



PROGETTO BIOETICA - COMITATO IN CLASSE

Classe 4^A Liceo Scientifico – Opzione Scienze Applicate

Istituto Statale di Istruzione Superiore "A. Scarpa" - Motta di Livenza (TV)

A.S. 2022-23

VERBALE

DELLA DISCUSSIONE CIRCA L'ESPRESSIONE DI UN PARERE NELL'AMBITO DEL PROGETTO DI BIOETICA, IN COLLABORAZIONE CON L'ULSS 2, SU UNA STORIA DI CURA PRESENTATA AL NOSTRO *COMITATO IN CLASSE*

Modalità della discussione

Nei giorni precedenti alla discussione, il nostro *Comitato in Classe* è stato articolato in sei sottocommissioni, ognuna delle quali ha esaminato dettagliatamente la *Storia di Cura* con i relativi quesiti etici. Ciascuna sottocommissione si è immedesimata in uno specifico ruolo (clinici, giuristi, filosofi, scienziati) e ha svolto un lavoro di approfondimento inerente alle tematiche sollevate dal caso clinico.

Successivamente, ogni componente di ciascun gruppo ha analizzato individualmente il lavoro complessivo composto dall'unione dei vari documenti di approfondimento¹.

Alla luce dei dati emersi dai lavori di ciascun gruppo, il *Comitato in Classe* ha espresso il proprio *Parere*, riportato nel presente verbale.

Premesse di fatto

1. Condizione clinica della giovane paziente

La *Storia di cura* è relativa ad una ragazza (Anna) di 17 anni (prossima alla maggiore età), alla quale è stata diagnosticata una leucemia linfoblastica acuta (LLA), un tipo di cancro del sangue che si sviluppa a partire dalle cellule immature (linfoblasti) che danno origine ai linfociti, una classe di globuli bianchi importanti per il sistema immunitario. La LLA è una malattia in cui le cellule immature anormali si moltiplicano in modo incontrollato e non funzionano correttamente, compromettendo la produzione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

La LLA è una malattia grave e, se non viene trattata, può portare alla morte. Tuttavia, se diagnosticata precocemente e trattata in modo efficace, può essere curata. Nel caso in questione, i medici hanno diagnosticato un 80% di possibilità che la ragazza si salvi, qualora si intervenisse in maniera tempestiva.

2. Linee guida della comunità internazionale rispetto alla patologia

I sanitari dispongono di molte cure, riconosciute dalla medicina ufficiale, come proporzionate e che hanno una percentuale altissima (superiore all'80%) di efficacia rispetto alla situazione clinica di Anna. È possibile, inoltre, modificare l'approccio terapeutico in base alle risposte della paziente.

¹ Quanto contenuto nel presente Verbale rappresenta la sintesi della discussione avvenuta durante il confronto tra i membri del *Comitato in Classe*, alla luce dei materiali prodotti dalle singole sottocommissioni. Si rimanda, per un approfondimento dei temi in esame, all'ALLEGATO 1 del Verbale.



La medicina ufficiale infatti dispone di:

- ✓ Chemioterapia sistemica, l'approccio di prima linea per curare la LLA;
- ✓ Trapianto di cellule staminali emopoietiche, nei casi più difficile soprattutto in presenza di recidive;
- ✓ Terapia anticorpale, la più consolidata tra le immunoterapie per la cura della LLA;
- ✓ Terapie CAR-T rappresentano le cure più innovative e sperimentali e costituiscono gli approcci di terza linea.

Vi è inoltre la possibilità di effettuare delle terapie di supporto, allo scopo di alleviare i sintomi che si presentano nel decorso della malattia.

I sanitari, per poter intraprendere il percorso terapeutico più idoneo alla situazione clinica di Anna, sono tenuti ad acquisire il consenso informato, coinvolgendo nel processo decisionale le persone interessate.

3. Atteggiamento della famiglia nei confronti della malattia

I genitori della ragazza hanno aderito alla "Nuova Medicina Germanica" del dottor Hamer, per il quale ogni tipo di cancro sarebbe effetto di una tensione o un trauma nella vita della persona. Queste teorie non hanno alcun fondamento scientifico, anzi contraddicono quanto di noto e provato sulla fisiologia umana, per cui non sono state accettate dalla comunità medica e scientifica internazionale. Rientrano, pertanto, nell'ambito delle pseudoscienze, che a differenza della scienza, non sottostanno al criterio della falsificazione, così come illustrato da Popper (ALLEGATO 1 al Verbale).

L'atteggiamento ostile della famiglia verso la medicina tradizionale impedisce alla ragazza di ricevere le cure adeguate alla sua malattia, proporzionate al suo stato di salute, mettendo così a rischio la sua stessa vita.

Si specifica, inoltre, che

- ✓ l'imposizione da parte dei genitori del loro approccio terapeutico alla figlia, approccio terapeutico non sostenuto da alcuna conferma scientifica, costituisce una violazione del suo diritto alla salute;
- ✓ Anna appare plagiata dai genitori e non sembra essere in grado di poter prendere una decisione autonoma e consapevole riguardo alla cura suggerita dai medici.

4. Riflessioni sulla condizione psicologica della paziente

Anna non ha mai avuto la possibilità di incontrare autonomamente i sanitari, per la presenza costante dei genitori.

Anna dichiara di confermare la linea intrapresa e voluta per lei dai genitori.

Appare immatura dal punto di vista psicologico perché assoggettata alle figure parentali, le quali plagiano il suo pensiero secondo i principi delle teorie del dottor Hamer. Le impongono, inoltre, uno stile di vita basato sul rifiuto della tecnologia.

Premesse di Diritto

Coerentemente con i principi contenuti nel *Codice di deontologia medica*, con le disposizioni della Legge 22 dicembre 2017 n. 219 *Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento*, con le *Convenzioni di Oviedo*, con la *Carta dei diritti fondamentali dell'UE*, con la *Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti dell'infanzia e*



dell'adolescenza, alla Costituzione italiana ed al Codice Civile, applicati in riferimento alla Storia di Cura di Anna, si illustrano di seguito le obbligazioni ed i doveri ai quali è sottoposta l'équipe dei curanti, ma anche i diritti della paziente stessa, nonché le responsabilità in capo ai genitori della minore.

1. Diritto alla salute

In conformità con gli articoli 3, 6 e 12 riconosciuti dalla *Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza*, Anna ha il completo diritto a vivere una vita sana ed in salute, e ciò si traduce in un dovere al quale i propri genitori, in quanto tutori legali, devono contribuire attivamente, di modo da permetterne la realizzazione.

Nel rispetto degli articoli 2, 13 e 32 della Costituzione, degli articoli 1, 2 e 3 della *Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea*, e dell'articolo 3 del *Codice di deontologia medica*, i curanti tutelano il diritto alla vita, alla salute, alla dignità, alla salute psico-fisica, all'autodeterminazione della persona, garantiscono il sollievo della sofferenza, e si devono astenere dall'iniziare o continuare un trattamento sanitario senza il consenso libero e informato della persona interessata.

Il Giuramento di Ippocrate prevede che il medico svolga la sua attività "a vantaggio dei malati, evitando tutto ciò che è danno o torto" e che "il medico non faccia mai violenza". Il *Codice Deontologico dei medici* impone ai professionisti della salute di adempiere ai propri doveri con coscienza e senso di responsabilità, e di adottare tutte le misure necessarie per preservare la salute del paziente.

2. Proporzionalità delle cure

Come si evince dall'articolo 16 del *Codice Deontologico dei medici* il principio di proporzionalità delle cure implica che i clinici devono garantire alle persone malate il giusto livello di assistenza sanitaria proporzionato alla loro condizione di salute. Nel caso di Anna, questo principio richiede che le cure proposte siano adeguate e in linea con le migliori pratiche cliniche, tali da garantire un effettivo beneficio per la salute o tali da migliorare la qualità della vita.

Nel caso specifico, i medici dispongono di una terapia che ha dimostrato di avere un'alta probabilità di successo (80%) nella cura della malattia della paziente. Questo significa che la terapia in questione è considerata una cura proporzionata rispetto alla patologia di cui soffre la ragazza.

Inoltre, il principio di proporzionalità delle cure implica anche che i medici debbano evitare di proporre trattamenti e cure che siano eccessivi o inappropriati rispetto alla situazione clinica della paziente. Nel caso specifico, non sembra esserci alcuna evidenza che suggerisca che la terapia proposta sia eccessiva o inappropriata, al contrario si tratta di un trattamento comunemente utilizzato per la cura della leucemia linfoblastica acuta.

3. Consenso informato

Il consenso informato rappresenta un principio fondamentale nel campo della bioetica e della pratica medica (*Convenzione di Oviedo*, articolo 5). Questo principio richiede che i pazienti abbiano il diritto di essere informati in modo completo e comprensibile sulla loro condizione di salute e sulle opzioni di trattamento disponibili, in modo che possano prendere decisioni autonome e consapevoli riguardo alle cure che intendono ricevere. Il diritto della paziente



si traduce nel dovere dei sanitari di "fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostiche terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate. Il medico garantisce al minore elemento di informazione utili perché comprenda la sua condizione di salute e gli interventi diagnostico-terapeutici programmati, al fine di coinvolgerlo nel processo decisionale" (*Codice di Deontologia medica*, art. 33). Anche il *Codice civile*, nell' art. 315 bis recita: "Il figlio minore che abbia compiuto gli anni dodici, e anche di età inferiore ove capace di discernimento, ha diritto di essere ascoltato in tutte le questioni e le procedure che lo riguardano".

Tuttavia, nel caso in questione, la situazione si presenta particolarmente delicata.

Prendendo in dettaglio il caso di cura, si evidenzia come:

- ✓ la paziente, in quanto minorenni, si trova sotto la tutela dei rappresentanti legali (i genitori);
- ✓ la paziente, in quanto prossima alla maggiore età potrebbe rientrare nella categoria di "minore maturo", cioè del minorenne con sufficiente capacità di discernimento:
 - a. per età
 - b. per maturazione psicologica (non è questo il caso di Anna)

Conclusioni e Parere del Comitato

Da quanto osservato nei paragrafi precedenti, si rileva che sono suscettibili di entrare in gioco diversi punti di vista su quello che in concreto rappresenta il *best interest* del minore.

Questa questione è stata considerata dal legislatore che nel 2017 ha, infatti, previsto al comma 5 dell'articolo 3 della Legge 2019 che "nel caso in cui il rappresentante legale del minore rifiuti le cure proposte ed il medico ritenga invece che queste siano appropriate e necessarie, la decisione è rimessa al Giudice tutelare".

Il Comitato per la pratica Clinica, pertanto, suggerisce ai curanti di procedere come segue:

- ✓ **richiedere l'intervento di un Giudice tutelare**, che potrebbe revocare **temporaneamente la responsabilità** legale dei genitori o quantomeno una sua limitazione al campo delle **scelte in ambito sanitario**. Il Giudice tutelare, una volta nominato, potrebbe richiedere il **supporto di una équipe di psicologi** per avviare (in tempi rapidissimi) un percorso di consapevolezza da parte della paziente, non soggetto al controllo o all'intromissione dei genitori. In questo modo si auspica che Anna possa comprendere propriamente la propria situazione patologica e, di conseguenza, permettere ai medici di attuare le terapie idonee;
- ✓ in caso di rifiuto del minore a un trattamento medico, **se il rifiuto è frutto di una libera e consapevole decisione**, tutti i soggetti coinvolti nella cura devono rispettare e **tenere in considerazione la volontà del minore** ed evitare di imporre trattamenti che lederebbero la sua dignità. La nuova legislazione e le tendenze giuridiche indicano che non si può più supporre che il "best interest" del minore coincida con quello dei medici;



Istituto Superiore “Antonio Scarpa”

MOTTA DI LIVENZA | ODERZO

- ✓ nel caso in cui si verifichi questo secondo scenario, laddove non sia possibile curare Anna, si suggerisce di procedere con le **cure palliative** al fine di ridurre il dolore del paziente e di migliorare la qualità di vita residua.

Il presente verbale è approvato all'unanimità.

Motta di Livenza, il giorno 15 febbraio 2023

Redatto dai Rappresentati delle sottocommissioni

Binaku Eliza
Casagrande Alessio
Diana Angelo
Carretta Elia
Rumiz Matteo

ANALISI DELLA STORIA DI CURA

Esiti dei lavori delle sottocommissioni

CRONOLOGIA E FASI DEI LAVORI DEL COMITATO

a. Terza settimana di dicembre: inizio dei lavori del Comitato.

Analisi della storia clinica e individuazione delle questioni etiche. Indicazioni metodologiche per lo svolgimento dei lavori. Formazione di cinque sottocommissioni:

- ✓ Il punto di vista dei clinici
- ✓ Il punto di vista giuridico
- ✓ Il punto di vista del filosofo. Approfondimento: rapporto tra scienza e pseudoscienza (con particolare riferimento alla NMG e alla Teoria hameriana)
- ✓ Approfondimento scientifico 1: leucemia e terapie di prima linea
- ✓ Approfondimento scientifico 2: leucemia e terapie innovative

b. 17 e 19 gennaio: lavori nelle sottocommissioni.

Ad ogni sottocommissione viene chiesto di assumere un particolare ruolo all'interno del *Comitato per la Pratica Clinica* per poter affrontare i quesiti etici relativi alla *Storia di cura* in una prospettiva pluridisciplinare. I componenti dei singoli gruppi hanno analizzato, prima individualmente e poi collettivamente, alcuni documenti inerenti al tema da approfondire.

c. 6 febbraio: presentazione dei risultati delle singole sottocommissioni.

d. 13 febbraio: discussione e stesura di una bozza di verbale di sintesi del parere.

e. 15 febbraio: ultima revisione del parere e approvazione

PRESENTAZIONE DELLA STORIA DI CURA

Si tratta della storia clinica di A.C. (che chiameremo con il nome di ANNA), una ragazza di 17 anni e mezzo affetta da Leucemia Linfoblastica Acuta a immunofenotipo PreB. Per questa malattia, sicuramente mortale in breve tempo se non trattata, esiste una terapia standard (protocollo AIEOP BFM ALL 2009) che garantisce una probabilità di sopravvivenza superiore all'80%. Tuttavia, sia i genitori sia la ragazza, fin dal primo ricovero nel reparto di Oncoematologia pediatrica (OEP) dell'Azienda Ospedaliera di xxx, si sono opposti allo svolgimento di alcuni esami necessari a una diagnosi pienamente accurata (ad esempio, non hanno dato il consenso alla puntura lombare), e soprattutto all'inizio della terapia.

Per comprendere la situazione e le ragioni del rifiuto delle terapie da parte del nucleo familiare, è utile ricostruirne brevemente la storia nel periodo antecedente ricovero in xxx, avvenuto il xxx: il ricovero in ospedale, prima a xxx poi a xxx, è stato preceduto da due mesi in cui Anna ha sofferto di dolori sempre più acuti, febbre e astenia (tali da impedirle la frequenza scolastica). In questa fase pare sia stata trattata con paracetamolo, agopuntura e cortisone (probabilmente, il tutto auto-prescritto).

Anche dopo l'effettuazione in data xxx di un emocromo che rivelava valori preoccupanti compatibili con una leucosi – esame richiesto peraltro dai genitori stessi al Medico di Medicina Generale (MMG) – i genitori procrastinavano il ricovero della ragazza,



nonostante il Curante avesse evidenziato la necessità di un ricovero immediato. Solo dopo la minaccia del MMG di rivolgersi ai carabinieri, il giorno successivo i genitori hanno portato Anna al Pronto Soccorso di xxx.

Questo atteggiamento di "resistenza" del nucleo familiare alle proposte di diagnosi e cura è continuato anche a xxx, con l'iniziale argomento che xxx aveva bisogno di tempo per adattarsi al reparto; in realtà, come è emerso dalle informazioni raccolte nel corso della prima settimana di ricovero, il rifiuto delle cure da parte dei genitori e della paziente sembra derivare dall'adesione del nucleo familiare alla cosiddetta "Nuova Medicina Germanica" (NMG) del dott. Hamer. Il nucleo familiare ha abbracciato le teorie del dottor Hamer da circa sei anni. L'adesione è continuata anche dopo la tragica morte del figlio maggiore, avvenuta tre anni fa. A una prima valutazione, Anna appare immatura dal punto di vista psicologico e pesantemente condizionata dai genitori. Inoltre, non sembra essere pienamente consapevole della gravità della patologia e dell'urgenza di intervenire con una terapia adeguata.

Va considerato che, a partire dagli 11 anni, Anna è stata condizionata dall'adesione della famiglia alle teorie di Hamer e ha poi vissuto il grave trauma della morte improvvisa del fratello.

In nessuna occasione è stato possibile per curanti e altri professionisti effettuare un colloquio solamente con la ragazza. I genitori sono sempre presenti e ribadiscono l'importanza che xxx si attenga allo stile di vita scelto dalla famiglia, basato sul rifiuto della tecnologia (no TV, no tablet, no musica, no telefonino, ecc., emersi anche per rifiutare tecniche di "distrazione" e rilassamento del paziente giovane, normalmente proposte dal reparto in occasione di operazioni mediche) e della scienza ufficiale. Anche la cura della persona e l'igiene personale non appaiono pienamente adeguate.

Pur essendo normalmente sviluppata dal punto di vista cognitivo, Anna sembra negare la malattia, o per lo meno la sua gravità (in un recente colloquio ha detto ai medici di ritenersi "convalescente", affermazione unicamente spiegabile alla luce delle surriportate teorie di Hamer, secondo cui appunto il cancro sarebbe l'emergere e la risoluzione di un problema più profondo nella psiche dell'individuo).

In sintesi, né i genitori, né la ragazza hanno offerto motivi razionali per rifiutare le terapie. Inoltre, i genitori, pur richiesti di esprimersi a tal proposito, non hanno manifestato la volontà di curare la figlia presso altro ospedale e non hanno consentito ai curanti di Padova di entrare in contatto con "medici di loro fiducia" con cui dichiarano di essere in contatto (ciò è confermato anche dalla consulenza medico-legale redatta in data xxx, dopo colloquio con i genitori del xxx). Si precisa che tra tali "medici di fiducia" non rientra purtroppo il medico di medicina generale della famiglia.

La relazione del nucleo familiare con l'équipe curante è caratterizzata da una generale sfiducia, se non addirittura ostilità. I medici e il personale non medico sono accusati dai genitori di causare traumi ad Anna (in particolare per aver tentato di far comprendere alla ragazza il suo reale stato di salute), di non capire i genitori stessi e di non fornire informazioni adeguate. Ciò, si precisa, nonostante l'équipe abbia dedicato a questo caso e a questa famiglia tempo ed energie molto superiori a quelli dedicati agli altri pazienti del reparto in condizioni simili.

Dato questo quadro, l'équipe curante chiede al comitato etico un parere sul comportamento più etico da tenere, tenuto conto:

- dell'urgenza pressante di intraprendere il protocollo terapeutico per curare la leucemia, pena il rischio di vita per A.C.;
- dell'opposizione dei genitori (che sono tutori naturali della figlia minorenni, fino al xxx, quando Anna diverrà maggiorenne);
- della dubbia maturità psicologia della paziente, che appare succube delle pseudo-teorie abbracciate dai genitori e che di conseguenza mettono repentaglio la sua stessa vita.

Quesiti etici

I quesiti etici emersi dalla Storia di Cura potrebbero essere tradotti nel seguente modo:

- ✓ come accordare il principio di autodeterminazione con la tutela della salute della paziente?



- ✓ come accordare il dovere dei medici di tenere in debito conto la volontà della minorenni e dei genitori (legali rappresentanti) e il dovere di agire nel miglior interesse della paziente, salvaguardando il suo diritto alla vita ed alla salute?

RISULTATI DEI LAVORI DELLE SOTTOCOMMISSIONI

In relazione al quesito etico posto dai sanitari e tenendo conto dei diversi soggetti coinvolti, le sottocommissioni in cui si articola il Comitato Etico per la Pratica Clinica (CEPC) hanno analizzato i singoli aspetti della questione e individuato i riferimenti clinici, deontologici, normativi e filosofici che definiscono la cornice etico-giuridica entro la quale esaminare la Storia di cura.

IL PUNTO DI VISTA DEI CLINICI

Anna è una ragazza che ancora non ha raggiunto la maggiore età. A diciassette anni è risultata essere affetta da una grave patologia: la leucemia linfoblastica acuta (LLA).

La leucemia è un tumore del sangue che interessa la produzione di cellule ematiche. Questa si differenzia dal linfoma, condizione maligna con cui potrebbe essere confusa, poiché non si limita a localizzarsi in un particolare punto dell'organismo. Il linfoma è, infatti, una patologia che colpisce il sistema linfatico e è inizialmente circoscritta alle zone dell'organismo con la maggiore concentrazione di linfociti come linfonodi, milza, timo e midollo osseo.

Nelle leucemie, l'eccessiva proliferazione delle cellule staminali ematopoietiche² va ad interferire con la produzione di leucociti, determinando una condizione maligna in cui si verifica una sproporzionata presenza di linfociti nell'organismo (in particolar modo nel sangue, nel midollo osseo e in altri organi).

CLASSIFICAZIONE

Le leucemie vengono classificate sulla base di due principali caratteristiche:

- la velocità di progressione della malattia, che determina se la patologia venga definita sia cronica (progressione lenta) o acuta (progressione veloce);
- l'interessamento delle cellule progenitrici; queste possono essere linfoidi (si parla perciò di leucemia linfoblastica) o mieloidi (trattasi quindi di una leucemia mieloblastica).

Le leucemie linfoblastiche inoltre possono interessare due differenti tipi di linfociti:

- i linfociti B, che producono anticorpi specializzati contro un particolare antigene;
- i linfociti T, che sono coinvolti in diversi aspetti della difesa dell'organismo contro agenti patogeni come virus o batteri.

Nel caso di cura in esame Anna è affetta da un tipo di LLA in cui sono maggiormente interessati i linfociti di tipo B.

² La cellula staminale emopoietica è una cellula non ancora differenziata, pluripotente, capostipite di tutti gli elementi fondamentali del sangue: globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. Si tratta di un tipo di cellula in grado di proliferare mantenendo intatta la potenzialità di replicarsi."

(<https://www.admotrentino.it/cosa-sono-le-cellule-staminali-emopoietiche-cse.html#:~:text=La%20cellula%20staminale%20emopoietica%20%C3%A8,intatta%20la%20potenzialit%C3%A0%20di%20replicar>)



EZIOLOGIA

La LLA è causata da una serie di alterazioni genetiche acquisite.

La trasformazione neoplastica maligna avviene in una cellula staminale pluripotente, che attraverso un processo di proliferazione e clonazione rimpiazzano tutte le cellule ematiche sane del corpo. La fase iniziale di crescita esponenziale del tumore è seguita da una fase definita di "plateau" in cui il numero di cellule che muore è simile al numero di nuove cellule prodotte. Questo processo può essere associato ad un esaurimento di ossigeno e di sostanze nutritive per il tumore.

Una sottopopolazione di cellule all'interno del tumore possiede però le proprietà delle cellule staminali, può entrare in uno stato proliferativo ed è in grado di causare una recidiva del tumore dopo la chemioterapia o la radioterapia.

Durante la fase di accrescimento il tumore può produrre enzimi che degradano i tessuti, come la proteasi³, e fattori angiogenetici, cioè proteine che promuovono la formazione di nuovi vasi sanguigni, necessari per la vascolarizzazione del tumore.

Questa è la ragione per cui, anche se la maggior parte delle cellule tumorali muore, una piccola frazione di cellule potrebbe penetrare nei tessuti e originare una metastasi in un sito secondario, raggiunto attraverso la circolazione sanguigna, crescendo come il tumore primario. La maggior parte dei pazienti ai quali viene diagnosticato il cancro muore infatti a causa della metastasi.

Le cellule tumorali spesso presentano dei neo-antigeni sulla loro superficie, cioè biomolecole che possono essere rilevati come "non-self" e attaccati dal sistema immunitario dell'organismo: quando questa risposta immunitaria è efficace impedisce la proliferazione delle cellule neoplastiche.

In particolari condizioni le cellule tumorali possono però esprimere delle proteine checkpoint, che segnalano alle cellule T che la cellula non è tumorale, consentendo di evadere la risposta immunitaria.

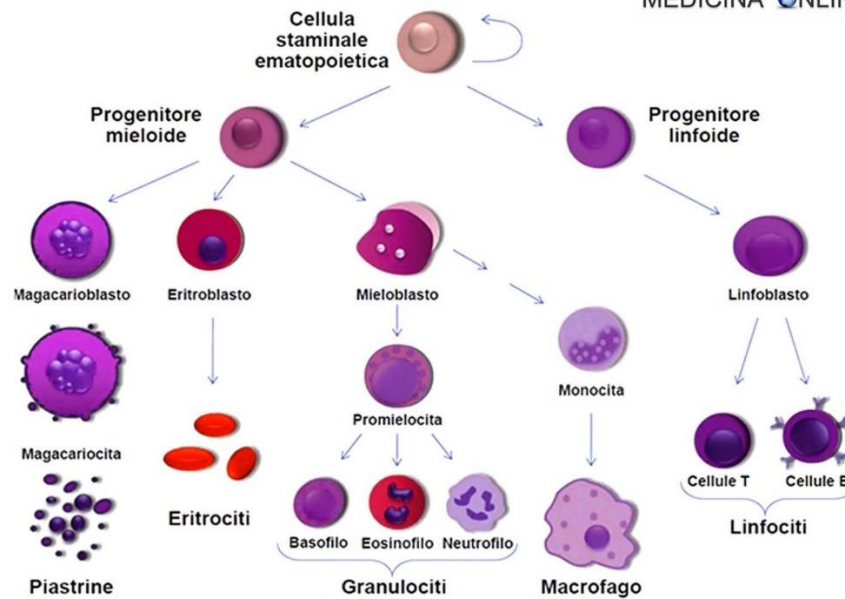
SINTOMATOLOGIA

Nel periodo precedente al ricovero in ospedale Anna soffre di dolori acuti, febbre e astenia, che preoccupano i genitori. Questi, però, essendo seguaci della medicina hameriana, tentano di trattare i sintomi della figlia con paracetamolo, tecniche di agopuntura e cortisone anziché rivolgersi a degli esperti.

I sintomi della LLA, manifestate da Anna prima del ricovero, includono astenia, dolori di tipo muscolare e febbre: si tratta tuttavia di segnali clinici poco specifici, che da soli risultano insufficienti per formulare una diagnosi.

La LLA agisce alterando la produzione di cellule del sangue, sbilanciandola verso la formazione di cellule linfoblastiche rispetto ai progenitori della linea mieloide.

³ Le proteasi sono enzimi idrolitici coinvolti nella digestione proteica. Con la loro azione, le proteasi sono in grado di idrolizzare i [legami peptidici](https://www.my-personaltrainer.it/salute/proteasi.html) che uniscono gli amminoacidi nei polipeptidi. (<https://www.my-personaltrainer.it/salute/proteasi.html>).



Schema sintetico sull'ematopoiesi

Da ciò ne derivano i tre maggiori sintomi della leucemia stessa, che sono legati all'ematopoiesi alterata e costituiscono quindi la triade sintomatologica caratteristica della patologia di Anna:

1. Anemia;
2. Trombocitopenia;
3. Granulocitopenia.

L'anemia, ovvero la carenza di emoglobina nel sangue, è dovuta alla carenza di eritrociti; si manifesta generalmente come pallore, affaticamento, debolezza e malesseri generali.

La trombocitopenia, che colpisce i trombociti (cioè le piastrine), può causare sanguinamenti da mucose, lividi, gengive e sanguinamento mestruale intenso. Possono anche verificarsi emorragie spontanee, anche interne.

La granulocitopenia, che interessa i granulociti (neutrofili, eosinofili, basofili), porta ad alto rischio di infezioni batteriche fungine e virali ricorrenti, anche gravi. I granulociti si sviluppano dal progenitore mieloide.

FATTORI DI RISCHIO

Nel caso di Anna i fattori di rischio specifici della leucemia linfoblastica acuta erano però ridotti al minimo. Infatti tra questi si possono citare l'esposizione a radiazioni, a sostanze chimiche e al fumo di sigaretta, nulla con cui Anna fosse entrata in contatto in maniera significativa nei tempi precedenti alla manifestazione della malattia.

Anche l'età pediatrica e il sesso maschile sono fattori che aumentano il rischio di manifestazione della LLA, che non si applicano ovviamente al caso di Anna.

Non ci sono invece prove che la malattia sia trasmissibile per via ereditaria.

DIAGNOSI

Per diagnosticare la LLA si utilizzano:



- Emocromo con formula e striscio di sangue periferico;
- Esame del midollo osseo;
- Studi istochimici, citogenetica e immuno-fenotipizzazione.

L'emocromo e lo striscio di sangue periferico sono i primi esami che vengono eseguiti. I blasti possono anche raggiungere il 90% del totale dei globuli bianchi.

<u>Esame</u>	<u>Risultati</u>	<u>U.M.</u>	<u>Intervallo di riferimento</u>
Globuli bianchi (WBC)	40.0	x10 ³ /μL	4.0 - 10.8
Globuli rossi (RBC)	4.1	x10 ⁶ /μL	4.5 - 5.5
Emoglobina (Hb)	9.2	gr/dl	14.0 - 18.0
Ematocrito (Hct)	30.0	%	42.0 - 52.0
MCV	88.0	fl	82.0 - 94.0
MCH	27.0	pg	27.0 - 31.0
MCHC	33.0	gr/dl	32.0 - 37.0
Piastrine (Plt)	40.0	x10 ³ /μL	130.0 - 400.0
Neutrofil	10.0	%	40.0 - 74.0
Linfociti	74.0	%	20.0 - 45.0
Monociti	12.0	%	3.4 - 9.0
Eosinofili	2.5	%	0.0 - 8.0
Basofili	1.5	%	0.0 - 1.5

LLA: emocromo

Nel caso di aspirazione e agobiopsia del midollo invece, i blasti sono tra il 25% e il 95%. Nel caso in cui linfoblasti siano >20% delle cellule nucleate del midollo, viene diagnosticata al paziente la LLA.

Per distinguere la LLA dalla leucemia mieloide acuta è utile eseguire esami del tipo istochimico, associati a citogenetica e studio dell'immunofenotipo⁴.

Nel caso di rilevazione di marcatori come CD19, CD20 e CD22, l'analisi permette di classificare la leucemia linfoblastica acuta come LLA pre-B.

Nel caso di Anna, alla richiesta dell'esecuzione di un emocromo per la paziente da parte dei genitori al Medico di Medicina Generale, vengono evidenziati valori preoccupanti, compatibili con la leucemia. I genitori però decidono di procrastinare il ricovero della ragazza (aumentando il rischio di irreversibilità della malattia), nonostante il Curante avesse evidenziato la necessità di un ricovero immediato. Solo dopo la minaccia del Medico di Medicina Generale di rivolgersi ai Carabinieri, i genitori hanno portato Anna al Pronto Soccorso.

Il successivo approfondimento diagnostico è stato ulteriormente ostacolato dai genitori di Anna attraverso atteggiamenti di diffidenza e resistenza contro i trattamenti previsti dalle Linee Guida per questa patologia, in contrasto con l'ideologia della medicina hameriana.

⁴ L'immunofenotipo è un test di laboratorio che consente di controllare alcune caratteristiche molecolari dei globuli bianchi (<https://www.aosp.bo.it/it/content/immunofenotipo#:~:text=L'immunofenotipo%20%C3%A8%20un%20test,agenti%20esterni%20e%20potenzialmente%20pericolosi>).



PROGNOSI

I fattori prognostici aiutano ad avere una previsione sul decorso e sull'esito di un determinato quadro clinico.

Nel caso della LLA, i fattori prognostici favorevoli sono:

- Età 3-9 anni;
- Cariotipo cellulare leucemico con alta iperdiploidia⁵ (51-65 cromosomi);
- Nessun interessamento del sistema nervoso centrale al momento della diagnosi.

I fattori sfavorevoli sono:

- Cariotipo a cellule leucemiche con 23 cromosomi, con <46 cromosomi, o con 66-68 cromosomi;
- Cariotipi cellulari leucemici con aberrazioni specifiche;
- Presenza del cromosoma Philadelphia;
- Età avanzata.

In particolare, il cromosoma Philadelphia è un tipico segno del riconoscimento della LLA. Si origina a seguito di una traslocazione cromosomica, scambio che avviene tra i cromosomi 9 e 22. È un gene anormale che contiene un gene tumorale chiamato BCR-ABL, il quale produce una proteina la quale, mediante un segnale, continua a far proliferare le cellule staminali in maniera incontrollata.

I fattori prognostici favorevoli e sfavorevoli nel caso di Anna non sono noti, data l'assenza di esami specifici alle cellule tumorali e indagini sul sistema nervoso centrale.

Indipendentemente dai fattori prognostici, la probabilità di remissione iniziale è $\geq 95\%$ nei bambini e 70-90% negli adulti.

EVOLUZIONE

Nel periodo in cui la malattia è attiva e non ancora contrastata dalle cure terapeutiche la durata dei sintomi può durare da alcuni giorni a qualche mese. Questi si possono manifestare in maniera più lieve o con maggiore intensità. (Per la sintomatologia fare riferimento al paragrafo "**Sintomatologia**")

Anche a seguito dei trattamenti oncologici, però, possono rimanere nell'organismo delle cellule cancerogene, anche senza la manifestazione di sintomi. È importante rilevare la presenza di tali piccoli agglomerati di cellule alterate per avere un monitoraggio della remissione della malattia, ma soprattutto per prevenire il rischio che questa si possa manifestare nuovamente.

Per misurare la malattia minima residua il paziente deve essere sottoposto a diversi test, il più comune dei quali è il prelievo di midollo.

Se i vari test risulteranno negativi il soggetto può ritenersi guarito, in caso contrario è possibile agire con terapie oncologiche più mirate ed efficaci strutturate sulla base dei dati raccolti tramite gli esami.

⁵ Iperdiploidia: "Assetto cromosomico leggermente in eccesso rispetto al normale stato diploide di una cellula o di un organismo"

(<https://www.starbene.it/medicinaz/iperdiploide#:~:text=Dotato%20di%20un%20assetto%20cromosomico,cellula%20o%20di%20un%20organismo>)



La nostra Storia di cura invita il CEPC ad esaminare con attenzione alcuni articoli del *Codice Deontologico dei Medici*.

Art. 13

Stabilisce che il medico ha il dovere di prescrivere e successivamente sottoporre il paziente a trattamenti scientificamente validi e idonei. Ha l'obbligo di intervenire il prima possibile al fine di pervenire alla cura del soggetto. Non è in alcun caso consentito il consenso da parte del medico a terapie non convenzionali, né di prescrivere farmaci non approvati dalle autorità competenti. È vietato anche dare seguito alle richieste del paziente e/o dei rappresentanti legali se queste riguardano qualcuno dei trattamenti sopra citati.

Nel caso di Anna il medico dovrebbe consigliare e cercare di convincere i genitori a cessare i trattamenti non scientifici da loro seguiti per acconsentire a trattamenti approvati dalla comunità medico-scientifica per la cura della patologia.

Art. 20

Il medico deve mantenere buoni rapporti con il paziente e stabilire una relazione basata sulla fiducia e sul rispetto reciproco di diritti e valori.

Tuttavia i genitori di Anna si oppongono quasi in maniera ostile a qualunque consiglio e/o richiesta da parte dei medici, senza motivare razionalmente la loro posizione. Nonostante il ritardo nell'avvio del percorso terapeutico possa portare alla morte di Anna, ciò non sembra turbare i genitori, che sono convinti delle loro teorie.

Art. 32

Il medico ha il dovere di tutelare il paziente se minore e/o con problemi legati alla psiche e al fisico.

Anna è una ragazza di 17 anni, ancora minorenni, che vive in una situazione di fragilità a causa del decesso del fratello maggiore e dei condizionamenti derivanti dall'adesione del nucleo familiare alla NMG.

Art. 33 e Art. 35

Nonostante Anna sia minorenni, ha comunque il diritto di essere informata dal medico della sua situazione nei vari stadi della malattia, e di consigliare ai suoi rappresentanti legali le terapie necessarie.

Il medico è dovrebbe inoltre tenere in considerazione l'opinione del paziente anche se minorenni. Nel caso di Anna, però, rifiuta lei stessa di iniziare le terapie, probabilmente influenzata nel tempo dalle opinioni e credenze dei genitori.

Art. 37

Se i genitori di Anna si rivelano contrari alle procedure mediche da seguire per superare la malattia, il medico ha il dovere di informare tempestivamente l'Autorità competente per risolvere l'eventuale opposizione tra le opinioni dei rappresentanti legali e di quelle del paziente.

Il medico ha comunque l'obbligo di continuare le cure.



Art. 38

Il medico deve attenersi, nell'ambito della autonomia e indipendenza che caratterizza la professione, alla volontà liberamente espressa della persona di curarsi. Il medico, compatibilmente con l'età, con la capacità di comprensione e con la maturità del soggetto, ha l'obbligo di dare adeguate informazioni al minore e di tenere conto della sua volontà. In caso di divergenze insanabili rispetto alle richieste del legale rappresentante deve segnalare il caso all'autorità giudiziaria.

IL PUNTO DI VISTA GIURIDICO

L'analisi della Storia di Cura dal punto di vista giuridico prevede di considerare i seguenti aspetti:

- i doveri dei medici curanti, in relazione al loro ruolo nei confronti del caso specifico, secondo quanto contenuto nel *Giuramento di Ippocrate* e nel *Codice Deontologico*;
- i diritti della paziente minorenni (Anna), classificabile nella categoria dei "minori maturi", in quanto avente 17 anni e prossima alla maggiore età.

Rispetto a questo secondo punto, è necessario tenere in considerazione che Anna:

- è fortemente influenzata dall'assidua presenza genitoriale, la quale le ha imposto uno stile di vita difforme rispetto a quello dei propri coetanei, oltre che una forte diffidenza nei confronti della medicina classica;
- appare convinta del proprio punto di vista sulla sua situazione clinica e continua a negare la malattia, o perlomeno la sua gravità.

Coerentemente con i principi contenuti nel *Codice di deontologia medica*, con le disposizioni della Legge 22 dicembre 2017 n. 219 *Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento*, con le *Convenzione di Oviedo*, con la *Carta dei diritti fondamentali dell'UE*, con la *Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza*, alla *Costituzione italiana* ed al *Codice Civile*, applicati in riferimento alla Storia di Cura di Anna, si illustrano di seguito le obbligazioni ed i doveri ai quali è sottoposta l'équipe dei curanti, ma anche i diritti della paziente stessa, nonché le responsabilità in capo ai genitori della minore.

In conformità con gli articoli 3, 6 e 12 riconosciuti dalla *Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti dell'infanzia e dell'adolescenza*⁶, Anna ha il completo diritto a vivere una vita sana ed in salute, e ciò si traduce in un dovere al quale i propri genitori, in quanto tutori legali, devono contribuire attivamente, di modo da permetterne la realizzazione⁷.

⁶*Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti dell'infanzia*, art. 3: "in ogni legge, provvedimento, iniziativa pubblica o privata e in ogni situazione problematica, l'interesse del bambino/adolescente deve avere la priorità". Art. 6: "1. Gli Stati parti riconoscono che ogni fanciullo ha un diritto inerente alla vita. 2. Gli Stati parti assicurano in tutta la misura del possibile la sopravvivenza e lo sviluppo del fanciullo".

⁷*Codice civile*, Art. 337, comma 3. "La responsabilità genitoriale è esercitata da entrambi i genitori. Le decisioni di maggiore interesse per i figli relative all'istruzione, all'educazione, alla salute e alla scelta della residenza abituale del minore sono assunte di comune accordo tenendo conto delle capacità, dell'inclinazione naturale e delle aspirazioni dei figli. In caso di disaccordo la decisione è rimessa al giudice [...]".



Nel rispetto degli articoli 2, 13 e 32 della Costituzione⁸, degli articoli 1, 2 e 3 della *Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea*⁹, e dell'articolo 3 del *Codice di deontologia medica*¹⁰, i curanti tutelano il diritto alla vita, alla salute, alla dignità, alla salute psico-fisica, all'autodeterminazione della persona, garantiscono il sollievo della sofferenza, e si devono astenere dall'iniziare o continuare un trattamento sanitario senza il consenso libero e informato della persona interessata.

In relazione alla patologia di Anna, va evidenziato come:

- ✓ i sanitari dispongano di cure, riconosciute dalla medicina ufficiale, come proporzionate e che hanno una percentuale altissima (superiore all'80%) di efficacia;
- ✓ i sanitari sono tenuti ad acquisire il consenso informato, coinvolgendo nel processo decisionale le persone interessate, di modo da poter procedere con la terapia più adeguata alla patologia, la quale dev'essere presentata chiaramente, affinché gli interessati siano in grado di comprendere al meglio la condizione di salute e gli interventi diagnostico-terapeutici che verranno attuati¹¹.

Prendendo in dettaglio il caso di cura, si evidenzia come:

- ✓ la paziente, in quanto minorenni, si trova sotto la tutela dei rappresentanti legali (i genitori);
- ✓ la paziente ha il diritto di esprimere il suo punto vista sul suo stato di salute e sugli approcci terapeutici¹²;
- ✓ la paziente non ha mai avuto la possibilità di incontrare autonomamente i sanitari, per la presenza costante dei genitori; appare immatura dal punto di vista psicologico perché assoggettata alle figure parentali;
- ✓ i genitori, legali tutori di Anna, continuano a negare il consenso a intraprendere un percorso terapeutico, ritenuto dai sanitari necessario e proporzionato, per seguire le teorie pseudoscientifiche proposte da Hammer. Anna dichiara di confermare la linea intrapresa e voluta per lei dai genitori.

Detto questo, per cercare di orientare l'azione di curanti in relazione al caso in esame, è necessario riflettere preliminarmente sul concetto di "minore maturo". La giurisprudenza identifica come "minore maturo" quel soggetto minorenni con sufficiente capacità di discernimento, concetto modulabile sia in relazione all'età che al grado di maturazione psichica dell'individuo¹³.

Indubbiamente rispetto all'età Anna potrebbe essere considerata "matura", ma in relazione alla maturazione psichica la questione si fa più complessa dal momento che la giovane vive in uno stato di soggezione psicologica rispetto ai

⁸ *Costituzione della Repubblica italiana*, art. 2: "La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo [...]". Art. 13: "La libertà personale è inviolabile. [...]". Art. 32: La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. [...]".

⁹ *Carta dei diritti fondamentali dell'unione Europea*, art. 1: "La dignità umana inviolabile. Essa deve essere rispettata e tutelata". Art. 2: "Ogni individuo ha diritto alla vita [...]". Art. 3: "Ogni individuo ha diritto alla propria integrità fisica e psichica. Nell'ambito della medicina e della biologia devono essere in particolare rispettati: il consenso libero e informato della persona interessata, secondo le modalità definite dalla legge [...]".

¹⁰ *Codice di deontologia medica*, art. 3: "Doveri del medico sono la tutela della vita, della salute psico-fisica, il trattamento del dolore e il sollievo della sofferenza, nel rispetto della libertà e della dignità della persona, senza discriminazione alcuna, quali che siano le condizioni istituzionali o sociali nelle quali opera".

¹¹ *Codice di deontologia medica*, art. 33: "Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate. Il medico garantisce al minore elemento di informazione utili perché comprenda la sua condizione di salute e gli interventi diagnostico-terapeutici programmati, al fine di coinvolgerlo nel processo decisionale.

¹² *Codice civile*, art. 315 bis: "Il figlio minore che abbia compiuto gli anni dodici, e anche di età inferiore ove capace di discernimento, ha diritto di essere ascoltato in tutte le questioni e le procedure che lo riguardano".

¹³ Si veda in proposito al seguente link <https://www.diritto.it/trattamenti-sanitari-sui-minori-consenso-informato-e-disposizioni-anticipate-di-trattamento/> l'articolo *Trattamenti sanitari sui minori: consenso informato e disposizioni anticipate di trattamento*.

Nella *Convenzione delle Nazioni Unite sui diritti dell'infanzia* all'art. 12 si legge: "Gli Stati parti garantiscono al fanciullo capace di discernimento il diritto di esprimere liberamente la sua opinione su ogni questione che lo interessa, le opinioni del fanciullo essendo debitamente prese in considerazione tenendo conto della sua età e del suo grado di maturità.



genitori¹⁴. Infatti, Anna sembra trovarsi nella situazione tale da configurarsi come "plagio psicologico"¹⁵, per cui non risulta pienamente libera di esprimersi rispetto alla propria condizione di salute.

Da quanto osservato nei paragrafi precedenti, si rileva che sono suscettibili di entrare in gioco diversi punti di vista su quello che in concreto rappresenta il *best interest* del minore.

Questa questione è stata considerata dal legislatore che nel 2017 ha, infatti, previsto al comma 5 dell'articolo 3 della Legge 2019 che *"nel caso in cui il rappresentante legale del minore rifiuti le cure proposte ed il medico ritenga invece che queste siano appropriate e necessarie, la decisione è rimessa al Giudice tutelare"*¹⁶.

Non dimentichiamo che tra i doveri dei sanitari vi è anche quello di tutelare con particolare riguardo i soggetti in condizioni di fragilità psicologica¹⁷, segnalando all'Autorità competente, qualora necessario ed opportuno, "l'opposizione da parte del minore informato e consapevole o di chi ne esercita la potestà genitoriale a un trattamento ritenuto necessario e, in relazione alle condizioni cliniche, procede comunque tempestivamente alle cure ritenute indispensabili e indifferibili"¹⁸.

L'intervento di un Giudice tutelare¹⁹, al fine di garantire il miglior interesse della minore, potrebbe determinare la revoca temporanea della responsabilità legale dei genitori o quantomeno una sua limitazione al campo delle scelte in ambito sanitario²⁰. Infatti la revoca della responsabilità legale dei genitori nei confronti dei minori potrebbe avvenire nel caso essi violassero o trascurassero i doveri a loro stessi inerenti, nonché nel caso in cui non adempissero ai loro obblighi nei confronti dei figli, tra i quali uno di questi cita l'agire nell'interesse del tutelato, se egli è afflitto da una patologia²¹. Il Giudice tutelare, una volta nominato, potrebbe richiedere il supporto di una équipe di psicologi per avviare (in tempi rapidissimi) un percorso di consapevolezza da parte della paziente, non soggetto al controllo o all'intromissione dei genitori.

¹⁴ I sanitari, che hanno presentato la Storia di cura, riferiscono che "ad una prima valutazione, A.C. appare immatura dal punto di vista psicologico e pesantemente condizionata dai genitori. Inoltre, non sembra essere pienamente consapevole della gravità della patologia e dell'urgenza di intervenire con una terapia adeguata.

¹⁵ Corte costituzionale, sentenza n. 96/1981 (abrogata sul "plagio psicologico"): "Il plagio nel diritto italiano era il reato previsto dall'art. 603 del Codice penale, secondo cui «Chiunque sottopone una persona al proprio potere, in modo da ridurla in totale stato di soggezione, è punito con la reclusione da cinque a quindici anni». Tale norma è stata dichiarata incostituzionale dalla Corte costituzionale con la sentenza n. 96 del 9 aprile 1981.

¹⁶ Legge 219 del 2017 *Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento*.

¹⁷ Codice di Deontologia medica, art. 32: "Il medico tutela il minore, la vittima di qualsiasi abuso o violenza e la persona in condizioni di vulnerabilità o fragilità psico-fisica, sociale o civile in particolare quando ritiene che l'ambiente in cui vive non sia idoneo a proteggere la sua salute, la dignità e la qualità di vita. Il medico segnala all'Autorità competente le condizioni di discriminazione, maltrattamento fisico o psichico, violenza o abuso sessuale. Il medico, in caso di opposizione del rappresentante legale a interventi ritenuti appropriati e proporzionati, ricorre all'Autorità competente".

¹⁸ *Codice di Deontologia medica*, art. 37: "Il medico, in caso di paziente minore o incapace, acquisisce dal rappresentante legale il consenso o il dissenso informato alle procedure diagnostiche e/o agli interventi terapeutici.

Il medico segnala all'Autorità competente l'opposizione da parte del minore informato e consapevole o di chi ne esercita la potestà genitoriale a un trattamento ritenuto necessario e, in relazione alle condizioni cliniche, procede comunque tempestivamente alle cure ritenute indispensabili e indifferibili".

¹⁹ Codice civile, art. 337: "Il giudice tutelare deve vigilare sull'osservanza delle condizioni che il tribunale abbia stabilito per l'esercizio della responsabilità genitoriale e per l'amministrazione dei beni".

²⁰ *Codice civile*, art. 330: "Il giudice può pronunciare la decadenza dalla responsabilità genitoriale quando il genitore viola o trascura i doveri ad essa inerenti o abusa dei relativi poteri con grave pregiudizio del figlio.

In tale caso, per gravi motivi, il giudice può ordinare l'allontanamento del figlio dalla residenza familiare ovvero l'allontanamento del genitore o convivente che maltratta o abusa del minore".

²¹ *Codice civile*, art. 316: "Entrambi i genitori hanno la responsabilità genitoriale che è esercitata di comune accordo tenendo conto delle capacità, delle inclinazioni naturali e delle aspirazioni del figlio. I genitori di comune accordo stabiliscono la residenza abituale del minore.

In caso di contrasto su questioni di particolare importanza ciascuno dei genitori può ricorrere senza formalità al giudice indicando i provvedimenti che ritiene più idonei.

Il giudice, sentiti i genitori e disposto l'ascolto del figlio minore che abbia compiuto gli anni dodici e anche di età inferiore ove capace di discernimento, suggerisce le determinazioni che ritiene più utili nell'interesse del figlio e dell'unità familiare. Se il contrasto permane il giudice attribuisce il potere di decisione a quello dei genitori che, nel singolo caso, ritiene il più idoneo a curare l'interesse del figlio.

Il genitore che ha riconosciuto il figlio esercita la responsabilità genitoriale su di lui. Se il riconoscimento del figlio, nato fuori del matrimonio, è fatto dai genitori, l'esercizio della responsabilità genitoriale spetta ad entrambi.

Il genitore che non esercita la responsabilità genitoriale vigila sull'istruzione, sull'educazione e sulle condizioni di vita del figlio.



In questo modo si auspica che Anna possa comprendere propriamente la propria situazione patologica e, di conseguenza, permettere ai medici di attuare le terapie idonee.

Qualora questa strada permettesse ai medici di attuare le cure necessarie, in virtù della consapevolezza maturata in Anna, la responsabilità genitoriale potrà essere reintrodotta²².

"In caso di rifiuto del minore a un trattamento medico, se il rifiuto è frutto di una libera e consapevole decisione, tutti i soggetti coinvolti nella cura [...] devono rispettare e tenere in considerazione la volontà del minore ed evitare di imporre trattamenti che lederebbero la sua dignità. La nuova legislazione e le tendenze giuridiche indicano che non si può più supporre che il "best interest" del minore coincida con quello dei medici. Il giudice dovrà considerare tutti gli aspetti e bilanciare le diverse istanze coinvolte per determinare i migliori interessi del minore, prendendo in considerazione la sua salute fisica e psicologica e la sua identità come individuo, valorizzando la sua dignità, cultura, aspirazioni e convinzioni.

In conclusione, non è possibile obbligare il minore a sottoporsi a cure mediche (ritenute necessarie dall'equipe medica) in presenza del suo dissenso, in quanto imprescindibile il rispetto della libertà e dell'integrità dell'interessato"²³.

IL PUNTO DI VISTA DEL FILOSOFO

Rapporto tra scienza e pseudoscienza (con particolare riferimento alla NMG e alla Teoria hameriana)

COSA SONO LE PSEUDOSCIENZE E COME NASCONO

Le pseudoscienze, come spiega il matematico Marco Mazzeo²⁴, sono delle dottrine che pretendono di avere valore scientifico, ma che in seguito ad un'osservazione più accurata disattendono i criteri tipici dei saperi scientifici. Un indizio, che può far intuire la validità dell'affermazione precedente, può essere dato semplicemente dall'etimologia della parola che ne rivela il vero significato. "Pseudoscienza", infatti, è formata dai termini $\psi\epsilon\upsilon\delta\omicron$ (pseudo) di derivazione greca, che vuol dire "falso", e dal latino "scientia", ovvero conoscenza.

Detto questo, si tratta di capire la validità della definizione data, per cui è necessario stabilire che cosa è scienza e che cosa non lo è, e se le pseudoscienze ne fanno parte.

Per cercare di chiarire l'orizzonte entro il quale un sapere può essere definito scientifico, è necessario ricorrere allo studio dei concetti filosofici di episteme e doxa. L'episteme²⁵, nella tradizione classica, si configurava come un sapere certo, saldo, incontrovertibile, cioè il sapere proprio della scienza. Esiste, però, anche un sapere suscettibile, cioè soggetto, a modificazioni, e ciò rimanda alla doxa²⁶; in contrapposizione all'episteme, essa è mutevole ed è all'origine delle opinioni non scientifiche degli esseri umani.

²² Codice civile, art. 335: "Il genitore rimosso dall'amministrazione ed eventualmente privato dell'usufrutto legale può essere riammesso dal tribunale nell'esercizio dell'una e nel godimento dell'altro, quando sono cessati i motivi che hanno provocato il provvedimento".

²³ <https://www.diritto.it/trattamenti-sanitari-sui-minori-consenso-informato-e-disposizioni-anticipate-di-trattamento/>

²⁴ Docente presso il Dipartimento di Fisica e Matematica dell'Università del Salento. Autore del documento "Scienza e Pseudoscienza tra verità e opinione". Il contributo di Mazzeo costituisce un valido riferimento ai fini della nostra riflessione.

²⁵ Nella filosofia contemporanea, include un insieme di conoscenze empiriche e teorie scientifiche che caratterizzano un'epoca particolare. (<https://www.treccani.it/enciclopedia/episteme/>)

²⁶ Il termine è usato per indicare forme di conoscenza basate su opinioni soggettive, prive della certezza della verità oggettiva. (https://www.treccani.it/enciclopedia/doxa_%28Dizionario-di-filosofia%29/)



Nell'età moderna, con la scoperta del metodo scientifico ad opera di Galileo Galilei, la scienza classica modifica il suo statuto, e si dà come un sapere ipotetico-deduttivo. Infatti, la ricerca scientifica inizia dalla formulazione di un'ipotesi, la quale, poi, seguendo una serie di procedimenti e protocolli, può essere verificata, per cui viene accettata dalla comunità scientifica, oppure viene eliminata in quanto falsa. Nonostante il sapere scientifico sia stato per lungo tempo considerato un sapere inconfutabile, alla luce dell'approccio moderno alla scienza, le teorie e le asserzioni scientifiche possono subire delle modifiche in virtù delle nuove scoperte e ciò porta, quindi, ad affermare che non esiste nessuna forma di conoscenza incontrovertibile.

La scienza, quindi, non è più inconfutabile, ma non è neppure doxa, opinione plausibile. Ad avviso di A. Mazzeo entra a far parte di una terza categoria: diventa **sapere scientifico controllato**, essa infatti è considerabile episteme fino a prova contraria. La scienza è andata dunque a mettere in discussione il concetto stesso di verità, come qualcosa di fisso e di immutabile.

Nel vuoto lasciato dalla mancanza di stabilità e di assolutezza del sapere scientifico, nasce la pseudoscienza che ritiene di produrre saperi certi e incontrovertibili, anche se può essere dimostrato che le sue asserzioni sono simili alle opinioni comuni o alle teorie religiose, ovvero alla doxa. Le teorie pseudoscientifiche, infatti, sono prive della parte deduttiva e sperimentale propria della scienza, di conseguenza, le sue affermazioni non possono essere verificate e, quindi, non possono essere smentite.

Emerge così la distinzione tra scienza e pseudoscienza. Le teorie pseudoscientifiche non fissano teorie, non possiedono basi di tipo deduttivo, non evolvono nel tempo e, specialmente, non sono riproducibili.

I CARATTERI DELLE PSEUDOSCIENZE

Il filosofo della scienza Telmo Pievani, nel suo intervento *Il fascino indiscreto delle pseudoscienze*, traccia una sorta di identikit dello pseudoscientziato²⁷.

Il negazionista scientifico:

- ✓ disconosce in primo luogo qualsiasi legame con il campo religioso, benché i suoi interventi, soprattutto sul web, siano fortemente connotati in tale senso;
- ✓ si pone in ottica minoritaria e vittimistica in confronto a una maggioranza potente
- ✓ semplifica e storpia gli argomenti utilizzati dalla scienza ufficiale, per farne una caricatura; critica singole affermazioni degli uomini di scienza per smontare la validità di tutto l'impianto teorico;
- ✓ risulta essere molto abile a distorcere le terminologie. Infatti, muove le sue argomentazioni da false premesse e, se non si è abbastanza attenti da coglierle, tutto il suo ragionamento diventa plausibile;
- ✓ non cerca il confronto con qualunque rappresentante della comunità scientifica, bensì con personaggi pubblici, che possiedono la visibilità, poiché il suo scopo è quello di ottenere un certo grado di attenzione, non tanto di discutere intorno a temi specifici.

²⁷ Si veda l'intero contributo di Telmo Pievani al seguente link: <https://orvietoscienza.majoranaorvieto.org/edizione-2013/atti---orvietoscienza-2013/il-fascino-indiscreto-delle-pseudoscienze>



Il problema si pone quando ci si trova davanti a teorie del genere e bisogna valutare se accettarle oppure respingerle. Molti scienziati sostengono che non si dovrebbero accettare dibattiti, soprattutto entro sedi scientifiche, poiché in questo modo si darebbe agli pseudoscientifici, una sorta di valenza e credito, di cui questi hanno bisogno.

Altri affermano che non sia leale uno scambio verbale, dato che il negazionista riesce a catturare l'attenzione mediante slogan semplici. Lo scienziato, invece, ha bisogno di argomentare, per cui l'ascoltatore è costretto a seguire un ragionamento anche complesso. Per tale motivo, molto spesso prevale l'idea del negazionista.

Molti sostengono, invece, che il dibattito deve avvenire in contesti pubblici in modo che tutti siano in grado di esprimere la propria opinione, e, oltre a ciò, non sarebbe saggio lasciare che pseudoscientifici discutano e diffondano teorie errate e talvolta inammissibili su temi sensibili e importanti. Quindi la scienza deve abituarsi ai confronti e deve imparare a gestire le controversie.

Il prof. Mazzeo, nello studio succitato, sottolinea come esistano vari tipi di pseudoscienze, accumulate da alcuni caratteri.

Le pseudoscienze:

- ✓ producono affermazioni impossibili da verificare o confutare mediante protocolli scientifici o mancanza di controllo sui risultati, come il doppio cieco²⁸;
- ✓ ricorrono a canali di comunicazione diversi da quelli ufficiali, dato che essi vengono ritenuti manipolati da coloro che possiedono il potere per cui comunicano dei dati falsi;
- ✓ accettano soltanto i dati che vanno a favore delle loro ipotesi, mentre rifiutano quelli che respingono le ipotesi stesse;
- ✓ creano collegamenti tra le varie ipotesi senza alcun reale nesso logico;
- ✓ utilizzano un approccio olistico per spiegare eventi che non possono essere spiegati da un chiaro riduzionismo²⁹;
- ✓ affermano, al di là di ogni logica, che ciò che non può essere dimostrato come falso risulta vero.

LA TEORIA HAMERIANA: CARATTERI

L'ex medico Ryke Geerd Hamer, nato in Germania nel 1935 e morto in Norvegia nel 2017, ha esposto le sue complesse teorie dopo la morte del figlio. L'anno successivo Hamer contrasse un tumore ai testicoli che, dopo essersi ripreso, attribuì allo shock causato dalla morte prematura del figlio.

Diede vita alla Nuova Medicina Germanica che era così chiamata perché rappresentava un'alternativa "germanica" alla medicina clinica ufficiale, che, secondo Hamer, era collegata alla cospirazione ebraica per uccidere i non ebrei.

Gli fu revocata la licenza per esercitare la professione medica. Hammer è stato ripetutamente condannato per pratica medica e frode e ha trascorso mesi in prigione in Germania e Francia.

²⁸ Con esperimento a doppio senso si intende un esperimento nel quale viene impedito ad alcuni partecipanti di conoscere informazioni dato che sarebbero capaci di invalidare i risultati

²⁹ Il termine riduzionismo su qualsiasi scienza sostiene che le entità, i metodi o i concetti di quella scienza dovrebbero essere ridotti al minimo indispensabile di fatti sufficienti a spiegare la teoria in questione. <https://www.treccani.it/enciclopedia/riduzionismo>



La teoria hameriana si basa su ciò che egli definisce le "leggi della biologia", ovvero le cinque affermazioni principali:

- ✓ ogni malattia è causata da un conflitto che coglie l'individuo alla sprovvista;
- ✓ se c'è una risoluzione del conflitto, ogni malattia procede in due fasi, una con conflitto attivo e una di guarigione;
- ✓ esiste una correlazione tra psiche, cervello e organo malato dal punto di vista evuzionistico;
- ✓ i microbi hanno un ruolo nell'evoluzione e sono in relazione con i tre foglietti embrionali da cui hanno origine gli organi;
- ✓ ogni malattia deve essere intesa come "programma biologico speciale della natura dotato di significato", creato per risolvere un conflitto biologico inatteso.³⁰

Di fatto Hamer afferma che tutte le malattie sono causate da conflitti che colgono l'individuo alla sprovvista. Se c'è una cura a tale conflitto, ogni malessere procede in due fasi:

- ✓ la prima di attivo conflitto.
- ✓ La seconda di guarigione.

Il metodo hameriano può essere suddiviso in una componente diagnostica, non riconosciuta dall'ambiente medico scientifico, e una componente terapeutica con elementi di psicoterapia. Il metodo Hamer rinnega l'uso dei farmaci, provocando ai pazienti che lo seguono gravi ritardi nell'inizio delle terapie e trasformando così tumori curabili in forme incurabili.

Da un punto di vista scientifico, le cosiddette "leggi biologiche" articolate da Hamer non sono altro che invenzioni, in contrasto con quanto noto e provato sulla fisiologia umana. La NMG appartiene, dunque, alle pseudoscienze

IL CRITERIO DI DEMARCAZIONE TRA SCIENZA E PSEUDOSCIENZA

Il filosofo tedesco Karl Popper, nell'opera pubblicata nel 1934 *Logica della scoperta scientifica*, propone la falsificazione come criterio di demarcazione fra scienza e non scienza. Egli sostiene l'idea che le teorie scientifiche non sono verità assolute, ma semplici ipotesi destinate a rimanere tali, soggette a verificabilità o falsificazione; dunque, cerca di definire il confine tra le asserzioni delle scienze empiriche, le quali seguono il metodo induttivo³¹, e le pseudoscienze, le quali invece seguono il metodo deduttivo³².

Popper definisce "come empirico, o scientifico, soltanto un sistema che possa essere controllato dall'esperienza" Poi continua: "Queste considerazioni suggeriscono che, come criterio di demarcazione, non si deve prendere la verificabilità, ma la falsificabilità di un sistema. In altre parole: da un sistema scientifico non esigerò che sia capace di esser scelto, in senso positivo, una volta per tutte; ma esigerò che la sua forma logica sia tale che possa essere messo in evidenza, per mezzo di controlli empirici, in senso negativo: un sistema empirico deve poter essere confutato dall'esperienza.

³⁰ Si legga in proposito l'informativa dell'AIRC al seguente link: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/corretta-informazione/nuova-medicina-germanica-metodo-hamer>

³¹ Metodo induttivo, modalità di ragionamento che procede da un dato particolare fino a formulare un'ipotesi generale.

³² Metodo deduttivo, modalità di ragionamento che procede da un'ipotesi generale dalla quale deduce una legge particolare.



(Così l'asserzione "Domani qui pioverà o non pioverà" non sarà considerata un'asserzione empirica, semplicemente perché non può essere confutata, mentre l'asserzione "Qui domani pioverà" sarà considerata empirica".³³

Il criterio di demarcazione tra scienza e pseudoscienza è dunque il criterio di falsificabilità di un sistema, cosa che secondo Popper è giustificata dall'asimmetria tra verificabilità e falsificabilità, asimmetria che risulta dalla forma logica delle asserzioni universali. Queste, infatti, non possono mai essere derivate da asserzioni singolari, ma possono venir contraddette da asserzioni singolari.

Nonostante alcune critiche mettano in discussione il criterio di falsificabilità, non c'è motivo di escluderlo come metodo di demarcazione. Popper intende infatti escludere dal metodo empirico tutti quei modi per sfuggire alla falsificazione, che sono logicamente possibili. Lo scopo di tale metodo, infatti, non è quello di far risultare veritiere le teorie più assurde, ma al contrario, scegliere il sistema che nonostante i vari e feroci tentativi di falsificazione rimane il più adatto.

La pseudoscienza, a differenza della scienza, non sottostà al criterio della falsificazione, visto che gli pseudoscientziati ritengono le loro asserzioni come vere e inconfutabili. Popper può così affermare nel celebre volume *Congetture e confutazioni* che "Una teoria che non può essere confutata da alcun evento concepibile, non è scientifica. L'inconfutabilità di una teoria non è (come spesso si crede) un pregio, bensì un difetto".³⁴

APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO 1: LEUCEMIA E TERAPIE DI PRIMA LINEA

CHEMIOTERAPIA SISTEMICA

L'approccio di prima linea per curare la leucemia³⁵ linfoblastica acuta (LLA), di cui è affetta Anna, è la chemioterapia sistemica.

Si tratta di una terapia³⁶ che mira a bloccare la progressione delle cellule leucemiche in tutto il corpo, attraverso la somministrazione di farmaci che entrano nella circolazione sanguigna sistemica raggiungendo tutte le cellule neoplastiche che si sono diffuse nell'organismo.

Per tale trattamento può essere somministrato un solo farmaco oppure una combinazione di principi attivi che vengono distribuiti nell'organismo attraverso i vasi sanguigni.

I diversi farmaci possono essere distinti in citotossici o antitumorali. Nel caso della LLA, i più importanti chemioterapici includono:

1. Corticosteroidi
2. Antraciclina
3. Vincristina
4. Asparaginasi
5. Ciclofosfamide.

³³ K. POPPER, *La logica della scoperta scientifica*, Ed. Einaudi, 2010.

³⁴ K. POPPER, *Congetture e confutazioni*, Ed. Il Mulino, 2021, pag. 66.

³⁵ <https://www.aimac.it/libretti-tumore/chemioterapia>

³⁶ <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/chemioterapia>



Somministrazione

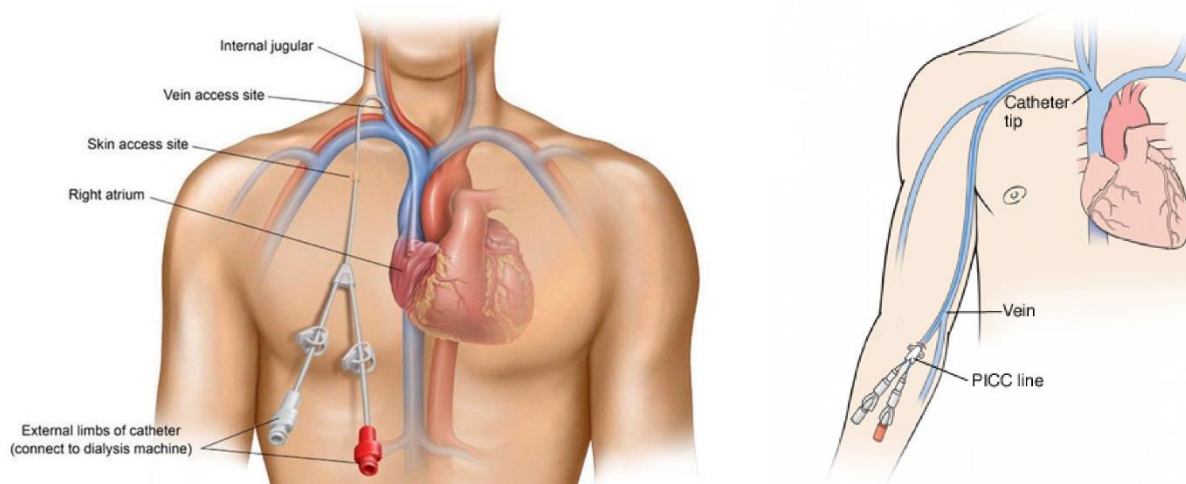
I farmaci chemioterapici possono essere somministrati secondo diverse modalità.

La principale modalità è rappresentata dalla somministrazione per infusione endovenosa. Le somministrazioni endovenose più diffuse sono quattro:

- mediante ago-cannula periferica



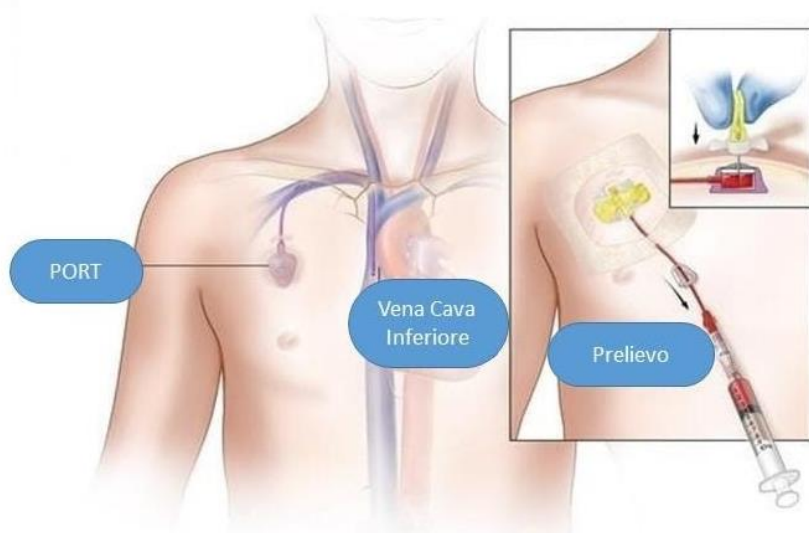
- mediante l'utilizzo di un catetere venoso centrale o periferico



- mediante l'utilizzo di un catetere venoso centrale impiantabile con reservoir, port-a-cath o porta sottocutanea

Il port è costituito da due componenti essenziali: un catetere in silicone, posizionato all'interno di una vena di grosso calibro (vena centrale), solitamente la giugulare interna o la succlavia, e una camera di iniezione di circa 2 cm di diametro, connessa al catetere, che viene alloggiata in una tasca sottocutanea ricavata chirurgicamente in regione pettorale, poco al di sotto della clavicola.

L'impianto di tale dispositivo consente di garantire un accesso venoso stabile e duraturo in pazienti che necessitano di infusione a lungo termine di farmaci o di altre sostanze terapeutiche (liquidi, presidi per la nutrizione parenterale, emoderivati).



Altre modalità di assunzione dei farmaci chemioterapici includono la via **orale**, che può continuare per tutta la vita, l'iniezione **intramuscolare o sottocutanea**.

In casi particolari si attuano due tipi di somministrazioni:

- Per iniezione intratecale (nel fluido cerebro spinale);
- Per iniezione in una cavità dell'organismo.

Fasi della chemioterapia

La chemioterapia per le leucemie linfocitiche acute si articola in quattro fasi generali:

1. Induzione della remissione: l'obiettivo è eliminare le cellule tumorali da sangue e midollo osseo, al fine di raggiungere la remissione completa. Questa fase dura 1 mese o poco più.
2. Consolidamento post-remissione: l'obiettivo è rafforzare i risultati ottenuti nella fase di induzione e prevenire la ricrescita leucemica. In questa fase, che dura pochi mesi, si utilizza una chemioterapia ad alte dosi.
3. Re-induzione: si basa sugli stessi farmaci dell'induzione, usati secondo protocolli diversi ma generalmente meno aggressivi.
4. Mantenimento: questa fase dura poco più di un anno e sfrutta farmaci specifici (6-mercaptopurina e metotrexato).

Nella terapia di induzione si utilizza la seguente triade di farmaci:

- Corticosteroidi;
- Antraciclina;
- Vincristina.

Corticosteroidi

Tale categoria di farmaci viene somministrata al paziente per ridurre la portata della malattia prima dell'induzione intensiva, per contrastare alcuni degli effetti collaterali causati dalla chemioterapia.



I corticosteroidi sono un gruppo di ormoni steroidei prodotti dalla parte corticale di una ghiandola endocrina chiamata surrene.

I corticosteroidi sono suddivisi in tre famiglie:

- Glicocorticoidi (es. cortisolo): agiscono per innalzare la glicemia attraverso l'aumento di produzione di glucosio, e stimolano inoltre il deposito di glicogeno nel fegato.
- Mineralcorticoidi (es. aldosterone): regolano il ricambio idrico e salino, trattenendo sodio ed acqua a livello renale e favorendo l'eliminazione di potassio ed idrogenioni attraverso un processo di secrezione attiva. Il loro effetto complessivo è l'aumento del volume plasmatico e della pressione arteriosa.

L'infiammazione³⁷ è una conseguenza dell'infezione che si verifica quando gli agenti infettivi superano le barriere epiteliali della cute e delle mucose attivando la risposta immunitaria innata.

L'infiammazione svolge alcuni effetti benefici per l'organismo, ma è anche responsabile dell'insorgenza di alcuni sintomi (gonfiore, dolore, alterazioni funzionali del distretto corporeo infiammato). I meccanismi omeostatici anti-infiammatori contrastano con questi processi, contemporaneamente all'eliminazione dell'agente infettivo da parte del sistema immunitario. Fisiologicamente, i glicocorticoidi sono essenziali nel limitare il processo infiammatorio. Vanno infatti a controbilanciare gli effetti pro-infiammatori di citochine, chemochine e altri segnali chimici formati in risposta a un processo patologico.

I corticosteroidi³⁸ vengono quindi utilizzati farmacologicamente per il trattamento di diverse patologie infiammatorie, immunitarie, allergiche e anche nel trattamento di leucemie e linfomi.

Il loro meccanismo d'azione è molto complesso e il loro effetto si può sintetizzare nello svolgimento di due azioni:

- Il blocco dell'azione dei segnali chimici dell'infiammazione, con effetto anti-infiammatorio;
- L'interferenza con il funzionamento del sistema immunitario, con effetto immunosoppressivo.

Antracicline

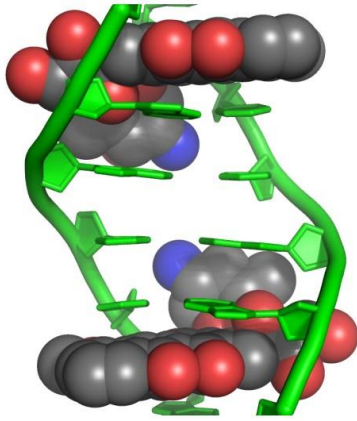
Le antracicline sono una categoria di farmaci antitumorali che colpiscono pesantemente i processi cellulari attraverso meccanismi multipli:

1. Intercalazione del DNA;
2. Inibizione Topoisomerasi II;
3. Formazione di Radicali liberi.
4. Legame alle membrane cellulari, con conseguente alterazione della fluidità di membrana e dell'attività dei trasporti ionici.

Le antracicline agiscono intercalandosi al DNA ed RNA e impedendone la replicazione.

³⁷ https://www.medicoebambino.com/_glicocorticoidi_infiammazione_recettori_mapk

³⁸ <https://www.sifweb.org/sif-magazine/voci-di-supporto/farmaci-cortisonici-o-glicocorticoidi-o-corticosteroidi>



Intercalazione del DNA

Un secondo meccanismo si basa sull'inibizione della topoisomerasi II, un enzima coinvolto nella duplicazione del DNA. Fisiologicamente questo enzima ha la funzione di alleviare la tensione torsionale che si verifica quando il DNA viene replicato. La sua inibizione causa la rottura delle due eliche del DNA, danneggiando il genoma e causando la morte della cellula. Tali effetti si manifestano nelle cellule dell'organismo in attiva proliferazione, e colpiscono quindi particolarmente i linfoblasti tumorali che si stanno replicando.

I radicali sono composti, aventi vita media di norma brevissima, costituiti da un atomo o una molecola, che presenta un elettrone spaiato: tale elettrone rende il radicale estremamente reattivo, in grado di legarsi ad altri radicali o di sottrarre un elettrone ad altre molecole vicine. La formazione di questi radicali aumenta lo stress ossidativo, danneggiando le cellule.

Le antracicline presentano però un'elevata variabilità di risultato per la stessa patologia in pazienti diversi, oltre a frequenti fenomeni di chemioresistenza e gravi effetti collaterali come mielotossicità, mucosite, alopecia e una caratteristica cardiotossicità in forma acuta e cronica.

Vincristina

Le proprietà antitumorali di questo farmaco provengono dalla sua capacità di inibire la proliferazione delle cellule tumorali impedendo la divisione cellulare agli stadi precoci del processo di mitosi.

La vincristina si lega infatti ai monomeri di tubulina, impedendo la formazione dei microtubuli delle fibre del fuso mitotico durante la profase della mitosi.

Legandosi agli elementi costituenti dei microtubuli, la vincristina disabilita i meccanismi cellulari in grado di allineare e muovere i cromosomi, alla base della loro suddivisione bilanciata tra le due cellule figlie.

La vincristina blocca quindi la separazione dei cromosomi duplicati e impedisce la divisione cellulare, esercitando in tal modo i propri effetti antineoplastici.

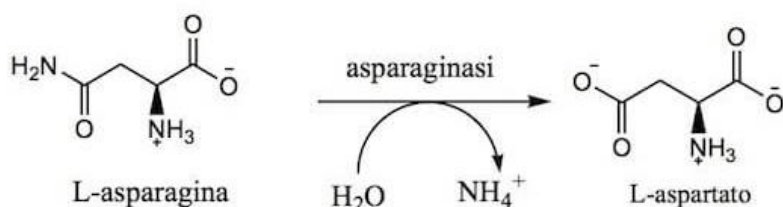


Benché la vincristina agisca impedendo alle cellule tumorali di dividersi, non inibisce selettivamente la divisione di queste ultime, ma colpisce anche le cellule proliferanti dell'organismo. Gli effetti collaterali più diffusi dovuti all'utilizzo di questo farmaco sono quindi la caduta dei capelli e una riduzione della produzione delle cellule ematiche prodotte dal midollo osseo, causando anemia, piastrinopenia e immunisoppressione.

Negli adulti più giovani, un regime che comprende l'asparaginasi e/o la ciclofosfamida per l'induzione, simile ai protocolli di trattamento utilizzati nei bambini, può aumentare i tassi di risposta e il raggiungimento di una malattia residua minima non rilevabile.

Asparaginasi

Il meccanismo d'azione di questo enzima³⁹ è la scissione enzimatica dell'amminoacido asparagina in acido aspartico e ammoniaca:



Le asparaginasi sono una famiglia di enzimi espressi da specifici microrganismi. La deplezione, ovvero la diminuzione della quantità di asparagina nel sangue, determina l'inibizione della sintesi proteica, del DNA e dell'RNA, soprattutto nei blasti leucemici che non sono in grado di sintetizzare l'asparagina, portando alla loro morte. Le cellule sane, al contrario, che sono in grado di sintetizzare l'amminoacido, risentono in misura minore dell'azione dell'asparaginasi.

L'asparaginasi⁴⁰ può essere tossica anche per le cellule normali che si dividono rapidamente e dipendono in una certa misura dall'apporto esogeno di asparagina.

Tra i suoi effetti collaterali sono presenti, oltre a sintomi simil-influenzali, reazioni allergiche, pancreatite, aumento degli enzimi epatici e problemi di coagulazione.

Ciclofosfamida

La Ciclofosfamida è un farmaco antineoplastico (attivo contro le neoplasie) e citostatico (in grado di arrestare l'accrescimento e la divisione delle cellule).

Rientra tra gli agenti alchilanti, è cioè in grado di intercalare gruppi alchilici all'interno della doppia elica del DNA⁴¹.

La maggior parte degli effetti antineoplastici della ciclofosfamida sono dovuti alla fosforamide mostarda, formata dall'attivazione del pro-farmaco da parte di enzimi epatici. La forma attiva del farmaco effettua il cross-linking del DNA: le alterazioni così indotte impediscono alla cellula di replicarsi correttamente, mandandola incontro ad un processo di morte cellulare programmata definito apoptosi.

³⁹ <https://it.wikipedia.org/wiki/Asparaginasi>

⁴⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spectrila-epar-product-information_it.pdf

⁴¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>

Gli effetti collaterali conseguenti all'assunzione di questo agente sono variabili, principalmente in relazione alla dose con la quale è stato assunto il farmaco. I più diffusi sono vomito e nausea, temporanea riduzione della produzione di cellule ematiche con conseguente anemia e spossatezza e perdita dei capelli.

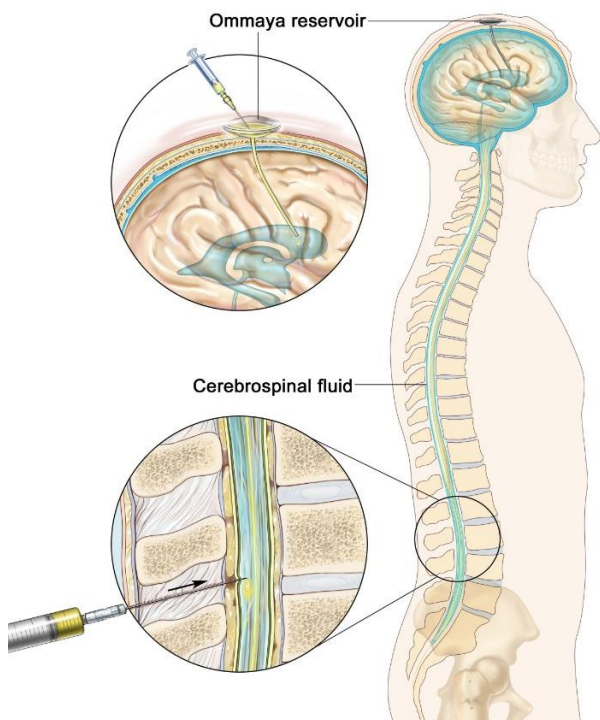
Chemioterapia profilattica del sistema nervoso

Uno degli apparati che può essere colonizzato dai linfoblasti leucemici è rappresentato dal sistema nervoso.

Per prevenire o curare la colonizzazione viene utilizzata la chemioterapia intratecale, iniettata direttamente nel liquido cerebro-spinale, oppure la chemioterapia endovenosa, che richiede però alte dosi per le difficoltà dei farmaci ad attraversare la barriera emato-encefalica.

Nella chemioterapia intratecale i farmaci antitumorali vengono iniettati direttamente all'interno dello spazio intratecale, che contiene il liquido cerebrospinale. L'iniezione può essere effettuata attraverso un Serbatoio di Ommaya, un dispositivo forma di cupola che viene posto sotto al cuoio capelluto mediante un intervento chirurgico. Attraverso il Serbatoio i farmaci possono fluire nell'encefalo attraverso un piccolo tubo.

In alternativa i farmaci possono essere iniettati nella parte inferiore della colonna vertebrale.



TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI

Nei casi più difficili (bambini, pazienti ad alto rischio, pazienti che non rispondono alla chemioterapia di induzione o pazienti che vanno incontro a recidiva poco dopo il trattamento) è possibile effettuare anche il trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Il trapianto allogenico prevede la reinfusione di cellule staminali ematopoietiche di un donatore sano in un ricevente che è stato sottoposto a una chemioterapia e/o radioterapia di condizionamento ad alta intensità. L'effetto terapeutico risiede nella reazione delle cellule del sistema immunitario del donatore, che riconoscono come estranee



le cellule tumorali residue nel paziente. Nel caso della LLA, si ricorre al trapianto allogenico e non a quello autologo in quanto il midollo osseo del paziente risulta essere malato.

Il donatore può essere un familiare identico al paziente sulla base della tipizzazione HLA, un familiare identico al 50% o un volontario adulto che risulta perfettamente identico al paziente. Inoltre, in alcuni casi le cellule staminali utilizzate vengono ricavate dal sangue di un cordone ombelicale che viene congelato in specifiche banche.

Nei giorni precedenti al trapianto il paziente viene sottoposto ad una terapia di preparazione detta condizionamento.

A seconda delle dosi di farmaci e della radioterapia, il condizionamento può essere di due tipi:

- Condizionamento di intensità ridotta, che utilizza basse dosi;
- Condizionamento mieloablativo, che impiega dosi di farmaci e radioterapia più elevate.

La tipologia di condizionamento usata viene decisa in base a diverse variabili come età, tipo di malattia e condizioni generali del paziente. A seguito del trapianto, onde evitare il rigetto e la reazione del trapianto contro l'ospite (*graft versus host disease*), vengono somministrati al paziente dei farmaci immunosoppressivi.

TERAPIE DI SUPPORTO

Le terapie di supporto hanno lo scopo di alleviare i sintomi che si presentano nel decorso della malattia. Per quanto riguarda le complicanze cliniche, esse comprendono:

- Trasfusioni
- Antimicrobici
- Idratazione e alcalinizzazione delle urine

Le trasfusioni di globuli rossi e talvolta piastrine vengono somministrate secondo necessità nei pazienti che presentano sanguinamento o anemia.

Gli antimicrobici sono spesso necessari per la profilassi e il trattamento perché i pazienti sono immunosoppressi. I pazienti piretici con basso numero di neutrofili devono iniziare un trattamento antibiotico battericida ad ampio spettro che sia efficace contro microrganismi Gram-positivi e Gram-negativi. Infezioni fungine, in particolare polmoniti, possono svilupparsi e sono spesso difficili da diagnosticare. Si devono somministrare terapie antimicotiche empiriche se la terapia antibatterica non è efficace entro 72 h. Nei pazienti con polmonite refrattaria si deve sospettare un'infezione da *Pneumocystis jirovecii* o un'infezione virale che vanno confermate tramite broncoscopia e lavaggio broncoalveolare e trattate conseguentemente.

Il posaconazolo, un farmaco antifungino triazolico di seconda generazione, è indicato per la profilassi primaria in pazienti di età > 13 anni che sono ad alto rischio di sviluppare infezione invasiva da *Aspergillus* e da *Candida* a causa dell'immunosoppressione.

La profilassi dell'aciclovir o del valacyclovir è generalmente raccomandata per tutti i pazienti.



L'idratazione, l'alcalinizzazione delle urine con NaHCO_3 (bicarbonato di sodio) e l'allopurinolo o il rasburicase possono prevenire l'iperuricemia, l'iperfosfatemia, l'ipocalcemia e l'iperkaliemia che si manifestano in caso di sindrome da lisi tumorale, causata dalla rapida lisi delle cellule leucemiche durante la terapia iniziale della LLA.

TERAPIE PALLIATIVE

Si tratta di un insieme di trattamenti medici⁴² che hanno l'obiettivo di alleviare i sintomi causati da patologie gravi. Vengono impiegate in qualsiasi fase del percorso di cura a partire anche dalla prima diagnosi.

Includono approcci di tipo medico⁴³, infermieristico, psicosociale e mirano, oltre che a ridurre il dolore del paziente, a migliorare la sua qualità della vita ed a rendere le terapie più sopportabili, alleviando gli effetti collaterali della malattia e dei trattamenti, in particolare nausea e vomito.

Le terapie palliative possono essere somministrate sia in ospedale, sia a domicilio che in hospice, ovvero in strutture di ricovero e di assistenza per malati terminali, e possono essere prescritte sia dal Medico di Medicina Generale che da uno specialista.

Le terapie palliative si propongono di dare risposte in diversi ambiti⁴⁴:

- Ai bisogni fisici del paziente, andando a ridurre il dolore e l'impatto degli effetti collaterali legati ai farmaci e alla malattia;
- Ai bisogni emotivi, al fine di preservare il più possibile l'equilibrio psichico e la fiducia del paziente;
- Ai bisogni spirituali e sociali.

APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO 2: LEUCEMIA E TERAPIE INNOVATIVE

INTRODUZIONE

La ricerca, nel corso degli anni, ha permesso di migliorare notevolmente la conoscenza di particolari tipi di tumori quali la Leucemia linfoblastica acuta (LLA).

Attraverso una molteplicità di approcci sperimentali e clinici, sono state messe appunto nuovi approcci farmacologici nella cura delle neoplasie, aumentando le probabilità di successo rispetto a molte delle terapie già esistenti.

In genere vengono definite terapie innovative o terapie avanzate gli approcci che si differenziano dai farmaci cosiddetti classici per il meccanismo d'azione, ma anche per un diverso approccio concettuale alla cura della patologia. D'altro canto, come tutte le terapie, anche quelle avanzate hanno come obiettivo il miglioramento della qualità e della durata della vita dei pazienti.

⁴² <https://www.alcase.eu/oncologo-risponde/terapia-di-supporto-e-sintomatica/>

⁴³ https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2014/06_2014/6.pdf

⁴⁴ <https://www.janssenconte.it/it-it/oncovoce/resta-aggiornato/approfondimenti/la-terapia-di-supporto-oncologia>

L'orizzonte verso cui la Sanità e la comunità scientifica si stanno orientando è quello di sviluppare trattamenti innovativi sempre più ritagliati sul singolo paziente, mediante l'applicazione avanzata delle tecniche dell'ingegneria genetica e della medicina rigenerativa, con interventi a livello molecolare, cellulare o tissutale, che stanno aprendo nuovi e importanti scenari terapeutici.

Le scelte e le opzioni di trattamento per la LLA non sono sempre uguali, ma dipendono dalle caratteristiche del paziente e della malattia.

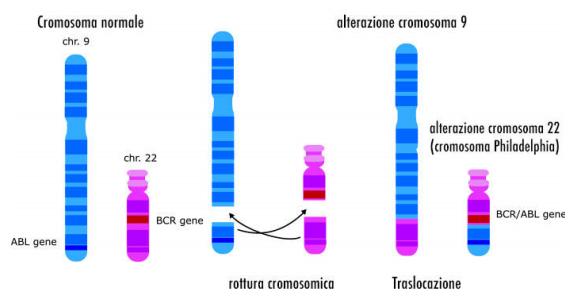
Come già descritto, le terapie di prima linea comprendono una chemioterapia combinatoria, per ottenere la remissione⁴⁵, una chemioterapia intratecale⁴⁶ e sistemica per la profilassi del sistema nervoso centrale, eventualmente associata ad una radioterapia, una chemioterapia di consolidamento con o senza trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche e una chemioterapia di mantenimento per evitare le recidive.

In questo scenario, le terapie innovative rappresentano ulteriori opzioni terapeutiche a disposizione dei clinici per intervenire in caso di forme leucemiche resistenti alle cure classiche o in caso di recidive.

INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI

Caratteristica di tutti gli approcci innovativi è che si tratta di farmaci mirati a uno specifico bersaglio molecolare. Una prima classe di farmaci appartengono alla classe degli inibitori delle tirosin-chinasi (imatinib, nilotinib, dasatinib, ponatinib⁴⁷), che si sono dimostrati efficaci contro le forme di LLA caratterizzate dalla positività al cromosoma Philadelphia.

Si tratta di un cromosoma generato dalla fusione anomala di parti dei cromosomi 9 e 22, tipica dell'età più avanzata, che dà origine a un oncogene patologico, chiamato BCR-ABL.



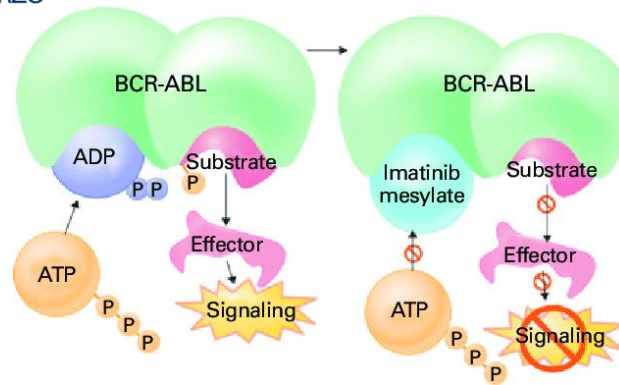
L'oncogene bcr-abl dà origine ad una proteina chimerica, chiamata tirosin-chinasi Bcr-Abl. Si tratta di una proteina con funzione enzimatica che attiva costitutivamente le vie di trasduzione del segnale delle citochine, molecole segnale che stimolano la crescita e prevengono l'apoptosi nelle cellule ematopoietiche.

La tirosin-chinasi Bcr-Abl rappresenta il bersaglio molecolare specifico contro il quale agiscono i farmaci inibitori delle TK.

⁴⁵ Nelle neoplasie, il termine remissione indica l'assenza di segni che indichino che la malattia è in atto ("remissione completa"). Quando invece il volume del tumore si è ridotto per effetto delle cure effettuate, la persona non accusa sintomi e non necessita al momento di ulteriori trattamenti, la remissione si definisce parziale.

⁴⁶ La chemioterapia è intratecale viene somministrata iniettando i farmaci nel liquido cerebro-spinale, per prevenire o curare la presenza di linfoblasti leucemici nel sistema nervoso centrale.

⁴⁷ Il suffisso INIB indica proprio per il fatto che si tratta di molecole con funzione inibitoria, sostanze che rallentano o impediscono lo svilupparsi di una reazione chimica, in questo caso legata all'azione di un enzima chiamato CHINASI.



IMMUNOTERAPIA

L'immunoterapia è un tipo di cura diretta contro diverse patologie che ha l'obiettivo di indurre, amplificare o sopprimere una risposta immunitaria dell'organismo.

In tal senso si distinguono due tipi di immunoterapie:

- le immunoterapie di soppressione, utilizzate per il trattamento di allergie in cui vi è un'ipersensibilità dell'organismo nei confronti di antigeni esterni;
- le immunoterapie di attivazione, utilizzate nel trattamento di tumori.

Le cellule del nostro organismo espongono sulla propria superficie molecole di diversa natura, come proteine e carboidrati, che formano i cosiddetti *antigeni self*. Le cellule neoplastiche, come conseguenza delle mutazioni che hanno portato allo sviluppo del tumore, espongono sulla loro superficie, molecole diverse da quelle presenti sulle cellule sane, che prendono il nome di *antigeni tumorali*.

L'immunoterapia oncologica sfrutta proprio questo fenomeno: le cellule del sistema immunitario possono individuare gli antigeni tumorali ed attaccare le cellule neoplastiche che li espongono.

L'immunoterapia oncologica rappresenta un insieme di terapie cosiddette di seconda linea, e può essere suddivisa in tre branche principali:

1. Terapia cellulare
2. Terapia anticorpale
3. Terapia con citochine.

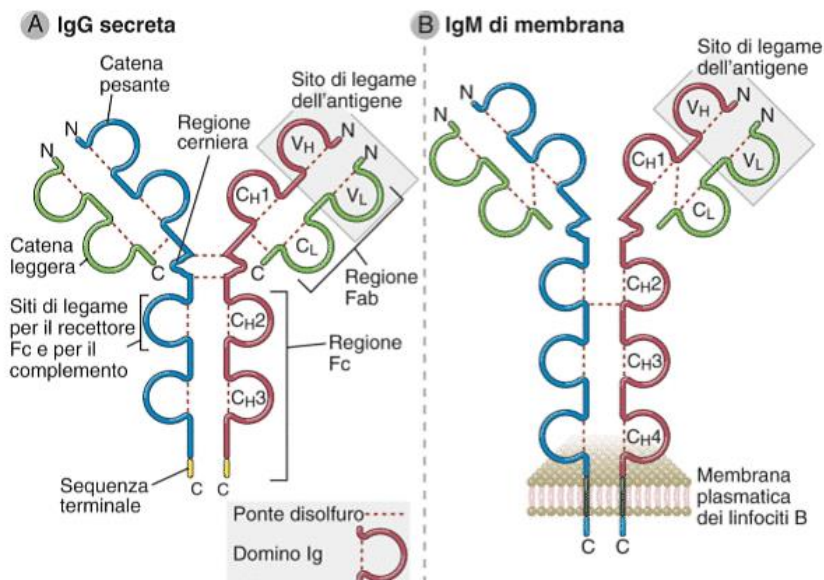
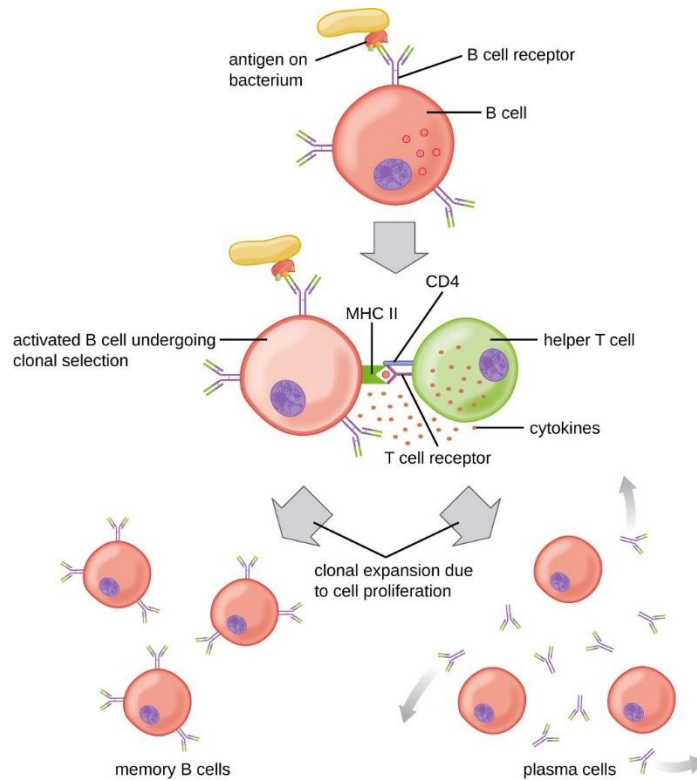
Nel caso della cura contro la LLA, la terapia anticorpale è la più consolidata tra le immunoterapie.

Gli anticorpi sono proteine difensive che originano da cellule del sistema immunitario chiamate plasmacellule, che derivano dal processo di maturazione di un linfocita B.

I linfociti B sono cellule immunitarie che presentano nella superficie esterna una proteina recettoriale, chiamata BCR (B cell receptor): quando un linfocita B incontra un antigene che si lega al suo BCR (che può essere definito "antigene affine"), la cellula prolifera e si differenzia per generare una popolazione di plasmacellule B, che secernono l'anticorpo, e linfociti B memoria, che non partecipano alla risposta immunitaria in corso ma rimangono nel corpo con funzione di immunosorveglianza in caso di successivi contatti con lo stesso antigene.



Gli anticorpi (o Immunoglobuline, Ig) sono dunque forme solubili del BCR, e sono in grado di diffondere nei fluidi corporei e di legarsi all'antigene affine, dirigendo su di esso le altre cellule del sistema immunitario.



Quando un anticorpo riconosce un antigene, questi interagiscono l'uno con l'altro con una sorta di meccanismo "chiave-serratura". Quando avviene l'interazione antigene-anticorpo si attiva la cascata di segnali biochimici che porta alla risposta immunitaria dell'organismo.

In condizioni fisiologiche normali, gli anticorpi del sistema immunitario sono prevalentemente utilizzati per il riconoscimento di microrganismi patogeni. Esistono, però, anticorpi che possono riconoscere antigeni tumorali e che



quindi possono essere impiegati nel trattamento dei tumori.

Nell'immunoterapia anticorpale vengono utilizzati gli anticorpi monoclonali (Monoclonal Antibodies, MAb), chiamati così perché sono identici tra loro, dato che sono prodotti da linee cellulari derivanti da un unico linfocita B di partenza, moltiplicatosi a formare un clone di plasmacellule con identica specificità anticorpale.

Nell'immunoterapia oncologica, una volta individuato l'antigene di interesse è possibile costruire, grazie ad apposite tecniche di laboratorio, anticorpi monoclonali che siano specifici per quell'antigene.

Blinatumomab

Il Blinatumomab, commercialmente detto Blincyto, appartiene alla classe di farmaci antitumorali costituiti da anticorpi monoclonali. Il farmaco viene utilizzato soprattutto per il trattamento dei pazienti adulti affetti da LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria, negativa per il cromosoma Philadelphia.

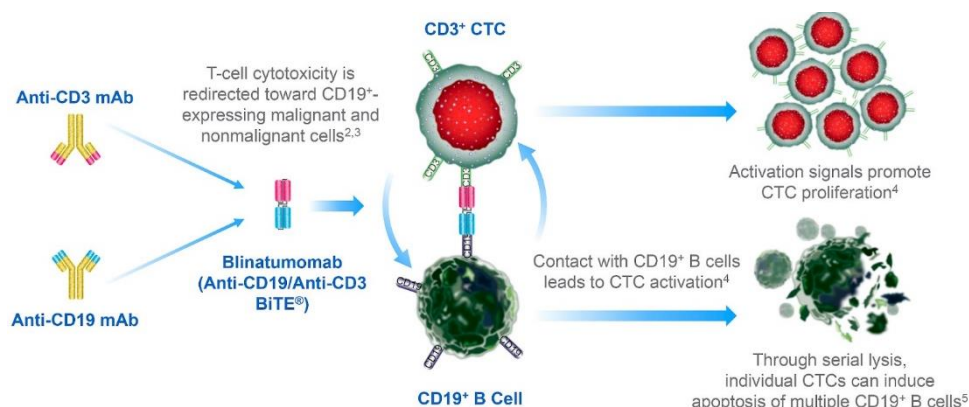
Si tratta di un anticorpo monoclonale di tipo murino appartenente ad una nuova classe di anticorpi bispecifici, che combinano cioè due siti di legame:

- un sito, chiamato Anti-CD3, in grado di legarsi al dominio CD3 presente sul TCR (T cell receptor) dei linfociti T citotossici, cellule del sistema immunitarie in grado di attaccare cellule del corpo anomale perché infettate da un virus o perché neoplastiche;
- un sito Anti-CD19, corrispondente ad un antigene presente sui linfoblasti neoplastici.

La struttura dell'anticorpo monoclonale bispecifico consente di riconoscere e legare sia le cellule tumorali che i linfociti T citotossici, realizzando una sorta di ponte cellulare. Questa connessione fa sì che i linfociti T citotossici vengano indirizzati sulle cellule del tumore, che vengono in tal modo eliminate.

Le molecole di Blinatumomab aumentano quindi l'efficienza del riconoscimento delle cellule leucemiche da parte dei linfociti T citotossici del paziente attivando la risposta immunitaria dell'organismo contro il tumore.

sfruttano il "ponte cellulare" per permettere ai linfociti di aggredire in maniera più efficiente le cellule maligne.





Le molecole di Blinatumomab possono inoltre bloccare il recettore CD19, presente sui linfoblasti leucemici, impedendogli di legarsi ad una proteina che stimola la crescita delle cellule neoplastiche.

La somministrazione del Blinatumomab avviene in maniera differente rispetto alla chemioterapia: si tratta di un'infusione continua e proprio per questo una parte della terapia può essere effettuata anche fuori dall'ospedale, secondo cicli di 28 giorni. Tra un ciclo e l'altro viene interposto un periodo detto di "wash-out", pari a due settimane senza somministrazione. Solitamente i cicli di infusione sono 2, tuttavia in casi particolari si può arrivare fino a 5 cicli. Nel periodo di somministrazione del farmaco, il paziente può riscontrare effetti collaterali quali astenia, ossia una importante sensazione di spossatezza, e diminuzione dell'appetito, sia in forma lieve che in forma severa.

È inoltre possibile che il Blinatumomab provochi reazioni quali febbre, nausea, vomito e abbassamento della pressione, tuttavia questi sintomi non durano a lungo e, se si presentano, lo fanno entro poche ore dall'infusione. Dopo alcune settimane, invece, potrebbero insorgere effetti neurologici più gravi quali encefalopatia, crisi convulsive, disturbi del linguaggio e della coscienza, confusione e disorientamento. Anche questi eventi si risolvono, nella maggior parte dei casi, dopo la fine del trattamento.

Le prospettive nell'utilizzo di questo farmaco in futuro appaiono certamente importanti. Finora la probabilità di successo di questa cura è legata all'assenza del cromosoma Philadelphia nel paziente.

Le ricerche in corso indicano che il farmaco potrebbe essere utilizzato anche senza le limitazioni descritte: sono in via di sperimentazione protocolli che sfruttano farmaci in associazione con il Blinatumomab senza necessità di dover ricorrere alla chemioterapia, con risultati promettenti.

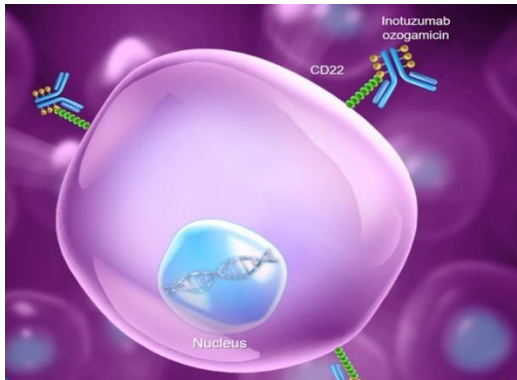
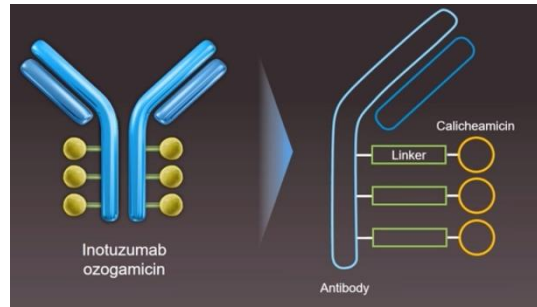
INOTUZUMAB OZOGAMICIN

Un altro tipo di anticorpo monoclonale è l'Inotuzumab Ozogamicin.

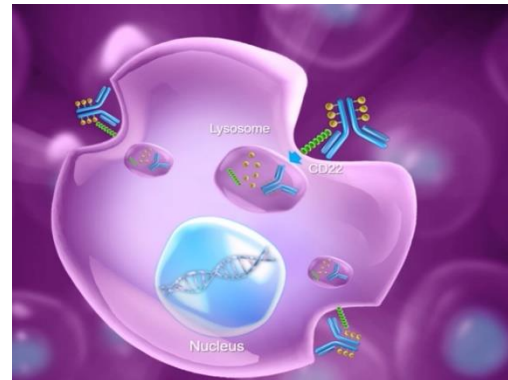
Esso è utilizzato in maniera coniugata alla calicheamicina, un chemioterapico in grado di legarsi alle molecole di DNA della cellula bersaglio scindendole, e inducendo così l'apoptosi.

Tuttavia, affinché la calicheamicina possa raggiungere il DNA della cellula da eliminare, ha bisogno di un anticorpo monoclonale in grado di riconoscere la cellula bersaglio e di legarsi ad essa attraverso il riconoscimento di una specifica proteina presente sulla membrana cellulare. L'Inotuzumab Ozogamicin è in grado di legarsi ai linfoblasti leucemici riconoscendo la proteina CD22, presente sulla loro membrana.

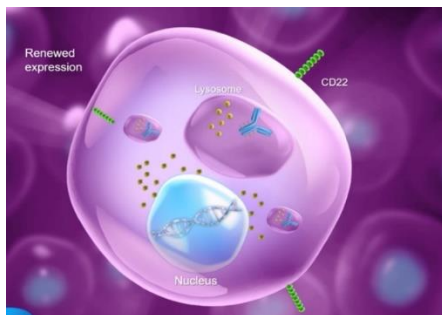
Una volta avvenuto il legame, prende avvio l'internalizzazione della molecola per fagocitosi. Nell'ultima fase di tale processo, la degradazione, i lisosomi sono in grado di separare l'anticorpo dal chemioterapico.



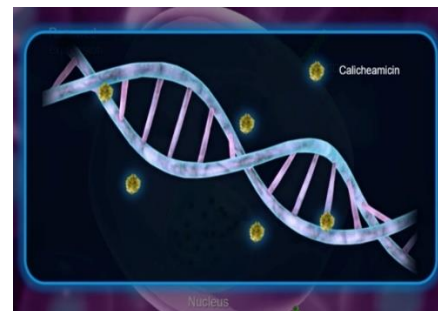
Legame tra l'anticorpo monoclonale e le cellule bersaglio



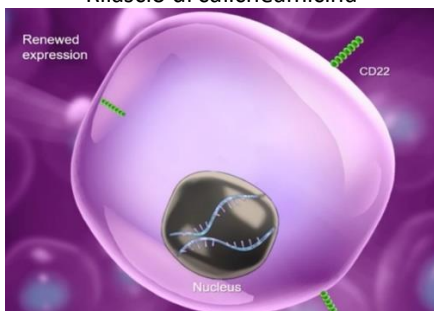
Internalizzazione della molecola attraverso fagocitosi e successiva degradazione ad opera dei lisosomi



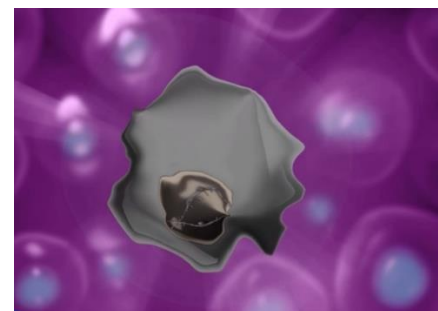
Rilascio di calicheamicina



La calicheamicina attacca le molecole di DNA



Il DNA viene distrutto



Morte cellulare per apoptosi

Gli effetti indesiderati più comuni derivanti dall'utilizzo di questo farmaco possono essere trombocitopenia⁴⁸, neutropenia e leucopenia⁴⁹, infezione, anemia⁵⁰, emorragia, febbre, nausea, cefalea, dolore addominale, aumento dei livelli di enzimi epatici denominati transaminasi e gamma-glutamilttransferasi e infine iperbilirubinemia⁵¹ (elevati livelli nel sangue di bilirubina, un prodotto di degradazione dei globuli rossi).

⁴⁸ Trombocitopenia: bassa conta piastrinica nel sangue.

⁴⁹ Neutropenia e leucopenia: bassa conta di globuli bianchi nel sangue, in particolare neutrofili.

⁵⁰ Anemia: bassa conta di globuli rossi.

⁵¹ Iperbilirubinemia: elevati livelli nel sangue di bilirubina; si tratta di un prodotto di degradazione del gruppo eme, un componente dell'emoglobina dei globuli rossi.



Gli effetti indesiderati più gravi sono l'aumentato rischio di infezioni e la malattia veno-occlusiva del fegato.

TERAPIE CAR-T

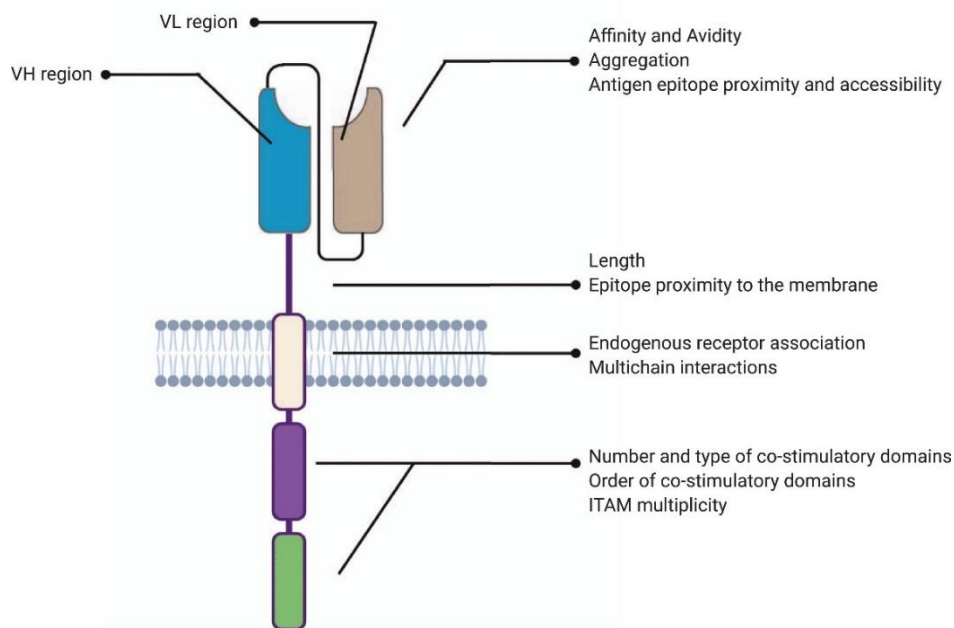
Le terapie CAR-T rappresentano le cure più innovative e sperimentali e costituiscono gli approcci di terza linea, una possibilità che si presenta a pazienti che hanno avuto delle ricadute dopo essere stati sottoposti alle terapie convenzionali di prima linea (chemioterapia) e di seconda linea (immunoterapia).

Si tratta di una terapia è incentrata sull'utilizzo di linfociti T, una categoria di leucociti il cui compito è provvedere all'immunità cellulo-mediata, che rappresenta una importante linea di difesa contro cellule anomale dell'organismo, alterate da infezioni virali o della trasformazione neoplastica.

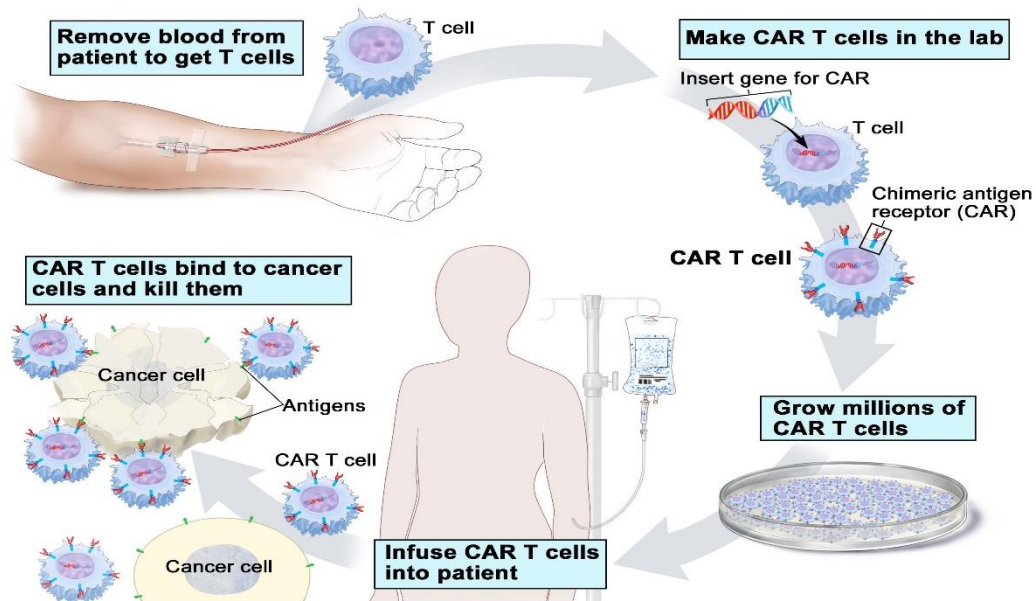
In questa terapia vengono prelevati i linfociti T dal paziente, attraverso un procedimento di isolamento di queste cellule chiamato aferesi. Successivamente avviene la loro ingegnerizzazione in laboratorio: i linfociti T cioè vengono modificati geneticamente attraverso l'inserimento di un gene per la costruzione di una specifica proteina, chiamata CAR (Chimeric Antigen Receptor) che, una volta prodotta, viene esposta sulla membrana cellulare del linfocita T ingegnerizzato.

Il recettore chimerico è costituito da porzioni di due molecole diverse:

- un anticorpo che riconosce l'antigene da aggredire (espresso dai leucoblasti neoplastici)
- un dominio co-stimolatorio, che attiva il linfocita ingegnerizzato contro il bersaglio cellulare.



I linfociti T ingegnerizzati vengono espansi in vitro e successivamente re-infusi nel paziente, dove sono in grado di riconoscere ed aggredire i linfoblasti leucemici.



Si tratta di una terapia personalizzata in maniera specifica per un determinato paziente, dato che i linfociti T ingegnerizzati possono essere infusi solamente al paziente da cui sono stati prelevati.

Il grado di successo della terapia è quindi ancora indicativo, e dipende da fattori quali l'aggressività del tumore e l'efficienza del sistema immunitario del paziente.

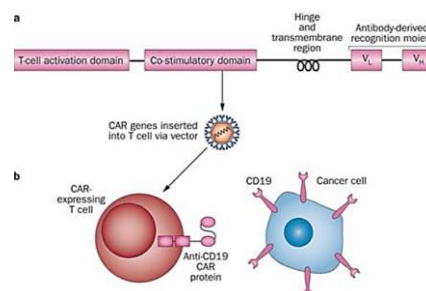
La necessità di personalizzare l'ingegnerizzazione rende attualmente il trattamento ancora molto costoso, dato che si attesta attorno ai 300 mila euro a paziente, sollevando quesiti etici legati alle possibilità di un equo accesso alle cure.

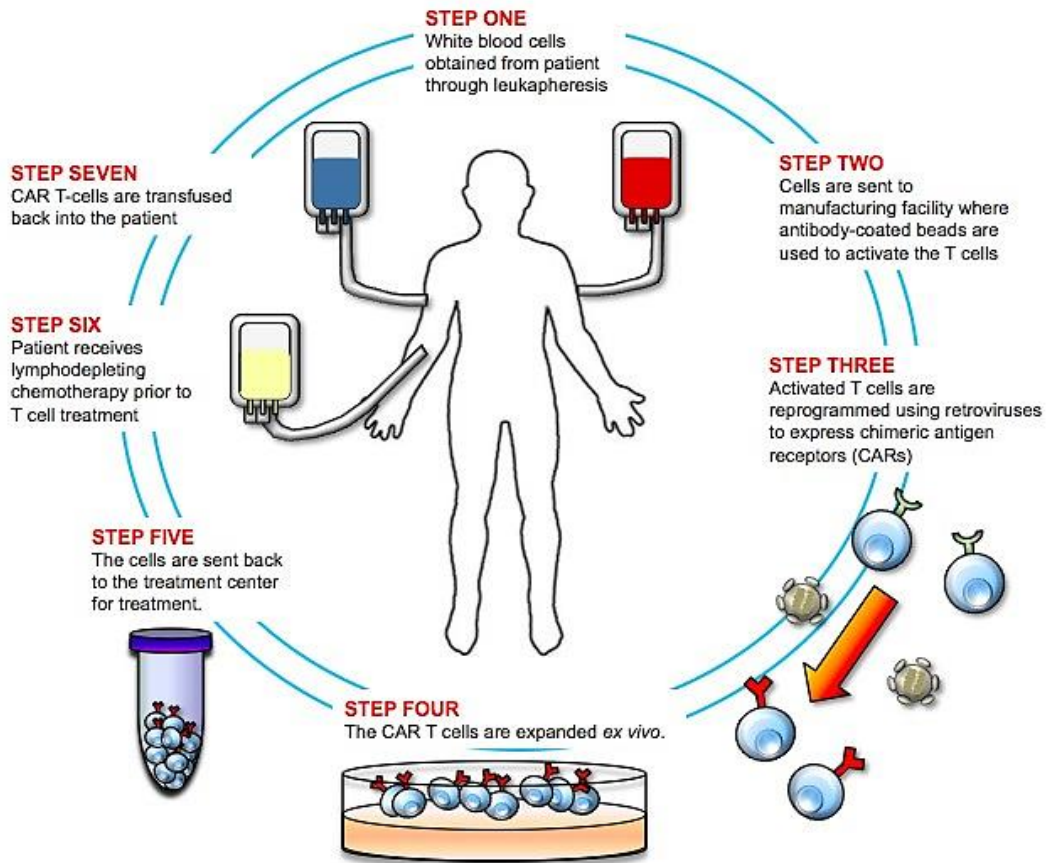
Tisagenlecleucel

Una delle più innovative terapie con CAR-T è quella che sfrutta il Tisagenlecleucel, un farmaco sviluppato nei laboratori di Novartis Oncology, in Svizzera. Il farmaco è in commercio col nome di Kymriah, esso può essere somministrato a pazienti aventi età massima di 25 anni.

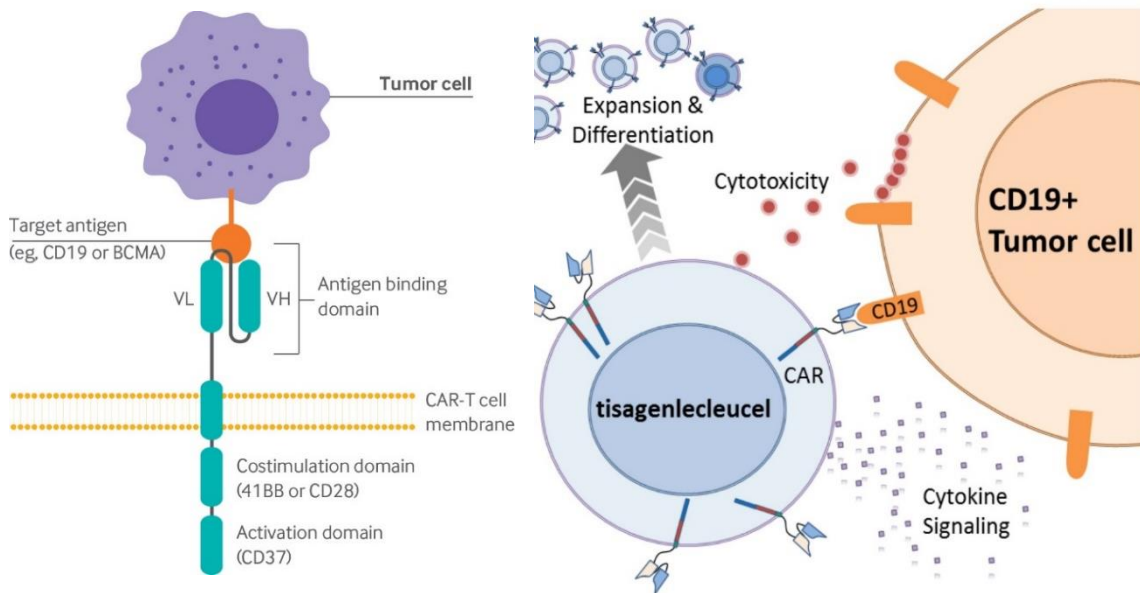
Come già descritto, la terapia basata sul Tisagenlecleucel può essere considerata sia di tipo cellulare che genetico. Grazie ai linfociti T che esprimono il recettore chimerico, il farmaco indirizza le difese immunitarie contro le cellule neoplastiche presenti nel paziente.

L'inserimento del gene corrispondente al recettore chimerico nei linfociti T del paziente avviene attraverso l'impiego di un vettore virale.





I linfociti T modificati, una volta rimessi in circolo, si legano alle cellule tumorali, le riconoscono come corpi estranei e le sopprimono, provvedendo così alla loro eliminazione.



Il farmaco mostra risultati molto promettenti. Sono ovviamente possibili effetti avversi anche molto gravi, che includono tossicità potenzialmente fatali dovute alla sindrome da rilascio di citochine e la tossicità neurologica.

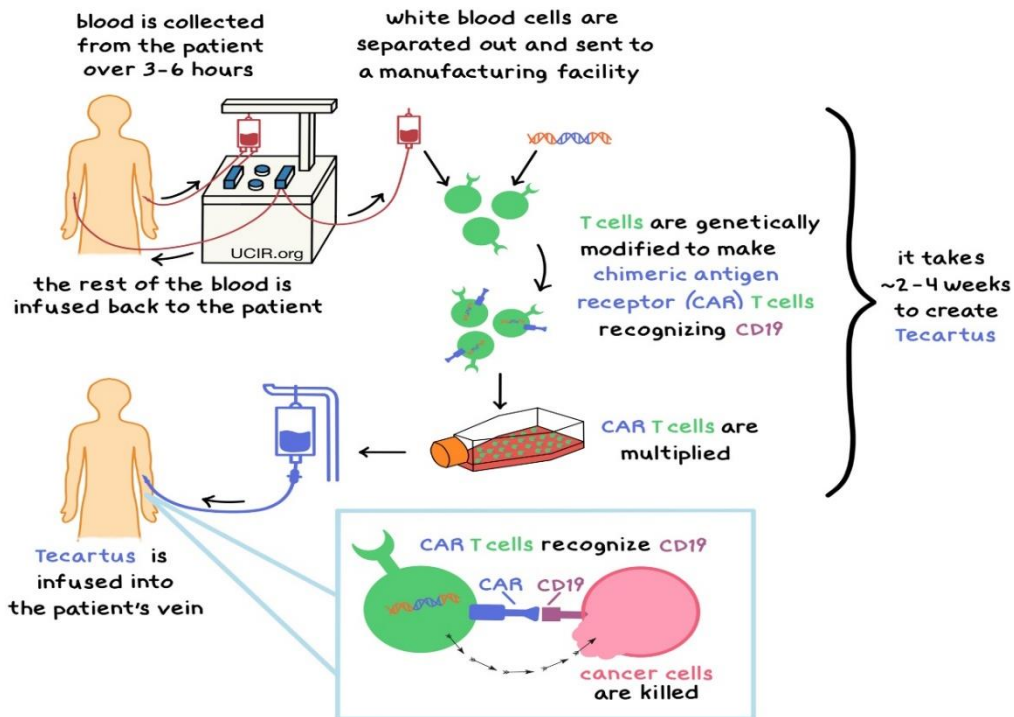
Un vantaggio potenzialmente molto rilevante della terapia con CAR-T rispetto all'immunoterapia con anticorpi monoclonali è che mentre gli anticorpi rimangono in circolo nel corpo del paziente per un limitato intervallo di tempo,



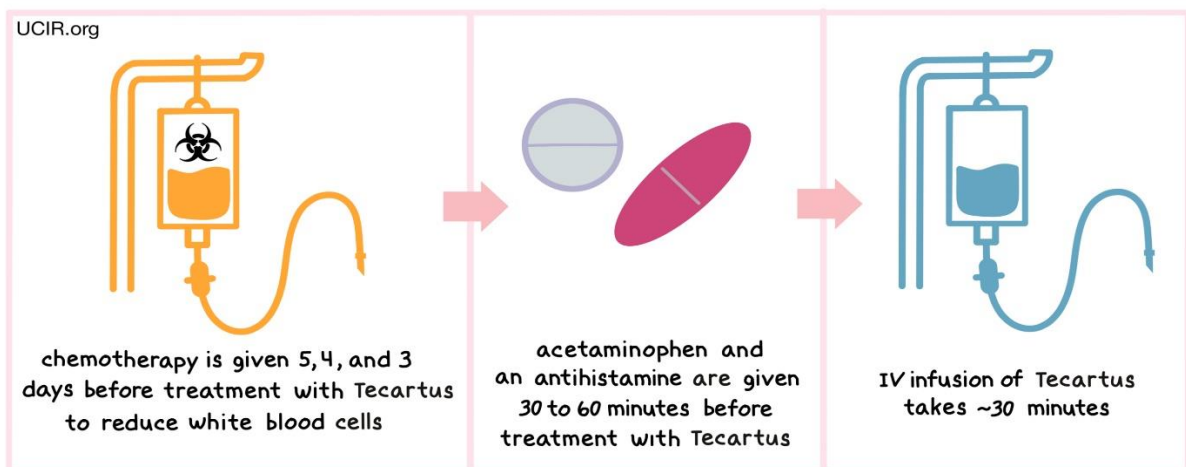
i linfociti T modificati, oltre ad eliminare le cellule tumorali, si differenziano in linfociti T memoria, favorendo l'immunosorveglianza contro eventuali recidive.

Brexucabtagene autoleucl

Il brexucabtagene autoleucl è una terapia con CAR-T autologhe geneticamente modificate per il CD19, analoga alla precedente, approvato dall'FDA (Food and Drug Administration, l'Agenzia del Farmaco statunitense) commercializzata col nome di Tecartus, e può essere utilizzata per il trattamento di pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B recidivata o refrattaria.



L'infusione delle CAR-T è preceduta da una chemioterapia e dalla somministrazione di paracetamolo (acetaminofene) e di un antistaminico, i quali riducono il rischio di risposte indesiderate del sistema immunitario.



Anche in questo caso complicanze, come la sindrome da rilascio di citochine e le tossicità neurologiche, possono essere potenzialmente fatali.