

Medicina personalizzata e laboratorio clinico: osare con cura

Mario Plebani

Dipartimento Strutturale Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

ABSTRACT

Personalized medicine and clinical laboratories: challenges and opportunities. Personalized medicine is an emerging field with the goal of applying the concept of individual variability to determine the predisposition to disease, timely and accurate diagnoses and tailored therapeutic strategies. Laboratory medicine plays a key role in translating the concepts of personalized medicine into clinical practice. Following the sequencing of human genome, many new "omics" disciplines have emerged. These new disciplines are the key to the development of personalized medicine as they contribute to the understanding of disease at a molecular level and to the identification of new biomarkers as quantified parameters predictive to the development of a disease, its prognosis or clinical response, and as target for new treatments. A multiple approach integrating various technologies needs to be pursued and the implementation of new statistical methods and novel algorithms is required. Laboratory professionals have to assure not only the development of robust and accurate assays, but to promote harmonized procedures for sample collection, handling and storage. Finally, a closer interaction with clinicians should be provided as there is an increasing recognition of the need of clinical advice for an appropriate test request and result interpretation and utilization.

INTRODUZIONE

Nell'ultima decade e con sempre maggior intensità, il paradigma della "medicina personalizzata" ha raggiunto grande popolarità non solo fra gli addetti ai lavori, ma anche a livello generale. Il concetto che "una taglia unica" non soddisfa le esigenze individuali è di immediata comprensione e la personalizzazione della medicina è divenuto un mantra sia nella letteratura e nei congressi scientifici, che a livello dei *media* e su internet.

Tuttavia, è bene ricordare che il concetto della personalizzazione delle cure non è nuovo e la pratica della medicina ha sempre cercato di curare il singolo paziente e di tener conto delle differenze del singolo sia a livello diagnostico che, ancor più, nella risposta alle terapie. In un recente contributo, Francis Collins e Harold Varmus, quest'ultimo vincitore del Premio Nobel nel 1989, sottolineano che la pratica medica ha sempre tenuto conto della variabilità individuale e l'esempio paradigmatico - citato dagli autori - è la tipizzazione del sangue per guidare la pratica trasfusionale, pratica che data oltre un secolo di vita (1). Un collega, formatosi prima della scoperta degli acidi nucleici, si è chiesto e ha chiesto in forma provocatoria a colleghi più giovani se "avesse praticato in tutti i suoi anni di professione una medicina impersonalizzata" (2). In realtà, ciò che è mutato nell'applicazione del concetto di personalizzazione delle

cure è l'enorme sviluppo delle conoscenze che le scienze di base hanno messo a disposizione per migliorare lo studio delle basi molecolari dello stato di salute e delle patologie umane, creare grandi "database" biologici e sviluppare tecnologie a elevata produttività per l'analisi del genoma, del proteoma e del trascrittoma, oltre che strumenti computerizzati capaci di analizzare enormi quantità di dati. Lo sviluppo nella scienza e nelle tecnologie ha creato, perciò, le premesse per sviluppare un approccio più obiettivo alla diagnosi, terapie mirate e la capacità di predire la risposta stessa alla terapia, evitando effetti indesiderati. Se si pensa che la chimica, l'istochimica e la microscopia sono entrate a far parte del bagaglio della medicina per studiare le cause delle patologie umane solo nel XIX secolo, è evidente che l'accelerazione delle conoscenze ha creato le premesse per una vera rivoluzione nella pratica clinica.

DEFINIZIONE DI MEDICINA PERSONALIZZATA

Nonostante il grande clamore e l'enorme numero di pubblicazioni nelle riviste scientifiche (da un'analisi su PubMed, 15.300 lavori negli ultimi 5 anni), la definizione di "medicina personalizzata" appare ancora vaga, incompleta e non esiste una definizione universalmente e consensualmente accettata, anche perché spesso vengono utilizzati sinonimi. Nella Tabella 1 sono riportate

Corrispondenza a: Mario Plebani, Dipartimento Strutturale Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova. E-mail mario.plebani@unipd.it

Ricevuto: 03.09.2015

Revisionato: 16.10.2015

Accettato: 02.11.2015

alcune delle definizioni presenti nella letteratura scientifica.

Altro problema che può creare confusione è che esistono molti termini, fra i quali “precision medicine”, “stratified medicine”, “targeted medicine”, “theranostics”, “companion diagnostics” e persino “pharmacogenomics”, che vengono spesso usati in modo intercambiabile con “personalized medicine” (Figura 1). La realtà è che questi sinonimi rientrano tutti nell’ambito del più vasto concetto di medicina personalizzata, anche se recentemente, il termine “precision medicine” ha avuto grande rilievo per la decisione del Presidente degli Stati Uniti d’America, Barak Obama, di lanciare un programma di ricerca volto ad accelerare lo sviluppo di una nuova era di “precision medicine” (8). Purtroppo, specialmente per i professionisti della medicina di laboratorio, l’uso della terminologia sembra improprio in quanto il termine “precisione” è sinonimo di riproducibilità, mentre nel contesto utilizzato da Obama (e da altri ricercatori) vuol significare la ricerca di strategie di prevenzione, diagnosi e cura che prendono in considerazione la variabilità individuale, e quindi un’accuratezza basata su dati oggettivi e sulla medicina delle prove (EBM). La scelta di utilizzare il termine “precision medicine”, peraltro, deriva da una pubblicazione del “National Research Council”, nella quale gli autori spiegano che l’utilizzo del termine “precision” è stato scelto in antitesi a “personalized medicine” per evitare le implicazioni che potrebbero derivare dall’idea che possa esistere una produzione *ad personam* di farmaci per i singoli pazienti (9).

Recentemente, la Commissione Europea ha rilasciato un documento molto interessante che contiene una definizione esaustiva della medicina personalizzata, facendo riferimento a *“un modello di medicina che utilizza il profilo molecolare per individualizzare la corretta strategia terapeutica per la persona giusta al tempo giusto e/o per identificare la predisposizione alla malattia e/o rendere possibile una prevenzione tempestiva e*

mirata” (10). Questa definizione appare appropriata perchè fa riferimento sia alla fase terapeutica che a quella diagnostica e di prevenzione delle patologie sulla base dell’identificazione di fattori di rischio e di predisposizione genetica. A voler essere rigorosi, una carenza in questa definizione è il mancato riconoscimento dell’importanza del fattore ambientale o meglio del cosiddetto “esposoma”. Il termine “esposoma” si riferisce e indica la caratterizzazione dell’esposizione individuale ad agenti endogeni ed esogeni che possono avere effetti differenziati sulla predisposizione alla malattia nei vari stadi della vita di un individuo (11). Mentre gli agenti esogeni sono rappresentati da inquinamento ambientale, radiazioni e dieta, quelli endogeni riguardano il microbioma, le infezioni e l’infiammazione.

Il documento della Commissione Europea presenta un titolo molto accattivante per i professionisti della medicina di laboratorio: “Use of omics technologies in the development of personalised medicine” e alcuni paragrafi meritano attenta considerazione (10). *In primis*, il documento schematizza e riassume i principali obiettivi della medicina personalizzata, come riportato nella Tabella 2. In secondo luogo, il documento riconosce la necessità di cambiare l’attuale paradigma che attribuisce un “valore” più elevato alle terapie rispetto alla diagnostica e ai problemi correlati con il processo diagnostico. Solo attraverso una rivalutazione del momento diagnostico è possibile una razionale introduzione delle nuove tecnologie - le “omics” - e l’identificazione di biomarcatori che sappiano predire lo sviluppo delle malattie, la prognosi, la risposta alle terapie e/o siano bersagli per farmaci mirati.

MEDICINA PERSONALIZZATA E BIOMARCATORI

Nella Tabella 3 è rappresentata una classificazione dei biomarcatori basata sull’obiettivo clinico. Infatti, benchè la definizione di biomarcatore come “indicatore

Tabella 1
Definizioni proposte di medicina personalizzata

Definizione	Fonte (rif.)
Prevenzione, diagnosi e terapia di una specifica malattia in base al profilo genetico individuale	Carlson B (3)
Uso di nuovi metodi di analisi molecolare per gestire meglio una malattia o la predisposizione a patologie.	Personalized Medicine Coalition (4)
Fornire il trattamento giusto al paziente giusto, alla dose giusta	Unione Europea (5)
Medicina basata sulle informazioni cliniche, genetiche e ambientali di ciascuna persona	American Medical Association (6)
Medicina che utilizza le informazioni su geni, proteine e ambiente della persona per prevenire, diagnosticare e curare le malattie	National Cancer Institute (7)

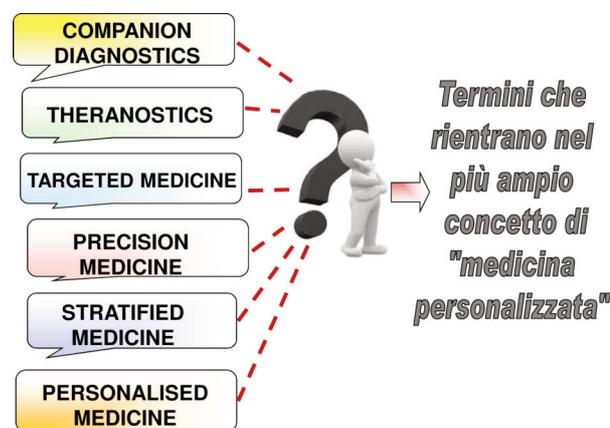


Figura 1
Sinonimi utilizzati nell’ambito del più vasto concetto di “medicina personalizzata”.

Tabella 2

Obiettivi principali della medicina personalizzata

Capacità di assumere decisioni cliniche basate su maggiori informazioni
Maggior probabilità di esiti desiderati grazie a terapie più mirate
Ridotta probabilità di eventi avversi e reazioni indesiderate ai farmaci
Focalizzazione sulla prevenzione e predizione piuttosto che reazione a malattie già sintomatiche
Benefici economici e miglior contenimento dei costi per i sistemi sanitari

Tabella 3

Classificazione dei biomarcatori basata sullo scopo clinico

Definizione	Scopo
Diagnostici	Identificare quanto più precocemente la malattia
Di suscettibilità/rischio	Identificare il rischio di sviluppare una malattia
Prognostici	Identificare l'evoluzione della malattia (aggressiva/ indolente)
Predittivi	Identificare la risposta e/o gli effetti indesiderati ai farmaci
Surrogati	Sostituti di un "end-point" clinico

Tabella 4

Aspetti da considerare nel processo di validazione dei biomarcatori

Elevata validità analitica (imprecisione, "bias", linearità)
Appropriata sensibilità e specificità cliniche
Validità e utilità clinica
Capacità di orientare il trattamento terapeutico
Accettazione dal punto di vista etico e di qualità

di stato biologico" e "caratteristica che sia misurata in modo obiettivo e valutata come indicatore di processi biologici fisiologici, patologici o farmacologici in risposta a trattamenti terapeutici" (12) sia largamente citata, essa non rende conto della complessità dei problemi e dell'impossibilità di sviluppare biomarcatori "universali". Viceversa, è possibile lo sviluppo di biomarcatori capaci di dare risposte diverse ai vari quesiti clinici e quindi essere utilizzati nella fase diagnostica, prognostica o come indicatori di risposta alla terapia.

Il processo di valutazione dei biomarcatori è meno definito e sostanzialmente diverso da quello del farmaco. E' ben noto che mentre per i farmaci si raccolgono prove di efficacia in studi clinici controllati, con un disegno di studio volto a evitare "bias" ed errori metodologici, lo stesso non avviene per la diagnostica oppure avviene per un numero limitato di nuovi biomarcatori. Dopo la segnalazione di alcuni gravi casi di pubblicazione di lavori che descrivevano biomarcatori con caratteristiche molto promettenti che, successivamente, non sono state

confermate, l'"Early Detection Research Network" (EDRN) ha identificato un modello condiviso per lo sviluppo e la validazione dei biomarcatori. Sinteticamente, questo modello si basa su 5 fasi che, a partire dall'identificazione di un biomarcatore candidato, attraverso la validazione in casistica selezionata, standardizzazione del metodo, valutazione delle prestazioni diagnostiche (sensibilità, specificità, ecc.), giunge fino all'applicazione clinica (valutazione dei benefici e dell'efficacia clinica) (13).

Le caratteristiche principali che un biomarcatore deve possedere per essere introdotto nella pratica clinica sono descritte nella Tabella 4. Partendo dalla validità analitica, presupposto fondamentale per tutte le altre fasi di valutazione, devono essere oggetto di valutazione non solo la qualità diagnostica, ma anche l'efficacia clinica e la capacità di incidere sugli esiti di salute ("outcomes") (14).

SVILUPPO, QUALIFICAZIONE E VALIDAZIONE DEI BIOMARCATORI

Le promesse delle "omics" e di nuovi biomarcatori sono spesso state disattese nel trasferimento dalla ricerca alla pratica clinica. I problemi della medicina traslazionale hanno messo in evidenza non solo che sono necessari, mediamente, 17 anni affinché solo il 14% di nuove scoperte scientifiche entrino nella pratica clinica (15), ma soprattutto che solo il 5% di innovazioni "altamente promettenti" delle scienze di base ricevono un'approvazione per uso clinico e solo l'1% di queste viene poi realmente utilizzato (16). L'analisi delle cause del fenomeno conosciuto come "lost in translation" ha portato a comprendere come siano necessarie competenze multiple e collaborazione interdisciplinare nello sviluppo e nella validazione dei biomarcatori. In questo contesto, è stato identificato un ruolo per gli specialisti della medicina di laboratorio non solo nella valutazione, standardizzazione e armonizzazione della fase analitica, ma anche o forse soprattutto nella fasi pre- e post-analitiche (17-21). Le problematiche della validazione e valutazione delle caratteristiche di prestazione dei metodi, della loro accuratezza analitica e diagnostica, come pure i problemi legati al campione di scelta, alla sua conservazione e trasporto e ancora agli intervalli di riferimento e ai livelli decisionali sono ben conosciuti dai laboratoristi, molto meno dai ricercatori "di base".

Un esempio recente e rilevante dell'importanza della fase preanalitica è rappresentato dai biomarcatori per la malattia di Alzheimer e le malattie neurodegenerative. La raccolta, manipolazione e conservazione del campione di liquido cefalorachidiano è premessa essenziale per l'accuratezza dei risultati (22) e ripropone, ancora una volta, l'importanza del ciclo "brain-to-brain" per assicurare qualità e validità all'analisi di laboratorio (23).

Se, pertanto, il processo di "qualificazione" serve a collegare un biomarcatore a un processo biologico o a un "end-point" clinico, la "validazione" rappresenta una fase molto complessa e articolata dove, passando da

un'attenta valutazione delle prestazioni analitiche (ruolo tipicamente peculiare per gli specialisti del laboratorio clinico), si deve pervenire alla comprensione dell'effettiva utilità clinica e capacità di migliorare gli esiti di salute (fase che necessariamente deve basarsi su competenze e lavoro multidisciplinari).

Il trasferimento nella clinica delle "omics" necessita inoltre di altri fondamentali apporti. Il primo è la necessità di competenze biostatistiche per analizzare e integrare i numerosi dati prodotti dalle piattaforme a elevata produttività. Sono necessari strumenti avanzati che si basino su solidi elementi di matematica, fisica, ingegneria elettronica e informatica non solo per l'analisi dei dati e per la loro integrazione, ma per la loro conservazione e per la creazione di nuovi algoritmi diagnostici. La figura del biostatistico emerge come professionista indispensabile non solo nei gruppi di ricerca clinica, ma anche all'interno dei laboratori clinici che vogliono interessarsi delle "omics" o meglio dell'utilizzo delle "omics" nella pratica clinica (24). La Figura 2 illustra il percorso di interazione dei dati ottenuti con le varie "omics" attraverso analisi biostatistiche e il contesto clinico del singolo paziente, per realizzare la "medicina personalizzata". Va sottolineato che ricerche recenti hanno dimostrato l'interesse dei professionisti del laboratorio clinico per i temi della medicina personalizzata, ma hanno anche messo in luce carenze e un'insufficiente preparazione nell'utilizzazione delle "omics" nella pratica clinica (25).

QUALITÀ, SICUREZZA, ETICA E SOSTENIBILITÀ NELLA MEDICINA PERSONALIZZATA

La qualità dell'informazione di laboratorio diviene ancor più essenziale e necessaria per la sicurezza del

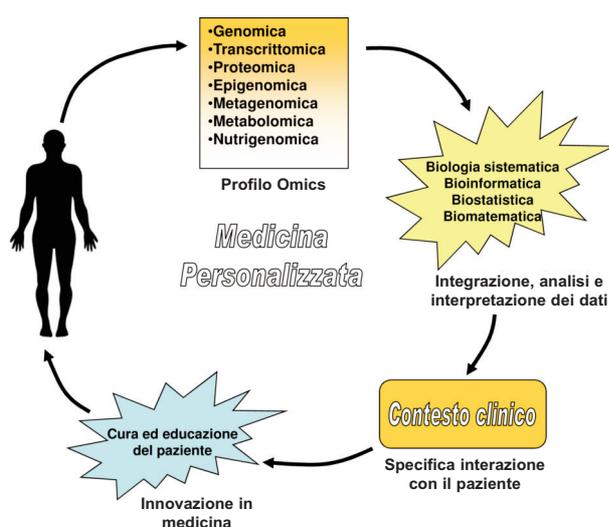


Figura 2
Schematizzazione del percorso di integrazione fra dati prodotti dalle "omics", elaborazione biostatistica e contesto clinico per realizzare la personalizzazione della medicina (da rif. 24, modificata).

paziente nel contesto della medicina personalizzata. Infatti, se l'esame di laboratorio deve individuare una possibile predisposizione o rischio di malattia, in assenza di storia e sintomi clinici, il risultato deve essere assolutamente accurato e affidabile perché non può essere confermato o contestato su base clinica. Sono state descritte conseguenze catastrofiche in seguito a errori nella genotipizzazione, ad esempio nel caso del gene *BRCA*, con conseguenti interventi chirurgici inappropriati e successive cause legali nei confronti del laboratorio che aveva effettuato l'esame (26). Sono state raccolte prove su errori e risposte del tutto diverse nell'analisi effettuata sullo stesso campione da parte di laboratori commerciali a indicare errori analitici ma anche pre- e post-analitici (27, 28).

La recente decisione della "Food and Drugs Administration" (FDA) di sottoporre a regolamentazione e metodi di laboratorio sviluppati "in house", in grande parte esami di genetica e svolti con tecniche di biologia molecolare, ha suscitato un vivace dibattito nella comunità scientifica. L'assunto di questa presa di posizione è evitare che "medici e pazienti siano costretti ad assumere decisioni critiche al buio", ossia in carenza di solide prove sull'accuratezza e validità dei risultati (29). Anche se questa proposta ha trovato forti opposizioni, con prese di posizioni che sottolineano la mole di richieste che FDA dovrebbe gestire (migliaia di domande), la possibile chiusura di molti laboratori e la limitazione dell'innovazione (30), è ormai evidente la necessità di assicurare maggiormente la qualità dell'informazione di laboratorio, viste le ricadute che questa ha nel processo decisionale clinico e nella scelta delle terapie.

E' poi evidente che nell'era delle "omics" i problemi dell'etica in medicina di laboratorio divengono ancor più rilevanti. Anche se nella maggior parte dei casi non esiste un contatto diretto fra laboratorista e paziente, vi è una conoscenza "intima" correlata a campioni biologici e informazioni che richiedono la massima confidenzialità, specialmente nel caso di esami genetici e predittori di possibili patologie. Un aspetto particolare in quest'ambito è la garanzia delle procedure e dei sistemi volti ad assicurare la confidenzialità dei dati e impedire l'uso delle informazioni per fini diversi dalla diagnosi e cura del paziente. Non a caso sono stati messi a punto vari dispositivi legislativi, fra i quali l'"Americans with Disabilities Act" ("Public Law" 101-336) e l'"Health Insurance Portability and Accountability Act" ("Public Law" 104-191), per proteggere i diritti delle persone e l'uso di dati sensibili (31). I principi basilari dell'etica in medicina, che consistono nel privilegiare sempre i diritti del paziente, l'esigenza di operare per il suo benessere ("do good") ed evitare ogni possibile evento avverso ("do not harm"), si sposano, quindi, con l'esigenza di integrare i referti con commenti interpretativi, consulenza clinica e capacità di facilitare la correttezza e integrità dei percorsi diagnostici (32).

Strettamente collegato a questo ruolo del laboratorio, che non si limita all'esecuzione accurata e tempestiva delle analisi, ma si prende carico di fornire consulenza

nella richiesta e nell'interpretazione dei dati, è il tema del nuovo rapporto che si crea fra clinica e laboratorio e che in alcuni casi può determinare una condivisione delle responsabilità nella gestione del paziente, visto il peso fondamentale che gioca l'informazione di laboratorio (33). Il tema della consulenza clinica nella richiesta e interpretazione dei dati di laboratorio, pur essendo trasversale a tutta la disciplina, assume rilievo particolare nel caso delle "omics". È stata oggetto di segnalazione nella letteratura scientifica l'importanza di educare i medici - e anche i pazienti - all'utilizzo delle informazioni genetiche, e delle "omics" in genere, e alla loro integrazione con la storia e le altre informazioni cliniche del singolo individuo. Non vi è dubbio alcuno, infatti, che una delle principali difficoltà nella traduzione della medicina personalizzata dal banco di ricerca al paziente è rappresentata dall'impreparazione dell'attuale generazione di medici nel comprendere potenzialità e limiti della genetica e delle "omics" (34). Questo "gap" culturale va sanato intervenendo con una riforma dei programmi nei corsi di studio e di formazione continua, ma anche attraverso la collaborazione fra specialisti e clinici nella pratica quotidiana.

La sostenibilità, e ancor più il rapporto costo/efficacia, della medicina personalizzata sono stati finora oggetto di interesse, ma sono pochi gli studi pubblicati con risultati convincenti. La valutazione del rapporto costo/efficacia si basa sull'impatto sugli esiti di salute, sulla sicurezza e su molti altri aspetti organizzativi, etici e sociali. In generale, il costo dell'introduzione delle tecnologie che rendono possibile l'identificazione del rischio e la diagnosi precoce va pesato contro i possibili risparmi derivanti dalla cronicizzazione delle patologie, di trattamenti dilazionati nel tempo e dagli effetti indesiderati dei farmaci. Tutto ciò rientra in sistemi di valutazione delle tecnologie sanitarie ["health technology assessment" (HTA)] che tengano conto delle specificità delle tecnologie innovative e dei benefici potenziali della medicina personalizzata per il singolo e la comunità. In uno studio realizzato nel Regno Unito e nel Belgio, valutando l'impatto economico della medicina personalizzata nella gestione del carcinoma della mammella, si è dimostrato un risparmio del 37% dei costi per il sistema sanitario, senza che vi fosse una riduzione del QALY ("Quality Adjusted Life Years") medio. Tuttavia, lo studio non ha tenuto conto del necessario investimento iniziale in tecnologie diagnostiche e informatiche (35). Di certo, il settore nel quale si sono raggiunte maggiori evidenze e nel quale vari organismi - in Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco - hanno già rilasciato raccomandazioni per l'uso clinico è quello dei cosiddetti "companion diagnostics", ossia l'impiego di farmaci mirati verso bersagli molecolari che devono essere riconosciuti prima dei trattamenti. Infatti, questi farmaci molto costosi possono essere prescritti e dimostrano efficacia clinica solo nei pazienti che presentano positività per il bersaglio molecolare contro il quale è diretto il farmaco (36, 37). Esempi sono riportati nella Tabella 5.

Oltre a sicuri miglioramenti nella terapia, l'oncologia rappresenta il settore principale di ricerca e sviluppo della

medicina personalizzata. Nel contesto della malattia oncologica, l'acquisizione più importante è legata all'identificazione della complessità ed eterogeneità molecolare che è alla base di malattie neoplastiche, una volta classificate come unica malattia. Lo screening e lo studio del profilo molecolare dei tumori con elevata prevalenza (mammella, colon-retto, melanoma) hanno permesso di individuare specificità molecolari che permettono un'individualizzazione diagnostica, prognostica e terapeutica, che in breve tempo da ambiti di ricerca sono divenuti stato dell'arte nella cura del paziente (38, 39). Lo sviluppo di biomarcatori e l'applicazione delle "omics" ha tuttavia coinvolto e sta generando benefici anche in altri settori clinici, quali cardiologia, neurologia ed endocrinologia.

In molte applicazioni delle "omics", e particolarmente nell'utilizzo delle informazioni su fattori di predisposizione alle malattie e di rischio, è bene sottolineare che rimane essenziale il ruolo del medico di fronte al singolo paziente. Sniderman et al. (40) hanno ben spiegato la differenza fra il concetto di rischio in senso epidemiologico e rischio per il singolo individuo, sottolineando come la probabilità statistica spesso non raggiunge un significato definitivo nel contesto individuale. Pertanto, l'analisi predittiva e l'informazione che ne deriva non possono sostituire il medico e il giudizio clinico nel processo di cura e nella decisione sulla terapia più appropriata. In fondo, come ci ricorda il documento della Commissione Europea "la medicina personalizzata inizia con il paziente" e, vorrei aggiungere, con il medico che responsabilmente si prende carico del paziente stesso.

CONCLUSIONI

Nel 1997, un lavoro pubblicato su *Nature Biotechnology* metteva in evidenza come gli sviluppi della genomica avessero posto le basi per la creazione di "una nuova generazione di medicine personalizzate" (41). Da quel momento, che possiamo riconoscere come punto di inizio della storia, il termine "medicina personalizzata" (usato al singolare) è stato utilizzato con sempre maggior frequenza per indicare e auspicare una nuova era della medicina, fortemente orientata a riconoscere la variabilità individuale, l'eterogeneità di patologie che vengono spesso classificate come un'unica sindrome e la diversità nella risposta ai farmaci. Non vi è dubbio che molte aspettative della medicina personalizzata non siano ancora state realizzate e che vi sia talora un uso retorico del termine, spesso per propagandare innovazioni e pratiche non ancora mature per l'utilizzo clinico (42). Non vi è però dubbio alcuno che il riconoscimento della variabilità individuale e l'enorme sviluppo di tecnologie per lo studio del genoma, del proteoma, del metaboloma e dell'esposoma, insieme a una nuova generazione di farmaci "molecolari" mirati verso obiettivi molto specifici, abbiano creato le premesse per la realizzazione di un nuovo e più avanzato sistema di diagnosi e cura.

La realizzazione della medicina personalizzata è

Tabella 5*Farmaci mirati verso bersagli molecolari (da rif. 36, modificata)*

Farmaco	Indicazione	Esame di laboratorio	Metodo	Risposta
Pertuzumab (Perjeta)	Carcinoma mammella (HER2+)	HercepTest (Dako)/HER2 IQFISH pharmDx (Dako)	IHC/FISH	80,2%
Crizotinib (Xalkori)	NSCLC (ALK+)	Vysis ALK Break Apart FISH probe kit (Abbott)	FISH	65,0%
Erlotinib (Tarceva)	NSCLC (EGFR+)	Cobas EGFR mutation test (Roche)	PCR	65,0%
Cetuximab (Erbix)	Carcinoma colon-retto (EGFR+/KRAS)	EGFR pharmDx (Dako)/KRAS RGQ PCR kit (Qiagen)	IHC/PCR	57,0%
Ceritinib (Zykadia)	NSCLC (ALK+)	Vysis ALK Break Apart FISH probe kit (Abbott)	FISH	54,6%
Imatinib mesylate (Gleevec)	GIST (CD117+)	c-Kit pharmDx (Dako)	IHC	53,9%
Dabrafenib (Tafinlar)	Melanoma (BRAF+)	ThxID BRAF kit (BioMérieux)	PCR	52,0%
Afatinib (Gilotrif)	NSCLC (EGFR+)	EGFR RGQ PCR kit (Qiagen)	PCR	50,4%
Vemurafenib (Zelboraf)	Melanoma (BRAF+)	Cobas 4800 BRAF V600 mutation test (Roche)	PCR	48,4%
Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla)	Carcinoma mammella (HER2+)	HercepTest (Dako)/HER2 IQFISH pharmDx (Dako)	IHC/FISH	43,6%
Olaparib (Lynparza)	Carcinoma ovaio (BRCA+)	BRACAnalysis CDx (Myriad)	PCR	34,0%
Bevacizumab (Avastin)	Carcinoma colon-retto	No biomarcatori di accompagnamento	-	45,0%
Ixabepilone (Ixempra)	Carcinoma mammella	No biomarcatori di accompagnamento	-	34,7%
Paclitaxel protein-bound particles (Abraxane)	NSCLC	No biomarcatori di accompagnamento	-	33,0%
Pemetrexed (Alimta)	NSCLC	No biomarcatori di accompagnamento	-	27,1%
Pembrolizumab (Keytruda)	Melanoma	No biomarcatori di accompagnamento	-	24,0%
Ziv-aflibercept (Zaltrap)	Carcinoma colon-retto	No biomarcatori di accompagnamento	-	19,8%
Cabazitaxel (Jevtana)	Carcinoma prostata	No biomarcatori di accompagnamento	-	14,4%
Sorafenib (Nexavar)	Carcinoma tiroide	No biomarcatori di accompagnamento	-	12,0%
Eribulin mesylate (Halaven)	Carcinoma mammella	No biomarcatori di accompagnamento	-	11,0%
Ipilimumab (Yervoy)	Melanoma	No biomarcatori di accompagnamento	-	10,9%
Sunitinib malate (Sutent)	GIST	No biomarcatori di accompagnamento	-	6,8%

IHC, immunostochimica; FISH, Ibridazione fluorescente in situ; NSCLC, carcinoma polmonare non a piccole cellule; PCR, "polymerase chain reaction"; GIST, tumore stromale gastrointestinale.

intimamente collegata alla capacità della medicina di laboratorio di saper tradurre nella pratica clinica gli sviluppi tecnologici, specialmente nell'ambito di nuovi biomarcatori e delle tecnologie "omics". Tuttavia, il compito affidato ai professionisti del laboratorio clinico non è esclusivamente di tipo "analitico", perché mai come nel caso delle tecnologie "omics" è necessario

fornire consulenza per la corretta e appropriata richiesta degli esami e un'altrettanto corretta interpretazione dei risultati degli stessi (43, 44).

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015;26:372:793-5.
2. Offit K. Personalized medicine: new genomics, old lessons. *Hum Genet* 2011;130:3-14.
3. Carlson B. What the devil is personalized medicine? *Biotechnol Healthc* 2008;5:17-9.
4. http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Resources/The_Case_for_Personalized_Medicine.
5. http://ec.europa.eu/research/health/policy-issues-personalised-medicine_en.html.
6. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/advocacy/topics/personalized-medicine.page>.
7. National Cancer Institute. <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?Cdrid=561717>.
8. <https://www.whitehouse.gov/precision-medicine>.
9. Committee on a Framework for Development of a New Taxonomy of Disease, National Research Council. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington DC: National Academies Press, 2011.
10. http://ec.europa.eu/health/human-use/personalised-medicine/index_en.htm.
11. Lioy PJ, Rappaport SM. Exposure science and the exposome: an opportunity for coherence in the environmental health sciences. *Environ Health Perspect* 2011;119:A466-7.
12. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2001;69:89-95.
13. Plebani M, Zaninotto M, Lippi G. "Omics" translation: a challenge for laboratory medicine. In: Wehling M, ed. *Principles of translational science in medicine. From bench to bedside*. Cambridge UK: Cambridge University Press, 2010:15-23.
14. Lippi G, Plebani M. Personalized medicine: moving from simple theory to daily practice. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:959-60.
15. Khoury MJ, Gwinn M, Yoon PW, et al. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med* 2007;9:665-74.
16. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med* 2003;114:477-84.
17. Plebani M. Evaluating laboratory diagnostic tests and translational research. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:983-8.
18. Plebani M. The changing scenario in laboratory medicine and the role of laboratory professionals in translational medicine. *Clin Chim Acta* 2008;393:23-6.
19. Littman BH, Di Mario L, Plebani M, et al. What's next in translational medicine? *Clin Sci* 2007;112:217-27.
20. Plebani M, Marincola FM. Research translation: a new frontier for clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1303-12.
21. Plebani M, Laposata M. Translational research involving new biomarkers of disease: a leading role for pathologists. *Am J Clin Pathol* 2006;126:169-71.
22. Florkowski CM. Preanalytical variables and Alzheimer disease biomarker concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 2015;61:686-8.
23. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011;136:829-33.
24. Alyass A, Turcotte M, Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics* 2015;27:8-33.
25. Malentacchi F, Mancinia I, Brandslundb I, et al. Is laboratory medicine ready for the era of personalized medicine? A survey addressed to laboratory directors of hospitals/academic schools of medicine in Europe. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:981-8.
26. Peres J. Genetic testing can save lives - but errors leave scars. *Chicago Tribune*, September 26, 1999. http://articles.chicagotribune.com/1999-09-26/news/9909260331_1_oncormed-ovarian-cancer-prophylactic-mastectomies.
27. Fleming N. Rival genetic tests leave buyers confused. http://www.thesundaytimes.co.uk/sto/news/uk_news/article234529.ece.
28. Ng PC, Murray SS, Levy S, et al. An agenda for personalized medicine. *Nature* 2009;461:724-6.
29. Sharfstein J. FDA regulation of laboratory-developed diagnostic tests: protect the public, advance the science. *JAMA* 2015;313:667-8.
30. Evans JP, Watson MS. Genetic testing and FDA regulation: overregulation threatens the emergence of genomic medicine. *JAMA* 2015;313:669-70.
31. McGuire AL, Fisher R, Cusenza P, et al. Confidentiality, privacy, and security of genetic and genomic test information in electronic health records: points to consider. *Genet Med* 2008;10:495-9.
32. Wijeratne N, Benatar SR. Ethical issues in laboratory medicine. *J Clin Pathol* 2010;63:97-8.
33. Yee KC. Challenges of the "omics" future and pathology informatics systems: are we - pathologists, clinicians, and consumers - ready? *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:938-41.
34. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011;12:217-44.
35. Van Dyck W, Gassul D, Vertes G, et al. Unlocking the value of personalised healthcare in Europe-breast cancer stratification. [http://www.healthpolicyandtechnology.org/article/S2211-8837\(12\)00044-5/fulltext](http://www.healthpolicyandtechnology.org/article/S2211-8837(12)00044-5/fulltext).
36. Jørgensen JT. Clinical application of companion diagnostics. *Trends Mol Med* 2015;21:405-7.
37. Duffy MJ, Crown J. Biomarcatori di accompagnamento ("companion biomarkers") per preparare il terreno alla terapia personalizzata dei tumori. *Biochim Clin* 2016;40:45-55.
38. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology statement: Toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:755-60.
39. Arnedos M, André F, Farace F, et al. The challenge to bring personalized cancer medicine from clinical trials into routine clinical practice: the case of the Institut Gustave Roussy. *Mol Oncol* 2012;6:204-10.
40. Sniderman AD, D'Agostino RB Sr, Pencina MJ. The role of physicians in the era of predictive analytics. *JAMA* 2015;314:25-6.
41. Marshall A. Laying the foundations for personalized medicines. *Nat Biotechnol* 1997;15:954-7.
42. Tutton R. Personalizing medicine: futures present and past. *Soc Sci Med* 2012;75:1721-8.
43. Wilson ML. Starting at the beginning, ending at the end. *Am J Clin Pathol* 2015;143:10.
44. Haspel RL, Rinder HM, Frank KM, et al. Training Residents in Genomics (TRIG) Working Group. The current state of resident training in genomic pathology: a comprehensive analysis using the resident in-service examination. *Am J Clin Pathol* 2014;142:445-51.