



La Medicina di precisione nel 2021

di Alessandro Comandone

*Coordinatore della Rete Oncologica
ASL Città di Torino*

Frequentemente i nostri Pazienti durante le visite ci chiedono se stanno praticando una terapia cosiddetta personalizzata e se tale trattamenti sono disponibili presso le Oncologie dell' ASL città di Torino.

La mia risposta è sicuramente affermativa: da molti anni presso le nostre strutture del San Giovanni Bosco, del Maria Vittoria e del Martini garantiamo gli esami biomolecolari più moderni e di conseguenza la terapia personalizzata più idonea.

Ma credo che sia anche il momento di aprire un dialogo con i nostri Pazienti cercando di chiarire che cosa si intenda per Medicina di precisione e delinearne il percorso storico.

Infatti la necessità di una terapia medica di precisione non è nata oggi e non interessa solo l'Oncologia.

Ma poiché nella nostra Specialità gli studi di genetica applicata alla quotidianità si sono evoluti molto rapidamente è certo che l'Oncologia e l'Ematologia hanno una primogenitura su questa branca della ricerca traslazionale.

Il desiderio di colpire solo la malattia e non la parte sana del corpo del Paziente è una esigenza che esordisce ad inizio '900.

Landesteiner premio Nobel 1930, comprese nei primi anni del '900 che per praticare una trasfusione ci dovesse essere una compatibilità tra Gruppi sanguigni A B e 0 del donatore e del ricevente. Diversamente il ricevente sarebbe morto per emolisi acuta. Il fattore Rh venne identificato molti anni dopo e rese ancora più "precisa" la pratica della trasfusione.

Un altro rappresentante della grande Scuola di Medicina austro tedesca di inizio '900, Paul Ehrlich, insignito anch'egli del Nobel nel 1909 coniò il termine di "pallottola magica" (zauberkugel/magic bullet) per i farmaci che a suo avviso avrebbero dovuto colpire in modo selettivo il batterio della sifilide e le cellule tumorali. Non arrivò alla meta che si era prefissato, ma diede inizio alla Medicina moderna.

Altri esempi remoti di terapia di precisione sono i sulfamidici di Domagk (premio Nobel 1939) e la penicillina di Fleming (premio Nobel 1945) che colpivano selettivamente strutture batteriche non presenti nelle cellule umane guarendo da malattie spesso mortali quali la polmonite e la setticemia.

“...credo che sia anche il momento di aprire un dialogo con i nostri Pazienti cercando di chiarire che cosa si intenda per Medicina di precisione e delinearne il percorso storico”.

Ma la selettività di azione venne ricercata anche in Chirurgia oncologica e in radioterapia.

La grande lezione di Umberto Veronesi che dimostrò come si potesse guarire dal carcinoma della mammella asportando solo la parte malata del seno evitando interventi devastanti di mastectomia e gli interventi per sarcomi ossei e dei tessuti molli che sostituirono negli anni '70 la terribile amputazione degli arti con interventi che permettevano la conservazione della regione anatomica e la sua funzione, sono due esempi lampanti.

Le tecniche di precisione della radioterapia quali cyberknife, stereotassi, brachiterapia producono un'azione limitata all'area tumorale senza coinvolgere in modo significativo i tessuti sani circostanti, costituiscono un ennesimo esempio di terapia personalizzata.

La Medicina Oncologica è arrivata più tardi, ma ha recuperato il tempo perduto nel volgere di pochi anni.

Per molti anni l'unica arma a disposizione era la chemioterapia, che ha permesso grandi progressi ma che è l'antitesi della medicina di precisione. Occorre infatti colpire tutte le cellule provocando i tristemente famosi effetti collaterali quali nausea, vomito, calo dei globuli bianchi e delle piastrine e perdita dei capelli per poter ottenere dei risultati convincenti sui tessuti tumorali. Peraltro sin dagli anni 1970 si è sviluppata un prototipo di terapia medica che è mirata: la

terapia ormonale con Tamoxifene nel carcinoma della mammella.

Infatti non tutte le donne operate di tumore mammario si giovano della terapia con Tamoxifene, ma solo quelle che esprimono recettori per estrogeni nelle cellule tumorali.

In caso di negatività recettoriale la sola arma che si poteva offrire era la chemioterapia ed è la chemioterapia.

Un ultimo riferimento alla medicina di precisione o personalizzata è legato alla metodologia clinica definita **appropriatezza**.

“...l'appropriatezza può essere riassunta con il sillogismo: la terapia giusta, al paziente giusto, nella malattia giusta.”

Per appropriatezza in un [sistema sanitario](#), si definisce la misura di quanto una scelta o un intervento [diagnostico](#) o [terapeutico](#) sia adeguato rispetto alle esigenze del [paziente](#) e al contesto sanitario. Un intervento diagnostico o terapeutico risulta appropriato nel momento in cui risponde il più possibile, relativamente al contesto in cui si colloca, ai criteri di efficacia, [sicurezza](#) ed efficienza.

In breve l'appropriatezza può essere riassunta con il sillogismo: la **terapia giusta**, al **paziente giusto**, nella **malattia giusta**.

Tale concetto che si sviluppò nel controllo di governo clinico dei reparti per evitare errori di somministrazione sin dagli anni '50 è un lampante esempio di Medicina di Precisione.

Che cosa è dunque cambiato in questi anni, tanto da farli definire in modo ufficiale “Gli anni della Medicina di precisione o personalizzata”?

La nuova medicina personalizzata nasce con la conoscenza del genoma umano la cui analisi fu completata nel 2000. Questo enorme sforzo tecnologico e scientifico permise di entrare nella parte più sacra e profonda di noi stessi: il patrimonio genetico. Nei 20 anni trascorsi dalla scoperta della sequenza del genoma umano si sono identificati molti geni prima sconosciuti connessi con malattie genetiche rare (ad esempio la fibrosi cistica) e con l'evoluzione del tumore.

“... non è mai stato trovato il gene “*che causa il cancro*” e forse non esiste”.

Va detto con chiarezza che non è mai stato trovato il gene “*che causa il cancro*” e forse non esiste.

Infatti la nozione più moderna è che esistono dei geni regolatori e dei geni soppressori che se funzionano regolarmente ci preservano dal realizzarsi di un tumore.

Molti tumori sono causati da mutazioni genetiche, essendo le cellule tumorali delle versioni alterate delle cellule normali. La comparsa di una mutazione genetica fa perdere quei sistemi di controllo e può favorire lo sviluppo di un tumore.

Se questi geni sono presenti nelle cellule germinali (spermatozoi o ovociti) il deficit genetico si può trasmettere alla prole. Ma sono molto più comuni i geni somatici che sono presenti solo nelle cellule tumorali di una persona, non sono trasmissibili e possono predire la sensibilità o meno ad una terapia antitumorale.

I geni somatici possono rappresentare un importante bersaglio di trattamenti farmacologici mirati.

Negli ultimi 10 anni i geni tumorali potenziali bersagli di terapia scoperti e indagati sono molteplici, ma solo alcuni di questi sono bersagli

stabili e affidabili per le terapie della medicina di precisione.

Infatti un bersaglio terapeutico deve essere ben identificabile, ampiamente rappresentato nelle cellule di un tumore, stabile nel tempo e deve avere un farmaco che lo identifichi e lo colpisca.

In realtà non siamo ancora in grado di colpire il gene, ma con i farmaci della Medicina di precisione colpiamo le proteine tumorali che il gene sintetizza.

Ad oggi i geni bersaglio che cerchiamo nei tessuti neoplastici sono numerosi, ma le conoscenze si ampliano di giorno in giorno e quello che oggi sembra la frontiera della ricerca sta diventando buona pratica clinica quotidiana.

L'identificazione dei geni può rivestire molteplici ruoli tutti importanti:

- 1) Identificare le Persone che sono a rischio di manifestare un tumore
- 2) Essere di aiuto nel prevenire un cancro
- 3) Possono permettere l'identificazione precoce di un tumore
- 4) Possono facilitare una diagnosi più approfondita di tumore
- 5) Hanno un ruolo fondamentale nella scelta della terapia farmacologica più idonea
- 6) Sono di aiuto nel capire come una terapia stia agendo

“alcuni tipi di tumore sono “freddi” cioè non hanno geni specifici che li caratterizzano..”

E' però importante sottolineare che al presente non tutti i tumori si prestano alla Medicina di precisione. Questo in parte perché alcuni tipi di tumore sono “freddi” cioè non hanno geni specifici

che li caratterizzino, o almeno non sono ancora stati trovati; in altre occasioni perché non siamo ancora in possesso del farmaco che colpisca quel tipo di mutazione.

I tumori nei quali la identificazione di bersagli molecolari è progredita e nei quali la terapia mirata non è più un sogno come per Paul Ehrlich sono:

- **il carcinoma della mammella** con la ricerca di cerbB2 detto anche HER2 contro cui abbiamo già oggi 5 farmaci a disposizione (Trastuzumab, Pertuzumab, TDM1, Lapatinib, Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki)). Sempre nel tumore della mammella si ricercano CDK 4/CDK6 bersaglio del Palbociclib)
- **il carcinoma dell'ovaio** con i farmaci anti PARP (Olaparib, Niraparib) già oggi disponibili nelle forme BRCA mutate.
- **Il carcinoma del colon retto** in cui identifichiamo KRAS (colpito da Cetuximab, Panitumumab) e BRAF (Vemurafenib il farmaco)
- **Il carcinoma del polmone non microcitoma** in cui cerchiamo le mutazioni di EGFR (farmaci: Gefitinib, Erlotinib, Osimertinib); di ALK (Crizotinib, Alectinib ,Brigatinib), ROS 1 (Crizotinib)
- **Il melanoma:** si ricerca la mutazione di BRAF (bersaglio di Vemurafenib, Dabrafenib, Cobimetinib, Encorafenib) e di MEK (farmaci: Cobimetinib, Trametinib, Binimetinib)
- **Il carcinoma dello stomaco** (Bersaglio HER 2; farmaco Trastuzumab come nella mammella)
- **Il carcinoma della tiroide** Lenvatinib è un farmaco a bersaglio molecolare inibitore di VEGFR, RET, KIT;
- **GIST** (tumori stromali gastrointestinali) in cui la mutazione di CKIT e di PDGFR ha come farmaco elettivo Imatinib che ha cambiato profondamente la prognosi di questa malattia.

Come si vede in questo elenco per il momento mancano capitoli importanti dell'Oncologia quali il carcinoma del pancreas, i tumori cerebrali, i tumori dell'utero e i sarcomi. Ma siamo certi che

nel futuro anche questi tumori avranno il loro bersaglio e la loro cura.

Ma come si identificano i geni e i prodotti dei geni nella pratica clinica quotidiana?

Il processo di identificazione rende imprescindibile la collaborazione di differenti specialisti (in particolare anatomo patologi, patologi molecolari, genetisti, oncologi, farmacologi, chirurghi, radiologi, bioinformatici e biologi) all'interno di gruppi cooperativi chiamati "Tumor Board Molecolari" (TBM), per permettere una corretta gestione del paziente affetto da neoplasia. Il TBM analizza tutti i potenziali target tumorali messi in evidenza dalle analisi molecolari, li confronta con banche dati mondiali online e infine fornisce raccomandazioni precise per eventuali trattamenti. Il TBM può quindi aiutare i diversi professionisti coinvolti nella gestione del paziente oncologico a tradurre le complesse informazioni molecolari in un dato fruibile dai clinici al fine di stabilire il trattamento più appropriato per ciascun paziente

Quando una Persona viene sottoposta ad intervento o a biopsia per una forma tumorale, il suo tumore o il suo sangue vengono sottoposti ad analisi molecolare per identificare se vi siano geni bersaglio espressi oppure no e quale sia la strategia terapeutica più consona.

L'analisi può essere ristretta a un gruppo di geni già noti in quella neoplasia ad esempio HER 2 nel carcinoma della mammella e dello stomaco e ALK nel carcinoma del polmone, oppure con uno sforzo ancora maggiore sviluppare una analisi completa del genoma del soggetto per identificare eventuali geni meno noti, ma altrettanto strategici per la cura o la prevenzione nei famigliari.

Questo secondo sistema di lettura di tutto il genoma si ottiene con un sequenziamento del genoma stesso attraverso tecniche sofisticate

delle quali la più famosa è la **next generation sequencing (NGS)** per mezzo della quale tutto il DNA viene analizzato, interpretato e refertato per definire dei potenziali bersagli.

Attenzione però: nella pratica clinica quotidiana si parte sempre dai geni già identificati di una neoplasia e che sicuramente ci danno informazioni già molto utili e immediatamente fruibili nella clinica di tutti i giorni.

La **NGS** che analizza tutto il genoma è riservata a casi particolari per identificare altri bersagli meno noti, più nascosti e solo potenzialmente utili. Il motivo di tale selezione è semplice: l'analisi di tutto il genoma è indaginoso, lungo e molto costoso e frequentemente non porta a risultati concreti per la terapia. Va dunque riservato a casi molto ben identificati di tumori rari o di tumori che non esprimono i geni più comuni.

Il numero di pazienti affetti da neoplasie solide potenzialmente candidabili a valutazione del profilo molecolare è destinato ad aumentare negli anni, così come è aumentato e continua ad aumentare il numero di biomarcatori molecolari da testare in quanto potenziali bersagli terapeutici.

Le nozioni che abbiamo cercato di spiegare all'inizio di questo articolo restano comunque validi: si opera il tumore, lo si analizza dal punto di vista anatomopatologico definendo se sia un carcinoma, un adenocarcinoma, un linfoma, un sarcoma, un melanoma.

Dopo questa prima identificazione di fondamentale importanza, si passa alla ricerca dei geni conosciuti, stabili e significativi per la prognosi e la definizione della terapia.

Quando tutti questi dati sono stati ricercati, analizzati e scritti in un referto, processo che può richiedere da 10 a 20 giorni, il Paziente viene convocato dall'Oncologo che propone la terapia

più idonea sulla base dei geni trovati o non trovati. Ecco che cosa si intende per Medicina personalizzata.

In pratica un adenocarcinoma del polmone del Signor Rossi può essere geneticamente molto diverso dall'adenocarcinoma polmonare del Signor Bianchi e le due Persone di conseguenza ricevono terapie assai differenti.

L'altro aspetto importante dell'analisi genetica è l'identificazione di geni germinali che possono essere trasmessi alla prole e che ci danno importanti segnali, sulla possibilità di ammalarsi dei figli o di parenti di primo grado.

I geni più famosi coinvolti in tale ricerca sono certamente BRCA1 e BRCA 2 nel carcinoma della mammella e nel carcinoma dell'ovaio. Ma attenzione, l'espressione del gene mutato può predisporre le figlie allo stesso tumore solo nel 24-44 % dei casi. Dunque trovare il BRCA mutato in una persona NON è dimostrazione certa che il discendente si ammalerà di quel tipo di tumore.

L'analisi molecolare di un tumore si effettua una volta sola e vale per tutta la vita?

In linea di principio basterebbe una sola volta, ma alcuni tumori mutano rapidamente nel corso degli anni e dunque, soprattutto di fronte a ricadute di malattia a distanza di anni, può essere necessario ripetere l'analisi.

Questa generalmente avviene sul tessuto della recidiva di tumore che va prelevato; ma è ormai in via di rapido sviluppo la cosiddetta biopsia liquida con prelievo di una certa quantità di sangue e con la ricerca dei geni mutati nel circolo.

Tale tecnica una volta affinata è molto meno invasiva e può essere ripetuta più volte durante il percorso di cura.

Le cure personalizzate

Lo scopo finale di questo gigantesco sforzo di ricerca è di identificare i geni potenziali bersagli delle terapie e dunque di avere dei farmaci che siano rivolti contro la proteina prodotta nel gene. In un futuro si spera di giungere a colpire direttamente il gene malato nel DNA, di correggerlo o di cancellarlo e di conseguenza di guarire definitivamente la Persona. Ma questa speranza è ancora lontana.

Per il momento, identificato il gene e la proteina che la sua mutazione sintetizza, si utilizzano i farmaci a disposizione e approvati dalle Autorità regolatorie (in Italia l'AIFA) per poter applicare quella Medicina di Precisione di cui abbiamo parlato in questo articolo.

Al momento i farmaci utilizzati appartengono a due grandi categorie:

- 1) Le piccole molecole generalmente orali che colpiscono il prodotto del gene DENTRO la cellula tumorale andando a alterare e distruggere i processi biochimici della cellula cancerosa. Farmaci come Imatinib, Gefitinib, Sunitinib, Palbociclib, Olaparib sono di questa categoria
- 2) Anticorpi monoclonali da soli o coniugati con chemioterapici che colpiscono i bersagli SULLA SUPERFICIE della cellula inibendo processi vitali per la cellula stessa. Farmaci come Trastuzumab, Pertuzumab, Cetuximab e Panitumumab sono già disponibili e comunemente usati nelle Oncologie Italiane.

Tutto facile dunque? No, perché la biologia dei tumori è molto più complessa di quanto noi stimiamo.

Infatti nel corso del tempo un tumore può mutare ulteriormente i suoi geni rendendo inattivo il farmaco. Ecco la necessità di monitorizzare l'insorgenza delle mutazioni più volte durante le

cure. Purtroppo non in tutte le malattie, esaurita la funzione del primo farmaco a bersaglio molecolare, abbiamo a disposizione un farmaco più moderno che colpisca il nuovo gene comparso dopo ulteriore mutazione.



Altro problema la complessità del processo di identificazione del gene mutato. Talora il paziente nell'ansia di iniziare la terapia chiede "come mai i risultati tardino così". In realtà l'analisi dei tessuti e dei geni mutati è lunga e delicata. Basta un errore in laboratorio e tutta questa messe di dati va perduta per la alterazione del tessuto, la cattiva conservazione del DNA o la non corretta sequenza del processo di analisi.

Ulteriore difficoltà la tossicità delle terapie. Anche se meno tossiche della chemioterapia classica anche le terapie a bersaglio molecolare sono gravate da tossicità talora gravi e soprattutto strane: cardiotoxicità, tossicità cutanea, tossicità ungueale, diarrea. Non sono dunque farmaci innocui ma vanno monitorizzati con attenzione.

Infine il problema dei costi. Sia la ricerca dei geni con biologia molecolare che i farmaci a bersaglio molecolare hanno dei costi elevatissimi e pongono seri quesiti di sostenibilità del sistema sanitario.

In conclusione l'enorme sforzo della ricerca genetica e biomolecolare sta portando i suoi frutti

nella pratica clinica quotidiana con una Medicina sempre più personalizzata e precisa e con una garanzia di progressi nella prevenzione e nella cura delle malattie tumorali.

Il campo è in piena evoluzione ma occorre lasciare che le conoscenze si consolidino, che siano resi disponibili farmaci sempre più mirati e che si trovino le risorse per poter garantire a tutti i Malati questi innegabili progressi della scienza.

Ma ricordiamo: la terapia a bersaglio molecolare può essere proposta solo a chi presenta le mutazioni geniche bersaglio dei farmaci. Utilizzare un farmaco ad alto costo in mancanza del gene significa fare del danno al Malato che non trarrà alcun beneficio e alla Società che disperderà risorse finanziarie inutilmente.