

# CIVITAS

## HIPPOCRATICA

ANNO XLI \* NUMERO 3/4 \* MAGGIO/AGOSTO 2020

Spedizione in a.p. art. 2 comma 20/c legge 662/96 - Filiale di Salerno

ISSN 1124-5301

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO



# CIVITAS



## HIPPOCRATICA

---

ANNO XLI \* NUMERO 3/4 \* MAGGIO/AGOSTO 2020

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



**HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO**

**Pubblicazione bimestrale del Centro Studi di Medicina “Hippocratica Civitas”**

Via degli Etruschi, 13 - 84135 Salerno

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

Autorizzazione del Tribunale di Salerno n. 515 del 15/12/1979

Spedizione in abbonamento postale art. 2 comma 20/c L. 662/96 - Filiale di Salerno

La Rivista viene inviata gratuitamente ai Soci del Centro Studi  
Socio Ordinario € 30,00 - Socio Onorario € 60,00  
Numeri arretrati e Supplementi € 10,00 - Atti Congressi € 20,00  
Versamento sul c/c n. 1000/989 presso Intesa Sanpaolo  
di Salerno (IBAN: IT25 T030 6915 2181 0000 0000 989)  
intestato al Centro Studi di Medicina “Hippocratica Civitas”.

**Direttore Responsabile**

Domenico Della Porta

**Direttore**

Mario Colucci

**Comitato di redazione**

Adriano Berra, Giovanni Biasiucci, Corrado Caso, Alberto Catalano, Giuseppe Lauriello, Bruno Musio, Loredana Serino, Pio Vicinanza.

**Comitato scientifico**

C. Carella / Napoli, A. Carli / Siena, A. Crisci / Salerno, C. D’Aniello / Siena, S. Formisano / Napoli, G. Girbino / Messina, S. Lombardi / Napoli, F. Piccinino / Napoli.

**Norme per i collaboratori**

Coloro che desiderano inviare scritti da pubblicare su questa Rivista debbono farli pervenire al seguente indirizzo:

**Redazione della Rivista “CIVITAS HIPPOCRATICA”**

**Via degli Etruschi, 13 - 84135 Salerno**

**e-mail: civitashippocratica@yahoo.it**

La Direzione della Rivista si riserva la scelta dei lavori da pubblicare nei vari numeri, essendo la precedenza condizionata alla migliore armonizzazione dei contenuti e di apportare modifiche strutturali al lavoro per uniformarlo alle norme redazionali.

I lavori devono essere inediti e inviati in duplice copia, dattiloscritti a doppio spazio, in una sola facciata. E’ auspicabile l’invio del lavoro su floppy disk o Cd Rom in Word per Windows o Macintosh. Le figure devono essere inviate, in un altro file, in formato TIF, JPG o EPS.

Nella prima pagina verranno indicati: il titolo, il nome e cognome per esteso degli Autori, l’Ospedale o Istituto di appartenenza e l’indirizzo dell’Autore al quale inviare eventuali comunicazioni, bozze ed estratti.

Ad ogni lavoro bisognerà allegare un riassunto (non più di 200-250 parole) e le parole chiave in italiano ed in inglese.

Il testo, redatto in italiano o inglese, dovrà articolarsi in: premessa, materiale (o pazienti) e metodi, risultati, discussione, conclusioni. La bibliografia dovrà essere completa secondo le norme internazionali (cognome per esteso, iniziale del nome, titolo del lavoro in lingua originale, titolo del periodico, anno, volume, pagina di inizio e di fine).

La correzione delle bozze di stampa dovrà essere limitata alla semplice revisione tipografica. Le bozze di regola vengono inviate una sola volta all’Autore: diligentemente corrette e definitivamente licenziate, debbono essere restituite a stretto giro di posta. In caso di ritardo verranno corrette in redazione. Unitamente alle bozze verrà comunicato agli Autori l’importo realtivo al contributo stampa ed estratti.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori.

Nel caso di pubblicazione di sperimentazioni eseguite su soggetti umani occorre indicare se le procedure eseguite sono in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1975, e relative aggiunte del 1983, e comunque con la normativa etica vigente.

E’ riservata la proprietà di qualsiasi articolo pubblicato nella Rivista e ne è vietata la riproduzione anche parziale senza citare la fonte.

Tipolitografia Tirrena - Via Caliri, 36 - 84013 Cava de’ Tirreni (SA)

Finito di stampare nel mese di Settembre 2020



## SOMMARIO

### **Editoriale**

IV

*Francesco Perri, Agostino Guida, Giovanni Salzano, MariaGrazia Maglione, Fabio Maglito, Sergio Buonopane, Roberto Manzo, Francesco Caponigro, Paolo Muto and Franco Ionna*

### **Management of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: what has changed and what we can add**

Pag. 13

*Giuseppe Battimelli*

### **Questioni bioetiche in tempo di pandemia da SARS-CoV-2**

Pag. 19

*Antonio Tagarelli, Anna Piro*

### **La competizione vitale fra microrganismi e lo studio di Vincenzo Tiberio, precursore della terapia antibiotica**

Pag. 23

### **Convegni**

Pag. 27



## *Editoriale*

*Per chi non l'avesse ancora fatto, invitiamo a rinnovare l'abbonamento e, quindi, l'iscrizione al Centro Studi "Civitas Hippocratica" per il 2020*

*M.C.*

**Socio Ordinario: € 30,00**

**Socio Sostenitore: € 60,00**

Versamento sul c/c n. 1000/989 presso Intesa San Paolo di Salerno (IBAN: IT25 T030 6915 2181 0000 0000 989) intestato al Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica".

# Management of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: what has changed and what we can add

Francesco Perri<sup>1</sup>, Agostino Guida<sup>2</sup>, Giovanni Salzano<sup>2</sup>, MariaGrazia Maglione<sup>2</sup>, Fabio Maglitto<sup>2</sup>, Sergio Buonopane<sup>3</sup>, Roberto Manzo<sup>3</sup>, Francesco Caponigro<sup>1</sup>, Paolo Muto<sup>3</sup> and Franco Ionna<sup>2</sup>

**Key Words:** Squamous cell carcinoma of the head and neck, chemotherapy, immunotherapy, translational research, Multidisciplinary Team Management.

**Parole chiave:** Tumori del distretto cervico-cefalico, chemioterapia, immunoterapia, ricerca Traslazionale, Approccio Multidisciplinare, prevenzione.

## RIASSUNTO

I tumori del distretto cervico-cefalico (SCCHN) rappresentano in termini di prevalenza, circa il 7% di tutti i tumori maligni e per tale motivo essi non devono essere annoverati tra i tumori rari. La loro epidemiologia ha subito notevoli variazioni negli ultimi 10 anni e la percentuale dei tumori cosiddetti "virus-correlati" è in costante crescita. Trattasi, questi ultimi, di tumori che spesso insorgono dall'orofaringe (tonsilla, palato molle e base lingua) e che colpiscono in prevalenza giovani pazienti, poco o non-fumatori, con storia di partner sessuali multipli. Sia dal punto di vista genetico, che del comportamento biologico, i tumori virus-correlati (provocati dal virus del papilloma, HPV) differiscono profondamente dalla controparte non virus-correlata, in quanto i primi sono caratterizzati da una migliore prognosi e da una migliore risposta ai trattamenti conservativi (chemio-radio-terapia). La vera innovazione dal punto di vista terapeutico la si è avuta con l'avvento e l'affermarsi nella pratica clinica del cosiddetto "approccio multidisciplinare" (MTD) ossia l'inquadramento contemporaneo del paziente con SCCHN da parte di più specialisti. Tale MTD spesso consente di approntare e realizzare trattamenti integrati dotati di elevata efficacia.

## SUMMARY

Squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHNs) represent about 7% of all malignancies and their incidence is constantly increasing. Management of them is very challenging and the best strategy for facing patients with SCCHNs in clinical practice is to prepare the multidisciplinary team management (MTD). MTD allows to the clinicians to examine the patients from several and different points of view, leading so to the best therapeutic and integrated option. Early diagnosis of SCCHNs, such as the rise of new and more efficacious surgery and radiotherapy techniques and first of

INT IRCCS FOUNDATION G. PASCALE

<sup>1</sup>MEDICAL AND EXPERIMENTAL HEAD AND NECK ONCOLOGY

<sup>2</sup>OTOLARYNGOLOGY AND HEAD AND NECK SURGERY,

<sup>3</sup>RADIATION ONCOLOGY DEPARTMENT

NAPLES

Ricevuto in Redazione il 25 settembre 2020

*all, the emergence of translational research represent future weapons to tackle this poor prognosis disease. In this review, we have explained to the readers the status of the art in the management of SCCHNs, highlighting also the future possible strategies. Finally we have described the way of operating of the INT IRCCS G. Pascale Foundation of Naples.*

## Background and status of the Art

Squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHNs) are non-rare tumors, since they represent 7% of all malignancies and their frequency has been continuously increasing over the last 10 years. Classic and well acknowledged risk factors are smoke, alcohol consumption, smokeless tobacco use and reiterated oral trauma. Lately, viral etiology has gained more and more importance in the clinical scenario, since the incidence of some SCCHNs, particularly those originating from the oropharynx, has increased sharply in recent years. Human Papilloma Virus (HPV), which commonly infects male and female genital tract, may be responsible for a tonsil and soft palate infection, which in turn can lead to cancer<sup>1,2</sup>.

Virus-related (HPV) and not-virus-related SCCHNs are very different from each other, not only from the genetic point of view but also from the point of view of clinical behavior. Infact HPV related SCCHNs often present better prognosis and better response to chemoradiotherapy if compared with the not-HPV related counterpart<sup>3</sup>.

In the last 10 years, there have been considerable improvements in the management, and especially, in the treatment of SCCHNs, and these results have been due to the entry into clinical practice of the so-called multidisciplinary team management (MTD). MTD consists in the supervision and management of a patient affected by SCCHNs, by several professionals at the same time. The enrollment of the patients in a diagnostic-therapeutic program is commonly given by the medical oncologist, the radiation oncologist,

the head-neck surgeon, the radiologist, the pathologist, the nutritionist and the pain-therapist. This kind of approach allows to a quick definition of the diagnosis and the staging and more importantly, a better therapy choice. The integrated treatments have totally replaced the single modalities (surgery or radiotherapy alone), which were frequently employed 15-20 years ago. As result, patients with SCCHNs, even if affected by advanced disease, can be efficiently cured with an integrated and shared therapy-program consisting in the combination of different modalities (surgery, radiation therapy, systemic therapy). Friedland et al demonstrated that patients with SCCHNs managed with MTD had a significantly higher OS and PFS if compared to patients managed with single treatment modalities and treated by the single specialist<sup>4</sup>.

Early stage SCCHNs (T1-2, N0M0 according to Tumor Nodes Metastases system) are efficiently managed by a single modality, which in most cases is the surgery. Radiation therapy often represents an alternative, in patients unfit for surgery or in those refusing the surgery. Both surgical techniques and radiation therapy have considerably evolved in the years and lately we have assisted to the rise of some impressive and very helpful strategies such as the TORS (trans-oral-robotic-surgery)<sup>5</sup>. TORS has completely replaced the classic trans-mandibular approach in patients with T1-T2 oropharyngeal carcinomas, arising from base of tongue, soft palate and tonsil. Intensity modulated radiation therapy (IMRT is a technique able to efficiently concentrate the maximum of dose of ionising radiations on the target-tumor, sparing the organs at risks (the healthy organs)<sup>6</sup>. IMRT allows to a better covering of the target volume, allowing to the delivering of a considerably higher dose of ionizing radiations upon the tumor. Both TORS and IMRT have significantly ameliorated both the outcome and the quality of life of the patients affected by early stage SCCHNs<sup>7</sup>.

Locally advanced SCCHNs (from T1N1M0 until T4N3M0 according to TNM) are currently managed with integrated treatments, which consist in the combination of surgery followed by adjuvant chemo-radiotherapy, exclusive chemo-radiotherapy or induction chemotherapy followed by surgery or chemo-radiotherapy. SCCHNs arising from supraglottic larynx, oropharynx and hypopharynx are commonly approached with conservative strategies and especially if HPV-related (which are very chemo and radiosensitive), they are treated with chemo-radiotherapy, concomitant or sequential. Upfront surgery is preferred in SCCHNs arising from oral cavity, paranasal sinuses and glottic/subglottic larynx<sup>5,8</sup>.

Very advanced disease, also named "recurrent and/or metastatic disease" encompasses two different clinical conditions, namely the metastatic disease (M1 according to TNM) or disease recurring after a previous line of therapy (surgery and/or chemotherapy and/or radiotherapy). It represents a poor prognosis situation and it is associated to grim outcome with a median OS of about 13 months<sup>9</sup>. A combined approach, discussed in the context of MTD, represents the best therapy-option for these patients. Salvage surgery is considered the gold standard, if feasible. In patients judged to be unfit for surgery, radiation therapy is the best alternative,

but since in most cases the patients have yet been irradiated (primary treatment), radiation therapy is given as re-irradiation treatment<sup>5</sup>. Several radiotherapy techniques have been developed in the years, and the new generation-techniques allow to a better treatment volume covering, sparing the organs at risk at the same time. IMRT, VMAT (volumetric multiparametric arc therapy) and tomotherapy are the most employed methodologies used for the re-irradiation, but newer techniques that employ heavy particles (adrons and carbon ions) are gaining more and more consensus and in the near future they will establish themselves as the gold standard for re-irradiation treatments<sup>10,11</sup>.

One of the most used therapy for recurrent/metastatic disease is the systemic therapy, which should be taken into account in presence of unresectable and not re-irradiable disease<sup>9</sup>. Immunotherapy, that is a strategy able to reinforce the immune system helping it to react against tumor cells, has attracted everyone's attention, and currently, it represents the best systemic therapy available in this poor prognosis category of patients. Immunotherapy is a not-new strategy, having already been used 40 years ago, but the so called "new generation" immunotherapy, avails of the use of check-point inhibitors. These latter are molecules able to reactivate the host immune system, which is often depressed in presence of the tumor. SCCHNs can be treated with immunotherapy already on the first line and more and more clinical trials are experimenting newer classes of check-point inhibitors which could be used already after progression from a first-line immunotherapy<sup>12-14</sup>.

Electrochemotherapy is a strategy that couples the electroporation of tumor cells with the administration of chemotherapy. The rationale of its employment in the clinical practice is the possibility to permeabilize the tumor cells leading so the antineoplastic drug to reach very high concentrations in the tumor tissue. The permeabilization of the tumor cells is obtained by subjecting them to electric pulses, which are delivered through needle electrodes. The latter are implanted directly into the tumor tissue. Electrochemotherapy is very helpful in treating bulky and very symptomatic masses of the head-neck district<sup>15,16</sup>.

Overall, management of SCCHNs has undergone significant improvements over the last 10 years and more and more strategies of therapy are currently used in the clinical practice. The most important evolution of SCCHNs management is the increasingly frequent use of MTD. Surgical techniques, new kind of radiation therapy methodologies, immunotherapy and electrochemotherapy use have led us to reach important goals in the treatment of these poor-prognosis patients.

### ***Prevention of Oral Squamous Cell Carcinoma: management of pre-cancerous and early stages.***

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common neoplasm that can develop in the oral cavity. Its incidence is rising, especially in younger individuals; approximatively, 300.000 new cases are diagnosed every year<sup>17</sup>. Despite some advances in diagnosis and therapy,



5-years survival is still lower than 50%. Yet, in the latest TNM, Stage I and Stage II OSCC have high 5-years survival rate (85% and 75% respectively)<sup>18</sup>. The picture arising from these data is that long-term global OSCC survival are conditioned in large part by the fact that most OSCCs are diagnosed at advanced stage. Prognosis is thus thoroughly compromised by late/delayed diagnosis, which often occurs when the tumor has already neck node metastasis and/or is a widespread, multifocal disease extending throughout the upper aerodigestive tract.

Such data are far more shocking as literature shows that even if the oral cavity is an easily accessible anatomic region, paradoxically the percentage of OSCC diagnosed at early stages is similar to that of coloncancers<sup>19</sup> (36%). Various studies in literature blame lack of effective public health acts in terms of promoting awareness for signs, symptoms, and risk factors, alongside with lack of campaigns of prevention and early detection, to be responsible for the diagnostic delay.

It was already fifteen years ago that Sankaranarayanan and colleagues<sup>20</sup> showed that simple white light visual examination was an effective method of screening for oral cancer; in his cohort, programmed screening exclusively based on a simple oral cavity inspection reached a decrease of 30% of mortality in a high risk population. Such data suggests that perhaps the most effective perspective: best results of OSCC care are reached through prevention/screening. Such necessity is in accordance to one of the most dreadful characteristics of OSCC, which is being completely asymptomatic until it reaches advanced stages.

Prevention and screening can be performed—even more successfully, through early diagnosis of pre-cancerous stages of OSCC. It has been postulated that every OSCC starts with a pre-cancerous form, which World Health Organization (WHO) defines come Oral Potentially Malignant Disorders (OPMDs, Table 1). Mechanisms of this transformation are poorly understood. Normal stratified oral epithelium evolves into premalignant and subsequently malignant tissue through an articulate process, in which many genetic alterations accumulates, both caused by risk factors and genetic predisposition, interrupting the physiological function of oncogenes and tumor suppressor genes<sup>17</sup>. This implies that:

- a) Risk factors and genetic predisposition acts globally on the whole oral epithelium; so even “healthy-looking” mucosa may carry numerous genomic mutation, and be at high-risk of pre-malignant/malignant transformation;
- b) Medical therapy, as it usually happens for tumors with multiple genetic origin, is poorly effective for OSCC.

Thus, at present time, radical surgical therapy of pre-cancerous/early stages is the OSCC therapeutic strategy granting higher values of long-term survival.

OPMDs are a group of conditions that may precede the development of OSCC. The term OPMD was introduced in 2007 following an expert group meeting coordinated by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer and the terminology is now included in the 4th edition of the WHO Classification on Head and Neck Tumors. The terminology has

evolved over several decades. The World Health Organization in 1978 initially provided a definition and a classification under two groups as “lesions and conditions” for white and red plaques that were considered to be premalignant, under the term “precancer”. The division of precancers into lesions and conditions was considered arbitrary as a patient with a precancerous lesion may have field change (cancerisation) in an extended area of mucosa. Indeed a cancer may arise at a site distant to an existing premalignant lesion. In 2007, it was therefore proposed that the term “disorder” was preferred to refer to both lesions and conditions under one umbrella. As not all of these disorders progress over time to a malignancy the working group introduced the term “potentially malignant” to replace “precancer” or premalignancy“. The term “potentially malignant” also signifies that the malignant transformation rate for some conditions is extremely low (close to 1%). Such lesions, as summarized in Table 1, are very heterogeneous in aspect and may not commute their clinical aspect once the malignant transformation has begun. This means that also in a heterogenous white patch OSCC may be found. Furthermore, the clinical aspect of some OPMDs (erythroplakia, ulcerate/atrophic oral lichen planus) is superimposable to OSCCs. These contingencies may lead both to undertreatment/late diagnosis, when OSCC is not diagnosed promptly, or overtreatment of a precancerous lesion (e.g.: unnecessary demolitive surgery). Thus clinicians need proper experience to avoid misdiagnosis and over/undertreatment<sup>21</sup>.

Optical advises in order to perform an immediate optical biopsy have been developed during the past years. Starting from in vivo staining such as Toluidine blue decades ago, nowadays there are several devices that enhance clinicians’ view. Among the others, Narrow Band Imaging (NBI) fibroscopy is used successfully in several anatomical districts comprised the oral cavity<sup>22</sup>. This device uses narrowed bandwidth filters in a red/green/blue light illumination sequence, with wavelengths values for each band being 415 nm and 540 nm. The 415nm light (blue) highlights the microvasculature among epithelial papillae, providing images of these subtle capillary vessels. It has reached high results in term of discerning malignant lesions by healthy/dysplastic mucosa, highlighting the capillary intrapapillary subepithelial microvasculature. NBI is thus particularly useful for:

1. Defining surgical margins, identifying if healthy looking mucosa surrounding the cancerous lesions I infiltrated by tumor cells;
2. Follow up of high-risk patients (e.g. heavy smokers, history of OSCC);
3. Follow-up of patients with multiple lesions (e.g. Oral lichen Planus).

The down sides of NBI are its cost, the long learning curve and it also remarkably operator-dependant for the interpretation of the images.

In conclusion, there is enough scientific evidence showing that high effort must be put in the management and interception of early/precancerous stages of OSCC, as the highest results in terms of long-term survival are reached

when radical therapy is performed at such moment. In the opinion of the authors, regional/national scientific communities should perform prevention/screening campaign in selected categories of high-risk patients in order to significantly reduce OSCC mortality.

**Table 1: Oral Potentially Malignant Disorders of Oral Cavity.**

<b>Disorders recognized in the 2017 classification</b>
Oral leukoplakia
Erythroplakia
Erythroleukoplakia
Proliferative verrucous leukoplakia (PVL)
Oral submucous fibrosis
Palatal lesions in reverse smokers
Oral lichen planus
Lupus erythematosus
Dyskeratosis congenita
Actinic cheilitis
<b>Disorders for which new evidence has emerged after 2017</b>
Chronic hyperplastic candidosis
Oral lichenoid lesions
Exophytic verrucous hyperplasia
Oral lesions of graft vs host disease

### ***The reality of National Tumor Institute IRCCS G. Pascale of Naples.***

To better understand the reality within a scientific research institute, we conducted an interview with the Head of the Head and Neck Oncology Department of the IRCCS G. Pascale in Naples, the professor Franco Ionna. We have asked him how the patient with diagnosis of SCCHNs is currently being managed at his Department.

*Question 1: Is there the possibility to perform an early diagnosis of SCCHN?*

Professor Franco Ionna Response: *Yes of course, we can avail of some modalities able to perform this goal. Narrow Band Imaging (NBI) for example allows us to identify suspect lesions which can be earlier biopsied. NBI could be coupled in the next future with the search in the sputum of episomes containing particular mutated genes whose presence is strongly suggestive for the malignancy of the lesion (Metalloproteinases encoding genes for example).*

*Question 2: What have been the surgery improvements in the last 10 years, and, some of these new surgical techniques are performed at IRCCS G Pascale?*

Professor Franco Ionna Response: *I think the TORS has definitively burst into the clinical scenario and it has radically changed some therapeutic indications. T1-2N0M0 oropharynx carcinomas are now almost always treated with this approach, which allows us to avoid the transmandibular and very demolitive surgery. At the same way, T1-2 hypopharyngeal carcinomas, which in the past required total laryngectomy, are now treated with TORS or in alternative with chemoradiation. At our Institute we currently perform TORS for the above-mentioned indications.*

*Question 3: What do you think may be the future in Head and Neck oncology?*

Professor Franco Ionna Response: *The most significant innovation has undoubtedly given by the translational research. Now, cooperating with different professional figures, we have the concrete possibility of carefully selecting our patients and offering them the most suitable treatment for them.*

Overall, hearing the aforementioned words, we can conclude that, not only the new and more promising diagnostic and therapeutic strategies, but also the affirmation of the MTD, are the present and the future in managing SCCHN.

The possibility to include as many professionals as possible in the so called “therapeutic team” could profoundly change the prognosis of these patients, who should also be well looked by their doctor using some important and generic drugs such as corticosteroids (desametasone and prednisone), antibiotics anticoagulants, analgesic drugs and other kind of supportive therapies.

### ***Future perspectives.***

A very promising future approach may be to better understand the genetics of SCCHNs, with the aim to perform a well-shaped therapy, adapted to the “patient/tumor combination”. Translational research may be defined as the quick application of the basic-research’s results in the clinical practice. SCCHNs are very heterogeneous disease on the basis of their genetics and these differences can affect their clinical behavior. One of the first acquisition that we have learned from the scientific literature is that there are two main types of SCCHNs, namely the virus-related SCCHNs and the mutagens-related SCCHNs, characterized by two very different oncogeneses. Viruses-related SCCHNs (HPV-related) are often mono or oligoclonal tumors, characterized by a low tumor mutational burden (TMB) and few DNA mutations. The mutagens-related SCCHNs are those diagnosed in the strong smokers and heavy drinkers, which from a genetic point of view are characterized by a very high TMB and a wide number of DNA changes, since the mutagens present in the alcohol and tobacco are able to provoke many DNA damages<sup>23-26</sup>. Virus related SCCHNs have unique features (P16 hyperexpression, TP53 and CyclinD1 wild type status) which render them very chemo and radiosensitive. For this reason they should be treated with conservative strategies. Mutagens-related SCCHNs are characterized by the opposite genetic features and often are chemo and radioresistant. These latter can be furtherly divided in different types on the basis of their “driver mutations”<sup>23</sup>. SCCHNs which over-ex-

press EGFR (epidermal growth factor receptor) have been shown to have a good response to altered fractionation radiotherapy (hyperfractionated/accelerated) and a poor response to conventional radiotherapy, in clinical trials<sup>27</sup>. Tumors characterized by CyclinD1 mutations (the gene CCND1) seem to respond to cell-cycle inhibitors, such as palbociclib and ribociclib, in clinical trials<sup>28</sup>. Tumors which over-express ERCC1 (DNA excision repair protein) at tissue level are characterized by resistance to cisplatin administration and lower response to radiation therapy<sup>29</sup>.

In addition to what has already been said, viruses-related SCCHNs often show a better response to immunotherapy, if compared with the mutagens-related ones. This last feature may be due to some biologic characteristic present in the HPV-related SCCHNs, such as an higher grade of lymphocytes infiltration, an higher percent of lymphocytes-T cytotoxic in the tumor infiltrate and a significantly higher number of tumor associated antigens.

The most relevant conclusions which can be drawn are that knowing the genetics of the tumor we are able to prepare the best and most specific therapy. Translational research can help in this.

#### BIBLIOGRAPHY

1. JOSE P ZEVALLOS, JENNIFER R KRAMER, VLAD C SANDULACHE, SEAN T MASSA, CHRISTINE M HARTMAN, ANGELA L MAZUL, BENJAMIN M WAHLE, SOPHIE P GERNDT, ERICH M STURGIS, ELIZABETH Y CHIAO: *National trends in oropharyngeal cancer incidence and survival within the Veterans Affairs Health Care System*. *Head Neck*, 2020 Sep 12
2. PERRI F, MUTO P, AVERSA C, DAPONTE A, DELLA VITTORIA G, PEPE S, CAPONIGRO F.: *Integrated therapeutic approaches in head and neck cancer: the importance of multidisciplinary team management*. *Anticancer Agents Med Chem*, 2013 Jul 1; 13(6): 834-43
3. TORNESELLO ML, PERRI F, BUONAGURO L, IONNA F, BUONAGURO FM, CAPONIGRO F: *HPV-related oropharyngeal cancers: from pathogenesis to new therapeutic approaches*. *Cancer Lett*, 2014 Sep 1; 351(2): 198-205
4. FRIEDLAND PL, BOZIC B, DEWAR J, KUAN R, MEYER C and PHILLIPS M: *Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients*. *Br J Cancer*, 2011 Apr 12; 104(8): 1246-1248
5. NCCN guidelines: *Head and Neck cancers*. 2020 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
6. PANDA S, THAKAR A, SHARMA SC, SIKKA K, SHARMA A, BHASKER S, MOHAN VK, SHARMA MC: *Trans-oral robotic surgery for mandibulotomy sparing in posteriorly positioned oral tongue cancers*. *Clin Otolaryngol*, 2020 May 23
7. DE VIRGILIO A, COSTANTINO A, MERCANTE G, PELLINI R, FERRELI F, MALVEZZI L, COLOMBO G, CUGINI G, PETRUZZI G, SPRIANO G: *Transoral robotic surgery and intensity-modulated radiotherapy in the treatment of the oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020 Jul 21
8. LEE YG, KANG EJ, KEAM B, CHOI JH, KIM JS, PARK KU, LEE KE, KWON JH, LEE KW, KIM MK, AHN HK, SHIN SH, KIM HR, KIM SB, YUN HJ: *Treatment strategy and outcomes in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a nationwide retrospective cohort study (KCSG HN13-01)*. *BMC Cancer*, 2020 Aug 27; 20(1): 813
9. LAU A, YANG WF, LI KY, SU YX: *Systemic Therapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020 Sep; 153:102984
10. BIAU J, MOREAU J, BLANCHARD P, THARIAT J, MIROIR J, LAPEYRE M: *Reirradiation for head and neck squamous cell carcinoma: Indications and results*. *Cancer Radiother*, 2019 Oct; 23(6-7): 559-564
11. VARGO JA, WARD MC, CAUDELL JJ, RIAZ N, DUNLAP NE, ISROW D, ZAKEM SJ, DAULT J, AWAN MJ, HIGGINS KA, HASSANADEH C, BEITLER JJ, REDDY CA, MARCROM S, BOGGS DH, BONNER JA, YAO M, MACHTAY M, SIDDIQUI F, TROTTI AM, LEE NY, KOYFMAN SA, FERRIS RL, HERON DE: *A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018 Mar 1; 100(3): 595-605
12. MOSKOVITZ JM, MOY J, SEIWERT TY, FERRIS RL: *Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Review of Current and Emerging Therapeutic Options*. *Oncologist*, 2017 Jun; 22(6): 680-693
13. ALMOKADEM S: *Progress in Immunotherapy of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma*. *Curr Mol Pharmacol* 2016; 9(3): 226-230
14. PERRI F, IONNA F, LONGO F, DELLA VITTORIA SCARPATI G, DE ANGELIS C, OTTAIANO A, BOTTI G, CAPONIGRO F: *Immune Response Against Head and Neck Cancer: Biological Mechanisms and Implication on Therapy*. *Transl Oncol*, 2020 Feb; 13(2): 262-274
15. LONGO F, PERRI F, PAVONE E, AVERSA C, MAGLIONE MG, GUIDA A, MONTANO M, VILLANO S, DAPONTE A, CAPONIGRO F, IONNA F: *Electrochemotherapy as palliative treatment in patients with advanced head and neck tumours: Outcome analysis in 93 patients treated in a single institution*. *Oral Oncol*, 2019 May; 92: 77-84
16. PICHI B, PELLINI R, SPRIANO G: *Electrochemotherapy - A locoregional therapy with well-established palliative effect in patient with large recurrent lesion of head and neck*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019 Jan; 47(1): 41-46
17. THOMSON PJ: *Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention-proliferation, position, progression and prediction*. *J Oral Pathol Med*, 2018; 47(9): 803-807
18. POLLAERS K, HINTON-BAYRE A, FRIEDLAND PL, FARAH CS: *AJCC 8th Edition oral cavity squamous cell carcinoma staging - Is it an improvement on the AJCC 7th Edition?*. *Oral Oncol*, 2018; 82: 23-28
19. MIGNOGNA MD, FEDELE S: *Oral cancer screening: 5 minutes to save a life*. *Lancet*, 2005; 365(9475): 1905-1906
20. SANKARANARAYANAN R, RAMADAS K, THOMAS G, et al.: *Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial*.

- Lancet, 2005; 365(9475): 1927-1933
21. WARNAKULASURIYA S: *Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management*. Oral Oncol, 2020; 102: 104550
  22. GUIDA A, MAGLIONE M, CRISPO A, PERRI F et al.: *Oral lichen planus and other confounding factors in narrow band imaging (NBI) during routine inspection of oral cavity for early detection of oral squamous cell carcinoma: a retrospective pilot study*. BMC Oral Health, 2019; 19(1): 70. Published 2019 Apr 30
  23. CAPONIGRO F, IONNA F, SCARPATI GDV, LONGO F, ADDEO R, MANZO R, MUTO P, PISCONTI S, LEOPALDI L, PERRI F: *Translational Research: A Future Strategy for Managing Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck?* Anticancer Agents Med Chem, 2018; 18(9): 1220-1227
  24. SAADA-BOUZID E, MILANO G, THARIAT J: *Genomic characterization of head and neck squamous cell carcinoma: Impact and challenges for therapeutic management*. Bull Cancer, 2018 Sep; 105(9): 820-829
  25. SAADA-BOUZID E, PEYRADE F, GUIGAY J: *Molecular genetics of head and neck squamous cell carcinoma*. Curr Opin Oncol, 2019 May; 31(3): 131-137
  26. LEEMANS CR, SNIJDERS PJF, BRAKENHOFF RH: *The molecular landscape of head and neck cancer*. Nat Rev Cancer, 2018 May; 18(5): 269-282
  27. PERRI F, IONNA F, MUTO P, MARZO MD, CAPONIGRO F, LONGO F, VITTORIA SCARPATI GD, LORENZO GD, GIULIANO M, SOLLA R: *Genetics and management of locally advanced carcinomas of the head and neck: role of altered fractionation radiotherapy*. Future Sci OA, 2018 Oct 26; 5(1): FSO347
  28. BILLARD-SANDU C, TAO YG, SABLIN MP, DUMITRESCU G, BILLARD D, DEUTSCH E: *CDK4/6 inhibitors in P16/HPV16-negative squamous cell carcinoma of the head and neck*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020 May; 277(5): 1273-1280
  29. GONG Y, JU H, REN G, WU Y: *Cisplatin based induction chemotherapy modified by ERCC1 improved the outcome of young adults with locally advanced oral squamous cell carcinoma*. J Cancer, 2019 May 12; 10(9): 2083-2090

Corresponding author:

**Dr Francesco Perri**

Medical Oncologist

e-mail: f.perri@istitutotumori.na.it

## Bioetica

# Questioni bioetiche in tempo di pandemia da SARS-CoV-2

Giuseppe Battimelli

Vice Presidente Nazionale dell'Associazione Medici Cattolici Italiani (AMCI)  
Vice Presidente Nazionale della Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici (SIBCE)

**Parole chiave:** Bioetica, pandemia, deontologia, personalismo.

**Key Words:** Bioethics pandemic, ethics, personalism.

Ricevuto in Redazione il 6 agosto 2020

### RIASSUNTO

*In tempo di pandemia da coronavirus emergente SARS-CoV-2, tra i tanti argomenti affrontati, sono emerse certamente notevoli e importanti questioni inerenti l'etica medica, la deontologia e la bioetica. Innanzitutto importante è la riscoperta della bioetica nella sua dimensione inter-pluri-disciplinare originale e originaria, non solo come orientamento nelle scelte e nelle decisioni, ma che, rispetto all'etica medica che è centrata sui problemi che si presentano nella cura del singolo malato e nel rapporto medico-paziente, comprende più campi di indagine e di studio, come quelli relativi alla salute pubblica, ai sistemi sanitari, alla medicina territoriale e di comunità, alla medicina del lavoro, alla medicina dell'ambiente, ecc. Tra le varie teorie bioetiche come il principialismo, l'utilitarismo, il comunitarismo, il contrattualismo, il deontologismo, ecc. che presentano ciascuna dei limiti e vanno integrate e adattate alla contingenza di una situazione pandemica, l'Autore ritiene invece che il personalismo possa temperare e bilanciare la difesa e il valore della vita umana e i diritti individuali e le esigenze collettive di salvaguardia del bene salute che si determinano nelle emergenze sanitarie. Vengono, infine, trattati alcuni aspetti bioetici dell'emergenza pandemica correlati alla deontologia medica e alla legge 219/2017.*

### SUMMARY

*In times of pandemic from the emerging SARS-CoV-2 coronavirus, among the many topics that have been faced, certainly significant and important questions concerning medical ethics, deontology and bioethics emerged. First of all, it is important the rediscovery of bioethics in its early and original inter-multiple disciplinary dimension, not only as an orientation in choices and decisions, but which, compared to medical ethics which is centered on the problems that arise in the treatment of the individual patient and in the doctor-patient relationship, it includes multiple fields of investigation and study, such as those relating to public health, health systems, territorial and community medicine, occupational medicine, environmental medicine, etc. Among the various bioethical theories such as principlism, utilitarianism,*

*communitarianism, contractualism, deontologism, etc. that each have limits and must be integrated and adapted to the contingency of a pandemic situation, the Author believes that personalism can mitigate and balance the defense and value of human life, individual rights and the collective needs to safeguard the good health that occur in health emergencies. Finally, some bioethical aspects of the pandemic emergency related to medical ethics and the law 219/2017 are treated.*

### INTRODUZIONE

In tempo di pandemia da coronavirus emergente SARS-CoV-2, responsabile di una sindrome denominata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) COVID-19, tra i tanti argomenti affrontati, sono emerse certamente notevoli e importanti questioni inerenti l'etica medica, la deontologia e la bioetica.

Innanzitutto importante è la riscoperta della bioetica nella sua dimensione inter-pluri-disciplinare originale e originaria, non solo come orientamento nelle scelte e nelle decisioni, ma che, rispetto all'etica medica, che è centrata sui problemi che si presentano nella cura del singolo malato e nel rapporto medico-paziente, comprende più campi di indagine e di studio, come quelli relativi alla salute pubblica, ai sistemi sanitari, alla medicina territoriale e di comunità, alla medicina del lavoro, alla medicina dell'ambiente, ecc.

Risulta evidente, e da tempo acclarato, un diverso intendimento e orizzonte della bioetica come risposta a quesiti etici individuali rispetto a una bioetica della (o nella) sanità pubblica, dimensione quest'ultima ancora non del tutto esplorata e con un non ancora condiviso statuto epistemologico.

È indubitabile che esistano rapporti tra l'etica medica e la deontologia nel preservare il bene della salute individuale da un lato e l'etica della salute pubblica e la bioetica della popolazione dall'altro, con la necessità di un'integrazione e/o quantomeno una correlazione e un equilibrio tra i due campi.

In questa riflessione però non si vuole indagare l'importanza e l'influenza di fattori sociali, economici e gli stili di vita sulla salute delle persone, ma esaminare alcuni aspetti bioetici che si determinano nel corso di un'epidemia e/o nelle emergenze sanitarie.

## Bioetica e pandemia

Esiste sempre un potenziale conflitto etico nelle problematiche della sanità pubblica e, quindi, la necessità di un equilibrio tra aspetti come la salute personale e collettiva, il dovere di fornire assistenza sanitaria, l'incertezza scientifica su nuove patologie infettive e la necessità di azione.

Nell'emergenza pandemica tra l'altro si rende evidente l'importanza di un'etica dell'organizzazione sanitaria che fa parte di un'etica di salute pubblica e di un'etica dell'allocatione delle risorse sanitarie con l'uso razionale e ragionevole di esse, soprattutto in momenti di "razionamento", che possono imporre opzioni e realizzare scelte selettive.

A ciò si ricollega un'impostazione di macroeconomia sanitaria rispetto a quella di microeconomia, a cui sottostanno rispettivamente una macroetica (salvaguardare la sicurezza, la salute e il benessere pubblico, puntare alla prevenzione delle malattie, porsi come fine l'interesse sociale della salute) sovente intesa in alternativa, e una microetica (problemi di etica clinica, isolamento fiduciario, autodeterminazione, autonomia del paziente ecc.).

Se in tempi ordinari i noti principi del principlismo (autonomia, beneficenza, non maleficenza, giustizia) applicati nell'indagine decisionale etica, sono rivendicati magari in competizione e declinati senza una gerarchia tra essi, in tempo di emergenza pandemica invece si rivela imprescindibile una scala di priorità tra i sunnominati principi.

Per esempio la subordinazione o quantomeno la correlazione del principio dell'autonomia rispetto a quello di beneficenza appare evidente in particolari frangenti pandemici, giacché il medico è tenuto a perseguire il bene del paziente e a osservare le norme deontologiche.

Così dicasi anche per il principio di giustizia distributiva che diviene preminente a fronte di risorse sanitarie/strumentali/umane che possono diventare improvvisamente limitate.

Inoltre, la condizione di proteggere la propria salute e quella degli altri in corso di pandemia obbliga sovente a intervenire con decisioni sulla privacy e sul trattamento dei dati personali (segnalazione all'autorità sanitaria di pazienti positivi all'agente patogeno, obbligo di quarantena, invito/obbligo di sottoporsi a controlli clinici e sierologici, possibilità di adesione a tecnologie di tracciamento di contatti personali di contagiati e/o potenzialmente tali (*contact tracing*, ecc.), che diventano anche giuridicamente lecite giacché è da ritenere prevalente in tal caso il diritto all'incolumità fisica del terzo o della collettività.<sup>1</sup>

Importante è ricordare al tal fine la pubblicazione da parte dell'OMS nel 2017 di 17 linee guida su "*Nuovi orientamenti sulle questioni etiche in materia di sorveglianza della salute pubblica*" per le priorità da assumere, giacché gli Stati hanno l'obbligo etico di proteggere la salute della popolazione e non solo dei singoli cittadini, e che in situazioni di emergenza la sorveglianza non costituisce solo una buona prassi sanitaria, ma è eticamente imperativa. Ciò detto, risultano fondamentali i criteri di trasparenza e condivisione.

Pertanto risulta estremamente significativa, riguardo alla tutela del bene essenziale della salute (e della vita) personale da un lato e collettiva dall'altro, una sintesi tra il principio di socialità e sussidiarietà e il diritto individuale, che consiste nel raggiungimento, attraverso il benessere personale, del bene comune, che è estremamente fondamentale in corso di pandemia.

## L'emergenza e le teorie bioetiche

Nell'etica dei disastri certamente possono prevalere valutazioni giustificative e prospettive utilitaristiche, consequenzialiste, comunitariste (massimizzare le esigenze della società a scapito di quelle individuali), quando nelle considerazioni nella scelta dei pazienti da salvare, data la scarsità delle risorse, possono rientrare valutazioni non mediche con palesi o ambigue scelte discriminatorie (per esempio: l'età del paziente, aprioristicamente e acriticamente valutata prescindendo dal quadro clinico generale, la disabilità, la qualità della vita residua, ecc.) come già evidenziammo in altra precedente riflessione su questa rivista.

Pertanto a nostro giudizio, a fronte di decisioni inderogabili si ritiene che la bioetica personalista possa contemperare in modo bilanciato le esigenze individuali e quelle della comunità.

Infatti, se è vero che il personalismo afferma la rilevanza primaria della persona sulla collettività, tale priorità non certamente è abolita in casi eccezionali e limitati nel tempo (come in corso di pandemia), ma va riconsiderata nella valutazione complessiva di interessi collettivi e di solidarietà sociale, secondo i principi della giustizia e dell'equità.

Pertanto anche nella straordinarietà dell'emergenza sanitaria l'uguaglianza, la dignità, l'invulnerabilità, l'unicità della persona/paziente giudicata nella sua concretezza di vita personale va sempre rispettata, così come la tutela dei suoi diritti (privacy, dati sensibili, libertà individuale, autodeterminazione, ecc.) devono essere sempre tenuti presenti.

## La deontologia medica

Se si riconosce, come sosteniamo, che la persona umana rimane punto di riferimento della società nei suoi valori e metro di giudizio per ciò che è lecito o illecito, ciò comporta, a nostro giudizio, anche un bilanciamento tra scelte apparentemente di tipo utilitaristico e criteri deontologici di intervento da parte del medico, riducendo quella difformità tra l'etica che regola la sanità pubblica e l'etica inerente alla pratica clinica (che invece secondo diversi autori rimane inconciliabile).

Se consideriamo il codice di deontologia dei medici però già dall'art.1 risulta evidente e statuito quanto anzidetto: "*il Codice, in armonia con i principi etici di umanità e solidarietà e civili di sussidiarietà, impegna il medico nella tutela della salute individuale e collettiva...*", come anche quanto previsto dall'art. 9: "*il medico in ogni situazione di calamità deve porsi a disposizione dell'Autorità competente*".

Di particolare interesse per quanto osservato in precedenza sono gli articoli di riferimento sulla riservatezza dei dati personali, laddove si sancisce che "*il medico non collabora alla costituzione, alla gestione o all'utilizzo di banche*

1 Al riguardo vedasi ex art. 14 DL n.14 del 9 marzo 2020 (Disposizioni sul trattamento dei dati personali nel contesto emergenziale) e dichiarazione ufficiale del Comitato Europeo per la protezione dei dati – EDPB del 16 marzo 2020

di dati relativi a persone assistite in assenza di garanzie sulla preliminare acquisizione del loro consenso informato” (art. 11) e sul trattamento dei dati sensibili “il medico può trattare i dati sensibili idonei a rivelare lo stato di salute della persona solo con il consenso informato della stessa...” (art. 12).

Naturalmente rimangono vincolanti per il medico i doveri di tutela della vita e della salute e il sollievo della sofferenza “nel rispetto della libertà e della dignità della persona, senza discriminazione alcuna...” (art. 3) e dall’altra è pur vero che bisogna evitare il rischio di forme di accanimento terapeutico, cioè curare “oltre le cure di emergenza”, se non si tengono ben fermi come criteri il quadro clinico, l’appropriatezza e la proporzionalità della terapia.

### L'emergenza pandemica e la legge 219/2017

La problematica del consenso informato nell'emergenza pandemica, al di là di un'evidente obbligatorietà di acquisizione per una programmazione relativa a test di screening a fini epidemiologici o l'avvio di progetti riguardanti le vaccinazioni, soprattutto nella fase preliminare di sperimentazione sull'uomo per una stratificazione del rischio, diventa particolarmente rilevante riguardo alla legge 219/2017 (“Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento”) per la straordinarietà della situazione ed ancora più per l'acquisizione dello stesso in caso di urgenza (laddove il medico è tenuto comunque ad intervenire (art. 54 c.p.).<sup>2</sup>

È vero che alla luce dell'art. 1 comma 6 della suddetta legge il medico, nel caso di rifiuto del paziente a un trattamento salvavita, è esente da responsabilità civile o penale, ma ciò comunque non evita che alla sua coscienza si pongano gravi interrogativi etici, fino alla possibilità di decidere di non avere “più obblighi professionali”, come sancisce la legge, se non ritenesse legittimo il rifiuto da parte del paziente di un mezzo tecnico clinicamente proporzionato e ordinario e scientificamente e moralmente accettabile e non riuscisse nell'intento di persuadere il suo paziente della necessità, utilità, finalità di esso per la salvaguardia del bene salute e addirittura del bene vita.

Un altro problema di particolare importanza, alla luce della suddetta legge 219/2017, è anche l'eventualità di disposizioni anticipate di trattamento (DAT), sottoscritte dal paziente, laddove si preveda la volontà di escludere la ventilazione assistita tra le terapie salvavita, per una sopravvenuta incapacità di autodeterminazione.

In questa evenienza, anche se il medico “è tenuto al rispetto delle DAT”, e secondo l'art. 36 del codice deontologico “assicura l'assistenza indispensabile, in condizioni d'urgenza e di emergenza, nel rispetto delle volontà se espresse o tenendo conto delle dichiarazioni anticipate di trattamento se manifestate”, riteniamo che potrebbero verificarsi casi, considerata la straordinarietà e l'imprevedibilità dell'emergenza, dove le disposizioni un tempo redatte dal paziente possano essere disattese dal medico in accordo con

il fiduciario “qualora esse appaiano palesemente incongrue o non corrispondenti alla condizione clinica attuale del paziente...” (art. 4 comma 5).

Parimenti può verificarsi la possibilità di non praticare, nei pazienti affetti da comorbidità multiorgano, trattamenti sanitari che rientrano nella pianificazione condivisa delle cure, “rispetto all'evolversi delle conseguenze di una patologia cronica e invalidante o caratterizzata da inarrestabile evoluzione con prognosi infausta... alla quale il medico e l'équipe sanitaria sono tenuti ad attenersi”, secondo quanto previsto dall'art. 5 della stessa legge 219/2017.

### CONCLUSIONI

Considerata preliminarmente l'importanza dell'assistenza in corso di pandemia da coronavirus e del rilievo anche morale in tempo di emergenza sanitaria, allorché si presentano problemi di salute potenzialmente indifferibili ed è indispensabile assumere decisioni difficili, appare evidente che devono essere (ri)considerati con grande attenzione alcuni aspetti dell'etica medica, della deontologia e della bioetica.

In tempo di “razionamento di risorse” a causa della pandemia, si rendono ineludibili delle priorità riguardo sia all'assistenza clinica (il triage estremo: chi ammettere alle cure? Chi curare per primo?), sia all'organizzazione sanitaria (implementare reparti di emergenza e terapia intensiva, tralasciando gli altri?), sia alla politica sanitaria (dare precedenza per screening sierologici e vaccinazione a categorie e gruppi preventivamente individuati, per esempio medici e personale sanitario, addetti ai trasporti, ai servizi essenziali, ecc.?)

Grazie a M. J. Selgelid, fin dal 2009 si inizia a parlare di etica delle pandemie (pandethics) e ad analizzare le principali questioni etiche ad esse associate, giacché le malattie contagiose e infettive sollevano questioni di moralità individuale e collettiva, anche se è da rilevare che l'interesse dei bioeticisti per le problematiche inerenti la diffusione delle malattie infettive è stato alquanto scarso e limitato.

Premesso che l'etica della salute pubblica, attraverso l'applicazione di strumenti scientifici (ricerca epidemiologica, statistica sanitaria, programmi di screening di massa, campagne vaccinali, ecc.) che sono di riferimento per i decisori politici, è volta a tutelare il bene salute della collettività, essa non può essere disgiunta da un'etica nella salute pubblica a livello individuale, dove pur nell'attuazione di misure urgenti, ancorché costrittive (come la sorveglianza, l'isolamento fiduciario domiciliare, la limitazione alla libertà di movimento e la stessa pratica vaccinale, ecc.) devono essere salvaguardate le libertà personali e l'autonomia individuale del paziente, mentre a livello sociale devono essere garantiti i criteri di giustizia distributiva nelle allocazioni delle risorse, soprattutto quando queste diventano esigue nell'emergenza.

La trasparenza, la corretta informazione, la condivisione, la partecipazione delle decisioni a livello individuale e la responsabilità sociale e personale sono elementi decisivi dell'etica della sanità pubblica soprattutto nelle emergenze epidemiche.

Infine, tra le varie teorie bioetiche si ritiene che il personalismo più delle altre possa temperare e bilanciare la difesa e il valore della vita umana e le esigenze collettive di salvaguardia del bene salute.

2 Codice penale art. 54 “Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato, né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo”

## BIBLIOGRAFIA

1. GRECO D., PETRINI C.: *Alcuni aspetti di etica in sanità pubblica*. Ann Ist Super Sanità, 2004; 40(3): 363-371
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks*. 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250580/9789241549837-eng.pdf;jsessionid=96BC202E-7014D620A44DB6D1E327685B?sequence=1>
3. CALLAHAN D, JENNINGS B.: *Ethics and Public Health: Forging a Strong Relationship*. Am J of Public Health, 2002; 92 (2): 169-176
4. SELGELID M.J.: *Etica e malattie infettive*. Bioetica, 2005; 19: 272-289
5. TALLACCHINI MARIACHIARA: *Preparedness e coinvolgimento dei cittadini ai tempi dell'emergenza. Per un diritto collaborativo alla salute*. Epidemiologia & Prevenzione, 2020; 43 (2-3): 114-119 - <https://www.epiprev.it/editoriale/preparedness-e-coinvolgimento-dei-cittadini-ai-tempi-dell%E2%80%99emergenza-un-diritto-collaborat>
6. SELGELID M.J.: *Ethics and Infectious Disease*. First published: 01 June 2005 <https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.2005.00441>
7. NORMAN DANIELS: *Just health: meeting health needs fairly*. Cambridge University Press, New York, 2008
8. SMITH M., UPSHUR R.: *Pandemic Disease, Public Health, and Ethics*. The Oxford Handbook of Public Health Ethics. Sep 2019 - <https://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780190245191>.
9. GAINOTTI S, PETRINI C.: *A personalist approach to public-health ethics*. Bulletin of the World Health Organization 2008, August 86 (8): 624-629
10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines on Ethical Issues in Public Health Surveillance*. 2017.
11. BATTIMELLI G.: *Chi ammettere alle cure? Chi curare per primo? Il triage estremo in corso di disastro pandemico: una riflessione bioetica*. Civitas Hippocratica 2020; 1/2: 1-5

Indirizzo per corrispondenza:

**Dott. Giuseppe Battimelli**

e-mail: [battimelligiuseppe@libero.it](mailto:battimelligiuseppe@libero.it)

## Storia della Medicina

# La competizione vitale fra microrganismi e lo studio di Vincenzo Tiberio, precursore della terapia antibiotica

Antonio Tagarelli, Anna Piro

Consiglio Nazionale delle Ricerche  
Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare - Germaneto (Catanzaro)

**Parole chiave:** Vincenzo Tiberio; antibiotici.  
**Key Words:** Vincenzo Tiberio, antibiosis.

Ricevuto in Redazione il 4 giugno 2020

### RIASSUNTO

L'interesse scientifico sulla competizione biologica dei microrganismi diviene molto studiato tra gli anni Sessanta dell'Ottocento e i primi decenni del Novecento. Il contributo fornito da Vincenzo Tiberio (1868-1915) merita particolare attenzione non solo per i risultati ottenuti ma anche per il metodo di studio utilizzato e soprattutto per il contributo medico-sanitario che questo studioso riesce a fornire, primo fra l'altro, il ruolo benefico delle muffe in antibiosi con alcuni batteri. Il suo lavoro, pubblicato sulla rivista "Annali d'Igiene Sperimentale" del 1895 col titolo "Sugli estratti di alcune muffe", rimane purtroppo, in ambiti molto ristretti; tuttavia i concetti affermati e i risultati ottenuti consentono di definire Tiberio precursore degli studi sugli antibiotici.

### SUMMARY

During first half of XIX century the scientific interest on the microorganisms begins. Particularly, the biological competition by the microorganisms very great and important during sixty years of XIX century and first decade of XX century. Vincenzo Tiberio (1868-1915) and his studies is very important not only because his scientific results but because his scientific study methodologies to obtain it, too. Tiberio publishes his manuscript "On the extract by some mold" in *Annals of Experimental Hygiene* in 1895, but his important scientific work stays in the shade but, in the next, his conclusions will results as right and great. We can affirm that Vincenzo Tiberio can be considered precursor for the antibiotics scientific studies field.

### INTRODUZIONE

Nella prima metà dell'Ottocento inizia l'interesse scientifico verso i microrganismi e la loro competizione vitale. Tra gli eminenti studiosi di questo periodo si ricorda Bartolomeo Bizio (1791-1862) e Agostino Bassi (1773-1856). Il primo, nel 1819, è attratto da una polenta "macchiata di sangue", evento che attribuisce ad un batterio al quale dà il nome di *Serratia marcescens*<sup>(1)</sup>. È lo stesso batterio al quale viene attribuito quel fenomeno naturale,

documentato nel 1263, che va sotto il nome di *Miracolo di Bolsena*<sup>(2)</sup>: "sanguinamento di un'ostia consacrata"; miracolo ricordato da Raffaello in un suo affresco dal titolo *La messa di Bolsena*. Gli studi sul *Serratia* ed altri sulla porpora estratta da due molluschi *Muex*, il *tranculus* e il *brandaris*<sup>(3)</sup>, consentono al Bizio di notare il fenomeno della inibizione di un microrganismo da parte di un altro microrganismo. Il secondo, nel 1835, attribuisce ad un fungo microscopico, poi chiamato in suo onore *Botrytis bassiniana*, la causa del "mal del segno" o "moscardino" o "calcinaccio": grave malattia del baco da seta<sup>(4)</sup>. Il Bassi, inoltre, in un'opera del 1844 teorizza che tutte le patologie contagiose, sia negli animali che nei vegetali, sono causate da microrganismi. Le osservazioni di questi due Autori aprono la via agli studi sulla competizione vitale fra microrganismi, evento biologico molto apprezzato da Anton de Bary (1831-1888) che nel 1879 così si esprime: *Quando due organismi crescono sullo stesso substrato prima o poi l'uno aggredisce l'altro e lo uccide*<sup>(5)</sup>. La competizione biologica nei microrganismi è meglio descritta da Jean Paul Vuillemin (1861-1932) che discute questo evento a cui dà il nome di *antibiosi*, nel 1889, al Congresso della Società Francese per il Progresso delle Scienze; le sue parole: [...] *antibiosi* [...] vuol dire l'azione di un organismo che distrugge la vita di un altro allo scopo di mantenere la propria: il primo è costantemente attivo, il secondo assolutamente passivo. L'organismo attivo è sempre dannoso alla vita di quello passivo<sup>(6)</sup>. Dopo circa cinquant'anni il termine *antibiosi* viene distinto dal termine *antibiotico* nel 1945 da Selman Abraham Waksman (1888-1973); ecco le sue parole: *Antibiosi è l'inibizione della crescita di un organismo da parte di un altro; antibiotico è [...] il prodotto metabolico di un organismo che avversa o sopprime lo sviluppo di un altro organismo*<sup>(7)</sup>.

Il cammino scientifico sulla competizione biologica dei microrganismi si presenta, già da subito, lungo, complesso e molto studiato. Numerosi, infatti, sono i ricercatori tra gli anni Sessanta dell'Ottocento e il 1941 anno in cui Waksman, nel pubblicare un lavoro sull'antagonismo fra microrganismi, fornisce anche un'ampia bibliografia; più precisamente elenca

1.018 lavori pubblicati in lingua inglese, francese e tedesco<sup>(8)</sup>. Tra questi, il lavoro destinato ad essere più ricordato è quello di Alexander Fleming (1881-1955) che nel 1929<sup>(9)</sup>, così descrive l'importanza dell'antibiosi: *la competizione tra microrganismi non è più vista come un interessante fenomeno biologico, il cui risultato pratico è noto fin dall'Antichità, ma diviene stimolo per meglio comprendere il mezzo col quale un microrganismo ha il sopravvento sull'altro al fine di trarre da questo comportamento un beneficio terapeutico volto a combattere le malattie infettive.*

### Alcuni studi sulla competizione vitale fra microrganismi

In ordine cronologico, si riportano alcuni maggiori studi scientifici sulla competizione vitale fra microrganismi pubblicati nella seconda metà dell'Ottocento allo scopo di presentare lo stato dell'arte di quel periodo e per apprezzare meglio la seconda parte di questo lavoro.

Un importante studio sull'uso del lievito nella terapia dell'infezione batterica (foruncolosi) è pubblicato su Lancet nel 1852<sup>(10)</sup>. Molto tempo dopo, nel 1870, Burdon Sanderson (1828-1905) nota l'inibizione dello sviluppo batterico in presenza di una muffa *Penicillium* (non specificata) senza darsene spiegazione e senza pubblicarne l'evento<sup>(8)</sup>. Una stessa e più precisa osservazione è fatta da Joseph Lister (1827-1912) nel 1871 col *Penicillium glaucum* ma trova posto solo nel suo taccuino di laboratorio in cui annota anche il potenziale ruolo terapeutico del *glaucum*. I suoi non diffusi risultati sono giudicati come "non conclusivi" da William Alistair Fraser-Moodie (1903-1983) il quale riporta, pure, il non apprezzamento di Fleming che così si esprime: [...] *aveva la muffa sbagliata o i batteri sbagliati o entrambi*<sup>(11)</sup>. Dopo l'interessante esperienza e la supposizione di Lister, anche altri studiosi lavorano sul meccanismo del sopravvento delle muffe sui batteri, senza darne seguito e senza diffonderne l'osservazione, come riportano da diversi Autori<sup>(8, 12, 13, 14, 15, 16)</sup>. Degno di nota è il lavoro del 1876 di John Tyndall (1820-1893) il quale verifica che dove si sviluppa il *Penicillium* difficilmente trova spazio vitale il batterio attribuendo ciò alla sottrazione d'ossigeno da parte del fungo<sup>(17)</sup>. Un'ampia ed esaustiva visione dell'antibiosi è fornita, nel 1877, da Louis Pasteur (1822-1895) e Jules Joubert (1824-1907). Gli Autori vedono nell'antagonismo fra due microrganismi un evento biologico in cui uno di questi produce una sostanza capace di impedire lo sviluppo dell'altro. E mostrano che il *Bacillus anthracis* non sopravvive se coltivato nello stesso terreno con un altro batterio, ottengono lo stesso risultato in vivo; ecco cosa scrivono: *Le escreszioni derivate dal funzionamento vitale di un batterio comune possono opporsi ad un funzionamento vitale di uguale misura di un altro patogeno*<sup>(18)</sup>. Un lavoro non meno interessante è quello di Arnaldo Cantani (1837-1893), del 1885, il quale insuffla colonie di *Bacterium thermo*, innocuo per l'uomo, nei polmoni di un paziente affetto da tubercolosi ottenendo un notevole miglioramento clinico e la scomparsa del batterio patogeno dall'escreto che a sua volta non risulta più infettante per la cavia. Cantani è il primo, nella letteratura medica, a mettere in pratica,

nell'uomo, l'azione terapeutica di alcuni batteri innocui nel combattere quelli patogeni<sup>(19)</sup>. Il suo lavoro, di grande valore medico, scritto in italiano e pubblicato su Riforma Medica, cade nel dimenticatoio. Un altro buon risultato è ottenuto da Rudolf Emmerich (1856-1914) che nel 1886 osserva, in vivo, l'azione protettiva di alcuni streptococchi sul batterio del carbonchio<sup>(20)</sup>; e l'anno successivo anche Giuseppe Zagari (1863-1946) riesce a preservare le cavie dal carbonchio attraverso inoculazioni di streptococchi<sup>(21)</sup>. Sempre nel 1887, Carl Garrè (1857-1928) vede nell'antagonismo tra batteri la produzione di una sostanza specifica facilmente diffusibile che inibisce lo sviluppo di alcune specie mentre è inefficace per altre<sup>(22)</sup>. E, nel 1888, Edoard von Freudenreich (1851-1906), coltivando il *Bacillus piocianus* (*Pseudomonas aeruginosa*) e il *Bacterium phosphorescens* nota che questi inibiscono la crescita di altri germi nello stesso terreno di coltura<sup>(23)</sup>. L'anno successivo Charles Bouchard (1837-1915) riscontra un favorevole antagonismo batterico del *Bacillus piocianus* sul bacillo del carbonchio in conigli infetti da quest'ultimo; l'osservazione fa nascere l'ipotesi della presenza di un enzima prodotto dal *piocianus* al quale, dieci anni dopo, dà il nome di *piocianasi*, atto a dissolvere, se somministrato per via iniettiva, i bacilli del carbonchio e consentire la sopravvivenza dei conigli infettati con dosi letali<sup>(24)</sup>. L'azione del meccanismo metabolico dell'antibiosi viene anche osservato e studiato da Gustavo Gasperini (XIX-XX secolo) nel 1890 su un microrganismo presente nell'atmosfera<sup>(25)</sup>. Anche Leo Olitzki (1898-1983) nel 1891 conferma le precedenti ricerche ed evidenzia che il *Bacillus fluorescens liquefaciens* inibisce lo sviluppo del bacillo del carbonchio e dello stafilococco<sup>(26)</sup>. Un altro lavoro eccellente ma privo di un adeguato e giusto seguito è la tesi di laurea di Ernest Duchesne (1874-1912), dal titolo "Contributi allo studio della competizione vitale fra microrganismi: antagonismo tra muffe e batteri", del 1897. Ecco la conclusione di questo lavoro: *Sembra dai nostri troppi pochi studi che è importante ripetere e verificare che certi funghi (*P. glaucum*) inoculati in animali possono distruggere microbi molto virulenti come il bacillo di Elbert e l'*Escherichia coli* e possono attenuare la virulenza degli altri batteri.* Duchesne non pubblica la sua ricerca che rimane solo nell'Indice del Catalogo delle Tesi<sup>(27)</sup>; circa cento anni dopo è ripreso ed apprezzato<sup>(12)</sup>.

### Il lavoro di Vincenzo Tiberio

Il contributo sulla competizione vitale fra i microrganismi fornito da Vincenzo Tiberio (1868-1915) merita particolare attenzione non solo per i risultati ottenuti ma anche per il metodo di studio e soprattutto per il valore del risultato medico-sanitario che contiene.

Subito dopo la laurea in Medicina nell'Università di Napoli (1892), Vincenzo Tiberio volge la propria attenzione sulla muffa presente all'interno del pozzo sito nel cortile della propria abitazione la cui acqua, abitualmente potabile, diventa fonte di infezioni intestinali dopo la "pulitura" (allontanamento delle muffe che ne rivestono le pareti). Intuito il ruolo benefico delle muffe, evidentemente in

antibiosi con alcuni batteri, Tiberio dà inizio alla sua ricerca che pubblica sulla rivista “Annali d’Igiene Sperimentale” del 1895, col titolo “Sugli estratti di alcune muffe”<sup>(28)</sup>. Il suo contributo scientifico è costituito da un’Introduzione seguita da tre paragrafi. Dall’Introduzione: *Ho voluto osservare quale azione hanno sugli schizomiceti i prodotti cellulari [...] di alcuni ifomiceti comunissimi: il “Mucor mucedo” ed il Penicillium glaucum” non patogeni e lo “Aspergillus flavescens” patogeno per l’uomo e gli animali [...]. Le mie ricerche, continua Tiberio, versano specialmente sui batteri patogeni in vitro e su due specie [presenti] nell’intestino dell’organismo, il bacillo del tifo ed il vibrione del colera, come infezione sperimentale. E conclude, [...] ho creduto opportuno ricercare come i prodotti ottenuti dalle muffe in esame si comportassero in rapporto alla leucocitosi, considerata questa come uno dei mezzi più potenti di autodifesa dell’organismo verso gli agenti infettivi, e tenendo conto della grande importanza della riconosciuta immunizzazione.*

Il primo paragrafo riguarda la colture delle tre muffe, *Mucor mucedo* (Mu.), *Penicillium glaucum* (Penn.) e *Aspergillus flavescens* (Asp.), utilizzati nella ricerca.

Il secondo paragrafo riguarda la preparazione dell’estratto acquoso delle muffe e la misurazione del loro potere battericida. Poi sperimenta su un consistente gruppo di batteri patogeni l’azione degli estratti acquosi delle muffe Asp., Pen., Mu.; ecco, in sintesi, i risultati:

- Bacillo del carbonchio - *I bacilli dopo 40 ore nel liquido di Asp. e Penn. e circa 50 ore in quello di Mu., muoiono. In goccia pendente non si osserva sviluppo di sorta.*
- Bacillo del tifo - *Dopo 3 giorni i tubi con liquido di Asp. e Mu., e dopo circa 4 giorni quello di Penn., rimangono sterili senza aver fatto notare alcun sviluppo apparente. In gocce pendenti il movimento caratteristico, vivace da principio, si rallenta presto dopo 6-7 ore.*
- Bacillo del colon (bacillo di Emmerich) - *La vitalità nel liquido di Asp. dura fino al quinto giorno, nel Mu. e nel Penn. sino a circa il settimo. Nelle gocce pendenti, il movimento dura per 15 ore circa.*
- Vibrione del colera - *Se stanno 24 ore nel liquido di Asp., e quasi 2 giorni in quello di Penn. rimangono sterili. Nelle gocce pendenti il movimento dura poche ore, 3-5.*
- Vibrione del Metchnikoff e Vibrione del Finkler - *Si comportano quasi come il vibrione del colera. Le provette di Asp. rimangono sterili dopo 24 ore; quelle di Mu. e Penn. dopo 40 ore circa. Nelle gocce pendenti il movimento dura pochissimo (4 ore) e dopo 24 i bacilli rimangono alterati.*
- Micrococco tetragono - *La vitalità nel liquido di muffe dura circa 2 giorni: nei controlli si conserva oltre il decimo giorno.*
- Stafilococco piogene aureo, albo, citreo. Streptococco piogene - *Nel liquido di muffe dopo un giorno sono uccisi.*
- Proteo mirabile. Bacillo fluorescente e non liquefacente - *Dopo 48-60 le provette rimangono sterili.*

Ottenuti questi risultati in vitro, così afferma: *Da queste osservazioni [si evince] che nella sostanza cellulare delle muffe esaminate sono contenuti dei principi, solubili in acqua, forniti di azione battericida; sotto questo riguardo sono più attivi o in maggior copia, quelli dell’Asp., meno quelli del Mu. e del Penn.: [...] le muffe sarebbero di forte ostacolo alla vita ed alla procreazione dei batteri patogeni.*

Il terzo paragrafo riguarda lo studio del potere chemiotattico e l’azione delle muffe sul bacillo del tifo e sul vibrione colerico nelle infezioni sperimentali. Per lo studio della leucocitosi l’Autore usa un metodo recentissimo<sup>(29)</sup> ed ottiene per l’Asp. una risposta leucocitaria dopo 3 ore dall’iniezione intraperitoneale di robuste cavie, mentre per il Mu. e per il Penn. non trova differenza se confrontata con l’acqua distillata, né dopo 3, né dopo 6 ore. Infine, i liquidi ottenuti dalle tre muffe, sono iniettati nella cavità peritoneale sino al 4% del peso delle cavie. Per l’Asp. si ottiene un’azione battericida positiva, mentre per il Mu. e per Penn. si osserva un apprezzabile ritardo della morte della cavia. Da queste osservazioni, l’Autore afferma:

- *Il solo liquido avuto dall’Asp. esercita un’azione positiva nelle infezioni sperimentali da B. del tifo e V. del colera;*
- *Questo liquido ha una azione preventiva, [...], e terapeutica [...];*
- *Posti questi fatti in relazione con quanto si osserva nella leucocitosi, si può asserire che tale azione si esplica in parte per il potere battericida posseduto dalle sostanze cellulari dell’Asp.*

Tiberio chiude la sua pubblicazione così: [...] *Nella sostanza cellulare delle muffe sono contenuti dei principi, solubili in acqua, forniti di azione battericida [...] Non pretendo per nulla estendere tale azione a tutti i batteri. Ancora: Il liquido avuto (dal Penicillium, e dall’Aspergillus) è dotato di notevole potere chemiotattico. [...] Questo liquido ha una azione preventiva e terapeutica.*

## CONCLUSIONI

Fornita, si spera, una esaustiva rappresentazione dell’importanza dell’antibiosi, si vuole tentare di valutare, attraverso tre punti di riflessione, il risultato del lavoro di Vincenzo Tiberio con quello di Alexander Fleming del 1929<sup>(9)</sup>, di Selman Abraham Waksman del 1943<sup>(30)</sup> e di Allan H Reiman et al. del 1945<sup>(31)</sup>:

1. Il terreno di coltura usato da Tiberio, come più adatto, sia per l’Asp. che per il Mu. e il Penn., contiene amido con aggiunta di gelatina (carboidrati e sostanza azotata); quello di Fleming contiene carboidrati e una sorgente d’azoto<sup>(9)</sup>.
2. L’estratto acquoso ottenuto dalle muffe usate da Tiberio presentano potere battericida per alcuni gruppi di batteri (stafilococco, streptococco, micrococco tetragono ecc.) e le esperienze praticate nei conigli mettono in rilievo il potere chemioterapico dei liquidi ottenuti dalle muffe; quello di Fleming afferma che l’estratto acquoso ottenuto dal Penn. e da altre muffe, contiene una sostanza battericida ed anche batteriostatica e non

tutti i germi sono ugualmente sensibili al suo estratto acquoso<sup>(9)</sup>.

3. Relativamente alle infezioni sperimentali da tifo e da colera, si evince l'azione preventiva e curativa dell'estratto acquoso dell'Asp. ottenuto da Tiberio. La conferma di quest'ultima importante asserzione si ha negli anni Quaranta del Novecento con due importanti lavori<sup>(30, 31)</sup> sull'efficacia terapeutica di questa muffa (*Aspergillus flavescens*) e altre dello stesso genere (*fumigatus* e *clavatus*).

Il lavoro di Tiberio, pubblicato su una rivista che non gli dà la visibilità e la diffusione che merita, rimane purtroppo, nei limiti del suo laboratorio, tuttavia i concetti affermati rimangono esatti ed i risultati ottenuti degni di essere continuati.

Si ha pertanto la convinzione di non esagerare nel definire Vincenzo Tiberio precursore nel campo degli studi sugli antibiotici.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) HEJAZI A., FALKINER F.R.: *Serratia marcescens*. J. Med. Microbiol. 1997; 46 (11): 903-912
- 2) CULLEN J.C.: *The miracle of Bolsena*. In: ASM News, 1994; vol. 60; 187-191
- 3) BIZIO B.: *Scoperta del principio purpurio nei due Murex Brandaris e tranculus Linn., e studio delle sue proprietà*. Annali delle Scienze e del Regno Lombardo-Veneto, 1833; Tomo III: 346-363
- 4) BASSI A.: *Mal del segno, calcinaccio o moscardino. Malattia che affligge i bachi da seta*. Lodi: Tipografia Orcesi, 1835
- 5) DE BARY A.: *Die Erscheinungen der Symbiose*. Strassburg: Karl Taubner, 1879
- 6) KLEIN A.: *Jean Vuillemin (1861-1932): l'inventeur nancéin du concept d'antibiotique*. Tesi di Dottorato in Filosofia e Storia delle Scienze, Università di Nancy, 2012
- 7) WAKSMAN S.A.: *Microbial antagonisms and antibiotic substances*. New York: The Commonwealth Fund, 1945
- 8) WAKSMAN S.A.: *Antagonistic relations of microorganism*. Bacteriol. Rev., 1941; 5: 231-291
- 9) FLEMING A.: *On the antibacterial action of cultures of a Penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae*. Brit. J. Exper. Path., 1929; 10: 226-236
- 10) MOSSE J.R.: *Of the use of yeast in the treatment of boils*. Lancet, 1852; ii: 113
- 11) FRASER-MOODIE W.A.: *Struggle against infection*. Proc. R. Soc. Med., 1971; 64: 87-94
- 12) DUCHETT S.: *Ernest Duchesne and the concept of fungan antibiotic therapy*. Lancet, 1999; 354: 2068-2071
- 13) CHAIN E., FLOREY H.W., JENNINGS M.A.: *An antibacterial substance produced by Penicillium claviforme*. Br. J. Exp. Pathol., 1942; 29: 202-295
- 14) WAKSMAN S.A.: *Antagonistic relations of microorganisms*. Bacteriol. Rev., 1941; 5 (3): 231-271
- 15) FLOREY H.W.: *The use of microorganisms for therapeutic purposes*. BMJ, 1945; 4427: 635-642
- 16) SELWYN S.: *Pioneer work on the penicillin phenomenon 1870-1876*. J. Antimicrobiol. Chemother., 1979; 5: 249-255
- 17) TYNDALL J.: *The optical deportment of the atmosphere in relation to the phenomenon of putrefaction and infection*. Phil. Trans. Roy. Soc. London, 1876; 166: 27-74
- 18) PASTEUR L., JOUBERT J.: *Charbon et septicémie*. Bull. Acad. Med., 1877; 6: 781-798
- 19) CANTANI A.: *Tentativi di bacteriopatìa*. Riforma Medica, Napoli, 147; 1885. Centralbl. Medicin. Wissensch., 1885; 23: 513-514
- 20) EMMERICH R.: *Die heilung des milzbrandes*. Arch. F. Hyg., 1886; 6: 442-501
- 21) ZAGARI G.: *Esperienze sulla concorrenza vitale dei microrganismi e sopra un nuovo mezzo di profilassi carbonchiosa*. Giornale Intern. Sc. Med., 1886; 9: 617-623
- 22) GARRÉ C.: *Über antagonisten unter den bakterien*. Centralbl. F. Bakteriologie, 1887; 2: 312-313
- 23) VON FREUDENREICH E.: *De l'antagonismes des bacteries et de l'immunité qu'il confere aux milieux e culture*. Ann. Inst. Pasteur, 2: 200-206; 1888. Jahresber. Path. Mikroorg., 1889; 5: 530
- 24) BOUCHARD C.: *Influence, qu'exerce sur la maladie charbonneuse l'inoculation du bacille pyocyanique*. Compt. Rend. Acad. D. Sc., 1889; 108: 713-714
- 25) GASPERINI G.: *Recherches morphologiques et biologiques sur un microorganisme de l'atmosphère, le Streptothrix Foeresteri Cohn*. Ann. Microrg., 1890; 10: 449-474
- 26) OLITZKI L.: *Ueber die antagonistischen wirkungen des bacillus fluorescens liquefaciens und seine hygienische Bedeutung*. Inaug. Diss. Berne, 1891
- 27) DUCHESNE E.: *Index Catalogue* (2<sup>nd</sup> series), 1899; IV: 527
- 28) TIBERIO V.: *Sugli estratti di alcune muffe*. Annali d'Igiene Sperimentale, 1985; vol. IV (nuova serie): 91-103
- 29) ISSAEFF-JOLIVET E.: *Untersuchungen über die künstliche immunität gegen cholera*. Zeitschrift für Hygiene, 1894; XVI: 2
- 30) WAKSMAN S.A.: *Production and activity of streptothricina*. J. Bact., 1943; 46: 299-310
- 31) REIMAN H., ELIAS W.F., PRICE A.H.: *Streptomycin for typhoid: a pharmacologic study*. J.A.M.A., 1945; 128: 175-180

Indirizzo per corrispondenza:  
**Dr. Antonio Tagarelli**  
 e-mail: antotagarelli@gmail.com

## Convegni

# ONCOLOGIA CHIRURGICA, MEDICA E RADIOTERAPICA 2020: NEURO-ONCOLOGIA, DISTRETTO TESTA-COLLO, ONCOLOGIA TORACICA ED URO-ONCOLOGIA

CORSO DI AGGIORNAMENTO MULTIDISCIPLINARE

**Napoli, 27 Novembre 2020**

**ASL Napoli 1 Centro - Ospedale del Mare**

**Responsabile Scientifico Cesare GUIDA**

### PROGRAMMA

#### Coffee Break open

- 8.00 Registrazione dei partecipanti  
8.30 Presentazione del Corso  
*Cesare GUIDA*

### I SESSIONE

#### Distretto SNC, TOPIC: Lesioni di basso grado

Moderatori: *Giuseppe CATAPANO, Bruno DANIELE, Massimo ELMO*

- 9.00 **Il Punto di vista del Chirurgo: tecniche e indicazioni chirurgiche**  
*Armando RAPANÀ*
- 9.20 **Il Punto di vista dell'Oncologo: biologia molecolare ed indicazioni terapeutiche**  
*Margaret OTTAVIANO*
- 9.40 **Il Punto di vista del Radioterapista: indicazioni, tecnica e volumi di trattamento**  
*Giuseppe MINNITI*
- 10.00 **In Punto di vista del Neuroradiologo: diagnostica e follow up**  
*Ferdinando CARANCI*
- 10.20 **Ruolo del Fisico Medico: accortezze dosimetriche nel paziente giovane**  
*Paola FRALICCIARDI*
- 10.40 **Esperienze stereotassiche**  
*M. Francesca GIUGLIANO*  
**TSRM**  
*Luigi AVOLIO*
- 11.00 **Discussione sui temi trattati**

### II SESSIONE

#### Distretto HN, TOPIC: Recurrent neoplasm

Moderatori: *Giuseppe TORTORIELLO, Ferdinando RICCARDI, Paolo MUTO*

- 11.30 **Il Punto di vista del Chirurgo: indicazioni ed out come del reintervento**  
*Jacopo GALLI*
- 11.50 **Il Punto di vista dell'Oncologo: le nuove opzioni terapeutiche**  
*Antonia SILVESTRI*
- 12.10 **Il Punto di vista del Radioterapista: indicazioni alla reirradiazione**  
*Giuseppe SANGUINETI*
- 12.30 **Il Radiologo: imaging funzionale e metabolico nella pianificazione terapeutica**  
*Pietro SATURNINO*
- 12.50 **Ruolo del Fisico Medico: Dosimetria della reirradiazione**  
*Maria MORMILE*
- 13.10 **Aspetti di counseling nel paziente HN**  
*Angela DE BIASE - M. Rosaria CIOFFI*
- 13.30 **Discussione sui temi trattati**
- 14.00 **Light Lunch**

**III SESSIONE****Distretto Polmonare, TOPIC: Lo Stadio IIIB**Moderatori: *Cesare GRIDELLI, Cesare GUIDA, Ines MARANO*

- 14.40 **Il Punto di vista del Radioterapista: esiste ancora uno spazio per la Chirurgia?**  
*Rolando D'ANGELILLO*
- 15.00 **Il Punto di vista dell'Oncologo: real life PACIFIC Trial**  
*Fabiana VITIELLO*
- 15.20 **Il Punto di vista del Radioterapista: correlazione tra expertise dei centri ed outcome**  
*Sara RAMELLA*
- 15.40 **Ruolo del Fisico Medico: imaging funzionale ed aspetti dosimetrici**  
*Mariella COZZOLINO*
- 16.00 **TC 4D e gating all'Ospedale del Mare**  
*Valerio NARDONE*  
**TSRM**  
*Roberta SOLE*
- 16.20 **Discussione sui temi trattati**

**IV SESSIONE****Distretto Prostata, TOPIC: Il Paziente oligometastatico**Moderatori: *Paolo VERZE, Aniello ZITO, Davide DI GENNARO*

- 16.50 **Il Punto di vista del Chirurgo: indicazioni ed outcome della chirurgia**  
*Francesco FORCHIA*
- 17.10 **Il Punto di vista dell'Oncologo: l'oligoprogressione**  
*Giuseppe DI LORENZO*
- 17.30 **Il Punto di vista del Radioterapista: SABR ORIOLE**  
*Stefano ARCANGELI*
- 17.50 **In Punto di vista del Medico Nucleare**  
*Marco SPATAFORA*
- 18.10 **Rt stereotassica su lesioni vertebrali – linfonodali**  
**Esperienza Ospedale del Mare**  
*Marcella GAETANO*  
**TSRM**  
*Fabio LEPORE*
- 18.30 **Discussione sui temi trattati**
- 18.45 **Conclusioni**
- 19.00 **Questionario di verifica**
- 19.15 **Fine lavori**

**Razionale**

Il Congresso, giunto alla sua seconda edizione, si focalizza nuovamente sull'approccio multidisciplinare in Oncologia, con lo scopo di promuovere e di fare il punto di tale strategia in setting precisi di diverse patologie oncologiche.

Tale metodo offre ai Pazienti la possibilità di ricevere un approccio diagnostico-terapeutico integrato da tutti gli specialisti necessari per la specifica patologia, con percorsi facilitati, ed al tempo stesso personalizzati.

Il valore aggiunto dell'approccio multidisciplinare risiede, oltre che nella facilitazione del percorso diagnostico, nell'arricchimento del dialogo e del confronto tra Specialisti, che risulta ancora più utile in situazioni particolari, sia per la loro rarità che per la loro difficoltà, dove le linee guida spesso non risultano dirimenti. Per esigenze di limiti temporali, sono previste quattro sessioni dedicate a setting particolari e specifici di diversi distretto oncologici, nelle quali interverranno diversi Specialisti. Verranno discusse le eteroplasie primitive a basso grado del SNC, le neoplasie ricorrenti del distretto testa-collo, lo stadio IIIB nella eteroplasia polmonare, l'eteroplasia prostatica nel setting oligometastatico.

Alla fine del Corso, i Partecipanti avranno incrementato le proprie conoscenze e competenze in tali situazioni complesse, ed avranno appreso il valore aggiunto dell'approccio multidisciplinare per l'avvio di percorsi efficaci diagnostico-clinico-terapeutico-assistenziali.

**SEGRETERIA SCIENTIFICA**

Cesare Guida - Francesca Maria Giugliano - Angela Di Biase - Sara Falivene - Maria Grazia Calvanese - Valerio Nardone - Marcella Gaetano - Luigi Di Rienzo - Angelo Chirillo - Carolina Giordano - Fabio Di Stazio - Ida D'Onofrio

*Indirizzo per corrispondenza:*

**Dott. Cesare Guida**

e-mail: cesareguida@gmail.com



# NOVITÀ



*Epionpharma informa che è già in commercio*  
**VARCODES - Desametasone**  
*compresse effervescenti*

# VARCODES®

**VARCODES 2mg**  
30 compresse - € 11,22

**VARCODES 4mg**  
30 compresse - € 22,45

**VARCODES 8mg**  
30 compresse - € 44,89

SSN - CLASSE A - RR

 **EpiOnpharma**  
Impegnata per una ricerca sostenibile

Epionpharma srl  
Via A. Doria 36,  
95025 Aci Sant'Antonio  
(Catania)

[www.epionpharma.com](http://www.epionpharma.com)  
[info@epionpharma.com](mailto:info@epionpharma.com)