

ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ APPLIED MEDICAL RESEARCH

Εξατομικευμένη ή «προσωποποιημένη» Ιατρική: τι είναι και τι δεν είναι

1. Το πρόβλημα της ερμηνείας των νέων όρων
2. Ένας ακόμα όρος που αναφέρεται στον άρρωστο ως πρόσωπο
3. Μία μετονομασία που επιτείνει τη σύγχυση
4. Καταληκτικό σχόλιο

*Και τι σημαίνει τ' όνομα;
τ' άνθος που λέγουν ρόδον,
με οποίαν λέξιν κί' αν το πουν,
το ίδιον θα μυρίζη*.*

Σαίξπηρ Ρωμαίος και Ιουλιέτα

(Μετάφραση Δ. Βικέλα)

1. ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ ΕΡΜΗΝΕΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΟΡΩΝ

Ο τίτλος αυτού του άρθρου αποτελεί απομίμηση του τίτλου ενός κλασικού άρθρου, που είχε δημοσιευθεί πριν από 23 χρόνια, στο οποίο οι πρωτοπόροι της βασισμένης σε ενδείξεις Ιατρικής (evidence based Medicine) διευκρίνιζαν με συνοπτικό και περιεκτικό λόγο το νόημα του όρου που είχαν οι ίδιοι επινοήσει.¹ Η ανάγκη διευκρίνισης της σημασίας όρων που αναφέρονται σε αντιλήψεις για τον τρόπο άσκησης της Ιατρικής είχε προκύψει από πολύ παλιά, μια και πολλοί από τους καινοφανείς όρους δημιουργούσαν συχνά σύγχυση ως προς το περιεχόμενό τους. Ιδιαίτερα επιδεκτικοί παρερμηνείας ήταν –και εξακολουθούν ως ένα βαθμό να είναι– οι όροι που αναφέρονται στον άρρωστο ως πρόσωπο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο όρος «Νεοϊπποκρατισμός» (neohippocratism), που προτάθηκε το 1937 από τον Αλέξανδρο Καββαδία ως δηλωτικός της ανά-

* Διατηρείται η ορθογραφία του πρωτοτύπου

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(4):561–570
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(4):561–570

Θ.Δ. Μουντοκαλάκης

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Personalized medicine: what it is
and what it isn't

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Εξατομικευμένη Ιατρική
Ιατρική ακριβείας
Ιατρική επικεντρωμένη στον άρρωστο
Προσωποποιημένη ιατρική
Στοχευμένη θεραπεία
Σχέση γιατρού-αρρώστου

γκης επιστροφής στο Ιπποκρατικό πνεύμα – της θεώρησης, δηλαδή, του αρρώστου από άποψη τόσο σωματική, όσο και ψυχοκοινωνική. Ο Αλέξανδρος Καββαδίας (1884–1971) ήταν Έλληνας γιατρός, γιος του ανασκαφέα της Επιδαύρου Παναγή Καββαδία. Αφού σπούδασε στη Γαλλία και διέπρεψε ως κλινικός γιατρός στη Μεγάλη Βρετανία, επέστρεψε στην Ελλάδα ως διευθυντής του «Ευαγγελισμού» και καθηγητής της Ιατρικής. Το 1937, ευρισκόμενος ακόμα στο Λονδίνο και απευθυνόμενος στα μέλη της συνόδου της Royal Society of Medicine, με την ιδιότητα του προέδρου του Τμήματος της Ιστορίας της Ιατρικής (Section of the History of Medicine), είχε τονίσει τα εξής: «Επομένως, είναι ο άρρωστος, όχι η νόσος, που αποτελεί το επίκεντρο του ενδιαφέροντος. Η θεραπεία γίνεται βιολογική, εξατομικευμένη**» (“Thus, it's the patient, not the disease, that is the centre of consideration. Treatment becomes biological, individual”).² Την ίδια ακριβώς αρχή είχε διακηρύξει, μερικές δεκαετίες προηγουμένως και ο William Osler: «Να νοιάζεσαι πιο πολύ για τον κάθε άρρωστο ξεχωριστά παρά για τις συγκεκριμένες εκδηλώσεις της νόσου» (“Care more particularly for the individual person than for the especial features of the disease”).

Το αξίωμα της θεραπείας του αρρώστου στο σύνολό

** Στη συνέχεια του άρθρου (βλέπε «στοχευμένη θεραπεία»), ο αναγνώστης θα διαπιστώσει πόσο εντυπωσιακά ταυτόσημη (σχεδόν προφητική) με τις έννοιες της εξατομικευμένης Ιατρικής και της Ιατρικής ακριβείας είναι η τελευταία αυτή πρόταση από τη διάλεξη του Καββαδία – μια διάλεξη που δόθηκε πριν από οκτώ ολόκληρες δεκαετίες.

του, ως προσώπου (δηλαδή, ως ανθρώπου με ξεχωριστή οντότητα), αντί της αντιμετώπισης μιας συγκεκριμένης νόσου ή ορισμένων συμπτωμάτων υιοθέτησε, στα τέλη της δεκαετίας του 1960, και ένα άλλο κίνημα, που ξεκίνησε από την Αμερική και στο οποίο δόθηκε το όνομα «ολιστική Ιατρική» (holistic Medicine)*. Επικαλούμενοι συχνά τον Ιπποκράτη** και τη διδασκαλία του, οι θιασώτες της ολιστικής Ιατρικής υποστήριξαν αρχικά ότι η νέα αυτή πρακτική μπορεί να εφαρμοστεί τόσο από τους ιατρούς της καθιερωμένης, συμβατικής ή παραδοσιακής Ιατρικής, όσο και από τους οπαδούς της εναλλακτικής, συμπληρωματικής ή ολοκληρωμένης (alternative, complimentary or integrative) Ιατρικής (ομοιοθεραπευτές, βελονιστές, βοτανοθεραπευτές, αρωματοθεραπευτές, ιριδολόγους, χειροπράκτες, φυσιοπαθητικούς κ.ο.κ.).³ Στην πραγματικότητα, είναι οι δεύτεροι που οικειοποιήθηκαν τελικά τον όρο και έτσι η ολιστική Ιατρική έχει καταλήξει να είναι συνώνυμη με την εναλλακτική Ιατρική.⁴ Χαρακτηριστική της διάδοσης του «κινήματος» στις ΗΠΑ, αλλά και της σύγχυσης που επικρατεί ως προς το περιεχόμενο του όρου είναι η ύπαρξη Αμερικανικής Εταιρείας Ολιστικής Κτηνιατρικής (American Holistic Veterinary Medical Association) – το άρρωστο ζώο δεν αντιμετωπίζεται βέβαια ως πρόσωπο, αλλά λαμβάνεται υπόψη η σχέση του με τον ιδιοκτήτη του και το περιβάλλον.

Όπως υποδηλώνει το όνομά της, τη θεώρηση του αρρώστου ως επίκεντρο της άσκησης της Ιατρικής πρεσβεύει και η καλούμενη «επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική» ή «Ιατρική με επίκεντρο τον άρρωστο» (patient centered Medicine).⁵ Είναι ένας όρος που κάνει την εμφάνισή του με πολλές παραλλαγές στη διάρκεια μισού αιώνα: Εμφανίστηκε αρχικά με το όνομα «θεραπεία επικεντρωμένη στον πελάτη» (client centered therapy), έναν όρο που προτάθηκε το 1951 από τον Αμερικανό καθηγητή της Ψυχολογίας Carl Rogers (1902-1987) για να υποδηλώσει την ικανότητα του ψυχοθεραπευτή να κατανοεί και να αποδέχεται τις αξίες, τις προτιμήσεις και τη στάση του «πελάτη» του απέναντι σε θέματα που τον αφορούν.⁶ Τον χαρακτηρισμό «πελάτη» (client) αντί για «άρρωστος» χρησιμοποιούσε ο Rogers για να διακρίνει τα άτομα που υποβάλλονται σε ψυχοθεραπεία από τους τυπικούς ψυχοπαθείς. Τη δεκαετία του 1970, ο ίδιος ο Rogers και οι συνεργάτες του, αναγνωρίζοντας την ανάγκη διεύρυνσης του όρου ώστε να μην επικεντρώνεται

μόνο στον «πελάτη», αλλά να καλύπτει και την επικοινωνία μεταξύ του θεραπευτή και του υποβαλλόμενου σε θεραπεία, τον τροποποίησαν σε «προσέγγιση επικεντρωμένη στο πρόσωπο» (person centered approach).

Η προσέγγιση που πρότεινε ο Rogers διαδόθηκε ευρέως μεταξύ των ψυχοθεραπευτών, τόσο στις ΗΠΑ, όσο και στην Ευρώπη. Γρήγορα, με την παραλλαγή «ιατρική φροντίδα εστιασμένη στο πρόσωπο» (person focused care), ο όρος επεκτάθηκε και σε άλλες ιατρικές ειδικότητες, κυρίως στον χώρο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, ενώ η ομοιότητά του με τον όρο «ιατρική φροντίδα επικεντρωμένη στον άρρωστο» (patient centered care) είχε ως αναπόφευκτη συνέπεια παρανοήσεις. Με βάση την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η καθηγήτρια του Πανεπιστημίου Johns Hopkins Barbara Starfield υποστηρίζει σε άρθρο της⁷ ότι η «επικεντρωμένη στον άρρωστο ιατρική φροντίδα» βασίζεται στην επικοινωνία ανάμεσα στον ιατρό και τον άρρωστο κατά τη διάρκεια μιας επίσκεψης, ενώ η «εστιασμένη στο πρόσωπο ιατρική φροντίδα» ενδιαφέρεται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας των ασθενών στην πορεία του χρόνου.

Ο όρος «ιατρική επικεντρωμένη στον άρρωστο» εισήχθη στην Ιατρική ορολογία το 1969, από τη Βρετανίδα ψυχναλύτρια Enid Balint (1903–1994). Όπως εξηγούσε η Balint, επιπλέον της «προσανατολισμένης στη νόσο Ιατρικής» (“illness oriented Medicine”), κατά την οποία αναζητούμε κάποια εντοπισμένη νόσο ή κάποιες εντοπισμένες νόσους, η «επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική» αποσκοπεί στην εξέταση του προσώπου στο σύνολό του. Ο ιατρός επιχειρεί να διαμορφώσει μια «συνολική διάγνωση».⁸ Εν τέλει, από τις αρχές του 21ού αιώνα, ο όρος «ιατρική επικεντρωμένη στον άρρωστο» απέκτησε συγκεκριμένο περιεχόμενο και με τη νέα αυτή έννοια υιοθετήθηκε από το ιατρικό σώμα και βρήκε ευρεία αποδοχή από τα συστήματα υγείας πολλών χωρών. Σήμερα, ως Ιατρική επικεντρωμένη στον άρρωστο ορίζεται ο τρόπος άσκησης της Ιατρικής κατά τον οποίο ο ιατρός επιδιώκει να κατανοήσει τις νόσους με τον τρόπο με τον οποίο τις αντιλαμβάνονται οι ίδιοι οι άρρωστοι –να κατανοήσει, δηλαδή, τις ανησυχίες τους, τις προτεραιότητές τους, τις ψυχολογικές τους ανάγκες, να εισδύσει, με άλλα λόγια, στον κόσμο τους.⁹ Είναι, επομένως, μια αντίληψη για τη σχέση γιατρού-αρρώστου, που ουσιαστικά ανταποκρίνεται στο κίνημα της διεκδίκησης των δικαιωμάτων του ασθενούς. Η παραδοσιακή πατερναλιστική σχέση αντικαθίσταται από μια σχέση συνεργασίας (partnership): ο ιατρός και ο άρρωστος αποφασίζουν από κοινού για το ποια γραμμή θα ακολουθηθεί για την αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας του δεύτερου.^{10,11}

* Ο όρος προέρχεται από μια φιλοσοφική θεωρία των αρχών του 20ού αιώνα με το όνομα «ολισμός» (από την ελληνική λέξη «όλον»), που θεωρούσε τη δομικότητα και την ολότητα ως θεμελιώδεις ιδιότητες της ύλης.

** Ο Ιπποκράτης υποστήριξε ότι είναι αδύνατο να γνωρίζεις την Ιατρική αν δεν γνωρίζεις τι είναι ο άνθρωπος (Ουκ ένι ιατρικήν εἶδέναι, ὅστις μη οἶδεν ὅ τι ἐστίν ἄνθρωπος. Περί Αρχαίας Ιατρικής, 20).

2. ΕΝΑΣ ΑΚΟΜΑ ΟΡΟΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΑΡΡΩΣΤΟ ΩΣ ΠΡΟΣΩΠΟ

Τα τελευταία χρόνια, ένας ακόμα όρος αναφέρεται στον άρρωστο ως πρόσωπο – ως ξεχωριστή, δηλαδή, οντότητα: ο όρος «εξατομικευμένη» ή «προσωποποιημένη Ιατρική» (personalized Medicine)*. Ο όρος έκανε για πρώτη φορά την εμφάνισή του σε ένα άρθρο στο φύλλο της 16ης Απριλίου του 1999 της Αμερικανικής οικονομικής εφημερίδας *The Wall Street Journal*. Το άρθρο με τίτλο «Νέα εποχή για την εξατομικευμένη Ιατρική» (New era of personalized Medicine) πληροφορούσε τους αναγνώστες του ότι «οι φαρμακευτικές εταιρείες ελπίζουν ότι θα δημιουργήσουν ένα γονιδιακό χάρτη που θα αποτελέσει ένα νέο εργαλείο για την αποκάλυψη των μικρών εγγενών διαφορών που καθιστούν κάποια άτομα ιδιαίτερα ευπαθή σε ορισμένες νόσους...». «Σκοπός τους», συνέχιζε το άρθρο, «είναι άφθονα εξατομικευμένα φάρμακα (a cornucopia of personalized medicines), που θα αποδώσουν τεράστια κέρδη τον επόμενο αιώνα...». Παρά την ευρεία χρήση του όρου από το 2010 και μετά, δεν υπάρχει πάντοτε ομοφωνία μεταξύ αυτών που τον χρησιμοποιούν για το τι ακριβώς σημαίνει. Οι περισσότεροι συνδέουν την εξατομικευμένη Ιατρική με επιστημονικά πεδία, όπως η Γενετική, η Γονιδιωματική, η Πρωτεϊνωματική (Proteomics) και άλλες παρόμοιες τεχνικές της Μοριακής Βιολογίας (-omics), θεωρώντας την ως μέσο για την πρόβλεψη της ατομικής ανταπόκρισης σε φάρμακα – με την ίδια, δηλαδή, έννοια του όρου που πρωτοεμφανίστηκε στο άρθρο της *Wall Street Journal* – ενώ άλλοι τη χρησιμοποιούν με την ευρύτερη έννοια της απόδοσης σημασίας στις ανάγκες κάθε ξεχωριστού αρρώστου.¹³ Ως αποτέλεσμα, το επίθετο «εξατομικευμένος-η-ο» (personalized) χρησιμοποιείται συχνά ανεξάρτητα από την αντιστοιχία του στον ορισμό της εξατομικευμένης Ιατρικής. Έτσι, «εξατομικευμένη» («προσωποποιημένη») χαρακτηρίζεται η αντιμετώπιση νόσων, όπως οι λοιμώξεις («προσωποποιημένη αντιμικροβιακή θεραπεία»)¹⁴ ή παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση («παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ως κριτήριο εξατομικευσης αντιυπερτασικής

* Ο αγγλικός όρος "personalized medicine" έχει αποδοθεί στη γλώσσα μας άλλοτε ως «προσωποποιημένη Ιατρική» (π.χ., από την Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία και το Ελληνικό Ογκολογικό Ινστιτούτο) και άλλοτε ως «εξατομικευμένη Ιατρική» (π.χ., από την Ελληνική Ομοσπονδία Καρκίνου και τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας). Το αγγλικό ρήμα personalize σημαίνει κάνω κάτι, πιο προσωπικό, εξατομικεύω. Στην Ελληνική, όμως, γλώσσα, η λέξη προσωποποιώ έχει την έννοια του αποδίδω σε ένα αντικείμενο ή σε μια ιδέα τη μορφή προσώπου (π.χ., «η προσωποποίηση της Δόξας των Ψαρών σε πίνακα του Γύζη»). Αντιθέτως, το διαφοροποιώ κάτι ανάλογα με το πρόσωπο που αφορά, αποδίδεται με το ρήμα εξατομικεύω (π.χ., «η δόση του φαρμάκου εξατομικεύεται») (Εμμ. Κριαρά Νέο Ελληνικό Λεξικό). Κατά συνέπεια, η πιο δόκιμη μετάφραση του όρου είναι «εξατομικευμένη Ιατρική» και αυτή είναι που θα χρησιμοποιείται στη συνέχεια και εδώ.

αγωγής»),¹⁵ ο διαβήτης («εξατομικευμένη μεταγευματική γλυκαιμία»)¹⁶ και η δυσλιπιδαιμία («εξατομικευμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη μείωση της χοληστερόλης»)).¹⁷

Τελικά, ο επικρατέστερος ορισμός είναι αυτός που δίνει ο δικτυακός τόπος (site) του Εθνικού Συστήματος Υγείας (National Health System) της Αγγλίας,¹⁸ σύμφωνα με τον οποίο εξατομικευμένη Ιατρική είναι η μετάπτωση από την ενιαία προσέγγιση ("one size fits all" approach) της θεραπείας και της φροντίδας όλων των ασθενών που πάσχουν από συγκεκριμένη νόσο στη χρήση νέων προσεγγίσεων που αποσκοπούν στην καλύτερη φροντίδα της υγείας των ασθενών και την επίτευξη άριστων εκβάσεων στη θεραπεία και την πρόληψη μέσω στοχευμένων (targeted) παρεμβάσεων με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε αρρώστου. Τα ιδιαίτερα αυτά χαρακτηριστικά δεν περιορίζονται στο γενετικό υλικό (αν και σε αυτό έχει επικεντρωθεί το ενδιαφέρον της Φαρμακογονιδιωματικής και κατ' επέκταση των φαρμακευτικών εταιρειών), αλλά περιλαμβάνουν και τον φαινότυπο – π.χ., την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τον τρόπο ζωής. Έχει, μάλιστα, υποστηριχθεί ότι ορισμένες φαινοτυπικές αλλαγές μπορεί να μεταβιβάζονται και κληρονομικά, χωρίς όμως να σχετίζονται με μεταβολές σε αλληλουχίες του DNA. Οι φαινοτυπικές αυτές μεταβολές, που αναφέρονται ως επιγενετικές (epigenetic)**, θεωρείται ότι προκαλούνται μέσω αλλαγών της χρωματίνης, όπως είναι η μεθυλίωση του DNA και η τροποποίηση της περιτύλιξης του DNA γύρω από ιστόνες και ότι μπορεί να προκληθούν κατά την ενδομήτρια ζωή ή με την επίδραση διαιτητικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων και φαρμάκων ή ως αποτέλεσμα της γήρανσης.¹⁹ Οι απόψεις αυτές δεν γίνονται αποδεκτές από όλους επειδή δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένες.²⁰

Πριν από μερικούς μήνες, δημοσιεύθηκε στο *JAMA* ένα άρθρο σύνταξης που αναφερόταν στις τελευταίες (10 Νοεμβρίου 2018) Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο της χοληστερόλης του αίματος.²¹ Ο τίτλος του άρθρου, που ήταν «Νέες εξατομικευμένες, επικεντρωμένες στον άρρωστο και με επίγνωση του κόστους κατευθυντήριες οδηγίες για τη σύγχρονη αντιμετώπιση της χοληστερόλης» (A new personalized, patient-centric, and cost-conscious guideline for contemporary cholesterol management),¹⁷ δημιουργεί στον αναγνώστη το ερώτημα: Ποια είναι η σχέση της εξατομικευμένης Ιατρικής με την επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική; Πρόκειται για έννοιες αντίθετες ή

** Ο όρος εισήχθη στη βιβλιογραφία το 1940 από τον Βρετανό βιολόγο, παλαιοντολόγο, γενετιστή, εμβρυολόγο και φιλόσοφο Conrad Waddington (1905–1975) με την έννοια της ανάπτυξης ιστών και οργάνων που δεν υπήρχαν προηγουμένως. Ο πρωτότυπος, όμως, όρος «επιγένεσις» οφείλεται στον Αριστοτέλη, που το 350 π.Χ., στη σειρά των βιβλίων του «Περί ζώων γενέσεως», τον χρησιμοποιεί με τη σημασία της ανάπτυξης έμβιων όντων από αδιαμόρφωτη ύλη.

δυναμικά συνεργιστικές; Την απορία αυτή επιχειρούν να λύσουν, σε πρόσφατο άρθρο τους, τρεις επιστήμονες από τη Σουηδία*.²² Με εργαλείο την ανάλυση 52 δημοσιευμένων άρθρων στα οποία περιγράφεται το περιεχόμενο των αντίστοιχων δύο όρων, οι Σουηδοί συγγραφείς διακρίνουν την εξατομικευμένη Ιατρική από την επικεντρωμένη στον άρρωστο («το πρόσωπο») φροντίδα (person centered care) με κριτήριο τρεις ιδιότητες: τη βάση από την οποία ξεκινούν, τον τρόπο με τον οποίο ενεργούν και τον σκοπό τον οποίον επιδιώκουν. Η εξατομικευμένη Ιατρική έχει ως βάση το γενετικά μοναδικό άτομο, ενώ η βάση της επικεντρωμένης στον άρρωστο (ή «στο πρόσωπο») φροντίδας είναι το πολυσύνθετο, ιδιαίτερο πρόσωπο. Στην εξατομικευμένη Ιατρική η ενέργεια έγκειται στην εφαρμογή γενετικών πληροφοριών σε στοχευμένες παρεμβάσεις στον τομέα της πρόληψης και της θεραπείας, ενώ η επικεντρωμένη στον άρρωστο («το πρόσωπο») φροντίδα ενεργεί μέσω της εξασφάλισης συνεργασίας και της μοιρασίας της απόφασης μεταξύ ιατρού και ασθενούς. Τέλος, σκοπός της εξατομικευμένης Ιατρικής είναι η επίτευξη βέλτιστης έκβασης, ενώ η επικεντρωμένη στον άρρωστο («το πρόσωπο») φροντίδα αποσκοπεί στη χειραφέτηση του αρρώστου, την ενίσχυση της προσωπικότητάς του.

Όπως σχολιάζουν οι συγγραφείς, οι δύο προσεγγίσεις έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την απομάκρυνση από την τυποποίηση και τις ενιαίες κατευθυντήριες οδηγίες και την επιδίωξη της προσαρμογής της ιατρικής φροντίδας σε μια εξατομικευμένη στρατηγική. Από την άλλη μεριά, ενώ η εξατομικευμένη Ιατρική έχει ως αφετηρία το βιοϊατρικό μοντέλο και ως υπέρτατο στόχο την επίτευξη αποτελεσματικότητας μέσω της βελτιστοποίησης των βιολογικών παραμέτρων έκβασης, η επικεντρωμένη στον άρρωστο (ή το πρόσωπο) ιατρική φροντίδα ξεκινά από ένα έντονο ενδιαφέρον για τον άρρωστο και απολήγει στη θεώρησή του ως ξεχωριστή πολυσύνθετη οντότητα.

3. ΜΙΑ ΜΕΤΟΝΟΜΑΣΙΑ ΠΟΥ ΕΠΙΤΕΙΝΕΙ ΤΗ ΣΥΓΧΥΣΗ

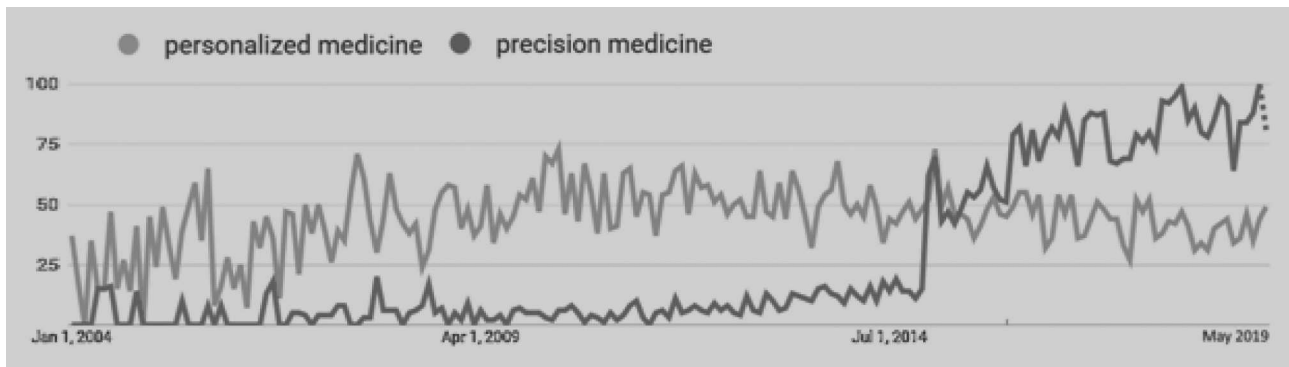
Στις 30 Ιανουαρίου 2015, ο πρόεδρος των ΗΠΑ Barack Obama κάλεσε στον Λευκό Οίκο ειδικούς στην Ιατρική, την Επιστήμη και την Τεχνολογία για να αναγγείλει τη δημιουργία της καλούμενης Πρωτοβουλίας για την Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine Initiative), με σκοπό την επιτάχυνση της βιοϊατρικής έρευνας και τη διάθεση στους κλινικούς ιατρούς

* Ο τίτλος του άρθρου είναι ενδεικτικός της σύγχυσης που μπορούν να προκαλέσουν οι παραλλαγές όμοιων όρων. Οι συγγραφείς του άρθρου χρησιμοποιούν, τόσο στον τίτλο όσο και στο κείμενο, τον όρο "person centered care", αλλά διαβάζοντας το άρθρο, ο αναγνώστης αντιλαμβάνεται ότι αναφέρονται στον όρο "patient centered medicine"⁸⁻¹¹ και όχι στον όρο "person focused care", με την έννοια που του αποδίδει η Barbara Starfield.⁷

νέων μέσων για την προσαρμογή των θεραπειών σε ατομικό επίπεδο**. Όπως μας πληροφορεί σε άρθρο του ο Αμερικανός καθηγητής της Γονιδιωματικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Washington Maynard Olson,²³ ένας από τους πρωτεργάτες του Προγράμματος Χαρτογράφησης και Αλληλουχίας του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Mapping and Sequencing the Human Genome) του 1988, εκείνος που πρώτος πρότεινε, το 2011, το όνομα "precision Medicine" στη συνεδρίαση μιας επιτροπής του Εθνικού Συμβουλίου Έρευνας (National Research Council) των ΗΠΑ που είχε ως αντικείμενο τη νέα ταξινόμηση των νόσων με βάση τις αλληλουχίες των ανθρώπινων γονιδίων κάθε ατόμου, ήταν το μέλος της επιτροπής Steve Galli, παθολογοανατόμος του Πανεπιστημίου του Stanford – ο Olson ήταν επίσης μέλος της ίδιας επιτροπής. Από την ημερομηνία της εξαγγελίας της Πρωτοβουλίας για την Ιατρική Ακριβείας από τον Obama και μετά, το ενδιαφέρον για το λήμμα "precision Medicine" στη μηχανή αναζήτησης της Google παρουσίασε απότομη αύξηση υπερβαίνοντας το ενδιαφέρον για το λήμμα «personalized Medicine» που μέχρι τότε επικρατούσε (εικ. 1). Η αντιστροφή αυτή γεννά το ερώτημα: είναι οι δύο όροι ταυτόσημοι ή υπάρχουν διαφορές μεταξύ τους ως προς το νόημά τους;

Απάντηση στο ερώτημα αυτό δίνει το Εθνικό Συμβούλιο Έρευνας των ΗΠΑ που σε έκθεσή του αναφέρει: «Η αλήθεια είναι (to be sure) ότι η Ιατρική ακριβείας και η εξατομικευμένη (personalized) Ιατρική σχετίζονται στενά μεταξύ τους και ότι η Γονιδιωματική συμμετέχει σε μεγάλο βαθμό και στις δυο. Ωστόσο, ακόμα και πολύ εξατομικευμένες πληροφορίες μπορεί να οδηγούν ή να μην οδηγούν σε βελτιωμένες εκβάσεις. Επιπλέον, οι προσεγγίσεις του τύπου της Ιατρικής ακριβείας μπορεί να οδηγούν σε μη εξατομικευμένες παρεμβάσεις, με την έννοια ότι μπορεί να βρίσκουν εφαρμογή στον πληθυσμό στο σύνολό του».²⁴ Στο Γλωσσάριο (Glossary) μιας πολυσέλιδης έκδοσης του ίδιου Συμβουλίου με τίτλο "Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease", οι διαφορές περιγράφονται πιο αναλυτικά ως εξής: «[Ο όρος] εξατομικευμένη Ιατρική αναφέρεται στην προσαρμογή της θεραπείας στα ατομικά χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς. Στην κυριολεξία, δεν σημαίνει τη δημιουργία φαρμάκων ή ιατρικών συσκευών μοναδικών για έναν άρρωστο, αλλά περισσότερο την ικανότητα κατανομής των ατόμων σε υποπληθυσμούς που διαφέρουν ως προς την ευπάθειά τους σε συγκεκριμένη νόσο ή την ανταπόκρισή τους σε συγκεκριμένη θεραπεία.

** Η εξαγγελία περικόπων στον προϋπολογισμό των National Institutes of Health για το 2018 από τον επόμενο πρόεδρο Donald Trump περιόρισε τις προσδοκίες των ερευνητών για γενναιόδωρη χρηματοδότηση αυτού του τομέα.



Εικόνα 1. Συχνότητα αναζήτησης των λημμάτων “personalized Medicine” και “precision Medicine” στη μηχανή αναζήτησης της Google στην πορεία του χρόνου (πηγή: <https://trends.google.com/>).

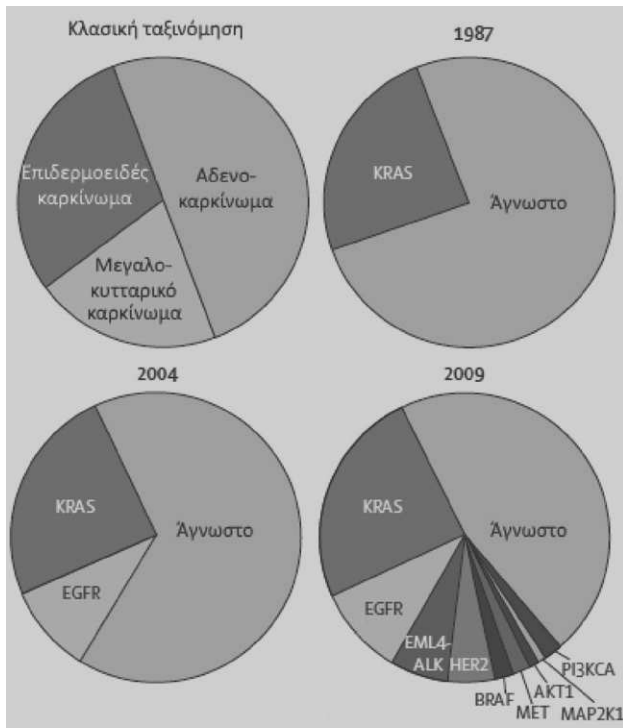
Οι προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν έτσι να επικεντρώνονται σε εκείνους που θα ωφεληθούν, απαλλάσσοντας εκείνους που δεν θα ωφεληθούν από περιττά έξοδα και ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως, ακόμα και σε διαφημίσεις εμπορικών προϊόντων και μερικές φορές παρερμηνεύεται ως υπαινισσόμενος ότι για κάθε άτομο μπορούν να σχεδιαστούν μοναδικές θεραπείες. Για τον λόγο αυτόν, η Επιτροπή θεωρεί ότι ο όρος «ιατρική ακριβείας» (precision Medicine) είναι προτιμότερος του όρου «εξατομικευμένη Ιατρική» προκειμένου να εκφράσει το νόημα το οποίο του αποδίδεται σε αυτή την έκθεση. [...] Θα πρέπει να τονιστεί ότι η λέξη «ακρίβεια» (precision) χρησιμοποιείται εδώ με την έννοια με την οποία απαντά στην καθομιλουμένη, περιλαμβάνοντας τις ιδιότητες τόσο της «ευστοχίας» (accuracy), όσο και της ακριβείας (precision)...».²⁵

Τρία χρόνια μετά την «Πρωτοβουλία» Obama, το κρατικό ενδιαφέρον για την Ιατρική ακριβείας εκδηλώθηκε και στη χώρα μας. Στις 17 Μαΐου 2018, με πρωτοβουλία του Τομέα Έρευνας και Καινοτομίας του Υπουργείου Παιδείας, Έρευνας και Θρησκευμάτων και σε στενή συνεργασία με το Υπουργείο Υγείας, ιδρύθηκε Εθνικό Δίκτυο Ιατρικής Ακριβείας. Όπως ανακοινώθηκε τότε,²⁶ «στο Δίκτυο συμμετέχουν κορυφαίοι εθνικοί, ερευνητικοί και ακαδημαϊκοί φορείς που εξειδικεύονται στην έρευνα και τις κλινικές εφαρμογές από τα πεδία της Μοριακής Βιολογίας, της Ιατρικής και της (Βιο)Πληροφορικής». Τέσσερις μονάδες του Δικτύου, δύο στην Αθήνα, μία στο Ηράκλειο Κρήτης και μία στη Θεσσαλονίκη, έχουν ήδη ιδρυθεί και αναμένεται να πλαισιωθούν σταδιακά από Κλινικές Ογκολογίας/Αιματολογίας και σχετικά Διαγνωστικά Εργαστήρια σε ολόκληρη την Ελλάδα». Σύμφωνα, πάντα, με την ανακοίνωση, «κύριος στόχος του Δικτύου είναι η διασύνδεσή του με το Δημόσιο Σύστημα Υγείας και η προσφορά σύγχρονων υπηρεσιών Υγείας υψηλής ποιότητας στους πολίτες, αναβαθμίζοντας

τη διάγνωση, την πρόβλεψη της έκβασης και τη στοχευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο».

Από όσα αναφέρθηκαν μέχρις εδώ, γίνεται αντιληπτό ότι τόσο στο δημοσίευμα του 1999 της *Wall Street Journal* και την εξαγγελία της Πρωτοβουλίας Obama, όσο και στην ανακοίνωση για τη ίδρυση Εθνικού Δικτύου Ιατρικής Ακριβείας στη χώρα μας, κύρια, αν όχι μοναδική, έμφαση σε σχέση με τις εφαρμογές της εξατομικευμένης Ιατρικής ή της Ιατρικής ακριβείας δίνεται στον καρκίνο. Πράγματι, το ενδιαφέρον για τη νέα αυτή στρατηγική εστιάζεται πρωτίστως στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση νεοπλασματικών παθήσεων, είτε πρόκειται για συμπαγείς όγκους, είτε για κακοήγη αιματολογικά νοσήματα. Η βασική αρχή είναι ότι με τη βοήθεια σύγχρονων τεχνικών Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, με τις οποίες αναλύεται η σειρά (αλληλουχία) των βάσεων του DNA, ανιχνεύονται στο αίμα, σε βιολογικά υγρά ή σε ιστούς πρωτεΐνες, που με την ιδιότητα βιοδεικτών (biomarkers) επιτρέπουν τη λεπτομερέστερη ταξινόμηση καρκίνων του ίδιου ιστολογικού τύπου και τον σχεδιασμό φαρμάκων που στοχεύουν (target) συγκεκριμένες γονιδιακές αλλαγές. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα. Με βάση την ιστολογική εικόνα, το νεόπλασμα διακρίνεται σε επιδερμοειδές, αδενοκαρκίνωμα και μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και με κριτήριο αυτή την ταξινόμηση διαφοροποιούνταν παλαιότερα ο επιπολασμός, η θεραπεία και η πρόγνωση των αρρώστων που πάσχουν από τη νόσο. Συν τω χρόνω, όμως, η ανίχνευση διαφορετικών γονιδιακών αλλαγών (μεταλλάξεων, αναδιατάξεων, συντήξεων κ.λπ.) μετέβαλε τον τρόπο ταξινόμησης (εικ 2). Έτσι, σήμερα έχουν ανιχνευθεί πάνω από δέκα τέτοιες γονιδιακές αλλαγές για τις οποίες έχουν εγκριθεί αντίστοιχες στοχευμένες θεραπείες (targeted therapies).

Οι στοχευμένες θεραπείες αποτελούν πλέον το επίκεντρο της προσπάθειας για την ανάπτυξη αντικαρκινικών



Εικόνα 2. Κατανομή των περιπτώσεων μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα ανάλογα με την κατά καιρούς ταξινόμηση. Η κλασική ταξινόμηση με βάση την ιστολογία αντικαταστάθηκε τα επόμενα χρόνια από την ταξινόμηση με βάση μεταλλάξεις ή άλλες γονιδιακές αλλαγές, περιορίζοντας σταδιακά το ποσοστό των μη ταξινομούμενων (άγνωστων) περιπτώσεων²⁷. KRAS= γονίδιο σαρκώματος επίμοου τύπου Kirsten (Kirsten rat sarcoma), EGFR= υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, EML4-ALK= σύντηξη πρωτεϊνικού μορίου μικροσωληνάρων εχινόδερμου 4 με κινάση αναπλαστικού λεμφώματος, HER2= υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2, BRAF= γονίδιο πρωτεΐνης B-Raf, MET= πρωτο-ογκογονίδιο MET, υποδοχέας κινάσης τυροσίνης, AKT1= γονίδιο πρωτεϊνικής κινάσης σερίνης-θρεονίνης, MAP2K1= ενεργοποιούμενη από μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση 1, PI3KCA= καταλυτική υπομονάδα A της κινάσης 3 της 4,5 διφωσφορικής φωσφατιδυλνισοσιτόλης.

φαρμάκων και τον ακρογωνιαίο λίθο της Ιατρικής ακριβείας. Πέραν του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, εφαρμόζονται και σε πολλούς άλλους συμπαγείς καρκίνους και κακοήθη αιματολογικά νοσήματα (πίν. 1). Στους «στόχους» αυτών των θεραπειών περιλαμβάνονται πρωτεΐνες που περιέχονται σε καρκινικά κύτταρα και συμβάλλουν στην ανάπτυξή τους (π.χ., η πρωτεΐνη του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2, HER-2), μεταλλαγμένες πρωτεΐνες που προάγουν την εξέλιξη του καρκίνου (π.χ., η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη BRAF που περιέχεται σε κύτταρα μελανώματος) και πρωτεΐνες που προέρχονται από σύμφυση (fusion) δύο διαφορετικών γονιδίων, όπως η πρωτεΐνη BCR-ABL που περιέχεται στο γνωστό χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Υπάρχουν πολλά είδη στοχευμένων θεραπειών: θεραπείες που τροποποιούν την έκφραση

γονιδίων, άλλες που αναστέλλουν τη μεταγωγή σήματος (signal transduction), άλλες που προάγουν την απόπτωση καρκινικών κυττάρων, άλλες που αναστέλλουν την αγγειογένεση, καθώς και ανοσοθεραπείες, ορμονοθεραπείες και χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και νανοσωματίων (nanoparticles) για τη μεταφορά τοξικών μορίων σε καρκινικά κύτταρα.

Όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως για την εξατομικευμένη Ιατρική, ισχύουν και για την Ιατρική ακριβείας. Έτσι, αν και η Ιατρική ακριβείας βασίζεται κατά κύριο λόγο σε βιοδείκτες-προϊόντα της Γονιδιωματικής και βρίσκει εφαρμογή κατ'εξοχήν στον καρκίνο, στην πραγματικότητα καλύπτει ένα πολύ ευρύτερο πεδίο, τόσο από άποψη βιοδεικτών, όσο και από άποψη κλινικών εφαρμογών. Όπως σημειώνουν οι συγγραφείς ενός άρθρου που δημοσιεύθηκε πριν από λίγα χρόνια στο *New England Journal of Medicine*,²⁹ στους βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για να επιλεγούν στοχευμένες θεραπείες που καλύπτουν την ανάγκη συγκεκριμένων ασθενών, περιλαμβάνονται όχι μόνο γενετικές πληροφορίες, αλλά και φαινοτυπικά ή ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά, η δε Ιατρική ακριβείας συμβάλλει στην επιλογή θεραπευτικών μέσων για πολλά άλλα νοσήματα πλην του καρκίνου. Από τον πίνακα 2 γίνεται, π.χ., φανερό ότι εκτός από τους γενετικούς δείκτες, βιοδείκτες χαρακτηρίζονται και βιοχημικοί παράγοντες, όπως η χοληστερόλη LDL, που εδώ και πολλά χρόνια χρησιμοποιείται ως κριτήριο για την έναρξη αγωγής με στατίνες, αλλά και το ιικό φορτίο στις περιπτώσεις της ηπατίτιδας C και του ιού της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV). Είναι, επίσης, προφανής η ποικιλία των μη νεοπλασματικών παθήσεων στις οποίες οι εφαρμοζόμενες θεραπείες μπορούν να θεωρηθούν ότι εντάσσονται στο πλαίσιο της Ιατρικής ακριβείας*.

Θα πρέπει, τέλος, να σημειωθεί ότι η εκμετάλλευση των δυνατοτήτων που παρέχει η γενετική ανάλυση για ακριβή ταξινόμηση παθολογικών καταστάσεων και αντίστοιχες θεραπευτικές εφαρμογές δεν είναι εφικτή σε όλες τις παθολογικές καταστάσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, των οποίων οι φαινότυποι είναι αποτέλεσμα του αθροίσματος πολλών πολυμορφισμών, κάθε ένας από τους οποίους ασκεί σχετικά πολύ μικρή επίδραση στη γονιδιακή έκφραση και την πρόκληση νόσου.³⁰ Για την αντιμετώπιση αυτής της δυσκολίας έχουν αναπτυχθεί συστήματα γενετικής βαθμολόγησης κινδύνου (genetic risk scores), που βασίζονται

* Στις παθήσεις του καταλόγου μπορούν να προστεθούν και πολλές άλλες στις οποίες δοκιμάζεται η Ιατρική ακριβείας, όπως η νόσος Alzheimer, η νόσος Parkinson, η ευλογιά, η σχιζοφρένεια, η χρόνια νεφρική νόσος κ.λπ.

Πίνακας 1. Στοχευμένες θεραπείες για κακοήγη νεοπλασματικά νοσήματα εγκεκριμένες από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA). Από τον ιστότοπο του National Cancer Institute των Η.Π.Α.²⁸

Αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής: Trastuzumab

Γιγαντοκυτταρικοί όγκοι οστών: Denosumab

Ενδοκρινείς/νευροενδοκρινείς όγκοι: Lanreotide acetate, avelumab, lutetium Lu 177-dotatate, iobenguane I-131

Επιθηλιακοί καρκίνοι ωοθήκης/σάλπιγγας/πρωτογενείς περιτοναϊκοί καρκίνοι: Bevacizumab, olaparib, rucaparib, niraparib, niraparib tosylate monohydrate

Καρκίνος δέρματος: Vismodegib, sonidegib, ipilimumab, vemurafenib, trametinib, dabrafenib, pembrolizumab, nivolumab, cobimetinib, alitretinoin, aveluma), encorafenib, binimetinib, cemiplimab-rwlc

Καρκίνος εγκεφάλου: Bevacizumab, everolimus

Καρκίνος ήπατος: Sorafenib, regorafenib, nivolumab, lenvatinib mesylate, pembrolizumab

Καρκίνος θυρεοειδούς: Cabozantinib, vandetanib, sorafenib, lenvatinib mesylate, trametinib, dabrafenib

Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου: Cetuximab, pembrolizumab, nivolumab

Καρκίνος μαστού: Everolimus, tamoxifen, toremifene, trastuzumab, fulvestrant, anastrozole, exemestane, lapatinib, letrozole, pertuzumab, adotrastuzumab emtansine, palbociclib, ribociclib, neratinib maleate, abemaciclib, olaparib, atezolizumab

Καρκίνος νεφρού: Bevacizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib, temsirolimus, everolimus, axitinib, nivolumab, cabozantinib, lenvatinib mesylate, ipilimumab

Καρκίνος ουροδόχου κύστης: Atezolizumab, nivolumab, durvalumab, avelumab, pembrolizumab, erdafitinib

Καρκίνος παγκρέατος: Erlotinib, everolimus, sunitinib

Καρκίνος παχέος εντέρου-ορθού: Cetuximab, panitumumab, bevacizumab, ziv-aflibercept, regorafenib, ramucirumab, nivolumab, ipilimumab

Καρκίνος πνεύμονα: Bevacizumab, crizotinib, erlotinib, gefitinib, afatinib dimaleate, ceritinib, ramucirumab, nivolumab, pembrolizumab, osimertinib, necitumumab, alectinib, atezolizumab, brigatinib, trametinib, dabrafenib, durvalumab, dacomitinib, lorlatinib

Καρκίνος προστάτη: Cabazitaxel, enzalutamide, abiraterone acetate, radium 223 dichloride, apalutamide

Καρκίνος στομάχου: Pembrolizumab

Καρκίνος τραχήλου μήτρας: Bevacizumab, pembrolizumab

Λέμφωμα: Ibritumomab tiuxetan, denileukin diftitox, brentuximab vedotin, rituximab, vorinostat, romidepsin, bexarotene, bortezomib, pralatrexate, ibrutinib, siltuximab, idelalisib, belinostat, obinutuzumab, nivolumab, pembrolizumab, rituximab και hyaluronidase human, copanlisib hydrochloride, axicabtagene ciloleucel, acalabrutinib, tisagenlecleucel, venetoclax, mogamulizumab-kpkc, duvelisib

Λευχαιμία: Tretinoin, imatinib mesylate, dasatinib, nilotinib, bosutinib, rituximab, alemtuzumab, ofatumumab, obinutuzumab, ibrutinib, idelalisib, blinatumomab, venetoclax, ponatinib hydrochloride, midostaurin, enasidenib mesylate, inotuzumab ozogamicin, tisagenlecleucel, gemtuzumab ozogamicin, rituximab και hyaluronidase human, ivosidenib, duvelisib, moxetumomab pasudotox-tdfk, glasdegib maleate, gilteritinib, tagraxofusp-erzs

Μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές: Imatinib mesylate, ruxolitinib phosphate

Νευροβλάστωμα: Dinutuximab

Όγκοι μεγάλης μικροδορυφορικής αστάθειας: Pembrolizumab

Πολλαπλό μυέλωμα: Bortezomib, carfilzomib, panobinostat, daratumumab, ixazomib citrate, elotuzumab

Προβάλλον δερματοϊνοσάρκωμα (dermatofibrosarcoma protuberans): Imatinib mesylate

Σάρκωμα μαλακών ιστών: Pazopanib, alitretinoin

Στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού συστήματος (GIST): Imatinib mesylate, sunitinib, regorafenib

Συμπαγείς όγκοι με σύντηξη γονιδίου NTRK: Larotrectinib sulfate

Συστηματική μαστοκυττάρωση: Imatinib mesylate, midostaurin

Τα φάρμακα με κατάληξη -ib είναι μικρομοριακές ενώσεις και τα περισσότερα αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης· τα φάρμακα με κατάληξη -ab είναι μονοκλωνικά αντισώματα

στον συνδυασμό εκατοντάδων χιλιάδων μεμονωμένων πολυμορφισμών νουκλεοτιδίων. Τα συστήματα αυτά σε συνδυασμό με τα στοιχεία βαθμολόγησης κινδύνου που προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες, όπως η Μελέτη Framingham, συμβάλλουν στη βελτίωση του υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου.³¹

4. ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΧΟΛΙΟ

Από την εποχή του Ιπποκράτη, η θεώρηση του αρρώστου ως προσώπου αποτελεί θεμελιώδη αρχή της Ιατρικής Ηθικής. Με βάση την αρχή αυτή έχουν, κατά καιρούς, επινοηθεί διάφοροι όροι, όπως «ολιστική Ιατρική», «ιατρική φροντίδα (care) εστιασμένη στο πρόσωπο», «προσέγγιση (approach) επικεντρωμένη στο πρόσωπο» κ.ά. Την αντίλη-

Πίνακας 2. Εφαρμογές της Ιατρικής ακριβείας άλλες πλην του καρκίνου (τροποποιημένος από Jameson JL, Longo 2015²⁹).

Πεδίο Κλινικής Ιατρικής	Νόσος	Βιοδείκτης	Θεραπευτικές εφαρμογές
Αιματολογία	Θρόμβωση	Παράγοντας V του Leiden	Αποφυγή φαρμάκων που προάγουν τη θρόμβωση
Λοιμώδη νοσήματα	Ιός ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου	CD4+ κύτταρα T, ιικό φορτίο	Πολύ ισχυρή αντι-ιική θεραπεία
Καρδιαγγειακά νοσήματα	Στεφανιαία νόσος	CYP2C19	Κλοπιδογρέλη
Πνευμονικά νοσήματα	Κυστική ίνωση	G551D	Ivacaftor
Νεφρικά νοσήματα	Απόρριψη μωσχεύματος	Γονιδιακή «υπογραφή» ούρων	Φάρμακα εναντίον της απόρριψης
Ηπατικά νοσήματα	Ηπατίτιδα	Ιικό φορτίο ηπατίτιδας	Άμεσα δρώντες αντι-ιικοί παράγοντες
Ενδοκρινικά νοσήματα	Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2	RET	Προληπτική θυρεοειδεκτομή
Μεταβολικά νοσήματα	Υπερλιπιδαιμία	Χοληστερόλη LDL	Στατίνες
Νευρολογικά νοσήματα	Αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα	CXCL13	Ανοσοθεραπεία
Ψυχιατρικά νοσήματα	Κατάχρηση οιοπνευματωδών	GRI K1	Topiramate
Φαρμακογονιδιωματική	Διακοπή καπνίσματος	CYP2A6	Varenicline
Παθήσεις των οφθαλμών	Συγγενής αμαύρωση του Leber	RPE65	Γονιδιακή θεραπεία

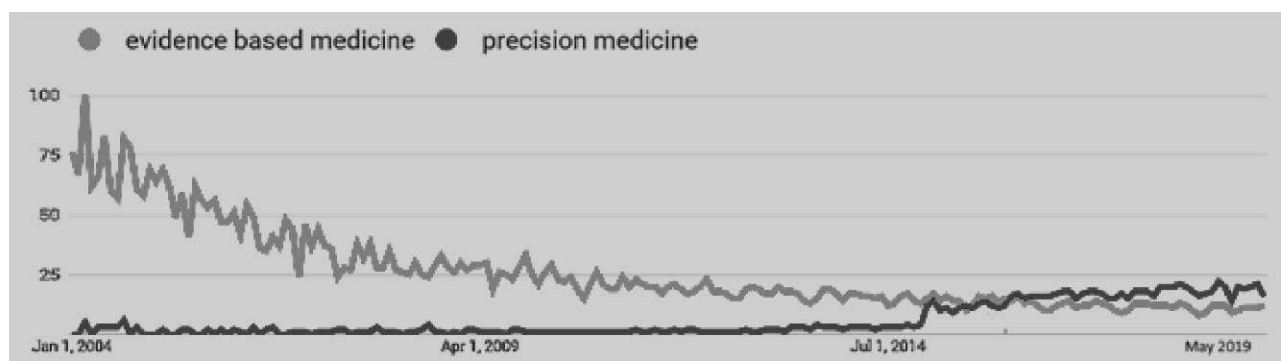
ψη, όμως, ότι ο άρρωστος αποτελεί ξεχωριστό πρόσωπο αποδίδει πληρέστερα η έννοια της «επικεντρωμένης στον άρρωστο» (patient centered) Ιατρικής. Ο άρρωστος αναγνωρίζεται εδώ ως συγκεκριμένη και μοναδική προσωπικότητα με τις δικές του προτιμήσεις, τις δικές του αρχές και τον δικό του τρόπο αντιμετώπισης καταστάσεων και ζητημάτων και με δικαίωμα συμμετοχής στη λήψη αποφάσεων που τον αφορούν. Από την άλλη μεριά, παρά την ετυμολογία του, τόσο στην αγγλική γλώσσα (personalized < person), όσο και στην αδόκιμη μετάφρασή της στη γλώσσα μας, με την οποία συχνά απαντά (προσωποποιημένη < πρόσωπο), η σημασία του όρου «personalized medicine» είναι διαφορετική: η εξατομίκευση δεν περιορίζεται σε ένα μοναδικό πρόσωπο, αλλά σε σύνολο ατόμων που ξεχωρίζουν από τους άλλους επειδή διαθέτουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά – γενετικά, με τη στενότερη έννοια ή και φαινοτυπικά με την ευρύτερη εκδοχή. Ως εκ τούτου, η «προσωποποιημένη Ιατρική» θα μπορούσε να είναι και απρόσωπη*.

Το ενδεχόμενο της παραπλάνησης από την έμμεση παραπομπή στον κανόνα «δεν υπάρχουν αρρώστιες, αλλά άρρωστοι άνθρωποι» απομακρύνεται με την αντικατάστα-

ση του παλαιότερου όρου «εξατομικευμένη Ιατρική» από τον νεότερο «Ιατρική ακριβείας». Ο όρος αυτός τείνει να αντικαταστήσει τον όρο «εξατομικευμένη Ιατρική», αν και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται από μερικούς ως εναλλακτική ονομασία της ίδιας προσέγγισης. Η Ιατρική ακριβείας θα μπορούσε να ονομαστεί και «προσδιοριστική Ιατρική», με την έννοια ότι προσδιορίζει επακριβώς κάθε άρρωστο. Αυτό επιτυγχάνεται με τη βοήθεια γονιδιακών δεικτών (π.χ., πρωτεϊνών προϊόντων μετάλλαξης) που χρησιμοποιούνται, κατά κανόνα, σε περιπτώσεις καρκίνου (ογκογονίδια), αλλά με τη διευρυμένη του έννοια ο όρος χρησιμοποιείται και όταν χρησιμοποιούνται μη γονιδιακοί βιοδείκτες, όπως η χοληστερόλη LDL στις δυσλιπιδαιμίες ή το ιικό φορτίο σε ιογενείς λοιμώξεις.

Μια δεκαετία περίπου πριν έλθουν στο προσκήνιο η Ιατρική ακριβείας και ο πρόδρομός της εξατομικευμένη Ιατρική, είχε κάνει την εμφάνισή της η βασισμένη σε ενδείξεις Ιατρική. Όπως αποκαλύπτουν τα στοιχεία αναζήτησης της Google (εικ. 3), το ενδιαφέρον για την τελευταία παρουσίασε φθίνουσα πορεία κατά την τελευταία δεκαετία, ενώ, όπως είδαμε, το αντίστοιχο για την Ιατρική ακριβείας αυξήθηκε απότομα από το 2015 και μετά. Σημαίνει άραγε η μεταβολή αυτή ότι η Ιατρική ακριβείας έχει επισκιάσει τη βασισμένη σε ενδείξεις Ιατρική; Προφανώς όχι. Το αυξημένο ενδιαφέρον για τη νέα τάση στην ταξινόμηση των νοσημάτων και τη θεραπευτική στρατηγική οφείλεται ακριβώς στο ότι είναι νέα. Στην πραγματικότητα, η Ιατρική ακριβείας δεν ανταγωνίζεται, αλλά, αντιθέτως, συμπληρώνει τη βασισμένη σε ενδείξεις Ιατρική.³² Ισχυρή ένδειξη για την αποτελεσματικότητα της σύμπραξής τους αποτελεί η συμβολή της Ιατρικής ακριβείας στην επιλογή ασθενών

* Σε ένα σκίτσο του βραβευμένου με Pulitzer Αμερικανού γελοιογράφου Rob Rogers, που μπορείτε να βρείτε στο Διαδίκτυο (<http://bit.ly/1qVn3qS>), ένας άρρωστος γυμνός από τη μέση και πάνω κάθεται πάνω σε έναν ογκώδη σαρωτή (scanner). Στην πλάτη του, που είναι γυρισμένη προς τον θεατή, υπάρχει ένας τεράστιος γραμμωτός κωδικός (barcode). Δίπλα στον άρρωστο στέκεται με βαρύθυμο ύφος ένας γιατρός. «Φοβάμαι, γιατρέ, ότι η Ιατρική έχει γίνει απρόσωπη», λέει ο άρρωστος. «Ανοησίες», απαντά ο γιατρός έχοντας το βλέμμα στραμμένο στις σημειώσεις του. «Απλώς πλάγιασε για να ακουμπήσει ο γραμμωτός κωδικός σου στον σαρωτή». Το επιμύθιο της γελοιογραφίας: η τυποποίηση του αρρώστου δεν εξασφαλίζει την επικοινωνία του με τον γιατρό.



Εικόνα 3. Συχνότητα αναζήτησης των λημμάτων «evidence based Medicine» και «precision Medicine» στη μηχανή αναζήτησης της Google στην πορεία του χρόνου (πηγή: <https://trends.google.com/>).

που εντάσσονται σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (τον ακρογωνιαίο λίθο της βασισμένης σε ενδείξεις Ιατρικής³³) με βάση το γενετικό τους υπόστρωμα, προκειμένου να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα των διαφόρων μέσων στοχευμένης θεραπείας.

Μπορεί η Ιατρική ακριβείας να συνυπάρξει με την επικεντρωμένη στον άρρωστο Ιατρική; Η απάντηση εδώ

είναι καταφατική. Με τη διαφορά ότι για μεν την Ιατρική ακριβείας χρειαζόμαστε γενετιστές και μοριακούς βιολόγους, για δε την Ιατρική με επίκεντρο τον άρρωστο είναι απαραίτητοι κλινικοί ιατροί κατάλληλοι να αποτελέσουν πρότυπα για μίμηση (role models) από τους νεώτερους συναδέλφους. Οι ιατρικές σχολές οφείλουν να μεριμνούν για τον εμπλουτισμό του διδακτικού-ερευνητικού τους δυναμικού και με τις δύο αυτές κατηγορίες επιστημόνων.

ABSTRACT

Personalized medicine: what it is and what it isn't

T.D. MOUNTOKALAKIS

Medical School, University of Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(4):561–570

Starting from Hippocrates and throughout the history of medicine, physicians have been aiming to tailor care to patient's individual needs. In recent years, the term patient centered medicine has been coined to describe the concept of taking into account individual patient preferences, needs and values. Patients are treated as equal partners in their own healthcare and are allowed a voice in all decisions. On the other hand, while emphasizing a similar notion about individualized care, the term personalized medicine has a markedly different origin. According to the British National Health System, personalized medicine can be regarded as "a move away from a 'one size fits all' approach to the treatment and care of patients with a particular condition, to one which uses new approaches to better manage patients' health and target therapies to achieve the best outcomes in the management of a patient's disease or predisposition to disease". The interest in this form of medicine has grown over the two recent decades, partly because of developments in genomics, such as the Human Genome Project, since personalized medicine uses information about a person's genes, and proteins to prevent, diagnose, and treat disease. Nevertheless, in its broader sense, this model goes one step further by including other specific characteristics of the individual patient, such as age, gender, height, weight, diet, life style, environment, etc. More recently, in the titles of articles, conferences, and institutional programs the term personalized medicine switched to precision medicine, mainly because it opened up the prospect of taking genetic risk stratification beyond the individual patient to the population level. The question whether patient centered medicine and personalized/precision medicine might be combined in theory and in practice can be answered in the affirmative with one proviso: bioscientists to cooperate with clinical role models in medical education. Finally, while personalized/precision medicine and evidence based medicine have their own merits and limitations, these approaches complement rather than oppose one another.

Key words: Doctor-patient relationship, Patient-centered medicine, Personalized medicine, Precision medicine, Targeted treatment

Βιβλιογραφία

1. SACKETT DL, ROSENBERG WM, GRAY JA, HAYNES RB, RICHARDSON WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996, 312:71–72
2. CAWADIAS AP. Neohippocratism. President's address. *Proc R Soc Med* 1937, 31:27–38 Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/003591573703100113>.
3. VENTEGODT S, KANDEL I, MERRICK J. A short history of Clinical Holistic Medicine. *Scientific World Journal* 2007, 7:1622–1630
4. ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ Θ. Ολιστική Ιατρική: ο σφετερισμός μιας έννοιας. Στο: *77 Κείμενα σχετικά με την Ιατρική και γύρω από αυτήν*. Αρχιπέλαγος, Αθήνα, 2010
5. ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ Θ. *Η Νέα Ιατρική: Βασισμένη σε Ενδείξεις, Επικεντρωμένη στον Άρρωστο*. Εκδόσεις Ιωάννης Παρισιάδης, Αθήνα, 2006
6. KIRSCHENBAUM H, JOURDAN A. The current status of Carl Rogers and the person-centered approach. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training* 2005, 42:37–51
7. STARFIELD B. Is patient-centered care the same as person-focused care? *Perm J* 2011, 15:63–69
8. BALINT E. The possibilities of patient-centered medicine. *J Roy Coll Gen Practit* 1969, 17:269–276
9. BARDES CL. Defining "patient centered medicine". *N Engl J Med* 2012, 366:782–783
10. ANONYMOUS. Take your partners for the dance. *BMJ* 1999, 319:717
11. COULTER A. Paternalism or partnership? *BMJ* 1999, 319:719
12. LANGRETH R, WALDHOLZ M. New era of personalized medicine. *Oncologist* 1999, 4:426–427 (αναδημοσίευση)
13. REDEKOP WK, MLADSI D. The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope. *Value Health* 2013, 16:S4–S9
14. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ ΕΙ, ΓΩΓΟΣ Χ (προσκεκλημένοι εκδότες). Η νέα εποχή των λοιμώξεων. Η προσωποποιημένη αντιμικροβιακή θεραπεία. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2019, 36(Συμπληρωματικό τεύχος 1)
15. KOTCHEN TA, COWLEY AW, LIANG M. Ushering hypertension into a new era of precision medicine. *JAMA* 2016, 315:343–344
16. MENDES-SOARES H, RAVEH-SADKA T, AZULAY S, EDENS K, BEN-SHLOMOY, COHEN Y ET AL. Assessment of a personalized approach to predicting postprandial glycemic responses to food among individuals without diabetes. *JAMA* 2019, 2:e188102
17. PETERSON E, GREENLAND P. A new personalized, patient-centric, and cost-conscious guideline for contemporary cholesterol management. *JAMA* 2019, 321:749–750
18. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/09/improving-outcomes-personalised-medicine.pdf>
19. HARVEY ZH, CHEN Y, JAROSZ DF. Protein-based inheritance: epigenetics beyond the chromosome. *Mol Cell* 2018, 69:195–202
20. HEARD E, MARTIENSSEN RA. Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell* 2014, 157:95–109
21. GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL, BEAM C, BIRTCHER KM, BLUMENTHAL RS ET AL. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018, S0735–1097:39033–39038
22. EL-ALTI L, SANDMAN L, MUNTHE C. Person centered care and personalized medicine: irreconcilable opposites or potential companions? *Health Care Anal* 2019, 27:45–59
23. OLSON MV. A behind-the-scenes story of precision medicine. *Genomic Proteomics Bioinformatics* 2017, 15:3–10
24. <https://blogs.cdc.gov/genomics/2016/04/21/shift/>
25. COMMITTEE ON A FRAMEWORK FOR DEVELOPMENT A NEW TAXONOMY OF DISEASE; NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. The National Academies Press. Available at: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13284
26. ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ. Διαθέσιμο στο: <https://www.ekt.gr/el/news/21996>
27. PAOW, GIRARD N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2011, 12:175–180
28. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Targeted cancer therapies fact sheet. Available at: <https://www.cancer.gov/>
29. JAMESON JL, LONGO DL. Precision Medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 2015, 372:2229–2234
30. HUMPHRIES SE. Common variants for cardiovascular disease; clinical utility confirmed. *Circulation* 2017, 135:2102–2105
31. INOUE M, ABRAHAM G, NELSON CP, WOOD AM, SWEETING MJ, DUDBRIDGE F ET AL. Genomic risk prediction of coronary artery disease in 480,000 adults. *J Am Coll Cardiol* 2018, 72:1883–1893
32. CHOWN, GALLO L, BUSSE JW. Evidence-based medicine and precision medicine: complementary approaches to clinical decision making. *Precis Clin Med* 2018, 1:60–64
33. ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ ΘΔ. Αποσαφηνίζοντας τον όρο «evidence based medicine». *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2015, 32:650–660

Corresponding author:

T.D. Mountokalakis, 50 Plapouta street, 114 73 Athens, Greece,
Tel. +30210 8216293
e-mail: tmounto@med.uoa.gr