

Bài báo

MỞ

Một phương pháp tính toán để ưu tiên các liệu pháp nhắm mục tiêu trong ung thư học chính xác: phân tích hiệu suất trong thử nghiệm SHIVA01

Tác giả: Istvan Petak^{1,2,3,12}, Maud Kamal⁴, Anna Dirner³, Ivan Bieche⁵, Robert Doczi³, Odette Mariani⁶, Peter Filotas³, Anne Salomon⁶, Barbara Vodicska³, Vincent Servois⁷, Edit Varkondi³, David Gentien⁸, Dora Tihanyi³, Patricia Tresca⁴, Dora Lakatos³, Nicolas Servant⁹, Julia Deri³, Pauline du Rusquec⁴, Csilla Hegedus³, Diana Bello Roufai⁴, Richard Schwab³, Celia Dupain⁴, Istvan T. Valyi-Nagy^{10,12} và Christophe Le Tourneau^{4,9,11,12}

(Ghi chú: Thông tin chi tiết về các tác giả vui lòng tham khảo ở trang cuối của tài liệu này)

Ung thư học chính xác hiện nay dựa trên việc ghép các thuốc nhắm mục tiêu phân tử (MTA) với các gen điều khiển hoặc dấu ấn sinh học đơn lẻ được xác định trước. Mỗi khối u chứa một tổ hợp số lượng lớn các biến đổi di truyền tiềm năng của nhiều gen điều khiển trong một hệ thống phức tạp, điều này hạn chế tiềm năng của phương pháp này. Chúng tôi đã phát triển một phương pháp tính toán hỗ trợ bởi trí tuệ nhân tạo (AI), hệ thống chỉ định thuốc ứng dụng trí tuệ nhân tạo (DDA), để ưu tiên các MTA tiềm năng cho từng bệnh nhân ung thư dựa trên hồ sơ phân tử khối u phức tạp của họ. Chúng tôi đã phân tích lợi ích lâm sàng của hệ thống DDA trên dữ liệu kết quả lâm sàng và phân tử của các bệnh nhân được điều trị trong thử nghiệm lâm sàng ung thư học chính xác SHIVA01, các MTA được ghép cặp với các biến đổi di truyền hoặc dấu ấn sinh học của khối u của cá thể người bệnh. Chúng tôi nhận thấy rằng điểm số DDA của MTA ở những bệnh nhân với tình trạng bệnh được kiểm soát cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân có bệnh tiến triển (1523 so với 580, $P=0.037$). Trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) trung vị cũng dài hơn có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân nhận MTA có điểm DDA cao ($1000+ <$) so với điểm DDA thấp (<0) (3,95 so với 1,95 tháng, $P=0.044$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng các hệ thống ứng dụng AI, như DDA, là những công cụ mới đầy hứa hẹn giúp các bác sĩ ung thư cải thiện kết quả điều trị ung thư học chính xác.

npj Precision Oncology (2021) 5:59; <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00191-2>

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư học chính xác, phương pháp điều trị nhắm mục tiêu phân tử cho từng bệnh nhân ung thư dựa trên các biến đổi di truyền khối u của cá nhân họ, là một phương pháp rất được mong đợi để đánh bại ung thư. Nỗ lực trong ung thư học chính xác tập trung vào việc xác định các đột biến đơn lẻ, các dấu ấn sinh học dự đoán, sự hiện diện hoặc vắng mặt của các đột biến phân tử, có thể dự đoán đáp ứng với một thuốc nhắm mục tiêu phân tử (MTA). Cách tiếp cận này đã dẫn đến sự phát triển các xét nghiệm chẩn đoán đồng hành dự đoán hiện đang là một phần trong việc thực hiện chỉ định điều trị cho nhiều MTA^{1,2}. Việc đưa các dấu ấn sinh học dự đoán vào việc khám phá thuốc và chỉ định lâm sàng của MTA là một bước tiến quan trọng trong ung thư học chính xác, nhưng việc sử dụng những dấu ấn sinh học đơn lẻ cho thấy cách tiếp cận này có nhiều hạn chế.

Các thử nghiệm rõ để tìm các cặp dấu ấn sinh học – MTA dự đoán thành công đang được tiến hành. Thử nghiệm NCI-MATCH là một ví dụ rất quan trọng. Trong thử nghiệm NCI-MATCH, các khối u được xét nghiệm hồ sơ phân tử và bệnh nhân được phân vào các nhánh điều trị khác nhau dựa trên sự xuất hiện của các dấu ấn sinh học đơn lẻ được định trước. Thử nghiệm có tính khả thi và thành công trong một số trường hợp, nhưng nó cũng chỉ ra những hạn chế của mô hình dấu ấn sinh học đơn lẻ khi chỉ ba trong số 11 phân nhóm hoàn thành đầu tiên có kết quả tích cực³. TAPUR, thử nghiệm rõ ung thư học chính xác quy mô lớn khác do ASCO (Hiệp hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ) tiến hành, cũng báo cáo kết quả tương tự⁴.

Các thử nghiệm lâm sàng khác đã được thiết kế để phân tích lợi ích lâm sàng tổng thể của việc điều trị bệnh nhân dựa trên hồ sơ phân tử khối u ghép cặp với các MTA "đúng mục tiêu" nhưng chưa cấp phép hoặc ghép cặp với các MTA đang trong quá trình nghiên cứu. IMPACT01 là thử nghiệm ung thư học chính xác có thời gian tiến hành dài nhất đánh giá lợi ích và hạn chế của việc ghép cặp các MTA với các dấu ấn sinh học đơn lẻ⁵. Tỷ lệ sống 10 năm là 6% trong trường hợp các liệu pháp ghép cặp phân tử so với 1% trong các liệu pháp không ghép cặp ($P < 0.0001$). Tỷ lệ đáp ứng khách quan và tỷ lệ hiệu quả điều trị (bao gồm bệnh ổn định) cao hơn ở trường hợp các MTA ghép cặp so với kết quả của các liệu pháp điều trị không ghép cặp ($P < 0.0001$). Tỷ lệ đáp ứng khách quan và tỷ lệ hiệu quả điều trị (bao gồm bệnh ổn định) cao hơn trong trường hợp các MTA ghép cặp so với kết quả của các liệu pháp điều trị không ghép cặp (tương ứng là 16,4% so với 5,4% và 35% so với 20,3%)⁵. Trong một thử nghiệm ung thư

học chính xác tiên phong khác, MOSCATO01, cho thấy tỷ lệ đáp ứng 11% và 33% hiệu quả điều trị dựa trên tỷ lệ thời gian sống bệnh không tiến triển PFS2/PFS1 $>1,3$ lần⁶. Những kết quả này cho thấy việc ghép cặp MTA với các dấu ấn sinh học đơn lẻ mang lại lợi ích lâm sàng; tuy nhiên, trong SHIVA01, thử nghiệm ung thư học chính xác ngẫu nhiên đầu tiên đánh giá hiệu quả của việc ghép MTA này so với liệu pháp hóa trị thông thường. Kết quả thử nghiệm SHIVA01 cho thấy việc sử dụng các dấu ấn sinh học hoặc đột biến đơn lẻ để ghép cặp với các thuốc điều trị nhắm đích phân tử (MTAs) không mang lại hiệu quả vượt trội so với liệu pháp hóa trị thông thường⁷.

ESCAT, thang đánh giá khả năng can thiệp lâm sàng đối với các đích phân tử của Hiệp hội Ung thư châu Âu (ESMO), xác định các bậc ưu tiên MTA dựa trên mức bằng chứng cao nhất của liên kết giữa MTA với một biến đổi di truyền hoặc một dấu ấn sinh học xuất hiện trong khối u của bệnh nhân⁸. Bậc I bao gồm các đột biến phân tử có bằng chứng lâm sàng mạnh và đủ để dự đoán đáp ứng với MTA. Bậc II bao gồm các đột biến phân tử với ít bằng chứng lâm sàng hơn trong cùng loại khối u. Bậc III bao gồm các đột biến với bằng chứng được thấy trong các loại khối u khác. Trong bậc III, bậc IIIB các đột biến là các biến thể di truyền khác nhau của cùng một gen. Các đột biến bậc IV là đột biến được hỗ trợ bởi dữ liệu tiền lâm sàng hoặc mô hình mô phỏng - in silico.

Chúng tôi đã đánh giá hồi cứu hiệu quả của các MTA ghép cặp được chỉ định cho bệnh nhân trong thử nghiệm SHIVA01 và cũng phân theo các bậc của ESCAT⁹. Các đột biến phân tử trong SHIVA01 được phân loại hồi cứu vào các bậc ESCAT, thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) trung bình và thời gian sống còn tổng thể (OS) của các MTA trong các bậc khác nhau được so sánh bằng các kiểm định log-rank. Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong kết quả lâm sàng của các MTA trong các bậc II, IIIA và IV. Các MTA trong bậc IIIB có liên quan đến thời gian sống không bệnh tiến triển ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với các MTA trong các bậc ESCAT khác. Kết quả này chỉ ra rằng việc phân loại chức năng chính xác của các đột biến phân tử là yếu tố quan trọng cho sự thành công, nhưng mức độ bằng chứng liên kết MTA với đột biến phân tử không phải là yếu tố dự đoán có ý nghĩa thống kê về đáp ứng với MTA trong thử nghiệm SHIVA01.

COSMIC (cơ sở dữ liệu đột biến mắc phải trong ung thư ở người) có hơn 6 triệu biến đổi di truyền tiềm năng khác nhau trong hơn 600 gen ung thư¹⁰. Ý nghĩa chức năng của hầu hết các đột biến này chưa được biết đến (biến thể không xác định ý nghĩa, VUS) hoặc liên quan đến bằng chứng mâu thuẫn hoặc có mức độ bằng chứng hạn chế trong y văn. Đây là một trở ngại đáng kể với thành công hạn chế của ung thư học chính xác ngày nay.

Một yếu tố quan trọng khác trong ung thư học chính xác là mỗi khối u chứa trung bình 3-4 đột biến gen điều khiển và các đột biến điều khiển bổ sung trong các vùng không mã hóa cũng xuất hiện, nâng tổng số đột biến điều khiển phân tử lên số trung bình 4-5 trong mỗi khối u¹¹.

Nghiên cứu I-PREDICT đã chỉ ra bằng chứng rằng các chi định điều trị MTA (chủ yếu là kết hợp) ức chế hơn một nửa (>50%) các biến đổi gen điều khiển trong khối u (điểm "phù hợp cao") đã đạt được thời gian sống không bệnh tiến triển dài hơn ít nhất 30% (PFS2/PFS1 $\geq 1,3$) so với bước điều trị tiêu chuẩn trước đó ở 75% bệnh nhân, so với tỉ lệ thành công 36,6% của bệnh nhân được điều trị với các MTA nhắm mục tiêu dưới 50% các đột biến điều khiển (điểm "ghép cặp thấp")¹². Kết quả này chỉ ra rằng hiệu quả của các MTA ghép cặp với dấu ấn sinh học hoặc điều khiển của chúng bị giới hạn bởi sự hiện diện của các điều khiển không ghép cặp ở hai phần ba số bệnh nhân.

Do có những tiến bộ nổi bật gần đây của chẩn đoán phân tử, đặc biệt là giải trình tự thế hệ mới (NGS), bây giờ có thể phân tích nhiều gen điều khiển cùng lúc thay vì từng gen một, việc phân tích này đã và đang được thực hiện trong thực hành lâm sàng thường quy. Thách thức của ung thư học chính xác ngày nay là đánh giá ý nghĩa chức năng của tất cả các đột biến di truyền được phát hiện của tất cả các gen điều khiển tiềm năng (biến thể nucleotide đơn (SNV), thêm đoạn/mất đoạn, đột biến thay đổi số lượng bản sao (CNV), thay đổi cấu trúc), sau đó chọn đúng mục tiêu và ghép cặp MTA có thể hiệu quả trong khi có sự xuất hiện của các đột biến điều khiển không ghép cặp. Sự phức tạp còn tăng thêm do mức độ nhạy cảm khác nhau của các đột biến di truyền đơn lẻ với các MTA khác nhau ghép cặp cùng một đích.

Một giải pháp tiềm năng là triển khai các phương pháp tính toán chuẩn hóa, các thuật toán chỉ định thuốc hỗ trợ bởi Trí tuệ nhân tạo (AI). Các công cụ tính toán có thể xử lý dữ liệu đa chiều, đa phân tích và cung cấp kết quả nhất quán. Trong trường hợp có nhiều tổ hợp khác nhau của các dấu ấn sinh học và đột biến trong các khối u. Các thuật toán có thể xử lý sự phức tạp này và cung cấp các dự đoán đáp ứng điều trị chính xác hơn và hiệu suất của các thuật toán này có thể được đánh giá như các thiết bị y tế.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phát triển một phương pháp tính toán ("chỉ định thuốc ứng dụng trí tuệ nhân tạo", DDA), để kiểm định hiệu suất của nó nhằm xác định các liệu pháp nhắm mục tiêu nào có thể có hiệu quả nhất cho bệnh nhân ung thư dựa trên hồ sơ phân tử khối u cá nhân phức tạp của họ. Các gen điều khiển và các đột biến di truyền đặc hiệu của chúng có vai trò quan trọng không giống nhau đối với sự sống còn của tế bào ung thư. Một vài gen điều khiển có thể liên quan đến nhiều MTA và nhiều MTA có thể liên quan trực tiếp hoặc không trực tiếp thông qua các mục tiêu phân tử liên quan gián tiếp trong cùng một khối u. Sự xuất hiện và tầm quan trọng của các liên kết giữa các điều khiển, mục tiêu và MTA được hỗ trợ bởi các số lượng và mức độ bằng chứng thực nghiệm khác nhau. Mục tiêu là tạo ra một hệ thống tự động ưu tiên các gen điều khiển tiềm năng và các mục tiêu liên quan có thể dùng thuốc dựa trên hàng ngàn mối tương tác chức năng đã biết từ các bằng chứng đã công bố. Tiếp theo, xác định các MTA ức chế các điều khiển quan trọng nhất hoặc các mục tiêu quan trọng nhất có thể dùng thuốc liên quan đến các điều khiển quan trọng nhất ở mức độ bằng chứng tổng hợp cao nhất.

Về lý thuyết, một hệ thống như vậy có thể tối đa hóa cơ hội để xác định MTA, điều mà có khả năng cao nhất kích hoạt đáp ứng điều trị dựa trên những hiểu biết hiện nay của chúng ta về sinh học ung thư và được lý phân tử.

Hệ thống DDA trình bày trong nghiên cứu này bao gồm một mạng lưới bằng chứng được tuyển chọn với hơn 12.000 tương tác điều khiển-mục tiêu-MTA được triển khai trong một hệ thống phần mềm, Máy tính điều trị ung thư học thời gian thựcTM. Hệ thống DDA tự động gán một điểm toán học DDA, "mức độ bằng chứng tổng hợp" (AEL) cho các MTA liên quan đến toàn bộ hồ sơ phân tử của bệnh nhân ung thư trong vài phần nghìn giây.

Tiếp theo, chúng tôi sử dụng hồ sơ phân tử và dữ liệu kết quả lâm sàng của bệnh nhân được điều trị trong thử nghiệm lâm sàng SHIVA01 để đánh giá hiệu suất lâm sàng của DDA. Trong thử nghiệm SHIVA01, tất cả bệnh nhân trong nhánh ung thư học chính xác được điều trị với một MTA phù hợp với một dấu ấn sinh học được xác định trước xuất hiện trong khối u của bệnh nhân. Tuy nhiên, chúng tôi thấy rằng các MTA có điểm DDA cao hơn có liên quan có ý nghĩa thống kê đến kết quả điều trị tốt hơn.

Kết quả nghiên cứu này chỉ ra rằng DDA có thể khắc phục các hạn chế của các chi định điều trị dựa trên dấu ấn sinh học đơn lẻ, giải quyết được sự phức tạp trong hồ sơ phân tử ung thư để cải thiện lợi ích lâm sàng của việc thực hành ung thư học chính xác.

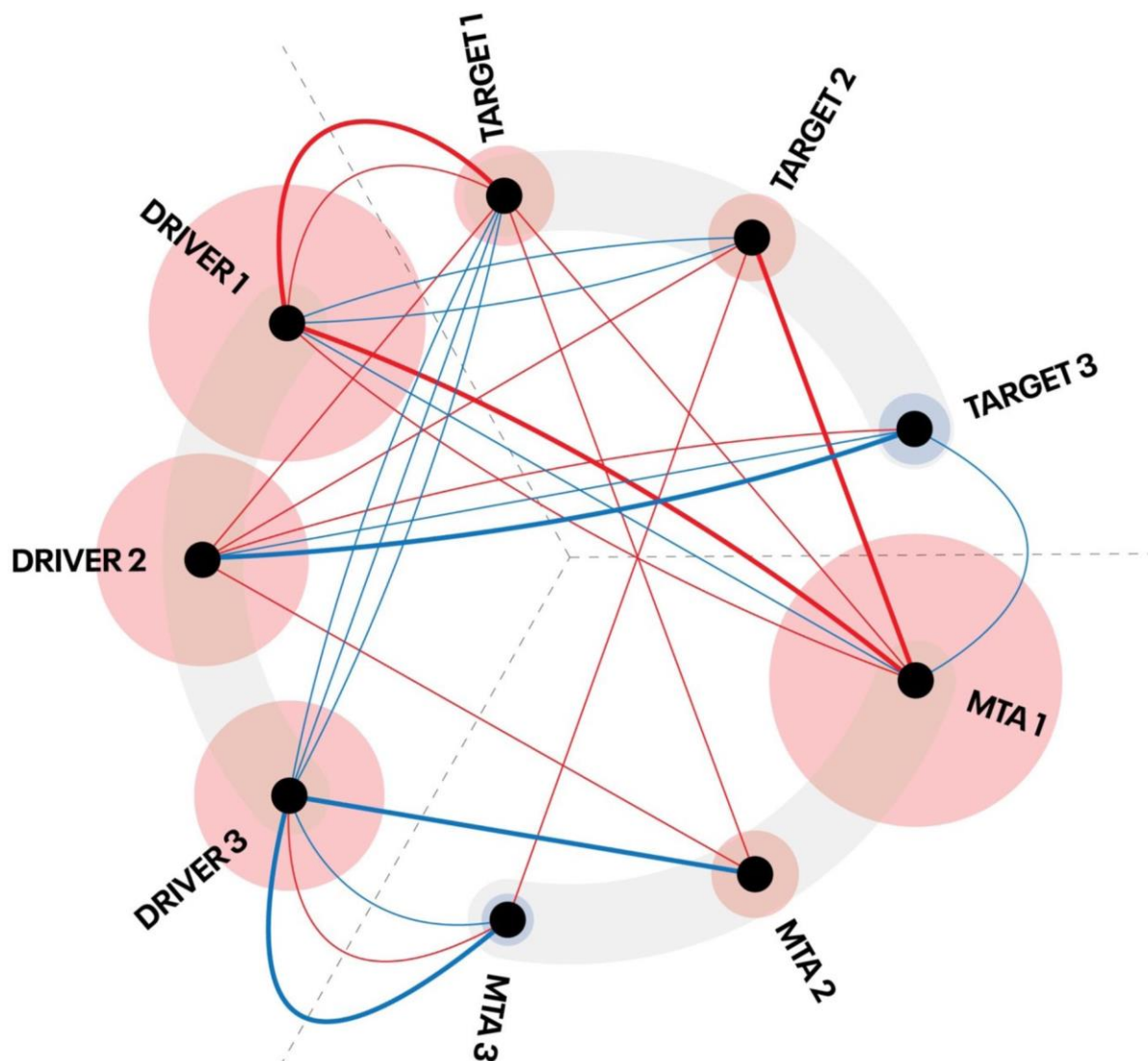
KẾT QUẢ

Tổng quan về DDA

Ngày nay, khi nói về AI thường chỉ đề cập đến máy học (Machine Learning - ML). Tuy nhiên, khoa học máy tính và kế hoạch hành động của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) coi AI là bất kỳ chương trình máy tính thông minh nào giúp cải thiện chẩn đoán hoặc quyết định điều trị^{13,14}. Để phát triển các thuật toán dự đoán hiệu quả cho quyết định điều trị chỉ bằng ML, cần có các cơ sở dữ liệu lâm sàng không lỗi do số lượng lớn các tham số có thể ảnh hưởng đến đáp ứng với các liệu pháp nhắm trúng đích (MTA). Do đó, chúng tôi quyết định sử dụng một hệ thống chuyên gia dựa trên quy tắc phức hợp ("nếu-thì") để tạo ra hệ thống DDA dựa trên kiến thức chức năng ("những gì chúng ta đã biết") từ dữ liệu thực nghiệm đã được công bố. Hệ thống chuyên gia dựa trên quy tắc là các hệ thống minh bạch, có thể hiểu được và cung cấp các kết quả nhất quán. Tiếp theo, các câu phân của hệ thống có thể được cải thiện thêm bằng các phương pháp máy học sau khi chia nhỏ sự phức tạp.

DDA sử dụng một mạng lưới các liên kết chức năng giữa các đột biến gen điều khiển có các biến đổi phân tử, bao gồm các biến thể đơn nucleotide (SNV), **đột biến số bản sao (CNV)**, biểu hiện gen, gánh nặng đột biến khối u (TMB), bất ổn vi vệ tinh (MSI) và các mục tiêu có thể điều trị, các MTA, cũng như loại khối u (vị trí và mô học) dựa trên các bằng chứng đã được công bố (PubMed) được tích hợp vào hệ thống phần mềm. Máy tính điều trị ung thư học thời gian thựcTM (Hình 1). Thông tin về tần suất của các biến đổi phân tử cũng được đưa vào (COSMIC)¹⁰.

Thuật toán DDA gán điểm số cho mỗi gen chứa các biến đổi phân tử ("tính toán gen điều khiển") dựa trên số lượng và trọng số của tất cả các liên kết chức năng với các gen đích có thể điều trị bằng thuốc và các MTA. Tiếp theo, DDA gán điểm số cho các gen đích có thể điều trị bằng thuốc ("tính toán đích") dựa trên số lượng và trọng số của các liên kết với tất cả các gen điều khiển tiềm năng trong khối u. Cuối cùng, điểm số của MTAs được tính toán dựa trên số lượng và trọng số của các liên kết với tất cả các gen "điều khiển" và tất cả các gen "đích" và điểm số của các gen này. Trọng số của bất kỳ liên kết nào được tính toán bằng cách sử dụng các hằng số ("trọng số ghép cặp") tương ứng với mức độ tương đồng giữa các tham số sinh học của khối u cụ thể và các tham số tương tự trong bằng chứng được sử dụng để tạo ra liên kết.



Hình 1: Biểu diễn sơ đồ của hệ thống và phương pháp chỉ định thuốc ứng dụng AI (DDA). Một mạng lưới các liên kết chức năng giữa các gen điều khiển ung thư tiềm năng (DRIVER) với các đột biến gen dựa trên bằng chứng đã công bố, các mục tiêu phân tử có thể điều trị (TARGET), và các thuốc nhắm trúng đích phân tử (MTA) được tạo ra. Điểm số DDA toán học ("mức độ bằng chứng tổng hợp", AEL) của mỗi gen điều khiển trong khối u và các mục tiêu cùng MTAs liên quan của chúng được tính toán bằng cách tổng hợp số lượng và trọng số của các liên kết dương (đường màu đỏ) và âm (đường màu xanh). Các tương tác được biểu diễn bằng các đường không phải là liên kết vật lý mà là các liên kết chức năng dựa trên bằng chứng và được tính cả hai chiều trong việc tính điểm số mức độ bằng chứng tổng hợp (AEL) của các DRIVER, TARGET và các MTA. Độ dày của các đường biểu thị trọng số (mức độ bằng chứng) của từng liên kết. AEL cuối cùng của một MTA được xác định bởi số lượng và trọng số của các liên kết trực tiếp với các DRIVER có trong khối u, số lượng và trọng số của các liên kết giữa các DRIVER và các TARGET của MTA và AEL của các DRIVER và TARGET liên quan đến MTA đó. Kích thước của vòng tròn bên ngoài xung quanh các điểm biểu thị AEL của các DRIVER, TARGET và các MTA. Màu đỏ của vòng tròn bên ngoài biểu thị điểm số AEL dương và màu xanh của vòng tròn bên ngoài biểu thị điểm số AEL âm dựa trên AEL tổng hợp của tất cả các liên kết. Trong trường hợp của các DRIVER, tất cả các liên kết dương và âm đều hỗ trợ cho ý nghĩa chức năng của một DRIVER. Do đó, AEL vẫn dương nếu số lượng và trọng số của các liên kết dương vượt trội hơn số lượng và trọng số của các liên kết âm. Hệ thống được thiết kế để xác định MTA liên quan đến các TARGET có thể điều trị quan trọng nhất liên quan đến các DRIVER quan trọng nhất. Hình vẽ này đã được đơn giản hóa để hiển thị rõ ràng hơn. Đối với một khối u điển hình, số lượng tương tác dựa trên bằng chứng liên kết ba DRIVER với 50–300 MTA của 5–20 TARGET bằng 500–1500 tương tác dựa trên bằng chứng.

"Tính toán gen điều khiển", ưu tiên các gen điều khiển bằng hệ thống DDA

Đầu tiên, điểm số DDA toán học, AEL của mỗi gen đột biến có trong khối u, được tính toán dựa trên bằng chứng đã được công bố về ý nghĩa chức năng của đột biến cụ thể đó và bằng chứng về các đột biến khác được tìm thấy ở các bệnh nhân khác trong cùng một gen hoặc gen đó như một gen điều khiển nói chung trong cơ sở dữ liệu bằng chứng ("tính toán gen điều khiển"). Bằng chứng chức năng là bằng chứng chỉ ra vai trò của gen trong quá trình sinh ung thư ở loại khối u của bệnh nhân hoặc loại khối u khác, hoặc bằng chứng về ý

Được xuất bản với sự hợp tác của Viện Hormel, Đại học Minnesota

nghĩa chức năng của gen đột biến và các biến đổi phân tử trong gen đối với độ nhạy hoặc kháng (tiền lâm sàng hoặc lâm sàng) với các thuốc nhắm trúng đích (MTAs) trực tiếp nhắm vào gen hoặc một gen mục tiêu có thể điều trị gián tiếp có liên kết chức năng với gen đột biến. Mỗi liên kết hỗ trợ ý nghĩa chức năng của gen đột biến, tất cả các biến đổi phân tử tiềm năng trong gen đột biến, biến đổi phân tử cụ thể có trong khối u của bệnh nhân, được tính là một liên kết dương và mỗi liên kết chỉ ra sự không liên quan chức năng của gen đột biến hoặc các biến đổi phân tử trong gen đột biến, biến đổi phân tử cụ thể không liên quan chức năng có trong khối u của bệnh nhân, được tính là một liên kết âm.

Mức độ bằng chứng (trọng số) của các liên kết được tính toán dựa trên loại bằng chứng (lâm sàng hoặc tiền lâm sàng), nguồn của bằng chứng (đăng trên tạp chí) và mức độ liên quan (loại khối u ghép cặp và loại đột biến phân tử/đột biến chính xác ghép cặp) ở bệnh nhân cụ thể. Toàn bộ các bằng chứng hỗ trợ được tổng hợp để tính toán mức bằng chứng tổng hợp AEL của mỗi đột biến cụ thể và tất cả các gen đột biến của cùng bệnh nhân. Tất cả các gen đột biến có điểm số AEL lớn hơn 0 sẽ được coi là các gen điều khiển tiềm năng trong các tính toán tiếp theo.

Tính toán mục tiêu, ưu tiên các mục tiêu có thể điều trị bằng thuốc bằng hệ thống DDA

Tiếp theo, AEL của các gen có thể điều trị bằng thuốc (gen điều khiển hoặc mục tiêu gián tiếp) được tính toán dựa trên tất cả các bằng chứng liên kết mỗi gen có thể điều trị bằng thuốc với tất cả các gen điều khiển tiềm năng có trong cùng bệnh nhân ("tính toán mục tiêu"). Các liên kết giữa các gen điều khiển tiềm năng và một gen mục tiêu, nếu cho thấy rằng các thuốc nhắm vào gen mục tiêu có thể điều trị bằng thuốc hiệu quả hơn khi có mặt của một gen điều khiển được tính là một liên kết dương. Ngược lại, các liên kết cho thấy rằng thuốc nhắm vào gen mục tiêu kém hiệu quả hơn khi có mặt của gen điều khiển sẽ được tính là một liên kết âm. Mức độ bằng chứng của tất cả các liên kết giữa các mục tiêu có thể điều trị bằng thuốc với tất cả các gen đột biến có trong cùng bệnh nhân được tổng hợp để tính điểm số AEL của mục tiêu có thể điều trị bằng thuốc.

"Tính toán thuốc nhắm mục tiêu phân tử (MTA)": ưu tiên các MTA bằng hệ thống DDA

Cuối cùng, điểm số AEL của các MTA tiềm năng được tính toán dựa trên AEL của tất cả các liên kết giữa MTA và tất cả các gen điều khiển tiềm năng cùng các mục tiêu có thể điều trị bằng thuốc liên quan ("tính toán MTA"). Các liên kết giữa các gen điều khiển tiềm năng và một MTA cho thấy MTA hiệu quả hơn khi có mặt gen điều khiển tiềm năng hoặc biến đổi phân tử cụ thể của gen điều khiển đó được tính là các liên kết dương. Ngược lại, các liên kết giữa các gen điều khiển tiềm năng và MTA cho thấy MTA kém hiệu quả hơn khi có mặt gen điều khiển tiềm năng hoặc biến đổi phân tử cụ thể của gen điều khiển đó sẽ được tính là các liên kết âm. Điểm số AEL của các mục tiêu có điểm tổng hợp dương được cộng vào điểm số AEL của các MTA liên quan, trong khi AEL của các mục tiêu của MTA có điểm AEL âm sẽ được trừ khỏi điểm số AEL của MTA liên quan. AEL của các gen điều khiển tiềm năng có điểm tổng hợp của các liên kết với MTA là dương sẽ được cộng vào điểm số AEL của thuốc, trong khi AEL của các gen điều khiển tiềm năng có điểm tổng hợp của các liên kết với MTA là âm sẽ bị trừ khỏi điểm số AEL của MTA.

Điểm số AEL cuối cùng của MTA được tính dựa trên số lượng và mức độ bằng chứng của các liên kết giữa MTA và tất cả các gen điều khiển và mục tiêu tiềm năng và AEL của các gen điều khiển tiềm năng và mục tiêu có thể điều trị bằng thuốc liên quan của bệnh nhân. Do đó, AEL của MTA dựa trên điểm tổng hợp của nhiều bằng chứng liên kết MTA với toàn bộ hồ sơ phân tử của khối u, thay vì xếp hạng MTA dựa trên bằng chứng cao nhất đã công bố liên kết MTA với một gen điều khiển duy nhất.

DDA dựa trên hồ sơ phân tử của bệnh nhân được điều trị trong Thử nghiệm lâm sàng SHIVA01

Phiên bản 1.64 của hệ thống được thử nghiệm trong nghiên cứu này liên kết 709 gen điều khiển và mục tiêu với 631 MTA (đã đăng ký và trong phát triển lâm sàng). Các gen điều khiển, mục tiêu và MTA này đã được liên kết với 12.620 kết nối (quy tắc phức hợp "nếu-thì"), bao gồm 6.089 bằng chứng lâm sàng và 6.531 kết nối dựa trên bằng chứng tiền lâm sàng được suy ra từ 7.306 ấn phẩm.

Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên SHIVA01, 11 MTA đã được chọn theo một thuật toán điều trị được định sẵn, các cặp thay đổi phân tử-MTA, dựa trên dấu ấn sinh học được xác nhận lâm sàng

hoặc hỗ trợ bởi bằng chứng tiền lâm sàng. Trong số 195 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên, 170 bệnh nhân được điều trị bằng MTA dựa trên các biến thể đơn nucleotide (SNV) của 50 gen và đột biến thay đổi số lượng bản sao (CNV) của 24 gen bằng giải trình tự thế hệ mới (NGS) và mức độ biểu hiện của ba thụ thể hormone bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (IHC) gồm cả bệnh nhân sau khi chuyển đổi từ nhánh điều trị hóa trị¹⁵. Cả dữ liệu kết quả và hồ sơ phân tử hoàn chỉnh đều có sẵn cho 113 bệnh nhân⁷.

Hồ sơ phân tử của 113 bệnh nhân này đã được nạp vào hệ thống DDA. Hệ thống ưu tiên tất cả các đột biến gen điều khiển và các mục tiêu liên quan được xác định và MTA có kết nối dương hoặc âm với hồ sơ phân tử của tất cả bệnh nhân. Hệ thống sử dụng kết nối đa chiều dựa trên bằng chứng chức năng (lâm sàng, tiền lâm sàng và mô phỏng - in silico) và dựa trên tần số bằng chứng cho từng bệnh nhân. Trung bình, DDA xác định 17 các mục tiêu liên quan và 47 MTA liên quan. DDA đã chỉ định một điểm AEL cho tất cả MTA được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân trong thử nghiệm SHIVA01 (Bảng bổ sung 1 và 2, Bảng 1 và 2, và Hình 2a, b).

Mối liên quan giữa điểm DDA AEL và tỉ lệ kiểm soát bệnh của MTA sử dụng trong thử nghiệm SHIVA01

Điểm AEL trung bình của các MTA được sử dụng cao hơn khoảng ba lần ở những bệnh nhân đạt được kiểm soát bệnh (đáp ứng một phần (PR) và bệnh ổn định (SD)) so với những người không đáp ứng trong thử nghiệm SHIVA01^{7,15-17} và sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (1.523 so với 580, $P = 0,037$) (Hình 3).

Các thuốc nhắm mục tiêu phân tử được sử dụng trong SHIVA01 được phân loại tùy ý thành ba nhóm theo điểm DDA AEL thành các bậc DDA thấp ($AEL < 0$), trung bình ($0 < AEL < 1000$), và cao ($1000 < AEL$) (Hình 4). Ngưỡng cho bậc DDA cao được chọn dựa trên biểu đồ phân bố của các giá trị AEL mà không biết trước dữ liệu kết quả (Hình bổ sung 1). Ở bậc thấp ($n = 12, 11\%$), các giá trị AEL được tính toán là âm cho thấy mức độ bằng chứng được tính toán của các liên kết dự đoán kháng thuốc (các mối quan hệ thuốc âm) cao hơn AEL của các liên kết dương tính. Ở các bậc trung bình ($n = 65, 57\%$) và cao ($n = 36, 32\%$), AEL của các liên kết dương cao hơn AEL của các liên kết âm. Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR) (PR và SD) là 56% trong tổng số bệnh nhân, 17% ở bậc DDA thấp, 55% ở bậc trung bình và 69% ở bậc cao.

Mối liên quan giữa điểm DDA AEL, thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS), và thời gian sống toàn bộ (OS) của các MTA được sử dụng trong thử nghiệm SHIVA01

PFS và OS của các bậc DDA được so sánh bằng kiểm định log-rank (Hình 5). Trung vị PFS của toàn bộ đối tượng nghiên cứu là 3,48 tháng ($n = 113$). Trung vị PFS lớn hơn có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc có điểm AEL cao ($1000 < AEL$) so với bậc DDA có điểm AEL thấp ($AEL < 0$) (3,95 so với 1,95 tháng, $P = 0,044$); tỷ số nguy cơ: ($p(AEL < 0)/p(AEL > 1000)$): 1,91 (95% CI 0,86–4,23) và ($p(AEL > 1000)/p(AEL < 0)$): 0,52 (95% CI 0,24–1,16). Trung vị PFS của bậc trung bình ($0 < AEL < 1000$) là 3,11 tháng (Hình 5a). Để đánh giá thêm mối quan hệ giữa PFS và điểm AEL của các MTA, bệnh nhân được phân nhóm trên và dưới mức trung vị PFS 3,48 tháng, có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về giá trị AEL trung bình giữa hai nhóm: 1.625,9 (nhóm trên trung vị PFS) so với 611,9 (nhóm dưới trung vị PFS) ($P = 0,02336$).

Trung vị thời gian sống của toàn bộ đối tượng nghiên cứu là 11,15 tháng và trung vị thời gian sống toàn bộ của bậc trung bình ($0 < AEL < 1000$) là 11,63 tháng (Hình 5b). Bệnh nhân trong thử nghiệm SHIVA01 được phép chuyển đổi giữa nhóm MTA và nhóm hóa trị, điều này hạn chế việc đánh giá kết quả thời gian sống toàn bộ. Tuy nhiên, có xu hướng bệnh nhân có OS kém hơn ở bậc DDA thấp; sự khác biệt không đạt đến mức có ý nghĩa thống kê (8,78 tháng so với 12,09 tháng).

Bảng 1. Chỉ định thuốc ứng dụng AI (DDA) của 5 trường hợp ví dụ bệnh nhân được điều trị trong thử nghiệm SHIVA01

ID bệnh nhân	Ví dụ 1	Ví dụ 2	Ví dụ 3	Ví dụ 4	Ví dụ 5
Loại khối u	Ung thư đại trực tràng	Ung thư phổi	Ung thư đại trực tràng	Ung thư phổi	Ung thư vú
Hồ sơ phân tử	KRAS-G12V, TP53-A159V; PTEN mất	TP53-P278R, FLT3-M665T; INPP4B, STK11 mất; RICTOR khuếch đại	APC-E1295del; PTEN, STK11, INPP4B mất	AR, ER biểu hiện; TP53-G266E; PTEN, STK11, INPP4B mất	ER, PR biểu hiện; PIK3CA-E545K, KRASA146T; PTEN mất
Cặp biến đổi phân tử -MTA sử dụng trong SHIVA01	Mất PTEN - everolimus	Đột biến FLT3- sorafenib	Mất PTEN - everolimus	Biểu hiện AR- abiraterone	Đột biến PIK3CA và mất PTEN- everolimus
Điểm số AEL của MTA sử dụng	-1291.37	191.61	266.93	315.04	4165
Đáp ứng MTA	Bệnh tiến triển	Bệnh ổn định	Bệnh ổn định	Bệnh ổn định	Đáp ứng bán phần
Tất cả các mục tiêu (n)	25	16	9	22	25
Dương	20	15	6	19	20
Âm	5	1	3	3	6
Tất cả các thuốc liên quan (n)	271	226	200	269	287
Đăng ký-dương	75	88	81	91	76
Đăng ký-âm	33	10	17	17	31
Phát triển lâm sàng-dương	109	123	82	140	128
Phát triển lâm sàng-âm	54	5	20	21	65
Tất cả bằng chứng (n)	1894	1778	1138	1716	1165
Dựa vào tần suất	466	547	539	409	265
Dựa vào chức năng	781	689	491	769	765
Khác	557	542	108	538	135
Tất cả liên kết (n)	2886	2498	1362	2450	1888
Dựa vào bằng chứng lâm sàng	998	724	629	829	907
Dựa vào bằng chứng tiền lâm sàng	1322	1142	178	1128	643
Dựa vào bằng chứng mô phỏng - in silico	25	27	3	21	11
Dựa vào tần suất	541	605	552	472	327

Loại khối u, hồ sơ phân tử, ghép cặp giữa biến đổi phân tử và liệu pháp nhắm mục tiêu phân tử (MTA) được sử dụng, giá trị DDA AEL của MTA được sử dụng, đáp ứng với liệu pháp trong thử nghiệm SHIVA01, các mục tiêu, các MTA liên quan đến hồ sơ phân tử, và số lượng bằng chứng cùng các liên kết ("quy tắc") được sử dụng cho phân tích bởi hệ thống DDA.

Sự tương đồng giữa các khuyến nghị liệu pháp dựa trên DDA và các MTA được chọn trong thử nghiệm SHIVA01

DDA gán điểm AEL cao nhất cho cùng MTA được sử dụng trong thử nghiệm SHIVA01 ở 60 bệnh nhân (53%) và gán một MTA khác ở 53 bệnh nhân (47%) trong số 11 loại thuốc được sử dụng trong thử nghiệm SHIVA01. Nếu thử nghiệm được thực hiện ngày hôm nay, DDA vẫn sẽ gán điểm AEL cao nhất cho cùng MTA ở 28 bệnh nhân (25%) và sẽ gán một MTA khác cho 85 bệnh nhân (75%) trong số 631 MTA (đã đăng ký và đang được phát triển) hiện có trong cơ sở dữ liệu hiện tại của hệ thống. Để đơn giản hóa, letrozole và tamoxifen được nhóm lại cho phân tích này (Hình 6). DDA có khả năng gán điểm AEL cao nhất cho cùng một loại thuốc với bệnh nhân ở các mức DDA cao hơn (DDA Tier I: 0/12 (0%), DDA Tier II: 13/65 (20%), DDA Tier III: 15/36 (42%)) trong số 631 MTA hiện có. Trong các trường hợp bệnh nhân có phản ứng với MTA, điểm AEL của MTA xếp hạng cao nhất bởi DDA trong số các MTA hiện có ngày nay giống hoặc rất tương tự với điểm AEL của MTA được sử dụng trong thử nghiệm SHIVA01.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi trình bày một phương pháp tính toán, DDA, để ưu tiên các liệu pháp nhắm trúng đích phân tử (MTA)

cho ung thư học chính xác. DDA là một hệ thống AI "hộp mở" có thể giải thích được. Cơ sở lý luận và cơ chế hoạt động được mô tả chi tiết và thuật toán cụ thể cùng toàn bộ cơ sở dữ liệu bằng chứng được sử dụng cho mỗi trường hợp có thể được truy xuất và xem xét dưới sự giám sát của con người để đảm bảo chất lượng. Hệ thống này là một hệ thống chuyên gia dựa trên quy tắc, chứa một số lượng lớn các mối quan hệ "nếu-thì" và các thuật toán. Ứng dụng này được coi như một loại thiết bị trong phạm vi Kế hoạch hành động về cách quản lý phần mềm dựa trên Trí tuệ Nhân tạo như thiết bị y tế của FDA¹⁴.

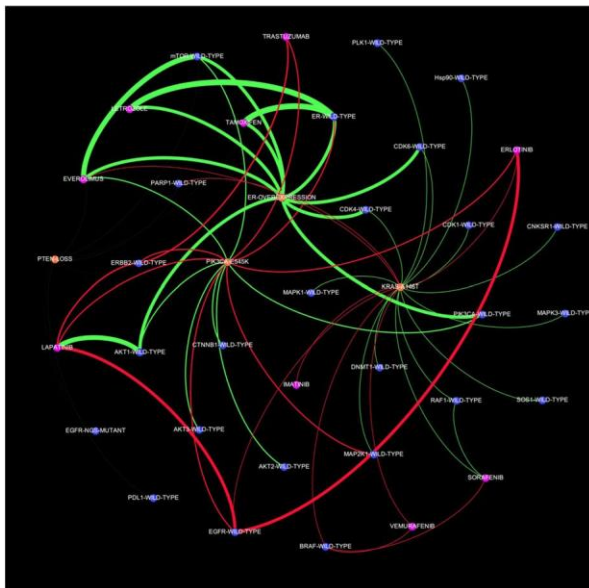
Chúng tôi đã sử dụng thông tin phân tử và kết quả của bệnh nhân được điều trị bằng MTA trong thử nghiệm SHIVA01 để phân tích hiệu suất lâm sàng của hệ thống phần mềm dựa trên DDA. Máy tính điều trị ung thư học thời gian thựcTM. Điều quan trọng cần lưu ý là dữ liệu của SHIVA01 không được sử dụng để huấn luyện hoặc tối ưu hóa hệ thống AI. Điều này quan trọng vì nó loại trừ khả năng "quá phù hợp" (overfitting), một vấn đề phổ biến của các hệ thống AI. Hồ sơ phân tử của bệnh nhân được tải lên hệ thống phần mềm và điểm AEL của các MTA liên quan đến hồ sơ này được tính toán mù đối với kết quả tiến cứu dựa trên dữ liệu hồi cứu. Tiếp theo, lợi ích lâm sàng của các MTAs với các điểm AEL khác nhau đã được phân tích trong các nhóm bệnh nhân khác nhau theo kết quả điều trị. Có sự khác biệt thống kê giữa các điểm số AEL của MTA theo kiểm soát bệnh và dưới hoặc trên mức trung vị PFS (thời gian sống bệnh

Bảng 2. Chi định thuốc ứng dụng AI của một bệnh nhân được điều trị trong thử nghiệm SHIVA01

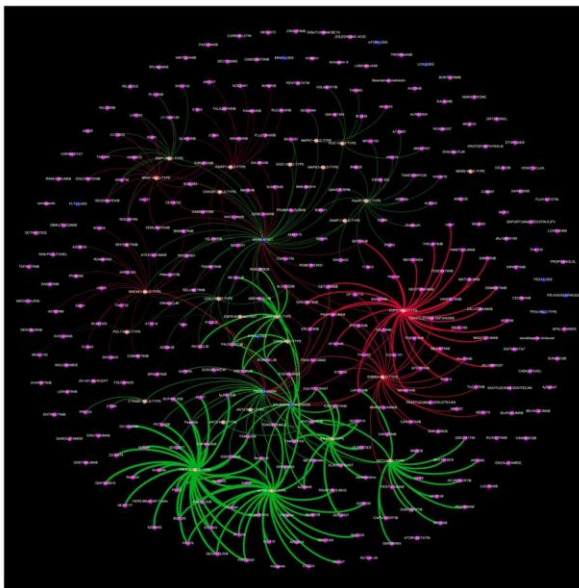
ID bệnh nhân	Loại khối u	Điều kiện (5)	AEL	Đích (25)	AEL	MTA hợp chất khác (287)	AEL
Ví dụ 5	Ung thư vú	ER OVEREXPRESSION	731,820	PIK3CA WILD-TYPE	1251,37	PALBOCICLIB	4604,32
		PIK3CA-E545K	276,630	ER WILD-TYPE	1222,00	LETROZOLE	3898,00
		KRAS-A146T	150,910	mTOR WILD-TYPE	1102,61	ABEMACICLIB	3080,47
		PTEN LOSS	50,040	AKT1 WILD-TYPE	1013,79	IBOCICLIB	3058,48
		PR OVEREXPRESSION	5,500	CDK4 WILD-TYPE	888,34	EVEROLIMUS	2886,78
				CDK6 WILD-TYPE	883,44	TAMOXIFEN	2773,34
				AKT2 WILD-TYPE	277,74	GSK2126458	2634,61
				CTNNB1 WILD-TYPE	277,07	DACTOLISIB	2632,83
				CTNNB1 WILD-TYP	276,99	FULVESTRANT	2472,13
				RAF1 WILD-TYPE	154,78	VOXTALISIB	2354,17
				PLK1 WILD-TYPE	153,74	PWT33597	2353,98
				SOS1 WILD-TYPE	152,75	PI-103	2353,98
				HSP90 WILD-TYPE	152,62	VS-5584	2353,98
				MAPK1 WILD-TYPE	152,36	PKI179	2353,98
				MAPK3 WILD-TYPE	152,36	SF1126	2353,98
				CNKS1 WILD-TYPE	151,76	GEDATOLISIB	2353,98
				DNMT1 WILD-TYPE	151,76	PF-04691502	2353,98
				CDK1 WILD-TYPE	151,21	P7170	2353,98
				PDL-1 WILD-TYPE	50,52	APITOLISIB	2353,98
				EGFR MUTANT	-50,73	DS-7423	2353,98
				PARP1 WILD-TYPE	-101,56	BGT226	2353,98
				MAP2K1 WILD-TYPE	-115,93	TASELISIB	2287,02
				BRAF WILD-TYPE	-158,39	ALPELISIB	2268,62
				ERBB2 WILD-TYPE	-334,38	AZD9496	2040,32
				EGFR WILD-TYPE	-675,79	GDC-0810	2008,22
						ELACESTRANT	1997,07
						EXEMESTANE	1984,30
						RONICICLIB	1922,99
						IPATASERTIB	1569,74
						GDC-0077	1538,00
						PAXALISIB	1531,18
						PICTILISIB	1529,93
						BUPARLISIB	1529,02
				XL147	1528,95		
				COPANLISIB	1528,55		
				TEMSIROLIMUS	1447,09		
				SIROLIMUS và 236 hợp chất bổ sung giữa 1389 and -739 AELs	1388,14		
				TRASTUZUMAB	-738,57		
				GEFTINIB	-841,29		
				NERATINIB	-1010,01		
				EPERTINIB	-1010,17		
				TAK-285	-1010,17		
				PELITINIB	-1010,17		
				CUDC-101	-1010,17		
				AV-412	-1010,17		
				ALLITINIB	-1010,17		
				AFATINIB	-1060,72		
				CETUXIMAB	-1110,83		
				ERLOTINIB	-1130,73		
				DACOMITINIB	-1215,03		
				PANITUMUMAB	-1487,93		

Điểm số DDA của gen điều kiện, đích và các MTA liên quan của bệnh nhân "ID bệnh nhân ví dụ 5".

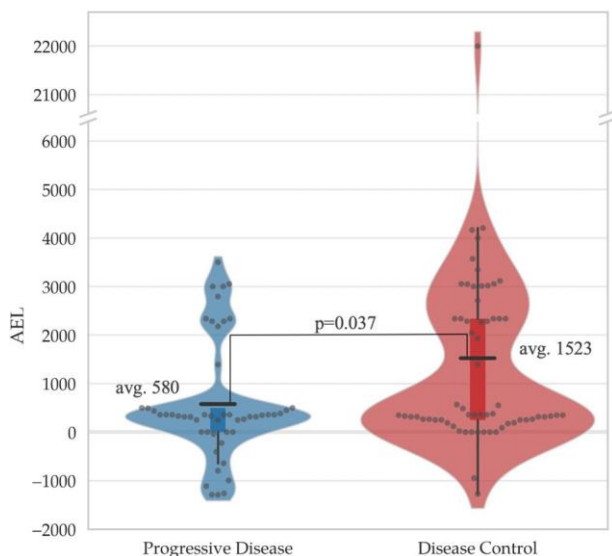
a



b



Hình 2. Mô hình mạng lưới của một trường hợp thực tế trong thử nghiệm SHIVA01 được phân tích bởi hệ thống chỉ định thuốc ứng dụng AI (DDA). Bản vẽ này trình bày cách các đột biến điều khiển, các đích và các thuốc nhắm mục tiêu phân tử (MTA) được kết nối trong hệ thống chỉ định thuốc kỹ ứng dụng AI trong trường hợp của bệnh nhân “Ví dụ 5” (Bảng 1 và 2 và Bảng bổ sung 2). Pa-nen a mô tả các kết nối của 11 MTA sử dụng trong SHIVA01 với các đột biến điều khiển và mục tiêu trong trường hợp của bệnh nhân “Ví dụ 5”. Panen b mô tả các kết nối của tất cả MTA trong cơ sở dữ liệu của hệ thống tính toán với các đột biến điều khiển và mục tiêu trong trường hợp của bệnh nhân “Ví dụ 5”.



Hình 3. Mối liên hệ giữa hệ thống chỉ định thuốc ứng dụng AI (DDA) và kiểm soát bệnh của các thuốc nhắm mục tiêu phân tử (MTA) trong thử nghiệm SHIVA01. Điểm số trung bình của mức độ bằng chứng tổng hợp (AEL) của các MTA ở bệnh nhân có bệnh tiến triển và bệnh nhân đạt được kiểm soát bệnh (DCR) (bệnh ổn định và đáp ứng một phần).

không tiến triển). Ngoài ra, trung vị PFS dài hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc có điểm AEL cao (AEL > 1000) so với AEL có bậc DDA thấp (AEL < 0). Ngưỡng cho các nhóm này là chọn tùy ý, được chọn dựa trên sự phân bố của các điểm AEL (Hình bổ sung 1). Ví dụ, khi đặt ngưỡng ở mức 500, tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR) tăng lên 71% trong nhóm có điểm cao. Tương tự, ước tính Kaplan–Meier cũng có ý nghĩa cao hơn một chút khi điểm AEL cao được định nghĩa là >500 (P = 0,042) so với mức định nghĩa >1000 (P = 0,044). Có một trường hợp với đột biến BRAFV600E có giá trị AEL cao đặc biệt. Nếu chúng tôi loại bỏ trường hợp này khỏi phân tích, sự khác biệt giữa các giá trị AEL

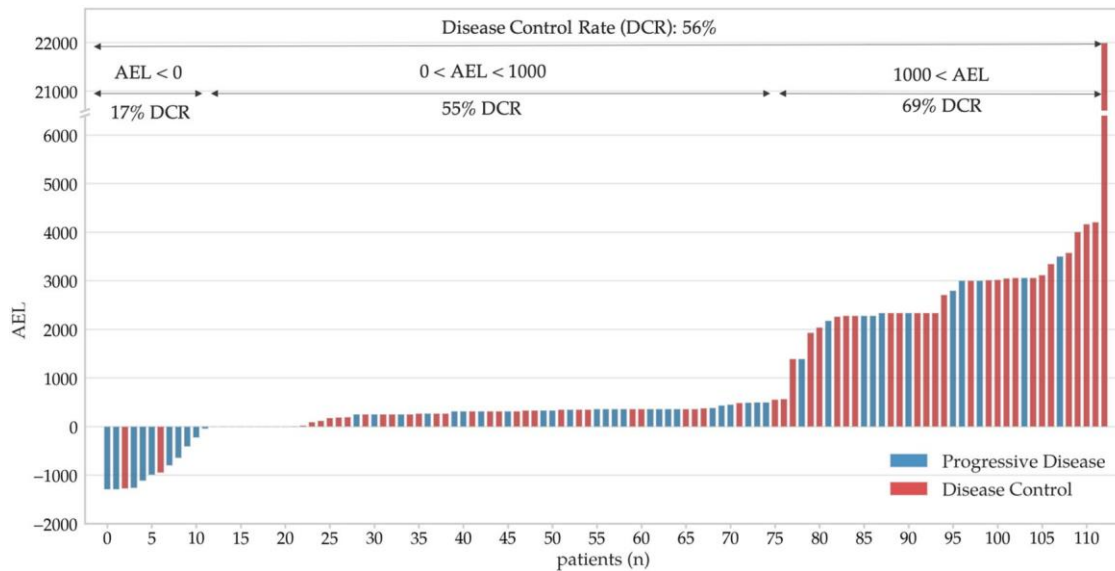
của nhóm DCR và nhóm PD (bệnh tiến triển) sẽ trở nên có ý nghĩa thống kê hơn nữa (P = 0,015 so với P = 0,037).

Có một số lợi thế khi sử dụng dữ liệu từ SHIVA01 để phân tích hiệu suất lâm sàng của hệ thống DDA. Trong thử nghiệm lâm sàng này, cùng một loạt các xét nghiệm chẩn đoán phân tử tiêu chuẩn đã được thực hiện cho tất cả bệnh nhân và kết quả được đánh giá bằng cùng một phương pháp. Các bệnh nhân đại diện cho một phân bố phù hợp của các loại ung thư đặc tiến triển khác nhau. SHIVA01 là một thử nghiệm tiến cứu. Vì vậy, không có sự thiên lệch trong báo cáo chỉ những bệnh nhân đáp ứng nổi bật như trong các nghiên cứu trường hợp bệnh.

Những hạn chế của nghiên cứu này là các bệnh nhân tham gia vào SHIVA01 đã được điều trị nhiều lần trước đó, điều này hạn chế khả năng đánh giá đầy đủ tiềm năng của các liệu pháp nhắm mục tiêu phân tử (MTA). Bảng gen NGS tập trung vào 50 gen được sử dụng trong thử nghiệm vẫn đang được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán phân tử hiện nay. Bảng này được thiết kế để phát hiện những đột biến điều khiển chính (các điểm nóng) thường gặp nhất trong các loại ung thư biểu mô là loại chủ yếu được nghiên cứu trong thử nghiệm này. Do đó, xác định 3-4 đột biến điều khiển dự kiến cho mỗi khối u là đủ. Tuy nhiên, khả năng lựa chọn từ nhiều thuốc điều trị phân tử hơn so với 11 MTA được sử dụng trong SHIVA01, dựa trên việc lập hồ sơ phân tử toàn diện (bảng gen 300-600 bằng WES hoặc WGS) bao gồm tất cả các đột biến điều khiển tiềm năng, có thể sẽ tăng cường hiệu suất lâm sàng của DDA.

Sử dụng kết hợp hai hoặc ba liệu pháp cũng là một giải pháp hợp lý để giải quyết sự phức tạp của ung thư. Thử nghiệm I-PREDICT và dữ liệu thực tế cho thấy các liệu pháp kết hợp bao phủ hơn một nửa các yếu tố điều khiển chính thường đạt được kết quả vượt trội so với các liệu pháp đơn trị liệu chỉ bao phủ dưới một nửa các yếu tố điều khiển chính. Tuy nhiên, các liệu pháp kết hợp cũng có nhược điểm là tăng nguy cơ độc tính và làm tăng gánh nặng tài chính của các liệu pháp nhắm mục tiêu.

Trong SHIVA01, các liệu pháp nhắm mục tiêu phân tử (MTA) chủ yếu được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu nhắm vào các thay đổi phân tử đã được xác định trước. Số lượng trung bình của các đột biến điều khiển trong ba bậc DDA là rất giống nhau (3,92 ở bậc thấp, 3,26 ở bậc trung bình và 3,73 ở bậc cao). Do đó, các điểm số AEL của



Hình 4. Phân bố các giá trị AEL của các liệu pháp nhắm mục tiêu phân tử (MTA) được phân bố bởi hệ thống chỉ định thuốc ứng dụng AI (DDA) sử dụng trong thử nghiệm SHIVA01. Điểm số DDA AEL của các MTA sử dụng ở các bệnh nhân SHIVA01 có bệnh tiến triển (PD) (cột màu xanh) và bệnh nhân đạt được kiểm soát bệnh (DCR) (cột màu đỏ).

DDA đối với các liệu pháp MTA trong đơn trị liệu có tương quan với kết quả lâm sàng tốt hơn, độc lập với số lượng đột biến điều khiển động thời trong nghiên cứu này.

Các kết quả này cho thấy rằng hệ thống DDA có thể xác định các liệu pháp nhắm mục tiêu phân tử (MTA) có khả năng hiệu quả hơn, mặc dù không phù hợp với các đột biến điều khiển. Kết quả này có thể đạt được nhờ vào thiết kế hệ thống phân tích mạng lưới của DDA. DDA xác định MTA có khả năng ức chế các đột biến điều khiển hoặc các mục tiêu phân tử gián tiếp có thể sử dụng thuốc, những mục tiêu này có số lượng và mức độ liên kết đường cao nhất—và ít liên kết âm nhất—với số lượng đột biến điều khiển lớn nhất của cùng một khối u (Hình 1 và 2a, b).

Tiềm năng ứng dụng lâm sàng của phiên bản hiện tại của DDA dựa trên các dữ liệu được trình bày ở đây giới hạn trong việc hỗ trợ ưu tiên tương đối giữa các MTA khi không có bằng chứng thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nào chỉ ra tính ưu việt của MTA này so với MTA khác. Trong SHIVA01, tất cả các MTA đều được sử dụng trong điều kiện có một mục tiêu đã được xác định trước do hội đồng khối u phân tử trong nghiên cứu lựa chọn. Các MTA liên quan đến chẩn đoán đồng hành đã được đăng ký (bằng chứng Cấp 1/Bậc I của ESCAT) đã bị loại trừ. Hiệu quả của các MTA được sử dụng trong nghiên cứu không khác nhau theo các bậc ESCAT thấp hơn⁹. Do đó, dữ liệu được trình bày trong nghiên cứu này ngụ ý rằng việc chọn một MTA dựa trên điểm số DDA cao hơn sẽ có khả năng cho lợi ích lâm sàng tương tự hoặc tốt hơn so với việc chọn ngẫu nhiên một MTA khác có điểm số DDA thấp hơn ở cùng mức độ bằng chứng.

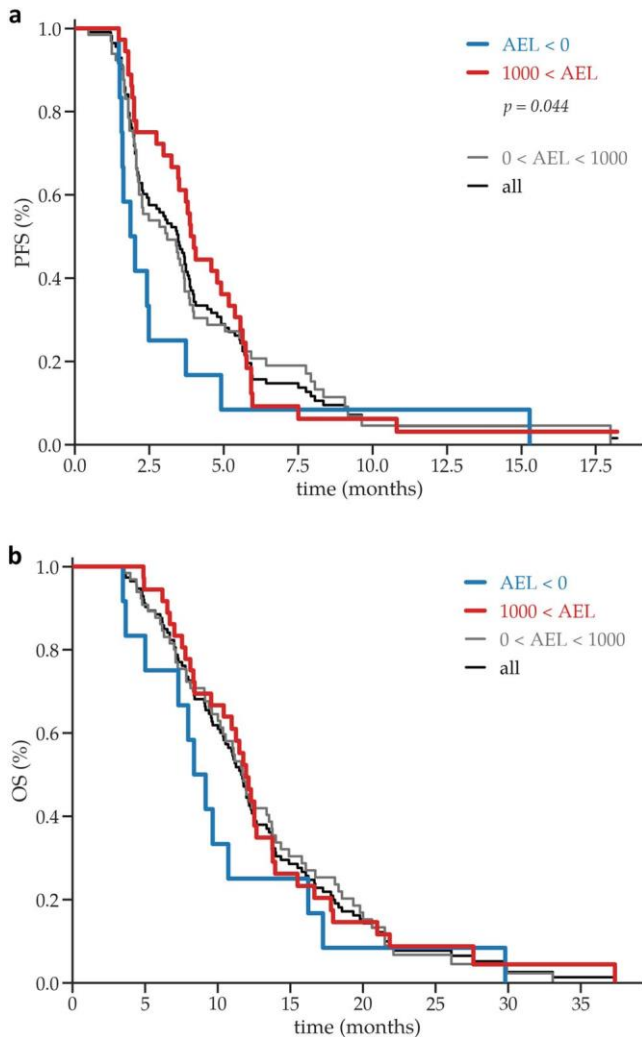
Trong thực hành lâm sàng, điểm số DDA có thể hữu ích nếu có nhiều thuốc nhắm mục tiêu phân tử (MTA) ở cùng một mức độ bằng chứng. Các MTA ở cùng mức độ bằng chứng nên được đăng ký cho cùng một chỉ định tại cùng một bước điều trị, liên quan đến các đột biến di truyền phân tử của chẩn đoán đồng hành (ESCAT Bậc I), hoặc liên quan đến nhiều đột biến chẩn đoán đồng hành có mặt trong cùng một khối u hoặc không liên kết với bất kỳ xét nghiệm chẩn đoán đồng hành nào. DDA cũng có thể hữu ích khi không có các lựa chọn điều trị nào được đăng ký, nhưng có nhiều MTA đang được sử dụng trong lâm sàng hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng phù hợp với các đột biến di truyền phân tử có trong khối u của bệnh nhân ở cùng một mức độ bằng chứng. Mục tiêu cuối cùng của DDA là hỗ trợ công việc của các hội đồng khối u phân tử trong việc lập kế hoạch chiến lược điều trị cá nhân hóa cho tất cả các bước điều trị cho từng bệnh nhân. Chúng tôi cung cấp ba ví dụ lâm sàng về tính hữu dụng lâm sàng trong thông tin bổ sung (Lưu ý bổ sung 1).

Điều quan trọng cần lưu ý là phiên bản DDA hiện tại không nhằm thay thế bất kỳ liệu pháp nào đã được phê duyệt với một liệu pháp

nhắm mục tiêu phân tử (MTA) chưa được đăng ký cho cùng chỉ định hoặc ở mức độ bằng chứng lâm sàng cao hơn, chỉ dựa trên điểm số DDA. Chúng ta sẽ cần thêm các thử nghiệm lâm sàng hồi cứu và tiền cứu để đánh giá lợi ích lâm sàng tuyệt đối của các MTA theo điểm số DDA của chúng và chúng ta sẽ cần các thử nghiệm ngẫu nhiên để giới thiệu các lựa chọn điều trị mới dựa trên DDA trong các phác đồ điều trị đã được phê duyệt. Các MTA và DDA tương ứng có thể được phát triển và đăng ký đồng thời trong tương lai. Dựa trên dữ liệu được trình bày ở đây, DDA có thể như một phương pháp chẩn đoán đồng hành có tiềm năng vượt trội so với hầu hết các dấu ấn sinh học đơn lẻ. Nó xác định những bệnh nhân hưởng lợi nhiều nhất từ một MTA, dẫn đến việc phát triển thuốc nhanh chóng hơn, chi phí thấp hơn và ít rủi ro hơn.

Hệ thống DDA có thể được sử dụng bởi các bác sĩ, nhà bệnh lý học, nhà sinh học phân tử, hoặc các chuyên gia khác có nền tảng y sinh học phù hợp, đã được đào tạo chuyên biệt về công dụng và hạn chế của hệ thống này. DDA được thiết kế mở để dễ dàng cho sự giám sát của con người. Hệ thống tạo ra danh sách các bằng chứng đã được công bố được sử dụng để tính toán điểm số DDA và tạo ra các mô tả văn bản về thông tin cơ bản về các thay đổi phân tử và các MTA liên quan. DDA được liên kết với một hệ thống quản lý trường hợp trực tuyến được thiết kế để hỗ trợ ra quyết định linh hoạt trong ung thư học chính xác. DDA có thể được cập nhật khi có kết quả xét nghiệm chẩn đoán phân tử mới cho bệnh nhân. Hệ thống kết hợp tất cả các kết quả có sẵn từ các phòng thí nghiệm và các loại xét nghiệm khác nhau: NGS, lai tại chỗ huỳnh quang (FISH), hóa mô miễn dịch (ví dụ: ER, PDL-1), TMB, và MSI để tạo ra danh sách ưu tiên các MTA liên quan đến tất cả các kết quả này.

Một tính năng cốt yếu của DDA là nó dựa trên một cơ sở dữ liệu mở rộng liên tục về các mối liên hệ dựa trên bằng chứng giữa các gen điều khiển, mục tiêu và các thuốc điều trị mục tiêu phân tử (MTA). Do đó, DDA phản ánh sự cải thiện trong hiểu biết của chúng ta về sinh học ung thư và sự xuất hiện của các liệu pháp nhắm mục tiêu phân tử mới theo thời gian. Kết quả là, điểm số AEL của các MTA tương tự và việc chỉ định thuốc cho cùng một bệnh nhân có thể thay đổi theo thời gian. Một tính năng quan trọng khác của hệ thống là, vì các mục tiêu của MTA đã được xác định rõ, kinh nghiệm (tiền lâm sàng và lâm sàng) với các MTA khi có các đột biến điều khiển khác nhau sẽ tăng cường hiểu biết của chúng ta về mức độ liên quan chức năng của các đột biến cụ thể và cho chúng ta biết về các liên quan giữa các gen điều khiển và các mục tiêu có thể được điều trị bằng thuốc. Điều này giúp mạng lưới học hội thêm khiến nó ngày càng dự đoán chính xác hơn kết quả của bất kỳ MTA nào trong tương lai mà không cần kinh nghiệm trước đó dựa trên ý nghĩa chức năng của các mục tiêu của nó.



Hình 5. Thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS) của bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc nhắm mục tiêu phân tử (MTA) ở các bậc điểm số DDA AEL khác nhau. Ước lượng Kaplan–Meier về a) thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và b) thời gian sống toàn bộ (OS) của các bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp nhắm mục tiêu phân tử ghép cặp trong SHIVA01 theo các bậc điểm số DDA AEL.

Vì DDA sử dụng các cơ sở dữ liệu bằng chứng chuẩn hóa và các thuật toán để tổng hợp các mối liên quan dựa trên bằng chứng, hiệu suất dự đoán của hệ thống tính toán và điểm số AEL có thể được kiểm tra liên tục trên các cơ sở dữ liệu thử nghiệm và kinh nghiệm thực tế để đảm bảo có hiệu suất nhất quán và phiên bản mới của hệ thống ít nhất cũng tốt bằng hoặc tốt hơn trong việc dự đoán đáp ứng với các MTA. Về điểm này, chúng tôi đã tái thực hiện phân tích được trình bày trong báo cáo này với phiên bản 1.67 mới hơn của Máy tính điều trị ung thư học thời gian thực™ và thu được kết quả tương tự hoặc tốt hơn một chút (dữ liệu không được trình bày ở đây).

Việc sử dụng trí tuệ nhân tạo (AI) trong y học chính xác, đặc biệt là trong ung thư học chính xác, đang được kỳ vọng rất cao. FDA đã khởi xướng cuộc thảo luận công khai về chủ đề này và tạo ra một kế hoạch hành động về cách quản lý phần mềm dựa trên AI như thiết bị y tế (SaMD). Định nghĩa của FDA về AI là bất kỳ phần mềm nào có tính “thông minh”. Các công cụ AI chuyển đổi thông tin bằng các thuật toán để cải thiện chẩn đoán hoặc quyết định điều trị. Các thuật toán trong thuật toán chỉ định điều trị hỗ trợ bởi AI có thể được phát triển thủ công như trong phiên bản hiện tại của DDA hoặc sử dụng máy học (ML) trên các tập dữ liệu huấn luyện. Một Diễn đàn chính sách ung thư Quốc gia đã xem xét lĩnh vực mới nổi này: Cải thiện

chẩn đoán và chăm sóc ung thư: Ứng dụng lâm sàng của phương pháp tính toán trong ung thư học chính xác²⁰.

Điều quan trọng cần lưu ý là hầu hết các giải pháp phần mềm hiện đang được sử dụng để phân tích kết quả NGS (giải trình tự thế hệ mới) là các công cụ tham chiếu. Các hệ thống này được thiết kế để lưu trữ và truy xuất thông tin từ các cơ sở dữ liệu có cấu trúc và hướng dẫn để tự động hóa việc diễn giải cho các báo cáo điện tử. Hiệu suất mong đợi của các công cụ tham chiếu này là giúp người dùng đạt được cùng một kết luận mà họ sẽ đạt được theo cách thông thường, nhưng nhanh hơn và thuận tiện hơn. Các hệ thống này dựa trên các cơ sở dữ liệu lớn về cặp đôi giữa gen/dấu ấn sinh học đơn lẻ và MTA, được ưu tiên dựa trên mức độ bằng chứng do một nhóm chuyên gia thực hiện tìm kiếm và tuyển chọn tài liệu. Một số hệ thống này sử dụng AI để nhận dạng văn bản (xử lý ngôn ngữ tự nhiên, NLP) nhằm tự động hóa việc tìm kiếm tài liệu y khoa trước khi được con người tuyển chọn, nhưng điều này không có nghĩa là chúng cũng sử dụng các thuật toán chỉ định thuốc dựa trên AI²².

Hiện đang có những nỗ lực để phát triển các hệ thống hỗ trợ quyết định phức tạp hơn. Hệ thống “bản đồ can thiệp đơn giản hóa” (SIMS) được phát triển bởi liên minh Worldwide Innovative Networking (WIN) cung cấp một phương pháp tiếp cận có hệ thống để ưu tiên các mục tiêu có thể điều trị được (“điểm can thiệp”) bằng cách sử dụng hệ thống chấm điểm, phân ánh loại và mức độ thay đổi trong các gen liên quan đến một nhóm mục tiêu. Phương pháp này đã được kiểm định trong thử nghiệm WINTHER. Kết quả cho thấy bên cạnh “điểm ghép cặp” của các biến đổi thuộc phân tử ADN, việc xếp hạng các mục tiêu sử dụng thuật toán WINTHER tính toán mức độ biểu hiện mRNA trong khối u so với mô bình thường tương ứng cũng có tương quan với lợi ích lâm sàng của MTA. Kết quả thử nghiệm WINTHER cũng hỗ trợ việc ưu tiên các mục tiêu sử dụng các thuật toán toán học dựa trên sinh học phức tạp của ung thư như các công cụ chẩn đoán dự đoán thay vì sử dụng các dấu ấn sinh học đơn lẻ.

PreciGENE™ (CureMatch Inc., San Diego, CA, USA) chủ yếu tập trung vào việc xác định các liệu pháp kết hợp hiệu quả, là một ví dụ quan trọng về các công cụ tính toán hỗ trợ AI dựa trên quy tắc như DDA với Máy tính điều trị ung thư học thời gian thực™²⁵.

Chúng tôi kỳ vọng rằng sẽ có nhiều giải pháp tương tự như các hệ thống này xuất hiện trong vài năm tới. Chúng tôi cũng mong đợi rằng các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên quy mô lớn sẽ so sánh các thuật toán chỉ định điều trị dựa trên AI khác nhau^{26,27}. Mục tiêu sẽ là tìm ra thuật toán AI dự đoán phù hợp cho từng MTA trong mỗi chỉ định. Các hệ thống AI sẽ không bao giờ “ra quyết định.” Các điểm số dự đoán được tạo ra bởi các hệ thống này cuối cùng sẽ giúp chúng ta đưa ra các quyết định điều trị tốt hơn trong thời gian tới, ki nguyên ung thư học chính xác số hóa.

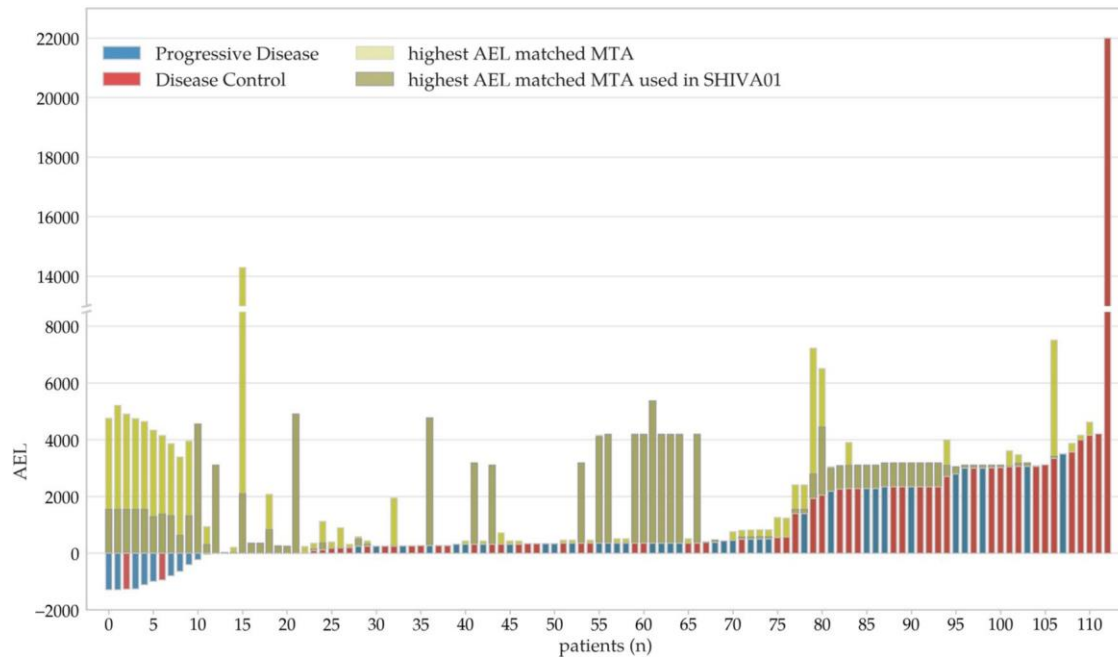
PHƯƠNG PHÁP

Thu thập và phân tích dữ liệu

Phần mềm của hệ thống DDA được sử dụng trong nghiên cứu này là Máy tính điều trị ung thư học thời gian thực™ phiên bản 1.64. Dữ liệu về PFS (thời gian sống không bệnh tiến triển) và OS (thời gian sống toàn bộ) được biểu diễn bằng ước lượng Kaplan–Meier và các điểm cuối về sống sót được so sánh bằng các kiểm định log-rank. Tỷ số nguy cơ (hazard ratio) được tính bằng phương pháp log-rank. Kiểm định T-test được sử dụng để xác định sự khác biệt có ý nghĩa giữa các giá trị trung bình của các nhóm. Phân tích thống kê được thực hiện bằng các module NumPy²⁸, SciPy²⁹, và lifelines³⁰ trong Python 3.7.

Nghiên cứu trên người

Nghiên cứu được tiến hành tuân thủ Tuyên bố Helsinki và đề cương được Ủy ban Đạo đức của Viện Dược phẩm và Dinh dưỡng Quốc gia phê duyệt (ID phê duyệt: OGYEI/50268/2017). Thử nghiệm lâm sàng SHIVA01 được Ủy ban Đạo đức Ile-de-France phê duyệt và có sự đồng thuận của từng người tham gia nghiên cứu sau khi được giải thích và cung cấp thông tin. Thử nghiệm được tiến hành theo Tuyên bố Helsinki, các hướng dẫn về Thực hành Lâm sàng Tốt của Hội nghị Quốc tế về Hải hòa hóa và các luật và chỉ thị liên quan của Pháp và châu Âu.



Hình 6. Phân bố các MTA có giá trị AEL cao nhất bởi hệ thống chỉ định thuốc ứng dụng AI (DDA) cho các bệnh nhân trong thử nghiệm SHIVA01. Ngoài ra, các điểm số AEL của DDA đối với các MTA sử dụng ở các bệnh nhân SHIVA01 có tình trạng bệnh tiến triển (PD) (cột màu xanh) và bệnh nhân đạt được kiểm soát bệnh (DCR) (cột màu đỏ). Mức độ DDA AEL của các MTA có giá trị AEL cao nhất được phân bổ bởi DDA từ 11 MTA sử dụng trong thử nghiệm SHIVA01 (cột màu xanh đậm) và từ tổng số 631 MTA trong cơ sở dữ liệu hiện tại của hệ thống DDA (cột màu xanh nhạt)

Tuân thủ đạo đức

Trong quá trình chuẩn bị, gửi bài, thực hiện và phân tích nghiên cứu này, chúng tôi đã tuân thủ tất cả các quy định đạo đức có liên quan.

Tóm tắt báo cáo

Thông tin thêm về thiết kế nghiên cứu có sẵn trong Tóm tắt Báo cáo Nghiên cứu của Nature Research được liên kết với bài viết này.

DỮ LIỆU KHẢ DỤNG

Dữ liệu được tạo ra và phân tích trong nghiên cứu này được mô tả trong bản ghi dữ liệu sau: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.14414612> (tham khảo 31). Dữ liệu có sẵn trong bài báo và/hoặc được tải lên dưới định dạng có thể sử dụng lại tại kho lưu trữ figshare, và có sẵn công khai tại <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.14331323> (tham khảo 32).

MÃ NGUỒN KHẢ DỤNG

Mã nguồn của Máy tính điều trị ung thư học thời gian thực™ là độc quyền của Oncompass Medicine Inc. và có sẵn cho các mục đích hợp tác khi có yêu cầu.

Nhận bài: 24 tháng 9 năm 2020; Chấp nhận: 13 tháng 5 năm 2021; Xuất bản trực tuyến: 23 tháng 6 năm 2021;

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Petak, I., Schwab, R., Orfi, L., Kopper, L. & Kéri, G. Integrating molecular diagnostics into anticancer drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 9, 523–535 (2010).
- Le Tourneau, C., Borcoman, E. & Kamal, M. Molecular profiling in precision medicine oncology. *Nat. Med.* 25, 711–712 (2019).
- Flaherty, K. T. et al. NCI-MATCH Team. Molecular landscape and actionable alterations in a genomically guided cancer clinical trial: National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH). *J. Clin. Oncol.* 38, 3883–3894 (2020).
- Mangat, P. K. et al. Rationale and design of the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO Precis. Oncol.* 2018 <https://doi.org/10.1200/PO.18.00122> (2018).

- Tsimberidou, A. M. et al. Long-term overall survival and prognostic score predicting survival: the IMPACT study in precision medicine. *J. Hematol. Oncol.* 12, 145 (2019).
- Massard, C. et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov.* 7, 586–595 (2017).
- Le Tourneau, C. et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 16, 1324–1334 (2015).
- Mateo, J. et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann. Oncol.* 29, 1895–1902 (2018).
- Moreira, A. et al. Efficacy of molecularly targeted agents given in the randomised trial SHIVA01 according to the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets. *Eur. J. Cancer* 121, 202–209 (2019).
- Tate, J. G. et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer. *Nucleic Acids Res* 47, D941–D947 (2019).
- ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature* 578, 82–93 (2020).
- Sicklick, J. K. et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat. Med.* 25, 744–750 (2019).
- McCarthy, D. Computers getting the drift. *Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci.* 365, 3019–3031 (2007).
- US Food and Drug Administration. *Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML) Software as a Medical Device Action Plan* (U.S. Department of Health and Human Services, 2021).
- Belin, L. et al. Randomized phase II trial comparing molecularly targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy in patients with refractory cancer: cross-over analysis from the SHIVA trial. *Ann. Oncol.* 28, 590–596 (2017).
- Kamal, M. et al. Revisited analysis of a SHIVA01 trial cohort using functional mutational analyses successfully predicted treatment outcome. *Mol. Oncol.* 12, 594–601 (2018).
- Servant, N. et al. Bioinformatics for precision medicine in oncology: principles and application to the SHIVA clinical trial. *Front. Genet.* 5, 152 (2014).
- Kato, S. et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision N-of-One strategy. *Nat. Commun.* 11, 4965 (2020).
- Panagiotou, O. A. et al. Clinical application of computational methods in precision oncology: a review. *JAMA Oncol.* 6, 1282–1286 (2020).

20. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; National Cancer Policy Forum. Improving cancer diagnosis and care: clinical application of computational methods in precision oncology. *Proc. Workshop* (eds. Nass, S. J. et al.) (National Academies Press, 2019).
21. Chakravarty, D. et al. *OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. JCO Precis Oncol.* 2017 <https://doi.org/10.1200/PO.17.00011> (2017).
22. Itahashi, K. et al. Evaluating clinical genome sequence analysis by Watson for genomics. *Front. Med. (Lausanne)* 5, 305 (2018).
23. Lazar, V. et al. A simplified interventional mapping system (SIMS) for the selection of combinations of targeted treatments in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 6, 14139–14152 (2015).
24. Rodon, J. et al. Genomic and transcriptomic profiling expands precision cancer medicine: the WINHER trial. *Nat. Med.* 25, 751–758 (2019).
25. Boichard, A., Richard, S. B. & Kurzrock, R. The crossroads of precision medicine and therapeutic decision-making: use of an analytical computational platform to predict response to cancer treatments. *Cancers (Basel)* 12, 166 (2020).
26. Mitra, A. & Moscow, J. A. Future approaches to precision oncology-based clinical trials. *Cancer J.* 25, 300–304 (2019).
27. Topol, E. J. A decade of digital medicine innovation. *Sci. Transl. Med.* 11, eaaw7610 (2019).
28. Harris, C. R. et al. Array programming with NumPy. *Nature* 585, 357–362 (2020).
29. Virtanen, P. et al. and SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: Fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat. Methods* 17, 261–272 (2020).
30. Davidson-Pilon, C. et al. CamDavidsonPilon/lifelines: v0.24.8 (Version v0.24.8). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3833188> (2020).
31. Petak, I. et al. Metadata record for the manuscript: a computational method for prioritizing targeted therapies in precision oncology: performance analysis in the SHIVA01 trial. figshare <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.14414612> (2021).
32. Petak, I. et al. Datasets for the article: A computational method for prioritizing targeted therapies in precision oncology: performance analysis in the SHIVA01 trial. figshare <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.14331323> (2021).

LỜI CẢM ƠN

Công trình này được hỗ trợ bởi Agence Nationale de la Recherche, Site de Recherche Intégrée contre le Cancer (SiRIC) (ERA PerMed (ERAPERMED2018-078), và Cơ quan Đổi mới Sáng tạo Hungary (NVKP_16-1-2016-0005, 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00367, TUDFO/51757/2019-ITM, TKP 2020-NKA-19).

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

I.P. phát triển ý tưởng và dẫn dắt phát triển hệ thống và phương pháp phân bổ thuốc kỹ thuật số, và viết bản thảo với sự đóng góp từ tất cả các tác giả. R.S. đóng góp vào ý tưởng và ứng dụng lâm sàng của hệ thống phân bổ thuốc kỹ thuật số. A.D., R.D., P.F., B.V., E.V., D.T., D.L., J.D., và C.H. đóng góp vào

cơ sở dữ liệu bằng chứng, các thuật toán, và phát triển công nghệ thông tin của hệ thống phân bổ thuốc kỹ thuật số và đóng góp vào việc viết bản thảo. A.D., D.L., và R.D. thực hiện phân tích thống kê. M.K., I.B., O.M., A.S., V.S., D.G., P.T., N.S., P.R., D.B.R., C.D., và C.L.T. đóng góp vào việc thu thập dữ liệu và đánh giá hệ thống phân bổ thuốc kỹ thuật số bằng dữ liệu kết quả của thử nghiệm SHIVA01. I.T.V.-N. đóng góp vào ý tưởng phát triển và triển khai một hệ thống hỗ trợ quyết định kỹ thuật số động trong ung thư học chính xác và ý tưởng đánh giá lâm sàng của hệ thống này. I.P., C.L.T., và I.T.V.-N. có đóng góp tương đương trong công trình này với vai trò đồng tác giả chính.

CẠNH TRANH LỢI ÍCH

I.P. và R.S. là nhân viên và cổ đông của Oncompass Medicine Inc. A.D., R.D., P.F., B.V., E.V., D.T., D.L., J.D., và C.H. là nhân viên của Oncompass Medicine Inc. Các tác giả còn lại tuyên bố không có lợi ích cạnh tranh nào.

THÔNG TIN BỔ SUNG

Phiên bản trực tuyến có tài liệu bổ sung tại <https://doi.org/10.1038/s41698-021-00191-2>.

Liên hệ và yêu cầu tài liệu nên được gửi đến I.P., I.T.V.-N. hoặc C.L.T.

Thông tin về in lại và cấp phép có sẵn tại <http://www.nature.com/reprints>.

Ghi chú của nhà xuất bản: Springer Nature giữ thái độ trung lập đối với các yêu cầu quyền tài phán trong các bản đồ đã xuất bản và các liên kết tổ chức



Bài báo này được cấp phép theo Giấy phép Creative Commons Attribution 4.0 International, cho phép sử dụng, chia sẻ, điều chỉnh, phân phối và sao

chép ở bất kỳ phương tiện hoặc định dạng nào, miễn là bạn ghi nhận công lao phù hợp cho tác giả gốc và nguồn, cung cấp liên kết đến giấy phép Creative Commons, và chỉ rõ nếu có thay đổi được thực hiện. Hình ảnh hoặc các tài liệu của bên thứ ba khác trong bài viết này được bao gồm trong giấy phép Creative Commons của bài viết, trừ khi có chỉ định khác trong dòng ghi chú về tài liệu.

Nếu tài liệu không được bao gồm trong giấy phép Creative Commons của bài viết và việc sử dụng mà bạn dự định không được cho phép bởi quy định pháp luật hoặc vượt quá phạm vi sử dụng được phép, bạn sẽ cần phải xin phép trực tiếp từ chủ sở hữu bản quyền. Để xem bản sao giấy phép này, vui lòng truy cập <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

© The Author(s) 2021

Tác giả liên hệ (tiếp nói trang đầu):

- ✉ István Peták
istvan.petak.dr@gmail.com
- ✉ Istvan T. Valyi-Nagy
drvnistvan@gmail.com
- ✉ Christophe Le Tourneau
christophe.letourneau@curie.fr

¹ Khoa Dược điều trị và Dược lý, Đại học Semmelweis, Budapest, Hungary

² Khoa Khoa học Dược phẩm, Đại học Illinois tại Chicago, Chicago, Hoa Kỳ

³ Oncompass Medicine, Budapest, Hungary

⁴ Khoa Đổi mới và Phát triển thuốc (D3i), Viện Curie, Paris & Saint-Cloud, Pháp

⁵ Đơn vị Dược lý di truyền, Viện Curie, Paris, Pháp

⁶ Khoa Sinh bệnh học, Viện Curie, Paris, Pháp

⁷ Khoa X-quang, Viện Curie, Paris, Pháp

⁸ Khoa Nghiên cứu chuyển giao, Viện Curie, Paris, Pháp

⁹ Đơn vị Nghiên cứu INSERM U900, Paris & Saint-Cloud, Pháp

¹⁰ Bệnh viện Trung tâm Nam Pest - Viện Quốc gia Các bệnh Truyền nhiễm và Huyết học, Budapest, Hungary

¹¹ Đại học Paris-Saclay, Paris, Pháp

¹² Những tác giả có đóng góp tương đương: Istvan Petak, Istvan T. Valyi-Nagy, Christophe Le Tourneau