

21-22 novembre 2025

PharmacON
ROMA, HILTON ROME AIRPORT
2025



LA PERSONALIZZAZIONE DELLE TERAPIE

Dott.ssa Lorella Lombardozzi

Direttrice UOC Farmacia

A.O. San Camillo Forlanini di Roma

MEDICINA PERSONALIZZATA

Approccio emergente al trattamento e alla prevenzione delle malattie, che tiene conto la **variabilità individuale** a livello di caratteristiche genetiche, ambientali e di stili di vita.

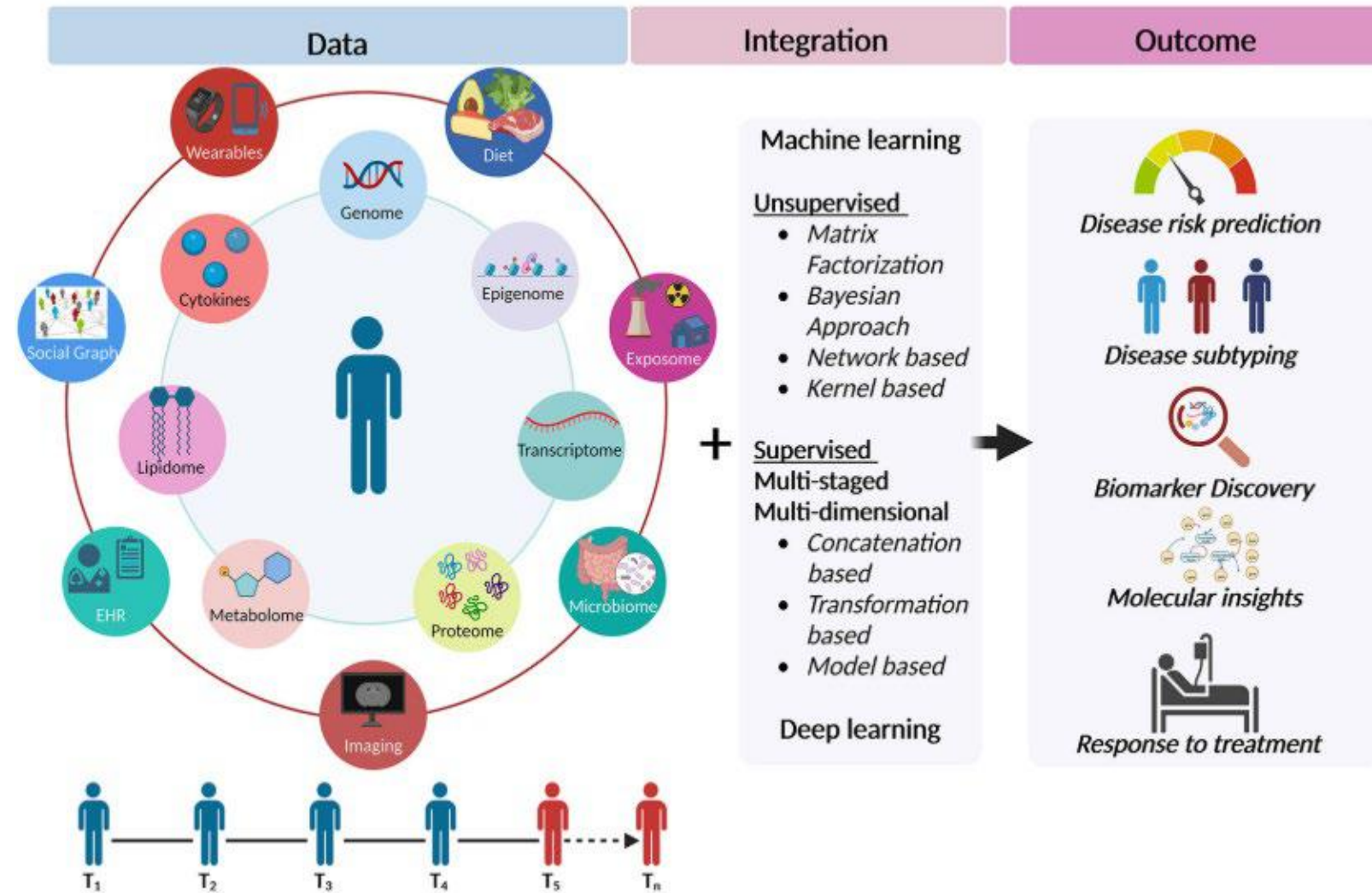
TARGET THERAPY

Terapia mirata, agisce in maniera specifica e selettiva su un determinato **bersaglio molecolare** caratteristico della cellula tumorale e presente in una sottopopolazione di individui.

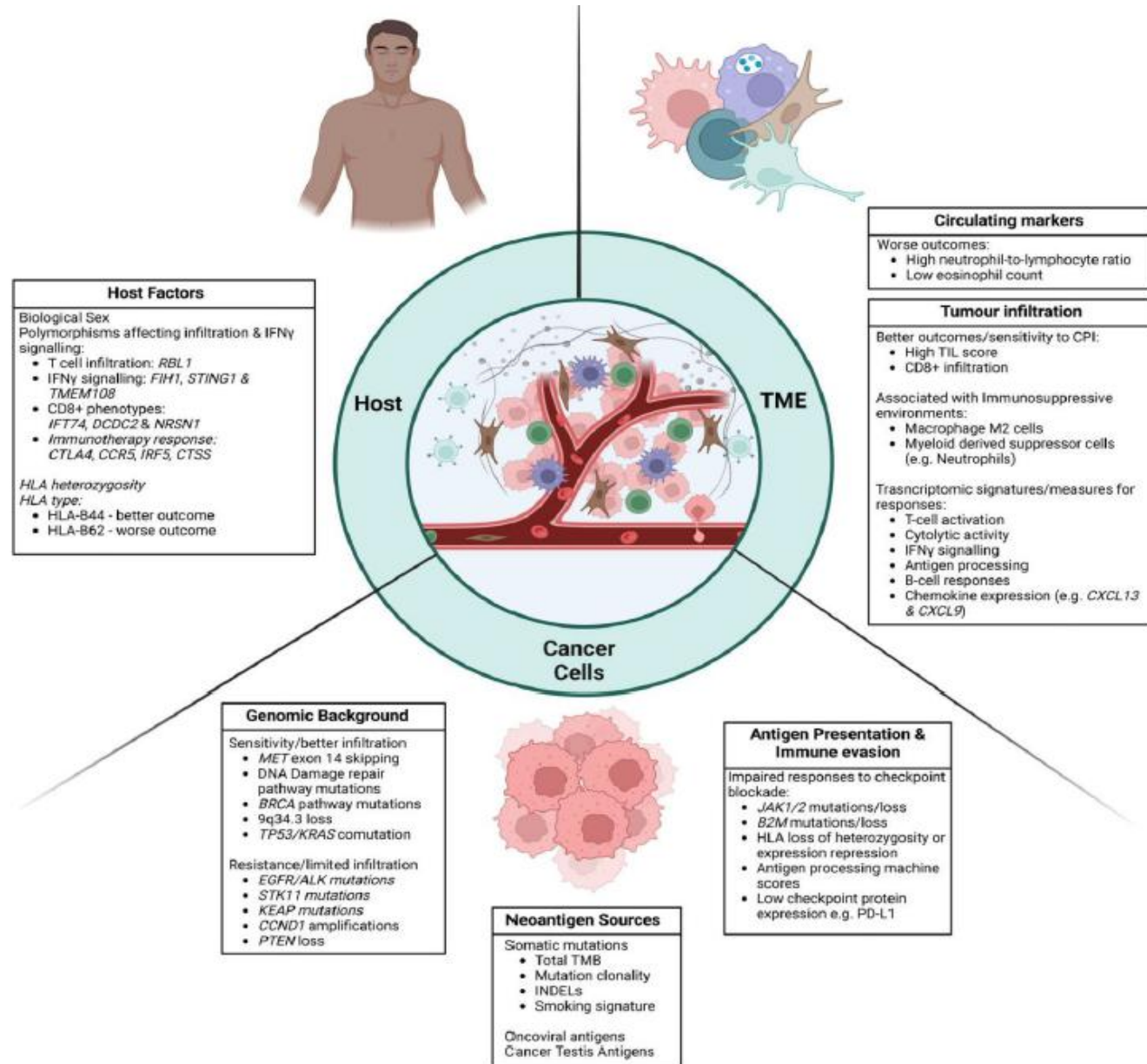


Profilazione omica:

- **Genomica:** Studio dell'intero genoma
- **Transcriptomica:** Studio dell'intero trascrittoma (tutti i trascritti di RNA)
- **Proteomica:** Studio dell'intero proteoma (tutte le proteine)
- **Metabolomica:** Studio dell'intero metaboloma (tutti i metaboliti)



FATTORI PREDISPONENTI LE NEOPLASIE



AI NELLA PATOLOGIA DIGITALE



Fondamenti dell'IA in patologia digitale: L'IA, in particolare il deep learning, è utilizzata **per analizzare immagini istopatologiche digitali, migliorando la precisione diagnostica e riducendo la variabilità tra osservatori**. Modelli come CNN e algoritmi avanzati hanno dimostrato di essere efficaci nel classificare tumori e prevedere esiti clinici.



Predizione di fenotipi molecolari: L'IA può prevedere caratteristiche molecolari come lo stato di instabilità microsatellitare (MSI) e l'associazione con il virus Epstein-Barr (EBV), **riducendo i costi e il tempo necessari per test molecolari tradizionali**.



Prognosi e risposta terapeutica: L'IA è stata utilizzata per prevedere metastasi linfonodali, sopravvivenza, risposta alla chemioterapia e rischio di recidiva. Questi modelli aiutano a personalizzare i trattamenti e migliorare la gestione clinica.



Immuno-oncologia: **L'IA può identificare biomarcatori immunologici e prevedere la risposta alle immunoterapie**, come gli inibitori dei checkpoint immunitari

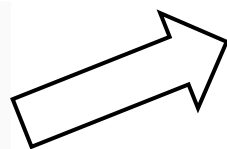
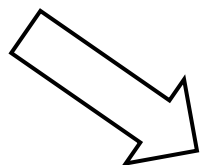
PERCORSO PER LA TERAPIA PERSONALIZZATA



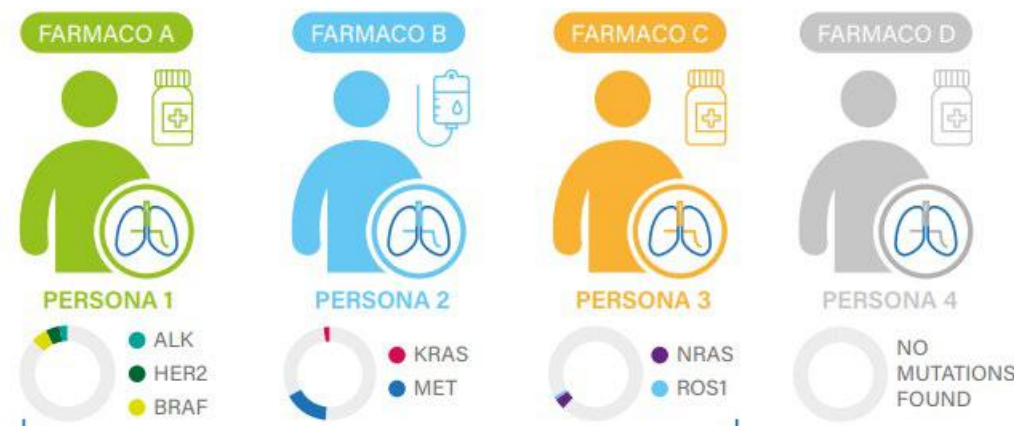
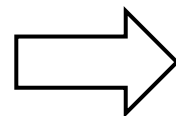
**Sequenziamento
genetico e analisi
biochimiche**



**Informazioni cliniche
del paziente**



BIG DATA



TERAPIA PERSONALIZZATA





L'innovazione tecnologica sta migliorando la diagnostica, passando dalla conta cellulare e da esami citologici alla citofluorimetria e a tecniche di citogenetica molecolare avanzata.

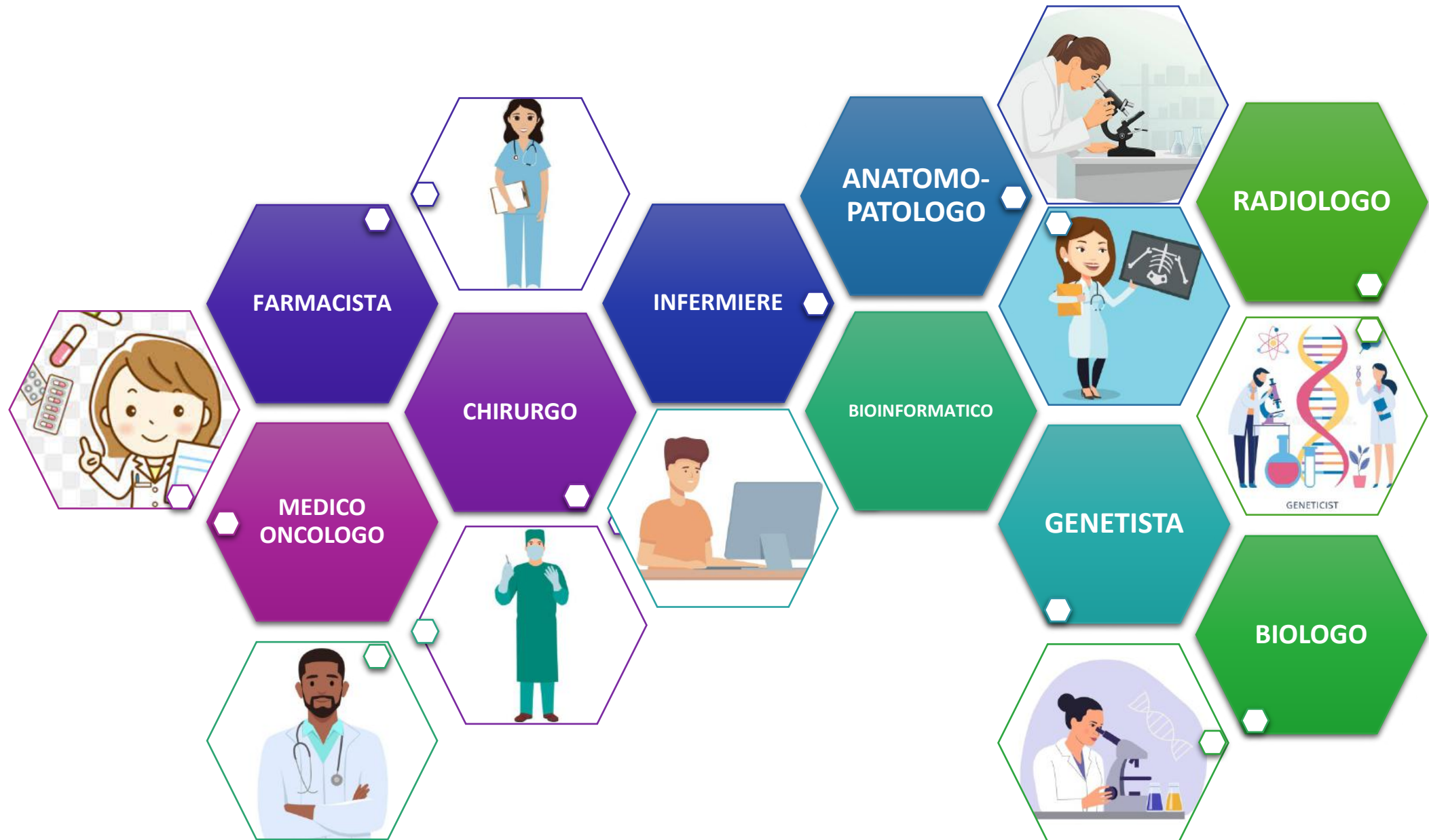


L'introduzione della genetica molecolare, ha reso possibile ulteriori progressi evidenziando grandi potenzialità e la necessità di garantire un accesso equo e tempestivo alle tecnologie avanzate anche in ambito diagnostico come il NGS (Next-Generation Sequencing)



Pertanto soluzioni diagnostiche e terapeutiche sempre più specifiche, mirate e complesse, rendono **indispensabile un approccio multidisciplinare e multisettoriale nella presa in carico e gestione dei pazienti**

MOLECULAR TUMOR BOARD



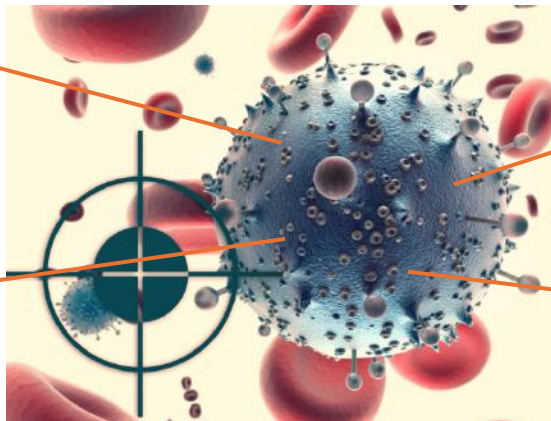
MOLECOLE BERSAGLIO E FARMACI

Recettori

Fattori di crescita

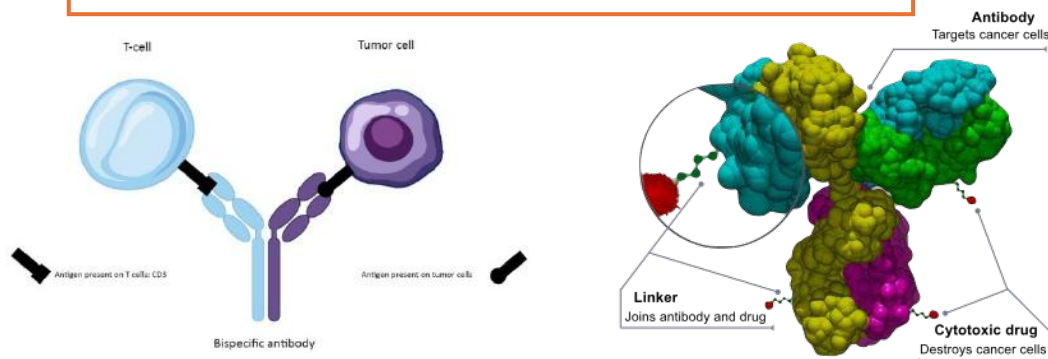
Segnali intracellulari

Enzimi



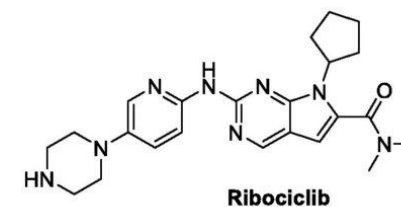
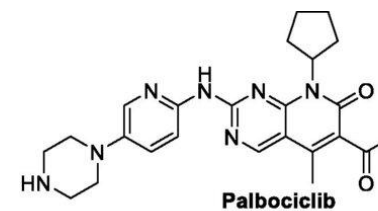
ANTICORPI MONOCLONALI

- Natura proteica
- Somministrazione per via endovenosa o sottocutanea



PICCOLE MOLECOLE CHIMICHE

- Origine naturale, semisintetica o sintetica
- Somministrazione per via orale





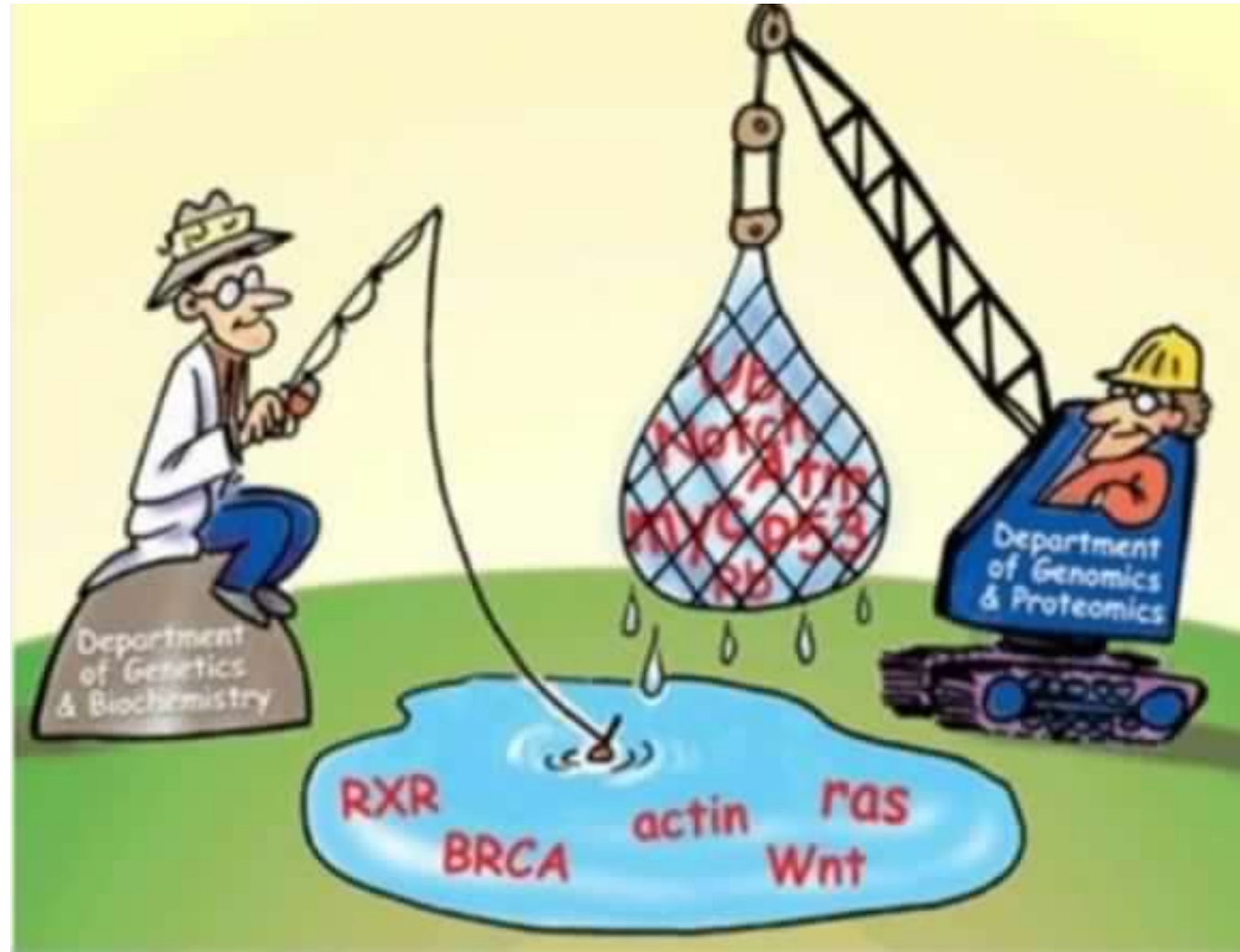
TECNICHE DI ANALISI MOLECOLARI



TECNICA	APPLICAZIONE	PRINCIPALE UTILIZZO	VANTAGGI	LIMITAZIONI
IMMUNOISTOCHIMICA (IHC)	Espressione e localizzazione delle proteine nei tessuti	Diagnostica istopatologica	<ul style="list-style-type: none">- Economico, rapido, ampiamente disponibile- Fornisce informazioni morfologiche e localizzazione cellulare	<ul style="list-style-type: none">- Interpretazione soggettiva- Sensibilità limitata (non rileva mutazioni genetiche)- Dipende dalla qualità del campione e degli anticorpi
REAZIONE A CATENA DELLA POLIMERASI (PCR)	Rilevamento di mutazioni geniche a livello del DNA/RNA	Diagnostica molecolare	<ul style="list-style-type: none">- Altamente sensibile e specifica- Analisi quantitativa e rapida- Progettazione dei test semplice- Basso costo	<ul style="list-style-type: none">- Analizza pochi target per volta (non globale)- Richiede sequenze note (non scopre mutazioni nuove)- Rischio di contaminazione e falsi positivi
NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)	Sequenziamento parallelo massivo di più geni per rilevare mutazioni	Genetica e oncologia molecolare	<ul style="list-style-type: none">- Alta produttività- Elevata sensibilità e specificità- Copertura completa- Applicazioni specifiche per tipologia di tumore	<ul style="list-style-type: none">- Costoso e complesso- Richiede bioinformatica avanzata- Tempi più lunghi rispetto a PCR- Necessita DNA/RNA di buona qualità
ANALISI DI ESPRESSIONE GENICA (GEP)	Espressione genica	Ricerca e classificazione tumorale	<ul style="list-style-type: none">- Fornisce un profilo funzionale (quali geni sono attivi)- Permette classificazioni molecolari di tumori o malattie- Identifica forme di espressione predittive o prognostiche	<ul style="list-style-type: none">- Non rivela mutazioni del DNA- Richiede RNA integro e di alta qualità- Interpretazione complessa e costosa- Non sempre disponibile in routine clinica

PCR vs. NGS

Ogni «pescata» è un singolo target, ogni target necessita di una «esca» specifica



Ogni «pescata» è multi-target, si possono usare «esche» generiche, senza necessità di sapere a priori quali target analizzare

NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

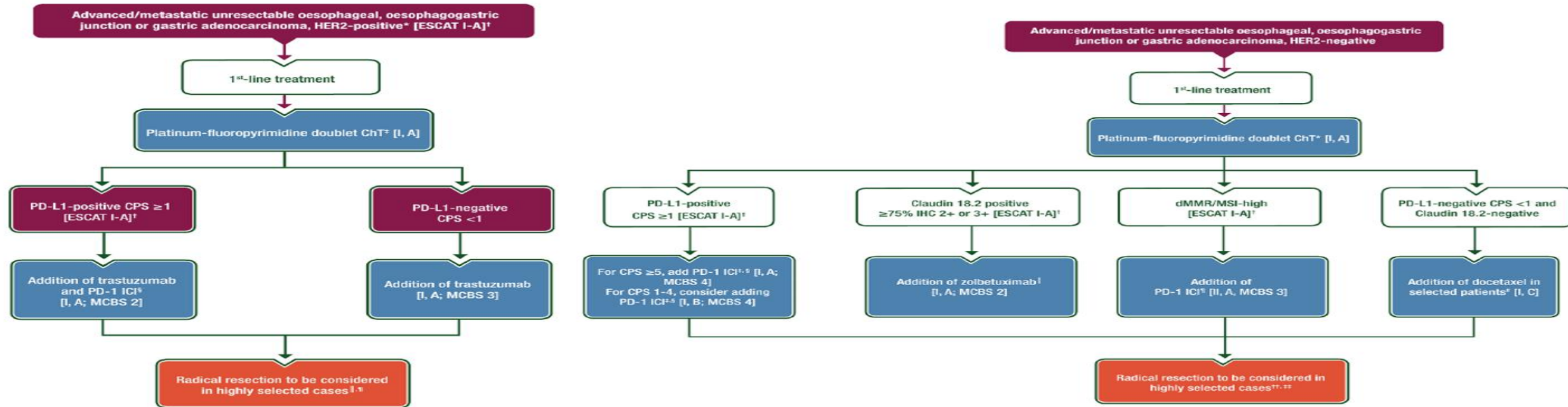
Tumore	Geni chiave	Note
Carcinoma polmonare non a piccole cellule	EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, RET, NTRK, KRAS	Test NGS raccomandato alla diagnosi di stadio IV
Carcinoma della prostata avanzato	BRCA1/2, ATM, MSI-H	Guida a PARP-inibitori o immunoterapia
Carcinoma ovarico	BRCA1/2, HRD, MSI-H	Guida per PARP-inibitori e stratificazione terapeutica
Colangiocarcinoma	FGFR2, IDH1, BRAF, NTRK	Guida a diverse terapie mirate
Carcinoma colon-retto	RAS, BRAF, MSI-H, NTRK	NGS raccomandato soprattutto nei casi metastatici; valutazione costi/benefici
Carcinoma mammario avanzato	PIK3CA, ESR1, HER2, BRCA1/2	NGS da eseguire dopo resistenza alla terapia endocrina
Tumori rari, tumori stromali gastrointestinali, sarcomi, tumori tiroidei	Ampio pannello di mutazioni genetiche	NGS raccomandato nei pazienti con tumore avanzato
Biomarcatori «tumore-agnostici»	NTRK1,2,3, RET, FGFR1/2/3, BRFAV600E , MSI-H	Raccomandato se la terapia mirata è accessibile; valutazione costi/benefici

LA SCELTA DELLA TERAPIA DA PARTE DEL MEDICO NEL PIENO RISPETTO DI :

- ✓ ***deontologia professionale***
- ✓ ***autorizzazione al suo utilizzo***
prevista dagli enti regolatori deputati e in conformità alle linee guida nazionali e internazionali di riferimento
- ✓ ***principi di efficacia, sicurezza e sostenibilità***

QUALCHE ESEMPIO... le fluoropirimidine

ESMO GC living guidelines v1.4 September 2024



L'uso delle fluoropirimidine può causare gravi effetti collaterali, principalmente tossicità gastrointestinali ed ematologiche. Spesso legata a un deficit dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD), responsabile del loro metabolismo pertanto la ricerca di specifiche varianti genetiche (polimorfismi, come DPYD*2A, DPYD*13 e c.2846 A>T) nel gene *DPYD*, che sono associate a una ridotta attività dell'enzima identifica i pazienti a rischio maggiore.

QUALCHE ESEMPIO... scheda eleggibilità AIFA

Pembrolizumab)- mCRC linee successive

Trattamento del carcinoma del colon-retto MSI-H o dMMR non resecabile o metastatico dopo precedente terapia di associazione a base di fluoropirimidina

E	Paziente con:	Elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H)	blocco
		Deficit di riparazione del mismatch (dMMR)	
		Assenza di elevata instabilità dei microsatelliti e del deficit di riparazione del mismatch	
		Non valutato	
E	Se MSI-H e/o dMMR, la valutazione è stata effettuata tramite metodica:	IHC	blocco
		PCR	
		NGS	
		Altro	

Dostarlimab - Carcinoma del retto

Trattamento dell'adenocarcinoma localmente avanzato del retto (LARC) (stadio II-III) con MSI-H (L.648/96)

E	Paziente con:	Elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H)	blocco
		Deficit di riparazione del mismatch (dMMR)	
		Assenza di elevata instabilità dei microsatelliti e del deficit di riparazione del mismatch	
		Non valutato	
E	Se MSI-H e/o dMMR, la valutazione è stata effettuata tramite metodica:	IHC	Selezione Multipla
		PCR	
		NGS	
		Altro	blocco

QUALCHE ESEMPIO... scheda eleggibilità AIFA

Trastuzumab emtansine – Tumore mammario in stadio iniziale HER2+

In monoterapia, è indicato per il trattamento adiuvante di tumore mammario in stadio iniziale HER2-positivo con malattia invasiva residua a livello della mammella e/o dei linfonodi dopo terapia neoadiuvante a base di taxani e terapia mirata anti-HER2

E	Tumore mammario HER2(+)?	Si	
		No	<i>blocca</i>

Trastuzumab deruxtecan)– Tumore mammario HER2low

Trattamento di cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, dopo precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia

E	Tumore mammario con espressione HER2low (definito come punteggio di IHC 1+ o IHC 2+/ISH-, valutato con un dispositivo medico-diagnostico in vitro dotato di marcatura CE)?	Si	
		No	<i>blocca</i>

Pertuzumab- Tumore mammario in stadio iniziale HER2+

In associazione con trastuzumab e chemioterapia nel trattamento adiuvante di carcinoma mammario HER2 positivo allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva

E	Tumore mammario HER2(+)?	Si	
		No	<i>blocca</i>

QUALCHE ESEMPIO... scheda eleggibilità AIFA

Amivantamab - NSCL

Trattamento carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del EGFR, dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.

E	Paziente con mutazione da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR)?	Si	
		No	<i>blocco</i>
E	Se sì, la valutazione è stata effettuata tramite metodo di analisi convalidato (cfr paragrafo 5.1 dell'RCP)? *	Si	
		No	<i>blocco</i>

* NGS/PCR

Nivolumab - NSCL

In associazione ad ipilimumab e 2 cicli di chemioterapia a base di platino è indicato per il trattamento in prima linea del NSCLC metastatico il cui tumore non esprime mutazioni per EGFR o traslocazioni di ALK e con espressione di PD-L1 <50%.

E	Mutazione attivante di EGFR-TK	Positivo	<i>blocca solo se selezionato "in associazione"</i>
		Negativo	
		Test non effettuato	<i>blocca solo se selezionato "in associazione" e non selezionato carcinoma squamocellulare</i>
E	Riarrangiamento del gene ALK	Positivo	<i>blocca solo se selezionato "in associazione"</i>
		Negativo	
		Test non effettuato	<i>blocca solo se selezionato "in associazione" e non selezionato carcinoma squamocellulare</i>
E	Valutazione dello status di PD-L1 effettuato	Si	
		No	<i>blocca solo se selezionato "in associazione"</i>
E	Se selezionato Sì alla domanda di sopra, indicare il livello di espressione di PD-L1	Non quantificabile	<i>blocca solo se selezionato "in associazione"</i>
		<1%	
		≥1% e <5%	
		≥5% e <50%	
		≥50%	<i>blocca solo se selezionato "in associazione"</i>

QUALCHE ESEMPIO... scheda eleggibilità AIFA e segnalazione farmacovigilanza



Sacituzumab Govitecan - TNBC

In monoterapia per il trattamento di cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile (mTNBC) che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.

E	Indicare le precedenti terapie sistemiche effettuate (In ogni setting):	Docetaxel	Check di congruenza con campo successivo.
		Paclitaxel	
		Nab-paclitaxel	
		Eribulina	
		Capecitabina	
		Gemcitabina	
		Vinorelbina	
		Irinotecan	
		Talazoparib	blocco
		Olaparib	
		Atezolizumab	
		Doxorubicina	
		Ciclofosfamide	
		Carboplatino	
Cisplatino			
Altro: specificare			
E	(Se non selezionato un taxano nel campo precedente) La paziente risultava intollerante o aveva controindicazione al trattamento con taxano?	SI	blocco
		No	

IN CAMPO
ONCOEMATOLOGICO
SFIDE COMPLESSE NEI
PROSSIMI ANNI



AUMENTO
INCIDENZA TUMORI



INNOVAZIONE TECNOLOGICA E
CRESCENTE NUMERO DI
PAZIENTI TRATTABILI



INCREMENTO
SPESA

VANTAGGI DELLA TERAPIA PERSONALIZZATA



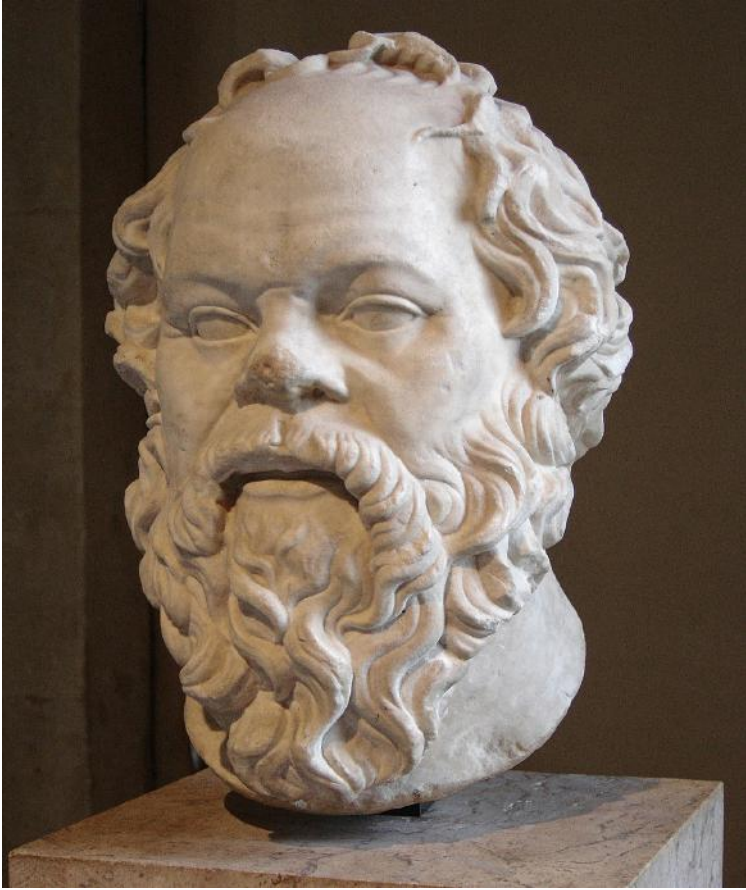
**Aumento dell'efficacia
terapeutica**



**Riduzione di effetti
collaterali**



**Ottimizzazione delle
risorse economiche**



*Il segreto del cambiamento è concentrare tutta la tua
energia non nel combattere il vecchio ma nel costruire
il nuovo*

Socrate

GRAZIE PER L'ATTENZIONE