

CURE PERSONALIZZATE

ECCO COME LE NUOVE TERAPIE SARANNO REALIZZATE SU MISURA

La medicina di precisione, di cui tanto si parla, sta entrando nella pratica clinica quotidiana. Per i pazienti vuol dire farmaci mirati e migliore qualità della vita nel caso di tumori, infarto, diabete...

di Chiara Palmerini



Nome Cognome Mario Rossi Nato il 01/06/1945

Diagnosi **ADENOCARCINOMA POLMONARE**

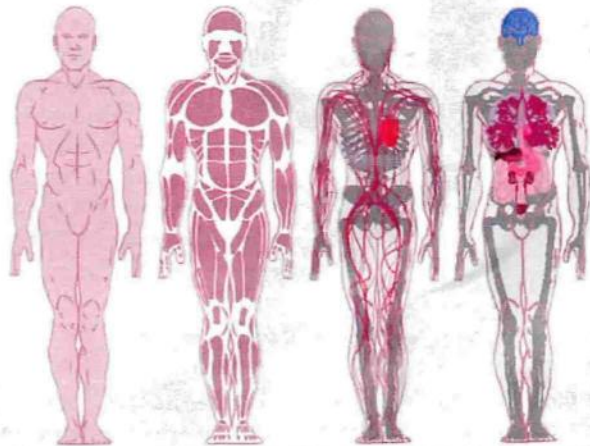
Alterazioni genomiche ricercate **EGFR; ALK; MET; HER2; ROS-1; BRAF; RET**

Alterazioni genomiche significative identificate **amplificazione recettore HER2**

Farmaci disponibili **trastuzumab; afatinib**

Carico mutazionale **37.53 alto**

Immunoterapia disponibile **nivolumab, pembrolizumab**

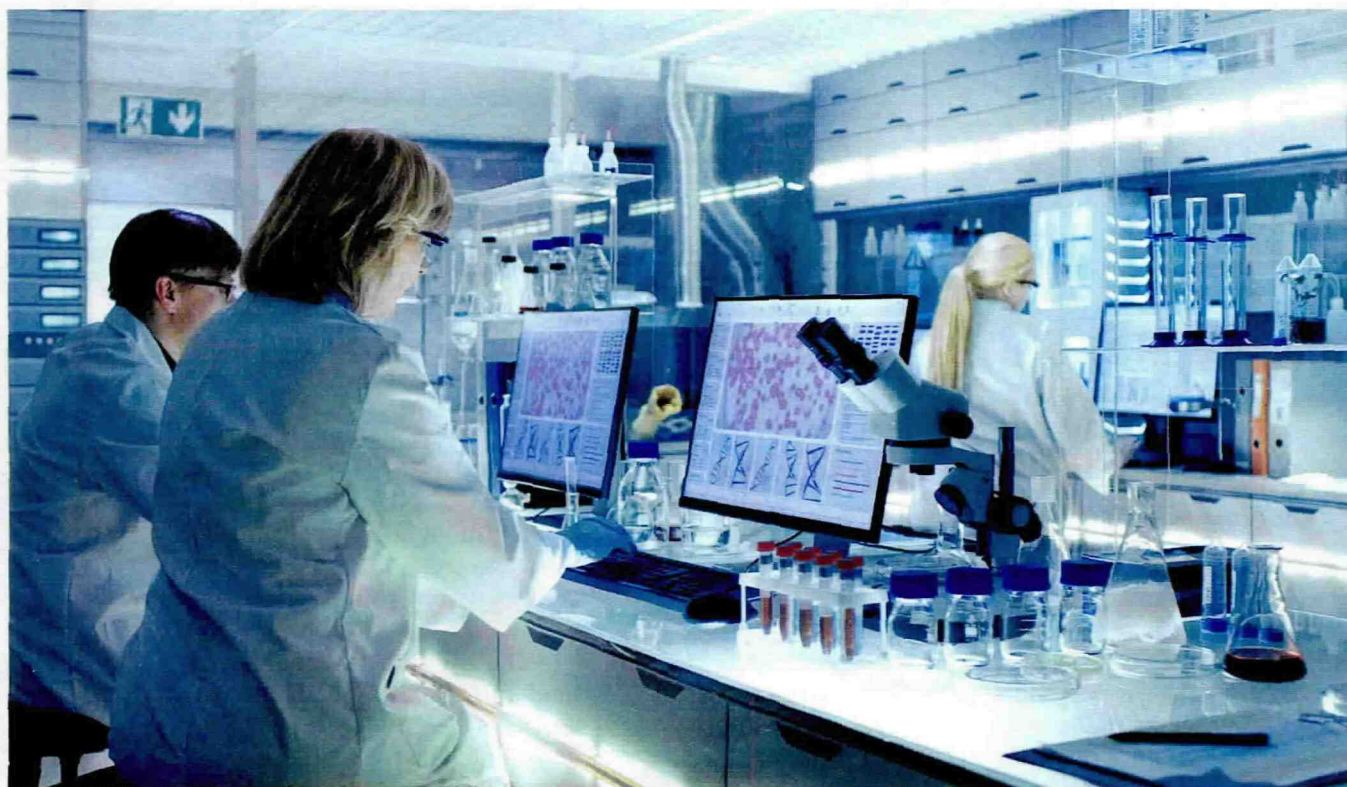


Una simulazione della carta clinica «d'identità» del paziente in base alle alterazioni geniche del tumore, al carico mutazionale (più è alto, più reagisce all'immunoterapia), ai farmaci disponibili e a quelli più mirati, e alle eventuali interazioni fra loro.

La cura giusta, per il paziente giusto, al momento giusto. Chi potrebbe non essere d'accordo? Da quando, nel 2015, l'allora presidente degli Stati Uniti Barack Obama lanciò l'iniziativa sulla medicina di precisione, il tema è diventato molto di moda. In tutti i Paesi industrializzati è un moltiplicarsi di studi, progetti, iniziative che si richiamano a cure «personalizzate», «precise». A Siena è appena nato un Centro di medicina di precisione, finanziato con oltre sei milioni e mezzo dalla Regione Toscana. Gli oncologi parlano della necessità di istituire un team che comprenda diverse figure professionali, dal farmacologo al biologo molecolare, per seguire al meglio i pazienti.

O, solo per citare una delle ultime iniziative, di una «carta di identità terapeutica» che tenga traccia dei tanti farmaci assunti da un malato di tumore, e delle potenziali interazioni negative tra i vari medicinali. Sei mesi fa è partita, infine, la seconda fase del progetto Usa, che punta a raccogliere i dati sul genoma di un milione di americani per realizzare l'obiettivo principale: capire quali varianti genetiche e quali fattori ambientali sono collegati a quali malattie. Con queste conoscenze in mano, si potrà procedere a progettare le famose cure su misura per ciascuno.

Che cosa si nasconde dietro questa etichetta, che all'apparenza combina le aspettative del medico di fornire cure sartoriali e quella del paziente di non essere solo uno fra i tanti, non è però del tutto chiaro. In un sondaggio di un paio di anni fa a cura dalla rivista *Forward*, oltre il 93 per cento di mille professionisti sanitari dichiarava di non avere «sufficienti informazioni» su che cosa fosse la medicina di precisione e quando fosse nata. «È un brand seduttivo. Un po' come i big data» osserva Antonio Addis, farmacologo del dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, ed editor della rivista. «Clinico e paziente immaginano farmaci che come pallottole magiche colpiscono l'obiettivo». Tra aspettative e



In ambito cardiaco, scoprire se ci sono alcune varianti genetiche aiuta a impostare meglio la terapia con le statine anticolsterolo.

retorica, qualche risultato concreto c'è. Ed è da questi che conviene partire per orientarsi meglio.

Il settore in cui l'idea ha fatto maggior breccia è l'oncologia. L'Asco (American society of clinical oncology), il maggiore congresso degli addetti ai lavori, era dedicato quest'anno a come portare al letto del paziente i risultati della ricerca sulla medicina di precisione. In che modo, appunto? «Facciamo un esempio» spiega Alberto Bardelli, direttore dell'Unità Ifom di Genomica dei tumori e terapie anticancro mirate all'Istituto per la ricerca e cura del cancro di Candiolo. «Fino a pochi anni fa un oncologo aveva in mano il referto del patologo con la stadiazione del tumore basata sulla descrizione delle cellule e l'estensione della malattia. Già oggi, in alcuni casi, si sono aggiunte le indicazioni basate su indagini molecolari di alterazioni specifiche, come la positività per certi recettori. Probabile che in futuro non troppo lontano si aggiungano altri dati come la valutazione del cosiddetto carico mutazionale: più mutazioni ha, più un tumore è sensibile all'immunoterapia, l'altro grande capitolo delle nuove terapie».

Per alcuni tipi di cancro, la possibilità di eseguire indagini molecolari per scoprire se la malattia presenta i bersagli cui indirizzare certi farmaci esiste da tempo. Nel caso del tumore del colon-retto, la presenza della mutazione per il gene K-RAS guida

la scelta di utilizzare o meno certe terapie. Lo stesso vale per il cancro del polmone, altro big killer. Non solo. Quando la malattia avanza, invece di colpire alla cieca tentando un protocollo di chemioterapia dietro l'altro, oggi si possono fare scelte più mirate. «Ogni volta che il tumore ricomincia a crescere cerchiamo di capire perché la terapia non ha più funzionato, e se c'è un bersaglio nuovo o diverso a cui mirare» dice Filippo De Braud, direttore del dipartimento di Oncologia medica all'Istituto dei tumori di Milano.

Nel caso di alcune malattie, indagini genetiche e nuovi farmaci hanno iniziato a spostare le cose. «Negli ultimi 10 anni, la sopravvivenza per melanoma metastatico si è moltiplicata di un fattore 4 o 5. Per il tumore al colon metastatico, si è passati da nove mesi a più di tre anni. E per quello al polmone la sopravvivenza media è triplicata» dice De Braud. «Tanto che negli ambulatori di oncologia medica, organizzati per malati che vivevano pochi mesi, stiamo cominciando ad affrontare il "problema" di pazienti che convivono con la malattia per anni». Altro esempio di come la medicina di precisione incide nella vita reale: una donna operata oggi di un tumore al seno piccolo e non invasivo dovrebbe decidere se fare o no la chemioterapia per ridurre il rischio, ridotto ma non trascurabile, di recidiva. Oggi c'è un test genetico che

CURE PERSONALIZZATE



«UN DOMANI CIASCUNO POTREBBE AVERE IL SUO GENOMA DECODIFICATO E ARCHIVIATO SULLO SMARTPHONE».

Diego Ardissino, direttore Unità cardiologia ospedale di Parma

aiuta a definire nei casi più incerti quando può valere la pena sopportare i fastidi della cura.

Nonostante le nicchie di successo per alcune malattie e categorie di pazienti, per altre la medicina di precisione ha cambiato finora poco. Secondo uno studio uscito pochi mesi fa su *Jama Oncology*, le nuove terapie anticancro registrate e oggi a disposizione (31 quelle considerate per gli Stati Uniti) sono indicate al massimo per l'8 per cento dei pazienti con tumori avanzati.

Non c'è solo l'oncologia però. Di medicina di precisione si parla in tutti gli altri settori, per esempio in cardiologia. Prevenzione e cura di infarti, accidenti cardiovascolari e ictus sono, oggi, quanto di meno basato su conoscenze genetiche si possa immaginare. Nel decidere quali farmaci prescrivere dopo un infarto per abbassare le probabilità che ricapiti, il medico si basa su «carte del rischio» in cui incrocia i parametri biologici e le abitudini di vita del paziente (per esempio se fuma o no), e sceglie «il male minore»: il farmaco che garantisca maggiori probabilità di benefici e minori rischi di effetti collaterali. Qualcosa di simile succede quando una persona arriva al Pronto Soccorso con infarto acuto. «Sono tanti i farmaci per la terapia anti-trombotica. Accanto all'effetto benefico, ne hanno però di collaterali, primo tra tutti il rischio di emorragie» spiega Diego Ardissino, direttore della unità di cardiologia dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Parma.

La «precisione» in cardiologia si cimenta nel tentativo di risolvere dilemmi come questo. Uno studio internazionale cui hanno partecipato diversi centri dell'Emilia Romagna ha testato una **strategia in cui il farmaco per il paziente che arriva in emergenza viene scelto sulla base di un test genetico rapido. Secondo i primi risultati, gli effetti collaterali si riducono più che con il modo di fare tradizionale.**

Le questioni aperte sono tante. «Nel caso delle statine, avere certe varianti genetiche, note, aumenta il rischio di effetti collaterali gravi da questi farmaci, oggi prescritti senza poterne tenere conto» dice Ardissino. Oppure c'è l'infarto. «Oggi lo consideriamo un'entità unica: in realtà è l'evento finale di malattie diverse, quella provocata dal colesterolo alto o dall'infiammazione delle arterie, dal fumo. Stiamo cercando di distinguerli e caratterizzarli. Un domani ciascuno potrebbe avere il suo genoma decodificato e archiviato sullo smartphone. Al medico basterebbe scaricarlo per vedere gli «hotspot» di ogni paziente: predisposizioni, rischi, varianti geniche».

Poi c'è il diabete. Anche per la malattia della modernità si inizia a parlare di cure più precise: conoscenza delle influenze con base genetica, sensori impiantabili per misurare di continuo la glicemia, algoritmi che guidino la scelta del farmaco antidiabetico più adatto a ciascun paziente...

Tra app e indagini molecolari, c'è però un rischio di cui i medici sono consapevoli: che finisca nel dimenticatoio la «personalizzazione» cui sono più interessati i pazienti. Lo racconta bene l'oncologo Alberto Costa sull'ultimo numero di *Cancerworld*. In vacanza su un'isola greca, ha conosciuto un italiano che ormai vive lì dopo essersi curato per un tumore del colon. In tutto il percorso delle cure, dice, a nessun medico è mai venuto in mente di chiedergli che cosa facesse nella vita (per la cronaca, era pilota per l'Alitalia).

In qualche modo lo conferma anche la storia di Andrea Spinelli, 45 anni, che da cinque (una mosca bianca) convive con un tumore del pancreas avanzato. A gennaio 2015, dopo 16 mesi di chemioterapia, si è messo a macinare chilometri a piedi sulla via Francigena, il Cammino di Santiago, i sentieri delle Alpi e dell'Appennino. Racconta di sé su Facebook, e ha appena pubblicato un libro, *Se cammino, vivo* (Ediciclo). Sai che cos'è la medicina di precisione? Gli abbiamo chiesto. «Ne ho sentito parlare giorni fa a un convegno». Ti sei curato con qualcuno dei farmaci mirati? «Per il mio tumore c'è solo la chemio». E come ti sei trovato con i medici? «Ho avuto una fortuna unica. Il mio oncologo lo considero quasi un padre. Se ho bisogno, anche mentre cammino, gli mando un sms. E lui mi risponde». Anche questa, in fondo, è medicina personalizzata. ■

© RIPRODUZIONE RISERVATA