

## Lezioni di necessità

### Laboratorio di sostegno alla "lingua"

La necessità / la volontà di un intervento mettono in moto il laboratorio c'è una cosa da fare / individuata individualmente o da alcuni / si cerca con chi parla / come farla ... quindi l'intervento / non è più l'idea di un individuo / di pochi / ma diventa progetto / a più voci / a più mani / non è più l'entusiasmo di pochi / di un individuo / ma la creatività di più persone / a confronto tra loro...

FELICE VIGANÒ, APRILE 1984

Ho incontrato i ragazzi richiedenti asilo della casa cantoniera di Carate Brianza partecipando al laboratorio della CCA\* (Commissione Cultura Alternativa) che da anni realizza la Befana sul Lambro ([www.befanalambro.net](http://www.befanalambro.net)). Spesso, al termine delle giornate di lavoro al laboratorio di Agliate per la realizzazione delle opere che servivano alle animazioni, ci si trovava insieme dialogando inizialmente più con i gesti che con le parole, se non in inglese. Con i più giovani abbiamo anche organizzato qualche partita di calcetto e qualche serata assieme alla mia compagnia. Il laboratorio è luogo condiviso dove idee, azioni, progetti scaturiscono da intuizioni e disponibilità dei partecipanti.

Banale accorgersi che dal lato pratico la conoscenza della lingua italiana fosse una priorità. La frequentazione obbligatoria dei giovani stranieri ai corsi di italiano era insufficiente (due volte a settimana), tanto che le insegnanti stesse, durante alcuni incontri con noi alla casa, avevano messo in luce la necessità di aumentare le occasioni di conversazione con i ragazzi. Già durante i preparativi della Befana 2016, Carla ed Ercole, leader del laboratorio, si erano messi a disposizione per conversare con loro una sera a settimana.

Nei laboratori della CCA che i ragazzi portano avanti, chi come volontariato, chi con le borse messe a disposizione dalla rete Bonvena, c'è l'occasione per socializzare e arricchire la conoscenza della lingua con termini specifici del mondo lavorativo, come attrezzi e materiali usati.

Lavorando insieme, ci siamo conosciuti e confrontati. La mia idea è stata quella di dare continuità a un percorso che stava diventando sempre più strutturato, fortemente legato al laboratorio. Così, alla fine della Befana 2017, parlando con Gonesh e Amzad, con cui avevo stretto i legami più forti, abbiamo deciso di iniziare alcune lezioni di grammatica e di aiuto ai loro compiti.

Le prime volte ci trovavamo in biblioteca insieme a Gaia, un'altra volontaria del laboratorio Befana, supportati anche dalle bibliotecarie che ci fornivano eserciziari e libri utili. In breve tempo anche gli altri ragazzi ospiti si sono mostrati interessati ad integrare le loro conoscenze linguistiche. Abbiamo così richiesto alla cooperativa Solaris uno spazio sufficientemente grande per il periodo invernale.

Contemporaneamente, Lorena e Sara si sono unite al gruppo portando un prezioso aiuto all'ottimizzazione delle nostre lezioni integrative. Lorena è una giovane insegnante della scuola primaria. Sara, studentessa del terzo anno di liceo, ha poi partecipato alla convenzione tra la CCA e l'Istituto Villa Greppi di Monticello per l'attività di alternanza scuola-lavoro, scegliendo di continuare ad aiutare il nostro gruppo di lavoro.

Le voci del nostro progetto circolano e altre persone si sono avvicinate per aiutare i richiedenti asilo nell'apprendimento della lingua.

Questo è importante perché nella casa cantoniera c'è un andare e venire di ospiti, di nuovi arrivati, molti dei quali devono iniziare a imparare l'italiano. L'intuizione della nostra "scuola" si è sviluppata e quasi tutti i giovani stranieri il venerdì sera si affollano ai tavoli chi per correggere i loro compiti ufficiali, chi con domande per i loro dubbi verbali o per spiegazioni in generale. Comunque sempre per stare insieme e raccontare novità ed esperienze quotidiane.

Adesso oltre al sottoscritto ci sono Lorena, Sara e Fabiola, "un vero laboratorio a più mani e a più voci!". La concomitanza con gli esami di fine anno richiede a tutti uno sforzo ulteriore per coronare i primi grandi risultati ottenuti fin qui.

Siamo solo all'inizio del percorso, che non può prescindere da un inserimento continuo di altri

\*La CCA è un'associazione socio-culturale e ambientale di Carate Brianza.

giovani insegnanti con la volontà necessaria a rendere tutto questo sempre più concreto ed efficace. Un percorso che vuole diramarsi dall'aiuto alla scuola ad altri sviluppi e attività con il sostegno costante della CCA e del Consorzio Comunità Brianza (CCB).

Non ci vuole molto tempo a convincersi una volta per tutte quanto siamo simili nelle diversità tra culture e riscoprire un'umanità e una gentilezza tutt'altro che scontati. Un modo per vivere bene insieme con e tra "stranieri".

**Andrea Nobili**

A nome della CCA – Commissione Cultura Alternativa di Carate Brianza

nobili.andrea@hotmail.it

Questo progetto di volontariato è stato sostenuto e condiviso con Consorzio Comunità Brianza di Monza che ha in carico i profughi residenti nella Casa Cantoniera di Carate Brianza.

## In difesa della indipendenza accademica e della professione medica in Turchia

Questa nota rappresenta 207 operatori sanitari, accademici, ricercatori e 25 organizzazioni per i diritti umani e sanitari di molti paesi. Vogliamo portare all'attenzione dei lettori di *Lancet* la drammaticità degli eventi che da mesi interessano tutta la popolazione della Turchia, dove la campagna di terrore e aggressioni punitive da parte dello Stato ha coinvolto anche migliaia di accademici e operatori sanitari.

In seguito al tentativo di colpo di Stato del 15 luglio 2016, il governo turco impose una serie di misure tipiche di un temporaneo stato di emergenza. Di fatto però queste misure sono state protratte per minare le libertà civili e la democrazia. Decine di migliaia di funzionari pubblici sono stati licenziati senza motivo e senza un formale processo. Le città di Cizre, Silvan, e Sur sono state esposte a ben 63 misure di coprifuoco che hanno creato disagio e alterato la vita a più di 1,8 milioni di persone.

Oltre a queste disastrose misure repressive, sono stati licenziati 463 accademici (11 di loro sono stati sospesi dall'incarico, procedura che spesso precede il licenziamento) per aver firmato una dichiarazione per la pace sotto la denominazione di "Accademici per la pace". Da notare che questa dichiarazione era stata fatta nel gennaio 2016, parecchi mesi prima del tentativo di colpo di Stato. A molti dei 463 accademici licenziati è stato ritirato il passaporto impedendo loro di viaggiare. Tra coloro che erano stati licenziati in precedenza e coloro che sono stati più recentemente sospesi molti sono accademici e medici molto apprezzati e con reputazione internazionale. Inoltre a molte organizzazioni non governative internazionali attive in ambito sanitario è stato vietato di operare in Turchia.

L'Associazione Medica Turca ha emanato appelli in ogni luogo per proteggere l'autonomia del personale a esercitare le professioni mediche e sanitarie, per rispettare l'autonomia professionale, per obbedire alle disposizioni emanate dalle leggi internazionali, per monitorare e controllare con urgenza ogni violazione, identificando i responsabili.

L'attacco dello Stato turco alla libertà di parola e accademica è parte del più ampio e profondo attacco alla democrazia, come documentato tra gli altri da Amnesty International. Tuttavia questi sviluppi non possono essere visti semplicemente come un problema nazionale. Sono anche parte di una tendenza preoccupante verso l'autoritarismo in varie parti del mondo.

La comunità accademica internazionale non può rimanere zitta. Dobbiamo reagire vigorosamente per esprimere la nostra disapprovazione al Governo e alle università della Turchia. Dobbiamo chiedere il ripristino delle libertà, essere solidali con i colleghi e con i professionisti che hanno perso il lavoro e insistere sulla restituzione dei diritti civili, presupposto per il diritto alla salute.

Traduzione a cura di **Aurora Bonaccorsi**  
aurora.bonaccorsi@guestmarionegri.it

Benos A, Bodini C, Cowan H, McCoy D, Milsom P, Sanders D, on behalf of 207 individuals and 25 organisations. Defending academic and medical independence in Turkey. *Lancet* 2017; 390: 645.

## Nominalismo in medicina: il caso della medicina personalizzata o medicina di precisione

### INTRODUZIONE

Il destino della terminologia medica è qualche volta imprevedibile. Alcuni termini, nati nell'ambito clinico o scientifico, conservano gelosamente la loro definizione e mantengono il loro significato tecnico. Altri prendono una strada diversa, perché il mondo medico, in quanto comunità ristretta, è tentato di presentarli al pubblico come segno di prestigio. a convalida e sostegno del cosiddetto 'scientismo medico'.

Due termini, presenti nella medicina attuale, devono essere riesaminati in modo da riportarli alla loro corretta interpretazione. Si tratta di "medicina personalizzata" e "medicina di precisione". Medicina personalizzata è un vecchio termine che indica "la personalizzazione del trattamento medico in base alle caratteristiche individuali di ogni paziente"<sup>1</sup>. Di contro, la "medicina di precisione" (MP) è un campo emergente focalizzato sull'identificazione dell'approccio più efficace per pazienti specifici in base a fattori genetici, ambientali e stile di vita. Secondo il *National Research Council USA*, si deve preferire MP<sup>2</sup> a medicina personalizzata.

Nel suo discorso sullo Stato dell'Unione del 2015, il presidente Barack Obama ha invocato la possibilità di "abbinare una cura per il cancro al codice genetico" applicando la genomica all'intero campo delle neoplasie<sup>3</sup>. Come risultato di questa proposta presidenziale, all'inizio del 2015, il *National Institute of Health* (NIH) ha lanciato un programma nazionale sulla *Precision Medicine Initiative* con l'obiettivo principale di migliorare rapidamente la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del cancro<sup>4,5</sup>. Il programma ha poi convogliato, attraverso la genomica, un concetto più ampio di terapie di precisione verso sottocategorie di malattie o sottopopolazioni di pazienti<sup>6</sup>.

Nell'ambito del cancro il programma si è

anche proposto di garantire un accesso maggiore e più equo ai progressi della MP: negli Stati Uniti meno del 5% di adulti affetti da cancro prende parte ai trial clinici<sup>7</sup> e sono gli oncologi di comunità a trattare due terzi dei loro pazienti<sup>8,9</sup>. In Europa, la percentuale di pazienti coinvolti in trial clinici è molto più alta; 37,1% in Italia<sup>10</sup>.

Negli ultimi anni, il termine MP si è diffuso rapidamente in tutto il mondo alimentando alcuni punti critici di riflessione circa il suo uso, tra i quali: una questione di buon senso, un problema teorico più delicato e un richiamo su chiare questioni etiche.

### UNA QUESTIONE DI BUON SENSO

Il nocciolo della filosofia della MP non è nuovo. Essa è stata il maggior derivato clinico del 'Progetto Genoma Umano' lanciato dal presidente Bill Clinton come "rivoluzionario" nel 2000. Come promosso attualmente, il concetto di MP dà l'impressione che essa "sta arrivando in un tempo che permetterà ai medici di iniziare a trattare i pazienti individualmente". John Murray, nel 2012, aveva già criticato il concetto<sup>11</sup> quando aveva dichiarato che i medici stanno praticando la medicina personalizzata sin dal 400 a.C.: Ippocrate era passato dalle pozioni e dagli incantesimi ai rimedi empirici basati sull'osservazione e sulla registrazione attenta.

Il fondamento della medicina e dei suoi obiettivi pratici ed etici è sempre stato quello di considerare la variabilità individuale come riferimento nella prevenzione e nella creazione di strategie di cura. Anche quando, come nei tempi recenti, ha affrontato le difficoltà di nuove malattie (SARS, hantavirus respiratori, HIV, legionellosi, virus Ebola) il suo intento era di salvare le vite dei singoli<sup>11</sup>.

"Credo che i medici abbiano sempre praticato la medicina personalizzata e che lo abbiano fatto con i mezzi propri - medicina di precisione - di ogni periodo". Dunque, ogni limite temporale attribuito al termine è fuorviante. Altrettanto, il limitare il progresso dell'avvento della genomica al solo campo del cancro è ingannevole e potrebbe nascondere l'intenzione di escludere altre aree cliniche e di

ricerca dai benefici della *Initiative*. Per scongiurare un'"esclusività" degli oncologi nella *Precision Medicine Initiative*, la comunità cardiovascolare ha immediatamente proposto di esservi inclusa<sup>5</sup>.

### PROBLEMI TEORICI

Importanti riflessioni teoriche spingono a forti obiezioni sul significato del termine MP. Tre sono le principali: 1) 'precisione' non provata statisticamente (la precisione è sacrificata alla interpretabilità), 2) eterogeneità genomica intratumorale, 3) imprevedibilità del ruolo della epigenetica nell'espressione genica.

**1.** Partendo da un report del *National Research Council USA* Hunter pone la domanda se la MP "inaugurerà veramente un'epoca di certezza diagnostica e prognostica" e la sua risposta è che "sarà proprio l'opposto"<sup>1</sup>. Hunter basa i propri commenti su un importante articolo di Cardoso et al.<sup>12</sup> – MINDACT study – che ha preso in esame una vasta coorte di pazienti affette da cancro al seno in stadio precoce con l'obiettivo di stabilire se, aggiungendo ai classici criteri prognostici clinici, una indagine molecolare per definire il 'rischio genomico'<sup>13,14</sup> e segnatamente il '70-Gene signature test'<sup>15</sup>, qualche paziente selezionata poteva risparmiarsi la chemioterapia adiuvante.

Le pazienti sono state suddivise in 4 gruppi in base ai loro criteri clinici e genomici. Le donne a basso rischio clinico e genomico non ricevevano chemioterapia, quelle ad alto rischio clinico e genomico ricevevano chemioterapia. Nelle pazienti con risultati discordanti di rischio sia il rischio clinico che quello genomico erano usati per decidere se fare o no chemioterapia

Il risultato è stato che combinando questo doppio criterio prognostico, clinico e genomico, in uno dei quattro gruppi di pazienti, quello ad alto rischio clinico e a basso rischio genomico, il tasso di sopravvivenza a 5 anni senza metastasi a distanza è stato del 94,7%. Pertanto, in questo gruppo di pazienti, la chemioterapia adiuvante potrebbe essere ragionevolmente evitata. L'aspetto più coraggioso e innovativo dello studio è che nel gruppo alto rischio clinico e

basso rischio genomico erano incluse le pazienti HER2-positive per le quali si prescrive abitualmente un ciclo di chemioterapia adiuvante. Risparmiare la chemioterapia adiuvante ha un costo basso, nel senso che il rischio di metastasi a distanza a 5 anni era più alto solo dell'1,5%.

Hunter, in una più completa disamina dello studio, evidenzia però che "per rendere interpretabili i risultati sia dal punto di vista statistico che clinico, una variabile continua, ovvero lo score genomico derivato da 70 analisi separate dell'espressione genica, è stato dicotomizzato (eccessivamente semplificato) in "alto" e "basso": in altre parole che "la precisione è sacrificata alla interpretabilità". Bisogna aumentare la "precisione"<sup>16</sup>.

**2.** La tendenza a usare erroneamente il termine MP è stata ampiamente rinforzata in oncologia dall'introduzione generale della *targeted therapy*, della terapia mirata, ovvero di una terapia su misura per la variante genetica trovata nei campioni del tumore<sup>17</sup>. Essa ha consentito di prolungare i tassi di sopravvivenza e migliorare la qualità di vita del paziente per diversi tipi di neoplasia e rappresenta ora lo standard di cura e una componente rilevante del trattamento del cancro.

Confrontando i risultati degli RCT relativi a pazienti trattati con *targeted therapy* con i risultati ottenuti da pazienti che hanno ricevuto una terapia standard, Tannock e Hickman sono giunti alla conclusione che la valutazione clinica attuale della medicina di precisione è quella di un successo soltanto limitato<sup>18</sup>. Gli autori attribuiscono questo fallimento parziale a due aspetti costitutivi: l'eterogeneità genomica intratumorale, in quanto risultato di un'evoluzione darwiniana del tumore, e i limiti inerenti agli agenti molecolari target.

I campioni biotici provenienti da diverse aree di neoplasie multiple (o da una neoplasia primaria e dalle metastasi) presentano una eterogeneità sostanziale. Campioni biotici sequenziali da aree neoplastiche nello stesso paziente presentano anche una considerevole eterogeneità genomica: alcune mutazioni sono

## NEWS & VIEWS Nominalismo in medicina

presenti in tutte le cellule cancerogene campionate e sono marcatori clonali del cancro, mentre altre mutazioni sono uniche dei subcloni che sono stati generati. Questa osservazione ha portato all'ipotesi di un modello darwiniano nell'evoluzione della neoplasia, che può essere rappresentata da un albero ramificato. La conseguenza pratica è che un'analisi molecolare di un singolo campione biotipico proveniente da una neoplasia non rappresenta altre sue parti<sup>19</sup>. La eterogeneità genomica è presente dall'inizio nello sviluppo del cancro<sup>20</sup> e i subcloni vengono poi selezionati dai trattamenti<sup>21-25</sup>.

L'eterogeneità genomica intratumorale rappresenta un pesante limite a tenere come bersaglio potenziale i pathways mutati come risultano dall'analisi molecolare di un campione neoplastico. Essa rappresenta un limite critico al concetto centrale della MP.

Per ovviare questo limite sono allo studio proposte innovative. Grazie allo sviluppo di "biopsie liquide" si è realizzata<sup>26</sup> la possibilità di monitorare le caratteristiche e il comportamento del cancro in modo non invasivo con le analisi del sangue invece che attraverso le biopsie di tessuti.

Con questo approccio si possono valutare due tipi di marcatori associati al cancro<sup>27,28</sup>: le cellule tumorali circolanti (CTC) e il DNA tumorale circolante (ctDNA).

Le CTC vengono rilasciate dal cancro e sono isolate dal sangue periferico, ma la loro rarità, l'emivita breve e una specificità incerta nel contesto eterogeneo del sangue rendono il loro isolamento e la loro identificazione una vera e propria sfida.

Il ctDNA monitora la crescita della neoplasia seguendone l'evoluzione dell'eterogeneità. Ad esempio la biopsia liquida è stata utilizzata per determinare lo stato di mutazione di EGFR in pazienti europei e giapponesi con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stato avanzato<sup>29</sup>. In questa come in altre neoplasie i trattamenti che hanno portato alla morte di cellule tumorali sensibili ai farmaci potrebbero accelerare l'emergenza di sottopopolazioni resistenti ai farmaci o attraverso una selezione di subcloni tumorali

pre-esistenti o con l'induzione di nuove mutazioni genetiche<sup>20-22</sup>. La biopsia liquida potrebbe aiutare a prevedere questo fenomeno consentendo l'anticipazione di strategie alternative per il trattamento.

Allo stato attuale la eterogeneità intratumorale resta l'aspetto spettacolare della complessità della malattia e spiega il fallimento terapeutico di un'altissima percentuale di farmaci antitumorali<sup>18</sup>.

**3.** Gli studi sulla patologia molecolare comportano oggi la necessità di una valutazione più generale. Questa valutazione coinvolge accanto al sequenziamento genetico, (*gene sequencing*) anche i profili di espressione genica (*gene expression*) cioè la modalità in cui il DNA viene espresso in modo che, insieme, possano contribuire a scegliere i farmaci efficaci più adatti a controllare il tumore. In questo contesto il ruolo della regolazione epigenetica dell'espressione genica nella neoplasia è molto importante<sup>30</sup>.

A lungo la regolazione dell'espressione genica è stata considerata un processo mono-dimensionale in cui ogni gene era controllato dall'attività del promotore più prossimo. L'analisi funzionale sistematica del genoma non codificante ha dimostrato che l'espressione genica è molto più complicata di quanto ci si aspettasse e richiede un quadro regolativo diffuso che include specifiche architetture della cromatina e le interazioni gerarchiche di molti elementi regolatori intersecati ([www.encodeproject.org](http://www.encodeproject.org)). I rapidi cambiamenti nell'organizzazione epigenetica e nella struttura del genoma non codificante consentono alle cellule tumorali di rispondere in modo molto rapido ed efficiente a numerosi stimoli, intrinseci o esterni, e di superare le situazioni stressanti.

Tra gli stimoli esterni, pesticidi e fungicidi ambientali, l'esposizione a farmaci stimolanti<sup>31</sup>, a stress ossidativi e ad una sovrapproduzione dei ROS<sup>32</sup>, il fumo<sup>33</sup>, la dieta<sup>34</sup>, l'esercizio fisico<sup>35-37</sup> e gli incidenti traumatici in età pediatrica e adolescenziale possono alterare l'organizzazione epigenetica della cromatina provocando enormi



cambiamenti nell'espressione genica.

La comprensione dei sofisticati meccanismi adottati dalle cellule cancerose nell'effettuare variazioni nell'espressione e nella funzione geniche – tramite mutazioni o eventi epigenetici – sta continuando a migliorare. Oltre ai tre meccanismi epigenetici più noti di regolazione (metilazione del DNA, modificazioni istoniche quali la deacetilazione, RNA non codificanti tra cui i microRNA/miRNA), nuove ricerche hanno scoperto altri meccanismi, quali RNA lunghi non codificanti e RNA circolari, che sembrano avere un ruolo altrettanto importante<sup>38</sup>.

Il loro ruolo complesso, diversificato e interconnesso sull'espressione del DNA, non può essere previsto in un singolo soggetto la cui biologia è fortemente condizionata da continui input eziologici ambientali. Il problema non è di natura teorica, le interazioni gene-ambiente sono sostanzialmente imprevedibili. Anche quando, come in studi validi e importanti quali quello di Cardoso et al., il numero massimo di fattori prognostici epigenetici è inserito in uno strumento di valutazione prognostica (nel caso del cancro al seno), gli effetti di altri possibili fattori ambientali sconosciuti, il cui meccanismo di intervento sull'espressione genica è ancora poco compresa, sfuggono alla nostra valutazione.

In conclusione, il quesito se l'accurata genotipizzazione predica o meno il rischio individuale di sviluppare una malattia o una risposta a un farmaco rimane sostanzialmente irrisolto. La salute è determinata sia da fattori genetici (interni) sia da fattori ambientali (esterni): persone con lo stesso background genetico ma input ambientali diversi hanno diversi risultati fenotipici. La presenza di un particolare polimorfismo genetico o di un pattern aploide non sempre svolge da sola un ruolo determinante nello sviluppo del rischio della malattia o della risposta al farmaco<sup>39,40</sup>.

Anche in forza di questa interpretazione completamente teorica il concetto di MP è impreciso; la MP è impossibile?

## PROBLEMI ETICI

L'affascinante concetto della caratterizzazione

molecolare dei tumori è stato propagandato direttamente al paziente<sup>41</sup> nonostante la mancanza di prove in termini di benefici. Conseguentemente, come per ogni impresa medica, ha generato elevate aspettative personali, non solo nei pazienti.

Secondariamente, l'enorme quantità di dati generata dal sequenziamento clinico completo del genoma o dell'esoma e la portata delle attuali incertezze rispetto all'interpretazione dei dati e alla loro associazione alla malattia costituiscono una questione etica unica: comunicare tali incertezze ai pazienti costituisce un problema rilevante. Se riflettiamo sul fatto che le stime del rischio malattia si basano sul sequenziamento della linea germinale ereditata, dovremo affrontare una gamma ancora più vasta di probabilità. Le competenze personali richieste nel gestire mentalmente questa complessità sono soverchianti.

In terzo luogo, tra gli aspetti etici che si prevede si complicheranno per i clinici in un futuro vicino – a parte i labirintici processi del consenso informato, della privacy e della riservatezza –, ci saranno i cosiddetti risultati eventuali, in particolar modo quelli incidentali ad essere particolarmente preoccupanti<sup>4</sup>.

Nel passare da un significato scientifico e medico a un'interpretazione politica e di nuovo tornare ad un'accezione scientifica e medica modificata, il termine MP può allontanarsi dal suo significato reale. I medici e gli accademici devono prestare attenzione a non cadere nella trappola di usare concetti di moda, il cui fascino generico può essere forte, ma perde completamente il suo senso reale. Il nostro dovere di medici quando ci rapportiamo ai pazienti è trasmettere chiarezza e verità.

### Italo Portioli

Comitato etico, IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia, Italia  
portioli.italo@asmn.re.it

## BIBLIOGRAFIA

1. Hunter DJ. Uncertainty in the Era of Precision Medicine. *N Engl J Med* 2016; 375: 711-3.

## NEWS & VIEWS Nominalismo in medicina

2. Committee on a framework for developing a new taxonomy of disease. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease Washington, DC: National Academic Press, 2011.
3. Cancer Moonshot, Bethesda, MD; National Cancer Institute (<http://cancer.gov/research/key.initiative/moonshot/cancer-initiative>) Obama fondi.
4. Fiore RN, Goodman KW. Precision Medicine ethics: selected issues and developments in next-generation sequencing, clinical oncology, and ethics. *Curr Opin Oncol* 2016; 28: 83-7.
5. Shah SH, Arnett D, Houser SR, et al. Opportunity for the cardiovascular community in the Precision Medicine Initiative. *Circulation* 2016; 133: 226-31.
6. Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA* 2015; 313: 2119-20.
7. Lowy DR, Collins FS. Changing the trajectory for cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 3901-4.
8. Bell JA, Balneaves LG. Cancer patient decision making related to clinical trials participation: an integrative review with implications for patient's relational autonomy. *Support Care Cancer* 2015; 23: 1169.
9. Spandrio JD. Oncology patient-centered medical home. *J Oncol Pract* 2012; 8: Suppl: 47s-9s.
10. Osservatorio nazionale Sperimentazione Clinica (OsSc). 15° Rapporto nazionale Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), 2016, p. 30.
11. Yang Z. Do not let precision medicine be kidnapped. *Front Med* 2015; 9: 512-3.
12. Murray J. Personalized medicine: been there, done that, always needs work. *Am J Resp Crit Care Med* 2015; 185: 1251-2.
13. Cardoso F, van 't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717-29.
14. Van de Vijver MI, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009.
15. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene-expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10969-74.
16. Sotiriou C, Pustzai I. Gene expression signature in breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 790-800.
17. Hudis CA, Dickler M. Increasing precision in adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 790-91.
18. Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional: therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1324-44.
19. Tannock JF, Hickman JA. Limits to personalized Cancer Medicine. *N Engl J Med* 2016; 375: 1289-94.
20. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S et al. Intratumoral heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883-92.
21. Swanton C. Intratumoral heterogeneity evolution through space and time. *Cancer Res* 2012; 72: 4875-82.
22. Carreira S, Romanel A, Goodall J, et al. Tumor clonal dynamics in lethal prostate cancer. *Sci Transl Med* 2014; 6: 254ra125.
23. Brastianos PK, Carter SL, Santagata S, et al. Genomic characterization of brain metastases reveals branched evolution and potential therapeutic targets. *Cancer Discov* 2015; 5: 1164-77.
24. Murugaesu N, Wilson GA, Birkbak NJ, et al. Tracking the genomic evolution of esophageal adenocarcinoma through neo adjuvant chemotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 821-31.
25. Bhang HE, Ruddu DA, Krishnamurthy Radhakrishna V, et al. Studying clonal dynamics in response to cancer therapy using high-complexity barcoding. *Nat Med* 2015; 21: 440-8.
26. Yates LR, Gerstung M, Knappskog S, et al. Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing. *Nat Med* 2015; 21: 251-9.
27. Forte VA, Barrak DK, Elhodaky M et al. The potential for liquid biopsies in the precision medical treatment of breast cancer. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 19-40.
28. Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discov* 2016; 6: 479-91.
29. Normanno N, De Luca A, Gallo M, et al. The prognostic role of circulating tumor cells in lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16: 859-67.
30. Reck M, Hagiwara K, Han B, et al. ctDNA determination of EGFR mutation status in European and Japanese patients with advanced NSCLC: the ASSESS study. *J Thor Oncol* 2016; 11: 1682-9.
31. Katz TA, Huang Y, Davidson NE, Jankowitz RC. Epigenetic reprogramming in breast cancer: from new targets to new therapies. *Ann Med* 2014; 46: 397-408.
32. Kalda A, Zharkovsky A. Epigenetic mechanism of psychostimulant-induced addiction. *Int Rev Neurobiol* 2015; 120: 85-105.
33. Afanas'ev I. Mechanism of superoxide signaling in epigenetic processes: relation to aging and cancer. *Aging Dis* 2015; 3: 216-27.
34. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, et al. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: a potential transgenerational epigenetic concern? *Epigenetics* 2012; 7: 432.

35. Haghghi F, Galfalvy H, Chen S, et al. DNA methylation perturbations in genes involved in polyunsaturated fatty acids biosynthesis associated with depression and suicide risk. *Front Neurol* 2015; 6: 92.
36. Recchioni R, Marcheselli F, Antonicelli R, et al. Physical activity and progenitor cell mediated endothelial repair in chronic heart failure: is there a role of epigenetics? *Mech Ageing Dev* 2016; 159: 71-80.
37. Brown WM. Exercise-associated DNA methylation changes in skeletal muscle and the importance of imprinted genes: a bioinformatic metanalysis. *Br J Sports Med* 2015; 49: 1567-78.
38. Marques Rocha JL, Milagro FI, Mansego ML, et al. LINE-1 methylation is positively associated with healthier lifestyle but inversely related to body fat mass in healthy young individuals. *Epigenetics* 2016; 11: 49-60.
39. Mendell JT. Targeting a Long Noncoding RNA in breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 374: 2287-9.
40. Coote JH, Joyner M. Is Precision Medicine the route to a healthy world? *Lancet* 2015; 385: 1617.
41. Joyner MJ, Paneth N. Seven questions for Personalized Medicine. *JAMA* 2015; 314: 999-1000.
42. Gray SW, Cronin A, Bair E, et al. Marketing of personalized cancer care on the Web: an analysis of Internet websites. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107. pii: djv030.