

OPINIONI E CONFRONTI PER UNA SANITÀ SOSTENIBILE

INTELLIGENZA ARTIFICIALE E SALUTE
NUOVE PROSPETTIVE DI LAVORO PER L'ONCOLOGIA

A cura di: **STEFANO DEL MISSIER**
Direttore Responsabile Italian Health Policy Brief (*)

INTRODUZIONE

L'oncologia sta attraversando un periodo di profondo cambiamento in quanto, grazie alla ricerca, oggi siamo arrivati a capire che le informazioni utili alla definizione di una terapia personalizzata sono da ricercare "all'interno" di ciascun tumore e questo permette d'individuare il trattamento più adeguato a ogni singolo paziente. L'oncologia di precisione, infatti, è in grado di personalizzare i trattamenti in base alle caratteristiche specifiche del tumore di ciascun paziente, avendo come target alterazioni molecolari nelle sequenze genetiche (DNA), nell'RNA o nelle proteine del tumore.

Oggi, quindi, "precisione" è la parola chiave in oncologia. Ma, per essere precisi, occorre avere quante più informazioni e quanti più dati possibili. Dopo quanto fatto sul piano dell'organizzazione delle strutture di ricerca, di diagnosi e di cura, con l'istituzione delle reti oncologiche nelle varie Regioni italiane e con lo sviluppo degli IRCCS e delle strutture ospedaliere con elevati tassi di eccellenza nella ricerca e nel trattamento dei tumori, la necessità di implementare nuovi modelli di governance clinica e organizzativa ha portato a legiferare per l'istituzione dei Molecular Tumor Board (MTB), ovvero organismi capaci di valutare ed interpretare l'esito di test molecolari complessi volti all'identificazione, nei tumori dei pazienti o in biopsie, di alterazioni molecolari che permettano di predire l'aderenza a terapie di bersaglio molecolare. Con queste indicazioni, il Ministero della Salute ha dato ai sistemi sanitari regionali gli elementi per sfruttare al meglio quanto l'innovazione tecnologica rende disponibile alla ricerca e alla gestione dei casi oncologici. Le tecnologie genomiche di next-generation sequencing (NGS), per esempio, permettono maggiormente di identificare alterazioni molecolari nei tumori, fornendo nuovi strumenti per la profilazione genomica estesa del tumore ma anche per il suo trattamento. Si può affermare che l'obiettivo sia diventato quello di guarire più gente possibile, non quello di curare: accorciare i trattamenti, liberare le persone dalla malattia e farlo prima, quando l'analisi molecolare ti permette di guarire e non quando siamo di fronte alla malattia metastatica. Arrivare prima e con più informazioni permette di guarire di più. La medicina personalizzata e la medicina di precisione rappresentano quindi uno strumento virtuoso per il SSN grazie al nuovo approccio per il trattamento e la prevenzione di patologie, tenendo in considerazione le differenze genetiche, l'ambiente e lo stile di vita dei pazienti. In questa pubblicazione, abbiamo voluto evidenziare come siano in atto azioni e progetti per ottenere informazioni clinicamente rilevanti a fornire un trattamento personalizzato e per definire nuove strategie per la lotta ai tumori.

IL PROGETTO HEALTH BIG DATA NEL PERCORSO DI DIGITALIZZAZIONE DELLA SANITÀ ITALIANA

"Health Big Data" (HBD) è un Progetto di ricerca finanziato e coordinato dal Ministero della Salute, iniziato nel 2022 e che è stato corredato di circa 55 milioni di euro per una durata di 10 anni.

Il progetto consiste nello sviluppo di una piattaforma tecnologica che consenta la raccolta, la condivisione e l'analisi dei dati clinici dei pazienti assistiti presso i 51 IRCCS italiani. Si tratta di dati che concernono la storia medica e gli stili di vita dei pazienti, così come dei dati derivanti dalle biopsie dei liquidi alle analisi del DNA e del microbioma, dalle immagini digitali alla radiomica, dalle ma-

lattie multi omiche ai tessuti sui chip. Oltre ai 51 IRCCS, partecipano il Politecnico di Milano e l'Istituto nazionale di fisica Nucleare, oltre a Reply, un partner tecnologico reclutato attraverso una Gara di CONSIP.

Il progetto non nasce da esigenze di promozione della data science in sanità, anche se la valorizzazione di data science è una naturale con-

sequenza di un progetto di questo tipo. L'obiettivo principale è quello di supportare un progetto nazionale di medicina personalizzata, di medicina di precisione. Tutto il progetto, quindi, è stato sviluppato avendo al centro del suo agire l'interesse del paziente, che ne ha determinato e, nel caso, modificato, il suo percorso di sviluppo.

La medicina di precisione, quindi, rappresenta il cuore di questa iniziativa, con tutte le sue caratteristiche, i suoi limiti, le sue esigenze di implementazione.

Il flusso operativo su cui si è sviluppato il concetto di medicina di precisione è dettato da quanto le tecnologie di sequenziamento, i data science, l'editing del genoma riescano a farci conoscere i geomi del cancro, i meccanismi molecolari delle malattie, e a identificare le mutazioni genetiche che sono rilevanti per il cancro. La genomica ci aiuta ad accelerare la nostra conoscenza dei meccanismi che caratterizzano le malattie.

Con l'identificazione delle mutazioni genetiche rilevanti per la cura del cancro, di conseguenza, siamo in grado di sviluppare nuovi marcatori tumorali e nuovi farmaci. In questo modo, per un singolo paziente abbiamo lo specifico marcatore tumorale e lo specifico farmaco.

Negli ultimi 20 anni sono stati fatti enormi progressi nell'utilizzare farmaci creati sulla base del meccanismo molecolare della malattia. Molti gli esempi che possono essere ricondotti a queste procedure.

Il fatto importante è che siamo in grado di attuare un programma nazionale di oncologia personalizzata dove, partendo dalla disponibilità dei dati genomici del paziente, dalle capacità del medico curante di sapere cosa fare con questi dati e dalla disponibilità di farmaci mirati, possiamo porci obiettivi quali gli screening genomici di tutti i pazienti, generare risorse condivise di dati genomici e clinici su larga scala, e avviare studi

multicentrici di oncologia mutazionale.

La sfida è quella di superare i limiti ancora presenti nell'oncologia di precisione. Tra questi, vanno sicuramente attenzionati:

1. il basso numero di pazienti sottoposti a screening. limitate capacità di screening e la necessità di formare i professionisti, così come i costi elevati sono l'ostacolo all'obiettivo di garantire a più pazienti l'accesso a screening genomici ad alta intensità e a basso costo.
2. una percentuale non superiore al 20-30% di pazienti che possono trarre beneficio dai farmaci disponibili. La maggior parte delle mutazioni su cui è possibile intervenire sono rare, la maggior parte dei farmaci è in fase di sperimentazione, e meno del 10% dei pazienti in Italia entra in sperimentazione clinica: diventa necessario migliorare l'accesso alle sperimentazioni cliniche dei pazienti
3. la crescente difficoltà nell'interpretazione dei dati genomici. Bisogna diffondere maggiormente la cultura della medicina basata sui dati e implementare un'infrastruttura tecnologica per la condivisione dei dati clinico-scientifici.
4. nuove tematiche di ordine etico e sociale. Privacy, sicurezza dei dati, democrazia nell'accesso dei dati, empowerment del paziente: sono tutti elementi che ci fanno capire quanto sia importante garantire che sia i costi che i benefici siano equamente distribuiti nella nostra società.
5. un numero ancora limitato di guarigioni (non superiore al 30%) dai nuovi trattamenti. La maggior parte dei tumori è o diventa resistente alle terapie mirate e la malattia metastatica è responsabile di oltre il 95% dei decessi per cancro perché, come dimostrano

evidenza emergenti, le cellule tumorali si adattano dinamicamente aumentando la loro resistenza ai farmaci.

La sfida oggi risiede nelle analisi multi-omiche di singoli tumori, per fare una transizione da un singolo marcatore genomico ad un approccio multi-omico e da sottotipi tumorali selezionati a tutti i tumori.

GLI OBIETTIVI

Il progetto HBD raccoglie questa sfida, con diversi obiettivi da raggiungere in successivi periodi di tre anni. Nel primo triennio 2022-2024, una Piattaforma Integrata e federata nazionale (denominata "Piattaforma Cloud INFN-HBD e situata presso l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) e di realizzare una mappatura del livello di competenza nella gestione dei dati in ciascun IRCCS e una condivisione dei protocolli di estrazione e gestione dei dati (interoperabilità). I risultati sono stati raggiunti in quanto è stato/a:

- Identificato uno standard comune per segnali, immagini e dati omici per abilitare estrazione automatica di feature e identificazione nel catalogo dati;
- Riformattato un minimal data set in oncologia (B1+MG) secondo gli standard FHIR e OMOP;
- Sviluppato il primo prototipo di strumento per l'estrazione di dati da lettere di dimissione anonimizzate (NLP);
- Definito e installato un tool per data catalogue;
- Redatta la prima bozza di linee guida sulla privacy (lettura estensiva dell'art. 110- bis);
- Proposta una modalità di consenso "a passi progressive" (primo consenso per la conservazione dei dati e consensi successive per ciascun trial clinico);
- Redatto il template iniziale per la gestione della sicurezza (condi-

visione dati per la ricerca, analisi del rischio e valutazione d'impatto sulla protezione dei dati);

- Analizzato un buon numero di tecniche di armonizzazione retrospettiva dei dati RMN.

Nel secondo triennio 2025-2027, le sfide da vincere riguardano la validazione della Piattaforma Cloud Federata INFN-HBD, lo sviluppo di algoritmi di analitica avanzata (AI) e la creazione di una comunità di scienziati dedicata all'analisi dei big data biomedici (Progetto HBD-AI), e la successiva estensione della Piattaforma Clud INFN-HBD ad altri progetti di raccolta dati biomedici.

In particolare, l'estensione della Piattaforma richiama una serie di iniziative fondamentali per una governance solida degli obiettivi di salute pubblica che, con tale progetto, si vogliono ottenere. Tra queste:

- la Formalizzazione dei contatti stabiliti negli scorsi anni con altri Progetti di data-science (Farminindustria, Progetto Dolore e dati RWD; Fondazione ICSC-PNRR, Centro Nazionale di Ricerca in HPC, Big Data e Quantum Computing, col Progetto Cloud Federato dati sanitari); Ministero della Salute (Progetto Tumor Registry e strutturazione dati clinici FSE-EDS; AIFA, Progetto Immuno-Portal);
- l'avvio di analoghi contatti con la Fondazione Centro Nazionale di Ricerca "Sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia RNA" - PNRR e la Fondazione Heal Italia (Health Extended Alliance for Innovative Therapies, Advanced Lab-research, and Integrated Approaches of Precision Medicine);
- le iniziative europee di data-science biomedica (UNCAN.eu, 1+MG, ONCOngs, GDI-Genomic Data Infrastructure, EU-CAIM-Federazione europea per le immagini del cancro), CRANE, Jane, CanHeal, Idea4RC).

LE CRITICITÀ

L'ampiezza della sfida è tale che le criticità emerse vanno affrontate con determinazione.

Fra queste, innanzitutto, la crescente ma ancora troppo lenta consapevolezza dell'importanza della condivisione dei dati e delle analisi dei big data, l'errore nella concezione della proprietà dei dati e dei dati centralizzati, le decine di iniziative frammentate sui dati.

Per questo, le disposizioni ministeriali alle Regioni per la costituzione dei MTB (Molecular Tumor Board), rappresenta un'ottima prospettiva di lavoro per superare le criticità presenti.

Il progetto HBD è già orientato a questa sfida attraverso la creazione di un Virtual MTB, nel quale possano essere realizzati:

- la gestione delle sessioni MTB, con un accesso sicuro in una stanza virtuale e la sottoscrizione di un verbale collegiale in tempo reale;
- la gestione strutturata dei dati clinici e genomici, attraverso un'integrazione con cBioPortal;
- l'interoperabilità e la sicurezza, attraverso un'architettura federata e le conformità al GDPR e agli standard ISO;
- la realizzazione di progetti di ricerca AI associati, con modelli AI a supporto delle decisioni cliniche del MTB e per la predizione della risposta terapeutica.

Con l'istituzione dei vari MTB in Italia, la prospettiva è quella di una avere una Piattaforma nazionale dei MTB regionali e di identificare nel virtual MTB di HBD il dispositivo unico per tutte le piattaforme regionali.

CONCLUSIONI

Il trattamento del cancro si sta trasformando da "cura ad ampio spet-

tro" a "terapie sviluppate sulla base dell'individuazione delle singolarità genetiche ed epigenetiche" dei diversi tipi di tumore e della scoperta di farmaci che "blocchino" i meccanismi che concorrono al loro sviluppo. Con questa trasformazione avremo lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di aggredire i meccanismi la cui "disregolazione" è causa della malattia. Nel percorso della precisione, la diagnosi ha un ruolo decisivo, perché solo sulla base di un'individuazione delle caratteristiche genetiche e molecolari del tumore è possibile stabilire l'iter terapeutico o il farmaco migliore.

Per questo è necessaria una tecnologia avanzata per determinare l'ordine delle basi nucleotidiche in una molecola di DNA o RNA e individuare le alterazioni molecolari potenzialmente target di farmaci mirati.

Diventa fondamentale unire le competenze, come fatto con l'attivazione dei Molecular Tumor Board, così come realizzare network che siano in grado di diffondere le conoscenze. La rete oncologica è il sostegno ai progetti che permettono di razionalizzare le risorse attraverso la centralizzazione, la diffusione dei dati e delle informazioni sanitarie generate, nonché di portare a una gestione della Sanità più efficiente.

L'oncologia di precisione, attraverso una miglior performance dei farmaci e dei test diagnostici, può quindi diventare uno strumento virtuoso perché può ridurre altre voci di spesa, così come una maggior precisione dei test diagnostici, invece, permetterebbe un'anticipazione della diagnosi, con conseguente aumento della possibilità di guarigione dei pazienti e quindi un minor numero di pazienti che ricade con conseguente minor impatto sulla spesa SSR.

Il Progetto HBD si pone nella prospettiva di realizzare quelle nuove condizioni di conoscenza e di lavoro che possono risultare vincenti nella lotta al cancro.

(*) La presente pubblicazione, di cui l'autore si assume la responsabilità dei contenuti, trae spunto dalla relazione tenuta dal **Prof. Pier Giuseppe Pellicci**, professore ordinario Dipartimento di Oncologia e Emato-oncologia Università degli Studi di Milano, co-direttore scientifico dello IEO - Istituto Europeo Oncologico, tenutasi il 29.05.2025 al corso per giornalisti "La deontologia nell'informazione scientifica, sanitaria e tecnologica: l'intelligenza artificiale tra scienza dei dati e ricerca clinica"



Italian Health Policy Brief

ANNO DI PUBBLICAZIONE

Anno XV - N° 4 2025

DIRETTORE RESPONSABILE

Stefano Del Missier

DIRETTORE PROGETTI ISTITUZIONALI

Marcello Portesi



Editore

Altis Omnia Pharma Service S.r.l.

SEGRETERIA DI REDAZIONE

Ivana Marcon

CONTATTI

+39 02 495383300

info@altis-ops.it

www.altis-ops.it

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nota dell'Editore: nonostante l'impegno messo nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa. Ogni prodotto citato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RPC) fornito dalle Case produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha solamente l'obiettivo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.