پزشکی فردمحور در سرطان‌های اورولوژی

فاطمه خاتمی [۱](Ph.D)، شکوفه نیک‌فر [۲](Ph.D)، کیکاووس غلامی [۱](Ph.D)، فاطمه گیتی‌نورد [۱](M.D)، ماندانا حسن‌زاد[۳](Ph.D)، سید سعید طاهری‌زاده[۱](M.D)، سمیرا کریمایی[۱](Ph.D)، احمدرضا رضائیان[۴] (M.D)، اکرم میرزایی[۱](Ph.D)، آریا فیض‌آبادی[۱](M.Sc)،سید محمدکاظم آقامیر[۱*](M.D, Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات پزشکی شخصی، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- دپارتمان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۶۶۳۴۸۵۶۰-۰۲۱ mkaghamir@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۹/۲۴

چکیده

پزشکی فردی یا پزشکی فردمحور (Personalized medicine) به مجموعه‌ای از فعالیت‌ها و رویکردهای پزشکی، تشخیصی و درمانی اطلاق می‌شود که بر اساس ویژگی‌های اختصاصی ژنوم هر بیمار صورت می‌گیرد. در واقع محور رویکردهای پزشکی فردمحور بر فردی‌سازی استوار است به این معنا که توالی ژنی و پلی‌مورفیسم‌های (SNPs) هر فرد با افراد دیگر متفاوت است و توجیه‌کننده‌ی سیر متفاوت سرطان‌های اورولوژیک و اثربخشی‌های متفاوت افراد به یک پروتوکول درمانی ثابت می‌باشد. بر اساس اطلاعات حاصل از پروژه ژنوم انسان و توالی ژنی به همراه اطلاعات پروتئومیکس، متابولومیکس و ترنسکریپتومیکس تعداد زیادی از بیومارکرهای مولکولی به عنوان اهداف بالقوه برای درمان‌های سرطانی هدایت شده پیشنهاد می‌شوند. در بدخیمی‌های اورولوژیک کربنیک آنیدراز نوع IX جایگزین هیپوکسی است که در سلول‌های سرطانی بسیار بیان می‌شود. بیان و اهمیت بالینی کربنیک آنیدراز نوع IX در سرطان مثانه کلیه و مجاری ادراری و هم‌چنین رویکردهای اصلی درمانی مورد بحث قرار گرفته‌اند. برای سرطان پروستات، شواهد موجود در مورد استفاده از آنتی‌ژن غشای پروستات و گیرنده‌های نوروپپتیدی آنالوگ نشاندار شده رادیویی و انجام مطالعات بالینی نیز در مراحل مختلف سرطان پروستات در حال بررسی‌های کارآزمایی بالینی می‌باشند. نتایج ورود درمان بیماران مبتلا به سرطان‌های اورولوژی از دیدگاه پزشکی فردمحور تحمیل هزینه کم‌تر به بیمار به همراه اثربخشی بیش‌تر درمان را به دنبال خواهد داشت.

واژه‌های کلیدی: پزشکی فردمحور، پلی‌مورفیسم، اورولوژی، سرطان‌های دستگاه ادراری

مقدمه

پزشکی فردی یا پزشکی فردمحور (Personalized Medicine) به مجموعه‌ای از فعالیت‌ها و رویکردهای پزشکی، تشخیصی و درمانی اطلاق می‌شود که بر اساس ویژگی‌های اختصاصی ژنوم هر بیمار صورت می‌گیرد. هر چند پزشکی فردمحور در حال گسترش از پزشکی قدمت چند هزار ساله داشته و گفته می‌شود به زمان بقراط باز می‌گردد اما تنها در سال‌های اخیر بوده است که رویکرد فردمحور به تدریج در همه حوزه‌های پزشکی گسترش یافته‌اند. در واقع محور رویکردهای پزشکی فردمحور بر فردی‌سازی استوار است به این معنا که توالی ژنی و پلی‌مورفیسم‌های (SNPs) هر فرد با افراد دیگر متفاوت است روند تشکیل و پیشرفت بیماری و پاسخ بدن وی به درمان متفاوت است [۱]. SNPها تفاوت یافت شده در یک نوکلئوتید نسبت به موقعیت مشابه آن در توالی DNA است که در مقایسه با جهش‌ها با درصد بالاتری اتفاق می‌افتند.SNP ها به‌عنوان یک منبع ژنتیکی عمده از تغییر فنوتیپی درون یک گونه در نظر گرفته می‌شوند و به‌عنوان مارکر ژنتیکی مهم و خوبی به حساب می‌آیند که جابه‌جایی یک تک ژن با فراوانی بالای ۱ درصد در جمعیت‌های گوناگون انسانی را شامل می‌شوند. به طور کلی SNP ها می‌توانند در مناطق کدکننده (اگزون‌ها) رخ دهند یا در مناطق غیر کدکننده (اینترون‌ها، UTR) رخ دهند. برای کشف SNP در مناطق ژنومی منتخب یک غربالگری اولیه قبل از تعیین توالی نیاز است. برای ژنوتایپینگ SNPها دو استراتژی تبعیض اللی(Allele Discrimination Strategies) و

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

تشخیص الل(Allele Detection) وجود دارد. استراتژی‌های تبعیض الل با واکنش‌های بیوشیمیایی اختصاصی آلل انجام می‌شود و شامل چهار روش عمومی گسترش توسعه‌ی پرایمری(Primer extension)، هیبریداسیون (Hybridization) ، روش اتصال (Ligation)، شکاف آنزیمی (enzymatic cleavage)می‌باشد. از جمله روش‌های تشخیص الل می‌توان به تشخیص مبتنی بر mass اسپکت – تشخیص مبتنی بر سیگنال فلورسانس و کمیلو مینسنس اشاره کرد SNPها کاربردهای فراوانی از جمله به‌عنوان نشانگر ملکولی در تحقیقات ژنتیکی و اصلاح، به‌عنوان نشانگر ملکولی در مطالعات ژنتیکی بیماری‌ها و ژنومیکس دارو، در نقشه‌یابی ژنتیکی، انتخاب به کمک نشانگر دارند.

برای مطالعه تمام محتوای یک سیستم زنده از واژه‌ی اومیکس (omics) استفاده می‌شود و از جمله شاخه‌های آن می‌توان به ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس اشاره کرد. مثلاً ژنومیکس، به مطالعه تمام محتوای ژنتیکی یک ارگانیسم اطلاق می‌شود و به همین صورت، پروتئومیکس را مطالعه تمام محتوای پروتئینی یک ارگانیسم گویند. پروژه ژنوم انسان در سال ۲۰۰۳ به پایان رسید. این پروژه و پروژه‌هایی از این قبیل هم‌چون پروژه‌های پروتئوم و میکروبیوم انسان، مسیر را برای درک مکانیسم‌های زیست پزشکی مختلف تا حد بسیار زیادی هموار کردند که اساس پزشکی فردمحور را نیز تشکیل می‌دهد [۲،۳].

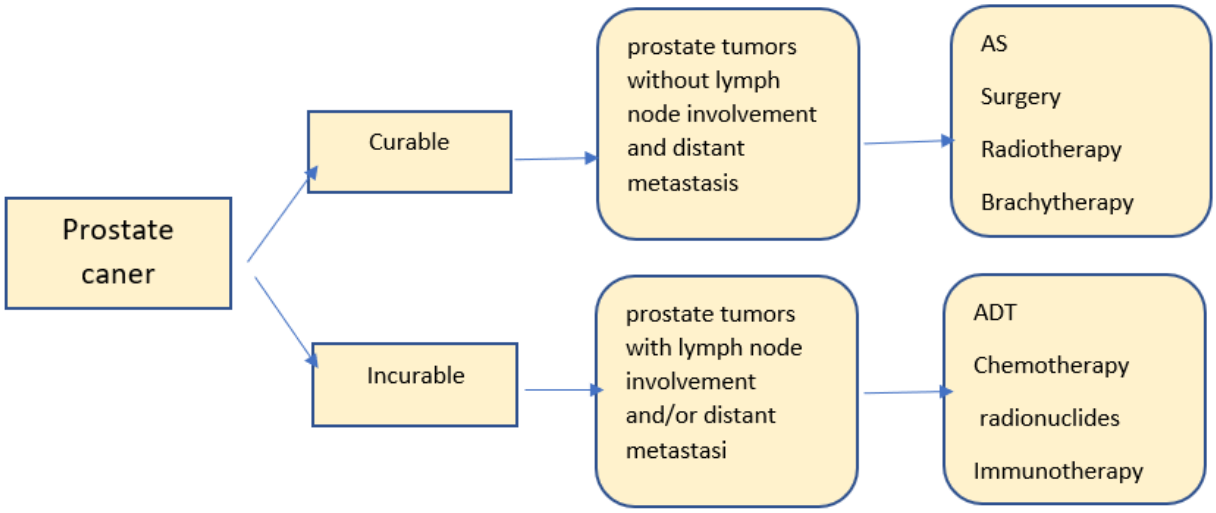
بدخیمی‌های اورولوژیک در سطح جهانی منجر به مرگ سالانه‌ی بیش از ۷۵۰۰۰۰ می‌شوند و بیش از ۲ میلیون بیمار سالانه با سرطان اورولوژی تشخیص داده می‌شوند [۴،۵]. علاوه بر تفاوت در روند پیشرفت تومورهای اورولوژیک مثل سرطان پروستات، سرطان مثانه، سرطان بیضه و سرطان کلیه، میزان اثربخشی داروها نیز متفاوت هستند. از این نظر می‌توان گفت پزشکی فردمحور جایگاه مهمی در سرطان‌های اورولوژیک خواهد داشت [۳]. دانش دستیابی به پزشکی فردی یا مداخله دقیق در بخش‌های مختلف مدیریت سرطان‌های اورولوژی نیز ظاهر شده‌اند، مانند درمان‌های مختلف احتمالی سرطان مثانه بر اساس تغییرات ژنتیکی یا مدیریت سرطان پروستات مختلف با ارزیابی تغییر مولکولی [۶،۷]. در این مقاله به مرور جایگاه پزشکی فردمحور در سرطان‌های اورولوژی به تفکیک سرطان خواهیم پرداخت.

پزشکی فردمحور در سرطان پروستات

سرطان پروستات به عنوان شایع‌ترین سرطان که در بین آقایان تشخیص داده می‌شود شناخته می‌شود و بعد از سرطان ریه دومین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در آقایان است. طبق تحقیقات انجام شده دیده شده است که از هر ۶ مرد ۱ نفر در ریسک ابتلای به این سرطان قرار دارد و از هر ۳۴ مرد ۱ نفر در ریسک مرگ و میر ناشی از این سرطان قرار دارد و این ریسک با افزایش سن بیش‌تر خواهد شد [۷،۶]. در کشورهای توسعه‌یافته مرگ و میر ناشی از این سرطان کاهش یافته است اما در کشورهای در حال توسعه مرگ و میر ناشی از این سرطان در حال افزایش می‌باشد. با وجود این که بروز این سرطان در کشورهای آسیایی کم‌تر از کشورهای اروپایی و آمریکا است اما شیوع این سرطان در آسیا به شدت در حال افزایش است [۹،۸]. در مطالعه‌ای که در کشور ایران انجام شد نشان داده شده است که شیوع سرطان پروستات در حال افزایش است و شیوع آن در ۲ دهه اخیر بیش از ۳ برابر شده است [۱۰].

عوامل مختلفی به ویژه مرحله‌بندی TNM، نقش مهمی را در درمان بیماران مبتلا به سرطان پروستات دارد. بیماران مبتلا به سرطان پروستات موضعی را می‌توان در سه گروه کم، متوسط و پرخطر بر اساس مرحله‌بندی TNM، نمره گلیسون یا درجه تومور (Gleason score (GS و آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)دسته‌بندی کرد. مهم‌ترین مزیت طبقه‌بندی بیماران موضعی سرطان پروستات تخمین بقای بیماران و عود بیوشیمیایی آن‌ها است [۱۱]. در سرطان پروستات موضعی از درمان‌های کم‌خطر یا متوسط مانند نظارت فعال، پروستاتکتومی رادیکال و رادیوتراپی (RT) یا براکی‌تراپی استفاده می‌شود. انتخاب روش درمانی به ترجیح بیمار و سایر ملاحظات بستگی دارد (به عنوان مثال، ریسک عمل و بیماری‌های زمینه‌ای). بعضی از بیماران در ابتدا با پروستاتکتومی رادیکال مدیریت می‌شوند. (با حاشیه جراحی مثبت، تهاجم خارج کپسولار یا PSAمداوم یا افزایش سطحPSA یا هر دو در حین پیگیری). بیماران مبتلا به بیماری پرخطر به دلیل افزایش خطر متاستازهای تحت بالینی، معمولاً با جراحی یا RT همراه با محرومیت از آندروژن کنترل می‌شوند. سرانجام، برای مردانی که به بیماری متاستاتیک یا عودکننده مبتلا می‌شوند، درمان تسکینی, محرومیت مداوم آندروژن، شیمی‌درمانی با استفاده از دوتاکسل و پردنیزون، هورمون درمانی ثانویه با استفاده از آنزالوتامید یا Abiraterone، رادیونوکلئیدهای سیستمیک (Ra223)و ایمونوتراپی است (شکل ۱). در حال حاضر، در صورت وجود، بیومارکرهای پیش‌بینی‌کننده کمی وجود دارند که بتواند شرایطی که که نیاز به استفاده از یک عامل سیستمیک یا عامل لوکالیزه است، یا نیاز به درمان واحد یا ترکیبی است را متمایز کنند [۱۴-۱۲].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]



شکل۱. درمان های مورد استفاده در سرطان پروستات

فاکتورهای پیش‌آگهی بالینی فعلی که شامل TNM، PSA و نمره گلیسون هستند به صورت کامل نمی‌توانند ناهمگنی مشاهده شده در نتیجه بالینی را توضیح دهند [۶]. در حال حاضر هیچ تستی در کلینیک مورد استفاده قرار نگرفته است که بتواند بیمارانی را که تنها با درمان موضعی بهبود می‌یابند در مقایسه با بیمارانی که به دلیل مقاومت موضعی یا سیستمیک یا هر دو به درمان‌های ترکیبی نیاز دارند را، متمایز کند. مسئله‌ای دیگر که مبحث پزشکی فردی را پیچیده‌تر می‌کند این واقعیت است که بسیاری از موارد کنسرهای پروستات لوکالیزه کم‌خطر بدون خطر هستند و درمان بیش از حد آن‌ها می‌تواند منجر به عوارض قابل توجهی شود. به عنوان مثال تا دو سوم موارد کنسرهای پروستات لوکالیزه کم‌خطر را می‌توان بدون درمان دنبال کرد بنابراین می‌توان از بروز عوارض شدید مرتبط با درمان جلوگیری کرد. عوارض گوارشی، دستگاه ادراری و عملکرد جنسی از عوارض جانبی شایع رادیوتراپی یا جراحی هستند [۱۵].

با این حال، به نظر می‌رسد که طی ۷ تا ۱۰ سال یک سوم از موارد سرطان پروستات کم‌خطر تبدیل به سرطان پروستات با خطر متوسط می‌شوند که عمدتاً ناشی از سوگیری در نمونه‌گیری است که باعث کم شدن گرید سرطان در بیوپسی اولیه پروستات می‌شود، در حالی که بیوپسی‌های بعدی گرید بالاتر یا گسترده‌تر سرطان پروستات لوکالیزه را نشان می‌دهند. چندکانونی و ناهمگنی تومورلوکالیزه سرطان پروستات زمینه‌ساز این مسئله لاینحل سوگیری نمونه‌برداری از بیوپسی پروستات در زمان تشخیص است. در این‌جا دوباره، به صورت فردی، تست‌های معتبر کمی وجود دارد که پیش‌بینی می‌کند که بیماران مبتلا به بیماری موضعی کم‌خطر یا تهاجمی است که منجر به تقویت استراتژی‌های درمان می‌شود. بنابراین، پردیکتورهای بهتری برای نتیجه درمان و پیش‌آگهی بیمار برای فردی‌سازی درمان سرطان پروستات لوکالیزه و فراهم کردن بهترین درمان با کم‌ترین عوارض جانبی لازم است [۱۶].

کنسر پروستات از این جهت منحصر به فرد است که یک سرطان چندکانونی با زیرجمعیت‌های کلونال و ناهنجاری‌های بافتی و مولکولی متنوعی است که می‌تواند تعیین کند که آیا سرطان‌ها نسبتاً بی‌خطر هستند یا به شدت متاستاتیک هستند. ناهمگنی هم در بیماران و هم در بین بیماران واقعاً وجود دارد، ۸۰٪ نمونه‌های پروستاتکتومی حاوی بیش از ۱ کانون بیماری است. بنابراین، تعیین ناهمگنی ژنتیکی که در پروستات وجود دارد –و در یک کانون خاص سرطان– بسیار حیاتی است، زیرا معیارهای مرحله پاتولوژیک به اندازه کافی ناهمگنی را نمی‌تواند پوشش بدهد [۱۷،۱۸].

کنسر پروستات تهاجمی را می‌توان به عنوان سرطان‌هایی تعریف کرد که ویژگی خاص را در خود دارند که با مقاومت موضعی در برابر RT یا ظرفیت گسترش در بدن (متاستاز) یا هر دو باعث مرگ و میر بیمار می‌شود و بقای سرطان پروستات را کاهش می‌دهد. مطالعات اخیر ضایعات خاصی را که در بیماری اولیه و متاستاتیک یافت می‌شود، شناسایی کرده‌اند [۱۹] و اگر چه تعداد مطالعاتی که تومورهای اولیه / متاستاتیک همسان را آنالیز کرده‌اند اندک است، اما این مطالعات می‌تواند ریشه متاستاز را در کنسر پروستات روشن کند. به عنوان مثال، چندین مطالعه نشان داده است که متاستازهای تومور از نظر آناتومیکی متمایز از یک کلون پیش‌ساز منفرد حاصل می‌شود [۲۱،۲۰]. متاستاز استخوان رایج‌ترین الگوی گسترش سرطان پروستات است، اما زیرمجموعه‌ای از سرطان پروستات‌ها توانایی گسترش به بافت نرم را دارند. هنوز مشخص نیست که آیا می‌توان با استفاده از امضای ژنتیکی پیش‌بینی کرد که سرطان به استخوان

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

یا بافت نرم متاستاز می‌دهد. ناهمگنی داخل پروستات نیز ممکن است بر روی کلینیکال بیمار تأثیر بگذارد. اگرچه پروتکل‌های بیوپسی فعلی پروستات امکان شناسایی مناطق کانونی منحصر به فرد بیماری را در پروستات با نمره گلیسون متفاوت فراهم می‌کند، این کانون‌ها ممکن است توسط ژنومیک‌های زیر طبقه‌بندی شوند: TMPRSS2 ERG، PTEN، c-MYC و NKX3.1 [۲۲،۲۳]. TMPRSS2: ERG fusion؛ بیان بیش از حد ERG به طور کلی یک اتفاق بسیار زودرس در سرطان پروستات است که از قبل در بخشی از نئوپلازی داخل اپیتلیال پروستات، ضایعه پیش‌ساز تثبیت شده سرطان پروستات وجود دارد [۲۴]. در مقابل، حذف PTEN در مراحل پیشرفته‌تر سرطان پروستات دیده می‌شود و ناهمگنی بیش‌تری برای حذف این ژن در ضایعه کنسر پروستات دیده می‌شود [۲۵]. ناهمگنی که در کنسر پروستات دیده می‌شود این ایده رو پررنگ می‌کند که باید وضعیت ERG fusion در هنگام بیوپسی پروستات بررسی شود و این متد باید به عنوان پایه برای تصمیم‌گیری در مورد درمان بیماران با سرطان پروستات استفاده شود [۲۶]. در حال حاظر اپروچ‌هایwhole-genome unbiased (به عنوان مثال، توالی‌یابی کل ژنوم) برای توصیف کانون‌های فردی درون تومور یک بیمار کم است. در واقع، داده‌های اخیر با استفاده از ترکیبی از شماره کپی ژن و تجزیه و تحلیل توالی هدفمند نشان می‌دهد که حتی تومورهایی با نمره گلیسون یکسان ممکن است ناهمگنی ژنتیکی شدید از خود نشان دهند [۱۹]. روی هم رفته، داده‌های فوق برای کمک به توضیح تفاوت نسبتاً زیاد در نتایج بالینی برای بیماران مبتلا به بیماری مرحله‌ای یکسان از نظر بالینی، استفاده می‌شوند.

سرطان پروستات هم‌چنین ناهمگنی زیادی را بین بیماران نشان می‌دهد، که ممکن است درک محدودی از زیرگروه‌های ژنتیکی بیماری را منعکس کند. به عنوان مثال، ناهمگنی در میزان بروز TMPRSS2: ERG fusions بر اساس نژاد وجود دارد: گروه‌های قفقازی شیوع این فیوژن را بسیار بیش‌تر از گروه‌های آسیایی و آمریکایی آفریقایی تبار نشان می‌دهند [۲۸،۲۷] علاوه بر این، ناهمگنی در طول پیشرفت تومور وجود دارد به عنوان TMPRSS2: ERG fusions، تغییر در سیگنالینگ گیرنده‌های آندروژن و محور ۳-کیناز فسفاتیدیلینوزیتول PI3K) / PTEN / AKT) همه در کنسر پروستات متاستاتیک مقاوم در برابر هورمون بسیار رایج هستند[۱۹].

هنوز نمره گلیسون قوی‌ترین عامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی سرطان پروستات است. در حقیقت، اکنون پذیرفته شده است که بعید است کنسر پروستات محدود با نمره گلیسون کوچیک‌تر از ۷ کشنده باشد. در مطالعه متاآنالیز که اخیراً به چاپ رسیده است نشان داده شده است در بیمارانی که رادیکال پروستاکتومی شده‌اند و نمره گلیسون زیر ۷ داشته‌اند احتمال درگیر بودن غدد لنفاوی بسیار بعید است [۲۹]. بدیهی است که معاینه نمونه پروستاتکتومی برای رد حضور سرطان پروستات با نمره گلیسون بالاتر هنوز لازم است. در بیمارانی که تحت رادیوتراپی برای سرطان پروستات قرار می‌گیرند یک نشانگر پیش‌آگهی نامطلوب از نظر هیستوپاتولوژیک، وجود کارسینوم اینتراداکتال پروستات (IDC-P) است که تقریباً در ۲۰ تا ۳۰ درصد سرطان پروستات رخ می‌دهد. IDC-P به صورت قوی به عنوان یک پروگنوستیک فاکتور برای عود زودرس بیوشیمیایی، بقای عاری از بیماری و احتمال متاستاتیک شدن تومور به صورت مستقل از نمره گلیسون عمل می‌کند [۳۰]. اساس ژنتیکی و شروع و پیشرفت مرتبط با این زیرگروه آسیب شناختی تهاجمی هم‌چنان نامشخص است. اگرچه نمره گلیسون یک ابزار مرحله‌بندی ارزشمند برای سرطان پروستات است، اما مشخص نیست که آیا یک الگوی ژنتیکی رایج وجود دارد که زمینه‌ساز درجه گلیسون ۳ در مقابل ۴ در مقابل ۵ باشد؟

وقتی محققین سعی کردند ساختار ژنتیکی را بین بیماران مبتلا به نمره گلیسون بالاتر از ۷ و کسانی که نمره گلیسون کم‌تر از ۷ دارند مقایسه کنند، یک RNA پیام‌رسان جدید کشف کردند. آن‌ها این مدل را در بیماران سرطانی پروستات با نمره گلیسون ۷ به منظور تفکیک موارد خطرناک و بی‌خطر اعمال کردند. آن‌ها مشاهده کردند که این ساختار ژنتیکی قادر به پیش‌بینی موارد کشنده با نمره گلیسون ۷ است بدون این‌که اطلاعاتی از این‌که نمره گلیسون بیمار ۳+۴ یا ۴+۳ است داشته باشند. بنابراین، آن‌ها ادعا کردند که این ساختار ژنتیکی می‌تواند برای بیماران مبتلا به نمره گلیسون برابر ۷ به روش معمول بالینی تبدیل شود و با استفاده از این ساختار ژنتیکی می‌توان استراتژی درمان بیماران را تغییر داد [۳۱]. یک مطالعه مولکولی نشان داد که این احتمال وجود دارد که نمره گلیسون کانون‌های سرطان پروستات از ۳ به ۴ تبدیل شود [۳۲] و این تبدیل همراه با افزایش قابل توجه تغییرات تعداد کپی است [۳۳]. یک تحقیق مولکولی دیگر اشاره کرد که تومورهای پروستات با نمره گلیسون مشابه در تغییرات ژنتیکی تفاوت قابل توجهی دارند [۳۴]. بنابراین طبق شواهدی که تا به کنون دست آمده است نمره گلیسون نمی‌تواند به طور کامل بیماران را طبقه‌بندی کند و به معیار یا وسیله‌ای دیگر برای طبقه‌بندی نیاز است.

ارزیابی توانایی پیش‌آگهی RNAهای میکرو (miRNA) در مرکز توجه چندین مطالعه اخیر بوده است. شفر و همکاران مطالعه‌ای را برای ارزیابی توانایی تشخیصی و پیش‌آگهی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

miRNAها در نمونه‌های تومور که از پروستاتکتومی رادیکال به‌دست آمده‌اند، طراحی کردند. آن‌ها نشان دادند که بیان miR-96 ارتباط معنی‌داری با عود سرطان پروستات به دنبال پروستاتکتومی رادیکال دارد. این یافته با ارزیابی ارزش پیش‌آگهی miR-96 در مجموعه نمونه تومورهای پروستات به‌دست آمده از ۷۹ بیمار تأیید شد [۳۵]. توانایی دیگر miRNAها در مطالعات دیگر بررسی شد و ارزش آن‌ها به عنوان فاکتوری که می‌تواند پروگنوز بیمار را تعیین کند نشان داده شد [۳۶]. با وجود نتایج امیدوارکننده‌ای که در این زمینه به‌دست آمده است نیاز است که مطالعات بیش‌تر و قوی‌تر در این زمینه انجام شود و هم‌چنین نیاز است که بررسی شود که آیا ناهمگنی بین توموری در مورد بیان miRNAها وجود دارد یا خیر.

شواهد اخیر هم‌چنین نشان می‌دهد که miRNAها ممکن است دارای ارزش پیش‌آگهی نیز باشند، اگرچه تنها تعداد محدودی مطالعه به بررسی ارتباط آنالیز ژنوم گونه‌های miRNA با نتایج کلینیکی پرداخته‌اند. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که miR-96 به عنوان مارکر پیش‌آگهی عود بیوشیمیایی زودرس می‌توان استفاده شود و این یافته با استفاده از یک مجموعه از ۲۴ جفت تومور / همسان طبیعی از ۱۵۵ نمونه پروستاتکتومی رادیکال به‌دست آمد [۳۵]. به همین ترتیب، دیگران ارزش پیش‌آگهی را بیش از آن‌چه در پارامترهای بالینی در حال حاضر استفاده می‌شود، برای گروه‌های miRNA، از جمله miR-191، miR-145، miR-100 و miR-122 ذکر کرده‌اند [۳۷،۳۶]. با وجود این یافته‌ها، واضح است که برای ارزیابی ناهمگنی بین توموری بیانmiRNA و ایجاد ارتباط با پیش‌آگهی ضعیف، تلاش‌های بیش‌تری لازم است (شکل ۲).

چندین گروه signature را با استفاده از بیان RNA در کل ژنوم با یا بدون پروفایل واریانس تعداد نسخه شناسایی کرده‌اند که به طور مستقل به پارامترهای بالینی موجود اضافه می‌شوند تا طبقه‌بندی بهتر پیش‌آگهی بیمار انجام شود. برای مثال Cuzickو همکارانش signature ۳۱ ژن برای عود بیوکمیکال به دنبال پروستاتکتومی رادیکال را بر اساس بیانRNA ژن‌های پیشرفت چرخه سلولی تعریف کردند، که از آن زمان در چندین گروه مستقل و در روش‌های درمان افتراقی استفاده شده است [۳۸]. اخیراً یکsignature 32-gene RNA expression پیدا شده است که می‌تواند به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک عود بیوکمیکال و بیماری متاستاتیک به‌دنبال پروستاتکتومی استفاده شود. اگرچه این signature بر اساس بافت‌های رادیکال پروستاتکتومی بود، اما این signature در نمونه‌های قبل از درمان بررسی و تایید شد [۳۹]. این مطالعات شواهد محکمی ارائه می‌دهند که پروفایل‌های ژنومی، در سطح DNA یا RNA یا هر دو، می‌توانند signature قوی از عود بیماری را فراهم کنند. مطالعات بیش‌تری که به بررسی ژنوم اپی‌ژنوم و ترنسکریپتوم‌ها با هدف مشخص کردن و شناساییsignature ها نیاز است که ممکن است منجر به شناسایی زیر شاخه‌هایی جدید از سرطان پروستات می‌شود که به personalized treatment regimen کمک خواهد کرد.

تاکنون تلاش برای تعیین توالی کل ژنوم کنسر پروستات محدود بوده است [۳۴،۳۳]. برگر و همکاران توالی‌یابی کل ژنوم ۷کنسر پروستات را از بیماران مبتلا به بیماری متوسط یا پرخطر انجام داند. آن‌ها شیوع نسبتاً کمی جهش ناشناخته (متوسط ۲۰ در هر بیمار) و بروز بسیار متغیر بازآرایی و جابه‌جایی را شناسایی کردند. علاوه بر این، آن‌ها نشان دادند که می‌توان نقاط شکست بازآرایی را بر اساس وضعیت TMPRSS2: ERG fusion طبقه‌بندی کرد [۴۰]. به طور مشابه، الگوی متیلاسیون کنسر پروستات را می‌توان با توجه به وضعیت :TMPRSS2 ERG fusionطبقه‌بندی کرد [۴۱،۴۲]. Baca و همکاران متعاقباً ۵۷ سرطان پروستات (۵۵ سرطان اولیه و ۲ متاستاز نوروآندوکرین) توالی‌یابی کردند و پدیده‌ای تحت عنوان "کروموپلکسی" را شناسایی کرد که در آن انتقال و حذف چندین DNA وابسته به یک‌دیگر نسبتاً در طی چند نسل در نوعی "تکامل نقطه‌گذاری" در سرطان پروستات رخ می‌دهد. این متمایز از "کروموتریپسیس" است، که در آن هزاران بازآرایی در طی یک رویداد چشمگیر در طول سرطان ایجاد می‌شود [۴۳]. با این حال، این‌که آیا کرومپلکسی آیا اهمیت پیش‌آگهی در سرطان پروستات دارد یا خیر مشخص نیست.

تعدادی از مطالعات گسترده در سطح ژنوم در مورد ژنوم‌های سرطانی نیز ناهمگنی ژنتیکی فوق‌العاده‌ای را در سرطان‌های با منشا بافتی مختلف نشان داده و حاکی از وجود مجموعه‌ای بزرگ از ژن‌هایی که به سرطان مستعد می‌کنند که ناشناخته هستند. یک مطالعه با استفاده از خصوصیات گسترده رونویسی، ژنوم و اپی‌ژنوم ۲۰۹ گلیوبلاستوما، و هم‌چنین تعیین توالی ۶۰۱ ژن کاندید کانسر در زیرمجموعه‌ای از این تومورها، ۳ مسیر سیگنالینگ مهم در این بیماری را نشان داد: مسیر p53، Rb و PI3K، که مسیرهایی که معمولاً در انواع سرطان‌ها مختل می‌شوند [۴۴]. به همین ترتیب، بررسی ۶۲۳ ژن در ۱۸۸ آدنوکارسینومای ریه انسان بیش از ۱۰۰۰ جهش سوماتیک مرتبط با گسترش تومور را شناسایی کرد [۴۵]. روی هم رفته، این مطالعات ناهمگنی ژنتیکی عمیقی را نشان می‌دهد که نه تنها در تومورهای پروستات بلکه در همه انواع سرطان دیده می‌شود،

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

که به وضوح یکی از چالش‌های اصلی personalized medicine را نشان می‌دهد.

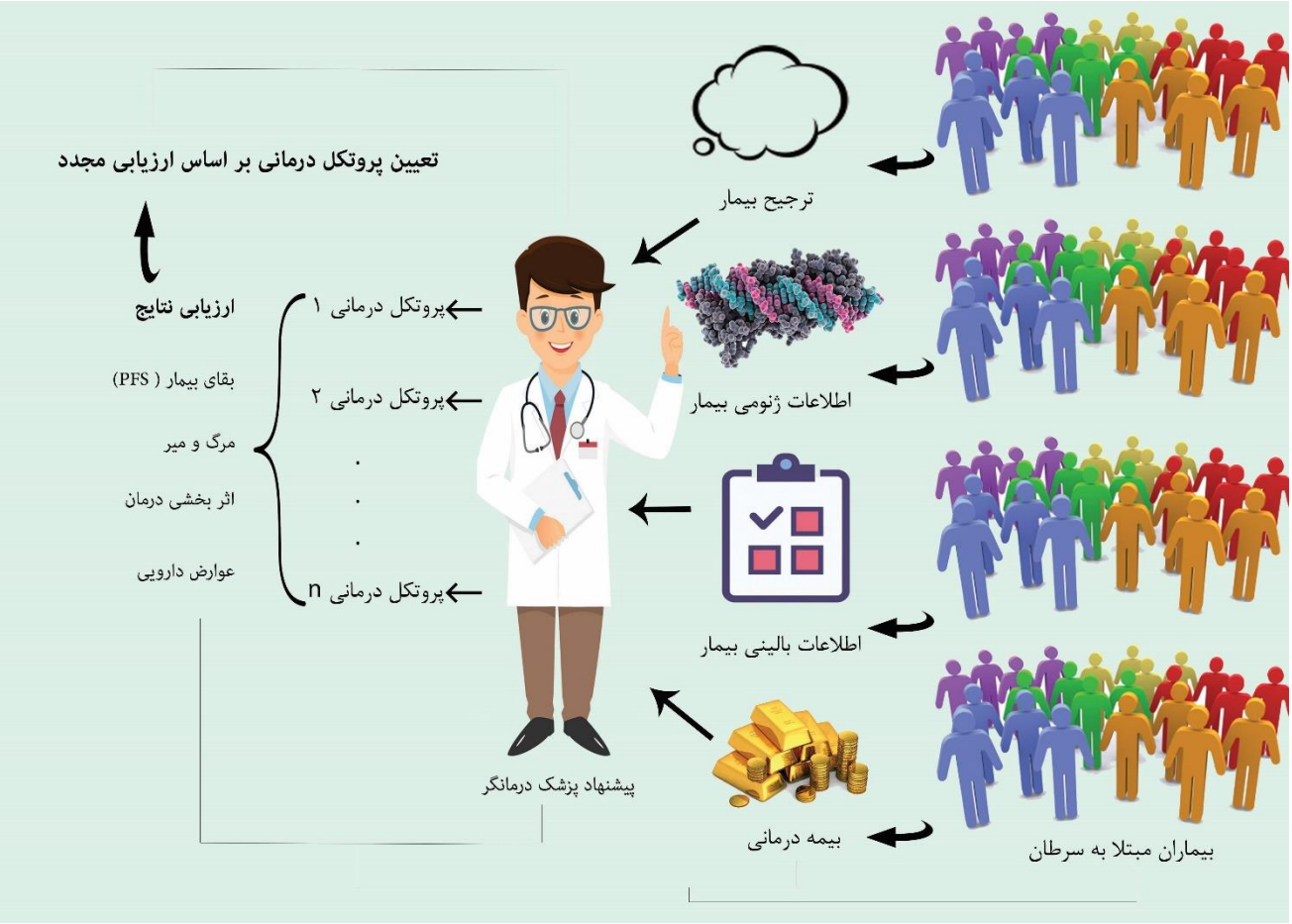
یک مسیر جهش‌یافته معمول که نشان‌دهنده یک هدف درمانی معتبر در بسیاری از سرطان‌ها است، مسیر PI3K است. محور PI3K / AKT / PTEN در بیش از ۵۰٪ سرطان‌های پروستات تغییر می‌کند [۴۶،۱۹]. علاوه بر ارائه بینش ارزشمند در مورد فرآیندهای بیولوژیکی که زمینه‌ساز گسترش و تمایز تومورهای پروستات هستند، داده‌هایی از این قبیل ساپورت قوی برای اعتبارسنجی بالینی مهارکننده‌های مسیر PI3K در درمان کنسر پروستات را فراهم می‌کنند. مطالعات آینده با استفاده از رویکردهای دقیق‌تر، احتمالاً درک ما در مورد این‌که کدام مسیرها می‌توانند برای درمان کسنر پروستات اولیه و متاستاتیک هدفمند باشند، افزایش می‌دهند. به عنوان مثال، شواهد اخیر نشان می‌دهد که بیماری متاستاتیک نسبت به تومورهای اولیه ناهمگنی interpatient کم‌تری دارند که می‌تواند هدف قرار دادن چندین متاستاز هم‌زمان را ساده کند [۴۷]. علاوه بر این، مطالعات اخیر امکان دستیابی به داده‌های تعیین توالی نسل بعدی ژنوم را برای یک بیمار معین طی ۳ تا ۴ هفته تایید کرده است [۴۸].

اگرچه عوامل پیش آگهی بالینی که شامل TNM staging، PSA و GS است می‌توانند جمعیت مردان دارای کنسر پروستات را با توجه به خطر پیشرفت بیماری به گروه‌های گسترده طبقه‌بندی کنند، بدیهی است که درک قوی‌تر از ناهمگنی تومور – هم بین بیماران و هم در داخل پروستات – برای ارزیابی دقیق خطر ابتلا به بیماری تهاجمی در یک فرد خاص برای تسهیل personalized medicine در کنسر پروستات مورد نیاز است. به عنوان مثال، اگر چه استفاده از پروتکل‌های نظارت فعال تعداد بیماران کم‌خطر را که غیر ضروری تحت درمان قرار می‌گیرند به شدت کاهش داده است، اما در نهایت یک سوم کنسر پروستات این مردان به کنسر با ریسک بالا تبدیل می‌شوند. به همین ترتیب، ۳۰٪ تا ۴۰٪ مردانی که مبتلا به کنسر پروستات با ریسک متوسط قابل درمان هستند، علی‌رغم درمان موضعی رادیکال، عود می‌کنند. در هر دو این سناریوها، در حال حاضر نمی‌توان به طور دقیق تشخیص داد که کدام مردها بیماری تهاجمی‌تر از آن‌چه توسط پارامترهای بالینی فعلی پیشنهاد شده است، دارند. ناهمگنی پاتولوژیک ممکن است تا حدودی این اختلافات را توضیح دهد. به عنوان مثال، وجود IDC-P یک عامل خطر مستقل از عود بیوکمیکال و متاستازها در کنسر پروستات با خطر متوسط و بالا است، اگر چه مکانیسم دقیق این افزایش تهاجمی شدن تومور مشخص نیست. به طور مشابه، نمونه‌برداری ناکافی از غده پروستات در نمونه‌برداری اولیه ممکن است منجر به مرحله‌بندی بالینی نامناسب شود.

ناهمگنی ژنومی نیز در نتایج متفاوت بالینی کنسر پروستات نقش دارد. چندین پروگنوستیک signatures مبتنی بر RNA و DNA در سراسر ژنوم ارتقا داده شده است، اگرچه تا به امروز، همه در نمونه‌های رادیکال پروستاتکتومی پس از درمان ساخته و معتبر شده‌اند. دستیابی به موفقیت بزرگ در این زمینه ایجاد یک signatures است که می‌تواند بیماران را به طور دقیق در پروتکل‌های تشدید معالجه یا کاهش درمان بر اساس نمونه‌برداری‌های تشخیصی طبقه‌بندی کند، بنابراین اطلاعات پیشینی در مورد احتمال عدم موفقیت در درمان در بیمار ارائه می‌شود. در این راستا، توسعه اخیر فن‌آوری تعیین توالی ژنوم با استفاده از مقادیر زیر میکروگرم DNA ممکن است کمک‌کننده باشد.

نکته مهم ناهمگنی داخل پروستاتی است. اگر چه روشن است که کنسر پروستات یک بیماری چند کانونی است، اما هنوز مشخص نیست که آیا کانون‌های تومور می‌تواند به صورت کلون‌های مستقل به‌وجود آید یا خیر، و اگر چنین است، تا چه حد ناهمگنی ژنومی و پاتولوژیک بین این کلون‌ها تعیین‌کننده نتیجه بیماری است. داده‌های اخیر حاکی از آن است که در یک بیمار معین، یک کلون واحد وظیفه کاشت کلیه کانون‌های متاستاتیک را بر عهده دارد، که نشان می‌دهد شناسایی کلون "کشنده" یا کانون بیماری از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]



شکل ۲. در پزشکی فرد محور در واقع پروتوکول درمانی مناسب با توجه به خصوصیات ژنتیکی فرد بیمار تعیین خواهد شد.

پزشکی فردمحور در سرطان‌های کلیه

سرطان سلول کلیه (Renal Cell Carcinoma, RCC) سومین سرطان شایع دستگاه ادراری در ایالات متحده است و در میان ده نئوپلاسم بدخیم در مردان و زنان قرار دارد [۴۹]. این بیماری از نظر هیستوپاتولوژی ناهمگن است و دارای چندین زیرگروه شامل RCC سلول شفاف (Clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)، RCC پاپیلاری (Papillary renal cell carcinoma, pRCC) و RCC کروموفوب (Chromophobe renal cell carcinoma chRCC) می‌باشد. در دهه‌های اخیر، بررسی‌ها نشان داده‌اند که استراتژی آنالیز پروتئین و پپتیدها نویدبخش بهبود تشخیص و پیش‌بینی بیماری هستند [۵۰].

درمان کارسینوم سلول کلیوی طی دهه گذشته دچار تحول چشمگیری شده است. پیشرفت در درمان باعث درک بهتر عوامل بیولوژیکی موثر در پیشرفت سرطان شده است. بررسی اهمیت مسیرهای (Vascular endothelial growth factor) VEGF و (Mechanistic target of rapamycin) mTOR موجب معرفی چندین داروی جدید در درمان سرطان سلول کلیه‌ی متاستاتیک (Metastatic renal cell carcinoma, mRCC) شد. تکامل درمان هدفمند پایه اصلی مدیریت در سرطان سلول کلیه، بخشی غالب پیشرفت‌ها بوده است. با افزایش گزینه‌های درمانی، تهیه یک استراتژی فردی (personalized medicine) برای درمان، با در نظر گرفتن ویژگی‌های تومور و بیمار برای تهیه یک برنامه درمانی متناسب، ضروری است.

با وجود پیشرفت در گزینه‌های درمان سیستمیک، درمان موضعی برای بیماری متاستاتیک هم‌چنان یک مولفه مهم در درمان کارسینوم سلول کلیه‌ی متاستاتیک است. این روش‌های درمانی شامل جراحی (متاستازکتومی)، رادیوتراپی و سایر روش‌های جراحی می‌باشد. شایع‌ترین اندام‌های درگیر در بیماری متاستاتیک سرطان کلیه، ریه (۴۵٪)، استخوان (۳۰٪)، غدد لنفاوی (۲۰٪)، کبد (۲۰٪)، غده فوق کلیه (۹٪) و مغز (۸٪) است [۵۱]. درمان‌های موضعی به ویژه در مورد متاستازهای محدود، موثر می‌باشد. در خط اول درمان، گزینه‌های درمانی تایید شده برای بیماری متاستاتیک سرطان کلیه وجود دارد. این داروها شامل داروهایی است که مسیرVEGF را هدف قرار می‌دهند (به عنوان مثال، سونیتینیب، پازوپانیب و کابوزانتینیب)،

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

مهارکننده‌های mTOR و اینترلوکین با دوز بالا (IL-2) هستند [۵۲].

یکی از ارکان اصلی مراقبت‌های فردی در آنکولوژی، کشف و تایید عواملی است که پاسخ به عوامل درمانی مختلف را پیش‌بینی می‌کنند. این‌ها شامل عوامل بالینی یا خاص بیمار و هم‌چنین مارکرهای زیستی خاص تومور می‌باشند. در سال‌های اخیر، بیومارکرهایی که در آنژیوژنز، آپوپتوز، چسبندگی سلول، تنظیم چرخه سلولی و تکثیر سلولی نقش اساسی دارند، مورد بررسی قرار گرفته است. در حال حاضر، چندین مارکر زیستی مولکولی برای سرطان‌های اورولوژیک به عنوان اهداف برای درمان‌های مستقیم و واکسن مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۵۳]. با این حال، تعداد کمی از آن‌ها در کارآزمایی بالینی تایید شده‌اند که در آینده نزدیک برای بیماران مبتلا به بدخیمی‌های اورولوژیک استفاده می‌شود.

سه مارکر اصلی مورد استفاده برای RCC عبارتند از VHL ، VEGF و کربنیک انیدراز IX (CAIX) است.

بررسی‌ها نشان داده که وجود تغییرات VHL با نتایج بهتری برای بیماران مبتلا به ccRCC تحت درمان با نفرکتومی همراه است [۵۴]. بررسی موتاسیون‌ها نشان داد که تقریباً ۱۰۰٪ از بیماران RCC دارای تغییرات VHL هستند. ۵۷–۴۲ درصد از بیماران ccRCC دارای جهش‌های سوماتیک اینتراژنیک هستند و در ۱۹–۵٪ از این تومورها، هیپرمتیلاسیون نابه‌جای VHL نیز دیده شده است [۵۵].

به طور کلی، بیان VEGF در ccRCC در مقایسه با سایر انواع سرطان‌ها افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ی Choueiri، مشخص شد که بیماران با تغییر ژن VHL در مقایسه با کسانی که ژن نوع وحشی دارند، پاسخ بهتری نسبت به درمان ضد VEGF نشان می‌دهند [۵۶].

وضعیت هیپوکسی / اسیدوز تومورها با میزان مصرف اکسیژن سلول‌های تومور و اکسیژن‌رسانی به بافت تومور تعیین می‌شود [۵۷]. کربنیک انیدراز IX (CAIX) یک گلیکوپروتئین داخل غشایی حساس به حرارت است که در تنظیم تکثیر سلول و سازگاری سلول در پاسخ به کمبود اکسیژن نقش دارد [۵۸]. بررسی‌ها نشان داده‌اند که سطح بالای بیان CAIX با پاسخ بهتر به درمان با دوزهای بالای IL-2 در سرطان سلول کلیه متاستاتیک ارتباط دارد [۵۹]. بعلاوه، ارتباط بین بیانCAIX و پاسخ به درمان با مهارکننده‌های رگ‌زایی نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. بیان بالای CAIX با پاسخ بهتر به درمان سورافنیب همراه است اما به درمان سونیتینیب یا تمسیرولیموس در شرایط متاستاتیک مرتبط نیست [۶۰]. قابل ذکر است که بررسی‌های بیش‌تر برای ارزیابی بیان CAIX برای پاسخ به عوامل هدف در سرطان سلول کلیه متاستاتیک لازم است.

استفاده از طبقه‌بندی‌های مولکولی برای پیش‌بینی پاسخ به درمان، گام مهمی در جهت رویکرد فردی‌سازی درمان سرطان کلیه است. با توجه به درمان با هدف VEGF، تعدادی از فاکتورهای خاص تومور به عنوان مارکرهای زیستی از جمله جهش‌های VHL و سطح فاکتورهای القاکننده‌ی هیپوکسی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۶۱].

موثرترین روش انجام درمان هدفمند، ارائه یک درمان خاص به یک بیمار خاص، یعنی گروه‌های خاصی از بیماران است که تغییرات قابل شناسایی در مسیرهای کلیدی مهم در پاتوژنز این تومورها دارند. داروهایی که مسیر pVHL / HIF / VEGF را تعدیل می‌کنند گران هستند، عوارض جانبی قابل توجهی دارند و به همه بیماران کمک نمی‌کنند. بنابراین، شناسایی بیومارکرها در ccRCC برای بهینه‌سازی مدیریت بالینی و مقرون به صرفه بودن مورد نیاز است. تحقیقات پایه در مورد سرطان کلیه با بررسی تکامل درمان هدفمند با هدف شناسایی فنوتیپ بالینی و مولکولی باید انجام شود، که هم پاسخ و هم مقاومت به درمان را پیش‌بینی کند. ناهمگنی ژنتیکی قابل توجهی در این سرطان وجود دارد که با جهش در یک ژن خاص مرتبط است، بنابراین، بررسی سیستماتیک ژنوم برای تعیین ساختار ژنتیکی RCC کلیدی خواهد بود.

پزشکی فردمحور در سرطان مثانه

سرطان مثانه هم‌چنان یکی از کشنده‌ترین و گران‌ترین بیماری‌ها است که جامعه مدرن را تحت تأثیر قرار داده است.

گزینه‌هایی که در حال حاضر در دسترس بیماران مبتلا به سرطان مثانه مهاجم عضلانی است، در یک نسل گذشته اساساً بدون تغییر باقی مانده است. همان‌طور که نقش جراحی و شیمی‌درمانی در مدیریت این بیماری کشنده بهتر مشخص شده است، محدودیت‌های این دو روش درمانی نیز دارای اهمیت هستند. با وجود فقدان پیشرفت‌های پیشگامانه بالینی طی دو دهه گذشته، سال‌های اخیر شاهد افزایش چشمگیر میزان تحقیقات پیش بالینی و اولیه امیدوارکننده بوده‌ایم که درک ما از زیربنای مولکولی سرطان مثانه را تا حد زیادی بهبود می‌بخشد [۶۲]. سرطان مثانه یک بیماری ناهمگن است که پزشکان معالج را با چالش‌های بی‌نظیری روبرو می‌کند. این بیماری می‌تواند به یک تومور پاپیلری نسبتاً تنبل با پتانسیل کم برای پیشرفت فراتر از این مرحله به بیماری تهاجمی عضلانی مستعد متاستاز در اندام‌های دور محدود شود. روش اول بهتر است تا حد ممکن محافظه‌کارانه درمان شود، در حالی که مورد دوم نیاز به مداخله جراحی تهاجمی با درمان‌های کمکی به منظور ارائه بهترین نتایج

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

بالینی را دارد. توالی ژنتیکی و پلی‌مورفیسم‌های موجود در فرد بیمار تعیین‌کننده‌ی پاسخ وی به درمان و حتی رفتار تهاجمی تومور خواهند بود (شکل ۳).

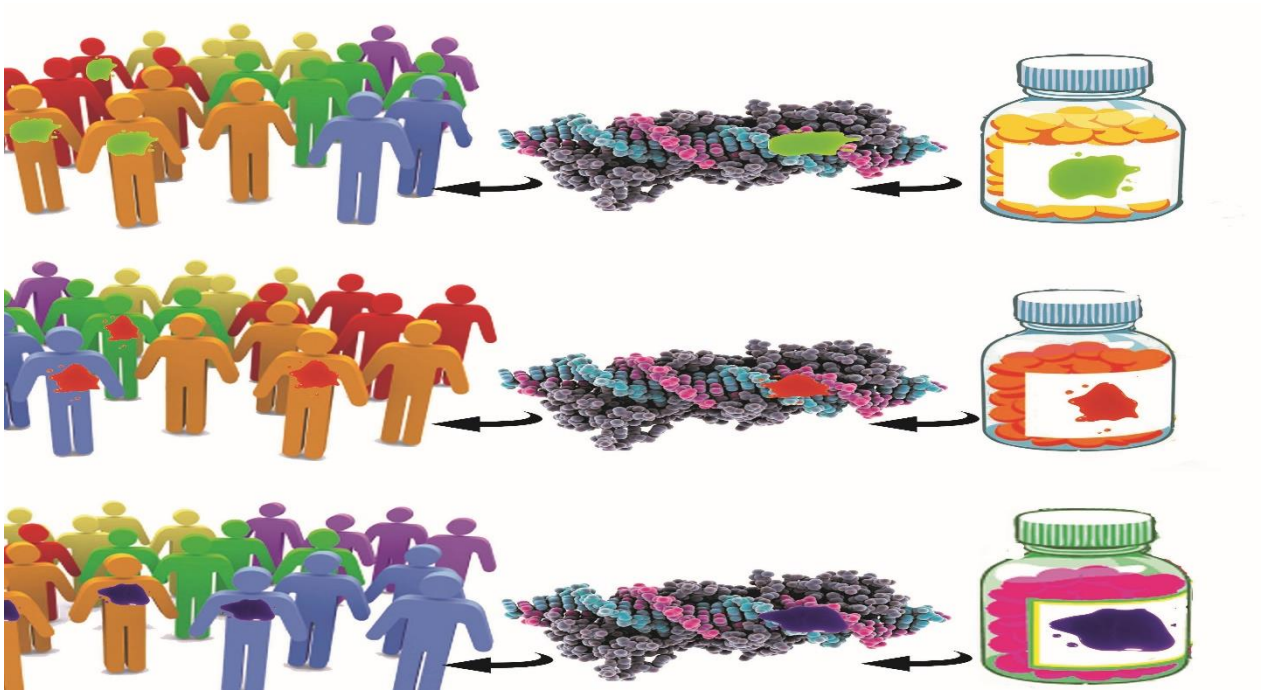
طبقه‌بندی ریسک به طور سنتی از ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک بیماری استفاده می‌کند تا اطلاعات وابسته به آثار آتی بیماری را برای ما فراهم کند تا به ما در انتخاب بهترین روش درمانی برای هر بیمار کمک کند. برای سرطان مثانه، این امر نتایجی را در خصوص بهترین روش درمان داخل مثانه‌ای که مناسب بیماری عضلانی غیر تهاجمی است، در اختیار ما می‌گذارد و یا این‌که به ما می‌گوید که شیمی‌درمانی نئواجوانت (Neoadjuvant)قبل از سیستکتومی رادیکال انجام شود یا خیر. به تازگی داده‌های توالی ژنتیکی تومور با داده‌های نتایج بالینی دست به دست هم داده‌اند تا پیچیدگی و فردی‌سازی بیش‌تری را ایجاد کنند. در نسل بعدی طبقه‌بندی ریسک بیماری، احتمالاً شاهد گنجاندن زیرگروه‌های مولکولی با ملاحظات درمانی خاص بر اساس مشخصات جهش تومور خواهیم بود [۶۳].

از آن‌جا که به احتمال زیاد همه بیماران مبتلا به سرطان مثانه تهاجمی از شیمی‌درمانی نئوآجوانتی بهره‌مند نخواهند شد، طبقه‌بندی بهتر سرطان‌های پرخطر و کم‌خطر کانون اصلی تحقیقات در حال ظهور خواهد بود. طی دو دهه گذشته، مفهوم مرحله‌بندی ما فراتر از مرحله‌بندی ساده آناتومیکی (به عنوان مثال، معاینه تحت بی‌هوشی یا تصویربرداری سه بعدی) گسترش یافته است تا ویژگی‌های نامطلوب بافت‌شناسی (به عنوان مثال، بافت‌شناسی واریانس یا حمله لنفوواسکولار) را شامل شود که نشان‌دهنده زیست‌شناسی پرخطر سرطان مثانه است [۶۲]. سرطان مثانه ادراری شایع‌ترین سرطان دستگاه ادراری است که قرار گرفتن در معرض سموم و مواد سرطان‌زای ادرار نقش اساسی در پاتوژنز این بیماری دارد. سرطان مثانه غیر تهاجمی عضلانی (NMIBC) حدود سه چهارم بار بیماری سرطان مثانه را تشکیل می‌دهد. این درمان با درمان غیر سیستمیک امکان پیشرفت در حدود یک چهارم بیماران را دارد و تقریباً از هر ده بیمار یک بیماری کشنده ایجاد می‌کند [۶۴]. اگر چه ما در تمایز بین تومورهای پرخطر و کم‌خطر نسبتاً کارآمد شده‌ایم، اما هنوز برای ۴۰٪ بیماران خود در شرایط خاص تغییر ایجاد نمی‌کنیم و ۱۵٪ این بیماران بر اثر سرطان مثانه می‌میرند. برای بهبود این آمار ناامیدکننده، محققان در حال اتخاذ رویکرد زیست‌شناسی سیستمی برای ترکیب ویژگی‌های مولکولی و ژنتیکی در الگوی مرحله‌بندی و شناسایی ویژگی‌های مربوط به زیست‌شناسی تومور هستند که واسطه پاتوژنز سرطان مثانه است. چنین درکی امکان تمایز بهتر بین سرطان‌های مطلوب و نامطلوب و در نتیجه انتخاب آگاهانه و عینی‌تری از درمان‌های جدید را فراهم می‌کند [۶۲].

به طور مشابه، محققان در حال ارزیابی هستند که آیا الگوهای بیان ژن جهانی می‌تواند بیمارانی را که احتمالاً به درمان‌های خاص پاسخ می‌دهند، شناسایی کند یا خیر. یافته‌های اولیه نشان می‌دهد که علاوه بر تنظیم پیشرفت بیماری، به نظر می‌رسد EMT (Epithelial to Mesenchymal Transition) با حساسیت به شیمی‌درمانی مبتنی بر سیس پلاتین نیز ارتباط دارد. اسمیت و همکارانش الگوریتمی جدید ایجاد کردند که ممکن است حساسیت سلول تومور را به عوامل مختلف و متداول پیش‌بینی کند. الگوریتم برون‌یابی بیان (COXEN)از پروفایل بیان ژن پایه و داده‌های حساسیت دارویی از پانل NCI-60 ردیف سلول‌های سرطانی انسان و داده‌های پروفایل بیان ژن پایه از رده‌های سلولی سرطان مثانه برای جداسازی لیست ژن‌های بیان شده که با حساسیت یا مقاومت در برابر داروی معین مرتبط هستند استفاده می‌کند. در چندین مطالعه اخیر محققان از COXEN برای پیش‌بینی موفقیت حساسیت تومور به درمان مبتنی بر سیس پلاتین استفاده کردند. جالب توجه است، داده‌های اولیه ما نشان می‌دهد که بیان بسیاری از ژن‌های مقاومت سیس پلاتین تعریف شده با COXENبا نشانگرهای مولکولی EMT همپوشانی دارد [۶۲].

کارسینومای اوروتلیال (UC) پنجمین سرطان شایع در ایالات متحده است. از بیماران تشخیص داده شده، تقریباً ۸۰٪ مبتلا به سرطان مثانه غیر تهاجمی عضلانی(NMIBC) هستند که شامل مراحل تومور Ta، T1 و سرطان درجا (CIS) است. اخیراً مشخص شده است که هر مرحله ازNMIBC دارای ویژگی‌های متمایز بیولوژیکی و مولکولی است که ممکن است به ناهمگنی بالینی موثر بر عود، پیشرفت و پاسخ به درمان تبدیل شود. تومورهای مرحله Ta شامل نئوپلاسم‌های ادرلیال پاپیلاری با پتانسیل بدخیم کم و UC پاپیلاری غیرتهاجمی درجه پایین و درجه بالا هستند که با تمایز مجرایی غالب هستند. تعداد کمی از تومورهای Ta به بیماری تهاجمی عضلانی تبدیل می‌شوند، اما میزان عود زیاد است و نیاز به درمان مکرر داخل مثانه دارد. متناوباً، سرطان‌های تهاجمی (مرحله T1) و CISهای پیش‌تهاجمی احتمالاً به سمت تهاجم عضله‌ای و متاستاز پیشرفت می‌کنند. اگر چه اکثر تومورهای T1، تومورهای درجه بالا هستند، اما تمام CIS ها درجه بالا قلمداد شده و معمولاً به طور کامل یا تا حدی پاسخگوی ایمونوتراپی با باسیل کالمت–گوئرین(bacillus Calmette-Gue´rin) یا BCG هستند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]



شکل ۳. توالی ژنتیکی و پلی مورفیسم های موجود در فرد بیمار تعیین کننده ی پاسخ وی به درمان و حتی رفتار تهاجی تومور خواهند بود

درمان فعلی NMIBC متکی بر پارامترهای بالینی و پاتولوژیک است که اساساً بر اساس مرحله و درجه است، و فاقد فردی‌سازی برای زیست شناسی تومور و میزبان است. با این حال، پیشرفت‌های اخیر در فناوری ژنومیک که با ابتکار The Cancer Genome Atlas (TCGA) انجام شده، تجزیه و تحلیل جامع تغییرات ژنومی، اپی‌ژنتیکی و ترانس کریپتومی را در انواع تومور تسهیل کرده است. این پیشرفت‌ها، همراه با تحقیقات مداوم در مورد استراتژی های شیمی درمانی جدید برای NMIBC، برای فردی سازی درمان آینده سرطان در نظر گرفته شده است [۶۵].

در مطالعاتی دیگر نشان داده شده است که تغییرات فعال‌سازی نامناسب و بیان نامناسب گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاست (FGFR) در سرطان نشان می‌دهد که آن‌ها می‌توانند به عنوان اهداف درمانی عمل کنند. مهارکننده‌های گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست در حال حاضر در آزمایشات بالینی سرطان‌های مختلف استفاده می‌شود. با توجه به ماهیت و اهمیت پزشکی فردمحور، که عمدتاً با تغییرات قابل توجه بین فردی در جمعیت‌های مختلف منعکس می‌شود، هدف این مطالعه، انجام یک آزمایش برای مقابله با میزان بیان FGFR1 وFGFR3 و ارتباط آن‌ها با ویژگی‌های بالینی- آسیب‌شناسی در بیماران ایرانی مبتلا به سرطان مثانه بوده است.

از ۵۰ مورد مبتلا به سرطان مثانه در مراحل و درجه‌های مختلف، نمونه‌های بافتی توموری و غیر توموری مجاور به همراه پارامترهای بالینی- پاتولوژیک آن‌ها به‌دست آمد. بیان mRNAهای FGFR1 و FGFR3 در نمونه‌های بافت، توسط ریل تایم پی سی آر (RT-PCR) تعیین شد. سطح بیانFGFR3 در بافت تومور، صرف نظر از مرحله و درجه تومور، به طور قابل توجهی در مقایسه با بافت طبیعی مجاور (P=۰/۰۰۷) بالاتر بود. هم‌چنین بیان بیش از حد با سیگار کشیدن (P=۰/۰۳۷) و سابقه سرطان در خانواده (P=۰/۰۰۴) در ارتباط بود. در تومورهای درجه بالا، کاهش بیان FGFR1 به طور قابل توجهی مشهود است (P=۰/۰۴۷)؛ در حالی که بیان بیش از حد در نمونه‌های درجه پایین تشخیص داده شده است. این مطالعه آزمایشی به وضوح نشان می‌دهد که در بیماران ایرانی که سرطان مثانه دارند، الگوهای بیان FGFR1 وFGFR3 متفاوت و از نظر مرحله و درجه تومور بسیار متمایز است. این الگوهای خاص بیان ممکن است نشانگر مقادیر ویژه آن‌ها برای مطالعات مداخله‌ای با هدف درمان هدفمند باشد [۴].

برای پزشکان و محققان آزمایشگاهی به طور یکسان، هدف نهایی تحقیقات سرطان مثانه کاهش عوارض و مرگ و میر این بیماری تهاجمی از طریق تحقیقات نوین، ترجمه‌ای در تشخیص زودهنگام، ارزیابی ریسک و درمان فردی است. اگر بخواهیم موفق شویم، پایه و اساس این هدف باید مبتنی بر درک بهتر از انحراف ژنتیکی و مولکولی زمینه‌ای باشد که به پاتوژنز این بیماری کشنده کمک می‌کند. پیشرفت‌های چشمگیر در تحقیقات مربوط به سرطان مثانه طی دهه گذشته منجر به ایجاد نشانگرهای مولکولی خطر، پیشرفت و پاسخ درمانی و هم‌چنین

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

استراتژی‌های درمانی و پیشگیری جدید مبتنی بر این اطلاعات مولکولی شده است [۶۲].

اگر این تحرک در تحقیقات مربوط به سرطان مثانه ادامه یابد، به احتمال زیاد در ۵ تا ۱۰ سال آینده ما می‌توانیم به هدف خود برسیم که درمان سرطان مثانه را به پزشکی فردمحور می‌رساند.

پزشکی فردمحور در سرطان بیضه

سرطان بیضه شایع‌ترین سرطان در مردان جوان بین سنین ۱۵ تا ۳۴ سال می‌باشد. Testicular germ cell tumors (TGCTs) مسئول حدوداً ۹۰ تا ۹۵٪ سرطان‌های بیضه هستند و همچنین مسئول ناهمگونی در مقاطع‌های بافتی حاصل از تومورهای مختلف می‌باشند. به خاطر همین ناهمگونی در وضعیت هیستولوژیکی بافت‌های سرطانی، تلاش‌های زیادی برای یافتن بیومارکرهای برای تشخیص سلول‌های سرطانی و پیش‌بینی پروتکل درمانی در حال انجام است [۶۶]. در حال حاضر مارکرهایی نظیر AFP (Alpha-fetoprotein)، HCG (human gonadotropin) و LDH (lactate dehydrogenase) برای تشخیص و سطح‌بندی سرطان بیضه به‌کار می‌رود [۶۷] اما این مارکرها می‌توانند در شرایط پاتولوژیک دیگر نظیر هپاتیت ویروسی، هپاتوسلولار کارسینوما، سیروز کبدی، سرطان پانکراس و معده، هیپو گنادیسم، سرطان سینه، استعمال ماری‌جوانا، بیماریهای عظلانی، آمبولی ریه و تالاسمی تغیر کنند در نتیجه زیاد اختصاصی و قابل اعتماد نیستند [۶۶]. در حال حاضر محققان روی یافتن مارکرهای دیگر با اختصاصیت بالا تمرکز کرده‌اند نظیر Placental Alkaline Phosphatase (PLAP)، TRA-1-60، Neuro-specific Enolase (NSE)، Lectin-reactive AFP و N-glycans [۶۸]. این مارکرها تا حد زیادی در ترکیب با مارکرهای روتین می‌توانند ابزار بسیار مفیدی برای طراحی پروتکل درمانی و پیگیری موفقیت درمان در اختیار پزشکان قرار بدهد. علاوه بر این فاکتورهای پروتئینی سرمی، قطعات DNA موجود در جریان خون می‌تواند گزینه‌ی دیگری برای مارکرهای سرطانی باشند. اخیراً مشخص شده است که قطعات DNA مربوط به سلول‌های سرطانی دارای الگوهای خاصی از نظر توالی و اندازه و همچنین الگوهای متیلاسیون می‌باشند که آن‌ها را از قطعات DNA مربوط به سلول‌های نرمال متمایز می‌کند [۶]. در یک مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۹ مشخص شد که سطح DNA مربوط به سلول‌های توموری در بیماران با سرطان بیضه افزایش یافته بود [۷۰]. امروز MicroRNA (miRNA) هم به عنوان یکی از مارکرهای کلیدی برای تشخیص سرطان مورد توجه قرار گرفته است این ملکول‌ها در فرایندهای مختلف سلولی نظیر تکثیر، تمایز، آپوپتوز و تکامل سلول‌ها نقش بسیار برجسته دارند و در واقع با تنظیم ترجمه ملکول‌های mRNA نقش مهمی در تنظیم بیان ژن بازی می‌کنند و با توجه به عملکرد آن‌ها نقش مهمی در پاتولوژی سرطان بازی می‌کنند [۷۱]. اخیراً مشخص شده است که بعضی از انواع آن‌ها مثل miR371-373 نقش انکوژن را در سرطان بیضه بازی می‌کند [۷۲]. با نظر به فواید کاربردی سنجش DNA و miRNA در خون اما نباید محدودیت‌های آن‌ها را از نظر دور نگه داشت. نیمه عمر بسیار پائین آن‌ها در خون، وجود تکنیک‌های پیچیده برای جداسازی آن‌ها و میزان پائین از جمله مواردی هستند که می‌توان به عنوان محدودیت‌ها برشمرد. با عنایت به مارکرهای گفته شده شامل مارکرهای پروتئینی، DNA و miRNA مطالعاتی بر اساس پروفایل مارکرها در یک رویکرد مبتنی بر پزشکی فردمحور انجام شده است. در واقع بیمارانی که کاهش نامطلوبی از مارکرهای سرطانی را نشان می‌دادند نسبت به پروتکل درمانی استاندارد پاسخ ضعیف‌تری نشان دادند و در عوض به درمان جایگزین (رژیم درمانی فشرده) بهبودی معنی‌داری نشان دادند [۷۳]. در یک مطالعه دیگر بر اساس پروفایل مارکرها، درمان ترکیبی کربوپلاتین و رادیوتراپی می‌توانند یک پروتکل درمانی موفقی برای بیمارانی که دارای سرطان بیضه مرحله IIa و IIb باشد [۷۴].

بحث و نتیجه‌گیری

خصوصیات فردی فرد شامل ژن‌های اختصاصی، شرایط زندگی، محیط زندگی فرد و نحوه و کیفیت زندگی فردی آن هر فرد است بنابراین درمان هر فرد با توجه به تشخیص منحصر به فرد و به صورت فردی انجام می‌گیرد و برخلاف تشخیص‌های گذشته که برای همه بیماران هم‌چون بیماران مبتلا به سرطان مثانه، کلیه، بیضه و پروستات یک درمان به یک روش صورت می‌گرفت اکنون با پزشکی فردی درمان بیماری‌های یکسان برای افراد مختلف متفاوت است. یعنی دو فرد با یک بیماری یکسان با توجه به ویژگی‌های فردی خود درمان‌های متفاوت خواهند داشت. پزشکی فردی باعث بهبودی بیش‌تر بیمار و کامل شدن درمان آن می‌شود هم‌چنین شانس زنده ماندن فرد را در یک بیماری هم‌چون سرطان‌های اورولوژی افزایش می‌دهد. در مورد داروها باید گفت هر فردی برای یک بیماری نیاز به دارویی متفاوت بر اساس ژنوم خود دارد.

تشکر و قدردانی

از همکاران محترم در مرکز تحقیقات اورولوژی و بیمارستان سینا سپاس‌گزاریم.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

مشارکت و نقش نویسندگان

سید محمد کاظم آقامیر ایده، طراحی مطالعه، و نظارت بر پیشرفت طرح- فاطمه خاتمی، کیکاووس غلامی، فاطمه گیتی‌نورد و شکوفه نیک‌فر نویسنده مقاله – ماندانا حسن‌زاد، سید سعید طاهری‌زاده، سمیرا کریمایی، احمدرضا رضائیان جمع‌آوری داده‌ها، اکرم میرزایی و آریا فیض‌آبادی ویرایش مقاله، رسم شکل و نگارش قسمتی از مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

[1] Gambardella V, Tarazona N, Cejalvo JM, Lombardi P, Huerta M, Roselló S, et al. Personalized medicine: recent progress in cancer therapy. Cancers 2020; 12: 1009. https://doi.org/10.3390/cancers12041009 PMid:32325878 PMCid:PMC7226371

[2] Rozman D. Overview: data generation techniques: from omics to personalized approaches and clinical care. Syst Med 2021; 222. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11708-8 PMCid:PMC7278532

[3] Kimura T, Egawa S, Uemura H. Personalized peptide vaccines and their relation to other therapies in urological cancer. Nat Rev Urol 2017; 14: 501-510. https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.77 PMid:28561807

[4] Dy GW, Gore JL, Forouzanfar MH, Naghavi M, Fitzmaurice C. Global burden of urologic cancers, 1990-2013. Eur Urol 2017; 71: 437-446. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.10.008 PMid:28029399

[5] Mattiuzzi C, Lippi G. Cancer statistics: a comparison between world health organization (WHO) and global burden of disease (GBD). Eur J Public Health 2020; 30: 1026-1027. https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz216 PMid:31764976

[6] D'AMICO AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen M-H. Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure. J Urology 2003; 169: 1320-1324. https://doi.org/10.1097/01.ju.0000049200.30192.d1 PMid:12629352

[7] Nichol AM, Warde P, Bristow RG. Optimal treatment of intermediate-risk prostate carcinoma with radiotherapy: clinical and translational issues. Cancer 2005; 104: 891-905. https://doi.org/10.1002/cncr.21257 PMid:16007687

[8] Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer 2000; 85: 60-67. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000101)85:1<60::AID-IJC11>3.0.CO;2-B

[9] Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19: 1893-1907. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0437 PMid:20647400

[10] Pakzad R, Rafiemanesh H, Ghoncheh M, Sarmad A, Salehiniya H, Hosseini S, Sepehri Z, Afshari-Moghadam A. Prostate cancer in Iran: trends in incidence and morphological and epidemiological characteristics. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2016;17 (2):839-43. https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.2.839 PMid:26925689

[11] D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2003; 21: 2163-2172. https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.075 PMid:12775742

[12] King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84: 104-111. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.10.069 PMid:22795730

[13] Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H, Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Radiotherapy and Oncology. 2008 Jul 1;88(1):1-9. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.04.013 PMid:18501455

[14] Mukherji D, Eichholz A, De Bono JS. Management of metastatic castration-resistant prostate cancer. Drugs 2012; 72: 1011-1028. https://doi.org/10.2165/11633360-000000000-00000 PMid:22621691

[15] Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: overview and update. Curr Treat Options Oncol 2013; 14: 97-108. https://doi.org/10.1007/s11864-012-0221-5 PMid:23318986

[16] Fraser M, Berlin A, Bristow RG, Van der Kwast T, editors. Genomic, pathological, and clinical heterogeneity as drivers of personalized medicine in prostate cancer. Urol Oncol 2015. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.020 PMid:24768356

[17] Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. Cancer 1992; 70: 2313-2318. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921101)70:9<2313::AID-CNCR2820700917>3.0.CO;2-T

[18] Wolters T, Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Roobol MJ, van den Bergh RC, et al. Comparison of incidentally detected prostate cancer with screen-detected prostate cancer treated by prostatectomy. The Prostate 2012; 72: 108-115. https://doi.org/10.1002/pros.21415 PMid:21538424

[19] Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. Cancer Cell 2010; 18: 11-22. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.05.026 PMid:20579941 PMCid:PMC3198787

[20] Liu W, Laitinen S, Khan S, Vihinen M, Kowalski J, Yu G, et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. Nat Med 2009; 15: 559-565. https://doi.org/10.1038/nm.1944 https://doi.org/10.1038/nm0709-819a PMid:19363497 PMCid:PMC2839160

[21] Mehra R, Tomlins SA, Yu J, Cao X, Wang L, Menon A, et al. Characterization of TMPRSS2-ETS gene aberrations in androgen-independent metastatic prostate cancer. Cancer Res 2008; 68: 3584-3590. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6154 PMid:18483239 PMCid:PMC2677168

[22] Cooper CS, Foster CS. Concepts of epigenetics in prostate cancer development. Br J Cancer 2009; 100: 240-245. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604771 PMid:19002169 PMCid:PMC2634711

[23] Locke JA, Zafarana G, Ishkanian AS, Milosevic M, Thoms J, Have CL, et al. NKX3.1 haploinsufficiency is prognostic for prostate cancer relapse following surgery or image-guided radiotherapy. Clin Cancer Res 2012; 18: 308-316. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2147 PMid:22048240

[24] Attard G, Ang JE, Olmos D, de Bono JS. Dissecting prostate carcinogenesis through ETS gene rearrangement studies: implications for anticancer drug development. J Clin

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

https://doi.org/10.1002/ijc.24715
PMid:19585579
[38] Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. Lancet Oncol 2011; 12: 245-255.
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70295-3
[39] Ding Z, Wu C-J, Chu GC, Xiao Y, Ho D, Zhang J, et al. SMAD4-dependent barrier constrains prostate cancer growth and metastatic progression. Nature 2011; 470: 269-273.
https://doi.org/10.1038/nature09677
PMid:21289624 PMCid:PMC3753179
[40] Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, Drier Y, Cibulskis K, Sivachenko AY, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. Nature 2011; 470: 214-220.
https://doi.org/10.1038/nature09744
PMid:21307934 PMCid:PMC3075885
[41] Kron K, Liu L, Trudel D, Pethe V, Trachtenberg J, Fleshner N, et al. Correlation of ERG expression and DNA methylation biomarkers with adverse clinicopathologic features of prostate cancer. Clin Cancer Res 2012; 18: 2896-2904.
https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2901
PMid:22452941
[42] Kron K, Trudel D, Pethe V, Briollais L, Fleshner N, van der Kwast T, et al. Altered DNA methylation landscapes of polycomb-repressed loci are associated with prostate cancer progression and ERG oncogene expression in prostate cancer. Clin Cancer Res 2013; 19: 3450-3461.
https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3139
PMid:23549870
[43] Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell GR, Mudie LJ, et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. Cell 2011; 144: 27-40.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.055
PMid:21215367 PMCid:PMC3065307
[44] Network CGAR. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 2008; 455: 1061.
https://doi.org/10.1038/nature07385
PMid:18772890 PMCid:PMC2671642
[45] Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. Nature 2008; 455: 1069-1075.
https://doi.org/10.1038/nature07423
PMid:18948947 PMCid:PMC2694412
[46] Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. Nature 2012; 487: 239-243.
https://doi.org/10.1038/nature11125
PMid:22722839 PMCid:PMC3396711
[47] Nickerson ML, Im KM, Misner KJ, Tan W, Lou H, Gold B, et al. Somatic alterations contributing to metastasis of a castration-resistant prostate cancer. Hum Mutat 2013; 34: 1231-1241.
https://doi.org/10.1002/humu.22346
PMid:23636849 PMCid:PMC3745530
[48] Roychowdhury S, Iyer MK, Robinson DR, Lonigro RJ, Wu YM, Cao X, et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: a pilot study. Sci Transl Med 2011; 3: 111ra21.
https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003161
PMid:22133722 PMCid:PMC3476478
[49] Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) vancouver classification of renal neoplasia. Am J Surg Pathol 2013; 37: 1469-1489.
https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318299f2d1
PMid:24025519
[50] Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, Eble JN, Ficarra V, Lopez-Beltran A, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. Eur Urol 2015; 67: 85-97.
Pathol 2008; 61: 891-896.
https://doi.org/10.1136/jcp.2008.056341
PMid:18495790
[25] Yoshimoto M, Ding K, Sweet JM, Ludkovski O, Trottier G, Song KS, et al. PTEN losses exhibit heterogeneity in multifocal prostatic adenocarcinoma and are associated with higher Gleason grade. Mod Pathol 2013; 26: 435-447.
https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.162
PMid:23018874
[26] Minner S, Gärtner M, Freudenthaler F, Bauer M, Kluth M, Salomon G, et al. Marked heterogeneity of ERG expression in large primary prostate cancers. Modern Pathol 2013; 26: 106-116.
https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.130
PMid:22899295
[27] Mao X, Yu Y, Boyd LK, Ren G, Lin D, Chaplin T, et al. Distinct genomic alterations in prostate cancers in Chinese and Western populations suggest alternative pathways of prostate carcinogenesis. Cancer Res 2010; 70: 5207-5212.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4074
PMid:20516122 PMCid:PMC2896548
[28] Rosen P, Pfister D, Young D, Petrovics G, Chen Y, Cullen J, et al. Differences in frequency of ERG oncoprotein expression between index tumors of Caucasian and African American patients with prostate cancer. Urology 2012; 80: 749-753.
https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.001
PMid:22950997 PMCid:PMC3462242
[29] Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS)≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? Am J Surg Pathol 2012; 36: 1346.
https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182556dcd
PMid:22531173 PMCid:PMC3421030
[30] Aryee MJ, Liu W, Engelmann JC, Nuhn P, Gurel M, Haffner MC, et al. DNA methylation alterations exhibit intraindividual stability and interindividual heterogeneity in prostate cancer metastases. Sci Transl Med 2013; 5: 169ra10-ra10.
https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005211
PMid:23345608 PMCid:PMC3577373
[31] Penney KL, Sinnott JA, Fall K, Pawitan Y, Hoshida Y, Kraft P, et al. mRNA expression signature of Gleason grade predicts lethal prostate cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 2391.
https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6421
PMid:21537050 PMCid:PMC3107753
[32] Sowalsky AG, Ye H, Bubley GJ, Balk SP. Clonal progression of prostate cancers from Gleason grade 3 to grade 4. Cancer Res 2013; 73: 1050-1055.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2799
PMid:23204237 PMCid:PMC3587758
[33] Baca SC, Prandi D, Lawrence MS, Mosquera JM, Romanel A, Drier Y, et al. Punctuated evolution of prostate cancer genomes. Cell 2013; 153: 666-677.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.021
PMid:23622249 PMCid:PMC3690918
[34] Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, Gopalan A, Xiao Y, Carver BS, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. Cancer Cell 2010; 18: 11-22.
https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.05.026
PMid:20579941 PMCid:PMC3198787
[35] Schaefer A, Jung M, Mollenkopf HJ, Wagner I, Stephan C, Jentzmik F, et al. Diagnostic and prognostic implications of microRNA profiling in prostate carcinoma. Int J Cancer 2010; 126: 1166-1176.
https://doi.org/10.1002/ijc.24827
PMid:19676045
[36] Leite KR, Tomiyama A, Reis ST, Sousa-Canavez JM, Sañudo A, Dall'Oglio MF, et al. MicroRNA-100 expression is independently related to biochemical recurrence of prostate cancer. J Urol 2011; 185: 1118-1122.
https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.10.035
PMid:21255804
[37] Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ, Stenger N, Rüdiger T, Ströbel P, et al. Expression of microRNA-221 is progressively reduced in aggressive prostate cancer and metastasis and predicts clinical recurrence. Int J Cancer 2010; 127: 394-403.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

https://doi.org/10.12688/f1000research.14903.1
PMid:30109022 PMCid:PMC6069735
[64] Butterfield A, Gupta S. Next-generation sequencing in non-muscle-invasive bladder cancer-a step towards personalized medicine for a superficial bladder tumor. Transl Androl Urol 2017; 6: 1198-1202.
https://doi.org/10.21037/tau.2017.11.27
PMid:29354512 PMCid:PMC5760389
[65] Cooley LF, McLaughlin KA, Meeks JJ. Genomic and therapeutic landscape of non-muscle-invasive bladder cancer. Urol Clin North Am 2020; 47: 35-46.
https://doi.org/10.1016/j.ucl.2019.09.006
PMid:31757298
[66] Leão R, Ahmad AE, Hamilton RJ. Testicular cancer biomarkers: a role for precision medicine in testicular cancer. Clin Genitourin Cancer 2019; 17: e176-e183.
https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.10.007
PMid:30497810
[67] Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol 2010; 28: 3388-3404.
https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.4481
PMid:20530278
[68] Neumann A, Keller T, Jocham D, Doehn CJAU. Human placental alkaline phosphatase (hPLAP) is the most frequently elevated serum marker in testicular cancer. Aktuelle Urol 2011; 42: 311-315.
https://doi.org/10.1055/s-0031-1271545
PMid:21809268
[69] Lin SY, Linehan JA, Wilson TG, Hoon DS. Emerging utility of urinary cell-free nucleic acid biomarkers for prostate, bladder, and renal cancers. Eur Urol Focus 2017; 3: 265-272.
https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.03.009
PMid:28753876
[70] Ellinger J, Wittkamp V, Albers P, Perabo FG, Mueller SC, von Ruecker A, et al. Cell-free circulating DNA: diagnostic value in patients with testicular germ cell cancer. J Urol 2009; 181: 363-371.
https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.08.118
PMid:19010497
[71] Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. Signal Transduct Target Ther 2016; 1: 1-9.
https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4
PMid:29263891 PMCid:PMC5661652
[72] Voorhoeve PM, Le Sage C, Schrier M, Gillis AJ, Stoop H, Nagel R, et al. A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. Cell 2006; 124: 1169-1181.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.037
PMid:16564011
[73] Oldenburg J, Fosså SD. Towards personalized medicine-are we there yet? Nat Rev Urol 2014; 11: 68-69.
https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.298
PMid:24366345
[74] Horwich A, Dearnaley D, Sohaib A, Pennert K, Huddart RJ. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. Ann Oncol 2013; 24: 2104-2107.
https://doi.org/10.1093/annonc/mdt148
PMid:23592702
https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.029
PMid:24857407
[51] Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat S, Trinh Q-D, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. Ann Oncol 2012; 23: 973-980.
https://doi.org/10.1093/annonc/mdr362
PMid:21890909
[52] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2017; 376: 354-366.
https://doi.org/10.1056/NEJMra1601333
PMid:28121507
[53] Netto GJ. Molecular diagnostics in urologic malignancies: a work in progress. Arch Pathol Lab Med 2011; 135: 610-621.
https://doi.org/10.5858/2010-0727-RAIR.1
PMid:21526959
[54] Sültmann H, von Heydebreck A, Huber W, Kuner R, Buneβ A, Vogt M, et al. Gene expression in kidney cancer is associated with cytogenetic abnormalities, metastasis formation, and patient survival. Clin Cancer Res 2005; 11: 646-655.
[55] Yao M, Yoshida M, Kishida T, Nakaigawa N, Baba M, Kobayashi K, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. J Nat Cancer Instit 2002; 94: 1569-1575.
https://doi.org/10.1093/jnci/94.20.1569
PMid:12381710
[56] Choueiri TK, Vaziri SA, Jaeger E, Elson P, Wood L, Bhalla IP, et al. von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. J Urology 2008; 180: 860-866.
https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.015
PMid:18635227
[57] Omidi Y, Barar J. Targeting tumor microenvironment: crossing tumor interstitial fluid by multifunctional nanomedicines. BioImpacts 2014; 4: 55.
[58] Grabmaier K, Vissers JL, De Weijert MC, Oosterwijk-Wakka JC, Van Bokhoven A, Brakenhoff RH, et al. Molecular cloning and immunogenicity of renal cell carcinoma-associated antigen G250. Int J Cancer 2000; 85: 865-870.
https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000315)85:6<865::AID-IJC21>3.0.CO;2-Q
[59] de Martino M, Klatte T, Seligson DB, LaRochelle J, Shuch B, Caliliw R, et al. CA9 gene: single nucleotide polymorphism predicts metastatic renal cell carcinoma prognosis. J Urol 2009; 182: 728-734.
https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.03.077
PMid:19539328
[60] Aoun F, Kourie HR, Artigas C, Roumeguère T. Next revolution in molecular theranostics: personalized medicine for urologic cancers. Future Oncol 2015; 11: 2205-2219.
https://doi.org/10.2217/fon.15.104
PMid:26235183
[61] Chen W, Hill H, Christie A, Kim MS, Holloman E, Pavia-Jimenez A, et al. Targeting renal cell carcinoma with a HIF-2 antagonist. Nature 2016; 539: 112-117.
https://doi.org/10.1038/nature19796
PMid:27595394 PMCid:PMC5340502
[62] Shah JB, McConkey DJ, Dinney CP. New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine. Clin Cancer Res 2011; 17: 2608-2612.
https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2770
PMid:21415213
[63] Matulay JT, Kamat AM. Advances in risk stratification of bladder cancer to guide personalized medicine. F1000Res 2018; 7.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]

Koomesh -Volume 24, Issue 2 “Personalized Medicine Supplement” (March and April 2022), 169-182

The importance of personalized medicine in urological cancers

Fatemeh Khatami (Ph.D)[1], Shokoufeh Nikfar (Ph.D)[2], Keykavoos Gholami (Ph.D)[1], Fatemeh Giti Navard (M.D)[1], Mandana Hasanzad (Ph.D)[3], Seyed Saeed Tamehrizadeh (Ph.D [1], Samira Karimaei (Ph.D)[1], Ahmad Reza Rezaeian (M.D)[4], Akram Mirzaei (Ph.D)[1], Arya Feyzabadi (M.Sc)[1], Seyed Mohammad Kazem Aghamir (M.D, Ph.D)[*1]

1- Urology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2-Personalized Medicine Research Center (PMRC), The Endocrinology and Metabolism Research Institute (EMRI), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3-Personalized Medicine Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4-Department of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author. +98 21 66348560 mkaghamir@tums.ac.ir

Received: 26 Apr 2021; Accepted: 15 Dec 2021

***Introduction**:* Personalized medicine (PM) refers to a set of medical, diagnostic, and therapeutic activities and approaches based on the specific characteristics of each patient chr ('39')s genome. In fact, individual-centered medical approaches are based on personalization, meaning that each person chr ('39')s gene sequence and polymorphisms (SNPs) are different and explain the different courses of urological cancers and the different efficiencies of individuals in a protocol. The treatment is constant. Based on data from the Human Genome and Gene Sequence Project, along with proteomics, metabolomics, and transcriptomics information, a number of molecular biomarkers are suggested as potential targets for guided cancer therapies. In urological malignancies, the expression and clinical significance of carbonic anhydrase in type IX in the bladder, kidney, and urinary tract cancers and the primary therapeutic approaches have been discussed. Prostate membrane antigen and radiolabeled analog neuropeptide receptors for prostate cancer are considered valuable prognostic factors in clinical trials. The results of the treatment of patients with urological cancers from a person-centered medical perspective will impose a lower cost on the patient and more effective treatment, which we will discuss in this article.

***Keywords**:* Precision Medicine, Single Nucleotide Polymorphism, Urology, Urologic Neoplasms

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-04]