

2 I

Casi singoli e medicina di precisione

di *Giovanni Boniolo** e *Raffaella Campaner***

21.1

La medicina di precisione

Nel dibattito contemporaneo sugli sviluppi delle scienze biomediche è diventato ormai comune citare la “medicina di precisione” come uno degli approcci che si è affermato con maggior forza negli ultimi decenni. Per comprenderne l’impatto e le implicazioni teoriche è anzitutto necessario fornire alcune coordinate che ne chiariscano la natura e i tratti peculiari, anche rispetto ad altre prospettive a cui viene spesso associata, quali la “medicina molecolare” e la “medicina personalizzata” (cfr. CAP. 20).

Per assumere anzitutto una definizione ufficiale, condivisibile a livello internazionale, ricordiamo che la medicina di precisione è stata descritta dall’US National Research Council (NRC) come «un approccio emergente per la cura e la prevenzione delle malattie che tenga conto della variabilità individuale a livello genetico, nelle relazioni ambientali e nello stile di vita di ciascuna persona». Muovendo dalle scoperte più recenti e seguendo le ricerche più avanzate, la medicina di precisione vuole evidenziare le relazioni sussistenti tra genoma, epigenoma e l’ambiente in cui viviamo, traducendole in informazioni rilevanti e fruibili, in grado di indirizzare i nostri stili di vita e promuovere cure sempre più adeguate. Si tratta di una posizione che vuole essere innovativa ma non puramente teorica, bensì fortemente volta ai suoi possibili risvolti applicativi: implementare la medicina di precisione significa poter elaborare strategie terapeutiche efficaci, progettate per particolari individui. Se la medicina molecolare ha, appunto, un focus sugli aspetti genetico-molecolari e la medicina personalizzata pone l’accento su una targettizzazione delle cure, la medicina di precisione, senza essere

* Università di Ferrara.

** Università di Bologna.

assolutamente in contrasto con le altre due, porta con sé la promessa di cure, capacità predittive e quindi prognosi migliori, tutte facilitate da nuove tecnologie per il sequenziamento, l'imaging, la raccolta e l'analisi dei dati e, in generale, un ruolo crescente della bioinformatica.

Descritto in questo modo, quello della medicina di precisione non può che essere un approccio più che benvenuto, teso a dare in ogni momento la giusta cura alla persona giusta. Abbiamo quindi trovato la strada percorrendo la quale la medicina migliorerà senza dubbio, in tutte le direzioni previste dall'attività clinica? La situazione non è in realtà così semplice. A circa due decenni dal completamento del Progetto Genoma Umano, le possibilità aperte dal sequenziamento del genoma hanno consentito in numerosi casi terapie più mirate, ma la nostra comprensione di malattie quali il cancro, le patologie autoimmuni, il diabete, i disturbi psichiatrici resta ancora fortemente lacunosa. Pur riconoscendone, pertanto, i pregi, le comunità scientifiche – tanto in ambito medico quanto in ambiti propri delle scienze umane e sociali – si interrogano sia sulla tenuta epistemologica di alcune delle affermazioni e promesse della medicina di precisione sia su alcuni suoi risvolti etici. Si tratta di aspetti che non sono di rilievo esclusivamente per un pubblico selezionato di specialisti, bensì hanno un forte ed esteso impatto sociale ed economico avendo a che fare con la salute di ogni individuo e, attraverso questa, con le politiche sanitarie generali, i loro indirizzi e i loro investimenti. Nel prossimo paragrafo presenteremo alcuni dei nodi più dibattuti e a nostro avviso più critici, per poi affrontare nel terzo paragrafo alcuni risvolti specificamente legati alla classificazione.

21.2

Precisione, rilevanza e individualizzazione

In che senso la medicina di precisione sta impattando, e può impattare, i singoli casi clinici? Da un lato, la promessa non solo di aumentare la durata della vita, ma anche di migliorarne la qualità per ogni singolo paziente non può che essere bene accolta; dall'altro lato, la medicina di precisione presenta una serie di sfide sia metodologiche che etiche, che si intrecciano tra loro e che sono legate alla gestione e all'utilizzo ultimo dell'evidenza in ambito biomedico. Vediamo per sommi capi alcune di tali sfide.

La medicina di precisione poggia in modo sostanziale sulla straordinaria capacità di raccogliere e condividere dati che la scienza biomedica contemporanea ha maturato. Ma disporre di una mole enorme, e crescente,

di dati è di per sé sufficiente a migliorare le scienze biomediche e a renderle clinicamente più efficaci? Avere moltissime informazioni equivale altresì ad avere una maggiore comprensione dell'oggetto delle nostre indagini – in questo caso, le patologie?

Non una critica, ma senz'altro un punto d'attenzione che è necessario sollevare concerne la differenza tra informazione e conoscenza: un aumento della prima non corrisponde automaticamente a un aumento della seconda. La disponibilità di un insieme di dati raccolti e registrati in modo rigoroso concernenti un alto numero di casi singoli diventa conoscenza solo nel caso in cui le informazioni vengano vagliate secondo criteri di rilevanza e inserite in reti strutturate di argomentazioni solide, e, ovviamente, usate per il bene del paziente attuale e potenziale.

In un modo che può sembrare quasi paradossale, l'enorme quantità di informazione oggi disponibile può risultare spaesante e paralizzare l'azione clinica concreta, anziché potenziarla. Il numero straordinariamente alto di mutazioni genetiche ed epigenetiche scoperte quotidianamente non costituisce necessariamente un progresso nella conoscenza e nella cura del paziente: la loro rilevanza clinica e la trasferibilità in termini di strategie terapeutiche sono spesso del tutto opache, a causa della grande eterogeneità di condizioni che si manifestano nel singolo caso e della molteplicità di processi probabilistici attraverso cui le mutazioni possono agire, o meno (il caso tipico è quello delle patologie oncologiche; cfr. Boniolo, 2017).

La conoscenza si nutre di ragionamenti validi e concatenati, volti, nel caso delle scienze biomediche, a migliorare le condizioni di vita dei singoli e delle popolazioni. Le informazioni contenute nei dati relativi a un numero altissimo di individui a cui la medicina di precisione attinge vengono "filtrate" attraverso criteri di rilevanza generali, ricavati dalle conoscenze scientifiche più aggiornate. Una volta elaborate, vengono poi utilizzate, a valle, per applicare le conoscenze – di nuovo – a singoli individui. La ricchezza di dati non garantisce di per sé l'ottenimento di conoscenze corrette; gli snodi epistemologici fondamentali sono relativi all'identificazione delle informazioni realmente rilevanti e ad argomentazioni valide. La prima è inevitabilmente condizionata da quanto sappiamo a oggi in termini di relazioni tra parametri rilevanti e condizioni patologiche o di salute, concepite in termini generali; le seconde devono seguire le regole del ragionamento rigoroso. Sapere di più non porta automaticamente ad agire meglio: quanta dell'informazione via via guadagnata dalla medicina di precisione si traduce effettivamente in miglioramenti delle cure? Se le indicazioni ricavate riguardano, ad esempio, le relazioni tra fattori di rischio costituiti da

mutazioni genetiche, condizioni ambientali e stili di vita, non è la medicina di precisione a risultare decisiva, trattandosi di conoscenze ricavabili da tempo anche al di fuori di questo approccio¹. In altri termini, la medicina di precisione è *necessaria* per convogliare al singolo un'informazione epidemiologicamente rilevante, ma essa non garantisce che il singolo benefici di tale informazione, tenendone seriamente conto nel proprio stile di vita (cfr. ad esempio Cook, Bellis, 2001; Kelly, Barker, 2016).

I temi epistemologici risultano inoltre strettamente legati a possibili risvolti etici. Questi riguardano, da un lato, il rischio, reale, di un'eccessiva medicalizzazione della popolazione, e, dall'altro, l'affermarsi di situazioni inique rispetto all'eccesso alle cure. Per quanto riguarda il primo problema, la disponibilità di un numero elevatissimo di dati concernenti un'alta gamma di parametri relativi alla salute porta con sé la tendenza a rendere oggetto di indagine medica moltissime variazioni, che possono essere lette non solo come patologiche, ma, più spesso, come segni di *predisposizioni* a patologie. In questo senso, un'attenzione minuziosa ai dati relativi al singolo rischia di patologicizzarne la condizione, anche in assenza, ad esempio, di sintomi. In particolare, la diffusione sempre più ampia – che non si intende qui stigmatizzare – di sistemi di screening ha portato, com'era prevedibile, a un forte aumento di valori individuati come fattori di rischio o pericolosamente vicini alla soglia di rischio. Vengono così identificati larghi gruppi di individui che, pur asintomatici e in molti casi non associabili a categorie patologiche definite, si collocano già all'esterno dell'insieme di coloro che rientrano nei canoni della “normalità” (cfr. Canguilhem, 1966).

Il rischio di diventare “pre-pazienti” è stato amplificato dalla medicina di precisione, al punto che, portando la situazione alle sue estreme conseguenze, *ogni* singolo individuo, se sottoposto a test per una gamma ampia di patologie e condizioni di rischio, può diventare un paziente-in-attesa. Infatti, in media, ogni persona esibisce una o due mutazioni che, se ereditate da entrambi i genitori, possono causare gravi malattie genetiche o la morte prima di raggiungere l'età riproduttiva. «Ogni insieme aploide di autosomi umani porta in media 0,29 (intervallo credibile al 95%: 0,10-0,84) alleli recessivi che, se in forma omozigote, conducono a completa sterilità o morte entro l'età riproduttiva» (Gao *et al.*, 2015, p. 1243). Inoltre, in aggiunta alle mutazioni congenite, in media ogni individuo umano acquisisce circa 74 nuove varianti a singolo nucleotide per genoma (Veltman,

1. Su questi aspetti, a cavallo tra la filosofia e la sociologia della medicina, cfr. ad esempio Caulfield (2015); Wiseman (2010).

Brunner, 2012). Le peculiarità del singolo, in quanto scostamenti da valori medi, possono pertanto farne un soggetto per così dire “intrappolato” in una sorta di limbo in cui attende, in uno stato di incertezza, che i fattori di rischio o le mutazioni rilevate si trasformino in patologie reali, oppure no. Questo non solo non migliora la qualità di vita individuale, ma prelude a una medicalizzazione della società nel suo insieme. Epistemologia ed etica devono quindi camminare insieme: solo una corretta comprensione dei dati e del significato, in termini probabilistici, di variazioni e mutazioni può consentire la promozione di corrette campagne di prevenzione, senza cadere nella cosiddetta *too much medicine*. In una prospettiva eccessivamente medicalizzante, gli individui finiscono per essere prediagnosticati e sovracurati, con implicazioni pesanti tanto per la percezione che il singolo ha della propria esistenza quanto per l’attivazione delle politiche di prevenzione e i relativi costi (cfr. ad esempio Conrad, 2007; Downing, 2011; Glasziou *et al.*, 2013).

Un problema etico per certi versi opposto riguarda invece l’accessibilità stessa della medicina di precisione: quanti e quali soggetti possono realmente permettersi di beneficiare di una prospettiva che vuole giungere a erogare la migliore cura possibile al singolo paziente? Quanto costosa è, almeno a oggi, la medicina di precisione, e chi può davvero averne accesso? (Rehman, Baloch, Janahi, 2015; Rehman, Awais, Baloch, 2016; cfr. anche Interlandi, 2016). È allora necessario interrogarsi sull’opportunità di compiere investimenti molto rilevanti per lo sviluppo di farmaci la cui efficacia reale è a volte del tutto analoga a quella delle cure standard già previste per quella data patologia o si scosta pochissimo da essa. Inoltre, investire risorse nella realizzazione di un farmaco di cui potrebbero, alla fine, beneficiare pochissimi individui significa anche sottrarre quelle stesse risorse – finanziarie e umane – alla ricerca di farmaci di cui possano beneficiare molti. Allo stesso tempo, è evidente – come più volte ribadito anche in questo volume – che ricerche su casi particolari possono poi svelare elementi di grande rilievo anche per gruppi ampi. Soprattutto in condizioni di finanziamenti limitati, decidere come allocare i fondi e trovare un equilibrio tra l’attenzione per l’individuo e gli interessi collettivi è tutt’altro che semplice.

In termini generali, la principale preoccupazione di carattere etico concerne quindi l’equità nell’accesso alle cure, che rischiano di essere massimamente targetizzate e precise per un’élite, non per una fascia ampia e significativa della popolazione. Il pericolo è quello di perseguire, infatti, una medicina precisa e mirata per pochissimi casi singoli, identificabili anzitutto come soggetti abbienti, e inoltre come soggetti appartenenti prevalentemente

mente a popolazione europea o nordamericana. Popolazioni del continente africano, ad esempio, risultano invece oggetto di indagine scientifica da parte della medicina di precisione in misura notevolmente inferiore (cfr. Ramos *et al.*, 2012), pur essendo il loro patrimonio genetico e le relative mutazioni portatori di informazioni molto significative. Esse presentano infatti il grado più elevato di variazioni genetiche, con un alto numero di aplotipi e strutture complesse, ma risultano fortemente sottorappresentate nella ricerca e, di conseguenza, nell'applicazione clinica di strategie terapeutiche dettate dagli studi nell'ambito della genomica e della post-genomica. La questione che va tematizzata, e che vale tanto per la medicina di precisione quanto per l'EBM, è la scelta, rispettivamente, dei dati considerati e dei soggetti da includere nei trial. Tali selezioni rischiano infatti di escludere elementi rilevanti, legati, ad esempio, a minoranze etniche, lì dove queste siano legate a differenze genetiche, epigenetiche, di condizioni ambientali e socio-economiche... (cfr. ad esempio Wu *et al.*, 2015; Bonham, Callier, Royal, 2016; Manrai *et al.*, 2016). La medicina di precisione, in altri termini, potrà beneficiare delle grandi moli di dati raccolti per fornire le misure più adatte al singolo paziente, e a tutti i singoli pazienti, solo se la raccolta stessa dei dati terrà conto delle possibili peculiarità rilevanti presenti nelle popolazioni.

Il problema «non concerne solamente il fatto che gruppi di controllo appartengano a diversi gruppi etnici, ma che la farmacogenomica e altre strategie messe in campo dalla medicina di precisione siano fondate su genotipi che vengono intesi correttamente» (Boniolo, 2022, p. 58). La mancata inclusione di popolazioni diverse sotto i profili genetici e i costi alti delle cure personalizzate rischiano di fare della medicina di precisione una medicina non per il caso singolo, ma da e verso una *minoranza* di casi singoli, accuratamente scelti. Una medicina che punta alla precisione, ma entro la quale non tutti i casi singoli contano allo stesso modo. Il pericolo, quindi, è quello di avere una medicina di precisione che, da un lato, rende tutti «malati» e, dall'altro lato, cura pochi fortunati. Si tratta di una preoccupazione di carattere anzitutto etico, ma anche socio-economico, che nulla toglie all'importanza dei progressi che la medicina di precisione sta facendo e dei risultati che può continuare a ottenere – qualora venga correttamente compresa².

2. Vari lavori hanno sottolineato come in molti casi ai clinici manchi un'adeguata comprensione delle stesse basi scientifiche della medicina di precisione (cfr. ad esempio Metcalfe *et al.*, 2002; Biesecker, Burke, Kohane, 2012; Raghavan, Vassy, 2014) e come, in

Concludiamo chiedendoci: qual è l'individualità su cui si concentra la medicina di precisione? Gran parte delle presentazioni di questa prospettiva si concentrano sulla sua capacità di utilizzare i *big data* (cfr. CAP. 22) per arrivare a un'analisi dettagliata di tutte le dimensioni del singolo individuo, che consenta di "scoprire" la cura sulla base alle caratteristiche individuali. Ci sembra importante però ribadire che una presa in carico dell'individuo non si può limitare alla unicità dei dati quantitativi che lo riguardano, ma deve necessariamente includere anche la sua storia personale – non solo in termini di anamnesi, ma di narrazione biografica. In un'ottica che punti alla ricostruzione precisa del quadro individuale, l'esperienza della malattia, della sofferenza e del percorso di vita a essa legato non può essere soppiantata da *expertise* sulla gestione di parametri numerici, ma dovrà essere con questi ricomposta (cfr. ad esempio Collecchia, 2023; cfr. anche Boniolo, 2023).

21.3

Classificare per somiglianze

Gli scenari prospettati dalla medicina di precisione sollevano i quesiti sopra ricordati e aprono la strada non solo a nuovi approcci alla cura, ma anche a nuove forme di classificazione delle patologie. Da esse dipendono altresì nuovi approcci alla *patienthood*, al significato che viene attribuito all'essere paziente e, di conseguenza, al modo in cui coloro che vengono associati a una patologia – o a più patologie – sono presi in carico dal punto di vista clinico. Il singolo paziente, infatti, non viene più individuato come un caso di un modello generale, ampio, di cui costituisce un esempio, più o meno calzante; non costituisce più una migliore o peggiore approssimazione del modello di riferimento. La diagnosi non muove dall'accettazione di un modello della patologia in quanto tale, per procedere al confronto tra questo e le caratteristiche del singolo e verificare la possibilità di sussumerlo sotto alcune generalizzazioni. Il procedimento cambia radicalmente, assumendo una direzione non più *top-down*, bensì *bottom-up*, che muove dalla raccolta di gradi quantità di dati relativi a parametri rilevati in numerosi singoli individui, e alla loro evoluzione nel tempo, per poi orga-

generale, la consapevolezza di quali siano le sue effettive potenzialità e i suoi limiti sia poco diffusa (cfr. ad esempio Bastable *et al.*, 2011; Hansberry *et al.*, 2014; Hansberry, Agarwal, Baker, 2015; Prabhu *et al.*, 2017).

nizzarli in modi variabili. Il caso singolo non viene letto attraverso la lente di una descrizione complessiva della malattia, misurandone in vari modi la corrispondenza o, viceversa, gli scostamenti, bensì vengono valutati i possibili *rapporti di somiglianza* tra singoli pazienti, raggruppati in *famiglie*. Mediante algoritmi e processi di clusterizzazione, le patologie vengono individuate attraverso *pattern* di caratteristiche simili, che avvicinano singoli pazienti diversi. Pazienti raggruppati entro lo stesso cluster avranno caratteristiche più simili tra loro e meno simili a quelle di pazienti che rientrano in cluster diversi.

Le caratteristiche peculiari dei singoli pazienti vengono, in questo senso, prese in carico, valorizzate e utilizzate come guida per i processi classificatori, che hanno un forte accento non solo sulla diagnosi, ma anche – e soprattutto – sulla cura. Tra i parametri utilizzati giocano infatti un ruolo di grande rilievo quelli che misurano le reazioni alle somministrazioni di cure: monitorando l'andamento delle terapie, non solo si segue la prognosi, ma si resta costantemente aperti alla possibilità di aggiornare, correggere, modificare le famiglie disegnate, procedendo a ri-clusterizzazioni. I parametri dei singoli casi guidano, in questo senso, le dinamiche epistemiche: la clusterizzazione, che consente di associare un dato paziente a un certo quadro diagnostico e clinico, può essere via via aggiornata, fino a spostare, se necessario, il paziente in un cluster diverso. Le famiglie, individuate sulla base di somiglianze e differenze, seguono – in altri termini – l'evolvere dei parametri misurati sui singoli.

Sebbene non sia dominante, questo approccio ha conquistato un posto di rilievo in alcuni contesti, in particolare relativi alle malattie complesse, quali quelle oncologiche e psichiatriche (cfr. Boniolo, Campaner, 2019). Nel primo, le peculiarità delle condizioni oncologiche del singolo vedono, ad esempio, nel cosiddetto *integrative clustering* (ICluster o IntCluster) un approccio particolarmente promettente, in grado di aiutare nel difficile compito di far fronte all'estrema eterogeneità e variabilità dei tumori (cfr. ad esempio Curtis *et al.*, 2012; Russens *et al.*, 2017). Non solo, infatti, ogni tumore è, per così dire, individualizzato in ogni specifico paziente, ma ogni tumore che colpisce un dato individuo è a sua volta composto da un insieme di diverse sotto-tipologie di quel tumore. Muovendosi in una direzione che è concettualmente opposta a quella promossa dalla Evidence-Based Medicine, dove ciò che si cerca di costruire sono popolazioni fortemente omogenee, l'*integrative clustering* evidenzia le peculiarità individuali. La distanza tra i due approcci, tuttavia, si riduce nella misura in cui anche nel secondo caso resta fondamentale, per poter applicare terapie

note, sfruttarne la validità e via via migliorarle, procedere a una qualche forma di raggruppamento. Il tentativo promosso dall'ICluster è quello di cogliere la complessità di ciò che accade integrando dati molecolari raccolti a vari livelli con dati epidemiologici e dati clinici (relativi alle condizioni in follow-up e all'aspettativa di vita post-cure). Associando singoli pazienti le cui "omiche" e caratteristiche cliniche si "avvicinano", si vogliono cogliere in modo più efficace non solo le caratteristiche individuali in un dato momento, ma anche le loro evoluzioni, con un forte intento predittivo.

In ambito psichiatrico, il tema della definizione delle patologie e della costruzione di una nosologia è particolarmente problematico: storicamente, i sistemi di classificazione sono stati soggetti a numerosi cambiamenti, con mutazioni delle descrizioni dei quadri nosografici, e vari sono i casi di disturbi che sono entrati o usciti dal novero delle condizioni definite come patologiche. Un indirizzo frequente è stato quello volto a stabilizzare le nosologie attraverso una ricerca sempre più approfondita delle cause responsabili delle malattie mentali e dei meccanismi a esse sottesi: una conoscenza di carattere biomedico oggettiva e dettagliata consentirà – è stato l'argomento a cui si è spesso ricorso – una nosologia stabile. In direzione opposta, la psichiatria di precisione può lavorare sui profili diagnostici partendo dai dati relativi ai singoli, costruendo cluster che consentono la collocazione di ogni caso peculiare entro l'insieme dei casi meno lontani da sé. Questo approccio è stato suggerito da molto tempo (cfr. Skinner, Blashfield, 1982), ad esempio in riferimento alla depressione e a vari tipi di disturbi psicotici; in linea di principio esso consente di affrontare in modo più flessibile elementi che giocano un ruolo importante in psichiatria, quali l'alto tasso di comorbidità e la dimensionalità di molti disturbi, più facilmente rappresentabili lungo *continua* che attraverso categorie discrete. I pazienti possono essere «ri-valutati e ri-clusterizzati periodicamente». «I gruppi/cluster possono essere paragonati l'uno all'altro in vari modi. [...] A seconda delle situazioni, alcuni confronti saranno più utili di altri», e la raccomandazione rivolta ai clinici è: «ricordate, la decisione finale sulla clusterizzazione spetta a voi» (NHS UK, 2016-17). Se in linea teorica questa visione migliora la diagnosi e può rendere più adeguatamente conto della multi-dimensionalità dei disturbi mentali, richiede però uno sforzo ancora maggiore di aggiornamento continuo da parte dei clinici, nonché un dialogo molto articolato tra clinici diversi che si occupino dello stesso paziente, la cui categorizzazione diviene molto più fluida.

Elaborare classificazioni attraverso cluster non equivale ad adottare degli automatismi: i raggruppamenti sono «fortemente dipendenti dai con-

testi, scopi e decisioni del ricercatore» (Hennig, 2015, p. 61) che li elabora. Da un lato, la fonte su cui si opera sono database condivisi; dall'altro lato, «è privo di senso concepire la clusterizzazione come un metodo indipendente dal dominio di applicazione», essendo, piuttosto, necessaria «una prospettiva nella quale viene messo al centro il problema affrontato» attraverso questa procedura (von Luxburg, Williamson, Guyon, 2012, p. 76).

L'approccio epistemologico che lavora per clusterizzazioni – per ora applicato nei contesti clinici concreti in modo limitato – presenta vantaggi e limiti. Pur essendo oncologia e psichiatria ambiti ovviamente diversi, esse presentano alcuni aspetti comuni per quanto concerne le molteplici angolature da cui un certo modo di intendere la medicina di precisione consente di leggere i rapporti tra le famiglie individuate e i casi singoli. È importante sottolineare che l'intero processo presenta una significativa dipendenza dal contesto: la misurazione delle reciproche vicinanze/lontananze dei dati, l'insieme stesso dei dati considerati, gli algoritmi via via adottati, il ritmo degli aggiornamenti sono tutti risultato di scelte. L'affidabilità della metodologia non va pertanto identificata con una qualche "oggettività" assoluta: a una classificazione e a una diagnosi "vere", certe, vengono preferite una classificazione e una diagnosi molto probabili, ma via via più precise perché rivedibili, aggiornabili. «I cluster e le diagnosi vanno preferibilmente concepiti come modalità complementari per descrivere i bisogni di un individuo, piuttosto che procedure tra cui esiste una relazione 1:1» (Trevithick, Painter, Keown, 2015). Inoltre, puntare sull'individualizzazione non significa negare il ruolo di procedure conoscitive generalizzanti, poiché una serie di informazioni preliminari concernenti l'idea generale che ci si è fatti della malattia resta fondamentale: «l'identificazione efficiente di coorti di pazienti simili resta una preconditione cruciale per la medicina personalizzata» (Wiese *et al.*, 2019, p. 297). La clusterizzazione non resta immune dal problema di definire ciò che conta come patologico (in letteratura, il cosiddetto *pathology problem*): resta infatti inevitabile definire delle soglie che siano intersoggettivamente riconosciute e che, per quanto contestuali, legate a una particolare scopo, mutevoli ecc., dettino l'ingresso o meno in un cluster. Tali soglie non portano a rinunciare alle categorie nosografiche, bensì costituiscono un modo nuovo di elaborarle e renderle operative, riconfigurando in un certo senso anche le dinamiche sussistenti tra categorie nosografiche, diagnosi e cura.

Riassumendo, con la medicina di precisione si passa dalla ripartizione di ampie classi omogenee all'individuazione di relazioni reciproche tra dataset; da ricerche e cure indirizzate alla malattia, a ricerche e cure indirizza-

te al paziente; da pratiche classificatorie basate su caratteristiche generali a classificazioni probabilistiche basate su misure di prossimità/distanza.

Si può quindi concludere che il caso singolo, che vuole essere valorizzato dalla medicina di precisione, lo è entro un quadro che, in ultima analisi, non manca di riavvicinarlo ad altri casi singoli, di raggrupparlo cercando di evidenziare correlazioni tra i suoi parametri, ma che mantiene senz'altro il merito di seguirne le evoluzioni. In questo senso, la medicina di precisione ci sembra avere il grande pregio di essere potenzialmente molto attenta ai cambiamenti cui è soggetto il caso singolo e di sapere tradurre questa attenzione in capacità di autocorrezione.

Riferimenti bibliografici

- ASHLEY E. A. (2015), *The Precision Medicine Initiative: A New National Effort*, in "Journal of the American Medical Association", 313, pp. 2119-20.
- BASTABLE S. B. *et al.* (2011), *Health Professionals as Educator: Principles of Teaching and Learning*, Jones & Bartlett Learning, LLC, Sudbury (MA).
- BIESECKER L. G., BURKE W., KOHANE I. (2012), *Next Generation Sequencing in the Clinic: Are We Ready?*, in "Nature Reviews Genetics", 13, pp. 818-24.
- BONHAM V. L., CALLIER S. L., ROYAL C. D. (2016), *Will Precision Medicine Move Us beyond Race?*, in "The New England Journal of Medicine", 374, pp. 2003-5.
- BONIOLO G. (2017), *Patchwork Narratives for Tumour Heterogeneity*, in H. Leitgeb *et al.* (eds.), *Proceedings of the 15th International Congress on Logic, Methodology and Philosophy of Science*, College Publications, London, pp. 311-24.
- ID. (2022), *The Problematic Side of Precision Medicine: A Short Voyage through Some Questions*, in Y. M. Barilan, M. Brusa, A. Chiechanover (eds.), *Can Precision Medicine Be Personal; Can Personalized Medicine Be Precise?*, Oxford University Press, Oxford, pp. 47-60.
- ID. (2023), *Decidere, morire, essere nella medicina di oggi*, Mimesis, Milano.
- BONIOLO G., CAMPANER R. (2019), *Complexity and Integration: A Philosophical Analysis of How Cancer Complexity Can Be Faced in the Era of Precision Medicine*, in "European Journal for Philosophy of Science", 9, pp. 1-25.
- BONIOLO G., NATHAN M. (eds.) (2018), *Philosophy of Molecular Medicine: Foundational Issues in Research and Practice*, Routledge, New York.
- CANGUILHEM G. (1966), *Le normal et le pathologique*, PUF/Quadrige, Paris.
- CAULFIELD T. (2015), *Genetics and Personalized Medicine: Where's the Revolution?*, July 23, <http://blogs.bmj.com/bmj/2015/07/23/timothy-caulfield-genetics-and-personalized-medicine-wheres-the-revolution/>.
- COLLECCHIA G. (2023), *I dati in medicina: dalla numerazione alla narrazione*, in "Recenti Progressi in Medicina", 114, 9, pp. 483-5.

- COLLINS F. S., VARMUS H. (2015), *A New Initiative on Precision Medicine*, in “The New England Journal of Medicine”, 372, pp. 793-5.
- CONRAD P. (2007), *The Medicalization of Society: On the Transformation of Human Conditions into Treatable Disorders*, Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- COOK P. A., BELLIS M. A. (2001), *Knowing the Risk: Relationships between Risk Behaviour and Health Knowledge*, in “Public Health”, 115, pp. 54-61.
- CURTIS C. *et al.* (2012), *The Genomic and Transcriptomic Architecture of 2,000 Breast Tumours Reveals Novel Subgroups*, in “Nature”, 18, 486, pp. 346-52.
- DOWNING R. (2011), *Biohealth: Beyond Medicalization: Imposing Health*, Pickwick, Eugene (OR).
- GAO Z. *et al.* (2015), *An Estimate of the Average Number of Recessive Lethal Mutations Carried by Humans*, in “Genetics”, 199, pp. 1243-54.
- GOLUBNITSCHAJA O. *et al.* (2016), *Medicine in the Early Twenty-first Century: Paradigm and Anticipation – EPMA Position Paper 2016*, in “The EPMA Journal”, 7, p. 23.
- GLASZIOU P. *et al.* (2013), *Too Much Medicine; Too Little Care*, in “British Medical Journal”, 347, f4247.
- HANSBERRY D. R., AGARWAL N., BAKER S. R. (2015), *Health Literacy and Online Educational Resources: An Opportunity to Educate Patients*, in “American Journal of Roentgenology”, 204, pp. 111-6.
- HANSBERRY D. R. *et al.* (2014), *Are We Effectively Informing Patients? A Quantitative Analysis of On-line Patient Education Resources from the American Society of Neuroradiology*, in “American Journal of Neuroradiology”, 35, pp. 1270-5.
- HENNIG C. (2015), *What Are the True Clusters?*, in “Pattern Recognition Letters”, 64, pp. 53-62.
- INTERLANDI J. (2016), *The Paradox of Precision Medicine*, in “Scientific American”, 15, pp. 24-5.
- KELLY M. P., BARKER M. (2016), *Why Is Changing Health-related Behaviour So Difficult?*, in “Public Health”, 136, pp. 109-16.
- MANRAI A. K. *et al.* (2016), *Genetic Misdiagnoses and the Potential for Health Disparities*, in “The New England Journal of Medicine”, 375, pp. 655-65.
- METCALFE S. *et al.* (2002), *Needs Assessment Study of Genetics Education for General Practitioners in Australia*, in “Genetics in Medicine”, 4, pp. 71-7.
- NHS UK (2016-17), *Mental Health Clustering Booklet*, https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a80099ded915d74e33f812d/Annex_B4_Mental_health_clustering_booklet.pdf.
- PRABHU A. V. *et al.* (2017), *Online Palliative Care and Oncology Patient Education Resources through Google: Do They Meet National Health Literacy Recommendations?*, in “Practical Radiation Oncology”, 7, pp. 306-10.
- RAGHAVAN S., VASSY J. L. (2014), *Do Physicians Think Genomic Medicine Will Be Useful for Patient Care?*, in “Personalized Medicine”, 11, pp. 424-33.

- RAMOS E., CALLIER S. L., ROTIMI C. N. (2012), *Why Personalized Medicine Will Fail if We Stay the Course*, in "Personalized Medicine", 9, pp. 839-47.
- REHMAN A., AWAIS M., BALOCH N. U. (2016), *Precision Medicine and Low-to-Middle-Income Countries*, in "Journal of the American Medical Association Oncology", 2, pp. 293-4.
- REHMAN A., BALOCH N. U., JANAHI I. A. (2015), *Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR*, in "The New England Journal of Medicine", 373, pp. 1783-4.
- RUSSENS H. G. *et al.* (2017), *Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters*, in "The American Journal of Pathology", 187, pp. 2152-62.
- SKINNER H. A., BLASHFIELD R. K. (1982), *Increasing the Impact of Cluster Analysis Research: the Case of Psychiatric Classification*, in "Journal of Consulting and Clinical Psychology", 50, 5, pp. 727-35.
- TREVITHICK L., PAINTER J., KEOWN P. (2015), *Mental Health Clustering and Diagnosis in Psychiatric In-patients*, in "B. J. Psych Bulletin", 39, 3, pp. 119-23.
- VELTMAN J. A., BRUNNER H. G. (2012), *De Novo Mutations in Human Genetic Disease*, in "Nature Reviews Genetics", 13, pp. 565-75.
- VON LUXBURG U., WILLIAMSON R. C., GUYON I. (2012), *Clustering: Science or Art?*, in "Journal of Machine Learning Research", 27, pp. 65-79.
- WIESE I. *et al.* (2019), *Concept Acquisition and Improved in-Database Similarity Analysis for Medical Data*, in "Distributed and Parallel Databases", 37, pp. 297-321.
- WISEMAN M. (2010), *Communicating Genetic Risk Information within Families: A Review*, in "Familial Cancer", 9, pp. 691-703.
- WU A. *et al.* (2015), *The Hawaii Clopidogrel Lawsuit: The Possible Effect on Clinical Laboratory Testing*, in "Personalized Medicine", 12, pp. 179-81.