

Implicazioni medico legali della terapia oncologica ai fini valutativi in ambito assistenziale e previdenziale

Michele Sammiceli^{1,2}, Marcella Scaglione^{1,2}

¹ Medico chirurgo specialista in Medicina Legale

² Medico esterno convenzionato, Centro Medico Legale (CML) INPS, Siena

ABSTRACT

Oncological therapies, i.e. the set of heterogeneous methods to counter the growth and spread of cancer, may become themselves the cause of work disability or inability to perform the activities of daily living (ADL).

The paper analyzes various therapeutic approaches to neoplastic diseases in order to examine the major side effects related to the genesis of disability in working activities or inability to perform the ADL.

Through the description of some cases came to the observation of the medico-legal department of the Italian National Welfare Institute (INPS) in Siena, the paper aims to explain the relationship between cancer treatments and the so called "oncological iatrogenic disability".

The authors develop a critical analysis of the medico-legal requirements that the side effects of the oncological therapies must have to be recognized as "oncological iatrogenic disability": certainty of the causal link, intensity and frequency, permanency, and uniqueness of the case.

Keywords: Cancer Treatment Protocol; Civil invalidity; Social security disability; Italian National Welfare Institute (INPS); law 222/1984

Medico-legal implications of oncological therapies for the evaluation in civil invalidity and social security disability

Pratica Medica & Aspetti Legali 2017; 11(1): 1-9

<http://dx.doi.org/10.7175/PMeAL.v11i1.1283>

Corresponding author

Michele Sammiceli
sammiceli@alice.it

Disclosure

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo

■ PREMESSA

Le terapie oncologiche, cioè l'eterogeneo insieme delle metodiche terapeutiche messe in atto nei soggetti affetti da neoplasia, vengono scelte e praticate sulla base di diversi fattori che contraddistinguono il tumore: l'istotipo, la presenza o meno di recettori ormonali, la sede e la dimensione della neoplasia, l'eventuale sua disseminazione metastatica, le modalità della diffusione (vascolare, linfatica), l'interessamento secondario di uno o più organi.

I protocolli oncologici annoverano:

- la radioterapia, cioè la terapia con radiazioni ionizzanti prodotte da una sorgente esterna al corpo, da utilizzarsi, ai fini curativi, nel caso di tumori primari confinati in particolari sedi corporee e, come terapia palliativa, nelle localizzazioni metastatiche ossee;
- la brachiterapia, o radioterapia interna, variante della precedente e basata sul collocamento di una sorgente di radiazioni ionizzanti all'interno del corpo, in prossimità del tumore (ad esempio nelle neoplasie della prostata, della cervice uterina, della cute);

Codice	Patologia	Percentuale
9325	Neoplasie a prognosi infausta o probabilmente sfavorevole nonostante asportazione chirurgica	100
9323	Neoplasie a prognosi favorevole con grave compromissione funzionale	70
9322	Neoplasie a prognosi favorevole con modesta compromissione funzionale	11
9319	Linfomi linfoblastici (non Hodgkin)	60

Tabella I. Estratto dalla tabella indicativa delle percentuali d'invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti [2]

- l'ormonoterapia, fondata sulla somministrazione di farmaci in grado di interagire con ormoni considerati favorevoli all'accrescimento tumorale (prescritta, ad esempio, nel caso dei tumori mammari o prostatici);
- l'immunoterapia oncologica, tecnica all'avanguardia che prevede l'utilizzo di farmaci in grado di modulare il sistema immunitario per contrastare l'accrescimento e la diffusione della neoplasia;
- la chemioterapia oncologica, basata sull'utilizzo di farmaci antiblastici, sovente in protocolli con più principi attivi (polichemioterapia), finalizzata a contrastare l'accrescimento del tumore, spesso con importanti effetti collaterali per il paziente.

In ambito valutativo medico legale ai fini assistenziali e previdenziali, raramente gli effetti di queste terapie sul paziente costituiscono l'elemento cardine su cui si incentra il giudizio medico legale conclusivo; in altri termini, ai fini valutativi in ambito di invalidità civile e di invalidità previdenziale, diviene preponderante la stadiazione della neoplasia rispetto agli effetti, spesso molto debilitanti ancorché transitori, che certi tipi di terapia oncologica possono avere [1].

■ VALUTAZIONE ONCOLOGICA DELLE NEOPLASIE PER L'INVALIDITÀ CIVILE E L'INVALIDITÀ PREVIDENZIALE INPS

INVALIDITÀ CIVILE

La valutazione delle neoplasie in ambito di invalidità civile è, per legge, ancorata, tutt'oggi, alle voci presenti nel Decreto Ministeriale (DM) del 5

febbraio 1992 [2]. Nella parte dedicata alla patologia neoplastica, il DM effettua una grossolana, e ormai anacronistica differenziazione, tra tumori a prognosi *quoad vitam* probabilmente infausta nonostante asportazione chirurgica (codice 9325), tumori a prognosi favorevole ma a grave compromissione funzionale (codice 9323) e tumori a prognosi favorevole e modesta compromissione funzionale (codice 9322) (Tabella I).

Nel DM del 1992, non inclusi nel capitolo della patologia neoplastica ma elencati nella sezione dedicata alla patologia immunitaria, si trovano i linfomi linfoblastici (non Hodgkin - codice 9319), ai quali i legislatori dell'epoca attribuirono un collocamento tassonomico che ad oggi appare quanto mai discutibile [3].

Negli anni a seguire, la giurisprudenza di merito aveva cercato di intervenire su una situazione normativa così poco articolata e che stava divenendo, man mano che passavano gli anni, sempre più anacronistica. Già nel 2004, una sentenza della Corte di Cassazione, sezione del lavoro [4], aveva sancito la possibilità, per i pazienti neoplastici, defedati dalla chemioterapia, di godere dell'indennità di accompagnamento per il periodo della durata del trattamento (anche se inferiore ad un mese), qualora il medesimo, per intensità e gravità degli effetti collaterali, fosse stato in grado di rendere il paziente impossibilitato a deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore o a compiere gli atti quotidiani della vita in assenza di assistenza continua di terze persone [5]. Successiva sentenza della Corte di Cassazione del 2008 [6], precisava che, ai fini del riconoscimento del diritto all'indennità di accompagnamento, la problematica del trattamento chemioterapico non potesse risolversi in astratto e in maniera assiomatica, ma, trattandosi di una situazione di fatto, fosse necessario esaminare caso per caso, valutando se, nell'arco temporale in cui veniva praticata la terapia oncologica, ricorressero le condizioni previste dall'articolo 1 della legge n. 18 dell'11 febbraio 1980 [7].

Più volte è stata auspicata la riforma di questo sistema tabellare di classificazione dell'incidenza delle patologie neoplastiche sulla capacità lavorativa generica, ormai desueto; proprio l'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale era stato fautore, tra il 2010 e il 2012, di una «tabella indicativa delle percentuali di invalidità per le menomazioni e le malattie invalidanti, aggiornata ai sensi della legge 3 agosto 2009, n. 102. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 1 luglio 2009, n. 78» [8].

Le nuove tabelle, che non hanno mai avuto corso legale, dedicavano un ampio capitolo alla «patologia neoplastica» (pagine 121-134). Si distingueva tra tumori solidi e tumori del sistema emolinfopoiетico e le tabelle prendevano in considerazione, per ogni tipologia di neoplasia, lo stadio della medesima ai fini della valutazione medico legale. A

pagina 123, si precisava, ancora, che *«il beneficio dell'indennità di accompagnamento, anche nei pazienti neoplastici in trattamento chemioterapico, presume il positivo riscontro delle condizioni, anche sanitarie, previste dalla Legge 508/1988. Si deve pertanto intendere escluso qualsiasi automatismo tra trattamento chemioterapico e indennità di accompagnamento»*.

Né nelle tabelle del DM del 1992, attualmente in vigore, né nelle proposte di riforma tabellare del 2009, la terapia oncologica rappresenta un elemento cardine della valutazione medico legale.

INVALIDITÀ PREVIDENZIALE INPS

La valutazione delle neoplasie in ambito previdenziale ai fini della legge 222/1984 [9] non prevede classificazioni tabellari stabilite da normative di legge. È lasciata al medico esaminatore la stima se la patologia tumorale in esame sia tale da ridurre oltre i 2/3 la capacità lavorativa in attività confacenti nel caso dell'assegno ordinario di invalidità (AOI) o sia tale da rendere l'assicurato in condizione di assoluta e permanente impossibilità a svolgere qualsiasi attività di lavoro (POI - pensione ordinaria di inabilità).

Per la valutazione dello status di invalidità, il parametro principale che fa propendere il medico esaminatore per la concessione appare essere la diffusione della neoplasia, sia intesa come propagazione loco-regionale (stadi oltre il T2-T3 della classificazione TNM), sia come disseminazione linfonodale (stadio N+) che vascolare. Nel caso di neoplasie mammarie, ad esempio, si propende per la concessione dell'AOI a partire dagli stadi T2N1M0 o T3N0M0 (stadi 2B – 3A); nel caso delle neoplasie ginecologiche (carcinomi vaginali, vulvari, cervicali, endometriali e ovarici), si propende per la concessione economica oltre lo stadio II secondo la classificazione FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), corrispondente, in linea generale, agli stadi TNM oltre il T2N0 o il T1N1 [10,11].

Analoga considerazione può farsi per le neoplasie gastrointestinali, in particolare i tumori del colon-retto, che, assieme ai tumori mammari, costituiscono le neoplasie che più frequentemente giungono all'osservazione del medico INPS. La concessione dello status di invalido usualmente non è giustificata, indipendentemente dal tipo di attività lavorativa svolta, negli stadi A e B1 (corrispondenti al T1N0M0 e al T2N0M0); per gli stadi B2 e B3 (corrispondenti al T3N0M0 e T4N0M0) la concessione è rapportata al tipo di attività lavorativa svolta. Infine, per gli stadi oltre N1-N2, il medico esaminatore propende di norma per la concessione dell'invalidità indipendentemente dall'attività svolta [12].

Per quanto riguarda, invece, la concessione dell'inabilità INPS, cioè l'assoluta e permanente impossibilità di svolgere qualsiasi attività lavora-

tiva, la diffusione metastatica della neoplasia e la sua non aggredibilità chirurgica (con particolare riguardo ai tumori polmonari e pancreatici) costituiscono i parametri principali favorevoli la concessione [13].

Anche nel caso dell'invalidità/inabilità previdenziali, i trattamenti terapeutici approntati per i vari tipi di neoplasie non vengono, di norma, considerati di rilievo ai fini della concessione, a favore del grading e dello stadio della neoplasia.

■ TERAPIE ONCOLOGICHE: GLI EFFETTI COLLATERALI CHE SI RIPERCUOTONO SULLA CAPACITÀ LAVORATIVA E SULL'AUTONOMIA PERSONALE

Di seguito si passano in rassegna, schematicamente, le principali terapie antineoplastiche, sottolineandone gli effetti collaterali valutati in base all'incidenza sulla capacità lavorativa generica e semi-specifica, sulla capacità di deambulare in maniera autonoma e sulla possibilità di compiere gli atti quotidiani della vita, cioè sui parametri medico legali che si prendono in esame nelle valutazioni in campo assistenziale e previdenziale.

RADIOTERAPIA

La radioterapia oncologica è la metodica terapeutica che consiste nell'utilizzo di radiazioni ionizzanti; queste, opportunamente centrate sulla sede da trattare, possono danneggiare il patrimonio genetico delle cellule neoplastiche, distruggendole. La radioterapia è impiegata in vari tipi di cancro, soprattutto se confinati in una determinata zona corporea (tumori polmonari inoperabili, tumori mammari in stadi iniziali, tumori prostatici, penieni, del canale anale e vaginali [14]); trova indicazione anche nel trattamento delle lesioni metastatiche isolate.

Gli effetti collaterali della radioterapia possono essere a breve termine, quando compaiono durante o poco dopo la fine del trattamento radiante, oppure a lungo termine, quando appaiono anche a distanza di mesi dalla fine della terapia.

La radioterapia raramente è usata in maniera isolata; più di frequente è combinata con la terapia chirurgica, con la chemioterapia, con l'ormonoterapia e con l'immunoterapia. In particolare, rispetto all'aggressione chirurgica della neoplasia, la terapia radiante può essere neoadiuvante, se effettuata prima dell'intervento chirurgico, oppure adiuvante, se effettuata dopo. La finalità del trattamento radiante (curativo o palliativo) dipenderà

dal tipo di tumore, dalla posizione anatomica, dai rapporti che questo contrae con strutture vitali, oltre che dallo stadio istologico.

I principali effetti collaterali precoci della terapia radiante sono l'astenia, le alterazioni trofiche sulla cute, sugli annessi cutanei e sui tessuti sottocutanei (dermatiti attiniche, defluvium capillorum totale o parziale, enteriti, cistiti e prostatiti da radioterapia). Tra gli effetti tardivi, che di norma si protraggono maggiormente nel tempo, si annoverano invece la sterilità nel caso dei trattamenti pelvici, le connettiviti e le fibrosi da irradiazione, le mucositi post-attiniche nel caso di trattamento dei carcinomi buccali, delle ghiandole salivari e dell'esofago, le stenosi vaginali, dell'uretra e dell'uretere [10], le osteonecrosi avascolari.

Per ciò che concerne la riduzione della capacità lavorativa o la disautonomia nelle *Activities of Daily Living* (ADL) prodotte dalla radioterapia si può dire che, di norma, poche sedute di radioterapia non determinano rilevanti alterazioni funzionali. Nel caso di trattamenti radianti per tumori mammari, sia pre che post-operatori, raramente si assiste a problematiche articolari di rilievo e tali da raggiungere la soglia di invalidità. Soltanto nel caso di trattamenti prolungati può aversi una considerevole riduzione della capacità funzionale articolare, sino al deficit anche completo della capacità motoria o deambulatoria. Si tengano presenti, ad esempio, il trattamento radiante delle metastasi cerebrali, anche isolate, che può accompagnarsi ad edema, disturbi cognitivi e dell'equilibrio oppure la radioterapia pelvica prolungata nel caso di carcinomi della cervice o carcinomi uroteliali, che può associarsi a fibrosi reattiva perineurale con conseguenti disturbi motori e disestesici [15].

La terapia radiometabolica dei tumori solidi (che si basa sulla localizzazione di radioisotopi nel contesto della massa tumorale, come nel caso dell'utilizzo del radioiodio 131 per il carcinoma tiroideo) e la brachiterapia (o curieterapia, basata sulla localizzazione di sorgenti radioattive all'interno del corpo, in prossimità della sede da trattare), non presentano, quasi mai, effetti tali da alterare la capacità lavorativa di un soggetto o la sua autonomia nell'espletamento delle attività della vita quotidiana.

ORMONOTERAPIA ONCOLOGICA

L'ormonoterapia oncologica è la terapia basata sulla somministrazione di farmaci in grado di interferire con l'attività di vari ormoni, in particolare estrogeni, progestinici e androgeni, in grado di modulare l'accrescimento di numerosi tipi di tumore (gli estrogeni delle neoplasie mammarie, gli androgeni dei tumori prostatici). I farmaci ormonoterapici agiscono impedendo alla cellula tumorale di essere influenzata dagli ormoni prodotti dall'organismo: ad esempio l'antiestrogeno tamoxifene è

attivo sui tumori mammari ER+, cioè responsivi al trattamento antiestrogenico mentre gli analoghi dell'LHRH (triptorelina, leuprorelina, buserelina e goserelin) o gli inibitori degli androgeni (ad es. il ciproterone acetato) nei carcinomi prostatici non operabili. L'ormonoterapia può inibire la produzione degli stessi ormoni, come nel caso degli inibitori dell'aromatasi (tra cui anastrozolo, letrozolo ed exemestane) che agiscono bloccando l'enzima aromatasi, che converte gli androgeni in estrogeni.

Usualmente l'ormonoterapia viene praticata nella variante adiuvante, cioè effettuata a seguito dell'intervento chirurgico per un periodo di circa 5 anni.

Tra gli effetti collaterali più comuni dei farmaci ormonoterapici si elencano le vampate di calore, le sudorazioni profuse, l'idroritenzione, l'interruzione del ciclo mestruale, l'insorgenza di un quadro osteoporotico (nelle donne in menopausa il tamoxifene riduce il rischio di osteopenia, mentre, in premenopausa, può facilitare l'insorgenza del quadro osteoporotico). Più raramente possono insorgere dolori articolari (più frequenti nelle pazienti in trattamento con inibitori dell'aromatasi, ma associati anche all'uso del tamoxifene o degli analoghi dell'LHRH), dolori crampiformi agli arti inferiori, aumentato rischio di flebiti e trombosi venose periferiche.

Dal punto di vista medico legale, la terapia con farmaci ormonali non è pressoché mai, da sola, responsabile di disabilità così gravi da inficiare in maniera rilevante la capacità di lavoro, né tanto meno l'autonomia del soggetto nelle ADL.

IMMUNOTERAPIA ONCOLOGICA

L'immunoterapia oncologica è una metodica terapeutica che sfrutta la presenza di antigeni sulla superficie delle cellule neoplastiche, noti come TAA (*Tumor Associated Antigens*). Si identificano due modalità operative: l'immunoterapia oncologica attiva, che si basa sull'attacco da parte del sistema immunitario delle cellule neoplastiche, sfruttando quali bersagli i TAA, e l'immunoterapia oncologica passiva, che rafforza la risposta antitumorale dell'organismo con l'utilizzo di linfociti, citochine e anticorpi monoclonali. Tra i recettori più utilizzati per colpire le cellule neoplastiche annoveriamo il CD20, il CD274 e il CD279. Il legame dell'anticorpo all'antigene recettoriale di superficie della cellula neoplastica porta alla morte cellulare tramite l'attivazione del complemento e altri meccanismi citotossici. Tra gli immunoterapici più utilizzati ricordiamo:

- rituximab, che agisce legandosi al recettore CD20 dei linfociti B [16], ed è utilizzato nella terapia oncologica di alcune varietà di linfoma non Hodgkin e nella leucemia linfatica cronica (versioni modificate di questo immunoterapico sono l'ocrelizumab e l'ofatumumab);

- alemtuzumab, che agisce legandosi al recettore antigenico CD52 ed è utilizzato nella terapia della leucemia linfatica cronica, della leucemia a cellule T cutanea (CTCL) e nel linfoma a cellule T;
- trastuzumab, anticorpo che agisce sul recettore antigenico HER2/neu e che è utilizzato nella terapia del carcinoma mammario localmente avanzato e metastatico.

Gli effetti collaterali dell'immunoterapia variano in base al tipo di farmaco somministrato; i più comuni sono la nausea e il vomito (comunque di minore intensità e con effetti meno invalidanti rispetto a quelli indotti dalla chemioterapia tradizionale [17]), la diarrea, l'astenia.

Non sono giunti all'osservazione del nostro Centro Medico Legale (CML) di appartenenza casi di soggetti nei quali l'immunoterapia oncologica sia stata causa, unica e sufficiente, di disabilità con ripercussioni concrete sulla capacità di lavoro e sull'autonomia del soggetto.

CHEMIOTERAPIA ONCOLOGICA

Con il termine di chemioterapia oncologica o antineoplastica si indica l'insieme dei farmaci utilizzati per contrastare o arrestare l'accrescimento del cancro, tramite la distruzione delle cellule neoplastiche. I chemioterapici antitumorali raggruppano eterogenee molecole che agiscono distruggendo le cellule; tra i principali ricordiamo gli analoghi del platino, gli alcaloidi vegetali, gli antimetaboliti, i farmaci antimicrotubuli, gli antibiotici antitumorali e gli agenti alchilanti. Spesso questi farmaci vengono utilizzati in associazione (polichemioterapia), al fine di aumentare la capacità distruttiva sulle cellule neoplastiche e minimizzarne gli effetti collaterali [18].

Si è cercato, per semplicità schematica, di raggruppare i farmaci chemioterapici in base all'utilizzo nel trattamento dei tumori dei vari distretti corporei.

Tra i principali chemioterapici adoperati nella terapia dei carcinomi gastrointestinali (dello stomaco, del piccolo intestino e del colon-retto) si annoverano l'epirubicina, la capecitabina, l'oxaliplatino, il 5-fluorouracile (5-FU) e l'irinotecan, usati in combinazione nei seguenti protocolli chemioterapici:

- PELF (cisplatino + epirubicina + acido folinico + 5-FU);
- ECF (epirubicina + cisplatino + 5-FU);
- Mayo Clinic e De Gramont (5-FU + acido folinico);
- XELOX (capecitabina + oxaliplatino);
- FOLFOX (5-FU + oxaliplatino + acido folinico);
- FOLFIRI (acido folinico + 5-FU + irinotecan).

Il loro utilizzo è gravato da vomito, diarrea, defluviu capillorum, tossicità ematologica (ane-

mia, leucopenia e piastrinopenia) e cardiologica (difetti di contrazione), neuropatie periferiche con parestesie e disestesie.

Tra i chemioterapici utilizzati nel trattamento dei tumori polmonari broncogeni e a piccole cellule si elencano: la gemcitabina, il cisplatino, i taxoli docetaxel e paclitaxel, l'etoposide, l'alcaloide della vinca vincristina e la doxorubicina (detta anche adriamicina).

Sono utilizzati in combinazione nei protocolli:

- CAV (ciclofosfamida + adriamicina + vincristina);
- PE (cisplatino + etoposide);
- GP (gemcitabina + cisplatino).

Si associano a nausea e vomito (soprattutto il cisplatino e la gemcitabina), neuropatie periferiche, tossicità ematologica (soprattutto i taxoli e la vincristina), complicanze cardiologiche (in particolare la doxorubicina).

Tra i chemioterapici usati per contrastare i tumori mammari vanno ricordati la ciclofosfamida, la vinorelbina, il già citato 5-FU e l'antimetabolita metotrexato, con i seguenti protocolli polichemioterapici:

- AC (adriamicina + ciclofosfamida);
- EC (epirubicina + ciclofosfamida);
- CMF (ciclofosfamida + metotrexato + 5-FU);
- CDDP (cisplatino) + vinorelbina.

I principali effetti collaterali sono legati, ancora, al defluviu capillorum (indotto, essenzialmente, dalla ciclofosfamida), alla nausea e al vomito, alla tossicità ematologica e neurologica, alle mucositi.

Tra i protocolli chemioterapici utilizzati nei carcinomi vescicali, da citare il MVAC (metotrexato + vinblastina + adriamicina + cisplatino); tra quelli per il trattamento dei carcinomi prostatici, il DE (docetaxel + estramustina, un derivato simil-estrogenico) e il DP (docetaxel + prednisone); per i carcinomi ginecologici, i protocolli AC (adriamicina + ciclofosfamida) e PC (cisplatino + ciclofosfamida). Per i tumori ematologici, infine, tra gli svariati regimi chemioterapici, ricordiamo il FLAIE (fludarabina + etoposide + idarubicina + citarabina), usato nel trattamento delle leucemie mieloidi e dei linfomi; tale protocollo si associa alla comparsa di anemia, trombocitopenia, astenia, vomito e tossicità cerebellare con vertigini, atassia e disartria [19].

Tra gli effetti collaterali dei trattamenti chemioterapici quelli che possono avere maggiore effetto sulla riduzione della capacità lavorativa o sull'autonomia del soggetto nell'espletamento degli atti quotidiani della vita sono, senza dubbio alcuno, la nausea e il vomito intensi e prolungati (in questi casi si associano ad astenia marcata, disidratazione e squilibri idro-elettrolitici) [20], la tossicità neurologica (che si esprime clinicamente con disestesie e parestesie anche di rilevante in-

tensità, ancorché transitorie) e la tossicità ematologica (responsabile di anemia, trombocitopenia e leucopenia).

■ QUANDO LA TERAPIA ONCOLOGICA DIVIENE CAUSA UNICA E SUFFICIENTE DELLA RIDUZIONE DELLA CAPACITÀ LAVORATIVA O DELLA DISAUTONOMIA NEGLI ATTI QUOTIDIANI DELLA VITA

Si procede alla disamina di tre casi emblematici, giunti all'osservazione del CML INPS di appartenenza, nei quali la terapia oncologica, sia radiante sia chemioterapica, ha rappresentato il fattore principale e pressoché unico sul quale è stato fondato il giudizio medico legale perché causa, essa stessa di disabilità, più della malattia di base.

CASO 1

Uomo di anni 55, operaio vetraio, con diagnosi di carcinoma prostatico stadio 7 (3+4) di Gleason. L'urologo di riferimento, in accordo con gli oncologi, fu propenso all'effettuazione di cicli di radioterapia, visto che il paziente rifiutava l'intervento chirurgico per il timore delle possibili complicanze (incontinenza urinaria e disturbi dell'erezione). Il paziente, però, dopo circa 6 mesi di trattamento radiante, presentò un quadro di osteonecrosi della testa femorale di sinistra con necessità, dopo circa un anno, di intervento chirurgico di protesizzazione totale di anca.

Il soggetto, sottoposto a visita medico legale per inabilità previdenziale (invalidità in subordine) dopo circa 12 mesi dalla diagnosi della neoplasia, veniva riconosciuto «non inabile / invalido» in base alla legge 222/1984 con revisione sanitaria al biennio; il medico esaminatore, nel giudizio medico legale conclusivo, riportava: «Uomo di anni 55, operaio dell'industria del vetro, affetto da osteonecrosi della testa del femore sinistro, in previsione di protesizzazione e ad attuale discreta ripercussione statico-deambulatoria, conseguente a trattamento radiante prolungato per carcinoma prostatico localmente avanzato».

Non veniva presentata, dal paziente, domanda per invalidità assistenziale.

Considerazioni medico legali valutative

Nel caso in oggetto il riconoscimento dello status di invalido, cioè di soggetto avente una

riduzione superiore ai 2/3 della capacità lavorativa in attività confacenti è riferibile, pressoché esclusivamente, ad una complicanza, anche se rara, dei trattamenti radianti [21,22]. Tale complicanza si sviluppò dopo circa 6 mesi dall'inizio del trattamento radiante e assumeva i caratteri di permanenza richiesti dalla dottrina medico legale. In considerazione del tempo intercorso dalla diagnosi della neoplasia (oltre 12 mesi), nella formulazione del giudizio medico legale, risultò così preponderante il quadro disfunzionale articolare di natura iatrogena, rispetto allo stadio della malattia prostatica.

CASO 2

Donna di anni 40, agente di commercio nel settore edile, sottoposta ad intervento chirurgico di mastectomia radicale skin sparing sinistra per carcinoma duttale (stadio T1cN0Mx / grading G3 / ER+ 91%, PgR 0%, Ki67 88%) a carico del quadrante supero-interno della mammella. La donna effettuava 6 cicli di chemioterapia secondo il protocollo EC, seguiti da infusione di trastuzumab (Herceptin®) ogni 2 settimane per circa 6 mesi dal termine della chemioterapia. In considerazione della buona responsività agli estrogeni, venne prevista terapia adiuvante con tamoxifene per un quinquennio.

La paziente, sottoposta a visita medico legale presso il CML INPS per la concessione dell'AOI (assegno ordinario di invalidità) veniva riconosciuta, in prima istanza, «non invalida» ex lege 222/84.

In fase di ricorso sanitario, il medico di turno evidenziava però, come dalla relazione oncologica aggiornata emergesse: «paziente allergica a varie formulazioni chemioterapiche, che non può essere sottoposta all'utilizzo dei taxani [...] la tolleranza alla chemioterapia secondo protocollo EC è scarsa per nausea e vomito molto intensi e poco controllati dalla terapia antiemetica e per importante anemia con astenia che perdura da vari mesi»; sulla base di queste informazioni riconosceva il soggetto «invalido» con revisione sanitaria all'anno.

Pochi mesi dopo la visita di prima istanza previdenziale, la donna veniva sottoposta a visita assistenziale presso la Commissione Medica Integrata dell'ASL di pertinenza e veniva riconosciuta «invalido con totale e permanente inabilità lavorativa 100% art 2 e 12 L. 118/71» con revisione sanitaria a 12 mesi e «handicap in situazione di gravità, art 3 comma 3» con analoga revisione.

Considerazioni medico legali valutative

In ambito previdenziale, il medico esaminatore che aveva effettuato la visita di prima istanza della paziente aveva negato la concessione della prestazione, in virtù della scarsa ripercussione funzionale dell'intervento di mastectomia (non

era stata praticata la linfadenectomia omolaterale vista la negatività istologica del linfonodo sentinella) e della buona prognosi della neoplasia, in considerazione dello stadio iniziale (T1cN0) e della possibile risposta ormonale al trattamento antiestrogenico (ER+ del 91% delle cellule neoplastiche).

Il rilievo di complicanze di particolare importanza della chemioterapia (emerse solo dalla relazione oncologica aggiornata esibita dalla periziana in sede di ricorso), e che potevano considerarsi eccezionali e sufficientemente permanenti nel tempo, nel caso della donna rispetto ad altri soggetti sottoposti ad analogo protocollo terapeutico per patologia mammaria, ha fatto propendere, in fase di ricorso, per la concessione dell'AOI.

CASO 3

Donna di anni 32, impiegata contabile, affetta da leucemia mieloide acuta, trattata con protocollo chemioterapico FLAIE per circa 4 sedute. Il trattamento è stato gravato da severa trombocitopenia ($< 20.000/\text{mm}^3$) e leucopenia, con necessità di supplementazione piastrinica e lunga degenza in ambiente ospedaliero, fino al trapianto allogenico di midollo osseo, avvenuto quasi 12 mesi dopo l'inizio del trattamento chemioterapico.

Il soggetto, che ha presentato domanda per il riconoscimento di invalidità civile dopo pochi mesi dalla diagnosi, è stato riconosciuto invalido civile «totale e permanente con necessità di assistenza continua non essendo in grado di compiere gli atti quotidiani della vita». Nell'esame obiettivo del verbale ASL veniva riportato: «soggetto accessibile al colloquio, lucido, mnesico. Astenia marcata. I passaggi posturali avvengono con la necessità di supervisione di terza persona, soprattutto se impegnativi (ad esempio alzarsi dal letto). Deambulazione condotta a piccoli passi con breve autonomia per astenia intensa».

Non è stata presentata domanda di invalidità previdenziale per mancanza del requisito contributivo.

Considerazioni medico legali valutative

L'indennità di accompagnamento per il periodo in cui il soggetto ha praticato la chemioterapia antitumorale è stata concessa in quanto il protocollo FLAIE a cui la paziente è stata sottoposta è stato cagione di disautonomia, perdurante per vari mesi, che non era da ricondursi, invece, alla patologia di base. I medici facenti parte della Commissione Medica Integrata (CMI) che ha riconosciuto la paziente non autonoma nell'espletamento delle ADL a causa del trattamento chemioterapico hanno ritenuto sufficientemente stabilizzato il quadro medico legale della stessa, considerando assolto il principio della permanenza.

■ CONCLUSIONI

I tre esempi riportati sono chiarificatori di come la terapia oncologica messa in atto per contrastare vari tipi di neoplasie possa, in casi eccezionali, costituire essa stessa la cagione principale di disabilità lavorativa o disautonomia nel quotidiano.

Sia nell'ambito dell'invalidità assistenziale che della pensionabile, quella che potremmo definire "disabilità iatrogena oncologica", cioè invalidità prodotta esclusivamente dai trattamenti antineoplastici, deve costituire un evento eccezionale che non può assiomaticamente legare un certo tipo di trattamento (radiante, immunologico o farmacologico), con il riconoscimento dello stato di invalidità o inabilità. Solo l'unicità dell'interazione tra l'individuo e un certo protocollo terapeutico può produrre effetti collaterali e complicanze tali e protratti nel tempo da rendere il soggetto disabile o, nei casi eccezionali, disautonomo per gli atti quotidiani della vita.

Già la predetta sentenza della Corte di Cassazione dell'ottobre 2008 [6] aveva affrontato questo problema, sottolineando come, in ambito di invalidità civile, ai fini del riconoscimento del diritto all'indennità di accompagnamento, il trattamento chemioterapico non possa esaminarsi in astratto, ma debba essere calato nello specifico caso.

La tematica della disautonomia legata alle terapie oncologiche, infatti, è d'obbligo che venga analizzata affrontando, ancora una volta, il concetto medico legale della permanenza, laddove con il termine "permanente" deve intendersi non tanto la menomazione immutabile o insanabile quanto invece la «situazione biologica non transitoria, durevole a tempo indeterminato, senza previsione di guarigione e/o miglioramento in tempi brevi» [23].

Ecco, quindi, che la chemioterapia che produce, solo per un breve arco temporale, una disabilità tale da rendere, solo per quel periodo, il soggetto menomato nella sua capacità lavorativa o disautonomo nell'espletamento delle ADL non soddisferebbe il requisito di permanenza prima accennato, secondo una consuetudine valutativa medico legale tutt'altro che priva di fondamento (anche se la sentenza n. 10212 del 2004 [4] si era espressa favorevolmente in merito alla legittimità dell'indennità di accompagnamento per inabilità di breve periodo, anche inferiori al mese). Un conto sono, quindi, gli effetti precoci e sovente transitori della terapia oncologica (vomito e diarrea occasionali, di moderata intensità, responsivi ai comuni trattamenti antiemetici o antidiarroici), un conto le complicanze tardive, e spesso più durature nel tempo, quali le gravi e persistenti alterazioni ematologiche, della cute e degli annessi cutanei [24], le neuropatie o le fibrosi post-radioattive, le complicanze cardiologiche (cardiomiopatie da adriamicina [25,26]), il vomito e la diarrea

prolungati nel tempo, spesso dovuti ad enteriti arigenative post-attiniche o chemioterapiche, le nefropatie importanti da cisplatino, ifosfamide, nitrosuree.

In sostanza, la valutazione della patologia neoplastica resta tutt'ora legata, per legge, allo stadio e all'aggressività della stessa sia in ambito assistenziale (dove il concetto dell'invalidità etica, cioè della consapevolezza di essere affetti da una malattia probabilmente letale influenza notevolmente la valutazione), sia in ambito previdenziale, dove non esistono valori tabellari stabiliti per legge.

Si deve giungere al concetto di disabilità iatrogena oncologica soltanto quando siano soddisfatti tutti i seguenti fattori:

- **certezza del nesso causale tra terapia e disabilità/disautonomia:** lo status di invalido deve legarsi, in maniera certa ed esclusiva, alla terapia messa in atto per contrastare il tumore; ciò significa che la patologia di base non trattata o trattata con metodica diversa non renderebbe il soggetto, in quel momento, menomato nella sua capacità lavorativa o disautonomo nelle ADL. La certezza del nesso causale va affermata, anche, considerando la probabilità statistica, riportata in letteratura internazionale, che un tipo di terapia provochi quell'effetto collaterale: ad esempio, il cisplatino si associa ad un alto rischio emetogeno, la doxorubicina è notoriamente legata allo sviluppo di complicanze cardiologiche, la citarabina è cagione di tossicità neurologica e della sindrome cerebellare, il metotrexate è responsabile di danno tubulare con nefropatia da cristalli;
- **intensità e frequenza di rilevante entità degli effetti collaterali:** gli effetti collaterali della terapia oncologica debbono assumere, nel caso in esame, un'intensità e/o una frequenza di particolare rilievo che non si registra in tutti i soggetti sottoposti a quel tipo di terapia e a quel protocollo. Questo vale, in modo particolare, nel caso di effetti collaterali come il vomito o la diarrea che debbono raggiungere

una soglia di frequenza e intensità non comune a tutti coloro che sono sottoposti a quel trattamento;

- **rispetto del criterio medico legale della permanenza:** gli effetti disabilitanti prodotti dalla terapia oncologica debbono, necessariamente, rispettare il concetto della permanenza, non essere cioè transitori nel tempo, ma durevoli tanto da essere considerati quali esito, cioè postumo stabilizzato, dei trattamenti messi in atto. Tale valutazione va effettuata, in particolare, per effetti collaterali quali il vomito e la diarrea da chemioterapici; si dovrà distinguere, quindi, come già accennato, tra le forme transitorie a buona risposta farmacologica e le forme gravi di enterite da chemioterapici, non responsive alla terapia con antiemetici (ad es. granisetron) e con conseguente sviluppo di severi squilibri idroelettrolitici e di disidratazione, con necessità di reidratazione tramite infusione endovenosa;
- **unicità del caso rispetto ai soggetti sottoposti allo stesso protocollo:** in sostanza, solo dopo aver rispettato tutti i parametri sopra indicati, si giunge al concetto di "disabilità da terapia oncologica" quando, chiaramente per causa della terapia, si producono per intensità e/o frequenza, effetti collaterali di rilievo, durevoli nel tempo, tali da rendere unico ed eccezionale il caso in esame rispetto agli altri soggetti trattati con stessa metodica e analogo protocollo.

In altre parole, si esclude ogni legame automatico tra un certo tipo di terapia ed una determinata prestazione assistenziale / previdenziale. In sostanza non può dirsi, se non analizzando lo specifico caso, che l'effettuazione della chemioterapia o della radioterapia sia cagione di invalidità pensionabile ex lege 222/84; non si può ritenere, in ambito assistenziale, un soggetto disautonomo nell'espletamento delle ADL e, quindi, meritevole di indennità di accompagnamento solo perché effettuata cicli di chemioterapia.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Canale M (a cura di). La valutazione del paziente neoplastico in ambito medico-legale. Atti del Convegno di Santa Margherita Ligure, 6-8 aprile 2000. Milano: Giuffrè Editore, 2003
2. Decreto Ministeriale 5 febbraio 1992. «Approvazione della nuova tabella indicativa delle percentuali d'invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti». Gazzetta Ufficiale n. 47 del 26 febbraio 1992. Disponibile online su <http://www.handylex.org/stato/d050292.shtml> (ultimo accesso febbraio 2017)
3. Cipriani F, Bolino G, Lista L, et al. La valutazione delle malattie neoplastiche nell'ambito dell'invalidità civile. *Jura Medica* 2002; 15: 555-67
4. Corte di Cassazione, Sezione Lavoro, 27 maggio 2004, sentenza n. 10212 («Sulla legittimità della indennità di accompagnamento erogata anche per una inabilità di breve periodo»)

5. Consolazio G, Abbate A. L'indennità di accompagnamento temporanea ai pazienti oncologici in trattamento chemioterapico non palliativo. *Riv It Med Leg* 2008; 4-5: 1101-20
6. Corte di Cassazione, Sezione Lavoro, 22 ottobre 2008, sentenza n. 25569 («Indennità di accompagnamento - cura chemioterapica - non automatica correlazione fra la cura e il diritto alla indennità di accompagnamento»)
7. Legge 11 febbraio 1980, n. 18. «Indennità di accompagnamento agli invalidi civili totalmente inabili». *Gazzetta Ufficiale* n. 44 del 14 febbraio 1980
8. Schema di decreto ministeriale concernente l'approvazione delle nuove tabelle indicative delle percentuali di invalidità per le menomazioni e le malattie invalidanti (507). Articolo 20, comma 6, del decreto-legge 1° luglio 2009, n. 78, convertito, con modificazioni, dalla legge 3 agosto 2009, n. 102. Trasmissione alla Presidenza il 3 ottobre 2012. Disponibile online su <http://www.fishonlus.it/files/2012/10/507-tabelle-invalidita-testo-alla-camera.pdf> (ultimo accesso febbraio 2017)
9. Legge 12 giugno 1984, n. 222. «Revisione della disciplina della invalidità pensionabile». *Gazzetta Ufficiale* n. 165 del 16 giugno 1984
10. Trevisi A, Massari M, Corniola S, et al. Proposta di valutazione medico-legale delle neoplasie maligne della mammella e dell'apparato genitale femminile in materia previdenziale. *Rassegna di Medicina Legale Previdenziale* 2000; XIII: 55-61
11. Crisafulli ML, Lauletta A. Criteri orientativi di valutazione medico-legale previdenziale in ginecologia. Roma: INPS, Edigraf Editoriale Grafica, 2007
12. Chilelli MG, Ciprari A. La valutazione della patologia neoplastica - con particolare riguardo al carcinoma del colon retto - in tema di invalidità pensionabile INPS. Un problema dibattuto ed ancora irrisolto a oltre 15 anni dall'entrata in vigore della legge n. 222/84. *Rassegna di Medicina Legale Previdenziale* 2000; XIII: 41-54
13. Fallani P. *Medicina Legale Previdenziale in ambito INPS*. Roma: Edi-Lombardo Editore, 2007
14. The Royal College of Radiologists. *Radioteraphy. Dose Fractionation*. 2nd Edition. Dicembre 2016. Disponibile online su https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfco163_rrt_dose_fractionation.pdf (ultimo accesso febbraio 2017)
15. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome: neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM R* 2011; 3: 1041-54; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.08.535>
16. Bosch X, Ramos-Casals M, Khamashta MA. *Drugs Targeting B-Cells in Autoimmune Diseases*. London: Springer Science & Business Media, 2014
17. Aldarouish M, Wang C. Trends and advances in tumor immunology and lung cancer immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35: 157; <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-016-0439-3>
18. Lopez M. *Oncologia medica pratica*. II Edizione: Roma: Società Editrice Universo, 2005
19. Baker WJ, Royer GL, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol* 1991; 9: 679-93
20. Hurvitz SA, Lalla D, Guerin A, et al. Chemotherapy-related complication burden in patients with metastatic breast cancer in a real-world setting. *J Clin Oncol* 2011; 29 (15 suppl): e11101
21. Michalecki L, Gabrys D, Kulik R, et al. Radiotherapy induced hip joint avascular necrosis – Two cases report. *Rep Pract Oncol Radiother* 2011; 16: 198-201; <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpor.2011.04.004>
22. Daoud AM, Hudson M, Magnus KG, et al. Avascular necrosis of the femoral head after palliative radiotherapy in metastatic prostate cancer: absence of a dose threshold? *Cureus* 2016; 8: e521; <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.521>
23. Barni M. Il concetto di permanenza nell'invalidità pensionabile. *Giorn Med Leg Inf Toss* 1956; 2
24. Machado M, Moreb JS, Khan SA. Six cases of permanent alopecia after various conditioning regimens commonly used in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2007; 40: 979-82; <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1705817>
25. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, et al. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2010; 115: 155-62; <http://dx.doi.org/10.1159/000265166>
26. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Cardio Med* 2014; 16: 315; <http://dx.doi.org/10.1007/s11936-014-0315-4>