

La strategia precisa è anche appropriata

Alla fin della fiera, la scienza consiste nell'intendersi sulle parole. Ne sono convinti gli autori di *Disputed definitions*, un godibile articolo uscito il 23 ottobre scorso su *Nature*¹. In apertura, il disegno di due ricercatori in camice bianco impegnati in un tiro alla fune avendo ciascuno l'obiettivo di portare dalla propria parte il "vero" significato di un termine-chiave. Otto le espressioni discusse nella breve rassegna: *paradigm shift, epigenetic, complexity, race, tipping point, stem cell, significant, consciousness*. Ci sarebbe stata bene anche l'espressione *precision medicine*.

Chi ha provato a fare chiarezza sul suo significato² ha posto l'espressione in una prospettiva storica cercando di distinguere le sue caratteristiche da quelle di altre locuzioni che, più o meno da vicino, possono richiamarne il senso. La medicina personalizzata, quella individualizzata, la difficilmente traducibile *tailored-medicine* sono spesso citate come sinonimi. Così non è: la *precision medicine* è qualcosa di originale, sebbene si tratti indubbiamente di un approccio sia personalizzato, sia individualizzato, come anche e necessariamente "cucito su misura" sulle caratteristiche della singola persona o del singolo paziente. Abbiamo provato a tradurre la ricostruzione dell'evolversi della medicina *patient-centred* in una timeline, chiamando Francesco Perrone a commentarla.

Come in una rappresentazione di insiemi, la precisione possiamo immaginarla come un'area contenuta in quella più ampia della medicina individuale, a sua volta parte della personalizzata. La presa in carico del malato dovrebbe sempre essere centrata sulla persona, talvolta clinicamente individualizzata e, in presenza di determinate caratteristiche genetiche, di precisione.

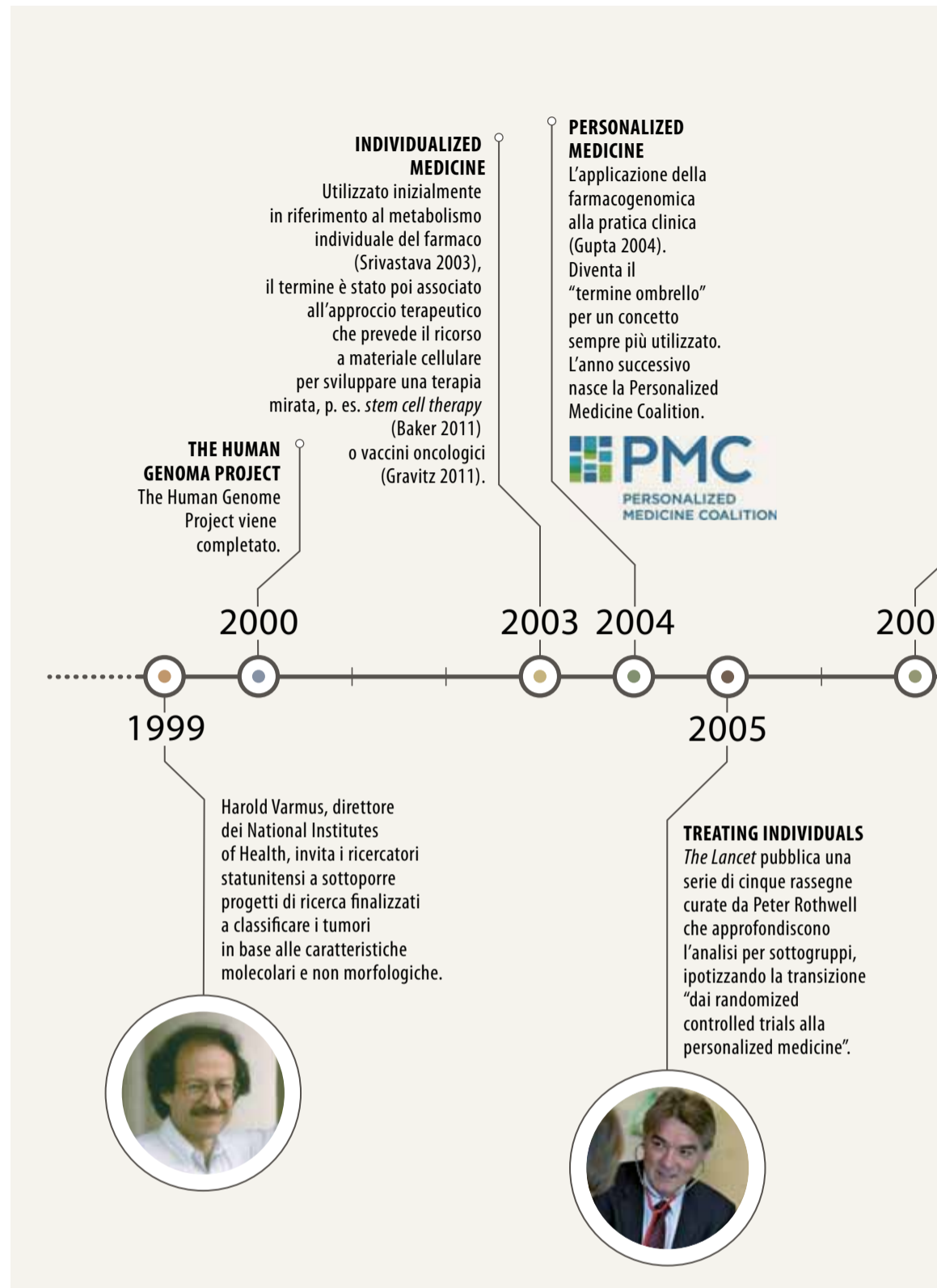
Allo stesso tempo, c'è chi vorrebbe sostenere che la medicina di precisione sia alternativa alla visione "di popolazione" che ha caratterizzato la sanità a partire dai grandi trial sperimentali condotti nel secondo dopoguerra e, con ancora maggiore determinazione, successivamente all'affermarsi dell'epidemiologia clinica come disciplina forte e a sé stante dopo la metà degli anni Ottanta del Novecento.

Eppure, sono proprio i risultati della ricerca di popolazione a rappresentare la condizione per la costruzione di una medicina di precisione. Anche questa volta, siamo di fronte a una grande novità ma non siamo protagonisti o spettatori di nessun cambiamento di paradigma che – come avverte l'articolo di *Nature* – è qualcosa davvero di molto raro. Piuttosto, è un'occasione per confermare l'attualità dell'approccio proposto dalla medicina basata sulle prove. Senza evidenze di efficacia e di sicurezza non avrebbe senso mettere in atto alcuna strategia di precisione. Il percorso è noto: fondare il ragionamento clinico sulle evidenze derivanti dalla ricerca; valutarne l'affidabilità; considerarle alla luce della propria esperienza; condividere le proprie riflessioni con il paziente, confrontandosi con le sue aspettative, desideri, timori. In fin dei conti, a diradare i dubbi ha pensato il Presidente Obama che, presentando la Precision Medicine Initiative, ha parlato di "right therapy, for the right patient, at the right moment".

È la definizione classica di appropriatezza: la medicina di precisione potrà affermarsi se riuscirà a contribuire a raggiungere l'obiettivo di cure più appropriate per le persone che ne possono trarre beneficio. F

—

1. *Disputed definitions*. *Nature* 2015;455:1023-8. <http://www.nature.com/news/2008/081022/pdf/4551023a.pdf>
2. Roden DM, Tyndale RF. Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine: what's in a name?. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2013;94:169-72.



Le incognite di un

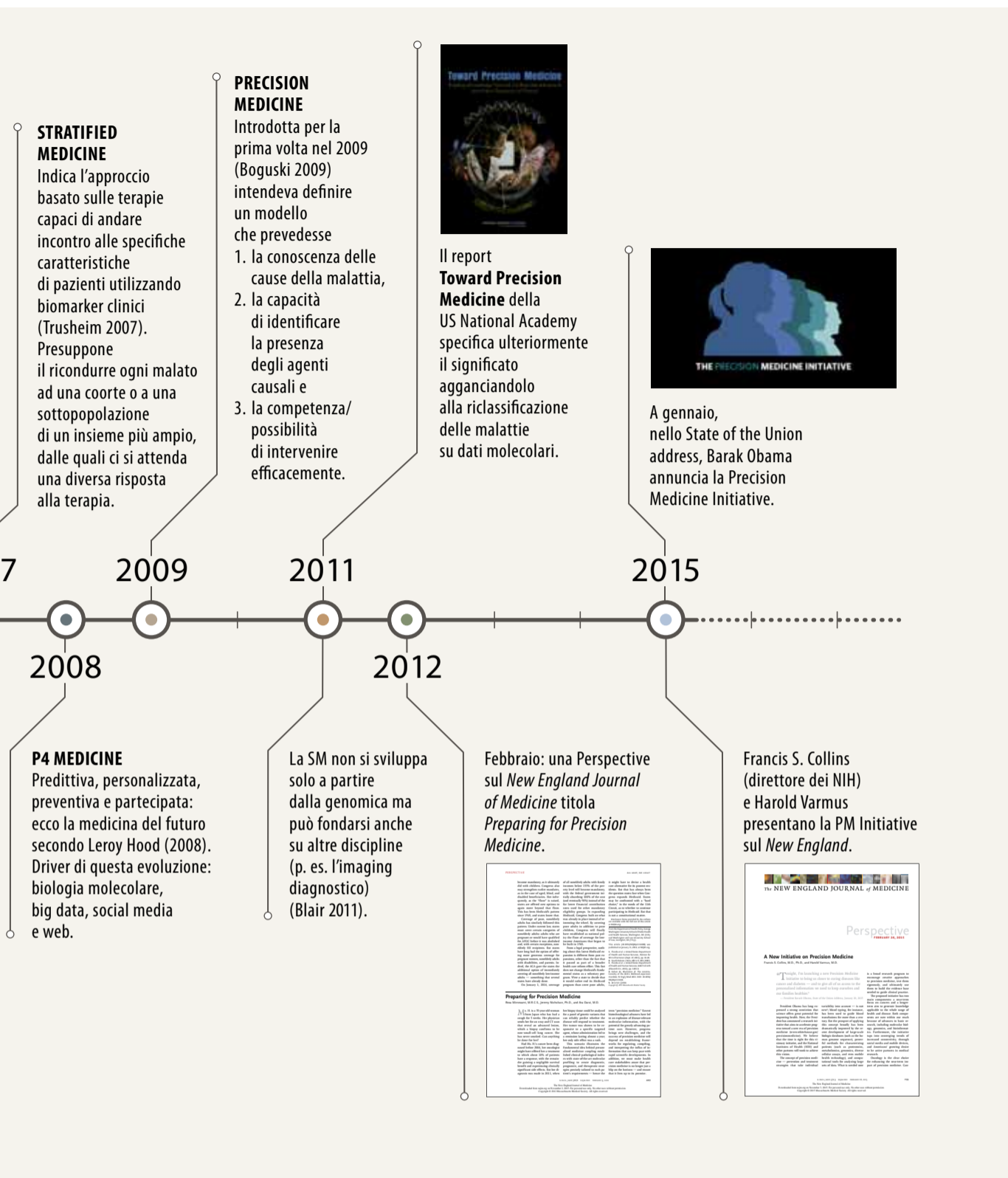


Francesco Perrone

Direttore Unità di Sperimentazioni Cliniche, Istituto Nazionale Tumori di Napoli

Una mappa della metropolitana. Questo mi è venuto in mente quando ho visto la figura che l'editore mi ha chiesto di commentare. Una metropolitana bella, come quella di Napoli. Noi abbiamo le stazioni dell'arte (una necessità, per riempire le attese...), questa ha le stazioni della precisione anche se inizia nel 1999 con gli improbabili capelli del giovane Harold Varmus, poi citato nuovamente nel 2015 (ho guardato su internet e posso dire che nelle foto più recenti i capelli sono paradossalmente migliorati!).

E ha una stazione dedicata al recente annuncio della Precision Medicine Initiative di Barack Obama, con cui il Presidente ha rassicurato l'Unione sul fatto che la ricerca di punta, quella iniziata con il sequenziamento del genoma umano, è ancora nel mirino e nei piani dell'amministrazione americana che si aspetta dalla medicina di precisione un rilevante progresso per le grandi patologie di questi decenni. Significativo, anche se forse era un atto dovuto per un leader che (per rimanere dal barbiere) ha pagato con un rapido incanutimento l'aumento di 5 punti (circa 10 milioni di



to e innovazione si traducano, banalmente, nell'accettare per buone evidenze strutturalmente deboli, caratterizzate dalla qualità emotiva e dal sostegno delle grandi aziende farmaceutiche più che dalla attendibilità e verificabilità statistica. Mi preoccupa, ad esempio, che il tema ragionevole della difficoltà di produrre evidenze comparative nel caso di varianti genetiche molto rare di alcune neoplasie si accompagni ad una tendenza (per ora prevalentemente della Food and Drug Administration) a registrare nuovi farmaci senza disporre dei risultati di studi randomizzati in patologie tutt'altro che rare (i casi più recenti riguardano l'immunoterapia nel melanoma e nei tumori del polmone).

3 L'accessibilità. Io ancora non ho chiaro (e temo di essere in buona compagnia) se e come lo sforzo di analisi dei big data che potranno derivare dal milione di americani che entreranno nella Precision Medicine Initiative lanciata da Obama, o le decine di migliaia di geni che verranno esplorati in migliaia di pazienti nel mondo grazie alle metodiche di Next Generation Sequencing si tradurranno nella registrazione nuovi farmaci. Il percorso credo dovrà ancora passare dalla stazione della metodologia della ricerca clinica. Senza il coronamento regolatorio della registrazione non c'è accessibilità. Ma per una accessibilità equa è anche necessaria la sostenibilità, sempre più messa in crisi da un sistema che lascia la definizione del prezzo ad una sola delle parti (chi vende) mentre a chi deve comprare non resta che cercare i soldi, lasciando inevitabilmente i più poveri fuori dalla speranza del progresso terapeutico. Ci vuole uno scatto di reni politico³.

4 L'informazione scientifica. In questo caso ci vuole buon senso, tanto. Per non farsi trasportare dall'entusiasmo⁴.

Presentare come pronte-per-l'uso strategie diagnostiche e terapeutiche giustificate ancora solo in condizioni di ricerca può essere un gioco al massacro (dei pazienti e dei medici) se poi, come è possibile, i risultati saranno meno precoci e meno esaltanti di quanto tutti speriamo. E il monito vale non solo per chi informa gli altri per mestiere, ma anche (forse soprattutto) per noi medici-ricercatori, troppo pronti ad esaltarci per i primi risultati incoraggianti che alimentano la fiducia nel fatto che, una volta tanto, sia vera l'ipotesi alternativa.

Buon viaggio a tutti. F

viaggio nella conoscenza

persone) della percentuale di americani che hanno una copertura assicurativa sanitaria¹ e lascia, purtroppo, ancora in eredità oltre 30 milioni di cittadini sprovvisti di una copertura in caso di malattia². E' una metropolitana bella, dicevo, che porta lontano e mi piace immaginare cammini alla luce del sole, non in galleria. Tutta su un viadotto, insomma. E i viadotti, si sa, si reggono su piloni. E la resistenza dei piloni, si sa anche questo, dipende dall'amalgama del cemento. Non dobbiamo perdere di vista gli elementi dell'amalgama che garantisce la solidità della futura medicina di precisione.

Ne ho individuati quattro, con luci ed ombre.

1 L'affidabilità e la interpretabilità delle metodiche diagnostiche. Sempre di più è possibile descrivere in maniera estensiva il quadro delle alterazioni genetiche, frequentemente molteplici, presenti in una

cellula neoplastica. E sempre di più diventa difficile assegnare un senso alle informazioni che il sequenziamento genico propone. Quale tra quelle evidenziate è la mutazione o traslocazione che guida la vita di un tumore? Quanto questo quadro è mutevole nel tempo, ad esempio sotto la pressione selettiva di un trattamento medico? Quante e quali anomalie genetiche rappresentano solo un rumore di fondo, se non addirittura un artefatto? Quanto affidabili e che impatto hanno i diversi sistemi di lettura dei test di sequenziamento massivo? Domande cruciali per poterci fidare e per poter dire che abbiamo tra le mani uno strumento che produce conoscenza utile e non solo dati fini a se stessi.

2 La metodologia della ricerca. Si può migliorare, certo; tutto nella vita si può migliorare. Si può innovare, anche; si può. Ma non si può accettare che miglioramen-

—

1. Sommers BD, Musco T, Finegold K, et al. Health reform and changes in health insurance coverage in 2014. *N Engl J Med* 2014; 371: 867-74.
2. Sommers BD. Health Care Reform's Unfinished Work - Remaining Barriers to Coverage and Access. *N Engl J Med*. 2015 Oct 28. [Epub ahead of print].
3. Perspectives on Cost and Value in Cancer Care. Saltz LB. *JAMA Oncol*. 2015 Oct 22:1-3. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4191. [Epub ahead of print].
4. Abola MV, Prasad V. The Use of Superlatives in Cancer Research. *JAMA Oncol* 2015. Oct 29:1-2. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3931. [Epub ahead of print].