



ویژه نامه تحولات سرطان در سال ۲۰۲۵

مروری بر تغییرات
بالینی، روش های تشخیص
و درمان جدید در حیطه
سرطان



تکامل ایمنی درمانی: فراتر
از PD-1 با مهارکننده های
نسل جدید ایست
بازرسی ایمنی



۶

هوش مصنوعی در
آسیب شناسی و
رادیولوژی: انقلابی در
تشخیص سرطان



۴

تغییر پارادایم در
انکولوژی: از درمان فراگیر
تا دقت فردی



۲



تغییر پارادایم در انکولوژی؛ از درمان فراگیر تا دقت فردی

و سوم، چالش‌های ترجمه و عدالت، که به عنوان یک یادآوری مهم عمل می‌کند که نوآوری به خودی خود کافی نیست. شکاف میان اکتشافات برجسته در آزمایشگاه و کاربرد بالینی آن‌ها در بالین بیمار، و مهم‌تر از آن، دسترسی عادلانه و مقرون به صرفه همه بیماران به این پیشرفت‌ها، موانع جدی علمی، اقتصادی و اجتماعی را پیش روی ما قرار می‌دهد. پرداختن به این چالش‌ها به اندازه خود اکتشافات علمی، برای موفقیت نهایی در نبرد با سرطان حیاتی است.

چشم‌انداز آینده انکولوژی، جهانی را نوید می‌دهد که در آن درمان نه تنها شخصی‌سازی شده، بلکه پویا و تطبیقی خواهد بود؛ یک رویکرد درمانی که به طور مداوم بر اساس داده‌های بیولوژیکی بیمار در طول زمان تنظیم می‌شود. مقالات پیش رو، هر یک به تفصیل، قطعه‌ای از این پازل پیچیده و هیجان‌انگیز را روشن می‌کنند و نقشه راهی برای درک عمیق‌تر این تغییر پارادایم ارائه می‌دهند.

می‌دهند. نخست، تشخیص هوشمند و زود هنگام، که در آن هوش مصنوعی و بیوپسی مایع، تشخیص سرطان را از یک فرآیند واکنشی و اغلب دیر هنگام، به یک استراتژی پیش‌بینی‌کننده، غیرتهاجمی و فوق‌العاده دقیق تبدیل می‌کنند. این فناوری‌ها نه تنها امکان شناسایی بیماری در مراحل ابتدایی را فراهم می‌آورند، بلکه به ما اجازه می‌دهند تا دینامیک تومور را در زمان واقعی رصد کنیم. دوم، درمان‌های هدفمند و زنده، که نشان‌دهنده تکامل از شیمی‌درمانی‌های فراگیر با سمیت بالا به سمت درمان‌های دقیق مبتنی بر پروفایل ژنومیک تومور و استفاده از سلول‌های ایمنی خود بیمار به عنوان «داروهای زنده» است. پیشرفت در مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی نسل جدید و موفقیت‌های اولیه در به کارگیری سلول‌های CAR-T برای تومورهای جامد، افق‌های جدیدی را برای بیمارانی که پیش از این گزینه‌های درمانی محدودی داشتند، گشوده است.

دنیای انکولوژی بالینی در آستانه یک دگرگونی بنیادین قرار دارد. مقطع زمانی کنونی، ۲۰۲۴-۲۰۲۵، نه تنها به عنوان دوره‌ای از پیشرفت‌های تدریجی، بلکه به عنوان یک نقطه عطف تاریخی ثبت خواهد شد که در آن همگرایی بی‌سابقه فناوری‌های دیجیتال، زیست‌شناسی مولکولی و ایمونولوژی پیشرفته، در حال بازتعریف کامل پارادایم‌های تشخیص و درمان سرطان است. دهه‌های گذشته تلاش برای یافتن درمان‌های فراگیر و مؤثر برای گروه‌های وسیعی از بیماران مشخص می‌شد؛ اما امروز، ما در عصری گام نهاده‌ایم که در آن «فردی‌سازی» از یک مفهوم آرمانی به یک واقعیت بالینی در حال ظهور تبدیل شده است. این ویژه نامه، تلاشی است برای ترسیم نقشه این قلمرو جدید و بررسی عمیق آخرین دستاوردهای بالینی که آینده مراقبت از بیماران مبتلا به سرطان را شکل می‌دهند. ستون‌های مقالات این شماره را تشکیل



مروری جامع بر روندهای کلیدی در درمان سرطان برای سال ۲۰۲۵ و پس از آن

مقدمه: چشم انداز بازار جهانی انکولوژی و نیروهای محرک

حوزه انکولوژی در حال تجربه یک دوره رشد و نوآوری بی سابقه است. پیش بینی می شود که بازار جهانی انکولوژی تا سال ۲۰۳۳ به ارزشی معادل ۵۲۱.۶ میلیارد دلار دست یابد، که این امر با نرخ رشد سالانه ترکیبی (CAGR) ۸.۹٪ از سال ۲۰۲۴ همراه خواهد بود. این رشد چشمگیر نه تنها ناشی از افزایش شیوع جهانی سرطان است، بلکه به طور عمده توسط موجی از نوآوری های درمانی با ارزش بالا، از جمله درمان های هدفمند، ایمنی درمانی ها و فناوری های تشخیصی پیشرفته، هدایت می شود. این روندها در حال تغییر بنیادین نحوه تشخیص، درمان و مدیریت سرطان هستند و به سمت مراقبت های دقیق تر، شخصی سازی شده تر و بیمار-محور حرکت می کنند.

۱-۲. ده روند برتر در حال شکل دهی به آینده انکولوژی

تحلیل روندهای اخیر، ده حوزه کلیدی را برجسته می کند که به طور همزمان در حال تکامل هستند و آینده انکولوژی بالینی را در سال ۲۰۲۵ و پس از آن تعریف خواهند کرد:

۱. یکپارچه سازی هوش مصنوعی (AI Integration): هوش مصنوعی فراتر از نقش خود در بهبود تشخیص تصویربرداری، در حال نفوذ به تمام جنبه های مراقبت از سرطان است. الگوریتم های پیشرفته مانند AlphaFold با پیش بینی دقیق ساختار پروتئین ها، به کشف اهداف درمانی جدید کمک می کنند. علاوه بر این، مدل های هوش مصنوعی برای پیش بینی پاسخ بیمار به درمان ها و مدل سازی پیش آگهی بیماری به کار گرفته می شوند، که این امر به تصمیم گیری های بالینی دقیق تر منجر می شود.

۲. نوآوری در ایمنی درمانی (Immunotherapy Innovations): پس از موفقیت های چشمگیر مهارکننده های PD-1/PD-L1 و CTLA-4، تحقیقات اکنون بر روی اهداف جدیدی مانند LAG-3، TIM-3 و TIGIT متمرکز شده است تا بر مقاومت درمانی غلبه کرده و نرخ پاسخ را افزایش دهد. همزمان، درمان های سلولی مانند CAR-T در حال تکامل برای هدف قرار دادن تومورهای جامد هستند و آنتی بادی های دوگانه اختصاصی (Bispecific antibodies) مسیرهای جدیدی را در ایمنی درمانی می گشایند.

۳. درمان های هدفمند پیشرفته (Advanced Targeted Therapies): سرعت توسعه درمان های هدفمند به شدت افزایش یافته است. به عنوان شاهدهی بر این مدعا، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تنها در یک فصل از سال ۲۰۲۴، ۱۵ اندیکاسیون انکولوژی جدید را تأیید کرد. این درمان ها به طور خاص مولکول هایی را که در رشد و بقای سلول های سرطانی نقش دارند، هدف قرار می دهند و اثربخشی بالا را با سمیت کمتر ترکیب می کنند.

۴. انکولوژی دقیق (Precision Oncology): استفاده از پروفایل ژنتیکی تومور برای تطبیق درمان با ویژگی های مولکولی منحصر به فرد هر بیمار، به سرعت در حال تبدیل شدن به یک استاندارد مراقبتی است. این رویکرد، انتخاب درمان را از یک فرآیند مبتنی بر نوع بافت به یک تصمیم گیری مبتنی بر بیومارکر تغییر داده است.

۵. تکنیک های پیشرفته جراحی و پرتودرمانی (Advanced Surgical & Radiation Techniques): نوآوری ها در این حوزه ها بر افزایش دقت و کاهش تهاجم متمرکز هستند. جراحی رباتیک و تکنیک های کم تهاجمی دیگر، بهبودی سریع تر و عوارض کمتری را برای بیماران به ارمغان می آورند. در پرتودرمانی، روش هایی مانند پروتون تراپی امکان هدف گیری دقیق تر تومور و محافظت بهتر از بافت های سالم اطراف را فراهم می کنند.

۶. مراقبت های حمایتی و تسکینی یکپارچه (Integrative and Palliative Care): یک تغییر پارادایم مهم در انکولوژی، افزایش تمرکز بر کیفیت زندگی بیمار در کنار درمان اصلی است. تحقیقات اخیر نشان داده اند که مداخلات حمایتی، مانند حمایت های روانی-اجتماعی برای بزرگسالان جوان مبتلا به سرطان، می تواند به طور قابل توجهی افسردگی، اضطراب

و کیفیت زندگی مرتبط با سلامت را بهبود بخشد. این امر نشان دهنده حرکت به سمت یک مدل مراقبتی کل نگر است.

۷. دارورسانی با نانوذرات (Nanoparticle Drug Delivery): نانوتکنولوژی پتانسیل ایجاد تحول در نحوه تجویز داروها را دارد. نانوذرات می توانند داروها را به طور مستقیم به سلول های توموری برسانند، که این امر می تواند کارایی درمان را افزایش داده و سمیت سیستمیک و عوارض جانبی را کاهش دهد.

۸. بیوپسی مایع (Liquid Biopsies): بیوپسی مایع، به ویژه آنالیز DNA توموری در گردش (ctDNA)، به عنوان یک ابزار غیرتهاجمی و قدرتمند برای تشخیص زودهنگام، نظارت بر پاسخ به درمان، و شناسایی بیماری باقی مانده حداقلی (MRD) پس از درمان، نقشی محوری یافته است. این فناوری امکان رصد دینامیک تومور را در زمان واقعی فراهم می کند.

۹. اهمیت عوامل متابولیک و سبک زندگی (Lifestyle and Metabolic Factors): شواهد بالینی به طور فزاینده ای نشان می دهند که عوامل سبک زندگی تأثیر مستقیمی بر نتایج سرطان دارند. داده های برجسته ارائه شده در کنفرانس ASCO ۲۰۲۵ نشان داد که ورزش ساختاریافته می تواند عود سرطان روده بزرگ را کاهش دهد. همچنین، چاقی به عنوان یک عامل خطر قابل اصلاح و یک ملاحظه درمانی در سرطان های پستان و زنان شناخته می شود. این یافته ها نشان دهنده یک تغییر پارادایم به سمت یک دیدگاه کل نگر در مورد زیست شناسی سرطان است.

۱۰. نوآوری در سرطان های نادر و فراگیری بیماران (Rare Cancer Innovation & Patient Inclusivity): تمرکز فزاینده ای بر روی توسعه درمان برای سرطان های نادر وجود دارد که نیازمند طراحی های کارآزمایی بالینی نوآورانه، مانند کارآزمایی های تطبیقی و جهانی، برای غلبه بر چالش جمعیت های کوچک بیماران است. همزمان، تلاش های جدی برای افزایش فراگیری و تنوع در کارآزمایی های بالینی در حال انجام است تا اطمینان حاصل شود که نتایج تحقیقات برای همه جمعیت ها، از جمله اقلیت های جنسی و جنسیتی (LGBTQIA+)، قابل تعمیم است.

۳-۱. تحلیل عمیق و نکات کلیدی

تحلیل عمیق تر این روندها، دو نکته کلیدی و به هم پیوسته را آشکار می سازد. اول، همگرایی هوش مصنوعی، بیوپسی مایع و انکولوژی دقیق در حال ایجاد یک حلقه بازخورد قدرتمند است

که سرعت نوآوری را به شدت افزایش می دهد. اثربخشی مدل های هوش مصنوعی به داده های عظیم و با کیفیت وابسته است؛ داده هایی که از ظرفیت تحلیل انسانی فراتر می روند. بیوپسی مایع به عنوان یک روش غیرتهاجمی و قابل تکرار، این داده های ژنومیک را به صورت دینامیک و در زمان واقعی فراهم می کند. انکولوژی دقیق نیز از این داده ها برای شناسایی تغییرات ژنومی قابل هدف گیری و تطبیق بیماران با درمان های مؤثر استفاده می کند. بنابراین، ظهور بیوپسی مایع تنها یک پیشرفت تشخیصی نیست، بلکه عامل اصلی توانمندسازی برای پیاده سازی بالینی مدل های پیچیده هوش مصنوعی و کاربرد گسترده انکولوژی دقیق است. این هم افزایی یک چرخه فضیلت مند ایجاد می کند: داده های بیشتر از بیوپسی ها منجر به مدل های هوش مصنوعی بهتر می شود، که به نوبه خود به درمان های دقیق مؤثرتر می انجامد و این امر، توجیه کننده انجام آزمایش های گسترده تر است. این چرخه، گذار از تصمیمات درمانی ایستا و یک باره به سمت استراتژی های درمانی پویا و تطبیقی را تسریع می کند.

دوم، یک گسست ظاهری اما در واقع یک هم افزایی رو به رشد، بین پیچیدگی فناوریانه درمان های جدید (مانند آنتی بادی های دوگانه اختصاصی و نانوذرات) و اهمیت بنیادین عوامل "کم فناوری" مانند سبک زندگی، سلامت متابولیک و حمایت های روانی-اجتماعی وجود دارد. آخرین تحقیقات نشان می دهند که نتایج درمانی بیماران، محصولی از هر دوی این عوامل است. در حالی که فناوری های پیشرفته ای مانند دارورسانی با نانوذرات در حال توسعه هستند، همزمان، ارائه های برجسته در کنفرانس های معتبر مانند ASCO ۲۰۲۵، "داده های پیشگامانه" در مورد تأثیر ورزش ساختاریافته در کاهش عود سرطان روده بزرگ و بهبود کیفیت زندگی با مداخلات روانی-اجتماعی را به نمایش می گذارند. این هم جوار، نشان دهنده بلوغ حوزه انکولوژی است. تب اولیه "فناوری" ژنومیکس و ایمنی درمانی، اکنون با این شناخت متعادل می شود که وضعیت کل نگر بیمار-متابولیک، روانی و اجتماعی-یک نگرانی ثانویه نیست، بلکه یک متغیر حیاتی است که بر اثربخشی درمانی تأثیر می گذارد. این بدان معناست که کارآزمایی های بالینی آینده ممکن است برای تمایز واقعی درمان های جدید، نیازمند گنجاندن نقاط پایانی مرتبط با سبک زندگی و حمایت های روانی-اجتماعی باشند.





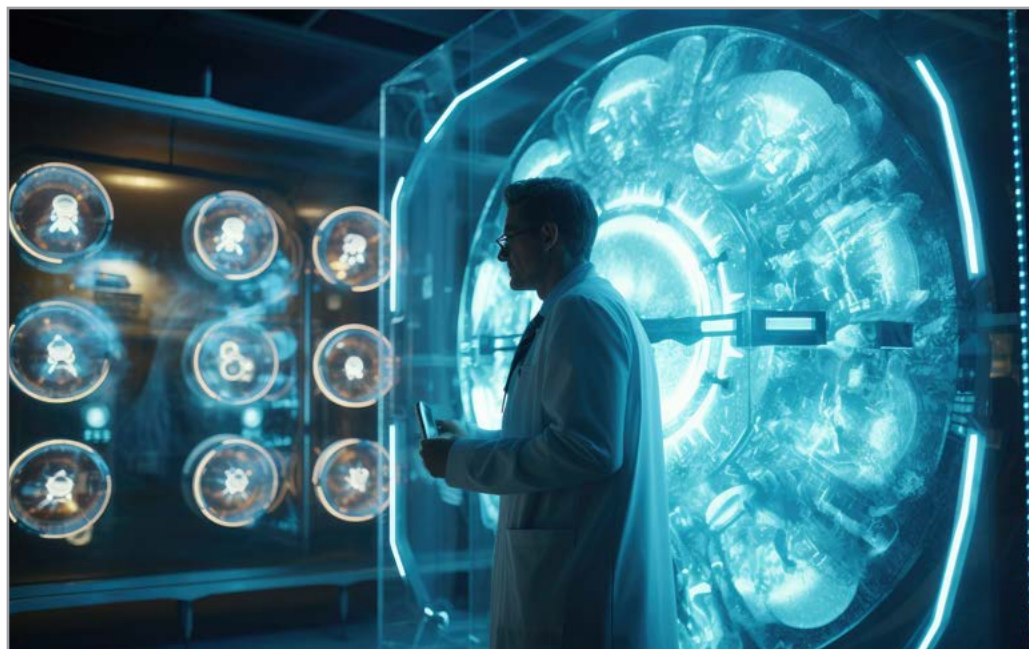
هوش مصنوعی در آسیب شناسی و رادیولوژی: انقلابی در تشخیص سرطان

الگوریتم ها است.

یک نمونه برجسته از الگوریتم های نسل جدید، TACIT است. این ابزار با استفاده از هوش مصنوعی، زمان لازم برای شناسایی انواع سلول ها در تصاویر پیچیده بافتی را از بیش از یک ماه به تنها چند دقیقه کاهش می دهد. این سرعت و دقت نه تنها تشخیص را تسریع می کند، بلکه پتانسیل آن را دارد که با شناسایی بیومارکرهای فضایی، به تطبیق بیماران با کارآزمایی های بالینی مناسب یا حتی داروهای از قبل تأیید شده کمک کند.

۴-۲. تحلیل عمیق و نکات کلیدی

نقش هوش مصنوعی در انکولوژی در حال یک تحول عمیق است؛ این فناوری از جایگاه یک "خواننده دوم" یا کمک تشخیصی، به یک "کمک خلبان کارآزمایی بالینی" در حال ارتقا است. قابلیت های آن از تشخیص صرف الگوها فراتر رفته و به سمت مدل سازی پیش بینی کننده حرکت می کند، که این امر می تواند اساساً نحوه طراحی کارآزمایی های بالینی و جذب بیماران را تغییر دهد. در ابتدا، کاربردهای هوش مصنوعی بر روی تشخیص متمرکز بود، مانند یافتن ندول ها در سی تی اسکن ریه. اما اکنون، کاربردها شامل پیش بینی پاسخ بیمار به درمان هایی مانند ایمنی درمانی نیز می شود. الگوریتم های پیشرفته ای مانند TACIT حتی یک گام فراتر می روند و برای شناسایی بیومارکرهای فضایی به منظور پیش بینی پاسخ بیماران قبل از ورود به کارآزمایی بالینی استفاده می شوند. این یک تغییر جهت اساسی است. هوش مصنوعی دیگر فقط تشخیص یک انسان را تأیید نمی کند؛ بلکه به طور فعال در حال شکل دادن به مسیرهای درمانی و بهینه سازی ثبت نام در کارآزمایی های بالینی با پیش انتخاب بیمارانی است که احتمالاً پاسخ خواهند داد. این پتانسیل را دارد که به طور چشمگیری شکست های غربالگری را کاهش دهد، هزینه های کارآزمایی را پایین بیاورد و توسعه داروهای تسریع کند. با این حال، در حالی که تأییدیه FDA مسیری را برای پذیرش بالینی فراهم می کند، ماهیت "جعبه سیاه" برخی از مدل های هوش مصنوعی و عدم تنوع در مجموعه داده های آموزشی، موانع قابل توجه و حل نشده ای برای پیاده سازی عادلانه و قابل اعتماد آنها ایجاد می کند. عملکرد این الگوریتم ها کاملاً به داده هایی که بر اساس آنها آموزش دیده اند، وابسته است. یک مطالعه به صراحت بیان می کند که ابزار هوش مصنوعی که عمدتاً بر روی مجموعه داده های اروپایی آموزش دیده است، ممکن است در جمعیت های آسیایی یا آفریقایی به دلیل تفاوت در الگوهای تراکم پستان و تظاهرات سرطان، دقت کمتری داشته باشد. این موضوع مستقیماً به مسائل گسترده تر عدالت در سلامت مرتبط است. اگر داده های بنیادین این ابزارهای تشخیصی "انقلابی" متنوع نباشند، این فناوری نابرابری های نژادی و قومی موجود در تشخیص و نتایج سرطان را به ارث برده و به طور بالقوه تشدید خواهد کرد. بنابراین، تأییدیه نظارتی که یک نقطه عطف فنی است، به طور خودکار اعتبار بالینی یا اجتماعی را در تمام جمعیت ها تضمین نمی کند.



حجم کاری فزاینده و فرسودگی شغلی متخصصان، کمک می کند. یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده در سوئد نشان داد که استفاده از هوش مصنوعی در غربالگری ماموگرافی، حجم کاری رادیولوژیست ها را بیش از ۴۰٪ کاهش می دهد، در حالی که نرخ تشخیص سرطان را در سطح استاندارد دوخوانی (double reading) حفظ می کند. این افزایش کارایی می تواند به کاهش فرسودگی شغلی در میان انکولوژیست ها، که یک معضل رو به رشد است، کمک شایانی کند.

۳-۲. چارچوب نظارتی و دستگاه های مورد تأیید FDA

سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) با درک پتانسیل تحول آفرین هوش مصنوعی، یک چارچوب نظارتی فعال برای ارزیابی و تأیید این فناوری ها ایجاد کرده است. این سازمان با انتشار لیستی از "دستگاه های پزشکی مجهز به هوش مصنوعی"، شفافیت را افزایش داده و توسعه نوآورانه این ابزارها را تشویق می کند.

تحلیل داده های FDA نشان می دهد که بیشترین تأثیر هوش مصنوعی تاکنون در حوزه تشخیص بوده است. رادیولوژی سرطان با در اختیار داشتن ۵۴.۹٪ از دستگاه های تأیید شده، پیشتاز است و پس از آن پاتولوژی با ۱۹.۷٪ قرار دارد. در میان انواع سرطان، سرطان پستان (۳۱.۰٪)، ریه (۸.۵٪) و پروستات (۸.۵٪) بیشترین بهره را از این فناوری های تأیید شده برده اند، که این امر تا حد زیادی بازتابی از شیوع بالاتر این سرطان ها و حجم داده های موجود برای آموزش

۱-۲. مقدمه: غلبه بر محدودیت های انسانی با هوش مصنوعی

انکولوژی مدرن با یک چالش بزرگ روبرو است: انفجار داده ها. حجم عظیم داده های تولید شده از تصویربرداری های با وضوح بالا، توالی یابی ژنومی و سوابق الکترونیک سلامت، از ظرفیت تحلیل شناختی انسان فراتر رفته است. در این زمینه، هوش مصنوعی (AI) نه به عنوان یک جایگزین برای متخصصان بالینی، بلکه به عنوان یک ابزار قدرتمند برای پردازش این داده های پیچیده و استخراج الگوهای پنهانی که ممکن است از دید انسان دور بمانند، ظهور کرده است. این فناوری در حال ایجاد یک انقلاب بی صدا اما بنیادین در آسیب شناسی (پاتولوژی) و رادیولوژی است و دقت، سرعت و کارایی تشخیص سرطان را به سطوح جدیدی ارتقا می دهد.

۲-۲. کاربردهای بالینی تأیید شده و در حال ظهور

کاربردهای هوش مصنوعی در تشخیص سرطان از مراحل اولیه تحقیق فراتر رفته و به ابزارهای بالینی ملموس با تأثیرات قابل اندازه گیری تبدیل شده اند.

➤ **بهبود تشخیص زود هنگام:** یکی از امیدوارکننده ترین کاربردهای هوش مصنوعی، افزایش توانایی ما در تشخیص سرطان در مراحل اولیه است. مدل های چندوجهی (Multi-modal) که داده های تصویربرداری، بیومارکرهای خونی و ژنومیکس را با هم ترکیب می کنند، توانسته اند نرخ تشخیص برخی سرطان ها را تا ۶۵٪ بهبود بخشیده و همزمان، موارد مثبت کاذب را تا ۴۰٪ کاهش دهند. این پیشرفت به ویژه در سرطان هایی با پیش آگهی ضعیف مانند سرطان پانکراس، که بقای ۵ ساله با تشخیص زود هنگام از ۱۳٪ به ۴۴٪ افزایش می یابد، حیاتی است.

➤ **افزایش دقت در پاتولوژی و رادیولوژی:** الگوریتم های هوش مصنوعی به طور فزاینده ای در حال اثبات برتری یا حداقل برابری خود با متخصصان انسانی در وظایف تشخیصی خاص هستند. به عنوان مثال، مدل های هوش مصنوعی در ارزیابی وضعیت گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی (HER2) در تصاویر پاتولوژی، عملکردی بهتر از انسان داشته اند. در حوزه رادیولوژی، نرم افزارهای مورد تأیید FDA به پاتولوژیست ها در تشخیص دقیق تر سرطان پروستات از روی تصاویر بیوپسی کمک می کنند و در غربالگری سرطان پستان، الگوریتم های هوش مصنوعی در تشخیص تومورها در ماموگرام ها، دقتی قابل مقایسه با حتی برتر از رادیولوژیست های خبره از خود نشان داده اند.

➤ **کاهش حجم کاری و افزایش کارایی:** فراتر از دقت، هوش مصنوعی به حل یکی از بزرگترین چالش های سیستم های بهداشتی مدرن، یعنی

تاریخ تأیید (Approval Date)	نوع سرطان (Cancer Type)	کاربرد بالینی (Clinical Application)	شرکت (Company)	نام دستگاه (Device Name)
July 2017	پستان	سیستم تشخیصی برای کمک به تشخیص دقیق سرطان پستان	Quantitative Insights	QuantX
December 2017	ریه	تشخیص ندول های ریوی از روی سی تی اسکن	Aidence BV	Veye Chest
July 2025 (Breakthrough Designation)	پستان	پیش بینی ریسک ۵ ساله ابتلا به سرطان پستان از روی ماموگرام	Prognosia Inc	Prognosia Breast
May 2025	لنفوم	آنالیز تصاویر برای لنفوم	Roche Molecular Systems, Inc	Opulus Lymphoma Precision
May 2025	ریه	تشخیص و آنالیز ندول های ریوی از روی سی تی اسکن	Infervision Medical Technology Co	InferRead Lung CT.AI

بیوپسی مایع و تشخیص زودهنگام سرطان: از آزمایشگاه تا بالین

۱-۳. مبانی بیولوژیکی و تکنیک‌های بیوپسی مایع

بیوپسی مایع به عنوان یک روش تشخیصی انقلابی و غیرتهاجمی، امکان آنالیز اجزای مشتق از تومور را در مایعات بدن، به ویژه خون، فراهم می‌کند. این فناوری در تضاد با بیوپسی بافتی سنتی قرار دارد که یک روش تهاجمی است و ممکن است نتواند هتروژنیته کامل تومور را به تصویر بکشد. در میان بیومارکرهای مختلف موجود در بیوپسی مایع، از جمله سلول‌های توموری در گردش (CTCs) و اگزوزوم‌ها، DNA توموری در گردش (ctDNA) به دلیل پتانسیل بالای بالینی، بیشترین توجه را به خود جلب کرده است.

ctDNA قطعات کوتاهی از DNA است که از سلول‌های سرطانی در حال مرگ (از طریق آپوپتوز یا نکروز) به درون جریان خون آزاد می‌شود. این قطعات حامل جهش‌ها و تغییرات اپی‌ژنتیک خاص تومور هستند. ctDNA بخشی از کل DNA آزاد در گردش (cfDNA) را تشکیل می‌دهد که عمدتاً از سلول‌های سالم منشأ می‌گیرد. قطعات ctDNA به طور مشخصی کوتاه‌تر از cfDNA مشتق از سلول‌های سالم هستند (به طور متوسط ۱۴۳ جفت باز در مقابل ۱۶۷ جفت باز)، که این ویژگی می‌تواند به تمایز آنها کمک کند. برای آنالیز ctDNA، از دو دسته اصلی تکنیک‌ها استفاده می‌شود: روش‌های مبتنی بر واکنش زنجیره‌ای پلیمر (PCR)، مانند dPCR، که حساسیت بسیار بالایی برای تشخیص جهش‌های شناخته شده و هدفمند دارند، و روش‌های توالی‌یابی نسل بعد (NGS) که امکان پروفایل سازی جامع و شناسایی جهش‌های ناشناخته را در گستره وسیعی از ژن‌ها فراهم می‌کنند.

۲-۳. کاربرد های بالینی ctDNA: فراتر از تشخیص

پتانسیل بالینی ctDNA بسیار فراتر از یک ابزار تشخیصی صرف است و تقریباً تمام مراحل مدیریت بیمار سرطانی را در بر می‌گیرد:

❖ تشخیص زودهنگام: شاید هیجان‌انگیزترین کاربرد بیوپسی مایع، توانایی آن در تشخیص سرطان در مراحل اولیه باشد. در این مراحل، درمان‌ها بیشترین اثربخشی را دارند و نرخ بقای ۵ ساله می‌تواند از کمتر از ۵٪ در مرحله IV به بیش از ۷۰٪ در مرحله I افزایش یابد.

❖ نظارت بر پاسخ به درمان: سطح ctDNA در خون با حجم تومور و پاسخ به درمان همبستگی دارد. کاهش سریع سطح ctDNA پس از شروع درمان می‌تواند یک شاخص اولیه و قوی از اثربخشی درمان باشد، در حالی که افزایش آن ممکن است نشان‌دهنده مقاومت یا پیشرفت بیماری باشد. این امر به آنکولوژیست‌ها اجازه می‌دهد تا تصمیمات سریع‌تری برای ادامه یا تغییر رژیم درمانی اتخاذ کنند.

❖ شناسایی بیماری باقی‌مانده حداقلی (MRD): پس از درمان‌های با هدف درمانی مانند جراحی، تشخیص مقادیر بسیار کم ctDNA می‌تواند نشان‌دهنده وجود بیماری باقی‌مانده حداقلی باشد که با روش‌های تصویربرداری قابل تشخیص نیست. داده‌های برجسته ارائه شده در کنفرانس ASCO ۲۰۲۵ نشان داد که ctDNA می‌تواند MRD را در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال پس از جراحی شناسایی کرده و به عنوان راهنمایی برای تصمیم‌گیری در مورد نیاز به درمان کمکی (ادجوانت) عمل کند.

❖ شناسایی جهش‌های قابل هدف‌گیری: بیوپسی مایع می‌تواند پروفایل مولکولی تومور را بدون نیاز به نمونه‌برداری تهاجمی مشخص کند. این امر به ویژه در بیماران که بیوپسی بافتی امکان‌پذیر نیست یا در سرطان با منشأ نامشخص (CUP) ارزشمند است. یک مطالعه بزرگ نشان داد که بیوپسی مایع در حدود ۲۰٪ از بیماران مبتلا به CUP، جهش‌های قابل هدف‌گیری مانند TP53، KRAS، PIK3CA، EGFR را شناسایی کرده است.

۳-۳. نتایج کلیدی از کارآزمایی‌های بالینی بزرگ مقیاس

چندین کارآزمایی بالینی بزرگ در حال ارزیابی پتانسیل تست‌های تشخیص زودهنگام چندسرطانی (MCED) مبتنی بر ctDNA در جمعیت‌های بزرگ و بدون علامت هستند:

❖ مطالعه PATHFINDER: این مطالعه پیشگام، امکان سنجی استفاده از تست Galleri (یک نسخه اولیه) را در ۶،۶۶۲ فرد بزرگسال بالای ۵۰ سال و بدون علامت ارزیابی کرد. نتایج نشان داد که این تست در ۱۰۴٪ از شرکت‌کنندگان یک "سیگنال سرطان" را شناسایی کرد. از این میان، در ۰۵٪ از کل شرکت‌کنندگان وجود سرطان تأیید شد. یکی از یافته‌های کلیدی، دقت ۹۷ درصدی تست در پیش‌بینی منشأ سیگنال سرطان (CSO) بود که این امر به ارزیابی‌های تشخیصی هدفمند و سریع منجر شد و در اکثر موارد، تشخیص قطعی در کمتر از سه ماه حاصل شد. یک تحلیل مجدد با نسخه بهبود یافته تست نشان داد که ارزش اخباری مثبت (PPV) از ۳۸٪ به ۴۳٪

و ویژگی (Specificity) از ۹۹.۱٪ به ۹۹.۵٪ افزایش یافته است.

❖ مطالعه PATHFINDER ۲: این مطالعه ثبت‌نامی بزرگ‌تر، با مشارکت بیش از ۳۵،۰۰۰ نفر، برای تأیید عملکرد تست Galleri طراحی شد. نتایج اولیه از ۲۵،۵۷۸ شرکت‌کننده نشان داد که PPV تست "به طور قابل توجهی بالاتر" از مطالعه اول بوده است، در حالی که دقت CSO و ویژگی در سطح بالایی ثابت باقی مانده است. این نتایج، پتانسیل تست را در جمعیت‌های بزرگ‌تر و در دنیای واقعی تأیید می‌کند.

❖ کارآزمایی NHS-Galleri: این کارآزمایی، بزرگترین کارآزمایی تصادفی کنترل شده در نوع خود است که با ثبت نام ۱۴۲،۹۲۴ شرکت‌کننده در سیستم بهداشت ملی انگلستان (NHS) در حال انجام است. هدف اصلی این مطالعه، ارزیابی این موضوع است که آیا افزودن تست Galleri به غربالگری‌های استاندارد می‌تواند منجر به کاهش تشخیص سرطان در مراحل پیشرفته (III و IV) شود یا خیر. نتایج اولیه سال اول به عنوان "بسیار امیدوارکننده" توصیف شده است، اما برای تصمیم‌گیری در مورد اجرای یک برنامه غربالگری ملی کافی نبوده است. نتایج نهایی و قطعی این کارآزمایی در سال ۲۰۲۶ انتظار می‌رود و می‌تواند تأثیر عمیقی بر سیاست‌گذاری‌های بهداشت عمومی در سراسر جهان داشته باشد.

۴-۳. تحلیل عمیق و نکات کلیدی

ویژگی (Specificity) بسیار بالای ۹۹.۵٪ که در مطالعات PATHFINDER گزارش شده است، مهم‌ترین معیار برای امکان سنجی واقعی تست‌های تشخیص زودهنگام چندسرطانی (MCED) در دنیای واقعی است. اگرچه حساسیت (توانایی تشخیص صحیح سرطان) مهم است، اما نرخ پایین مثبت کاذب برای جلوگیری از تحت فشار قرار دادن سیستم بهداشتی با ارزیابی‌های تشخیصی غیرضروری، پرهزینه و اضطراب‌آور، از اهمیت بالاتری برخوردار است. تست‌های MCED برای جمعیت‌های بزرگ و بدون علامت طراحی شده‌اند که در آنها شیوع سرطان پایین است. در چنین جمعیتی، حتی یک تست با ویژگی اندکی ضعیف‌تر، تعداد زیادی نتیجه مثبت کاذب ایجاد می‌کند. به عنوان مثال، در جمعیتی یک میلیون

نفری، ویژگی ۹۹٪ به معنای ۱۰،۰۰۰ مورد مثبت کاذب است، در حالی که با ویژگی ۹۹.۵٪، این عدد به ۵،۰۰۰ کاهش می‌یابد. هر نتیجه مثبت کاذب، آشنایی از اقدامات تشخیصی (تصویربرداری، ویزیت متخصص، بیوپسی) را به راه می‌اندازد که پرهزینه بوده و خطرات خاص خود را دارند. بنابراین، دستیابی و حفظ ویژگی بالای ۹۹.۵٪ تنها یک موفقیت آماری نیست، بلکه یک پیش‌نیاز اساسی برای هر تست MCED است تا بتوان آن را برای غربالگری در سطح جمعیت در نظر گرفت، بدون آنکه آسیب (و هزینه) آن بیشتر از سودش باشد.

علاوه بر این، طراحی و استراتژی‌های جذب بیمار در کارآزمایی NHS-Galleri نشان دهنده یک تلاش حیاتی و پیشگیرانه برای پرداختن به مسئله عدالت در سلامت از همان ابتدا است؛ درسی که اغلب در سایر نوآوری‌های پزشکی به صورت گذشته‌نگر آموخته می‌شود. نابرابری‌های بهداشتی در غربالگری و نتایج سرطان یک مشکل شناخته شده است که با مشارکت کمتر و نتایج بدتر در گروه‌های محروم‌تر و برخی اقلیت‌های قومی همراه است. کارآزمایی NHS-Galleri به طور عمدی اتحادیه‌های سرطانی (Cancer Alliances) را هدف قرار داد که مرگ و میر بالاتر و تنوع قومی بیشتری داشتند. الگوریتم دعوت نامه به گونه‌ای تنظیم شد که نمونه‌گیری بیشتری از مناطقی با مشارکت کمتر در برنامه‌های غربالگری موجود (مانند غربالگری روده) انجام دهد تا از "سوگیری داوطلب سالم" جلوگیری کرده و اطمینان حاصل شود که جمعیت استخدام شده، نماینده گروه‌های محروم‌تر است یا حتی از آنها غنی‌تر است. این رویکرد یک انحراف قابل توجه از جذب بیمار در کارآزمایی‌های معمول است که اغلب جمعیت‌های سالم‌تر و کمتر متنوع را بیش از حد نمایندگی می‌کنند. این نشان دهنده درک پیچیده‌ای است که سودمندی بالینی یک تست غربالگری باید در همان جمعیت‌هایی اثبات شود که دسترسی به آنها دشوارتر است و بیشترین سود را از آن خواهند برد. این کارآزمایی فقط یک فناوری را آزمایش نمی‌کند؛ بلکه در حال آزمایش یک استراتژی پیاده‌سازی در بهداشت عمومی است.





تکامل ایمنی درمانی: فراتر از PD-1 با مهارکننده‌های نسل جدید ایست بازرسی ایمنی

ایست بازرسی در این محیط درمانی با هدف درمان قطعی است و یک تغییر پارادایم بزرگ محسوب می‌شود، زیرا ایمنی درمانی را از درمان بیماری متاستاتیک به بخشی از استراتژی درمانی اولیه و بالقوه درمانی منتقل می‌کند.

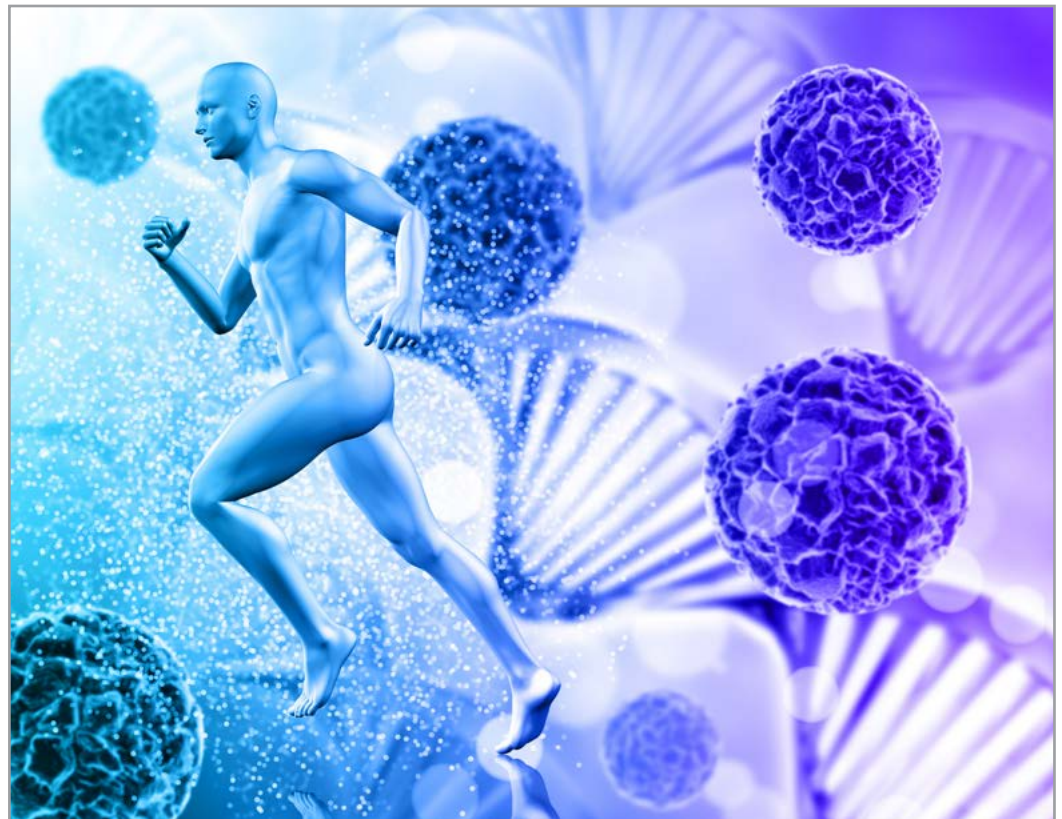
گسترش به خط اول درمان: ترکیب Nivolumab و Ipilimumab که قبلاً برای خطوط درمانی بعدی تأیید شده بود، اکنون به عنوان خط اول درمان برای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با نقص در سیستم ترمیم عدم تطابق (dMMR) یا ناپایداری ریزماهواره‌ای بالا (MSI-H) و همچنین برای سرطان سلول کبدی تأیید شده است.

هدف‌گیری سرطان‌های نادر: داروی Penpulimab-keqx برای درمان کارسینوم نازوفارنکس، یک نوع نادر از سرطان سر و گردن، تأییدیه FDA را دریافت کرده است که نشان دهنده تمرکز فزاینده بر روی بیماری‌های کمتر شایع است.

۴-۵. تحلیل عمیق و نکات کلیدی

موفقیت ترکیب Relatlimab/Nivolumab یک پارادایم جدید در توسعه ایمنی درمانی ایجاد می‌کند: "هم‌افزایی مؤثر با سمیت قابل کنترل". این کارآزمایی اثبات می‌کند که افزایش اثربخشی لزوماً نباید به قیمت سمیت غیرقابل قبول تمام شود، که این محدودیت اصلی ترکیب Ipilimumab/Nivolumab بود. ترکیب ضد PD-1 و ضد CTLA-4 (Nivo/Ipi) معیاری برای اثربخشی در ملانوم تعیین کرد، اما با سمیت شدید (درجه ۳/۴) در حدود ۶۰٪ از بیماران همراه بود، که استفاده از آن را در بیماران با وضعیت عملکردی ضعیف‌تر محدود می‌کرد. کارآزمایی RELATIVITY-047 نشان داد که افزودن یک ضد LAG-3 (Relatlimab) به یک ضد Nivolumab (PD-1) به طور قابل توجهی PFS را بهبود می‌بخشد، در حالی که نرخ عوارض جانبی شدید تنها ۱۸.۹٪ بود. این امر مهار LAG-3/ PD-1 را به یک پیشرفت استراتژیک بزرگ تبدیل می‌کند. این ترکیب راهی برای تقویت ستون فقرات درمانی PD-1 با افزایش اثربخشی معنادار، بدون پروفایل سمیت شدید مهار CTLA-4، ارائه می‌دهد. این امر ایمنی درمانی ترکیبی قوی را برای جمعیت بسیار گسترده‌تری از بیماران در دسترس قرار می‌دهد.

همچنین، تأیید Pembrolizumab در محیط حول و حوش جراحی برای سرطان سر و گردن، نشان دهنده یک تغییر بنیادین در نقش ایمنی درمانی است؛ از درمان بیماری پیشرفته/متاستاتیک به ابزاری برای درمان با هدف درمانی در مراحل اولیه. از نظر تاریخی، ایمنی درمانی برای سرطان‌های مرحله آخر، غیرقابل جراحی یا متاستاتیک که سایر گزینه‌ها در آنها شکست خورده بود، اختصاص داشت. کارآزمایی KEYNOTE-689، داروی Pembrolizumab را قبل (نئوادجوانت) و بعد (ادجوانت) از جراحی برای سرطان سر و گردن پیشرفته موضعی قابل جراحی آزمایش کرد. نتایج، بهبود قابل توجهی در بقای بدون رویداد (۵۱.۸ ماه در مقابل ۳۰.۴ ماه) را نشان داد. این اولین تأییدیه یک مهارکننده ایست بازرسی در این محیط درمانی است و ایمنی درمانی را در جدول زمانی درمان سرطان "به جلو" می‌برد. این دیگر تنها یک گزینه تسکینی یا آخرین راه حل نیست، بلکه یک جزء اصلی از برنامه درمانی اولیه و درمانی است که هدف آن بهبود نتایج جراحی (پاسخ پاتولوژیک عمده) و جلوگیری از عود بیماری از همان ابتدا است.



را دریافت کرد و گروه دیگر فقط Nivolumab دریافت کرد.

نتایج کلیدی اثربخشی: نتایج این کارآزمایی "تغییردهنده بازی" بود. گروه درمانی ترکیبی، میانه بقای بدون پیشرفت بیماری (PFS) را در مقایسه با گروه تک درمانی به طور قابل توجهی دو برابر کرد. میانه PFS برای ترکیب درمانی ۱۰.۱ ماه بود، در حالی که برای Nivolumab به تنهایی ۴.۶ ماه بود (نسبت خطر برای پیشرفت بیماری یا مرگ: ۰.۷۵). این بهبود در PFS در تمام زیرگروه‌های از پیش تعیین شده بیمار، از جمله بر اساس وضعیت جهش BRAF و بیان LAG-3، مشاهده شد.

ایمنی و تحمل پذیری: یکی از مهم‌ترین جنبه‌های این کارآزمایی، پروفایل ایمنی قابل کنترل ترکیب درمانی بود. عوارض جانبی درجه ۳ یا ۴ مرتبط با درمان در ۱۸.۹٪ از بیماران گروه ترکیبی رخ داد، در حالی که این رقم در گروه تک درمانی ۹.۷٪ بود. این میزان سمیت به طور قابل توجهی کمتر از سمیت‌های شدید (تا ۶۰٪ مشاهده شده با ترکیب استاندارد Ipilimumab (ضد CTLA-4) و Nivolumab است.

۴-۴. تأییدیه‌های اخیر FDA و گسترش کاربردها

موفقیت مسیر LAG-3 همزمان با گسترش کاربرد مهارکننده‌های ایست بازرسی در سناریوهای بالینی جدیدتر رخ داده است:

تأیید در محیط حول و حوش جراحی (Perioperative): در یک پیشرفت بزرگ، FDA داروی Pembrolizumab (ضد PD-1) را برای درمان سرطان سلول سنگفرشی سر و گردن پیشرفته موضعی که قابل جراحی است، تأیید کرد. این اولین تأییدیه یک مهارکننده

۴-۱. مقدمه: محدودیت‌های مهارکننده‌های PD-L1/ PD-1 و CTLA-4

ظهور مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی، به ویژه آنتی‌بادی‌های هدف‌گیرنده PD-1/PD-L1 و CTLA-4، بدون شک یکی از بزرگترین پیشرفت‌ها در تاریخ انکولوژی بوده است. این داروها با آزاد کردن ترمزهای سیستم ایمنی، توانسته‌اند پاسخ‌های ضدتوموری قوی و بادوامی را در طیف وسیعی از سرطان‌ها ایجاد کنند. با این حال، واقعیت بالینی نشان داده است که این انقلاب کامل نیست. تنها بخش کوچکی از بیماران پاسخ‌های عمیق و طولانی مدت را تجربه می‌کنند و بسیاری از بیماران یا از ابتدا به درمان پاسخ نمی‌دهند (مقاومت اولیه) یا پس از یک دوره پاسخ، دچار پیشرفت بیماری می‌شوند (مقاومت اکتسابی). این محدودیت‌ها، جامعه علمی را به سمت شناسایی و هدف‌گیری مسیرهای ایست بازرسی جدید برای غلبه بر مقاومت و افزایش نرخ پاسخ سوق داده است.

۴-۲. LAG-3: سومین مسیر کلیدی ایست بازرسی ایمنی

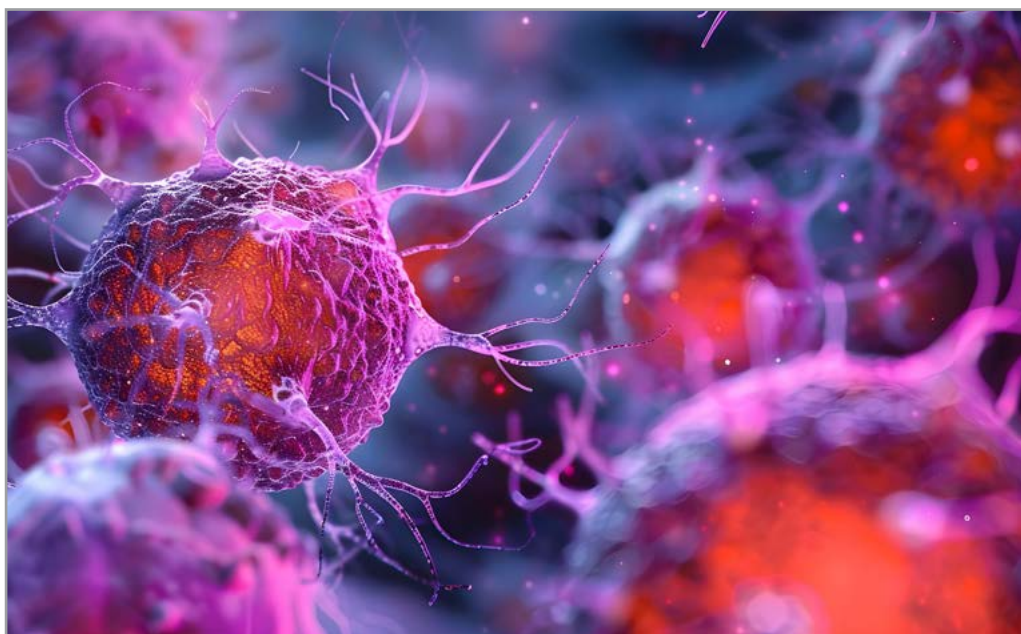
در میان اهداف نوظهور، ژن فعال‌کننده لنفوسیت ۳- (LAG-3) به عنوان یک مسیر ایست بازرسی ایمنی کلیدی و امیدوارکننده ظاهر شده است. LAG-3 یک گیرنده مهاری است که عمدتاً بر روی سطح سلول‌های T فعال شده و خسته (exhausted) بیان می‌شود و با اتصال به لیگاند خود (عمدتاً MHC کلاس II)، فعالیت ضدتوموری این سلول‌ها را سرکوب می‌کند. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که بیان LAG-3 اغلب با بیان PD-1 همراه است و مهار همزمان این دو مسیر می‌تواند یک فعالیت ضدتوموری سینرژیک و قوی‌تر از مهار هر یک به تنهایی ایجاد کند. این یافته‌ها، زمینه را برای ارزیابی بالینی مهارکننده‌های LAG-3، به ویژه در ترکیب با آنتی‌بادی‌های ضد PD-1، فراهم کرد.

۴-۳. کارآزمایی بالینی RELATIVITY-047: یک تغییردهنده بازی

کارآزمایی بالینی RELATIVITY-047 یک مطالعه فاز II/III جهانی، تصادفی و دو سوکور بود که به نقطه عطفی در تأیید بالینی مسیر LAG-3 تبدیل شد. در این مطالعه، ۷۱۴ بیمار مبتلا به ملانوم پیشرفته یا متاستاتیک که قبلاً درمانی دریافت نکرده بودند، به دو گروه تقسیم شدند: یک گروه ترکیب Relatlimab (یک آنتی‌بادی مونوکلونال ضد LAG-3) و Nivolumab (یک آنتی‌بادی ضد PD-1)

نسبت خطر (Hazard Ratio)	گروه Nivolumab به تنهایی	گروه Relatlimab + Nivolumab	نقطه پایانی (Endpoint)
0.75	۴.۶ ماه	۱۰.۱ ماه	میانه بقای بدون پیشرفت (Median PFS)
N/A	۳۶.۰٪	۴۷.۷٪	نرخ PFS در ۱۲ ماه (12-month PFS rate)
N/A	۹.۷٪	۱۸.۹٪	عوارض جانبی درجه ۳/۴ (Grade 3/4 TRAEs)

درمان با سلول های CAR-T: غلبه بر چالش تومورهای جامد



۱-۵. مقدمه: موفقیت در سرطان های خون و چالش های تومورهای جامد

درمان با سلول های T گیرنده آنتی ژن کایمیریک (CAR-T) یکی از بزرگترین موفقیت های انکولوژی مدرن است. این "داروی زنده" که با مهندسی ژنتیکی سلول های T خود بیمار برای شناسایی و حمله به سلول های سرطانی ساخته می شود، نتایج شگفت انگیزی در درمان سرطان های هماتولوژیک (خون) به همراه داشته است. تا به امروز، هفت درمان CAR-T، از جمله Kymriah، Auctizy، Yescarta، Tecartus، Breyanzi، Abecma، Carvykti تأیید شده، توسط FDA برای درمان انواع لوسمی، لنفوم و میلوم متعدد تأیید شده اند. با این حال، تکرار این موفقیت در تومورهای جامد، که بیش از ۹۰٪ سرطان ها را تشکیل می دهند، با چالش های عظیمی روبرو بوده است. این چالش ها عمدتاً شامل سه مانع اصلی هستند: (۱) نبود آنتی ژن های ایده آل که به طور انحصاری بر روی سلول های تومور بیان شوند و روی بافت های سالم وجود نداشته باشند، (۲) هتروژنیته تومور، که در آن همه سلول های سرطانی یک آنتی ژن هدف را بیان نمی کنند، و (۳) ریزمحیط توموری سرکوبگر ایمنی (TME) که به طور فعال سلول های CAR-T را مهار کرده و از عملکرد آنها جلوگیری می کند.

۲-۵. استراتژی های نوآورانه برای هدف گیری تومورهای جامد

برای غلبه بر این موانع، محققان در حال توسعه نسل جدیدی از سلول های CAR-T با مهندسی های پیچیده هستند:

➤ **CAR-T های دو هدفی (Dual-target CAR-T):** برای مقابله با هتروژنیته آنتی ژنی و فرار تومور، سلول های CAR-T طوری مهندسی می شوند که به طور همزمان دو آنتی ژن مختلف را شناسایی کنند. در یک کارآزمایی بالینی پیشگام برای گلیوبلاستوما (GBM)، یک تومور مغزی بسیار تهاجمی، از سلول های CAR-T استفاده شد که دو پروتئین رایج در این تومور، یعنی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و گیرنده اینترلوکین-۳ (IL۳R) را هدف قرار می دادند. نتایج اولیه نشان داد که این رویکرد در ۶۲٪ از بیماران باعث کوچک شدن موقت تومور شد.

➤ **CAR-T های منطقی (Logic-gated CAR-T):** برای حل مشکل سمیت "on-target, off-tumor" (حمله به بافت های سالم که آنتی ژن هدف را در سطوح پایین بیان می کنند)، CAR-T های "هوشمند" یا منطقی طراحی شده اند. یک مثال برجسته، A2B530 است که آنتی ژن کارسینوما امبریونیک (CEA) را روی سلول های توموری هدف قرار می دهد، اما برای جلوگیری از حمله به سلول های سالم، این سلول ها مجهز به یک گیرنده مسدودکننده دوم هستند که به مولکول HLA-A*۰۲ روی سلول های سالم متصل شده و سیگنال "کشتن" را مهار می کند. این رویکرد تنها به سلول های توموری که HLA-A*۰۲ را از دست داده اند (یک اتفاق رایج در سرطان) حمله می کند.

➤ **CAR-T های زره پوش (Armored CAR-T):** برای مقابله با TME سرکوبگر، سلول های CAR-T را می توان "زره پوش" کرد تا سیستوکین ها یا سایر مولکول های تقویت کننده ایمنی را ترشح کنند. به عنوان مثال، TAK-۱۰۲، یک CAR-T هدف گیرنده گلائیپکان-۳ (GPC۳) برای سرطان کبد، با ژن های کدکننده سیستوکین های IL-۷ و CCL۱۹ مهندسی شده است. این سیستوکین ها به افزایش بقا، تکثیر و جذب سلول های CAR-T در محل تومور کمک می کنند.

۳-۵. نتایج اخیر کارآزمایی های بالینی در تومورهای جامد

آخرین داده های کارآزمایی های بالینی فاز اولیه، هم پتانسیل و هم چالش های این استراتژی های جدید را نشان می دهند:

➤ **گلیوبلاستوما (GBM):** کارآزمایی فاز I با CAR-T های دو هدفی (ضد EGFR/۲ IL۱۳R) ایمنی و فعالیت بیولوژیکی را تأیید کرد. اگرچه کوچک شدن تومور در اکثر بیماران مشاهده شد، اما این پاسخ ها اغلب موقتی بودند و تومورها پس از یک تا سه ماه دوباره رشد کردند. یک بیمار به طور قابل توجهی بیش از ۱۶ ماه بدون رشد تومور باقی مانده است. چالش اصلی در این کارآزمایی، سمیت عصبی (neurotoxicity) قابل توجهی بود که در همه بیماران رخ داد و نیاز به مدیریت دقیق با استروئیدهای بادوز بالا داشت.

➤ **سرطان سلول کبدی (HCC):** نتایج در HCC بسیار امیدوارکننده بوده است.

➤ **TAK-۱۰۲ (GPC۳-armed):** در یک مطالعه روی ۱۱ بیمار که به شدت پیش درمان شده بودند، این درمان پروفاایل ایمنی قابل کنترلی داشت. اگرچه هیچ پاسخ کاملی مشاهده نشد، اما در ۵ بیمار بیماری پایدار (stable disease) ایجاد شد که نشان دهنده فعالیت ضد توموری اولیه است.

دو هدفه مانند نمونه GBM در حال آزمایش هستند؛ و برای مقابله با TME سرکوبگر، CAR-T های زره پوش مانند TAK-۱۰۲ برای ترشح سیستوکین های حمایتی خود مهندسی شده اند. این تنوع استراتژی ها نشان دهنده بلوغ این حوزه است. آینده، یک نوع CAR-T نیست، بلکه یک جعبه ابزار از سلول های مهندسی شده است که برای چالش های خاص هر نوع تومور جامد طراحی شده اند.

در حالی که نرخ پاسخ عینی (ORR) در حال بهبود است (به عنوان مثال، ۵۰٪ در کارآزمایی C-CAR۰۳۱ برای HCC)، دوام این پاسخ ها همچنان چالش اصلی است و سمیت عصبی به عنوان یک سیگنال ایمنی حیاتی، به ویژه برای تومورهای مغزی، در حال ظهور است. کارآزمایی C-CAR۰۳۱ نرخ پاسخ چشمگیر ۵۰٪ را در HCC پیشرفته نشان می دهد. با این حال، در کارآزمایی های GBM، حتی زمانی که تومورها کوچک شدند، در اکثر بیماران پس از یک تا سه ماه دوباره رشد کردند و در مطالعه دیگری، پیشرفت تومور با پایداری محدود سلول های T مرتبط بود. علاوه بر این، در کارآزمایی های GBM، سمیت عصبی یک مسئله قابل توجه بود که در همه بیماران یک مطالعه رخ داد و نیاز به مدیریت بادوزهای بالای استروئید داشت. این امر یک موانع حیاتی را برجسته می کند: دستیابی به یک اثر ضد توموری اولیه قوی (ORR بالا) ممکن به نظر می رسد، اما حفظ آن (دوام) و مدیریت سمیت CNS مرتبط، موانع بزرگ بعدی هستند. تحقیقات آینده باید به همان اندازه که بر بهبود کشتار اولیه تومور تمرکز دارند، بر افزایش پایداری سلول T و کاهش سمیت عصبی نیز متمرکز شوند.

➤ **C-CAR۰۳۱ (GPC۳):** این درمان نتایج چشمگیری را در ۲۴ بیمار نشان داد. نرخ پاسخ عینی (ORR) ۵۰٪ و نرخ کنترل بیماری (DCR) ۹۰٫۹٪ گزارش شد. این نتایج در جمعیتی که به درمان های استاندارد مقاوم بودند، بسیار قابل توجه است. سمیت ها، از جمله سندرم آزادسازی سیستوکین (CRS)، عمدتاً خفیف و قابل کنترل بودند.

➤ **سایر تومورهای جامد:** تحقیقات در حال گسترش به سایر اهداف و انواع تومور است. به عنوان مثال، مطالعه فاز I/II-IVS۲۰۱-۳۰۰ در حال ارزیابی یک CAR-T است که HLA-G را به عنوان یک آنتی ژن اختصاصی تومور در انواع مختلف تومورهای جامد هدف قرار می دهد.

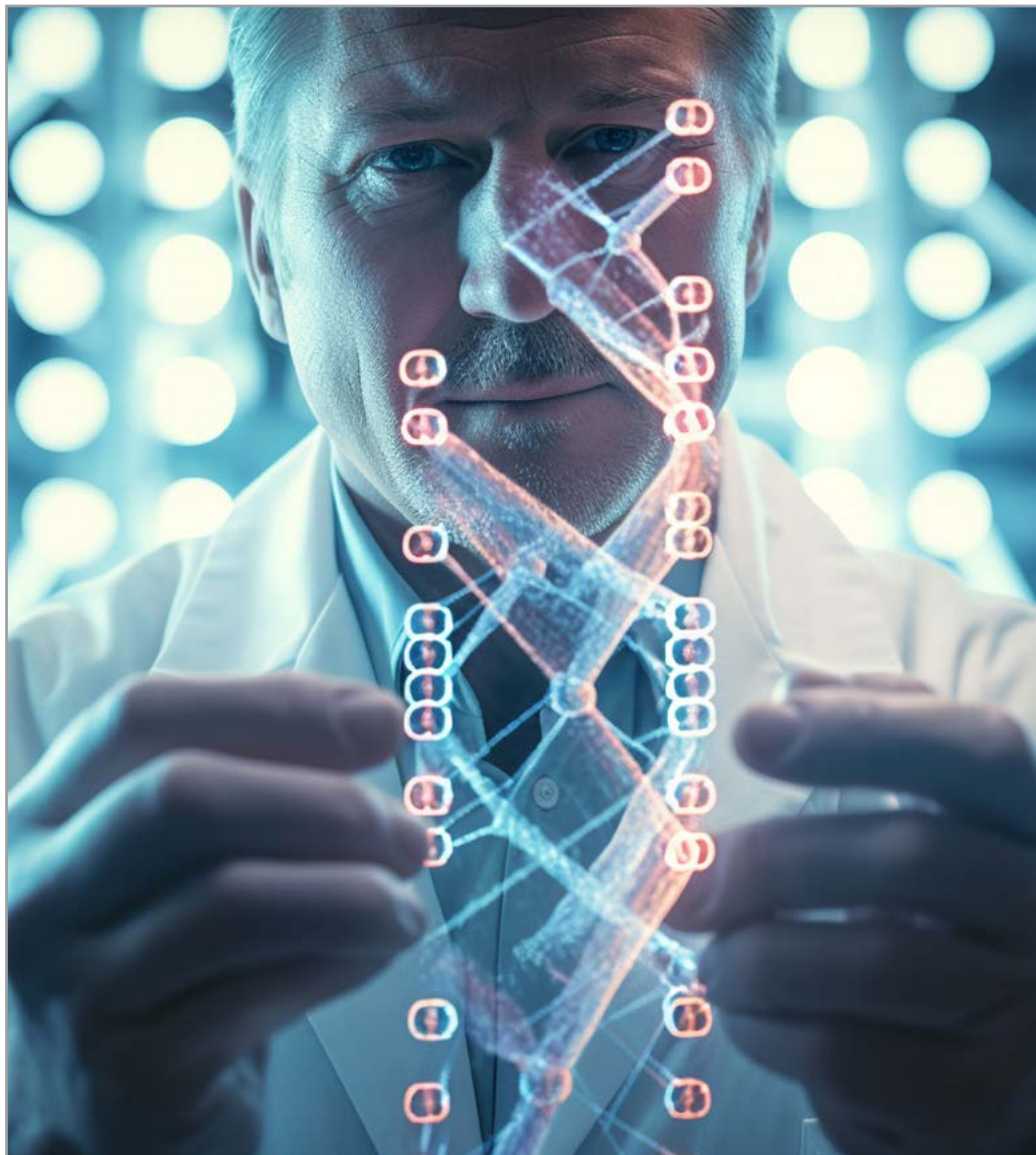
۴-۵. تحلیل عمیق و نکات کلیدی

حوزه CAR-T برای تومورهای جامد به سرعت در حال حرکت از ساختارهای ساده و تک هدفه به سمت استراتژی های مهندسی پیچیده و چندوجهی (منطقی، زره پوش، دو هدفه) است. این نشان می دهد که جامعه علمی به این شناخت رسیده است که هیچ "گلوله نقره ای" یا آنتی ژن ایده آلی برای تومورهای جامد وجود ندارد و غلبه بر TME متخاصم نیازمند یک حمله چندجانبه است. موفقیت اولیه CAR-T در سرطان های خون به یک هدف پاک و به طور گسترده بیان شده (CD۱۹) متکی بود. تومورهای جامد فاقد چنین اهدافی هستند که منجر به سمیت و کارایی ضعیف می شود. تحقیقات کنونی راه حل های مهندسی متعددی را برای مقابله با موانع خاص تومورهای جامد ارائه می دهند: برای مقابله با سمیت، CAR-T های منطقی مانند A2B530 در حال توسعه هستند؛ برای مقابله با فرار آنتی ژنی، CAR-T های

سمیت های کلیدی (Key Toxicities)	نرخ کنترل بیماری (DCR)	نرخ پاسخ عینی (ORR)	نوع سرطان (Cancer Type)	هدف مولکولی (Target)	نام کارآزمایی / درمان (Trial/Therapy)
CRS (عمدتاً خفیف)، بدون ICANS	90.9%	50%	سرطان سلول کبدی (HCC)	GPC3	C-CAR031
CRS (قابل کنترل)، بدون سمیت عصبی	N/A	0% (5 بیمار با بیماری پایدار)	سرطان سلول کبدی (HCC)	GPC3 (Armored)	TAK-102
سمیت عصبی (در همه بیماران)	N/A	0% (کوچک شدن تومور در 62%)	گلیوبلاستوما (GBM)	EGFR / IL13R 2	Dual-target CAR-T
در حال ارزیابی	در حال ارزیابی	در حال ارزیابی	سرطان های مثبت CEA	CEA (Logic-gated)	A2B530



انکولوژی دقیق در عمل: نقش پروفایل جامع ژنومی در تصمیم‌گیری بالینی



۱-۶. مقدمه: از تست تک-ژنی به پروفایل جامع ژنومی (CGP)

با رادایم انکولوژی دقیق برای این اصل استوار است که درمان سرطان باید بر اساس ویژگی‌های مولکولی منحصر به فرد تومور هر بیمار هدایت شود. در ابتدا، این رویکرد با تست‌های تک-ژنی برای بیومارکرهای شناخته شده مانند جهش‌های EGFR در سرطان ریه آغاز شد. با این حال، با پیشرفت سریع فناوری‌های توالی‌یابی، این حوزه به سمت پروفایل جامع ژنومی (CGP) حرکت کرده است. CGP به جای بررسی یک یا چند ژن، از پیل‌های گسترده (شامل صدها ژن، مانند پیل ۵۲۳ ژنی) برای ارائه یک نمای کامل از تغییرات ژنومی تومور، از جمله جهش‌های نقطه‌ای، الحاق و حذف، تغییرات تعداد کپی، و بازآرایی‌های ژنی استفاده می‌کند. با وجود پتانسیل عظیم CGP، پیاده‌سازی گسترده آن با چالش‌هایی از جمله هزینه بالای تست، پوشش متغیر بیمه، و پیچیدگی تفسیر نتایج برای انکولوژیست‌های بالینی روبرو است.

۲-۶. تأثیر CGP بر انتخاب درمان و نتایج بیمار

شواهد بالینی به طور فزاینده‌ای نشان می‌دهند که استفاده از CGP به جای پیل‌های کوچک‌تر، به طور مستقیم بر فرصت‌های درمانی و نتایج بیماران تأثیر می‌گذارد. یک مطالعه بزرگ که ۳,۲۱۶ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته را مورد بررسی قرار داد، نتایج قابل توجهی را نشان داد: CGP توانست در ۴۹٪ از بیماران، حداقل یک بیومارکر قابل هدف‌گیری (actionable) را شناسایی کند که برای آن یک درمان تأیید شده یا توصیه شده در گایدلاین‌های بالینی وجود داشت.

در یک مقایسه مستقیم (CGP، insilico)، ۶۷٪ از تومورها تغییرات قابل هدف‌گیری را شناسایی کرد، در حالی که این رقم برای یک پیل کوچک‌تر ۵۰٪ تنها ۳۳٪ بود. این یافته نشان می‌دهد که CGP تعداد بیماران را که می‌توانند از درمان‌های هدفمند بهره‌مند شوند، دو برابر می‌کند.

مهم‌تر از همه، این شناسایی به نتایج بالینی بهتری منجر شد. بیماران که بر اساس نتایج CGP، درمان هدفمند (Targeted Therapy) یا ایمنی‌درمانی دریافت کردند، بقای کلی (Overall Survival) به طور قابل توجهی بهتری نسبت به بیماران داشتند که تنها شیمی‌درمانی مرسوم دریافت کردند ($P < 0.001$).

این داده‌ها نشان‌دهنده یک تغییر عمده در عملکرد بالینی استاندارد به سمت درمان‌های هدایت‌شده مولکولی هستند.

۳-۶. نقش هیئت‌های تومور مولکولی (MTBs) در ترجمه داده‌های ژنومی

پیچیدگی داده‌های حاصل از CGP یک چالش بزرگ برای انکولوژیست‌ها است. تفسیر صدها متغیر ژنتیکی و تعیین اهمیت بالینی آنها نیازمند تخصص‌های چندگانه است. برای پر کردن این شکاف، هیئت‌های تومور مولکولی (Molecular Tumor Boards یا MTBs) به عنوان یک مدل بالینی حیاتی ظهور کرده‌اند. MTBs تیم‌های چندتخصصی متشکل از انکولوژیست‌ها، پاتولوژیست‌ها، ژنتیسین‌ها، بیوانفورماتیسین‌ها و داروسازان هستند که به طور مشترک نتایج پیچیده CGP را تفسیر کرده و توصیه‌های درمانی مبتنی بر شواهد ارائه می‌دهند.

یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان پیشرفته، تأثیر واقعی MTBs را نشان داد. در این مطالعه، ۷۲.۳٪ از بیماران مورد بحث، توصیه‌هایی ارائه کرد. از بیماران که توصیه درمانی سیستمیک دریافت کردند، ۶۰.۳٪ در نهایت درمان هدفمند مولکولی (MTT) دریافت کردند. از میان بیماران که MTT دریافت کرده و برای پاسخ قابل ارزیابی بودند، ۴۵.۷٪ سود بالینی نشان دادند که به صورت پاسخ کامل، پاسخ نسبی، یا بیماری پایدار برای بیش از ۶ ماه تعریف شده بود. این نتایج نشان می‌دهد که MTBs نقش مهمی در ترجمه داده‌های ژنومی به تصمیمات بالینی معنادار ایفا می‌کنند.

۴-۶. مطالعه موردی: کارآزمایی FLAURA و Osimertinib در سرطان ریه

کارآزمایی FLAURA یک نمونه برجسته از موفقیت انکولوژی دقیق در تغییر استاندارد مراقبت است. این کارآزمایی بالینی فاز III، داروی Osimertinib، یک مهارکننده تیروزین کیناز (TKI) نسل سوم، را به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) پیشرفته با جهش‌های حساس‌کننده EGFR (حذف اگزون

طور مستقیم دسترسی بیماران به درمان‌های مؤثر را محدود می‌کند و انجام CGP جامع به صورت زود هنگام و به هدایت پاتولوژیست برای همه تومورهای جامد پیشرفته، باید به استاندارد مراقبت تبدیل شود تا سود بالینی به حداکثر برسد.

علاوه بر این، وجود و عملکرد هیئت‌های تومور مولکولی (MTBs) یک شکاف حیاتی "زیرساخت انسانی" را در انکولوژی دقیق برجسته می‌کند. پیچیدگی داده‌های CGP از توانایی انکولوژیست‌های فردی برای تفسیر آن فراتر رفته و نیاز به یک مدل بالینی همکاری جدید را ضروری ساخته است. CGP داده‌های پیچیده‌ای در مورد صدها ژن، واریانت‌های با اهمیت نامشخص و بیومارکرهای پیچیده مانند بار جهشی تومور (TMB) و ناپایداری ریزماهوره‌ای (MSI) تولید می‌کند. تفسیر این داده‌ها نیازمند تخصص در زیست‌شناسی مولکولی، بیوانفورماتیک و ژنتیک بالینی است که فراتر از دامنه یک انکولوژیست بالینی معمولی است. در نتیجه، موسسات در حال ایجاد MTBs - تیم‌های چند رشته‌ای - برای تفسیر جمعی این گزارش‌ها و ارائه توصیه‌های عملی هستند. این واقعیت که این هیئت‌ها ضروری هستند، ثابت می‌کند که فناوری توالی‌یابی (سریع‌تر از سیستم‌های آموزشی و بالینی مورد نیاز برای پشتیبانی از آن پیشرفت کرده است). راه حلی برای این شکاف است و این بدان معناست که برای دموکراتیزه کردن انکولوژی دقیق فراتر از مراکز دانشگاهی بزرگ، نه تنها به توالی‌یابی ارزان‌تر، بلکه به ابزارهای پشتیبانی تصمیم‌گیری مقیاس‌پذیر (شاید مبتنی بر هوش مصنوعی) و آموزش گسترده برای انکولوژیست‌های جامعه نیاز داریم.

۱۹ یا L858R) ارزیابی کرد. نتایج این کارآزمایی قاطع بود. Osimertinib میانه بقای بدون پیشرفت بیماری (PFS) را به طور قابل توجهی در مقایسه با TKIهای استاندارد نسل اول (erlotinib یا gefitinib) افزایش داد: ۱۸.۹ ماه در مقابل ۱۰.۲ ماه. این بهبود تقریباً دو برابری در PFS، همراه با پروفایل ایمنی بهتر و فعالیت در برابر متاستازهای مغزی، منجر به تثبیت Osimertinib به عنوان استاندارد جدید مراقبت برای این جمعیت از بیماران شد. به عنوان استاندارد جدید نشان می‌دهد که چگونه شناسایی یک بیومارکر دقیق و توسعه یک داروی هدفمند برای آن، می‌تواند به طور مستقیم به بهبود چشمگیر نتایج بالینی برای بیماران منجر شود.

۵-۶. تحلیل عمیق و نکات کلیدی

داده‌ها به شدت نشان می‌دهند که ارزش انکولوژی دقیق، ارتباط مستقیمی با جامعیت پیل ژنومی مورد استفاده دارد. حرکت از پیل‌های کوچک به سمت CGP در مقیاس بزرگ، یک بهبود تدریجی نیست، بلکه یک تغییر کیفی در شناسایی اهداف قابل درمان است. مطالعه‌ای که به طور مستقیم یک پیل ۵۰ ژنی را با یک پیل ۵۲۳ ژنی CGP مقایسه کرد، نشان داد که CGP در ۶۷٪ از تومورها تغییرات قابل هدف‌گیری را شناسایی می‌کند، در حالی که پیل کوچک‌تر تنها در ۳۳٪ موفق بود - یک افزایش دو برابری. این بدان معناست که برای تقریباً یک سوم بیماران، استفاده از یک پیل کوچک می‌توانست به از دست رفتن یک گزینه درمانی هدفمند بالقوه منجر شود. بنابراین، بحث باید از "آیا باید پروفایل ژنومی انجام شود؟" به "این پروفایل چقدر باید جامع باشد؟" تغییر کند. شواهد نشان می‌دهد که محدود کردن دامنه آزمایش، به

گزارش ویژه: پیشرفت‌های شگرف در درمان سرطان‌های صعب‌العلاج

۱-۷. مقدمه: تغییر چشم‌انداز برای سرطان‌های با پیش‌آگهی ضعیف

پیش‌آگهی از سرطان‌ها، به دلیل ماهیت بیولوژیکی تهاجمی و مقاومت به درمان‌های استاندارد، به عنوان "صعب‌العلاج" شناخته می‌شوند. در میان آنها، گلیوبلاستوما (GBM)، تهاجمی‌ترین تومور مغزی، و سرطان پانکراس متاستاتیک، به طور تاریخی با پیش‌آگهی بسیار ضعیفی همراه بوده‌اند. با درمان‌های استاندارد، میانه بقا برای بیماران GBM حدود ۱۲ تا ۱۵ ماه و برای سرطان پانکراس متاستاتیک حدود ۸ تا ۱۱ ماه است. با این حال، تحقیقات اخیر و نوآوری‌های جسورانه در حال ایجاد اولین شکاف‌های واقعی در این دیوارهای به ظاهر غیرقابل نفوذ هستند و امیدهای جدیدی را برای بیماران و پزشکان به ارمغان می‌آورند. این گزارش به دو مورد از امیدوارکننده‌ترین این پیشرفت‌ها می‌پردازد.

۲-۷. واکسن‌های mRNA شخصی سازی شده: آموزش سیستم ایمنی برای حمله

فناوری mRNA که با واکسن‌های COVID-19 به شهرت جهانی رسید، اکنون در حال ایجاد انقلابی در درمان سرطان است. واکسن‌های سرطانی mRNA شخصی سازی شده با هدف قرار دادن "نئوآنتی‌ژن‌ها" - پروتئین‌های جهش یافته منحصر به فرد که فقط در سلول‌های تومور هر بیمار یافت می‌شوند - یک پاسخ ایمنی بسیار اختصاصی و قدرتمند را برمی‌انگیزند.

پیشرفت در گلیوبلاستوما (GBM): یک کارآزمایی بالینی پیشگامانه و اولین در نوع خود در انسان (first-in-human) که در دانشگاه فلوریدا انجام شد، نتایج شگفت‌انگیزی را نشان داد. در این مطالعه، یک واکسن mRNA شخصی سازی شده که از RNA استخراج شده از تومور خود بیمار ساخته شده بود، به صورت وریدی تزریق شد. نتیجه خیره‌کننده بود: در کمتر از ۴۸ ساعت، این واکسن توانست تومورهای "سرد" ایمنی (که فاقد سلول‌های ایمنی هستند) را به تومورهای "گرم" (مملو از سلول‌های ایمنی فعال) تبدیل کند و یک پاسخ ایمنی شدید را علیه تومور القا نماید. این سرعت پاسخ، نشان‌دهنده یک پیشرفت مکانیسمی بالقوه برای غلبه بر مقاومت به ایمنی درمانی است.

پیشرفت در سرطان پانکراس: سرطان پانکراس نیز یکی دیگر از تومورهای "سرد" و مقاوم به ایمنی درمانی است. نتایج یک کارآزمایی بالینی فاز I که در آن از واکسن mRNA شخصی سازی

شده (autogene cevumeran) استفاده شد، نشان داد که این واکسن می‌تواند پاسخ‌های سلول T با دوامی را در بیماران ایجاد کند. این پاسخ‌های ایمنی تا سه سال پس از درمان در بدن بیماران قابل تشخیص بودند و به طور مهمی با کاهش خطر عود بیماری پس از جراحی مرتبط بودند. این یافته‌ها پتانسیل واکسن‌های mRNA را برای ایجاد ایمنی طولانی مدت حتی در برابر سرسخت‌ترین سرطان‌ها نشان می‌دهد.

۳-۷. استراتژی‌های ترکیبی نوآورانه: افزایش حساسیت تومور علاوه بر ایمنی درمانی‌های پیشرفته، تحقیقات در حال کشف راه‌های جدیدی برای افزایش حساسیت تومورهای مقاوم به درمان‌های مرسوم مانند شیمی درمانی هستند.

ویتامین C با دوز بالا در سرطان پانکراس: یک کارآزمایی بالینی فاز II تصادفی سازی شده که توسط محققان دانشگاه آیووا انجام شد، نتایج خارق‌العاده‌ای را به همراه داشت. در این مطالعه، افزودن ویتامین C وریدی با دوز بالا به رژیم شیمی درمانی استاندارد (gemcitabine و nab-paclitaxel)، میانه بقای کلی بیماران مبتلا به سرطان پانکراس متاستاتیک را از ۸ ماه به ۱۶ ماه افزایش داد - یعنی دو برابر کرد. علاوه بر این، بقای بدون پیشرفت بیماری نیز از ۴ ماه به ۶ ماه افزایش یافت.

مکانیسم پرو-اکسیدانی ویتامین C: این اثر درمانی شگفت‌انگیز ناشی از یک دوگانگی جالب در عملکرد ویتامین C است. در حالی که ویتامین C در دوزهای تغذیه‌ای یک آنتی‌اکسیدان است، در دوزهای بسیار بالای فارماکولوژیک که تنها از طریق تزریق وریدی قابل دستیابی است، به عنوان یک "پرو-اکسیدان" عمل می‌کند. در این غلظت‌های بالا، ویتامین C در ریزمحیط تومور با آهن واکنش داده و مقادیر زیادی هیدروژن پراکسید (H₂O₂) تولید می‌کند. سلول‌های سرطانی، به دلیل نقص در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز، در برابر این استرس اکسیداتیو بسیار آسیب‌پذیر هستند. این فرآیند به طور انتخابی سلول‌های سرطانی را از بین می‌برد و آنها را به اثرات شیمی درمانی و پرتودرمانی حساستر می‌کند، در حالی که به سلول‌های سالم آسیبی نمی‌رساند.

۴-۷. تحلیل عمیق و نکات کلیدی

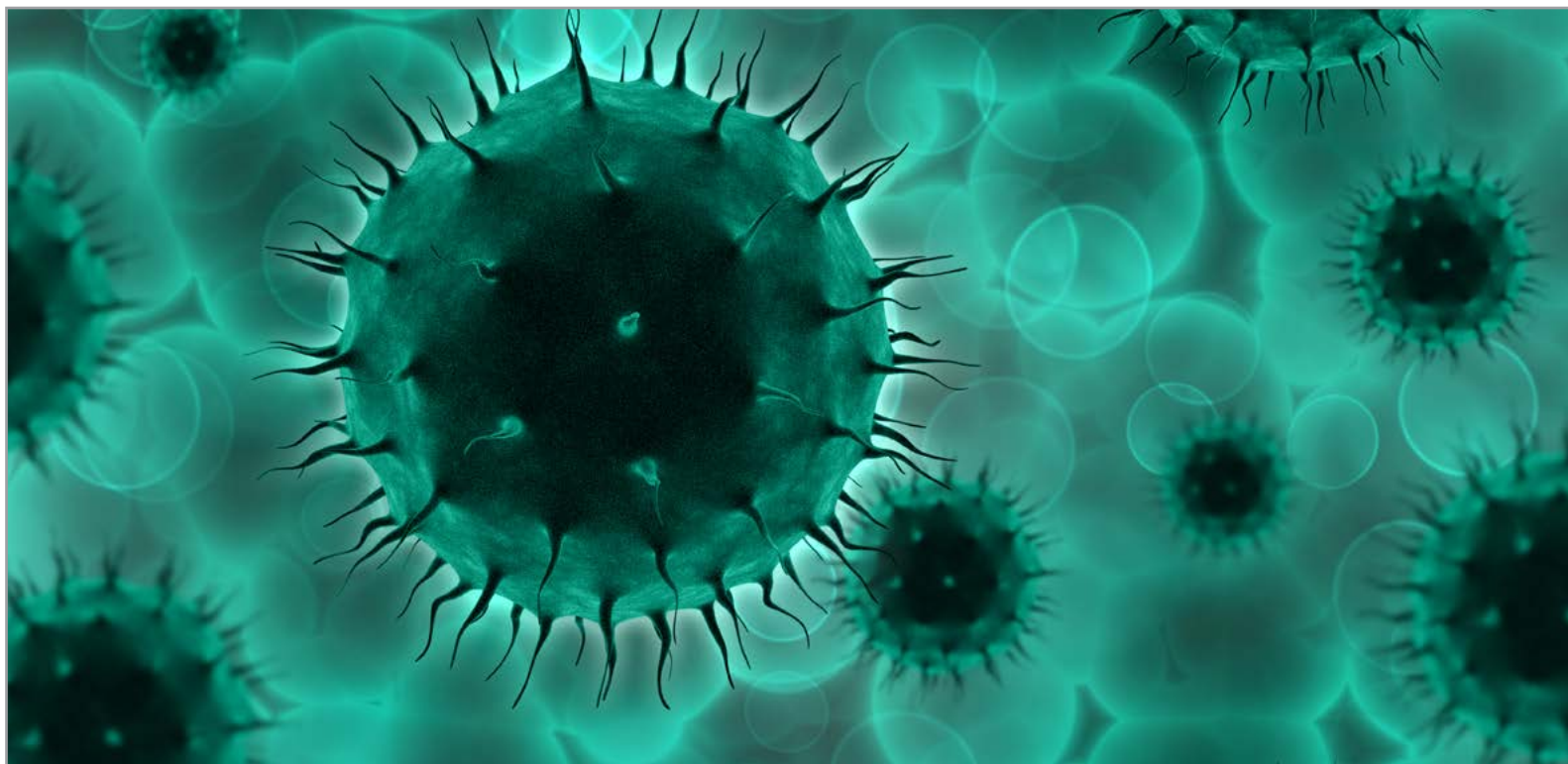
تعدیل سریع ایمنی که با واکسن mRNA گلیوبلاستوما مشاهده شد (تبدیل تومور "سرد" به "گرم" در کمتر از ۴۸ ساعت) نشان‌دهنده یک پیشرفت مکانیسمی بالقوه برای همه تومورهای مقاوم به

ایمنی درمانی است. سرعت پاسخ نشان می‌دهد که یک جزء فعال سازی ایمنی ذاتی در کار است که می‌تواند کلید باز کردن قفل پاسخ‌های تطبیقی سلول T باشد. بسیاری از تومورهای جامد، مانند GBM و سرطان پانکراس، "سرد" در نظر گرفته می‌شوند، به این معنی که فاقد نفوذ سلول T هستند و به مهارکننده‌های ایست بازرسی مقاومت می‌کنند. واکسن mRNA توسعه یافته در دانشگاه فلوریدا، یک "پاسخ ایمنی شدید" را برانگیخت و این تومورهای سرد را در کمتر از ۴۸ ساعت به "گرم" تبدیل کرد. این بازه زمانی برای توسعه یک پاسخ کامل و کلونال سلول T تطبیقی بسیار کوتاه است و به شدت به فعال سازی سیستم ایمنی ذاتی (مانند سلول‌های دندریتیک، سلول‌های NK، ماکروفاژها) از طریق گیرنده‌های تشخیص الگو که مجموعه mRNA/نانوذره لیپیدی را به عنوان یک تهدید و ویروسی شناسایی می‌کنند، اشاره دارد. این "سیگنال خطر" ذاتی اولیه، احتمالاً همان چیزی است که پاسخ تطبیقی (سلول T) موفق بعدی را هدایت می‌کند. بنابراین، نوآوری ممکن است کمتر به نئوآنتی‌ژن‌های خاص مربوط باشد و بیشتر به توانایی پلتفرم دارورسانی در عمل به عنوان یک ادجوانت قدرتمند بستگی داشته باشد.

موفقیت ویتامین C وریدی با دوز بالا در یک کارآزمایی تصادفی فاز II برای سرطان پانکراس، پارادایم تحقیقات انکولوژی مرسوم را که به شدت بر روی مولکول‌های گران قیمت و قابل ثبت اختراع متمرکز است، به چالش می‌کشد. این موفقیت، پتانسیل بازآرایی ترکیبات ارزان و در دسترس را در صورت وجود یک منطق بیولوژیکی قوی، برجسته می‌کند. سرطان پانکراس با وجود دهه‌ها تحقیق در مورد شیمی درمانی‌های جدید و عوامل هدفمند، تنها بهبودهای متوسطی در بقا داشته است. یک کارآزمایی تصادفی فاز II - یک طراحی مطالعه دقیق - نشان داد که افزودن ویتامین C وریدی ارزان و غیرقابل ثبت اختراع، بقای کلی را از ۸ به ۱۶ ماه دو برابر کرد. مکانیسم به خوبی تعریف شده است: در غلظت‌های فارماکولوژیک، به عنوان یک پرو-اکسیدان عمل کرده و H₂O₂ تولید می‌کند که به طور انتخابی به سلول‌های سرطانی آسیب می‌رساند. این موفقیت در تضاد شدید با تمرکز بر فناوری‌های پیشرفته و پرهزینه بخش عمده‌ای از صنعت داروسازی قرار دارد. این نشان می‌دهد که ممکن است پتانسیل قابل توجهی در درمان‌های هدفمند متابولیکی یا بازآرایی شده وجود داشته باشد که اغلب به دلیل عدم انگیزه تجاری نادیده گرفته می‌شوند.



افق‌های نو و چالش‌های پیش رو: از ویروس‌های انکولیتیک تا عدالت در سلامت



۱-۸. افق‌های نو: ویروس درمانی انکولیتیک (Oncolytic Virotherapy)

ویروس درمانی انکولیتیک یک رویکرد درمانی نوآورانه است که از ویروس‌های طبیعی یا مهندسی شده ژنتیکی برای آلوده کردن و از بین بردن انتخابی سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند. این روش دارای یک مکانیسم عمل دوگانه منحصر به فرد است: (۱) لیز مستقیم تومور (Oncolysis)، که در آن ویروس در داخل سلول سرطانی تکثیر شده و باعث ترکیدن (لیز) آن می‌شود، و (۲) تحریک ایمنی سیستمیک، که در آن لیز سلول‌های تومور منجر به آزاد شدن آنتی‌ژن‌های توموری و سیگنال‌های خطر می‌شود و یک پاسخ ایمنی قوی و سیستمیک را علیه سرطان برمی‌انگیزد.

تا به امروز، تنها یک ویروس انکولیتیک به نام (Talimogene laherparepvec T-VEC یا Imlygic)، که یک ویروس هرپس سیمپلکس مهندسی شده است، توسط FDA برای درمان ملانوم پیشرفته تأیید شده است. با این حال، این حوزه به سرعت در حال رشد است و بیش از ۱۰۰ کارآزمایی بالینی در حال بررسی ویروس‌های انکولیتیک مختلف، به ویژه در ترکیب با سایر درمان‌ها مانند مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی، هستند. نتایج اخیر بر اهمیت این رویکردهای ترکیبی تأکید دارند. به عنوان مثال، یک کارآزمایی بالینی نشان داد که ترکیب OH2 (یک ویروس هرپس سیمپلکس ۲-انکولیتیک) با یک مهارکننده PD-1 در بیماران مبتلا به سارکوم متاستاتیک، نرخ پاسخ ۱۶.۷٪ را به همراه داشت، در حالی که تک‌درمانی با ویروس به تنهایی هیچ پاسخی ایجاد نکرد (نرخ پاسخ صفر).

۲-۸. افق‌های نو: پیشرفت در پرتودرمانی (Proton Therapy)

پرتودرمانی یکی از ارکان اصلی درمان سرطان است و نوآوری‌ها در این زمینه بر افزایش دقت و کاهش آسیب به بافت‌های سالم متمرکز هستند. پروتون‌تراپی یک شکل پیشرفته از پرتودرمانی است که به جای فوتون‌ها (اشعه ایکس) از پروتون‌ها استفاده می‌کند. مزیت فیزیکی اصلی پروتون‌ها، پدیده‌ای به نام "پیک براگ" است که به آنها اجازه می‌دهد تا بیشتر انرژی خود را دقیقاً در محل تومور آزاد کنند و دوز تابش به بافت‌های سالم اطراف را به حداقل برسانند.

شواهد بالینی در حال ظهور، مزایای این دقت فیزیکی را تأیید می‌کنند. یک کارآزمایی بالینی فاز III در بیماران مبتلا به سرطان

جوامع اقلیت و محروم شامل فقدان پوشش بیمه، مشکلات اقتصادی، سوگیری‌های ناخودآگاه پزشکی و عوامل محیطی است که همگی به نتایج ضعیف‌تر کمک می‌کنند.

۵-۸. نتیجه‌گیری: نیاز به یک رویکرد یکپارچه

آینده انکولوژی نه تنها به درخشش نوآوری‌های علمی، بلکه به همان اندازه به ایجاد سیستم‌هایی بستگی دارد که این نوآوری‌ها را به طور عادلانه و پایدار در دسترس همه بیماران قرار دهد. استراتژی توسعه بالینی برای ویروس‌های انکولیتیک، استراتژی اولیه مهارکننده‌های ایست بازرسی را منعکس می‌کند: ابتدا ایمنی و اثربخشی متوسط به عنوان تک‌درمانی را اثبات کن، سپس پتانسیل واقعی را از طریق درمان‌های ترکیبی آزاد کن. آینده ویروس‌های انکولیتیک به عنوان یک درمان مستقل نیست، بلکه به عنوان یک "واکسن درجا" (in-situ vaccine) برای آماده‌سازی سیستم ایمنی برای سایر ایمنی‌درمانی‌ها است. کارآزمایی سارکوم نرخ پاسخ صفر را برای ویروس به تنهایی نشان داد، اما با ترکیب با یک مهارکننده PD-1، نرخ پاسخ به ۱۶.۷٪ رسید. این امر جایگاه استراتژیک ویروس‌های انکولیتیک را به عنوان "گام اول" در یک فرآیند چند مرحله‌ای ایمنی درمانی تثبیت می‌کند.

از سوی دیگر، داده‌های کارآزمایی‌های پروتون‌تراپی (سر و گردن، مری) نشان می‌دهد که ارزش بالینی اصلی آن ممکن است بهبود بقا نباشد (که غیرپایین‌تر یا non-inferior است)، بلکه کاهش قابل توجه عوارض مرتبط با درمان و بهبود کیفیت زندگی باشد. این امر بحث هزینه-اثربخشی را بازتعریف می‌کند. کارآزمایی فاز III سر و گردن بقای بدون پیشرفت بیماری مشابهی را نشان داد (۸۳٪ در مقابل ۸۳.۵٪)، اما کاهش چشمگیری در عوارض شدید مانند وابستگی به لوله تغذیه را به همراه داشت. این، استدلال ارزش را تغییر می‌دهد. به جای توجه هزینه بالا بر اساس نرخ درمان بهتر، توجه اقتصادی و بیمار-محور می‌شود: کاهش سمیت‌های شدید، هزینه‌های مدیریت آن عوارض را کاهش می‌دهد و کیفیت زندگی بیمار را به طور چشمگیری بهبود می‌بخشد.

در نهایت، ادغام ملاحظات مربوط به عدالت در سلامت در سیاست‌گذاری‌های مربوط به قیمت‌گذاری دارو، پوشش بیمه و انتشار فناوری، یک ضرورت انکارناپذیر است تا اطمینان حاصل شود که دستاوردهای علمی به نفع تمام بشریت باشد، نه فقط بخشی از آن.

سر و گردن نشان داد که پرتودرمانی با شدت مدوله شده با پروتون (IMPT) نتایج بالینی مشابهی (از نظر بقای بدون پیشرفت بیماری) با پرتودرمانی استاندارد با فوتون (IMRT) دارد، اما با کاهش قابل توجهی در عوارض جانبی شدید همراه است. به طور مشخص، نیاز به لوله تغذیه از ۴۲٪ در گروه IMRT به ۲۸٪ در گروه IMPT کاهش یافت و سوءتغذیه نیز به طور قابل توجهی کمتر بود. به طور مشابه، نتایج یک کارآزمایی تصادفی فاز II در سرطان مری، کاهش "بار کلی سمیت" را به نفع پروتون‌تراپی نشان داد.

۳-۸. چالش بزرگ: از نیمکت آزمایشگاه تا بالین بیمار (The Bench-to-Bedside Gap)

با وجود پیشرفت‌های علمی هیجان‌انگیز، ترجمه این اکتشافات از محیط آزمایشگاه به کاربرد بالینی گسترده، یک فرایند طولانی و پر از چالش است. این "شکاف ترجمه" ناشی از موانع متعدد ساختاری و علمی است. این موانع شامل فقدان مدل‌های همکاری بین‌رشته‌ای مؤثر بین دانشمندان علوم پایه و پزشکان، محدودیت‌های فنی در استانداردسازی و تکرارپذیری تست‌های ژنومی پیچیده، و نیاز به تغییر پارادایم در طراحی کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی مناسب درمان‌های شخصی‌سازی شده است. غلبه بر این چالش‌ها نیازمند سرمایه‌گذاری در زیرساخت‌های تحقیقاتی و آموزشی و ایجاد فرهنگ همکاری عمیق‌تر است.

۴-۸. چالش بزرگ‌تر: هزینه‌ها و عدالت در سلامت (Costs and Health Equity)

شاید بزرگترین چالش پیش روی انکولوژی مدرن، اطمینان از دسترسی عادلانه و پایدار به نوآوری‌ها باشد. انکولوژی دقیق و ایمنی درمانی‌های جدید بسیار پرهزینه هستند و این امر چالش‌های جدی برای تخصیص منابع در سیستم‌های بهداشتی در سراسر جهان ایجاد می‌کند.

نگران‌کننده‌تر آنکه، شواهد در حال ظهور نشان می‌دهند که این نوآوری‌های درمانی ممکن است نابرابری‌های موجود در نتایج سرطان را تشدید کنند. یک مطالعه نشان داد که معرفی مهارکننده‌های PD-1 و BRAF/MEK برای درمان ملانوم، با افزایش ۶۰ درصدی در شکاف بقای ۲ ساله بین بیماران ساکن در شهرستان‌های با درآمد بالا و پایین همراه بوده است. این یافته‌ها یک پیوند علی‌احتمالی بین نوآوری‌های درمانی جدید و افزایش نابرابری‌های بهداشتی را مطرح می‌کند. موانع سیستمیک برای



سرطان نیوز

وابسته به ماهنامه تخصصی
از سین سرطان تا سین سلامتی

مدیر مسئول: دکتر پوریا عادل



از سین سرطان
تا سین سلامتی

ماهنامه تخصصی حوزه سرطان • شماره هفتاد و پنج • ویژه نامه تحولات سرطان در سال ۱۴۰۳ • شهریور ماه ۱۴۰۳ • تیراژ: ۲۰۰۰ نسخه



<https://azsintasin.ir> @azsintasin @azsintasin ۰۹۳۶۰۶۸۱۸۴۶



از سین سرطان
تا سین سلامتی

نشریه از سین سرطان تا سین سلامتی

رسانه برتر در حوزه بهداشت
درمان و پزشکی کشور



@azsintasin



www.azsintasin.ir