

La medicina di precisione tra certezze, speranze e insidie

La medicina di precisione rappresenta una novità in grado di determinare grandi cambiamenti a livello sperimentale e clinico, tuttavia sono numerose le domande che devono trovare una risposta. Soprattutto la Medicina Generale, disciplina ontologicamente orientata alla complessità, caratterizzata da un approccio tendenzialmente de-medicalizzante, può essere in grado di evidenziarne i limiti

Giampaolo Collecchia

Medico di medicina generale, Massa (MS)

La medicina di precisione (MP) si propone di personalizzare i trattamenti in base alle caratteristiche specifiche del singolo individuo. Essa può infatti avvalersi degli enormi sviluppi della biologia molecolare, che permette di oggettivare la natura eterogenea della maggior parte delle malattie e la variabilità fenotipica dei singoli individui a livello di genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica, la cosiddetta "panomica", producendo una vasta quantità di informazioni, che consentono una sempre più precisa profilazione del paziente.

► Ambiti di applicazione

Il termine MP è stato coniato inizialmente in ambito oncologico, a seguito del fatto che le neoplasie possono dipendere nel loro sviluppo da alterazioni genomiche, possibile bersaglio di trattamenti specifici. La disponibilità di test molecolari per un elevato numero di biomarcatori ha prodotto nuovi farmaci, in grado di esercitare azione inibitoria e attività più specifica (*precision oncology*) con un'alta probabilità di successo nei confronti della neo-

plasia con danni limitati per il malato¹. Esistono attualmente moltissimi principi attivi in sperimentazione (oltre 1500) e molti già in commercio che utilizzano l'approccio della MP, ad esempio imatinib per la terapia della leucemia mieloide cronica in presenza di mutazione BCR-ABL o il trastuzumab nelle neoplasie mammarie HER2 positive.

In ambito polmonare, la classificazione diagnostica, oltre che sui criteri anatomici ed istologici, comprende attualmente analisi mirate su marcatori genetici, quali ad esempio EGFR oppure ALK, che consentono la somministrazione di specifici inibitori, come erlotinib, gefitinib e crizotinib. Nell'ambito della immunoterapia sono stati recentemente approvati farmaci come il pembrolizumab, utilizzabile per il trattamento dei carcinomi polmonari non a piccole cellule che esprimono PD-L1 (modulatore del check-point immunitario), in assenza di mutazione di EGFR o ALK (per una trattazione sintetica dell'immunoterapia in oncologia si rimanda al riferimento).²

Un orientamento analogo si sta peraltro sviluppando anche per altre condizioni patologiche, come l'epilessia³, la cirrosi epatica⁴ e il diabe-

te di tipo 1⁵. In cardiologia i progressi della MP hanno consentito di scoprire 46 variabili differenti di scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata, popolazione notoriamente disomogenea, identificando tre specifici gruppi che hanno mostrato esiti clinici completamente diversi⁶.

La farmaco genetica può inoltre sia caratterizzare le normali varianti polimorfiche, al fine di personalizzare la terapia in termini di dosaggio, sia identificare eventuali varianti rare che potrebbero determinare ipersensibilità o resistenza (*tabella 1*).

► Problematiche e limiti

La patogenesi delle comuni malattie è altamente complessa. Anche l'analisi genomica globale non è sufficiente per determinare il rischio di malattia o di risposta ad un farmaco a livello individuale.

L'espressione genetica è infatti altamente influenzata da fattori socio-ambientali, ad esempio stress, alimentazione, fumo, che agiscono in gran parte con meccanismi epigenetici modulando la trascrizione e la traduzione dell'informazione contenuta nel DNA.

Tabella 1
Esempi di condizioni di utilizzo della medicina di precisione

Ambiti clinici	Patologie	Biomarker	Interventi
Cancro	Leucemia mieloide cronica	BCR-ABL	Imatinib
	Neoplasie del polmone	EML4-ALK	Crizotinib
Ematologia	Trombosi	Fattore V di Leiden	Evitare farmaci protrombotici
Malattie infettive	HIV/AIDS	Cellule CD4+, Carico virale HIV	Terapia antiretrovirale altamente attiva
Malattie cardiovascolari	Sindrome coronarica acuta	CYP2C19	Clopidogrel
Malattie polmonari	Fibrosi cistica	G551D	Ivacaftor
Malattie renali	Reazione al trapianto	"Firma genica" vie urinarie	Farmaci antirigetto
Epatologia	Epatite C	Carica virale	Agenti antivirali ad azione diretta
Malattie endocrine	Neoplasie endocrine multiple tipo 2	RET	Tiroidectomia profilattica
Malattie metaboliche	Iperlipidemia	C-LDL	Statine
Neurologia	Encefalite autoimmune	CXCL13	Immunoterapia
Psichiatria	Disturbi da abuso di alcol	GRIK1	Topiramato
Farmacogenomica	Cessazione del fumo	CYP2A6	Vareniclina
Oftalmologia	Amaurosi congenita di Leber	RPE65	Terapia genica

Jameson JL, Longo DL. Precision medicine-Personalized, problematic, and promising. *NEJM* 2015; 372: 2229-2234

Il principale obiettivo della MP, la capacità predittiva nei singoli individui, è per questo ancora molto limitata, se non per patologie ad elevata componente genetica, ad esempio quelle caratterizzate dall'alterazione di un singolo gene, come ad esempio la fibrosi cistica. In ambito oncologico, la possibilità di individuare specifiche mutazioni genetiche, in grado di guidare il trattamento (*targeted therapy*), riguarda un numero limitato di pazienti e i risultati ottenuti finora, tranne che in caso di singole alterazioni genetiche, sono deludenti rispetto alle enormi aspettative. Nell'unico trial controllato randomizzato disponibile, che ha confrontato pazienti trattati con terapia mirata

versus malati che hanno ricevuto la terapia standard non ci sono state differenze significative in termini di sopravvivenza. Il successo limitato della MP sarebbe attribuibile a diverse possibili cause, ad esempio alla eterogeneità genomica intratumorale, presente sia precocemente nella storia naturale del cancro, per cui il risultato di una biopsia non necessariamente rappresenta le altre parti della stessa neoplasia, sia come meccanismo di selezione darwiniana di subcloni di cellule neoplastiche (evoluzione clonale) trasformate e rese resistenti nei confronti della terapia farmacologica. L'efficacia della terapia della leucemia mieloide cronica con imatinib si spiega con la presenza di una mutazione

clonale presente in tutte le cellule neoplastiche, per questo suscettibili di una elevata risposta alla terapia, ma si tratta di un'eccezione. Un lavoro ha evidenziato che l'aumento medio della sopravvivenza globale determinato da 71 terapie antineoplastiche *targeted* approvate dalla FDA tra il 2002 il 2004 è stato solo di 2.1 mesi⁷.

Gli studi classici, fondamentali per evidenziare l'efficacia dei farmaci a livello di popolazione, non si conciliano con la MP. Sono necessarie metodologie diverse quali lo studio a ombrello (*umbrella trial*) e quello a canestro (*basket trial*). Nel primo, i pazienti con un certo tipo di neoplasia sono studiati per valutare la presenza di una serie di biomarcatori e

su questa base distribuiti nei bracci di trattamento con i farmaci corrispondenti, cioè ciascun farmaco è associato allo specifico biomarcatore. Nella seconda metodologia i malati sono reclutati solo sulla base delle caratteristiche molecolari e quindi anche tumori che hanno origine in organi diversi vengono allocati negli stessi bracci di trattamento (approccio trans-tumorale). Peraltro, questi nuovi disegni di studio sono ritenuti utili soprattutto nella fase precoce dello sviluppo dei farmaci. Per la dimostrazione dell'efficacia clinica il disegno del trial clinico tradizionale rimane attualmente lo standard di riferimento.

Infine, secondo alcuni esperti, l'elevato prezzo delle terapie "di precisione", in assenza di una strategia finalizzata al loro abbassamento, sarà difficilmente sostenibile e rischierà di penalizzare le strategie di sanità pubblica, riducendo in ambito individuale ciò che dovrebbe rappresentare una sfida a livello sociale⁸.

► Conclusioni

La MP rappresenta una novità culturale, in grado di determinare grandi cambiamenti a livello sperimentale e clinico, per esempio di ridurre sprechi di risorse e rischi iatrogeni. Sono peraltro numerose le domande che dovranno trovare risposta, per quanto riguarda le implicazioni cliniche, ma anche legali, etiche, economiche, politiche.

I Mmg, alleati dei cittadini/pazienti, si trovano in una posizione fondamentale per trasferire, nella pratica quotidiana, i possibili benefici, ma anche le problematiche delle innovazioni tecnologiche derivanti dalla MP. I cittadini dovranno essere adeguatamente informati su limiti e potenzialità, per evitare aspettative ingiustificate, spesso propagate

acriticamente dai media, nei confronti di una "prevenzione di precisione", che può degenerare in predizione fine a se stessa, senza risvolti clinici significativi ma con enormi effetti psicologici e sociali. Le nuove tecnologie molecolari, attraverso le enormi informazioni disponibili nelle banche dati, mediante il riconoscimento di *pattern* altrimenti non rilevabili con i comuni procedimenti clinici e diagnostici, possono portare ad una ridefinizione della nosografia medica e alla costruzione di nuove malattie o comunque di innumerevoli sottotipi delle stesse (dalla *targeted therapy* alla *targeted research of diseases*). Ciò consentirà di utilizzare terapie mirate ed altamente efficaci, ma in alcuni casi il prezzo da pagare sarà una espansione della medicalizzazione.

Un altro aspetto fondamentale è che la MP si basa essenzialmente su una prospettiva tecno-scientifica. Le stesse altre sue possibili applicazioni, ad esempio la tecnologia delle cartelle cliniche elettroniche, dei dispositivi medici e dei sensori indossabili, le informazioni derivanti dai social media e da altre fonti (la

cosiddetta super-convergenza) sono in grado di fornire una importante mole di dati per realizzare una sorta di "datoma" di ciascun cittadino, ma l'esperienza quotidiana insegna che un'assistenza "precisamente" ritagliata sull'individuo deve comprendere anche (soprattutto?) le circostanze di vita soggettive del paziente, la sua *ability to cope*, i suoi valori, la sua personalità, i suoi timori e speranze, dimensioni difficilmente trasferibili in un *database*.

La pretesa di realizzare una scienza sempre più esatta della vita delle persone per oggettivarla, in un'ottica in realtà sempre più riduzionistica, rischia di andare oltre la auspicabile personalizzazione delle cure, verso un determinismo fenotipico complesso ma al tempo stesso "banalizzante" e fatalista, in ultimo demotivante per il singolo individuo⁹. Il nostro dovere di professionisti della salute, quando ci rapportiamo con i nostri assistiti, è trasmettere chiarezza e verità, evitando di cadere nella trappola di concetti e termini di moda, pieni di fascino ma le cui promesse spesso non corrispondono alla realtà.

Bibliografia

L'autore ha utilizzato come principale riferimento bibliografico il supplemento di *Recenti Progressi in Medicina* interamente dedicato alla medicina di precisione www.forward.recentiprogredi.it, di cui si consiglia la lettura

1. De Braud F. Precisione, speranze, rischi e obiettivi possibili (intervista). www.forward.recentiprogredi.it.
2. Dossier. Per una utilizzazione-promozione responsabile della "rivoluzione immunoterapica". *Informazione sui farmaci* 2018; 1: 9-24.
3. EpiPM Consortium. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *Lancet Neurology* 2015.
4. Goossens N, Nakagawa S, Hoshida Y. Molecular prognostic prediction in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10262-73.
5. Insel RA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38: 1964-74.
6. Pitt GS. Cardiovascular precision medicine: hope or hype? *Eur Heart Journal* 2015; 36: 1842-43.
7. Hunter DJ. Uncertainty in the Era of Precision Medicine. *New Engl J Med* 2016; 375: 711-13.
8. Bayer R, Galea S. Public health in the precision medicine era. *New Engl J Med* 2015; 373: 499-501.
9. Collecchia G. Dalla medicina personalizzata alla medicina di precisione. *Informazione sui farmaci* 2017; 2: 19-22.