزانه مقرون به صرفه می‌کنیم.

مقدمه:

اصطلاحات "پزشکی دقیق" و "پزشکی شخصی" به طور گسترده در رسانه‌های عمومی، سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی و جامعه علمی استفاده می‌شود. این اصطلاحات و سایر اصطلاحات مرتبط مانند "پزشکی P4"، "پزشکی طبقه بندی شده"، "پزشکی ژنومیک" یا "پزشکی مبتنی بر شواهد" اغلب به جای یکدیگر برای توصیف رویکردهای بیماری خاص و مرتبط با بیمار در مورد دانش بهبود یافته ما از تأثیر بالینی پروفایل‌های ژنتیکی، مولکولی، اپی ژنتیکی، متابولیک و عملکردی در مقیاس بزرگ بر روی تشخیص، پیش‌آگهی و نتیجه هر بیمار استفاده می‌شوند.

در مجموع، هیچ یک از این اصطلاحات به طور دقیق تعریف نشده‌اند و مردم معمولاً هنگام استفاده از این اصطلاحات، معنای متفاوتی دارند و از تعاریف و تفاسیری که توسط پزشکان و دانشمندان در زمینه‌های مختلف استفاده می‌شود، آگاه نیستند. این احتمالاً به دلیل وجود رشته‌ها (تحقیق، آزمایشگاهی، بالینی) و ذینفعان بسیار درگیر و فقدان تعاریف و اصطلاحات پذیرفته شده عمومی در این رشته جوان پزشکی است. خصوصاً اصطلاحات «پزشکی دقیق» و «پزشکی شخصی» به جای هم به کار رفته‌اند، اگرچه اکثر کارشناسان معتقدند که این اصطلاحات ممکن است معانی متفاوتی داشته باشند یا حداقل نشان دهنده تفاوت‌های ظریف در زمینه کاربرد و تفسیر باشند. همچنین نگرانی‌های کلی در مورد کاربرد و استفاده مناسب از این اصطلاحات در سال‌های اخیر وجود داشته است.

برای بحث در مورد این نکات، یک کنفرانس کاری شامل متخصصان هماتولوژی بالینی، ترجمه‌ای و پایه از کشورهای مختلف در سپتامبر ۲۰۱۹ در وین برگزار شد. نتایج این کنفرانس در اینجا خلاصه شده و شامل پیشنهادی برای تعاریف و اصطلاحات، توصیه‌هایی برای استفاده از ابزارهای پزشکی دقیق در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک و پیشنهادهایی با هدف کاهش هزینه‌ها با این امید که پزشکی دقیق و رویکردهای پزشکی شخصی مقرون به صرفه و بنابراین به طور گسترده در آینده قابل پیش بینی قابل استفاده باشد.

جنبه‌ها و اصول تاریخی

اصول اولیه پزشکی شخصی سازی شده، یعنی "استفاده از مناسب‌ترین داروها برای بیمار مناسب در زمان مناسب" بسیار قدیمی است. توصیف سیستماتیک آنچه که امروزه می‌توانیم آن را نظریه پزشکی شخصی بنامیم، قبلاً توسط یونانیان باستان در اطراف بقراط (۳۷۰-۴۶۰ قبل از میلاد) ایجاد شده بود. در واقع، خود بقراط بر اهمیت فردی کردن مدیریت بیمار تأکید کرد و ادعا کرد که «اغلب مهم‌تر است که بدانیم چه فردی به بیماری مبتلا است تا اینکه بدانیم چه نوع بیماری خاصی است». این مثال قبلاً به تفاوت ظریف بین پزشکی دقیق و پزشکی شخصی اشاره می‌کند. با این حال، در زمان بقراط، دانش دقیق در مورد علت و مکانیسم بیماری وجود نداشت.

ابزارهای پزشکی دقیق بسیار دیرتر زمانی که اصول شیمی، میکروبیولوژی و زیست‌شناسی سلولی در نیمه دوم قرن نوزدهم توسعه یافتند، توسعه یافتند. در آن زمان، پل ارلیش (۱۹۱۵-۱۸۵۴) و دیگرانی که در زمینه‌های «جدید» شیمی، میکروبیولوژی و فارماکولوژی کار می‌کردند، اولین کسانی بودند که اصول پزشکی دقیق را تعریف کردند. با این حال، حتی آنها مجبور بودند با این واقعیت روبرو شوند که ابزارهای پزشکی دقیق به تنهایی قادر به غلبه بر همه موانع و موانع در پزشکی نیستند، زیرا عوامل مرتبط با بیمار و پروفایل‌های عوارض جانبی نشان دهنده محدودیت‌های واضح در مورد قصد ارائه بهترین (موثرترین) درمان هستند. به همه افراد آسیب دیده به عبارت دیگر، به زودی مشخص شد که مفاهیم پزشکی دقیق باید با رویکردی شخصی‌سازی شده گسترش و تکمیل شود تا بتوان همه زیر گروه‌های بیماران را به

شیوه‌ای بهینه (شخصی‌شده) مدیریت کرد. در طول ۳ دهه گذشته، زمینه‌های به سرعت در حال گسترش پزشکی ژنوم و پزشکی دیجیتال، و همچنین بسیاری از ابزارها و فن‌آوری‌های جدید ایجاد شده برای کار "سریع و در مقیاس بزرگ" در این زمینه‌ها، به طور قابل توجهی پزشکی دقیق و مفاهیم پزشکی شخصی را به جلو سوق داده است. در رشته‌های مختلف همراه با توسعه درمان‌های جدید ضد سرطان و مفاهیم جدید در مورد تکامل و پیشرفت اختلالات بدخیم، این ابزارها و فناوری‌های نوظهور انقلابی در هماتولوژی و انکولوژی بالینی در سال‌های اخیر ایجاد کرده‌اند و تشخیص، پیش‌بینی و درمان را به طور قابل توجهی بهبود بخشیده‌اند. با این حال، همانطور که گفته شد، هنوز بحث در مورد کاربرد صحیح و استفاده از اصطلاحات "پزشکی دقیق" و "پزشکی شخصی" وجود دارد. در پاراگراف‌های بعدی، ابتدا نظرات و دیدگاه‌های مربوط به استفاده مناسب از اصطلاحات «پزشکی دقیق» و «پزشکی شخصی» (۱) به طور کلی و (۲) به طور خاص در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک را مورد بحث قرار می‌دهیم. سپس، پیشنهادی برای این تعاریف و اصطلاحات در زمینه هماتولوژی ارائه خواهیم کرد.

پیشنهادات قبلی و اختلاف در مورد کاربرد و قابلیت اجرا

در چند دهه گذشته، شاهد تعداد فزاینده‌ای از مناقشات دانشگاهی و گفتمان‌های سیاستی پیرامون اصطلاحات «پزشکی دقیق»، «پزشکی طبقه‌بندی‌شده» و «پزشکی شخصی» بوده‌ایم. متأسفانه، این اصطلاحات به طور فزاینده‌ای در زمینه‌های نامرتب توسط رسانه‌های عمومی، ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی، منابع مالی، سیاستمداران و سایر ذینفعان استفاده می‌شود. در نتیجه، کاربرد و سودمندی این اصطلاحات زیر سوال رفته است. به عنوان مثال، Pokorska-Bocci و همکاران ۳ در سال ۲۰۱۴ گزارش دادند که پزشکی شخصی یک اصطلاح چتری است که بسیاری از مفاهیم را پوشش می‌دهد که معانی آنها در طول زمان ضعیف‌تر و قابل تعویض شده

هیئت علمی ما بر این عقیده است که این ۲ اصطلاح بسیار مرتبط هستند و مفاهیم مرتبط در حال حاضر در زمینه بدخیمی‌های هماتولوژیک کاربرد دارند. اگرچه هر دو اصطلاح به طور کلی به جنبه‌های مربوط به بیماری و بیمار اشاره می‌کنند، به نظر می‌رسد پزشکی دقیق اصطلاح اساسی‌تری باشد. از آنجایی که پزشکی دقیق بیشتر به ویژگی‌های خاص بیماری و تعاملات مولکولی یا سلولی مرتبط است و چگونگی تأثیرگذاری این ویژگی‌ها بر تشخیص، پیش‌آگهی و پیامد بیمار را به طور کلی بررسی می‌کند، پزشکی شخصی‌شده نیز به جنبه‌های متعددی از بیمار مانند سن، جنسیت، ویژگی‌های ژنتیکی، متغیرهای اپی ژنتیک و بیماری‌های همراه، مرتبط است. گاهی اوقات، پزشکی شخصی حتی شامل جنبه‌های ذهنی، اجتماعی و/یا روانی می‌شود. با توجه به توسعه دارو و کاربرد دارو، پزشکی دقیق بیشتر بر روی تداخلات دارو-هدف و اثربخشی دارو در سلول‌ها و بیماران تمرکز می‌کند، در حالی که پزشکی شخصی باید چندین یا حتی تمام جنبه‌های مرتبط با بیمار، از جمله سن، جنسیت، فارماکولوژیک را در نظر بگیرد. متغیرها، متغیرهای متابولیک مرتبط با دارو، نمایه‌های عوارض جانبی و بیماری‌های همراه. با افزایش فراوانی، پزشکی شخصی باید تداخلات دارو و دارو را نیز در نظر بگیرد. در نهایت، پزشکی شخصی‌شده جنبه‌های متعدد مرتبط با بیمار را در نظر می‌گیرد تا نمرات خطر، استراتژی‌های پیشگیری از بیماری یا مفاهیمی برای مداخله زود هنگام ایجاد کند. هنگامی که یک دارو برای استفاده در یک جمعیت بیمار بر اساس مجموعه داده‌های بزرگ (مشتق شده از بیماران یا منابع دیگر) و بر اساس فعل و انفعالات خاص بین دارو و اهداف مولکولی شناخته شده و یا سلول‌های هدف (مشتق شده از بیماران یا منابع دیگر) ساخته می‌شود، رویکرد را می‌توان به عنوان "مبتنی بر داروی دقیق" نامگذاری کرد، اما نباید به عنوان یک رویکرد پزشکی شخصی در نظر گرفته شود، زیرا ناشناخته باقی مانده است که چه زیرمجموعه (هایی) از بیماران تحت چه شرایطی از دارو سود می‌برند، و چه زیرمجموعه‌ای (و چه تعداد) (های) بیماران حتی ممکن است از عواقب این رویکرد رنج ببرند. تعاریفی که ما برای "پزشکی دقیق" و "پزشکی شخصی" در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک پیشنهاد می‌کنیم (محیط هماتولوژی پایه و کاربردی) در جدول ۱ نشان داده شده است.

است. برخی دیگر به این واقعیت اشاره کرده‌اند که معیارها و تعاریف اصطلاحات "پزشکی دقیق" و "پزشکی شخصی" بسته به انتظارات و اهداف آنها به طور متغیر توسط ذینفعان تنظیم شده است. در سال ۲۰۱۵، کمیسیون اروپا (شورای اتحادیه اروپا) پیشنهاد کرد که اصطلاح "پزشکی شخصی" باید به یک مفهوم یا مدل پزشکی اشاره کند که شامل فنوتیپ‌ها و ژنوتیپ‌های فرد برای ایجاد استراتژی درمانی مناسب برای فرد مناسب در زمان مناسب است. (شکل بقراط) و/یا تعیین عوامل مستعد کننده با هدف ارائه پیشگیری خاص و به موقع. این تعریف توسط برنامه افق ۲۰۲۰ کمیسیون اروپا در سال ۲۰۱۷ نیز به کار گرفته شد. گروه مشاوره آنها اصطلاح "پزشکی شخصی" را با توجه به این که این اصطلاح به بهترین وجه منعکس کننده هدف اولیه برنامه افق ۲۰۲۰ است که عبارت بود از به طور موثر رویکردها و درمان‌های پیشگیرانه را بر اساس "نمایه شخصی" فرد تنظیم کنید. با این حال، دستیابی به فردی‌سازی درمان بهینه با امکانات و ابزارهای فعلی در بیشتر زمینه‌های پزشکی کاربردی دشوار است. در مجموع، نیاز آشکار به ارائه تعاریف، اصطلاحات و کاربردها در زمینه‌های نوظهور پزشکی دقیق و پزشکی شخصی وجود دارد. در بخش‌های بعدی، ما چنین تعاریفی را برای نئوپلاسم‌های هماتولوژیک پیشنهاد می‌کنیم.

تعاریف اساسی پیشنهادی برای پزشکی دقیق و پزشکی شخصی در زمینه نئوپلاسم‌های هماتولوژیک

تحقیقات در مورد بدخیمی‌های خونی اغلب در مقایسه با سایر رشته‌ها، هم در علوم پایه و هم در علوم کاربردی، کمی جلوتر از زمان در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، جای تعجب نیست که بر خلاف سایر زمینه‌های بیماری، اصول اولیه در مورد "پزشکی دقیق" و "پزشکی شخصی" تثبیت شده و به راحتی در هماتولوژی قابل استفاده است. به عبارت دیگر، بحث در مورد دامنه، کاربرد و تعاریف اصطلاحات "پزشکی دقیق" و "پزشکی شخصی" در زمینه هماتولوژی بسیار واقع بینانه است.

<p>جدول ۱: تعاریف پیشنهادی پزشکی دقیق، پزشکی شخصی، و EBM در زمینه نئوپلاسم‌های هماتولوژیک.</p>
<p>پزشکی دقیق</p> <p>● مفهوم یا رویکردی در پزشکی پیش بالینی یا کاربردی که ۱ یا چند مولکول، سلول، و یا برهمکنش‌های (شبکه‌های) مولکول‌ها و سلول‌ها را با هدف بهبود تشخیص، پیش‌بینی، پیشگیری و یا درمان در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک در نظر می‌گیرد.</p>
<p>پزشکی شخصی</p> <p>● مفهوم یا رویکردی در پزشکی کاربردی که ۱ یا چند مولکول، سلول و یا برهمکنش‌های بالینی مرتبط بین (شبکه‌های) مولکول‌ها و سلول‌ها و همچنین تعدادی از (یا همه) عوامل مرتبط با بیمار را با هدف در نظر می‌گیرد. به کارگیری روش‌های تشخیصی بهینه، الگوریتم‌ها و ابزار پیش آگهی و انتخاب استراتژی پیشگیرانه و یا رویکرد درمانی بهینه برای فرد (مناسب) بیمار یا گروه بیمار در زمان مناسب در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک</p>
<p>EBM^a</p> <p>● مفهوم یا رویکردی در هماتولوژی کاربردی که مبتنی بر شواهد عمومی پذیرفته شده و منتشر شده، با شناخت منبع شواهد، سطح شواهد، کاربرد، و پیامدها و پروفایل‌های خطر در بیماران فردی است.</p>
<p>EBM: A: ارتباط نزدیکی با پزشکی دقیق و پزشکی شخصی دارد. با این حال، EBM یک رویکرد کلی‌تر است که می‌تواند مبتنی بر مطالعات تجربی باشد که اثرات قابل توجهی را در گروه‌های بیمار خاص بدون دانستن مکانیسم یا هدف دقیق و بدون دانستن اینکه چرا یک زیرمجموعه خاص از بیماران به این رویکرد پاسخ می‌دهند یا نمی‌خواهند یا از آن سود می‌برند، نشان می‌دهد.</p> <p>B: شواهد منتشر شده باید به این معنی باشد که داده‌ها در یک مجله معتبر منتشر شده است. انتشار چندگانه تأییدکننده می‌تواند تأثیر کلی و پذیرش عمومی رویکرد را بیشتر کند.</p> <p>EBM = پزشکی مبتنی بر شواهد.</p>

و اصطلاح پر کاربرد "پزشکی مبتنی بر شواهد" (EBM) که در اوایل دهه ۱۹۹۰ ابداع شد، بحث کرد. هیئت علمی ما بر این عقیده است که دامنه EBM ارتباط نزدیکی با تعاریف پزشکی شخصی دارد. با این حال، ما همچنین معتقدیم که تفاوت‌های ظریف وجود دارد. در واقع، EBM یک رویکرد کلی‌تر است که می‌تواند مبتنی بر مطالعات تجربی و داده‌های منتشر شده در مجلات بررسی شده باشد که اثرات قابل توجهی را در گروه‌های بیمار خاص بدون اطلاع از مکانیسم یا هدف و بدون دانستن اینکه چرا زیرمجموعه‌ای از بیماران این کار را انجام می‌دهند یا می‌خواهند، باشد. پاسخ نمی‌دهد یا از این رویکرد سود نمی‌برد (جدول ۱).

دانشکده ما همچنین در مورد اهداف و دیدگاه‌های اولیه پزشکی دقیق و شخصی در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک و "نقاط پایانی" ویژه برنامه که مهم‌ترین محرک‌ها برای توسعه ابزارها و رویکردهای پزشکی دقیق هستند، بحث کرد. این اهداف و نقاط پایانی در جدول ۲ نشان داده شده است. در پزشکی دقیق، اهداف بر نتایج و نقاط پایانی در گروه‌های بیمار، مستقل از وضعیت کلی هر بیمار تمرکز می‌کنند. در مقابل، در پزشکی شخصی،

پزشکی دقیق مفهوم یا رویکردی در پزشکی پیش بالینی، ترجمه‌ای یا کاربردی است که ۱ یا چند مولکول، سلول، و/یا برهمکنش بین مولکول‌ها و سلول‌ها را با هدف بهبود تشخیص، پیش‌بینی، پیشگیری و یا درمان نئوپلاسم‌های هماتولوژیک در نظر می‌گیرد.

پزشکی شخصی مفهوم یا رویکردی در پزشکی کاربردی است که ۱ یا چند مولکول، سلول، و/یا برهمکنش‌های بالینی مرتبط بین مولکول‌ها و سلول‌ها و همچنین چندین (یا همه) عامل مرتبط مرتبط با بیمار را با هدف اعمال روش‌های تشخیصی بهینه و ابزار پیش آگهی بهینه، و انتخاب استراتژی پیشگیرانه و/یا رویکرد درمانی بهینه برای بیمار (تعریف شده) مناسب (یا گروه بیمار) در زمان مناسب در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک در نظر می‌گیرد (جدول ۱). بنابراین، تعریف "پزشکی شخصی" با اصول باستانی تعریف شده توسط بقراط و تعاریف جدیدتر استفاده شده توسط کمیسیون اروپا در برنامه افق ۲۰۲۰ مطابقت دارد. به این ترتیب، آن را همچنین نشان دهنده گسترش "مفهوم پزشکی دقیق" با دامنه کاربرد گسترده‌تر، بر اساس متغیرهای فردی مرتبط با بیمار است. دانشکده ما همچنین در مورد رابطه بین پزشکی شخصی

هدف این است که بر روی استراتژی و نتیجه بهینه در هر بیمار، بسته به متغیرهای متعدد مرتبط با بیماری و بیماران خاص، تمرکز شود (جدول ۲).

جدول ۲: اهداف و نقاط پایانی در پزشکی دقیق و پزشکی شخصی در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک و مراحل پیش بدخیم.

اهداف پزشکی دقیق
<ul style="list-style-type: none"> تشخیص زودهنگام مراحل پیش بدخیمی یک بدخیمی (نئوپلاسم تهاجمی) پیشگیری از ایجاد بدخیمی با رویکردهای پیشگیرانه بهینه ایجاد تشخیص صحیح و واریانت یک نئوپلاسم در تمامی زیر مجموعه‌های بیماران تعیین مشخصات پیش آگهی بیمار با اعمال امتیازات پیش آگهی ایجاد طرح درمانی با استفاده از اطلاعات و نشانگرهای زیستی مولکولی و سلولی، از جمله الگوها و فعل و انفعالات ژنتیکی، جسمی، اپی ژنتیکی، مرتبط با مسیر، متابولیک و/یا پروتئوم، از جمله آزمایشات دارویی در شرایط آزمایشگاهی قبل از مداخله تعریف ابزارها و پارامترهای بهینه برای اندازه‌گیری پاسخ‌های درمانی و نظارت بر پیامدهای طولانی مدت در بیماران
اهداف پزشکی شخصی
<ul style="list-style-type: none"> تشخیص زودهنگام خطر ابتلای فرد به مراحل پیش بدخیم یک بدخیمی انتخاب رویکرد پیشگیرانه بهینه بر اساس سن، جنس و بیماری‌های همراه برای جلوگیری از ایجاد بدخیمی در بیماران فردی تعیین خطر تبدیل بدخیم فرد در نئوپلاسم‌های خونی ناتوان با استفاده از امتیازات پیش آگهی تعریف استراتژی‌های نظارتی بهینه را در بیماران فردی قبل، در حین و بعد از درمان. ایجاد تشخیص و نوع صحیح یک نئوپلاسم و همچنین علت آن در بیماران فردی با در نظر گرفتن عوامل مرتبط با بیماری و بیمار. a. ایجاد پیش آگهی هر بیمار در مورد بقاء، بقای عاری از بیماری، کیفیت زندگی مورد انتظار، و مرگ و عوارض ناشی از درمان (عوارض جانبی) با اعمال امتیازات پیش آگهی و با در نظر گرفتن متغیرهای مرتبط با بیمار اضافی. انتخاب رویکردهای درمانی بهینه و زمان بندی بهینه درمان در بیماران فردی، بر اساس متغیرهای مرتبط با بیماری و بیمار، مانند سن، جنس، پیشینه ژنتیکی و قومیتی، بیماری‌های همراه، جنبه‌های اجتماعی و جغرافیایی، پارامترهای روانی و روانی، وضعیت تمرین (تناسب اندام)، عملکردهای شناختی، و غیره تعریف روش بهینه برای اندازه‌گیری پاسخ‌های درمانی و نظارت بر پیامدهای طولانی مدت در بیماران جداگانه، بسته به متغیرهای مرتبط با بیماری و بیمار.
<p>a: عوامل مرتبط با بیمار، به عنوان مثال، رویدادهای جهش زا (مانند تشعشع) هستند، که تشخیص را به عنوان مثال AML به AML ثانویه یا AML مرتبط با درمان تغییر می‌دهد.</p> <p>AML = لوسمی میلوئید حاد.</p>

در مجموع، پزشکی شخصی فراتر از محدوده پزشکی دقیق عمل می‌کند، زیرا چندین متغیر مرتبط با بیمار را نیز در نظر می‌گیرد، با هدف انتخاب زیرمجموعه‌های بیمار و بیماران فردی برای مداخله شخصی «بهینه» با ایجاد تعادل بین اثربخشی و عوارض جانبی، کیفیت زندگی و انتظارات بیمار. همانطور که گفته شد، پزشکی شخصی نیز باید در هر مورد بیماری‌های همراه و تداخلات احتمالی دارو و دارو را در نظر بگیرد.

در مجموع، پزشکی شخصی فراتر از محدوده پزشکی دقیق عمل می‌کند، زیرا چندین متغیر مرتبط با بیمار را با هدف انتخاب زیرمجموعه‌های بیمار و بیماران منفرد برای مداخله شخصی «بهینه» (انفرادی) با ایجاد تعادل بین اثربخشی، عوارض جانبی (بالقوه)، کیفیت زندگی و انتظارات بیمار نیز در نظر می‌گیرد. همانطور که گفته شد، پزشکی شخصی نیز باید در هر مورد بیماری‌های همراه و تداخلات احتمالی دارو و دارو را در نظر بگیرد.



ژنتیکی و جسمی جدید است که در زمینه نئوپلاسم‌های هماتولوژیک مرتبط هستند (جدول ۳). ابزار مورد نیاز برای کشف چنین ضایعات و ارتباط آنها با عملکرد سلول‌ها و فنوتیپ‌های مرتبط در ۲۰ سال گذشته توسعه یافته است. فن‌آوری‌های توالی‌یابی با توان و امکانات و فناوری‌های بیوانفورماتیک مرتبط در حال حاضر به آسانی در دسترس هستند و قادرند نه تنها ضایعات و آسیب‌پذیری‌های منفرد، بلکه الگوهای انحراف پیچیده و مسیرهای تغییرات کلونال را در سلول‌های سلولی نئوپلاستیک رمز بازگشایی کنند.

ابزارهای پزشکی دقیق و نقش تحقیقات پایه
ابزارهای مختلف در زمینه پزشکی دقیق در پایه هماتولوژی، ترجمه و توسعه کاربردی ارائه شده است. بررسی کامل این ابزارها و امکانات از حوصله این مقاله خارج است. نمونه‌های مربوط به جدول ۳ نشان داده شده است. یک مزیت بزرگ در تحقیقات در نئوپلاسم‌های خونی این است که سلول‌های نئوپلاستیک را می‌توان به راحتی به دست آورد، به ویژه در بیماران لوسمی. یکی از تحقیقات پزشکی دقیق در هماتولوژی، غربالگری در آمار بزرگ برای ضایعات

جدول ۳: ابزارها و رویکردهای مورد استفاده در پزشکی دقیق در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک.

تشخیصی /پیش‌آگهی
<ul style="list-style-type: none"> ● غربالگری‌های مولکولی برای پروفایل‌ها/الگوهای جهش (پانل‌های NGS) برای پشتیبانی از تشخیص، انواع بیماری‌ها و درجه/زیرمجموعه پیش‌آگهی در بیماران فردی ● اندازه‌گیری سطوح MRD با فناوری‌های تصویربرداری دقیق (اسکن)، فلوسیتومتری، PCR، ایمونوهیستوشیمی، یا سایر روش‌ها ● کشف و توسعه پیش‌بالینی نشانگرهای جدید تشخیصی یا پیش‌آگهی (بیومارکرها) با کاوش سلول‌های نئوپلاستیک مشتق شده از بیمار یا مجموعه داده‌های بزرگ تهیه شده از سلول‌های مشتق از بیمار. ● غربالگری‌های ژنتیکی برای جهش‌ها برای حمایت از تشخیص (بیماری‌های ارثی یا استعدادها) و پیش‌آگهی (الگوهای ژنی پیش‌آگهی) ● فنوتیپ سلولی مبتنی بر آنتی‌بادی در سلول‌های نئوپلاستیک برای ایجاد یا حمایت از تشخیص و کمک به پیش‌آگهی در بیماران جداگانه ● آنالیزهای کروموزوم با ظرفیت بالا و مطالعات FISH چند رنگ برای حمایت از تشخیص، نوع بیماری‌ها و درجه/زیرمجموعه پیش‌آگهی در بیماران فردی ● رویکردها و ابزارهای پیشرفته اومیکس، از جمله ژنومیکس، ترانس کریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس، فارماکوژنومیکس، و مولتیومیکس در نمونه‌های حجیم و در سطح تک سلولی، با هدف افزایش دقت در تشخیص و پیش‌آگهی ● رویکردهای آزمایش چند دارویی برای پیش‌بینی پاسخ سلول‌های مشتق شده از بیمار به تک داروها یا ترکیبات دارویی در بیماران منفرد. ● استفاده از مجموعه داده‌ها در مقیاس بزرگ و بیوانفورماتیک برای تعریف زیرمجموعه‌های بیمار و تأیید تشخیص، نوع بیماری یا حمایت از پیش‌آگهی ● سیستم‌های تصویربرداری پیشرفته ترکیبی از تصویربرداری زیستی، توموگرافی، و اسکن نشاندار رادیویی برای تشخیص سلول‌های نئوپلاستیک در اندام‌های مختلف و/یا درگیری غدد لنفاوی
درمانی (مثال)
<ul style="list-style-type: none"> ● کشف و توسعه پیش‌بالینی اهداف درمانی با کاوش سلول‌های مشتق از بیمار، نئوپلاستیک یا مجموعه داده‌های بزرگ تهیه شده از سلول‌های مشتق شده از بیمار ● استفاده از داروهای هدفمند خاص (مبتنی بر آنتی‌بادی، مبتنی بر سلول، مولکول‌های کوچک، سایرین) بر اساس بیان و عملکرد هدف در (روی) سلول‌های نئوپلاستیک: (۱) در آزمایشات بالینی فاز II-IV (برای تأیید اثربخشی) یا (۲) در عمل (مورد تأیید مقامات بهداشتی) ● درمان فاکتور رشد بر اساس کمبود تأیید شده یا تولید نامناسب سلول‌ها یا فاکتورهای رشد در یک موقعیت تقاضا (مثلاً تزریق اریتروپویتین به عنوان کم‌دردی در بیماران مبتلا به اریتروپویتین اندوژن پایین در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک) ● ترکیبی از رویکردهای درمانی برای ریشه‌کن کردن بیماری و سلول‌های بنیادی مرتبط با بیماری برای توسعه درمان‌های درمانی (ریشه‌کن‌کننده بیماری) در گروه‌های بیماران مشخص.
<p>FISH=هیبریداسیون فلورسانس در جا. MRD=حداقل بیماری باقیمانده. NGS=توالی‌یابی نسل بعدی. PCR=واکنش زنجیره‌ای پلیمرز.</p>

نئوپلاستیک و ریزمحیط حمایت کننده (توروجه سلول‌های بنیادی)، اثرات سلول‌های ایمنی مختلف، و مولکول‌های سرکوبگر درون زا بر روی سلول‌های نئوپلاستیک است. کاربرد‌های بالینی مرتبط شامل، از جمله، توسعه و استفاده از (۱) مهارکننده‌های خاص کینازهای انکوژن، (۲) آنتی‌بادی‌های ضد مولکول‌های سطح بحرانی، (۳) آنتی‌بادی-سموم یا ترکیبات آنتی‌بادی-دارو، (۴) گیرنده آنتی ژن کایمیریک است. (CAR)-T یا CAR- سلول‌های کاشنده طبیعی علیه سلول‌های نئوپلاستیک، (۵) عواملی که علیه مولکول‌های ایست بازرسی ایمنی، و (۶) آنتی‌بادی‌های دو گونه‌ای یا سه گونه‌ای قادر به استخدام سلول‌های مؤثر و/یا مولکول‌های عامل برای از بین بردن سلول‌های نئوپلاستیک هستند (جدول ۴). علاوه بر این، استراتژی‌های جدید از ترکیبات دارویی مؤثرتر و کمتر سمی‌تر، از جمله استراتژی‌های پرایمینگ و مفاهیم کشندگی مصنوعی استفاده می‌کنند (جدول ۴). شرح دقیق همه این فناوری‌ها و رویکردها از حوصله این مقاله خارج است. ما خواننده را به ادبیات موجود ارجاع می‌دهیم.

علاوه بر این، ابزارهای علوم پایه برای شناسایی و توسعه نشانگرهای زیستی مرتبط بالینی در سال‌های اخیر استفاده شده‌اند. همچنین، برنامه‌های توسعه دارو با توسعه فناوری‌ها، ابزارهای جدید و پیشرفته و با استفاده از مدل‌های خط سلولی و نیز سلول‌های اولیه مشتق از بیمار به جلو کشیده شده‌اند (جدول ۳). در حالی که مدل‌های رده سلولی اغلب برای بررسی اهداف خاص، نشانگرهای زیستی، اجزای سلولی یا ترکیبات هدف مورد استفاده قرار می‌گیرند، سلول‌های اولیه مرتبط‌ترین ابزار پیش بالینی هستند که پزشکی دقیق باید برای توسعه مفاهیم درمانی معقول با استفاده از داروها یا ترکیبات دارویی استفاده کند. در واقع، تنها سلول‌های نئوپلاستیک اولیه حاوی تمام ویژگی‌های ژنتیکی، جسمی و بیوشیمیایی (غیر طبیعی) هستند که با هم به شیوه‌ای خاص برای بیمار عمل می‌کنند تا فنوتیپ بدخیم را ارائه دهند که باید در تحقیقات، آزمایش‌های ترجمه و درمان به آن پرداخته شود. بنابراین، فناوری‌های دقیق مرتبط با پزشکی به طور فزاینده‌ای بر روی سلول‌های اولیه نئوپلاستیک (بنیادی) متمرکز می‌شوند. یک مثال و رویکرد جالب، آزمایش چند دارویی برای پیش‌بینی پاسخ سلول‌های نئوپلاستیک به داروهای ضد نئوپلاستیک و ترکیبات دارویی است.

در طول ۳۰ سال گذشته، تعداد فزاینده‌ای از ابزارها و امکانات پشتیبانی از اجرای مفاهیم پزشکی دقیق در هماتولوژی از علوم پایه به عمل بالینی ترجمه شده است. این‌ها شامل میکروسکوپ کامپیوتری (اتوماتیک)، فن‌آوری‌های فلوسیتومتری چندرنگی پیشرفته، هیبریداسیون فلورسانس درجا، فناوری‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمرز بسیار حساس، توالی‌یابی نسل بعدی، و امکانات تست چند دارویی است.

ابزارها و روش‌های دقیق تشخیصی مبتنی بر پزشکی که با موفقیت در هماتولوژی کاربردی معرفی شده‌اند شامل تکنیک‌های تصویربرداری خاص (مانند PET CT یا رویکردهای مبتنی بر رادیو ایزوتوپ)، امکانات رنگ‌آمیزی خودکار (مبتنی بر ربات) در هماتوپاتولوژی، یا سیستم‌های بیوانفورماتیک جدید است.

چندین مفهوم نوظهور پزشکی دقیق درمانی بر اساس دانش ما از پروفایل‌های بیان هدف سلول‌های نئوپلاستیک (بنیادی)، برهمکنش بین سلول‌های

جدول ۴: مفاهیم جدید درمانی خاص که در پزشکی دقیق در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک بین سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۲۰ توسعه و ترجمه شده‌اند (نمونه‌هایی).	
نوع درمان	مرحله‌ی انتقال به بالین
مهارکننده‌های کیناز هدف‌دار انکوپروتئین	تایید شده و به طور معمول در نئوپلاسم‌های مختلف میلوئید و لنفوئید استفاده می‌شود.
ساخت آنتی بادی اختصاصی سلول برای از بین بردن سلول‌های نئوپلاستیک	تایید شده و به طور معمول در نئوپلاسم‌های لنفوئیدی مختلف استفاده می‌شود اما فقط در تعداد کمی از نئوپلاسم‌های میلوئیدی (مانند GO)
آنتی بادی‌های دو اختصاصی	در برخی از نئوپلاسم‌های لنفوئیدی استفاده می‌شود اما در نئوپلاسم‌های میلوئیدی استفاده نمی‌شود (به جز در کارآزمایی‌ها)
چک پوینت ایمنی که آنتی بادی‌ها را هدف قرار می‌دهد	به طور معمول در چندین نئوپلاسم لنفوی (به عنوان مثال، بیماری هوچکین) و در آزمایشات بالینی در نئوپلاسم‌های میلوئید استفاده می‌شود.
چک پوینت ایمنی داروهای تنظیم کننده	توسعه پیش بالینی و آزمایشات بالینی
درمان با سلول‌های CAR-T	تایید شده در چند نئوپلاسم لنفوئیدی (مانند R/R ALL، R/R DLBCL) و آزمایش شده در آزمایشات بالینی در نئوپلاسم‌های میلوئید
سلول درمانی CAR-NK	مطالعات پیش بالینی و آزمایشات بالینی
داروهای جدید از نوع تخریب کننده	مطالعات تجربی پیش بالینی
استراتژی‌های جدید ترکیب دارو مانند مفاهیم اولیه یا کشندگی مصنوعی	مطالعات پیش بالینی و آزمایشات بالینی
ALL = لوسمی لنفوبلاستیک حاد. DLBCL = لنفوم سلول B منتشر بزرگ. R/R = عود کرده یا مقاوم است.	ALL = سلول T گیرنده آنتی ژن کایمیک. DLBCL = لنفوم سلول B منتشر بزرگ. R/R = عود کرده یا مقاوم است. NK = قاتل طبیعی. gemtuzumab ozogamicin = GO

ابزار پزشکی شخصی و ترجمه در هماتولوژی کاربردی

در طول ۲ دهه گذشته، تعدادی از ابزارها و رویکردهای مرتبط با پزشکی شخصی توسعه یافته و به عمل بالینی در بیماران مبتلا به نئوپلاسم‌های هماتولوژیک ترجمه شده است. نمونه‌هایی در جدول ۵ نشان داده شده‌اند و شامل توالی‌یابی کل ژنوم و غربالگری‌های مولکولی برای پروفایل‌های جهش هستند که پیش‌آگهی، پاسخ به درمان‌ها و/یا خطر ایجاد عوارض جانبی در بیماران را پیش‌بینی می‌کنند. نمونه‌های دیگر عبارتند از فنوتیپ سلولی مبتنی بر آنتی‌بادی برای پیش‌بینی پاسخ سلول‌های نئوپلاستیک به درمان

(به عنوان مثال، درمان‌های مبتنی بر آنتی‌بادی یا مبتنی بر سلول) در بیماران فردی، یا رویکردهای آزمایش چند دارویی که پاسخ‌های سلول‌های مشتق از بیمار را به داروها یا ترکیبات دارویی پیش‌بینی می‌کنند و مقایسه بین سلول‌های طبیعی و نئوپلاستیک (پنجره درمانی). چنین مطالعاتی ممکن است پاسخ سلول‌های نئوپلاستیک به داروها یا ترکیبات دارویی خاص را در بیماران خاص پیش‌بینی کند. مطالعات فارماکولوژیک همچنین می‌تواند تایید کند که بیمار پایبند است و مصرف دارو منجر به یک سطح پایین موثر (برای جلوگیری از درمان کم یا بیش از حد) می‌شود.

جدول ۵: ابزارها و رویکردهای مورد استفاده در پزشکی شخصی در نئوپلاسم‌های سلولی خون.

تشخیصی/پیش‌آگهی (مثال‌ها)
<ul style="list-style-type: none"> ● غربالگری توالی یابی کل ژنوم برای پروفایل‌ها/الگوهای جهش برای پیش‌بینی پیش‌آگهی، پاسخ به درمان‌ها، و یا خطر ایجاد عوارض جانبی در بیماران فردی ● غربالگری‌های ژنتیکی خاص برای الگوهای جهش برای پیش‌بینی پیش‌آگهی، پاسخ به درمان‌ها، و یا خطر ایجاد عوارض جانبی در بیماران فردی ● فنوتیپ سلولی مبتنی بر آنتی‌بادی برای پیش‌بینی پاسخ سلول‌های نئوپلاستیک به درمان (به عنوان مثال، درمان‌های مبتنی بر آنتی‌بادی یا سلول‌های ایمونولوژیک) در بیماران منفرد. ● رویکردهای آزمایش چند دارویی برای پیش‌بینی پاسخ سلول‌های مشتق شده از بیمار به داروها یا ترکیبات دارویی: مقایسه سلول‌های طبیعی و نئوپلاستیک (پنجره درمانی) ● پیش MRD در بیماران جداگانه (با استفاده از نشانگرهای MRD خاص بیمار و/یا مرتبط با بیماری) قبل و در طول درمان ● مطالعات فارماکولوژیک برای پیش‌بینی پاسخ‌های سلول‌های نئوپلاستیک در بیماران خاص یا تأیید یک محدوده سطح پایین مؤثر یا نشان دادن درمان کم یا بیش از حد ● سیستم‌های امتیاز دهی چندپارامتری که بقای کلی، بقای بدون پیشرفت یا هر دو را در بیماران مبتلا به نئوپلاسم‌های هماتولوژیک پیش‌بینی می‌کند.
درمانی (مثال)
<ul style="list-style-type: none"> ● استفاده از داروهای هدفمند خاص یا ترکیبات دارویی (ترکیبی یا متوالی) بر اساس ترکیب منحصر به فرد اهداف دارویی شناسایی شده در سلول‌های نئوپلاستیک در بیماران منفرد. ● تنظیم دوز و زمان درمان‌ها بر اساس متغیرهای فردی و خاص بیمار مانند سن (به عنوان مثال، کاهش دوز تنظیم شده با سن)، بیماری‌های همراه، درمان‌های قبلی، عملکرد اندام (مثلاً مغز استخوان)، زمینه قومیتی، وضعیت اجتماعی یا در دسترس بودن از امکانات پزشکی ● تجویز ترکیبات دارویی بر اساس داده‌های بالینی و بالینی برای ارتقاء اثرات ضد سرطانی هر دارو و به حداقل رساندن عوارض جانبی داروها ● ارزیابی‌های تداخل دارو-دارو مبتنی بر رایانه و توصیه‌های حاصله برای استفاده (یا عدم استفاده) داروهای خاص به صورت ترکیبی (مثلاً برای جلوگیری از عوارض جانبی)
MRD= حد اقل بیماری باقیمانده.

یکی از بهترین نمونه‌هایی که کاربرد و تأثیر ابزارهای پزشکی دقیق و شخصی‌سازی شده را نشان می‌دهد CML است. این بیماری با مکانیسم‌های متعدد مقاومت سلول‌های بنیادی و بی‌ثباتی عمیق ژنتیکی مشخص می‌شود. در نتیجه، ژنوم سلول‌های بنیادی CML انعطاف پذیری گسترده‌ای از خود نشان می‌دهد و وضعیت جهش می‌تواند با درمان‌های جدید مبتنی بر گسترش سبب کلون‌هایی که جهش‌های مقاوم BCR-ABL1 و سایر مکانیسم‌های مقاومت را بیان می‌کنند، «تطبیق» یابد. از نظر بالینی، به سرعت با تشخیص جهش‌های نقطه‌ای در BCR-ABL1 در طول درمان با مهارکننده‌های

BCR-ABL1 مورد استقبال واقع شد. و در حالی که بسیاری از اشکال جهش یافته BCR-ABL1 به نسل دوم و سوم TKI BCR-ABL1 پاسخ می‌دهند، حتی جهش‌های بیشتری (احتمالاً در ساب کلون‌های از پیش ساخته شده قبل از درمان وجود دارد) ممکن است در طول درمان شناسایی شوند، از جمله جهش‌های ترکیبی (۱) BCR-ABL1 یا چند جهش ثانویه BCR-ABL1 در همان آلل‌های BCR-ABL1).

به غیر از CML، چندین نمونه دیگر در هماتولوژی کاربردی وجود دارد که در آنها ابزارهای پزشکی دقیق و استراتژی‌های پزشکی شخصی با موفقیت به عمل

یکی از بهترین نمونه‌هایی که کاربرد و تأثیر ابزارهای پزشکی دقیق و شخصی‌سازی شده را نشان می‌دهد CML است. این بیماری با مکانیسم‌های متعدد مقاومت سلول‌های بنیادی و بی‌ثباتی عمیق ژنتیکی مشخص می‌شود. در نتیجه، ژنوم سلول‌های بنیادی CML انعطاف پذیری گسترده‌ای از خود نشان می‌دهد و وضعیت جهش می‌تواند با درمان‌های جدید مبتنی بر گسترش سبب کلون‌هایی که جهش‌های مقاوم BCR-ABL1 و سایر مکانیسم‌های مقاومت را بیان می‌کنند، «تطبیق» یابد. از نظر بالینی، به سرعت با تشخیص جهش‌های نقطه‌ای در BCR-ABL1 در طول درمان با مهارکننده‌های

درمان ارائه دهند. با این حال، چنین فرآیندهای یادگیری مبتنی بر ماشین به تعداد بیشتری از بیماران نیاز دارد. علاوه بر این، به دلیل بسیاری از عوامل مرتبط با بیمار، ویژگی‌های مرتبط با بیماری، متغیرهای فارماکولوژیک و تداخلات دارویی و به دلیل اینکه همه این عوامل ممکن است به سرعت با گذشت زمان تغییر کنند، جایگزینی پزشک (هماتولوژیست) بسیار دشوار خواهد بود. توصیه‌ها و الگوریتم‌های منحصر به مبتنی بر ماشین. به طور مشابه، ممکن است ایجاد یک برنامه کامپیوتری که بتواند به سرعت تشخیص صحیح، طرح مدیریت بهینه و مداخله درمانی بهینه را در بیماران چند مرضی که علائم نامشخص دارند و چندین دارو مصرف می‌کنند، به سرعت ایجاد کند، دشوار یا غیرممکن باشد، حتی در صورت استفاده از مجازی بهینه‌سازی شده. برنامه‌های مربی پزشکی در بسیاری از موارد، تنها پزشک باتجربه‌ای که بیمار و همه عوامل مرتبط (اغلب برای چندین سال) را می‌شناسد، می‌تواند سؤالات درست (مرتبط) را بپرسد، تا ماشین‌های حمایتی را به طور مناسب تغذیه کند، از اطلاعات ارائه شده نتیجه‌گیری درستی بگیرد. تشخیص مناسب را بخواهید و به تشخیص صحیح برسید.

یک زمینه خاص در هماتولوژی ترجمه، توسعه نشانگرهای مولکولی جدید و بهتر (بیومارکرها) است که یا دارای پتانسیل تشخیصی هستند یا دارای اهمیت پیش‌آگهی هستند. در حالی که ابزارهای پزشکی دقیق و سیستم‌های بانک زیستی از توسعه بیومارکرها و اعتبار سنجی آنها پشتیبانی می‌کنند، تنها کاربرد بالینی در مطالعات و در نهایت در عمل روزانه، ما را در کاربرد بهینه راهنمایی می‌کند و ارزش واقعی این بیومارکرها را در هماتولوژی شخصی نشان می‌دهد. خلاصه‌ای از مرتبط‌ترین ابزارهای پزشکی شخصی‌سازی شده در جدول ۵ نشان داده شده است.

یک سوال مهم این است که چه زمانی و در کدام بیماران باید طب شخصی‌سازی شده ترجیحاً در عمل بالینی اعمال شود. در حالی که پاسخ به این سوال به طور کلی دشوار است، داده‌ها و مشاهدات بیشتر و بیشتر نشان می‌دهد که طب دقیق و پزشکی شخصی در نئوپلاسم‌های هماتولوژیک، اصولاً می‌تواند در همه بیماران و در هر نوع نئوپلاسم اعمال شود. در واقع، حتی در نئوپلاسم‌های ناتوان، مانند لوسمی‌های پایدار مزمن،

بالینی ترجمه شده‌اند. در واقع، برای بسیاری از اشکال جهش یافته بالینی مهم و خاص بیماری کینازهای انکوژنیک، مهارکننده‌های مؤثر کیناز در سال‌های اخیر توسعه یافته‌اند. در بسیاری از مدل‌های بیماری، این مسدودکننده‌های کیناز با موفقیت در عمل بالینی ترجمه شده‌اند.

سیستم‌های امتیازدهی چندپارامتری که می‌توانند به پیش‌بینی کمک کنند، ابزار اصلی در پزشکی شخصی شده هستند. در واقع، تقریباً در تمام نئوپلاسم‌های هماتولوژیک، ۱ یا چند سیستم امتیازدهی چندپارامتری برای پیش‌بینی بهتر بقا و یا سایر نتایج در ۳۰ سال گذشته ایجاد شده‌اند. در بسیاری از موارد، چندین امتیاز را می‌توان اعمال کرد، و هر یک از این امتیازها برای پیش‌بینی بقای کلی، بقای بدون پیشرفت یا شانس بهره‌مندی از درمان‌های خاص، مانند پیوند سلول‌های بنیادی خونساز، بهینه می‌شوند (یا می‌توانند بهینه شوند). بسته به نقاط پایانی، این امتیازات شامل متغیرهای خاصی می‌شود. به عنوان مثال، نمره‌ای که باید بقا یا بقای کلی را پس از درمان فشرده پیش‌بینی کند، معمولاً شامل سن است. برخی از امتیازها برای پیش‌بینی خطر ابتلای بیمار به عوارض جانبی جدی در طول درمان طراحی شده‌اند. زمانی که بیماران واجد شرایط درمان‌های فشرده مانند پیوند سلول‌های بنیادی هستند و ممکن است در معرض خطر (بالا) ابتلا به عوارض جانبی جدی یا حتی مرگ ناشی از چنین رویکرد فشرده‌ای باشند، این حوزه پزشکی شخصی‌سازی شده از اهمیت بالایی برخوردار است. نمرات مشابه ممکن است در پیش‌بینی خطرات و شانس بیمارانی که با شیمی‌درمانی‌های سمی جدید، درمان‌های مبتنی بر آنتی‌بادی یا سلول‌درمانی درمان می‌شوند، مفید باشد.

همچنین شایان ذکر است که تعدادی از نمرات تعیین شده قبلاً توسط برنامه‌های رایانه‌ای پشتیبانی می‌شوند، و ما متقاعد شده‌ایم که رویکردهای پزشکی شخصی به زودی این نمرات را اصلاح می‌کنند (یا تکمیل می‌کنند) و در نتیجه به پزشک هماتولوژیست در تمرین روزانه کمک می‌کنند. با توجه به درمان فردی، انتظار می‌رود الگوریتم‌های یادگیری ماشین/پشتیبانی از ربات نیز در هماتولوژی کاربردی به ما کمک کنند و تخمین‌های تشخیصی، تشخیص‌های اولیه و حتی توصیه‌هایی برای

سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی ما حفظ (پوشش) می‌شود. یک مثال خوب، فناوری سلول CAR-T است که موثر اما بسیار پیچیده، پرهزینه و وابسته به یک واحد سلول درمانی سطح بالا در محل است. نمونه‌های دیگر ژن درمانی، فناوری‌های پیوند یا رویکردهای پیچیده جراحی هستند.

همچنین تعداد زیادی از کارآزمایی‌های بالینی پیچیده به سرعت در حال افزایش است که به طور فزاینده‌ای مقرون به صرفه هستند و همچنین با تعداد الزامات قانونی و قانونی به همان اندازه پرهزینه و در حال رشد همراه هستند. سوال این است که چگونه همه این کارآزمایی‌ها و مطالعات در زیرمجموعه‌های بیشتر و بیشتر (دقیقاً تعریف شده) بیماران می‌توانند انجام شوند و توسط شرکت‌ها، مراکز شرکت‌کننده و سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی ما انجام شوند. برای پیچیده‌تر کردن مسائل، پزشکی شخصی سازی شده اکنون به دنبال آزمایش‌های ویژه و برنامه‌های آزمایش دارو است (تعریف شده توسط ویژگی‌های مربوط به بیمار و یا بیماری) تا نیازهای پزشکی خاص را برطرف کند. در اینجا، تنها راه حل ممکن است کاهش بوروکراسی‌ها و مقررات (گاهی غیرضروری) طاقت فرسا باشد که برای محافظت از ایمنی بیمار در نظر گرفته شده است، اما در واقع، ممکن است به بیماران آسیب برساند زیرا مانع پیشرفت می‌شوند. این امر به ویژه برای آزمایش‌های بالینی کوچک و اجرای فن‌آوری‌های پیچیده مورد استفاده در تمرینات روزمره صادق است. هیئت علمی ما بر این عقیده است که انجام آزمایش‌های آزمایشی مداخله‌ای کوچک (حداکثر ۱۵ بیمار که به روشی مشابه مدیریت/درمان شده‌اند، به عنوان مثال، با همان روش درمانی) با کاهش بوروکراسی نه تنها هزینه‌ها را کاهش می‌دهد، بلکه با آزمایش سریع استراتژی‌های امیدوارکننده جدید در زیر مجموعه‌های مختلف بیماران حتی در نئوپلاسم‌های نادر (جدول ۶)، پزشکی دقیق/شخصی شده را نیز ارتقا می‌دهد. در صورت نتایج دلگرم‌کننده به دست آمده در چنین آزمایش‌های آزمایشی، این مفهوم می‌تواند در مطالعات چند مرکزی بزرگتر یا حتی آزمایش‌های جهانی آزمایش شود.

سندرم‌های میلودیسیپلاستیک کم خطر، یا نئوپلاسم‌های میلوپرولیفراتیو مزمن و پایدار، استفاده از ابزارهای مرتبط با پیش‌آگهی، برای تخمین خطر واقعی (و فردی) و با هدف جلوگیری از پیشرفت و عوارض ثانویه، افزایش بقا و یا حفظ کیفیت زندگی تا حد امکان، پیشگیری یا درمان اولیه را معرفی کنید.

در ۱۵ سال گذشته، ما و دیگران پیش‌فازهای بالقوه نئوپلاسم‌های هماتولوژیک (میلوئید) را مشخص کرده‌ایم که توسط ضایعات مولکولی (سوماتیک) با یا بدون اختلالات شمارش خون خاص یا سایر علائم یک فرآیند کلونال تعریف شده است. یک مثال خوب، خونسازی کلونال با پتانسیل نامشخص است که به عنوان خونسازی کلونال وابسته به سن نیز شناخته می‌شود. مثال دیگر لنفوسیتوز سلول B مونوکلونال است، یک بیماری نئوپلاستیک که معمولاً سیر ثابتی را نشان می‌دهد، اما ممکن است پیشرفت کند یا ممکن است توسط عفونت‌ها پیچیده شود. در تمام این شرایط، ابزارهای پزشکی دقیق و رویکردهای پزشکی باید در نظر گرفته شود و ممکن است به بهبود رویکردهای تشخیصی و پیشگیری منجر شود. در این راستا شایان ذکر است که در آینده طب دقیق و ابزار پزشکی شخصی نه تنها در مراکز تخصصی دانشگاهی بلکه در مراکز بیمارستان‌های پیرامونی نیز عرضه شود.

سوالات باقی مانده و راهکارهای پیشنهادی برای حل برخی از مسائل پزشکی دقیق و پزشکی شخصی در هماتولوژی

علی‌رغم پیشرفت‌های سریع در زمینه هماتولوژی کاربردی، تعدادی سؤال در مورد کاربرد و ارزش ابزارهای پزشکی دقیق و استراتژی‌های پزشکی شخصی سازی شده در عمل روزانه باقی مانده است. یک سوال واضح این است که آیا تمام ابزارها و فناوری‌هایی که در سال‌های اخیر برای گسترش پزشکی دقیق و شخصی سازی شده در هماتولوژی در کشورهای مختلف توسعه یافته‌اند، برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی ما مقرون به صرفه خواهند بود؟ به عنوان مثال، ناشناخته باقی مانده است که چگونه تعداد فزاینده نشانگرها، اهداف، داروها و فناوری‌ها را می‌توان در عمل پیاده‌سازی کرد و توسط

جدول ۶: استراتژی‌هایی برای محدود کردن هزینه‌ها در پزشکی شخصی و پزشکی دقیق در هماتولوژی.

- تبادل جهانی داده‌ها و اعتبارسنجی چند مرکزی یا جهانی ابزارها و تکنیک‌های جدید
- استفاده از پایگاه داده‌های بزرگتر از قبل برای آزمایش و اعتبارسنجی ابزارها و فن آوری‌های جدید
- ایجاد شبکه‌های صلاحیت ملی، بین‌المللی یا حتی جهانی به خوبی سازماندهی شده
- ایجاد مراکز مرجع فناوری‌ها و موضوعات خاص در پزشکی دقیق و پزشکی شخصی
- ایجاد آزمایشگاه‌های تشخیصی درجه یک متمرکز با پشتیبانی از امکانات تست با ظرفیت بالا به کمک ربات و کامپیوتر (سطح ملی / منطقه‌ای)
- ایجاد تسهیلات اصلی محلی برای ابزارها و فناوری‌های اصلی در هر مرکز و منطقه
- ایجاد مفهوم آزمایش‌های آزمایشی کوچک (آکادمیک و شرکت محور) با حداقل سرمایه گذاری نظارتی، اداری، بوروکراتیک و مالی
- پیاده‌سازی یکنواخت و مبتنی بر شواهد پزشکی دقیق و رویکردهای پزشکی شخصی شده در مراکز محلی از طریق CCCها و تابلوهای تومور.
- ایجاد ثبت داده‌های واقعی ملی یا بین‌المللی (جهانی).
- به کارگیری پایگاه‌های داده جهانی برای پیاده‌سازی رویکردهای پزشکی شخصی شده برای کاربرد بهینه دارو و حفاظت از بیمار (به عنوان مثال، پایگاه‌های اطلاعاتی که تداخلات دارو و دارو را توصیف می‌کند)
- ایجاد سیستم‌های زیست بانکی قوی در مراکز عمده هماتولوژی و سازماندهی سیستم‌های زیست بانکی چند مرکزی که از طریق آن می‌توان سری‌های نمونه را حتی در نئوپلاسم‌های نادر آنالیز کرد.
- اطلاعات بهینه بیماران و آموزش پزشکان برای به حداقل رساندن ارجاعات، آزمایشات و درمان‌های غیر ضروری و تشخیص و درمان زود هنگام و در نتیجه موثرتر
- رویکردهای پزشکی از راه دور که می‌تواند از تشخیص و پیش‌آگهی حمایت کند و در نتیجه از بازدیدها و ارجاعات (اضافی) جلوگیری کند.
- مدل‌های قیمت‌گذاری عمومی که قیمت حداکثر (از پیش محاسبه شده و بنابراین از پیش تعریف شده) را برای هر رویکرد، آزمایش یا دارو در هر منطقه و کشور تعریف می‌کنند.

CCC = مرکز جامع سرطان.

صلاحیت ملی و بین‌المللی سازمان یافته (به عنوان مثال، شبکه‌های مشارکتی در سراسر ایالات متحده و/یا در سراسر اروپا) برای هر بیماری، از جمله بیماری‌های نادر است که در آن کارشناسان همه ابزارها و امکانات موجود مرتبط با پزشکی شخصی و پزشکی دقیق را فراهم می‌کنند. به طور معمول، چنین شبکه‌هایی شامل مراکز مرجع بسیار تخصصی و همچنین مراکز تعالی هستند (جدول ۶). برخی از این مراکز به عنوان مراکز اصلی ارجاع برای موارد چالش برانگیز که به مراقبت‌های پیچیده و ابزارهای ویژه نیاز دارند (مرکز مرجع)، خدمت خواهند کرد. بسته به شیوع بیماری یا شرایط، ۱ یا ۲ مرکز در هر کشور یا منطقه باید برای پوشش موضوع با منابع و ابزار مناسب کافی باشد. مهم است که چنین سایت‌هایی به امکانات پیشرفته مجهز شوند. به عنوان

همچنین راه‌های ممکن دیگری برای کاهش هزینه‌ها به صورت محلی یا جهانی در زمینه‌های پزشکی دقیق و پزشکی شخصی وجود دارد. یکی از رویکردهای پیشنهادی، پیاده‌سازی یک مدل قیمت‌گذاری عمومی است که در آن حداکثر قیمت هر دارو از قبل محاسبه شده و بنابراین از پیش تعریف شده است. خلاصه‌ای از این استراتژی‌ها با هدف کاهش هزینه‌ها در جدول ۶ نشان داده شده است. یک استراتژی تبادل سریع داده‌ها و دانش بین مراکز و دانشگاه‌ها یا حتی در سطح جهانی است. در واقع، تبادل جهانی داده‌ها و اعتبارسنجی چند مرکزی یا جهانی ابزارها و تکنیک‌ها به احتمال زیاد باعث صرفه جویی در بودجه‌های محلی از طریق آزمایش‌های از پیش تعریف شده هماهنگ می‌شود (جدول ۶). یکی دیگر از استراتژی‌های مرتبط، حمایت از ایجاد شبکه‌های

فراهم کردن دسترسی گسترده به ابزارها و رویکردهای پزشکی دقیق با کیفیت بالا، مقرون به صرفه از طریق سازمان‌های بزرگ هماتولوژی مانند انجمن هماتولوژی آمریکا یا انجمن هماتولوژی اروپا بسیار مهم است.

سخنان پایانی و چشم انداز

اصطلاحات "پزشکی دقیق" و "پزشکی شخصی" نشان دهنده یک انقلاب در حال ظهور در جوامع علمی و سیستم‌های مراقبت بهداشتی ما هستند. در واقع، دانش بهبود یافته ما در مورد متغیرها، الگوها، و عوامل مرتبط با بیمار به طور فزاینده‌ای برای اطمینان از تشخیص، پیش‌آگهی و درمان بهینه در اکثر یا همه زیرمجموعه‌های بیمار به شیوه‌ای "فردی" در نئوپلاسم‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. هماتولوژی یک مثال عالی است که امکان استفاده از چندین پارامتر مرتبط با بیماری و بیمار را برای توسعه برنامه‌های کاربردی و مدیریت بهبود یافته در گروه‌های بیمار تعریف شده برجسته می‌کند. بنابراین، پزشکی شخصی سازی شده بستری را برای ایجاد رویکردهای نوآورانه بر اساس دانش بهبود یافته ما در مورد علت بیماری، پیشرفت و انعطاف پذیری درمان ایجاد کرده است. در مقاله حاضر، ما تعاریفی را برای اصطلاحات "پزشکی دقیق" و "پزشکی شخصی" در هماتولوژی، بر اساس بحث عمیق در مورد معنی و کاربرد آنها در عمل روزانه ارائه می‌کنیم. استفاده متداول از این اصطلاحات باید ارتباطات را در تحقیقات، پزشکی کاربردی و عموم مردم تسهیل کند و در نتیجه از توسعه علمی در این زمینه حمایت کند. علاوه بر این، ما استراتژی‌هایی را برای اجرای گسترده‌تر و سریع‌تر ابزارهای پزشکی دقیق و شخصی‌شده در تمرین روزانه پیشنهاد می‌کنیم. اگرچه پیشنهادات و استراتژی‌های پیشنهادی توسط ما و دیگران نیز با هدف کاهش هزینه‌ها است، اما یک سوال اصلی برای آینده این خواهد بود که آیا تمام ابزارها و رویکردهای پزشکی دقیق و شخصی‌سازی شده برای سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی ما مقرون به صرفه هستند یا خیر.

منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33623882/>

مثال، آزمایشگاه‌های ارجاع اولیه باید مراکز تشخیصی درجه یک باشند که توسط امکانات تست با ظرفیت بالا و فناوری‌های مرتبط پشتیبانی می‌شوند. علاوه بر این، تمام مراکز فعالی که در زمینه‌های پزشکی دقیق و/یا پزشکی شخصی کار می‌کنند باید امکانات اصلی محلی را برای ابزارها و فناوری‌های اصلی ایجاد کنند. در مراکز بزرگ‌تر و دانشگاه‌ها یا بیمارستان‌های دانشگاهی، پیاده‌سازی روش‌ها و ابزارهای پزشکی دقیق مبتنی بر شواهد و پزشکی شخصی‌شده با همکاری مراکز جامع سرطان محلی و پیاده‌سازی استراتژی‌های پزشکی دقیق و پزشکی شخصی‌شده از طریق هیئت‌های تومور محلی یا پانل‌های تصمیم‌گیری مشابه به همان اندازه مهم است (جدول ۶). در آینده، چنین ابزارها و استراتژی‌های پزشکی دقیق باید در صورت امکان به صورت گسترده‌تری در سیستم‌های مراقبت بهداشتی ارائه شوند.

یکی دیگر از ابزارهای مهم در پزشکی دقیق، شبکه داده رجیستری است. در واقع، ایجاد فهرست‌های ملی یا بین‌المللی چند مرکزی داده‌های واقعی برای گروه‌های مختلف بیماران ممکن است با یادگیری از مجموعه داده‌های مبتنی بر زندگی واقعی به صرفه‌جویی در هزینه‌ها کمک کند. این ممکن است به ویژه برای مدیریت بیماری‌های نادر مهم باشد.

یکی دیگر از استراتژی‌های بالقوه صرفه‌جویی در هزینه‌ها در پزشکی دقیق و شخصی‌سازی شده ممکن است پیاده‌سازی ابزارهای کامپیوتری و رویکردهای پزشکی از راه دور باشد که از طریق آن بازدیدهای محلی کاهش می‌یابد و بیمار و پزشک همچنان می‌توانند با همان کیفیت ارزیابی و مراقبت ارتباط برقرار کنند. این روش جدید حرکت رو به جلو در پزشکی کاربردی با بحران کنونی سندرم حاد تنفسی کروناویروس به جلو رانده شده است.

در نهایت، گاهی اوقات ممکن است نوآوری باز در استراتژی‌های علمی شامل بیماران و بستگان کمک کند. در واقع، مشارکت دادن نظرات بیماران و گروه‌های حمایت از خود بیمار در توسعه پزشکی دقیق و پروژه‌های پزشکی شخصی‌شده ممکن است جنبه‌های اضافی و نیازهای برآورده نشده را آشکار کند و ممکن است منجر به کسب دانش اضافی هم برای بیماران و هم برای ارائه‌دهندگان مراقبت از آنها شود. در این راستا،