

## MJEKËSIA PRECIZE NË ONKOLOGJI: KOHA PËR NJË ZHVENDOSJE PARADIGME



### Kleida Mati

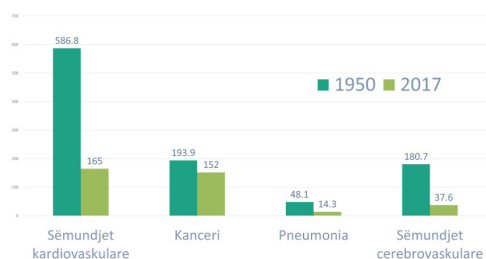
*Specialiste Onkologe  
Klinika MLA  
Tiranë*

Përshkrimi më i vjetër që kemi për kancerin (edhe pse fjala kancer nuk është përdorur në të) është zbuluar në Egjipt dhe daton rreth 3000 vjet p.e.s.. Quhet papirusi i Edwin Smith-it dhe është një kopje e një pjese libri antik egjiptian mbi kirurgjinë. Në të përshkruhen 8 raste tumori ose ulçer e gjirit të cilat janë trajtuar me kirurgji. Shkrimi përfundon me fjalinë, “Nuk ka shërim.”

Po sot, 5000 vjet me pas, si e trajtojmë ne kancerin? A kemi qenë të suksesshëm duke ndjekur rrugën e shëruesve të asaj kohe?

Në grafikun 1 paraqitet vdekshmëria sipas shkakut në Sh.B.A për vitin 1950 dhe vitin 2017. Përkatësisht sëmundjet kardiovaskulare, kanceri, pneumonia dhe sëmundjet cerebrovaskulare.

Përmirësimet në diagnostikim, trajtim e parandalim kanë ndikuar ndjeshëm në uljen e vdekshmërisë nga sëmundje vdekjeprurëse si sëmundjet kardiovaskulare, pneumonia dhe sëmundjet cerebrovaskulare. Po kanceri? Vdekshmëria nga kanceri vazhdon të jetë e lartë dhe pa ndryshime të konsiderueshme ndër vite. Sigurisht, disa zbulime në lidhje me trajtimin e kancerit kanë rezultuar të jenë histori suksesi si për ndikimin në jetëgjatësi edhe në cilësinë e jetës. Por në përgjithësi, nuk kemi pasur ndikim të rëndësishëm në luftën kundër kancerit. Kanceri në stadet e avancuara vazhdon të mbetet një sfidë e madhe për t'u trajtuar ndaj, parandalimi dhe diagnostikimi i hershëm mbeten deri më tani mënyra e vetme për të rritur shanset për mbijetesë.



Grafik 1. Vdekshmëria sipas shkakut në Sh.B.A. për vitin 1950 dhe vitin 2017.

Ajo çka mund të mendohet është se kanceri është një sëmundje komplekse dhe kjo është një ndër arsyet e hapave të ngadaltë në lidhje me trajtimin e tij. Pa dyshim, kanceri njihet si një sëmundje që është nën ndryshim të vazhdueshëm, një gjendje që karakterizohet nga plasticiteti dhe heterogjeniteti, që evoluon në nivel gjenetik dhe zhvillohet në stade të ndryshme klinike.

Por edhe pse kompleksiteti i kancerit është i mirë mbështetur në fakte, fjalori i përshkrimit të kancerit është i varfër dhe i pandryshuar ndër shekuj. Në ditët e sotme vazhdojmë të përshkruajmë kancerin në bazë të simptomave klinike (kollë, rënie në peshë, lodhje, dhimbje etj.), përmasave dhe pamjes nga ekzaminimet imazherike (psh. formacion hepatik 3 cm) dhe organit të origjinës (kancer gjiri, kancer

pulmoni etj.). Pra, kanceri përshkruhet vetëm sipas manifestimit të sëmundjes. Që prej më shumë se një shekulli, standardi i artë për diagnostikimin e kancerit është diagnoza histopatologjike, që në thelb ka identifikimin dhe diferencimin e një qelize malinje nga një qelizë e shëndetshme. E megjithatë, pavarësisht kompleksitetit të njohur të sëmundjes, në shumicën e rasteve, trajtimi përcaktohet vetëm në bazë të diagnozës histopatologjike dhe të dhënave klinike, pa kryerjen e testeve molekulare apo gjenetike. Edhe pse rëndësia e tyre është thelbësore në përcaktimin e trajtimit, ato ende nuk janë plotësisht të integruara në praktikën e përditshme klinike.

Pra, duke sjell në vëmendje kompleksitetin e kancerit dhe modalitet e deritanishme të diagnostikimit dhe trajtimit është koha për një zhvendosje paradigme, është koha për të kaluar nga arti i mjekësisë në shkencën e mjekësisë.

### Kujdesi shëndetësor i personalizuar (KSHP)

Trajtim i personalizuar nuk është plotësisht i panjohur për mjekësinë. Për analogji mund të përmenden testet laboratorike për të vlerësuar sensitivitetin e një mikroorganizmi ndaj një antimikrobiku, të cilat janë thelbësore në përcaktimin e trajtimit adekuat për një infeksion të caktuar. Kjo qasje e mirë-vendosur, si përfundim sjell rezultate më të mira në trajtimin e pacientit, shmang efektet anësore si pasojë e terapeve jo efektive, shkurton qëndrimin në spital dhe minimizon vizitat e panevojshme të mjeku.

Për sa i përket onkologjisë, koncepti mbi trajtimin është varur gjithmonë në një premisë kyçe: shumica e trajtimeve të kancerit janë të adaptuara duke përgjithësuar pacientët dhe duke krijuar një model trajtimi që do të funksionojë për të gjithë - “one size fits all”. Por të përgjithësosh pacientët dhe të nxjerrësh një model të përbashkët është e pamundur, për këtë arsye trajtimet kundër kancerit nuk janë njësoj efektive për të gjithë, edhe kur diagnoza histopatologjike dhe vendndodhja anatomike e tumorit janë të ngjashme.

Kujdesi i personalizuar dhe trajtimi preciz janë dy terma të ndryshëm, edhe pse shpesh i hasim të zëvendësojnë njëri-tjetrin. Mjekësia precize përshtat trajtimin për pacientët mbi bazën e diferencave gjenetike, mjedisit dhe stilit të jetesës, ndërsa mjekësia e personalizuar nënkupton përshtatjen e kujdesit shëndetësor për secilin pacient, individualisht.<sup>7</sup> Me fjalë të tjera, trajtimi preciz është krijuar për të synuar sëmundjen e duhur me trajtimin e duhur, në pacientin e duhur dhe në kohën e duhur.

Edhe pse kur përmendet mjekësia precize, menjëherë sjellim në vëmendje të dhënat mbi gjenomin, është e rëndësishme të theksohet se të dhënat nga gjenomi janë vetëm një prej elementëve të mjekësisë precize. Kur i referohemi të dhënave të gjenomit nënkuptojmë analizën e gjenomit me anë të testeve të Gjeneratës Tjetër të Sekuencionimit (Next Generation Sequencing), Whole Exome Sequencing (WES) dhe Whole Genome Sequencing (WGS). Por mos të harrojmë se kanceri nuk është një sëmundje që shkaktohet vetëm nga një mutacion gjenetik i trashëguar apo i krijuar de novo. Kanceri duhet të

kuptohet si një sëmundje e një sistemi (Fig.1). Kuptimi i kancerit vetëm si rezultat i mutacioneve gjenetike dhe defekteve molekulare duhet të konsiderohet i reduktuar.

Ndaj, analiza e faktorëve që ndikojnë në gjendjen e qelizës dhe transformimin e saj në një qelizë me rritje dhe replikim të pakontrolluar dhe raporti i saj me mjedisin rrethues nën ndikim të këtyre faktorëve është thelbësore për kuptimin dhe si rrjedhojë kontrollin e kancerit. Aktualisht, kanceri menaxhohet duke dhënë një trajtim të caktuar (psh. kimioterapi, radioterapi, kirurgji), pa marrë në konsideratë faktorët e tjerë që ndikojnë nga bashkësia e input-eve.

Por tashmë, mos të harrojmë se mjekësia moderne ka hyrë në erën e omics-eve, ndër të cilat mund të përmenden radiomics, personomics, proteomics, transcriptomics, lipidomics etj. të cilat do të sjellin të dhëna nga (1) tumori, (2) pacienti, (3) indri rrethues (stroma), (4) ndërveprimi i qelizës tumorale me mjedisin rrethues, çka do të na lejojë të shohim sistemin në tërësinë e tij. E megjithatë, analiza e gjenomit, të dhënave imazherike dhe laboratorike në përshtatje me fenotipin janë vala e parë e mjekësisë precize që do të mundësojë trajtimin e personalizuar të pacientëve me kancer.

### Rëndësia klinike e mjekësisë precize

Me hyrjen e shekullit të XX, u zbulua se rrezatimi mund të përdorej në trajtimin e kancerit. E më pas, në vitet 1950, filloi zhvillimi i barnave që mund të ndikonin në funksionimin e qelizave tumorale. Tani, në shekullin e XXI, vazhdojmë ende të përdorim po të njëjtat mjete për të luftuar kancerin - kirurgjinë, kimioterapinë dhe radioterapinë. Por të dhënat e reja po tregojnë se ka edhe mënyra të tjera për të luftuar.

Premisa e onkologjisë precize është të zhvillohen trajtime që synojnë karakteristika molekulare të një tumori të caktuar, duke shkuar edhe më tej nga ç'mund të mendohej, pa marrë në konsideratë organin nga ku ka origjinën tumori, duke u fokusuar në mutacione gjenetike specifike.

Pa dyshim, ky është një moment shumë i rëndësishëm dhe shpresëdhënës në luftën kundër kancerit. Por që kjo ëndërr të kthehet në realitet me përfitime klinike, do të duhej të ndihmonte një pjesë më të madhe të pacientëve me kancer se ata që aktualisht përfitojnë nga këto trajtime.

Përpjekjet për të arritur këtë, janë nga më të shumtat. Çdo ditë e më shumë identifikohen ndryshime molekulare, të cilat mund të bëjnë të prekshme nga barnat qelizën tumorale, me fokusin kryesor gjenomën e kancerit. Por këto nuk janë pengesat e vetme në implementimin e këtyre trajtimeve. Një ndër problemet kryesore për implementimin e tyre mbetet qasja ndaj këtyre testeve diagnostikuese dhe trajtimit përkatës, veçanërisht në vendet me të ardhura të ulët dhe mesatare.

Edhe pse në dukje, këto teste diagnostikuese dhe trajtime mund të mendohen si të paarrtshme për nga kostot për vendet me të ardhura të ulëta e mesatare, disa studime kanë treguar se këto trajtime përkundrazi, kanë potencialin të ulin kostot e trajtimit përbri një efekti më të mirë trajtimi e me më pak efekte anësore për pacientët me kancer.

### Si ndihmojnë metodat e reja diagnostikuese në rrugën drejt mjekësisë precize?

Pas përfundimit të Projektit mbi Gjenomin e Njeriut (Human Genome Project) në vitin 2003, studimet në fushën e Onkologjisë u zhvendosën në drejtim të analizimit të gjenomit të kancerit, me qëllim identifikimin e mutacioneve të rëndësishme gjenetike në qelizën kanceroze. Zhvillimi i teknikave të sekuençimit të gjeneratës tjetër (NGS), i dha një tjetërsim gjithë qasjes në diagnostikim dhe trajtim të kancerit, duke na zhvendosur në "erën gjenomike" të menaxhimit të kancerit.

Identifikimi i shpejtë i variacioneve të ndryshme gjenetike që janë sensitive ndaj një terapie të caktuar është thelbësore për implementimin e farmakoterapisë së personalizuar.

I pari test diagnostikues i këtij lloji i cili u aprovua nga FDA ishte FoundationOne CDx. Një test laboratorik, i cili identifikon variacione gjenetike në 324 gene. Gjithashtu, rezultatet e këtij testi përfshijnë instabilitetin mikrosatelit (MSI), ngarkesën mutacionale të tumorit (TMB) dhe humbjen e heterozigotitetit (LOH) për pacientët me kancer ovari. Ky test ka gjetur përdorim edhe në Shqipëri e Kosovë, kryesisht në menaxhimin e pacientëve me kancer pulmonar. Rezultatet e këtij testi paraqiten në një raport të integruar ku tregohen ndryshimet gjenetike dhe terapitë e përshtatshme të mbështetura nga studimet me nivel evidencash përkatëse. Në këtë profil të plotë gjenomik (CGP) është mundësia të merren të dhëna të plota nga profili gjenetik i tumorit në një test të vetëm, duke kursyer "kohë dhe ind" - dy komponent të rëndësishëm në rrugëtimin e pacientëve me kancer.

Mund të themi me siguri se mjekësia moderne padyshim është ajo gjenomike, dhe teknologjia në këtë drejtim duket se ka kaluar pritishtëritë e zhvillimit. Por kjo lloj mjekësie duket sikur ka kufijtë e saj të aplikimit në vendet me të ardhura të ulëta dhe mesatare. Ashtu sikurse themi se qasja "one size fits all" nuk mund të funksionojë për menaxhimin e kancerit, po ashtu, kjo qasje nuk mund të funksionojë edhe në përpjekjet për implementim të këtyre teknologjive në të gjithë botën. Problemet që hasen në implementimin e këtyre testeve dhe trajtimeve të reja në vendet në zhvillim janë nga më të shumtat. Ndaj kjo çështje kërkon një impenjim të madh nga ana e gjithë palëve të interesit për të sjellë standardin më të mirë të menaxhimit të kancerit.

Si onkologë asnjëherë nuk duhet të harrojmë se ashtu siç çdo person është unik, edhe çdo tumor është unik. Kjo duhet të jetë një lloj "mante" për këdo që është i përfshirë në luftën kundër kancerit. Por pavarësisht asaj që presim shumë shpejt të vijë, ende për disa kohë do të na duhet të luftojmë me armët e vjetra - trajtimi standard i kancerit, që gjithashtu po përmirësohet vazhdimisht, pasi deri më tani, avantazhi i trajtimit me mjekësi precize mbetet vetëm për disa pacientë. Vetëm atëherë kur i qasja ndaj këtyre modaliteteve të reja të menaxhimit të kancerit të jetë gjerësisht i arritshëm do të mund të flasim për një transformim në menaxhimin e kësaj sëmundjeje.

### Literatura:

1. Kiven Eriq Lukong, *Understanding breast cancer – The long and winding road*, BBA Clinical, Volume 7, 2017, Pages 64-77, ISSN 2214-6474, <https://doi.org/10.1016/j.bbaci.2017.01.001>
2. CDC - National Center for Health Statistics
3. *Fulfilling the Potential of Cancer Prevention and Early Detection*. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) National Cancer Policy Board. Curry SJ, Byers T, Hewitt M, editors.
4. *Tumor heterogeneity and cancer cell plasticity*. Corbin E, Meacham, Sean J, Morrison *Nature*. 2013 Sep 19; 501(7467): 328–337. doi: 10.1038/nature12624
5. *Lung Cancer in Developing Countries: Access to Molecular Testing*. DOI: 10.14694/EdBook\_AM.2013.33.327 *American Society of Clinical Oncology Educational Book 33* (May 16, 2013) 327-331.
6. *Moving Away From a One-Size-Fits-All Approach to Gastric Cancer*. DOI: 10.1200/JOP.18.00154 *Journal of Oncology Practice* 14, no. 4 (April 01, 2018) 225-226.
7. *Delivering precision medicine in oncology today and in future—the promise and challenges of personalised cancer medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO)*. *Annals of Oncology*. VOLUME 25, ISSUE 9, P1673-1678, SEPTEMBER 01, 2014 DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdl217>
8. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. *Cell*. VOLUME 144, ISSUE 5, P646-674, MARCH 04, 2011 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
9. Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, Howard TD, Cox LA. *The Need for Multi-Omics Biomarker Signatures in Precision Medicine*. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4781. Published 2019 Sep 26. doi:10.3390/ijms20194781
10. Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutiérrez B, et al. *Assessment of the evolution of cancer treatment therapies*. *Cancers* (Basel). 2011;3(3):3279-3330. Published 2011 Aug 12. doi:10.3390/cancers3033279
11. Heilmann HP. (2013) *History of Radiation Oncology*. In: Brady L.W., Yager T.E. (eds) *Encyclopedia of Radiation Oncology*. Springer, Berlin, Heidelberg.