



Ogni storia è unica.

Cosa significa "medicina personalizzata"?

Significa adattare la cura e il trattamento a ogni singolo individuo. Per farlo è necessario combinare i dati clinici tradizionali con informazioni sui fattori ambientali, sul profilo genetico del paziente, sul suo stile di vita, sulle sue esigenze personali e sulle sue preferenze. L'oncologia è stata pioniera in questo nuovo approccio alla cura.

Ogni individuo è unico nella sua struttura genetica e nella predisposizione alle malattie. Dare a tutti lo stesso farmaco spesso porta al fallimento delle terapie e allo sviluppo di tossicità.



Fonti:
Jørgensen JT. Twenty Years with Personalized Medicine: Past, Present, and Future of Individualized Pharmacotherapy. *Oncologist*. 2019 Jul;24(7):e432-e440.
Franconi F, Campesi I, Colombo D, Antonini P. Sex-Gender Variable: Methodological Recommendations for Increasing Scientific Value of Clinical Studies. *Cells*. 2019 May 17;8(5):476.
Brian B. Spear, Margo Heath-Chiozzi, Jeffrey Huff, *Clinical Trends in Molecular Medicine*, Volume 7, Issue 5, 1 maggio 2001, pagine 201 - 204

Nella medicina personalizzata ogni paziente riceve un farmaco specifico

Approccio tradizionale "Uno per tutti"
Tutti i pazienti con la stessa diagnosi ricevono lo stesso trattamento

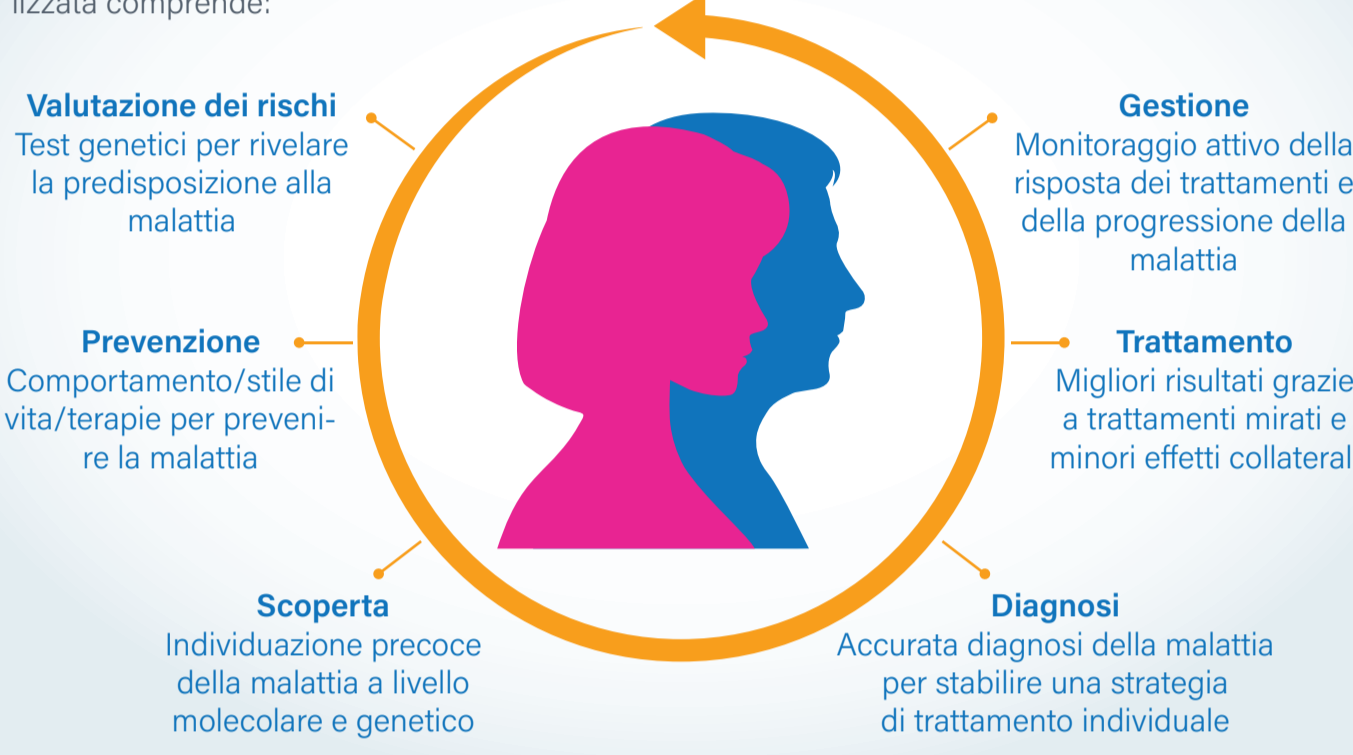
Approccio Medicina Personalizzata
Strategia di trattamento basata sulle caratteristiche specifiche e profilo genetico del paziente



Con la medicina personalizzata si passa dall'approccio tradizionale "un farmaco per tutti" a un trattamento unico sulla base del profilo genetico.

Cura a 360°

La medicina personalizzata mette al centro il singolo sia dal punto di vista terapeutico, sia dal punto di vista della qualità di vita. L'obiettivo è quello di migliorare la diagnosi e il trattamento, ma anche la prevenzione e la qualità di vita. L'implementazione a tutto tondo della medicina personalizzata comprende:



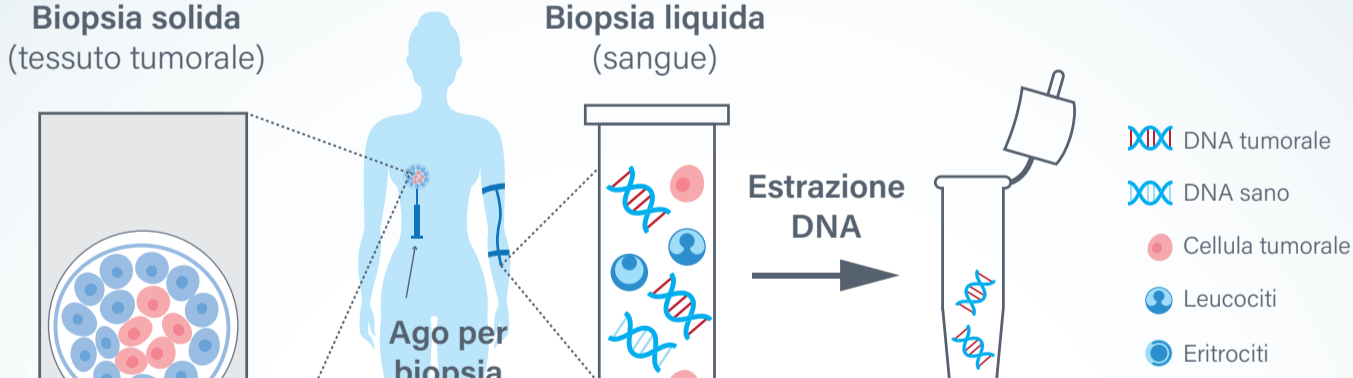
L'oncologia di precisione

L'oncologia di precisione permette di ottimizzare il percorso terapeutico in base alla presenza di marcatori genetici, elementi che segnalano la presenza di un'alterazione genetica. Il fine ultimo è quello di massimizzare l'efficacia delle terapie e minimizzare gli effetti collaterali grazie a una selezione ottimale dei farmaciⁱ. La scelta della terapia può essere fatta su misura a seconda della mutazione individuata e non sulla base dell'organo in cui il tumore si è sviluppatoⁱⁱ. I farmaci il cui impiego è legato alla presenza di una specifica alterazione molecolare, indipendentemente dall'organo di origine del tumore sono detti farmaci "agnostici"ⁱⁱⁱ.

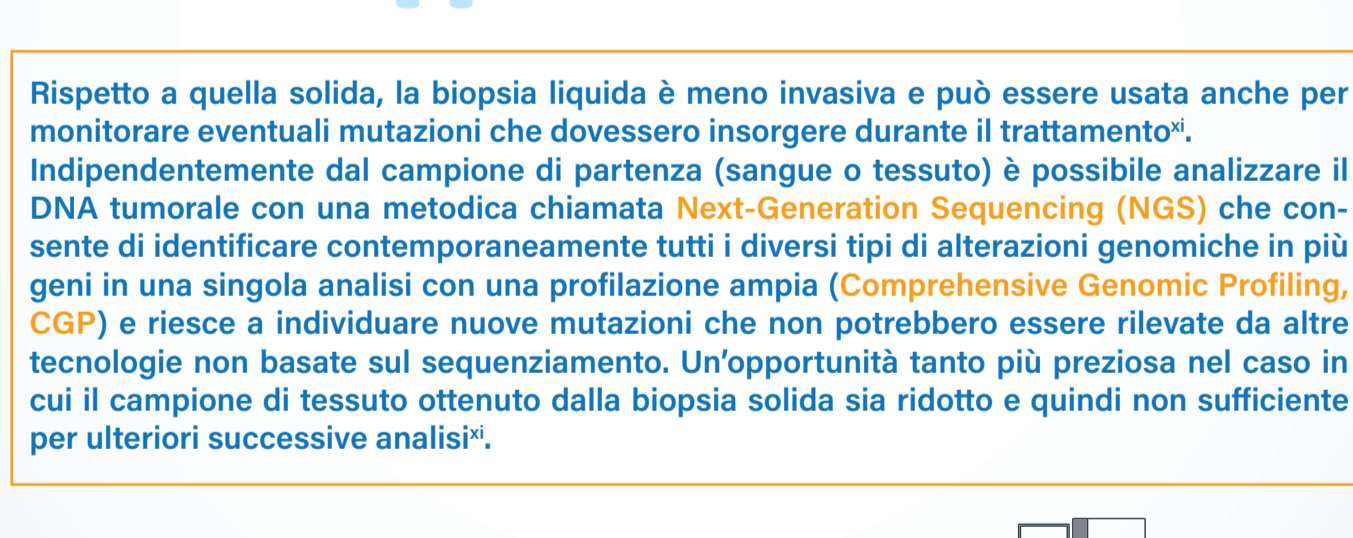
<p>TUMORI GINECOLOGICI</p> <p>La profilazione genomica sta dando importanti risultati nel campo della prevenzione e della cura dei tumori ginecologici. Le mutazioni dei geni BRCA responsabili del 25% dei casi di tumore ovarico è diventata il bersaglio molecolare di nuove e più efficaci terapie (parp inibitori) mentre il test per la rilevazione tempestiva di queste mutazioni ha offerto alle persone sane a rischio ereditario una possibilità di prevenzione primaria. E per alcuni tipi di tumore dell'endometrio si è scoperto che la presenza di altre anomalie genetiche (c.d. instabilità dei microsatelliti) li rende più sensibili all'immunoterapia.</p>	<p>TUMORE AL PANCREAS</p> <p>Sebbene il tumore del pancreas non abbia finora beneficiato delle terapie target, negli ultimi decenni sono stati individuate delle mutazioni che in futuro potrebbero diventare importanti per la gestione personalizzata dei pazienti.</p> <p>Le alterazioni dei geni BRCA1/2 sono presenti in circa il 7% dei pazienti con adenocarcinoma duttale del pancreas e considerando tutte le alterazioni individuate si arriva a coprire il 15% dei casi</p>	<p>TUMORE AL POLMONE</p> <p>Negli ultimi dieci anni l'oncologia di precisione ha cambiato profondamente la terapia di questo tumore. Nei pazienti con adenocarcinoma le principali mutazioni sono a carico dei geni KRAS, EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, HER2 e MET. Anche se non in tutti i casi è possibile agire con farmaci target, è importante che i pazienti ne parlino con l'oncologo. Inoltre, la valutazione del biomarcatore PD-L1 definisce se il paziente può essere trattato con immunoterapie, farmaci che agiscono sul sistema immunitario aumentandone la capacità di combattere le cellule tumorali.</p>
<p>TUMORE ALLA PROSTATA</p> <p>Sebbene nei tumori della prostata primari non vi siano spesso alterazioni genomiche, nei casi di carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione sono state scoperte alterazioni multiple che possono essere prese di mira dai farmaci.</p> <p>I carcinomi prostatici avanzati presentano aberrazioni del sistema di riparazione del DNA nel 20-30% dei casi^{iv}</p>	<p>TUMORE AL SENO</p> <p>L'HER2 è stato il primo bersaglio scoperto dall'oncologia di precisione nel tumore al seno. Da anni esistono farmaci che bersagliano questo target, così come altri individuati successivamente. Oggi conosciamo molte mutazioni come BRCA1/2, PIK3CA, AKT1, MAP2K2.</p> <p>Il 15% dei tumori triplo negativi ha una mutazione germinale BRCA1/2 e il 40% ha un difetto della ricombinazione omologa in assenza di mutazioni germinale BRCA1/2^v</p>	<p>TUMORE ALLA VESCICA</p> <p>Nel corso degli ultimi anni sono stati individuate diverse mutazioni del meccanismo di riparazione del DNA, come quelle dei geni ERCC2, FANCC, ATM, RB1. Tuttavia, nessuno di questi rappresenta al momento un bersaglio per terapie di provata efficacia. In alcuni casi i tumori della vescica possono presentare la mutazione del gene FGFR1-3, (corrispondente al recettore del fattore di crescita dei fibroblasti), per la quale sono in sperimentazione farmaci target. Questi biomarcatori rappresentano uno strumento importante e in futuro potrebbero indirizzare la terapia personalizzata</p>

La diagnosi: i test

Per identificare i pazienti che possono beneficiare di farmaci personalizzati sono necessari i test genomici. Grazie ai risultati così ottenuti si può cercare di prevedere efficacia, sicurezza, resistenza e dosaggio dei farmaci. La ricerca delle mutazioni avviene su un campione di tessuto tumorale oppure su un campione di sangue, prelevati con una biopsia solida o liquida.



Rispetto a quella solida, la biopsia liquida è meno invasiva e può essere usata anche per monitorare eventuali mutazioni che dovessero insorgere durante il trattamento^{vi}. Indipendentemente dal campione di partenza (sangue o tessuto) è possibile analizzare il DNA tumorale con una metodica chiamata Next-Generation Sequencing (NGS) che consente di identificare contemporaneamente tutti i diversi tipi di alterazioni genomiche in più geni in una singola analisi con una profilazione ampia (Comprehensive Genomic Profiling, CGP) e riesce a individuare nuove mutazioni che non potrebbero essere rilevate da altre tecnologie non basate sul sequenziamento. Un'opportunità tanto più preziosa nel caso in cui il campione di tessuto ottenuto dalla biopsia solida sia ridotto e quindi non sufficiente per ulteriori successive analisi^{vii}.

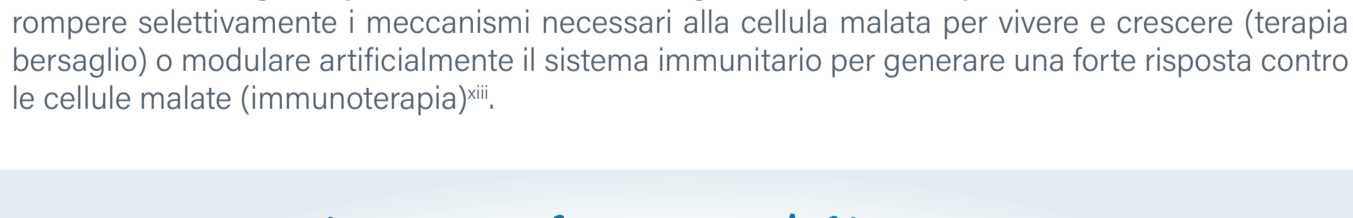


Il trattamento

Grazie all'oncologia di precisione, ora le strategie di trattamento possono essere due: interrompere selettivamente i meccanismi necessari alla cellula malata per vivere e crescere (terapia bersaglio) o modulare artificialmente il sistema immunitario per generare una forte risposta contro le cellule malate (immunoterapia)^{viii}.

Un team al servizio della persona

Un elemento fondamentale dell'oncologia di precisione è la presenza di un team multidisciplinare che riesca a comprendere i dati genetici e molecolari per identificare la strategia terapeutica più adeguata (Molecular Tumor Board) insieme a figure che riescano ad accompagnare il paziente nella gestione della malattia, come psicologo, nutrizionista, infermiere, patologo e molte altre.



i Cittadinanzattiva, Manifesto per il diritto alla medicina personalizzata, Focus sull'oncologia
 ii www.nature.com/articles/nrd.2017226
 iii Baumgart M, et al. Am J Hematol Oncol 2015;11:10-3. Schwaederle M, et al. Oncoscience 2015;2:779-780. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer. V.2.2019, 2018. [Internet; cited 2019 August]. www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx. Ohashi K, et al. Clin Cancer Res 2013;19:2584-91. Rozenblum AB, et al. J Thorac Oncol 2017;12:258-68.
 iv AIOM, I farmaci agnostici e il nuovo modello di oncologia di precisione, www.aiom.it/i-farmaci-agnostici-e-il-nuovo-modello-di-oncologia-di-precisione ultimo accesso marzo 2021
 v pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31591549/
 vi www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39971-3/fulltext
 vii www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352587/
 viii pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29133939/
 ix AIOM, Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici
 x AIOM, Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici
 xi IOM, Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici
 xii www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766785/
 xiii AIOM et al, Raccomandazioni 2020 per l'esecuzione di Test Molecolari su Biopsia Liquida in Oncologia
 xiv AIOM, Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici
 xv www.nature.com/articles/nrd.2017226