



ematos

APRILE 2006

004 • anno II

Periodico di A.M.S. onlus Divisione di Ematologia
Ospedale Niguarda Ca' Granda • Milano

PERIODICO DI INFORMAZIONE E DIVULGAZIONE MEDICA DELL'ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE



**Individuata al Niguarda
una nuova forma di leucemia**

Terapie innovative:
in arrivo l'immunoterapia antitumorale



SOSTITUTO D'IMPOSTA		CODICE FISCALE (obbligatorio)		COGNOME (per le donne indicare il cognome da nubile)		NOME		SESSO (M o F)	
CONTRIBUENTE		CODICE FISCALE (obbligatorio)		DATA DI NASCITA GIORNO MESE ANNO		COMUNE (o Stato estero) DI NASCITA		PROVINCIA (sigla)	
SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF		(in caso di scelta FIRMARE in UNO degli spazi sottostanti)		Sostegno del volontariato, delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale, delle associazioni e fondazioni		Finanziamento della ricerca scientifica e della università			
FIRMA		FIRMA		FIRMA		FIRMA		FIRMA	
Codice fiscale del beneficiario (eventuale)		Codice fiscale del beneficiario (eventuale)		Codice fiscale del beneficiario (eventuale)		Codice fiscale del beneficiario (eventuale)		Codice fiscale del beneficiario (eventuale)	
		97225150156							
SCELTA PER LA DESTINAZIONE DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF		Finanziamento della ricerca sanitaria		Finanziamento della ricerca sanitaria		Finanziamento della ricerca sanitaria		Finanziamento della ricerca sanitaria	
FIRMA		FIRMA		FIRMA		FIRMA		FIRMA	
Codice fiscale del beneficiario (eventuale)		Codice fiscale del beneficiario (eventuale)		Codice fiscale del beneficiario (eventuale)		Codice fiscale del beneficiario (eventuale)		Codice fiscale del beneficiario (eventuale)	

In aggiunta a quanto spiegato nell'informativa sui trattamenti dei dati, si precisa che i dati personali del contribuente verranno utilizzati solo dall'Agenzia delle Entrate per attuare la scelta.

AVVERTENZE Per esprimere la scelta a favore di uno delle finalità dichiaratorie delle quote del cinque per mille dell'IRPEF, il contribuente deve apporre la propria firma nel riquadro sottostante, specificando la scelta e la destinazione del cinque per mille dell'IRPEF. Il contribuente ha la facoltà di indicare anche il codice fiscale di un soggetto beneficiario, la scelta deve essere fatta esclusivamente per una delle finalità beneficiarie.

Il sottoscritto dichiara, sotto la propria responsabilità, che non è tenuto, ovvero non intende avvalersi della facoltà di presentare la dichiarazione dei redditi (Mod. Semplicità 730 o UNICO - Persone fisiche).

FIRMA

Sulla base della scelta effettuata dai contribuenti, una quota pari al cinque per mille della loro imposta sul reddito delle persone fisiche è destinata al sostegno del volontariato e delle altre organizzazioni non lucrative di utilità sociale (ONLUS) di cui all'art. 10 del D.Lgs. 4 dicembre 1997, n. 460, e successive modificazioni, nonché delle associazioni di promozione sociale iscritte nei registri nazionali, regionali e provinciali previsti dal l. 7 gennaio 2001, n. 2, e 4 della legge 7 dicembre 2000, n. 383, e delle associazioni e fondazioni riconosciute che operano nei settori di cui all'art. 10, comma 1 lett a) del D.Lgs. 4 dicembre 1997, n. 460, e al finanziamento della ricerca scientifica e dell'università;

- al finanziamento della ricerca scientifica;
- al finanziamento della ricerca storica;
- ad attività sociali svolte dal comune di residenza del contribuente.

Sono ammessi ad effettuare la scelta i contribuenti esonerati dalla presentazione della dichiarazione. Per esprimere la scelta i contribuenti ammessi all'IRPEF devono firmare la dichiarazione corrispondente ad una soltanto delle quattro finalità destinatorie della quota del cinque per mille dell'IRPEF e devono firmare la dichiarazione posta in fondo alla presente scheda. Tale scelta non determina maggiori imposte da pagare. Per alcune delle finalità i contribuenti hanno la facoltà di indicare anche il codice fiscale dello specifico soggetto cui intendono destinare direttamente la quota del cinque per mille dell'IRPEF.

- Per effettuare la scelta, la scheda va presentata, entro lo stesso termine di scadenza previsto per la presentazione della dichiarazione dei redditi **MIL. UNICO 2006 Persone Fisiche** con le seguenti modalità:
- in busta chiusa allo sportello di una banca o di un ufficio postale che provvederà a trasmetterla all'Amministrazione finanziaria. La busta deve recare l'indicazione **"SCEITA' PER LA DESTINAZIONE DEI CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF"**, nonché il codice fiscale, il cognome e nome del contribuente. Il servizio di ricezione delle schede da parte delle banche e degli uffici postali è gratuito. Nel caso in cui sia stata effettuata la scelta sia per la destinazione dell'otto per mille dell'IRPEF che del cinque per mille dell'IRPEF, può essere utilizzata un'unica busta recante l'indicazione **"SCEITA' PER LA DESTINAZIONE DELL'OTTO E DEL CINQUE PER MILLE DELL'IRPEF"**;
 - ad un intermediario abilitato alla trasmissione telematica (professionisti, CAF, ecc.). Quest'ultimo deve rilasciare, anche se non richiesto, una ricevuta attestante l'impegno a trasmettere la scelta. Gli intermediari hanno facoltà di accettare la scheda e possono chiedere un corrispettivo per l'effettuazione del servizio prestato.



Se hai un reddito imponibile puoi aiutarci senza che ciò ti costi un euro. Il 5 per mille è una parte delle imposte che devi comunque pagare. Oggi puoi decidere di donarlo all'

AMS – Associazione Malattie del Sangue ONLUS
Divisione di Ematologia – Ospedale Niguarda Ca' Granda – Piazza Ospedale Maggiore, 3 – 20162 Milano

che dal 1998 si occupa di migliorare le possibilità di guarigione e la qualità della vita dei pazienti affetti da malattie del sangue e del sistema linfatico (leucemie, linfomi, mielomi, anemie, malattie emorragiche, malattie trombotiche).

Il 5 per mille funziona in modo simile all'8 per mille.

Basta mettere una firma nella sezione “SOSTEGNO VOLONTARIATO E ORGANIZZAZIONI NON LUCRATIVE DI UTILITÀ SOCIALE, DELLE ASSOCIAZIONI DI PROMOZIONE SO, DELLE ASSOCIAZIONI E FONDAZIONI” della dichiarazione dei redditi (CUD, 730, Modello Unico), indicando il numero di codice fiscale dell’Associazione Malattie del Sangue.

97225150156

IMPORTANTE: se non metti la firma, la cifra verrà comunque prelevata dall'Agenzia delle Entrate, e sarà destinata ad altri usi.

TI CHIEDIAMO DI AIUTARCI DESTINANDOLA A NOI

sommario



A.M.S. onlus

Ospedale Niguarda
Ca' Granda
Piazza Ospedale Maggiore 3
20162 – Milano
tel/fax: 02 6444-2668
e-mail: info@amsonlus.org
www.amsonlus.org

Direttore Responsabile:
Paola D'Amico

Direttore Scientifico:
Enrica Morra

Redazione:

Michele Nichelatti (Capo Servizio)
Silvia Cantoni
Francesco Baudo
Marco Montillo
Giuliana Muti
Sonia Ribera
Alessandra Tedeschi

Grafica e impaginazione:
Andrea Albanese

Foto:
istockphoto.com

Stampa:
Litorama
via Quaranta, 44 - 20139 Milano
www.litoramagroup.com

Editore:
AMS – Associazione Malattie
del Sangue ONLUS

Registro periodici
del Tribunale di Milano
n.646 del 17 novembre 2003

Rivista periodica pubblicata da
A.M.S. onlus
Stampata in Italia - 30/07/2005

Copyright©2005 by A.M.S.
Piazza Ospedale Maggiore 3
20162 – Milano

servizi

5 **dossier** **una mutazione** **“cinica e bara”**

dentro ai segreti del gene KIT
per scoprire il “lato oscuro”
delle leucemie mieloidi acute
di Roberto Cairoli

8 **uno sguardo sul mondo** **proiettili intelligenti**

dal laboratorio alla clinica,
gli anticorpi monoclonali
nella cura delle neoplasie
di Silvia Cantoni

10

terapie innovative **qui Boston:**

dalla manipolazione cellulare in vitro
alla produzione di linee cellulari per
l'immunoterapia antitumorale
di Valentina Mancini

AMS news

due borsisti raccontano ...12

AMS: chi siamo13

rubriche

2 **editoriale** **a caccia di errori**

premio di qualità agli infermieri dell'ematologia
di Carmen Iazzetta

dedicato al paziente **il termometro della depressione/2**

a cura di Giuliana Muti

4 **juxta propria principia** **non pensare all'elefante**

riflessioni sull'effetto placebo
di Michele Nichelatti

scrivete a:
info@amsonlus.org



ematos

a caccia di errori

premio di qualità agli infermieri dell'ematologia

In ambito sanitario vanno progettati nuovi e specifici modelli di controllo del rischio, con l'obiettivo di rendere difficile il verificarsi di un errore e, qualora questo accada, contenerne le conseguenze dannose.

Per un'efficace gestione del Rischio Clinico sono necessarie alcune condizioni: forte responsabilizzazione e partecipazione attiva degli operatori, un ambiente sensibile alle raccomandazioni e l'attento inquadramento delle insufficienze del sistema (sia sul piano qualitativo che quantitativo).

Sulla base di questi presupposti, nella Struttura complessa di Ematologia è stato costruito un percorso globale e innovativo d'approccio al tema "gestione del Rischio Clinico" che, partendo dalla formazione del personale, attraverso la costruzione di una scheda di segnalazione volontaria ("incident reporting") e un'analisi delle insufficienze rilevate, ha portato gli operatori alla riprogettazione di alcuni processi selezionati con rispettivi interventi correttivi.

Il gruppo di lavoro costituito da 9 infermieri (degenza, CTM, DH) e da 3 caposala ha svolto questa attività fuori dal normale orario di servizio, in modo autonomo e del tutto nuovo, poiché all'interno del nostro ospedale non esistevano esperienze simili.

Gli infermieri hanno dimostrato una forte responsabilizzazione e un vero e proprio cambiamento culturale, sia nella segnalazione spontanea degli eventi sia nella percezione che tali eventi rappresentano un'occasione di miglioramento.

La consapevolezza che la gestione del Rischio Clinico sia un'importante strumento volto al miglioramento della qualità assistenziale e della sicurezza dei nostri pazienti ci ha spronato a lavorare con entusiasmo nonostante la stanchezza di turni stressanti e di molte difficoltà.

Professionisti che operano in ambienti "sicuri" sono in grado di diminuire la conflittualità e creare un clima "no blame", di migliorare la qualità del proprio lavoro ed essere sensibili alla sicurezza dell'utente.

Questo progetto è stato presentato al concorso "Premio di Qualità delle Prestazioni Sanitarie" dell'ospedale di Niguarda e si è guadagnato il primo posto per la felicità di tutti gli infermieri che hanno dimostrato come la nostra sia una professione valida e sempre più emergente.

Il premio vinto rappresenta l'occasione per ringraziare tutti gli infermieri che hanno lavorato con grande professionalità, interesse e con un autentico entusiasmo. Questo risultato dimostra che il nursing è sempre più orientato verso la centralità della persona e verso una progettazione di assistenza che raggiunge nel "to care" la maggior consapevolezza e responsabilità.

Ci fa piacere ricordare anche per l'appoggio e la collaborazione la dottoressa Morra, primario dell'ematologia, la dottoressa Bollini responsabile infermieristico dell'ospedale di Niguarda, la dottoressa Bevilacqua responsabile del servizio Miglioramento Continuo della Qualità e la sua collaboratrice Bertuzzi ed infine la dottoressa Muti, dell'Ematologia che è stata l'ideatrice ed è la responsabile di tutto il progetto. 📧

La gestione del Rischio Clinico negli ospedali e la diminuzione dell'errore in medicina sono diventati, negli ultimi anni, **una questione di grande rilevanza** nel funzionamento del sistema ospedaliero.



DEPRESSIONE

E' stata misurata attraverso una scala costituita da 20 domande. Tale scala presenta un punteggio totale che può andare da un minimo di 0 ad un massimo di 60. Il livello limite è in genere fissato intorno al valore di 16-19. **Oltre questo valore si ha indicazione di depressione.**

Nel caso del nostro campione il livello medio ottenuto è pari a 18 circa, con un minimo di 0 ed un massimo di 49. Il campione si posiziona quindi sul livello critico e, in particolare, il 56,8% dei pazienti supera tale livello.

VICINANZA AFFETTIVA

Tale dimensione misura la percezione di vicinanza emotiva che il soggetto sperimenta con altre figure significative: il coniuge, i figli, i genitori. Lo scopo è quello di identificare la natura e la qualità della rete affettiva dei pazienti. Per il nostro campione l' "altro significativo" è soprattutto il partner/coniuge (88,1%). In questo caso, la media di **vicinanza affettiva** espressa risulta elevata e in particolare è pari a 5,75. Ricordiamo che il punteggio poteva andare da un minimo di 1 ad un massimo di 7.

UOMINI E DONNE A CONFRONTO

Abbiamo calcolato le differenze tra uomini e donne rispetto alle variabili fin qui considerate (depressione e vicinanza affettiva).

- **Rispetto agli uomini, le donne mostrano livelli significativamente più elevati di depressione** (media donne = 19,4; media uomini = 14,9).
- **Rispetto alla vicinanza affettiva sono gli uomini a mostrare i livelli più elevati** (media donne = 5,44; media uomini = 6,34). Ciò a dire che le donne, non solo presentano una maggiore propensione alla depressione, ma anche una percezione di vicinanza emotivo-affettiva inferiore rispetto agli uomini.
- **Esiste un'ulteriore variabile che differenzia uomini e donne.** Nel rappresentare graficamente se stessi e la propria madre, le donne tendono a rappresentare quest'ultima più vicina a sé e, rispetto agli uomini, percepiscono la figura materna psicologicamente più presente. Tale vicinanza della figura materna è descritta soprattutto dai pazienti più anziani: in altre parole, all'aumentare dell'età

Questa rubrica, dedicata al paziente e al suo patrimonio di affetti, interessi e responsabilità, che, inevitabilmente, sono fortemente condizionati dall'esperienza della "malattia", accoglie in questo numero i risultati del questionario presentato nel numero precedente, sottoposto ad un campione rappresentativo di pazienti degenti nelle SC di Ematologia e di Oncologia Falk. I risultati sono stati elaborati, sia dal punto di vista statistico che clinico, dalla dr.ssa Ajmone e dal dr. Margola del Servizio di Consulta-

dei pazienti aumenta la valenza psicologica attribuita alla propria madre.

PAZIENTI DI EMATOLOGIA E DI ONCOLOGIA A CONFRONTO

Non ci sono variabili che discriminano le due tipologie di pazienti in modo statisticamente significativo. Si rileva solo una tendenza alla significatività nel caso della depressione, superiore nel caso dei pazienti della Divisione di Ematologia (punteggio medio dei pazienti ematologici = 18,5; punteggio medio dei pazienti oncologici = 17,0). Ricordiamo

zia però una rete affettiva consistente sia rispetto alla propria famiglia d'origine, che al proprio nuovo nucleo familiare (coniuge e figli). Infatti, i livelli di vicinanza tra coniugi sono elevati (specie nel caso degli uomini e, in generale, aumentano con l'aumentare dell'età). Contemporaneamente, la figura **materna** assume molta importanza nel caso delle donne, così come nel caso dei soggetti più anziani. La figura **paterna**, invece, assume maggiore importanza per i pazienti con diagnosi recente e, almeno nel caso del nostro campione, per i pazienti della Divisione di Oncologia.

il termometro della depressione/2

che tale differenza non raggiunge però livelli di significatività ottimali.

Una differenza significativa si evidenzia rispetto alla rappresentazione grafica del proprio padre: sono i pazienti oncologici a presentare la figura paterna come psicologicamente più presente (cioè come più vicina a sé). Sempre in riferimento alla figura paterna, essa evidenzia tutta la sua centralità nel caso di quei pazienti che sono all'esordio della malattia.

IN CONCLUSIONE

I livelli di depressione si sono dimostrati critici per più di metà del campione, in particolare nel caso delle donne. A fronte di questo quadro, si eviden-

Alla luce di questi risultati possiamo ipotizzare che il quadro emergente relativo alla depressione trova la sua giustificazione nella situazione legata alla malattia e all'ospedalizzazione, più che a difficoltà o carenze relazionali precedenti alla malattia. Possiamo inoltre rilevare come la diagnosi di malattia, insieme all'avanzare dell'età, riattivino antichi investimenti affettivi sulle figure genitoriali, mettendo in luce l'importanza dei legami cosiddetti "primari": ossia quelli con i propri genitori.

Dr. Clara Ajmone*
Dr. Davide Margola**

**Responsabile del Servizio di Consulazione Psicologica & Psicoterapia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano
(clara.ajmone@ospedaleniguarda.it)*

***Collaboratore dell'Area Ricerca del Servizio di Consulazione Psicologica & Psicoterapia (davide.margola@unicatt.it)*



L'uomo è suggestionabile, anche se tenta di essere razionale: talmente suggestionabile da essere capace di credere che una cosa senza odore abbia un odore, o che una sostanza inefficace abbia proprietà farmacologiche.

Nel primo caso, si tratta di un esperimento descritto in molti libri di psicologia: spruzzando dell'acqua distillata con uno spray, e chiedendo alle persone chiuse nella stanza di descrivere le sensazioni olfattive, ben il 73% (in media) di questi riporta odori inesistenti, dall'acqua di colonia al disinfettante, alla cipolla. Basterà chiedere, e tre persone su quattro sentiranno (in assoluta buona fede) un odore che non esiste: è una cosa arcinota, sfruttata persino da Michelangelo, nella famosa querelle del naso – troppo grande, a dire di molti – del suo

inattiva), oppure di assumere una cosa che non funziona, ma che siamo portati a credere (desideriamo credere) che funzioni. La cosa prende il nome di "effetto placebo", ed è veramente sorprendente, perché dei finti farmaci sono stati capaci di ridurre persino l'asma, l'ipertensione e l'angina pectoris. Non solo, chi assume un placebo spesso descriverà anche gli effetti indesiderati di un farmaco (nausea, cefalea, ecc.), tanto che si parla anche di effetto "nocebo", chiamato talvolta anche "effetto stregone": chi si crede colpito da malocchio potrà sentirsi effettivamente male, fino a adottare una serie di comportamenti determinati dalla paura, e che lo porteranno a subire delle conseguenze, che lui attribuirà, ovviamente, all'inesistente malocchio.

Un placebo può essere utilizzato in medi-

non pensare all'elefante

riflessioni sull'effetto placebo

David. Lo stesso capita se si fa bere un cocktail analcolico ad un gruppo di persone, dicendo che si tratta invece di una bevanda alcolica; in media, una persona su tre, riferirà i sintomi tipici di chi ha bevuto dell'alcool: dalla blanda euforia alla lentezza dei riflessi, fino alla sonnolenza.

Nel secondo caso, si tratta invece di credere che un farmaco funzioni solo per avere avuto la sensazione di assumerlo (invece si è preso un placebo, cioè una sostanza inerte e biologicamente

cina per soddisfare la necessità "di prendere qualcosa" che può manifestare il paziente. Il placebo può effettivamente alleviare i sintomi causati dalla reazione dell'organismo alla tensione (sintomi psicomatici). Così, una banale compressa di lattosio è capace di alleviare l'ansia e fare cessare dolore, nausea, vomito, palpitazioni, ed altro. In molte situazioni patologiche si è visto che l'effetto placebo è così efficace da essere osservato fino in un paziente su tre fra quelli colpiti da artrite, febbre

da fieno, tosse, ipertensione, ulcera peptica e alcuni tumori. Da anni è noto che "prestare al paziente un orecchio simpatetico, o rassicurarlo sull'assenza di malattie gravi può essere un aiuto terapeutico" (Beyerstein). Il dolore è una sensazione, ma è anche (in parte) una emozione, e ciò che può ridurre l'ansia può aiutare a rielaborare e re-interpretare i sintomi del dolore.

Ovviamente gli effetti sono transitori e si manifestano sui soli sintomi, ma sono sufficienti a spiegare l'enorme proliferazione e diffusione di rimedi più o meno portentosi contro malattie anche gravi, e che non hanno nulla di scientifico, dato che – appunto – fanno leva solo sull'effetto placebo. 

foto: istockphoto.com





Dentro ai segreti del gene KIT per scoprire il **“lato oscuro”** delle leucemie mieloidi acute.

Una mutazione **“cinica e bara”**

C'è una domanda, che spesso ci rivolgono i nostri pazienti, alla quale non sappiamo rispondere ed è per questo che, almeno un po', la temiamo: “perché, proprio a me, è capitata la leucemia acuta?”



Noi (gli ematologi), abituati fin dai tempi dell'Università a navigare intorno alle questioni difficili, facciamo dotte digressioni su quello che in genere non c'entra con la genesi della leucemia, come ad esempio le abitudini alimentari, lo stress, il clima di Milano e siamo rassicuranti sul fatto che non si tratta di una malattia trasmissibile ai figli e che non viene ereditata dai genitori. Inoltre diciamo spesso che non esiste una vera e propria forma di prevenzione. Ricordo un donatore di sangue che non si capacitava del fatto che il suo emocromo, perfetto sei mesi prima, ora mostrava chiaramente i segni della leucemia acuta: tanti globuli bianchi, pochi



globuli rossi e pochissime piastrine.

Al microscopio, le cellule delle leucemia acuta (i cosiddetti blasti) sembrano tutte fatte con lo stampino, tanto sono monomorfe e non si fatica molto a distinguerle dallo sparuto drappello di cellule normali che, in genere, è relegato in qualche angolo del vetrino.

DENTRO LA CELLULA

Guardando dentro il nucleo della cellula, dove ci sono i cromosomi, il quadro è molto meno monotono. In circa la metà dei casi essi sono grossolanamente alterati con perdite e/o acquisizioni di materiale genetico o con "traslocazioni" (veri e propri traslochi) di materiale genetico da un cromosoma all'altro e viceversa. E' noto da tempo che queste ano-

malie dei cromosomi non sono casuali ma tendono a ripresentarsi nello stesso modo, in maniera ricorrente.

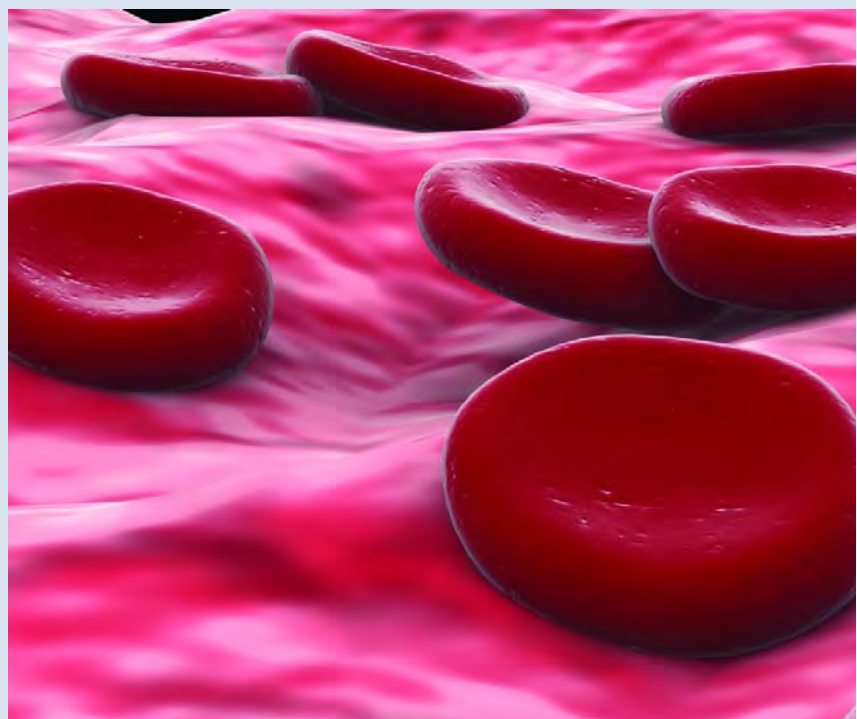
Successivamente si è capito che alcune anomalie cromosomiche ricorrenti sono associate a specifiche caratteristiche della malattia.

Per esempio, verso la fine degli anni '90, è emerso chiaramente che le leucemie con traslocazioni a carico dei cromosomi **8** e **21** e quelle con anomalie del cromosoma **16** hanno delle caratteristiche cliniche simili e rispondono bene alle cure, tanto che possono guarire nel 70% dei casi con la sola chemioterapia. Per questo, ancora oggi, e con un po' di cinismo, i pazienti di questo tipo sono considerati "a buona prognosi" e non vengono generalmente candidati al

trapianto di cellule staminali allogeniche (prelevate da un donatore).

Un modo ancora più sofisticato di studiare le cellule leucemiche è guardare dentro ai cromosomi

per esempio, quelle preposte a regolare lo stato proliferativo della cellula. Nel 1998, abbiamo incontrato un paziente, il signor LV, che aveva tutte le caratteristiche per essere



Un modo ancora più sofisticato di studiare le cellule leucemiche è guardare dentro ai cromosomi ed analizzare il DNA di cui sono fatti.

ed analizzare il DNA di cui sono fatti. In questo modo, si è visto che, anche nei casi in cui i cromosomi sembrano normali, vi sono spesso alterazioni del DNA. Tali alterazioni sono in genere molto piccole ma capaci di generare grossi guai se situate in posizioni chiave, come

considerato "a buona prognosi": la giovane età, un numero di globuli bianchi non eccessivamente alto, delle buone condizioni generali e soprattutto la presenza di una traslocazione coinvolgente i cromosomi **8** e **21**. Nonostante questa sua "faccia buona", la malattia

si dimostrò insensibile ad ogni tipo di cura e fu rapidamente fatale. L'analisi del DNA donato dal paziente, dimostrava la presenza di una piccola alterazione a livello del

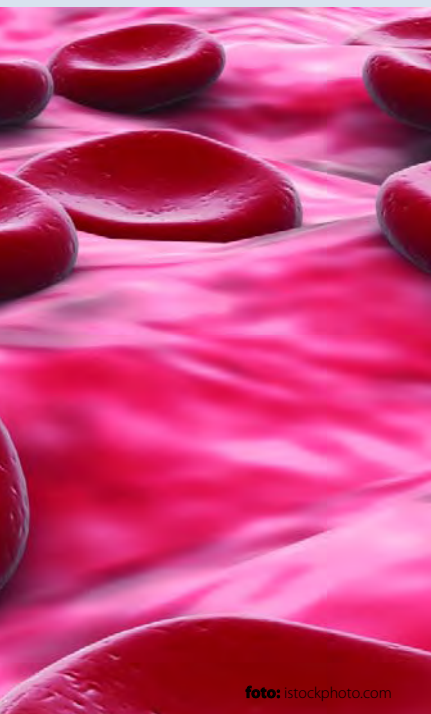


foto: istockphoto.com

cromosoma **4** all'interno di una regione importante per la proliferazione delle cellule del sangue (il gene di KIT). Non poteva, questa alterazione, essere l'evento capace di trasformare una "buona leucemia" in una "cattiva leucemia" ? Solo nel 2005, dopo avere analizzato genetica-

mente più di 60 pazienti con caratteristiche del tutto simili, reclutati per mezza Italia, è arrivata la risposta: una alterazione puntiforme del gene di KIT è la causa del cattivo andamento della malattia poiché stimola le cellule leucemiche a proliferare enormemente e senza controllo.

UNA MUTAZIONE

Nello stesso anno ricercatori giapponesi e tedeschi giungevano alle stesse conclusioni. Inoltre, nel gennaio del 2005, presso l'Università di Shanghai veniva confermato un dato importante: **la traslocazione tra i cromosomi 8 e 21 è una condizione necessaria, ma non sufficiente, per sviluppare una leucemia acuta**. Per poter esplodere, la malattia necessita di acquisire una seconda piccola alterazione del DNA come, ad esempio, una mutazione del gene di KIT. Per concludere, oggi sappiamo perché alcuni pazienti considerati "a buona prognosi" di fatto hanno una probabilità solo del 30% di guarire

Una alterazione puntiforme del gene di KIT è la causa del cattivo andamento della malattia poiché stimola le cellule leucemiche a proliferare enormemente e senza controllo

dalla loro malattia; riconoscerli significa poterli trattare come i pazienti "a cattiva prognosi", candidandoli precocemente al trapianto allogenico di cellule staminali.

Sappiamo che il processo di leucemogenesi necessita di più errori per potersi compiere, che questi errori inducono le cellule a proliferare molto ed a maturare poco, attraverso la attivazione di proteine chiave. Sappiamo inoltre, che alcuni farmaci possono spegnere la attivazione di queste proteine in sistemi di cellule leucemiche umane coltivate in provetta, e siamo fiduciosi di poterli utilizzare, in un tempo non lontano, anche nella pratica clinica. Grazie signor LV, con affetto, Roberto C. 



*Nella terapia delle neoplasie **si viaggia sempre tra Scilla e Cariddi**: basse dosi di chemioterapici danno pochi e lievi effetti collaterali, ma rischiano di non eliminare il tumore; alte dosi sono in molti casi efficaci, ma a spese di effetti avversi spesso gravi.*

E questo perché i farmaci non sono intelligenti, non sanno distinguere fra cellule malate e cellule sane: per eliminare le prime, ne fanno le spese le seconde e con esse, il paziente.

Per questo, molti sforzi sono diretti all'ottimizzare i cicli di chemioterapia per rendere massimo l'effetto terapeutico e minimi gli effetti collaterali, giocando con dosi e tempi di somministrazione adeguati.

Ma l'ambizione è sempre stata quella di trovare terapie che fossero il più possibile specifiche per la cellula neoplastica: farmaci pensati per agire solo e soltanto sulle cellule maligne. Gli anticorpi monoclonali cercano di rispondere proprio a questa esigenza.

La loro sintesi risale agli anni '70, ma ci sono voluti quasi 30 anni di studi prima di poter passare dal laboratorio alla clinica. Dalla fine degli anni '90 sono diventati un supporto fondamentale per la cura di alcune neoplasie. Il principio su cui si basa la loro azione è tanto semplice quanto ingegnoso: si rifà ai meccanismi con cui il nostro sistema immunitario elimina microrganismi e cellule neoplastiche. I linfociti riconoscono germi e cellule mutate dalla trasformazione maligna e producono anticorpi diretti specificamente verso molecole presenti solo sulla cellula che si vuole eliminare. L'anticorpo a sua volta consente l'attivazione di alcune proteine (il sistema del complemento) o di altre cellule (dette effettrici) che uccidono il bersaglio selezionato dall'anticorpo. La tecnologia si è ispirata alla natura e ha inizialmente sintetizzato in vitro anticorpi diretti verso marcatori presenti sulle cellule tumorali che vengono così uccise. Questi

Dal laboratorio alla clinica, **proiettili**

anticorpi sono denominati monoclonali perché sono tutti uguali, tutti diretti verso la stessa molecola. Successivamente, sono stati messi a punto anticorpi che interferiscono con la crescita neoplastica in maniera diversa dalla diretta lisi delle cellule maligne. Alcuni agiscono bloccando la vascolarizzazione del tumore che, come i tessuti sa-



gli anticorpi monoclonali nella cura delle neoplasie intelligenti

ni, ha bisogno dell'ossigeno portato dai vasi sanguigni per crescere; altri inibiscono la proliferazione cellulare interferendo con i segnali di crescita.

Il primo anticorpo monoclonale a fare il suo ingresso in clinica è stato il **Rituximab** ed è stato un ingresso trionfale: molto rapidamente gli studi clinici ne hanno evidenziato la grande efficacia nella

cura dei linfomi **non Hodgkin** che esprimono una molecola di membrana, detta **CD20**, verso cui questo anticorpo è diretto. La somministrazione di Rituximab si associa alla chemioterapia convenzionale, potenziandone gli effetti senza incrementare gli effetti indesiderati: aumentano così le guarigioni, ma non le tossicità correlate alla terapia. Anche per la **leucemia linfatica cronica** è disponibile un anticorpo monoclonale specifico: è diretto verso la molecola **CD 52** ed è stato denominato Alemtuzumab.

COME UN PONTE

Oltre a poter funzionare come "ponte" fra cellula neoplastica e meccanismi effettori, gli anticorpi monoclonali offrono altri vantaggi, sempre legati alla loro abilità di riconoscere selettivamente il bersaglio da eliminare. Possono infatti essere utilizzati come una sorta di carrier per veicolare con precisione altre sostanze capaci di uccidere le cellule neoplastiche. Sono così stati messi a punto anticorpi coniugati a chemioterapici oppure a sostanze radioattive. Il primo è denominato **Gentuzumab ozogamicin**, ed è un anticorpo che riconosce selettivamente la **molecola CD33** espressa dalle cellule della leucemia mieloide acuta cui è

legata una sostanza citotossica, la **calicheamicina**. Il vantaggio è evidente: solo le cellule che esprimono **CD33** riceveranno anche la calicheamicina e verranno uccise, mentre alle cellule sane verranno risparmiati gli effetti tossici. In maniera analoga, all'anticorpo, in questo caso si utilizza ancora il Rituximab, si può coniugare una fonte di radiazioni, un atomo di iodio (**Tositumomab**) o di ittrio (**Ibritumomab**). La radioterapia è, infatti, parte integrante di molti protocolli di terapia antineoplastica, in quanto le radiazioni alterano il DNA delle cellule portandole a morte. E' evidente che poter somministrare le radiazioni direttamente alle cellule tumorali consente di diminuire la dose totale di radiazioni cui la parte sana dell'organismo è esposta e, ancora una volta, all'efficacia terapeutica si associano minori effetti indesiderati.

I presupposti teorici e le tecnologie disponibili per la messa a punto di questi anticorpi sono relativamente semplici, tuttavia creare in vitro una molecola che si riveli poi attiva una volta testata in vivo non è un processo automatico e, ad oggi, **sono disponibili solo 9 anticorpi** per la cura delle

Il primo anticorpo monoclonale a fare il suo ingresso in clinica è stato il Rituximab ed è stato un ingresso trionfale

neoplasie. Ma la strada è aperta e possiamo aspettarci che in un futuro non lontano altri anticorpi specifici entreranno a far parte delle opzioni terapeutiche per i pazienti affetti da neoplasia: il laboratorio ha ancora molto da offrire al clinico.



qui Boston:

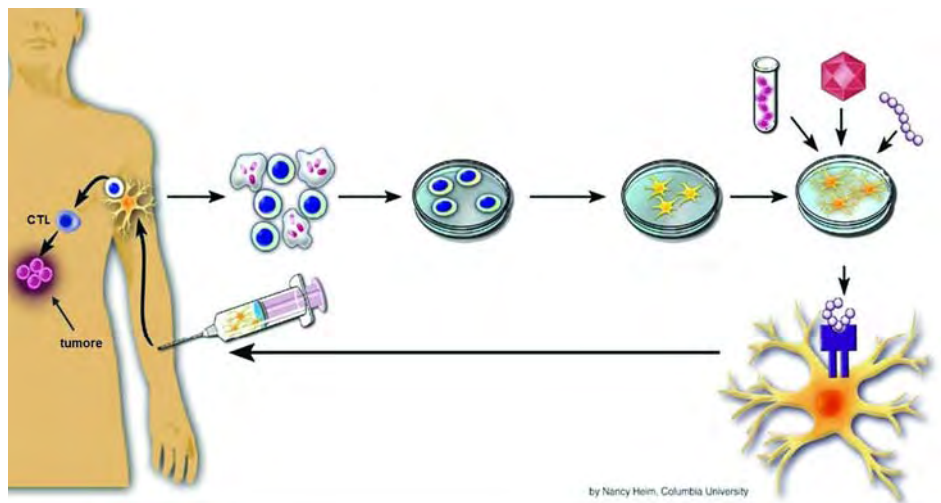
dalla manipolazione cellulare in vitro alla produzione di linee cellulari per l'immunoterapia antitumorale

Negli ultimi anni sono cresciuti l'interesse e l'entusiasmo nei confronti di una promettente modalità di trattamento in ambito oncologico: l'**immunoterapia antitumorale**.

Con questo termine si intendono tutte quelle strategie terapeutiche che sfruttano i meccanismi propri della risposta immunitaria per "distruggere" le cellule tumorali.

Il sistema immunitario è costituito da cellule fisiologicamente deputate ad esercitare i processi di sorveglianza e difesa verso bersagli patologici specifici, come avviene per virus e batteri: in corso di infezioni, ad esempio, le cellule del sistema immunitario riconoscono l'agente infettivo, si attivano,

Figura 1



***I continui progressi in campo medico-scientifico** e, in particolare, i recenti sviluppi nella cura delle malattie onco-ematologiche, impongono a noi medici di dover stare al passo con le innovazioni tecniche e scientifiche emergenti a livello internazionale; un aggiornamento costante **è pertanto fondamentale** e rappresenta la base per poter offrire ottimali standard terapeutici ai nostri pazienti e per garantire, al contempo, nuove opportunità di cura, **in grado di superare gli attuali limiti delle terapie convenzionali**.*

producono anticorpi e distruggono il germe patogeno. Le stesse vaccinazioni rappresentano una forma di immunoterapia, perché stimolano le cellule del sistema immunitario a produrre anticorpi che saranno poi in grado di difenderci da eventuali infezioni.

In modo analogo, seppur con meccanismi più complessi, è possibile attivare una risposta immunitaria contro le cellule maligne nei pazienti affetti da neoplasie; ciò può essere ottenuto con diversi meccanismi: una di queste modalità è la diretta infusione di **linfociti citotossici (CTL)**, ovvero cellule del sistema immune, adeguatamente manipolate in vitro, che riconoscono in modo specifico la cellula tumorale (**immunoterapia passiva**); altre

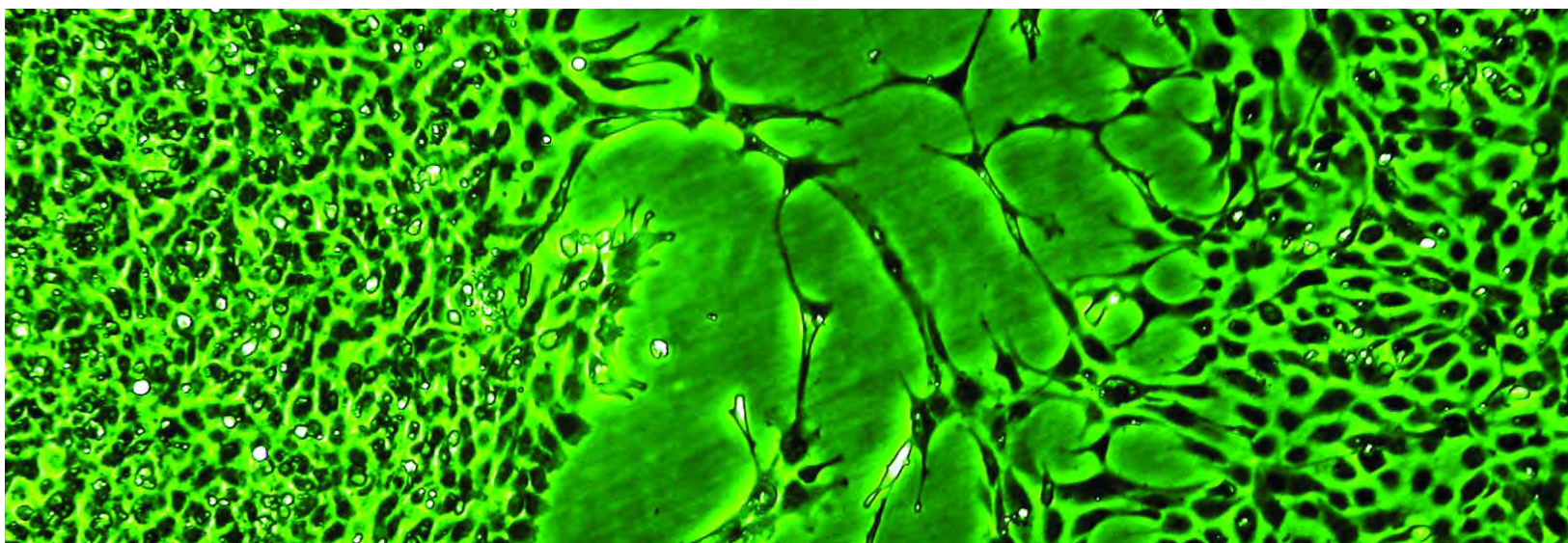
strategie prevedono invece l'iniezione di vaccini o l'infusione di cellule che agiscono indirettamente, attivando il repertorio immunitario del paziente e stimolando così la risposta immunitaria contro il tumore (**immunoterapia attiva**) (Figura 1).

Nella letteratura scientifica sono riportate numerose esperienze che già documentano l'efficace utilizzo dell'immunoterapia in diversi contesti clinici, anche in corso di malattie oncoematologiche come linfomi, leucemie e mieloma multiplo. Gli studi so-

Con lo scopo di acquisire le basi tecniche e scientifiche necessarie ad approfondire la nostra conoscenza in merito, è nato pertanto un progetto finalizzato alla formazione specifica di personale medico e di laboratorio nell'ambito dell'immunoterapia, per il trattamento di patologie ematologiche maligne.

Nel periodo tra luglio e dicembre 2005 uno specialista ematologo della nostra Divisione ha trascorso un periodo di training professionale presso

Questo ambito di ricerca è altamente specialistico e richiede una stretta collaborazione tra clinici e biologi, insieme ad un continuo aggiornamento e confronto con gruppi di esperti, ciascuno con le proprie competenze (ematologi, immunologi, biologi, tecnici di laboratorio). Altrettanto importante è l'impegno in termini di risorse, cominciando dall'obbligo di utilizzare laboratori "dedicati" alle manipolazioni cellulari, che rispondano ai criteri di **Biosafety Level 3 (BL3)** nel rispetto dei requisiti



no tuttavia in fase iniziale e molto rimane ancora da scoprire riguardo ai complessi meccanismi che intervengono nella regolazione dell'immunità nei tumori: si tratta di terapie non ancora standardizzate, in cui la parte preponderante del lavoro rimane tuttora affidata alla ricerca e alla attività di laboratorio.

Presso i laboratori della nostra Divisione sono in corso già da tempo esperimenti volti all'allestimento di linee cellulari dotate di effetto citotossico antitumorale specifico, da utilizzare nelle patologie linfoproliferative virus-correlate che insorgono nei pazienti immunodepressi per trapianto d'organo. Considerati i recenti orientamenti della ricerca a livello internazionale, cresce peraltro l'esigenza di poter estendere queste applicazioni anche alla cura di altre emopatie maligne.

il **Dana Farber Cancer Institute di Boston (USA)**, uno dei centri accreditati per la maggiore esperienza scientifica e clinica nella ricerca oncologica. La dottoressa ha lavorato presso i laboratori del gruppo del **Prof. K. Anderson**, partecipando all'attività di ricerca in campo di immunoterapia e studiando principalmente metodiche per l'allestimento di vaccini immunogenici e linee cellulari da impiegare nella cura del **Mieloma Multiplo**; i risultati appaiono interessanti: sono state identificate proteine mieloma-specifiche, in grado di stimolare la risposta immune attraverso la generazione di **CTL** che, a loro volta, riconoscono e distruggono linee cellulari di mieloma. E' possibile quindi prevederne una possibile applicazione clinica, ma ulteriori studi, attualmente in corso, sono necessari.

strutturali richiesti dal Ministero della Salute; è inoltre necessario attrezzarsi con strumentazioni specifiche, materiali di consumo e reagenti per l'attività di laboratorio.

Il nostro progetto prevede la realizzazione di una serie di obiettivi che dovrebbero consentirci di passare, dalle prime fasi di manipolazione cellulare "in vitro", alla produzione, nel prossimo futuro, di linee cellulari da utilizzare "in vivo" per immunoterapia antitumorale: i risultati, per quanto non immediati, sembrano promettenti, in riferimento alla possibilità di ottenere nuove cure, caratterizzate da efficacia terapeutica mirata e specifica contro la cellula neoplastica, in grado di evitare la tossicità e i rischi propri di alcune terapie farmacologiche. 📌



Erika Ravelli

delle possibili opzioni; pensai che ci doveva essere un errore e che quello non era il posto giusto per me. Quel giorno incontrai la Dr. Muti, mi parlò di questo lavoro e di questo reparto, probabilmente riuscì a comunicarmi molto di più, perché alla fine di quell'incontro avevo la sensazione di aver trovato quello che stavo cercando. Così cominciai.

In questi anni ho imparato molto da medici, infermieri e pazienti. Qui ho capito che la medicina è qualcosa di più di quello che si studia sui libri e che la vera sfida è comprendere i bisogni del malato e non solo capire i meccanismi della malattia. Ho capito che la bellezza di questa materia non sta solo nelle infinite possibilità di ricerca e di acquisizione di nuove conoscenze, ma nella loro applicazione alla pratica clinica, nel tentativo di ottenere un miglioramento della qualità di vita. Ho capito infine che la medicina rappresenta per me il mezzo più concreto di intervenire in modo personale e diretto sul bisogno collettivo di salute. Ora sono al terzo anno di Specialità. Dopo aver lavorato in Reparto durante gli scorsi anni, sto per iniziare una nuova esperienza presso il Centro Trapianti di Midollo, che contribuirà sicuramente ad arricchire il bagaglio di conoscenze che porterò per sempre con me.

Sì, alla fine credo che se qualcuno mi chiedesse di ridisegnare ora l'itinerario di questi anni con maggiore consapevolezza, non saprei proprio che altre strade prendere.

Denis Ciapanna

Non sempre le decisioni importanti seguono le vie della ragione, del calcolo, del giusto o sbagliato; a volte, una serie di circostanze ed il semplice "sentire", ci spingono verso direzioni che se intraprese finiscono col segnare la nostra vita. Così è stato per la Medicina, che ho intrapreso e sentito come mia strada e modo d'essere.

Considero l'essere medico ancora una forma d'arte, perché se è vero che viviamo nell'epoca moderna, fatta di tecnologia, scienza e studi clinici, è pur vero che siamo uomini a contatto con altri uomini, e giorno dopo giorno dobbiamo non solo guardare in faccia i segni di una malattia, ma la persona che ne sopporta il peso. Sino ad ora tante sono le cose che ho imparato, ma una più di tutte è stata forse la lezione più difficile: saper riconoscere ed accettare i propri limiti come base per migliorare e raggiungere di nuovi. La preparazione universitaria non insegna come interagire con i pazienti, né come controllare le proprie emozioni di fronte alla malattia, questo è stato il percorso che da quattro anni ho intrapreso nella Divisione di Ematologia. Ho conosciuto persone molto diverse tra di loro, con differenti preparazioni, competenze e modi d'agire, e da ognuno ho cercato di "apprendere il mestiere". Sono consapevole di essere cambiato, di avere interiorizzato emozioni tanto forti, quanto necessarie per svolgere al meglio il mio lavoro. Si è "piccoli", si cresce man mano in un contesto, si acquisiscono delle conoscenze e con esse le responsabilità diventano sempre più pressanti e alla fine di una lunga giornata ci si guarda indietro sentendosi stanchi ma soddisfatti. Ho avuto modo di lavorare sia in Degenza, dove il malato ematologico è quasi sempre acuto e necessita di cure e assistenza continue, sia in Ambulatorio e Day Hospital, dove il lavoro è rivolto alla gestione dei



pazienti "più stabili", non più acuti, che necessitano di terapie a lungo termine e/o di controlli ripetuti nel tempo. Quest'ultima esperienza mi è rimasta particolarmente nel cuore, poiché si ha l'occasione di seguire il paziente in tutte le varie fasi della malattia, di imparare a conoscere aspetti pratici di gestione dei problemi che si possono via via incontrare e di instaurare un rapporto duraturo che permetta di rispondere al meglio alle necessità del malato. In ultimo, vorrei scrivere pochi versi, da dedicare a quanti mi sono vicino:

*Poco ti basti
per gioir del giorno
e dei suoi momenti,
ch'ognuno d'essi
ti sia caro
apra e schiuda
i tuoi pensieri
guidi le tue azioni
mitighi le tue incertezze,
possa render
molli i tuoi sensi
nell'abbraccio della notte.
Ti sia dato
quanto spero di dare
nulla sia più caro
d'un gesto gentile
che il passo fermo
e la mente fiera
sorreggano i tuoi sensi,
rifuggano l'orgoglio
anelino la Grazia
e con essa
la pace del Giusto.*

AMS: chi siamo

Questa breve sigla ha accompagnato “**ematos**” dal suo primo numero: è quindi il momento di approfondire la conoscenza dell’Associazione che sostiene fattivamente, con l’**impegno di molti**, la Divisione di Ematologia dell’ospedale Niguarda Ca’ Granda.

di Rita Borghi e Angiola Tavecchio

L’AMS è nata nel 1998 dalla passione e dalla determinazione del Primario del reparto di ematologia (**dr Enrica Morra**) e di un gruppo di persone a lei vicine e sostenitrici del reparto stesso, che hanno voluto cogliere le opportunità fornite dalla nuova legge sulle Onlus per dare corpo e struttura ai contributi destinati al reparto stesso. In seguito, il 19 settembre 1998, presso il Notaio Dr. Bellezza, veniva registrato l’atto di nascita dell’AMS, sotto la presidenza del primario. L’anno seguente l’Associazione veniva iscritta nel registro nazionale delle Onlus, e – quindi – autorizzata ad usufruire delle previste facilitazioni fiscali.

Inizialmente la sede era presso il **Rotary Point del Club Milano Scala**, ma dal marzo 2000 è stata spostata all’interno dell’**ospedale Niguarda**. Nell’ottobre 2000 l’AMS è stata iscritta negli elenchi ufficiali del **Registro Generale del Volontariato**. **Attualmente il Consiglio è la struttura portante** e l’organo decisionale dell’AMS: in questa sede infatti si deci-

dono le linee guida e le attività da svolgere; si discute e si approva il bilancio annuale preventivo e consuntivo. Questa struttura ha la sua ragione di essere per le finalità che si propone: migliorare le possibilità di cura, di guarigione e la qualità di vita dei pazienti affetti da malattie tumorali del sangue e del sistema linfatico (leucemie, linfomi e mielomi); anemie acute e croniche; malattie emorragiche; malattie trombotiche; aplasie midollari.

“Tutto ciò si ottiene – spiega la Dr. Morra, Primario della Divisione di Ematologia – utilizzando le terapie più moderne, innovative ed efficaci oggi esistenti. E’ necessario perciò che venga implementata la ricerca clinica sulle terapie innovative, che richiede la partecipazione e le competenze di biologi, medici e tecnici di laboratorio”.

“E’ altresì fondamentale migliorare il livello di assistenza. – prosegue la Dr.essa Morra – Questo impegno richiede una buona struttura logistica, che si ottiene anche fornendo aiuto e forma-

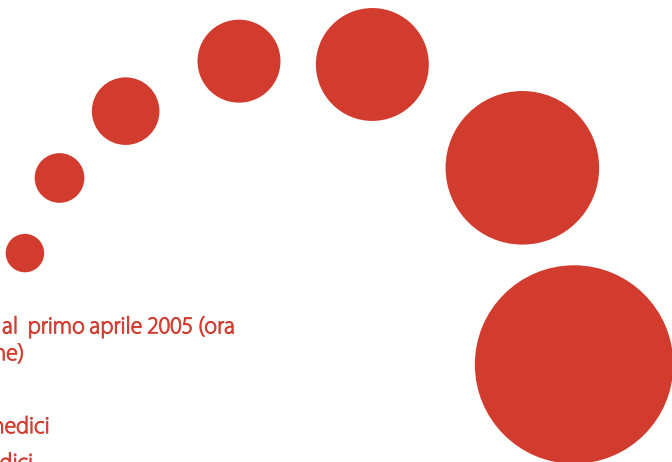
zione al personale infermieristico con percorsi formativi, aggiornamenti, stages, ed anche incrementando il numero di persone addette alle cure. Ciò ovviamente anche per i medici presenti nella struttura”. In tale prospettiva le attività sostenute e finanziate dal-

- Assistenza domiciliare fino al primo aprile 2005 (ora passata in carico alla regione)
- Borse di studio per medici
- Contratti per infermieri e medici
- Scuole di specialità per medici
- Collaborazione con i medici di base
- Contratti per infermieri del day hospital
- Congressi, corsi di aggiornamento, stages all’estero
- Arredamento del reparto ristrutturato
- Allestimento tecnologico del laboratorio di Terapia Cellulare presso la Divisione di Ematologia.

L’AMS fino ad oggi sono molteplici e complesse: **Si può dunque facilmente comprendere quale sia l’importanza dell’Associazione e, all’interno di essa, l’impegno profuso dai numerosi sostenitori che hanno reso possibile la realizzazione di tutti i progetti qui evidenziati.** Molte sono le persone che offrono all’AMS le risorse che ne costituiscono il nu-

cleo portante, umano ed economico.

Innanzitutto i Pazienti e i loro familiari che sono sempre accanto al Primario e lo sostengono per le loro possibilità. In particolare, alcuni fedelissimi meritano una menzione perché sono in prima linea per disponibilità e impegno: l’AMS ha sempre potuto contare sull’appoggio di questi amici sinceri. ☺





Come sostenere A.M.S.

Per aiutare l'Associazione Malattie del Sangue a conseguire i suoi scopi associativi puoi diventare **socio sostenitore**, versando un contributo associativo annuo **libero**.

Puoi anche diventare **socio benemerito** contribuendo ai progetti di ricerca dell'Associazione o all'acquisto di attrezzature necessarie al raggiungimento degli scopi associativi.

Puoi versare la somma voluta tramite:

- bonifico bancario sul c/c n. **43254 ABI 5584 CAB 01615 CIN D** Banca Popolare di Milano BPM – Ag. 15 da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- bonifico bancario sul c/c n. **489821/57 ABI 03069 CAB 09400 CIN C** Banca Intesa BCI – Cariplo Ag. 2100 da versare ad Associazione Malattie del Sangue
- con versamento sul c/c postale n. **42.49.72.06** intestato ad Associazione Malattie del Sangue
- con assegno non trasferibile, intestato ad Associazione Malattie del Sangue

L'A.M.S. è una ONLUS (Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale). A norma di legge i contributi da privati e le erogazioni in denaro, quando sono effettuati tramite banca o posta sono:

- detraibili dall'IRPEF nella misura del 19% per le persone fisiche (privati), per importi non superiori ai 2066,00 Euro
- deducibili dal reddito d'impresa per un importo non superiore ai 2066,00 Euro o al 2% del reddito d'impresa dichiarato

SCHEDA DI ADESIONE (da restituire compilata)



Nome		Cognome/Denominazione sociale		
Via	n.	CAP	Località	Prov.
Tel.	/	Professione	Data di nascita	
C.F./P.I.	/	e-mail		

Intendo aderire alla Associazione Malattie del Sangue con sede in Milano, P.zza Ospedale Maggiore 3, in qualità di

- ☐ socio sostenitore ☐ socio benemerito

A tal fine, consapevole del contenuto dello Statuto dell'A.M.S., dichiaro di versare Euro, nella seguente modalità da me prescelta:

versamento ☐ sul c/c bancario n. **489821/57 ABI 03069 CAB 09400 CIN C** ☐ sul c/c bancario n. **43254 ABI 5584 CAB 01615 CIN D**

☐ c/c postale n. **42.49.72.06** ☐ tramite assegno bancario n°, Banca.....

☐ tramite RID (compilare le voci sottostanti)

Io sottoscritto/a autorizzo l'Associazione Malattie del Sangue a incassare ogni..... mesi la somma di Euro addebitandola sul mio C/C secondo le forme di incasso del servizio RID, fino a revoca di questa autorizzazione.

Banca _____ Indirizzo _____ Agenzia n° _____

cod. CAB _____ cod. ABI _____ C.C. n° _____

Data Firma.....

I dati personali saranno trattati a norma della legge 675/96 nella misura strettamente necessaria al perseguimento degli scopi statuari.

☐ Presto il consenso ☐ Nego il consenso

Data Firma.....

ASSOCIAZIONE MALATTIE DEL SANGUE

c/o Divisione Ematologia Ospedale di Niguarda – Ca'Granda – Piazza Ospedale Maggiore 3 – 20162 – Milano – tel. 02/6444-4025 – tel. e fax: 02/6425891