

# CIVITAS

## HIPPOCRATICA

ANNO XLI \* NUMERO 5/6 \* SETTEMBRE/DICEMBRE 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 5/6 \* SETTEMBRE/DICEMBRE 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 Novembre 2020



## SOMMARIO

### Editoriale

IV

*Alessandro Ottaiano, Mariachiara Santorsola*

**L'utilizzo delle nuove formulazioni di corticosteroidi orali nei tumori del tratto gastro-enterico: prospettiva dell'oncologo medico**

Pag. 29

### Libri ricevuti

*Angelo Baggiano, Carlo Giammattei, Alberto Tomasi*

**Avversario il Covid-19**

Pag. 34

*Raimondi Lucrezia, Biasi Valentina, Spinelli Gian Paolo*

**Prolonged response in a patient diagnosed with metastatic breast cancer treated with Raziolet in combination with cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitor: a case report**

Pag. 35

*Giuseppe Battimelli*

**La tutela della salute nell'emergenza pandemica: tra diritti e criticità**

Pag. 38

*Giuseppe Lauriello*

**Lo sbadiglio**

Pag. 43

**Indici**

Pag. 45

## Editoriale

*Siamo ancora nella seconda ondata della pandemia da virus Covid-19 e il numero dei morti in Italia ha superato la cifra di 50.000 persone.*

*Oltre 60.000 sono gli operatori sanitari che si sono contagiati dall'inizio della pandemia e oltre 200 sono i medici deceduti per tale infezione, a dimostrazione che le strutture sanitarie e gli ospedali in particolare non sono in sicurezza. E questo non solo per la mancanza di percorsi interni adeguati e di posti letto specifici per tale tipo di infezione, per le file di accesso ai pronto soccorso o per i lunghi tempi di attesa, ma anche per la grave carenza di personale sanitario, la cui causa è legata principalmente al loro mancato turnover (bisognava risparmiare anche su questo evitando nuove assunzioni e la sostituzione di coloro che andavano in pensione).*

*Eppure in questa completa disorganizzazione i medici, seppure psicologicamente e fisicamente provati (a rischio di burnout), sia pure specialisti in branche differenti da quelle che si stanno attualmente utilizzando in questa battaglia, hanno dato la loro completa disponibilità anche grazie alla collaborazione, spesso gratuita, dei loro colleghi pensionati e di quelli giovani ancora poco esperti, ma pronti a buttarsi nella mischia.*

*Mentre si discute sul ruolo fondamentale della medicina del territorio, nulla o quasi si è fatto per prevenire questa seconda ondata e nulla o poco si è fatto per permettere al personale sanitario di svolgere con sicurezza il proprio lavoro. E si prospetta una terza ondata!*

*È evidente che, a livello organizzativo, qualcosa non funziona.*

*I diversi comportamenti delle Regioni, scollegate tra loro e dal contesto generale, fanno riflettere se sia stato veramente opportuno affidare la Sanità alle Regioni, trasformando l'Italia di nuovo in tanti piccoli stati indipendenti così come lo era prima dell'Unità della nostra penisola.*

*Come per tutte le malattie infettive, la profilassi rappresenta la migliore difesa contro questo virus e, in attesa della venuta del vaccino, che rappresenta la migliore arma di prevenzione da questa infezione e la cui preparazione sembra essere a buon punto, è buona norma mettere in atto tutte le precauzioni previste per evitare il contagio. E tra queste, in particolare, vengono raccomandate la vaccinazione antinfluenzale e quella antipneumococcica nei soggetti maggiormente a rischio.*

MC

**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".

# L'utilizzo delle nuove formulazioni di corticosteroidi orali nei tumori del tratto gastro-enterico: prospettiva dell'oncologo medico

Alessandro Ottaiano, Mariachiara Santorsola

Istituto Nazionale Tumori di Napoli - Fondazione "G. Pascale"  
SSD - Terapie Innovative nelle Metastasi Addominali

Ricevuto in Redazione il 19 ottobre 2020

**Parole chiave:** Glucocorticoidi, Desametasone, Terapia di supporto, Chemioterapia, Cancro del colon-retto.

**Key Words:** Glucocorticoids, Dexamethasone, Supportive care, Chemotherapy, Colorectal cancer.

## RIASSUNTO

*I glucocorticoidi sono una classe di farmaci simili strutturalmente e farmacologicamente al cortisolo endogeno. Agiscono prevalentemente attraverso un recettore intra-citoplasmatico attivando una serie di risposte biologiche positive contro pericoli e stress. In oncologia, vengono utilizzati per prevenire e curare molti sintomi correlati alla terapia e al tumore, inclusi vomito acuto e ritardato, dolore, astenia, perdita di peso, reazioni di ipersensibilità. Gli effetti collaterali sono strettamente legati alla loro farmacodinamica e, nella somministrazione a breve termine, consistono principalmente in vampate di calore, ipertensione e iperglicemia. Meno frequenti e nei trattamenti a lungo termine sono: gastriti, perdita ossea, insonnia, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico.*

*In questo articolo riportiamo l'esperienza dell'uso clinico dei glucocorticoidi in pazienti affetti da tumori addominali avanzati trattati presso la SSD-Terapie Innovative per le Metastasi Addominali dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Napoli. L'uso dei glucocorticoidi è descritto in un campione di 991 pazienti. Il farmaco più utilizzato sia nei ricoveri ambulatoriali che ospedalieri è il desametasone. Sottolineiamo che il miglioramento della compliance al trattamento attraverso nuove formulazioni orali è un elemento cruciale per un trattamento appropriato a base di glucocorticoidi.*

## SUMMARY

*Glucocorticoids are a class of drugs structurally and pharmacologically similar to the endogenous cortisol. They act through the GR (Glucocorticoid Receptor) exhibiting a positive plethora of biological responses against dangers and stresses. In oncology, they are used to prevent and cure many different treatment- and tumor-related symptoms including acute and delayed emesis, pain, asthenia, weight loss, depression, hypersensitivity reactions. Side effects are strictly related to the pharmacodynamics and, in short-term administration, consist mainly on flushing, hypertension and hyperglycemia; gastritis, bone loss, insomnia, electrolyte equilibrium alterations are less frequent and occur in long-term treatments.*

*Here we report the experience of glucocorticoids clinical use in patients affected by abdominal advanced tumors treated at the SSD-Innovative Therapies for Abdominal Metastases of the National Cancer Institute of Naples. The use of glucocorticoids is described in details in a sample of 991 patients. The most used drug both in outpatient and inpatient admissions is dexamethasone. We highlight that improvement in compliance to treatment through new oral drugs' formulations is crucial to perform the appropriate glucocorticoid-based treatment in such physically and mentally stressed patients.*

## INTRODUZIONE

I glucocorticoidi sono la classe di farmaci più utilizzata nel corso delle terapie di supporto in oncologia e nelle premedicazioni della quasi totalità dei trattamenti anti-neoplastici. A tal proposito si tratta di farmaci efficaci nella pratica clinica nel trattamento sia 1) dei segni/sintomi patologici correlati direttamente alla malattia oncologica che ai suoi trattamenti chemio- e/o radio-terapici (*i.e.* astenia e cattiva cenestesi, emesi, reazioni allergiche acute e/o ritardate, anoressia, *rush* cutanei severi resistenti ai trattamenti topici, etc.), 2) che degli effetti collaterali di altri farmaci (ipotensione iatrogena, sindromi disreattive ritardate, dolore neuropatico iatrogeno, etc.). La scelta di questo o quel farmaco si basa su due fattori principali: la potenza anti-infiammatoria e la durata d'azione. Prima di descrivere l'utilizzo di questi farmaci è necessario avere un panorama generale sulle molecole disponibili per l'uso clinico e sul loro meccanismo d'azione.

## Classificazione dei glucocorticoidi

I farmaci a cui faremo riferimento "imitano" i glucocorticoidi, sostanze endogene sintetizzate nell'uomo nella zona fascicolata della corticale del surrene (il cui composto di partenza è il colesterolo), con effetti pleiotropici sul metabolismo di numerosi tessuti e sul sistema immunitario. Il principale glucocorticoide è il cortisolo (o idrocortisone)<sup>(1)</sup>.

## Struttura chimica

Sulla base della struttura chimica essi sono suddivisi in 4 classi: A, B, C e D. La classe A comprende l'idrocortisone e derivati, la classe B le acetoni, la classe C betametasonone e derivati e la classe D esteri. L'utilizzo nella pratica clinica oncologica è prevalentemente correlato alla classe A e C in quanto le classi B e D hanno un'azione topica e/o inalatoria. Per le classi A e C sono disponibili formulazioni attive sia per via orale che parenterale (endovenosa -ev- e intramuscolare -im-).

Nome della molecola	Massa molecolare (g/mol)	Potere anti-infiammatorio relativo	Durata attività (ore)	Fattore equivalenza (mg per os/ev)
<b>Durata d'azione breve</b>				
Idrocortisone	362,46	1	8-12	20
<b>Durata d'azione intermedia</b>				
Prednisone	358,428	4	12-36	5
Prednisolone	360,444	4	12-36	5
Metil-prednisolone	374,471	5	12-36	4
<b>Durata d'azione lunga</b>				
Desametasone	392,464	25	36-72	0.75
Betametasonone	392,461	25	36-72	0.75

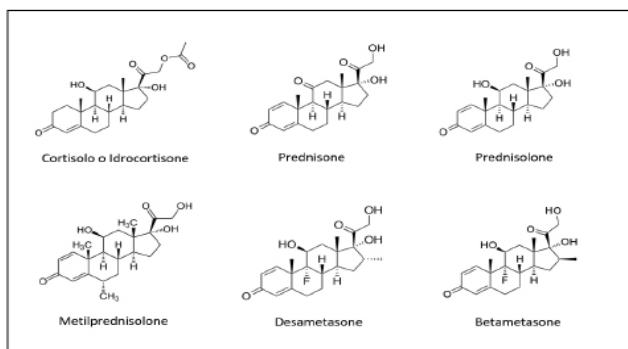
**Tabella 1: Classificazione dei glucocorticoidi sulla base del potere anti-infiammatorio e della durata dell'attività.**

## Considerazioni funzionali

Nella pratica clinica i glucocorticoidi sono classificati in base alla durata dell'attività - azione breve, intermedia, lunga - (Tabella 1)<sup>(2)</sup> strettamente correlata all'emivita biologica e alla potenza antinfiammatoria (correlata al "rappresentante naturale" cioè l'idrocortisone/cortisolo).

I principali farmaci utilizzati nella pratica clinica sono l'idrocortisone, il prednisone, il prednisolone, il metil-prednisolone, il desametasone e il betametasonone (di cui sono riportate le strutture chimiche in Figura 1).

Una completa dissertazione delle correlazioni tra la struttura chimica e i parametri esplicitati in Tabella 1 è al di là degli scopi di questo articolo, tuttavia è utile riportare



**Figura 1: Struttura chimica dei principali glucocorticoidi utilizzati nella pratica clinica.**

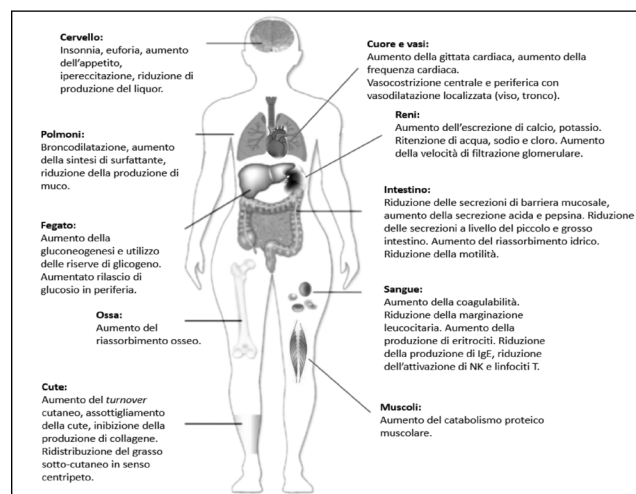
che l'inserimento di un doppio legame tra il carbonio 1 e 2, come accade nel prednisolone, o di un gruppo metilico in posizione 6 $\alpha$ , nel metilprednisolone, consentono di aumentare di 4-5 volte l'attività antinfiammatoria riducendo gli effetti mineralcorticoidi (soprattutto ritenzione idrica e aumento della pressione arteriosa). Inoltre, l'inserimento di un atomo di fluoro in posizione 9 $\alpha$  e di un gruppo metilico al carbonio 16 fanno fortemente aumentare l'attività anti-infiammatoria, prolungano l'emivita e riducono gli effetti mineralcorticoidi nel desametasone e betametasonone<sup>(3)</sup>.

## Meccanismo d'azione dei glucocorticoidi

Gli effetti cellulari dei glucocorticoidi sono mediati dal GR (*Glucocorticoid Receptor*) anche noto come NR3C1 (*Nuclear Receptor subfamily 3, group C, member 1*) un membro della famiglia dei recettori nucleari dei fattori di trascrizione attivati da ligandi. Si tratta di una proteina composta da tre domini funzionali: 1) un dominio di trans-attivazione N-terminale (NTD), 2) un dominio di legame del DNA centrale (DBD) e 3) un dominio di legame al ligando C-terminale (LBD)<sup>(4)</sup>.

L'NTD contiene la funzione di attivazione della trascrizione (AF1) che attiva i geni bersaglio, il DBD (il dominio più conservato) contiene due motivi "a dito di zinco" che legano sequenze di DNA bersaglio [elementi di risposta ai glucocorticoidi (GRE)]; il LBD è la porzione del recettore che lega il glucocorticoide.

GR, in assenza di ormone, risiede nel citoplasma come parte di un complesso multiproteico con *heat shock proteins* HSP90, HSP70 e la proteina FKBP52 (FK506 *binding protein* 52). In tale complesso, GR è mantenuto in una conformazione che favorisce il legame con l'ormone ad alta affinità. In seguito al legame del ligando il GR subisce un cambiamento conformazionale, con conseguente dissociazione del complesso multiproteico e traslocazione all'interno del nucleo dove attiva la trascrizione di geni che mediano gli effetti



**Figura 2: Panorama di alcuni dei maggiori effetti biologici dei glucocorticoidi sui differenti sistemi organici. Si escludono gli effetti sulle ghiandole endocrine per la complessità e l'estensione della trattazione.**



biologici e biochimici dei glucocorticoidi. Esistono anche azioni rapide e “non genomiche” dei glucocorticoidi mediate dal GR di membrana oppure dovute all’attivazione di varie chinasi (*PI3K, AKT, MAPK, SRC*, etc.). Uno degli effetti non genomici è certamente l’inibizione della fosfolipasi-A con conseguente riduzione di rilascio di acido arachidonico cruciale precursore di molti effettori dell’inflammatione acuta e cronica. Queste azioni sono più rapide e si estrinsecano nell’arco di secondi o minuti. L’eterogeneità e la complessità dei meccanismi d’azione dei glucocorticoidi variano in base al tessuto bersagliato (Figura 2)<sup>(3-5)</sup>.

**Utilizzo dei glucocorticoidi in oncologia: scenari clinici**

L’utilizzo dei glucocorticoidi, meglio noti come cortisonici o corticosteroidi, è estesissimo in oncologia. Questa breve trattazione si focalizza sul ruolo dei glucocorticoidi nelle terapie di supporto pur ricordando che nei tumori ematologici il loro uso ad alte dosi e con molecole a lunga durata d’azione è considerato una vera e propria forma di terapia anti-tumorale di “attesa” e in tale contesto addirittura la risposta al trattamento corticosteroido ha un ruolo prognostico positivo per le successive terapie<sup>(6)</sup>.

L’utilizzo primario dei glucocorticoidi nell’oncologia dei tumori solidi è legato alle terapie di “premedicazione” e supporto, come quelle adottate per aiutare i pazienti a tollerare meglio i trattamenti chemioterapici e a tale scopo sono utilizzati prima, durante e dopo la somministrazione della chemioterapia. In tal senso è importante ricordare che le linee guida ASCO ed NCCN<sup>(7)</sup> raccomandano, prima della somministrazione di chemioterapia, negli schemi moderatamente emetizzanti un’associazione di desametasone e inibitori 5-HT3 (*5-hydroxytryptamine 3*) e negli schemi altamente emetizzanti un’associazione di desametasone, inibitori 5-HT3 e NK1 (*Neurokinin-1*). Negli schemi contenenti derivati del platino, i taxani (o altri interferenti con le tubuline come ixabepilone), o gli inibitori del metabolismo dei folati, i glucocorticoidi hanno un ruolo storico (il cisplatino è utilizzato dal 1978) e cruciale sia come farmaci anti-emetici che come preventori di manifestazioni di iper-sensibilità.

Nella nostra pratica clinica utilizziamo un dosaggio *flat* in premedicazione di desametasone di 8 mg ev, fatta eccezione per gli schemi altamente emetizzanti in cui preferiamo un dosaggio di 12 mg ev. Tuttavia, trattamenti di breve durata con desametasone *per os* (in media 3 giorni, 0,05-0,1 mg/kg, 2-3 volte al dì, corrispondenti a un dosaggio di 4-8 mg in un adulto con peso di circa 70 kg) in associazione

a inibitori 5-HT3, hanno un significativo ruolo di “cura” dell’emesi 1) nei trattamenti chemioterapici basati su infusioni continue in vena, 2) nei trattamenti chemioterapici orali (i.e. fluoropirimidine e agenti alchilanti orali), 3) in caso di utilizzo di farmaci biologici (regorafenib) o 4) nell’emesi ritardata indotta da tutti i farmaci citostatici e/o citotossici.

Inoltre, la potente azione anti-inflammatoria dei glucocorticoidi (Tabella 1) associata con la riduzione della produzione di serotonina, prostaglandine e sostanza P sono fondamentali nel ridurre e/o controllare il dolore oncologico<sup>(8)</sup>, in particolare quello associato alle metastasi ossee o alla compromissione nervosa diretta (dolore neuropatico). L’utilizzo di alte dosi di desametasone, grazie alle precedenti azioni in associazione con un rapido e potente effetto anti-edemigeno, è raccomandato nelle sindromi oncologiche da compromissione midollare, prima, durante e dopo un eventuale trattamento loco-regionale (radioterapia e/o chirurgia)<sup>(9)</sup>.

Nella cachessia neoplastica, sindrome complessa e la cui trattazione si rinvia ad altri testi<sup>(10)</sup>, i cortisonici hanno un ruolo importante nel revertire le alterazioni metaboliche ad essa connesse, nel ridurre il clima infiammatorio generale e nello stimolare l’appetito a livello centrale (azione anti-anoressizzante).

Una giusta concentrazione di glucocorticoidi endogeni (cortisolo) è associata a uno stato di benessere e la riduzione di cortisolo e/o la perdita del suo ritmo circadiano si associano a una delle manifestazioni più complesse e multifattoriali in patologia umana che è l’astenia<sup>(6,11)</sup>, meglio conosciuta dai pazienti come “stanchezza” o “affaticamento”. La riduzione di cortisolo endogeno è uno dei principali meccanismi coinvolti nella generazione dell’astenia. In tal senso una terapia “sostitutiva” con glucocorticoidi nei pazienti oncologici, gestita per brevi periodi e con basse dosi può essere utile nel ridurre gli effetti detrimenti sulla qualità di vita.

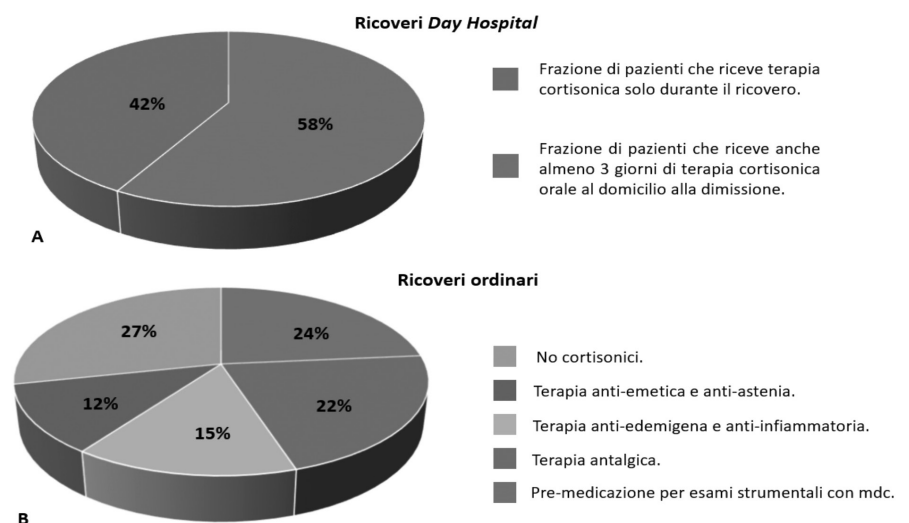


Figura 3: Utilizzo dei cortisonici nella SSD-TIMA nel primo semestre del 2020.

### Considerazioni pragmatiche sull'utilizzo dei glucocorticoidi nelle neoplasie addominali ed esperienza della struttura dipartimentale (SSD) terapie innovative nelle metastasi addominali (TIMA) dell'Istituto Tumori di Napoli.

Nel primo semestre del 2020 la SSD-TIMA ha registrato un numero di accessi di ricoveri DH pari a 839 e un numero di ricoveri ordinari di 152. L'ottanta per cento di pazienti aveva un carcinoma del colon-retto avanzato, il restante 20% un tumore del distretto epato-bilio-pancreatico avanzato. Questo campione è stato indispensabile per descrivere il panorama di utilizzo di questa classe di farmaci nei pazienti oncologici afferenti alla SSD-TIMA, fra cui il più utilizzato è il desametasone (99% dei pazienti) (Figura 3). Per comodità differenzieremo ed indicheremo i ricoveri DH come RDH e i ricoveri ordinari come RO.

#### Ricoveri DH

Nei RDH il 100% dei pazienti ha subito una somministrazione di desametasone *one-shot* di 8 mg ev come terapia di pre-medicazione per la chemioterapia (schemi a base di fluoropirimidine con oxaliplatino o irinotecan). Al 5% dei pazienti (42) è stato necessario somministrare 1 grammo di idrocortisone nell'ambito dello stesso giorno di ricovero in post-medicazione alla luce di reazioni di ipersensibilità acute lievi/moderate. Il 58% di questi pazienti (242) ha ricevuto per almeno tre giorni una formulazione orale di prednisone (25 mg/die, 94 pazienti) o desametasone (64-128 gocce equivalenti a 4-8 mg, 148), il 42% ha ricevuto terapia cortisonica solo durante il ricovero (Figura 3A). Vale la pena ricordare che il desametasone è il farmaco di prima scelta avendo un potere anti-infiammatorio/anti-emetica/anti-astenia di gran lunga superiore rispetto a quella del prednisone.

#### Ricoveri ordinari

Nei RO, la prevalenza di utilizzo dei glucocorticoidi è inferiore (il 73% dei pazienti ha assunto un cortisonico durante e/o dopo il ricovero) ed è legata soprattutto alla premedicazione anti-allergica per l'effettuazione di esami strumentali che prevedono l'iniezione in vena di mezzi di contrasto nei pazienti con anamnesi allergica positiva. Infatti, il 24% dei ricoveri trattati con cortisonici (36 pazienti) è associato alla rivalutazione strumentale della neoplasia (TAC e/o RMN) in pazienti in buone condizioni cliniche generali. Nella restante parte dei ricoveri (116 pazienti) l'utilizzo dei glucocorticoidi è così suddiviso in base all'indicazione prioritaria: adiuvanti della terapia antalgica (22%), terapia anti-edemigena/anti-infiammatoria (15%), terapia anti-emetica/anti-astenia (12%) (Figura 3B). Nella quasi totalità di questi pazienti l'utilizzo del farmaco continua al domicilio dopo la dimissione sostituendo la modalità parenterale (preferita in ricovero) con quella orale.

### CONCLUSIONI

Una riflessione clinica importante sorge soprattutto dall'osservazione della prosecuzione delle terapie domiciliari. Vale a dire, il 58% dei pazienti RDH riceve una terapia domiciliare "inappropriata" (prednisone, più indicato nelle patologie disreattive croniche) o "complessa" (64-128 gocce di desametasone) nel tentativo di evitare cioè le somministrazioni parenterali ed aumentare la *compliance* (numero di pazienti che assume correttamente la dose prescritta). In tal senso l'utilizzo di nuove formulazioni orali a base di desametasone con dosaggi da 2, 4 e 8 mg ha consentito di superare questa difficoltà e dal suo recente uso risulta ora preferita dai pazienti. Quaranta pazienti hanno subito uno *shift* domiciliare dal desametasone parenterale a quello orale con nuove formulazioni (terapie *short-term* di almeno 3 giorni). La *compliance* è del 100% e gli effetti collaterali sinora registrati sono stati non severi, clinicamente gestibili e in linea con quanto già noto [*flushing* in 12 pazienti, iperglicemia (glicemia 140-200 mg/dl in soggetti non diabetici) in 10 pazienti, pressione arteriosa minima >90 mmHg in soggetti non ipertesi in 8 pazienti].

In conclusione, le nuove formulazioni orali di desametasone sono uno strumento farmacologico sicuro, utile e ben accettato nei pazienti oncologici affetti da neoplasie addominali avanzate.

### BIBLIOGRAFIA

1. THAU L, GANDHI J, SHARMA S: *Physiology, Cortisol*. 2020 May 29. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 30855827.
2. COUTINHO AE, CHAPMAN KE: *The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights*. Mol Cell Endocrinol, 2011 Mar 15; 335(1): 2-13.
3. DIEDERICH S, EIGENDORFF E, BURKHARDT P, QUINKLER M, BUMKE-VOGT C, ROCHEL M, SEIDELMANN D, ESPERLING P, OELKERS W, BÄHR V: *11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids*. J Clin Endocrinol Metab, 2002 Dec; 87(12): 5695-701. doi: 10.1210/jc.2002-020970. PMID: 12466373.
4. WEIKUM ER, KNUESEL MT, ORTLUND EA, YAMAMOTO KR: *Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allosterity*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017 Mar; 18(3): 159-174.
5. MITRE-AGUILAR IB, CABRERA-QUINTERO AJ, ZENTELLA-DEHESA A: *Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids: implications for breast cancer*. Int J Clin Exp Pathol, 2015 Jan 1; 8(1): 1-10.
6. LIN KT, WANG LH: *New dimension of glucocorticoids in cancer treatment*. Steroids, 2016 Jul; 111: 84-88.
7. NAVARI RM: *Nausea and Vomiting in Advanced Cancer*. Curr Treat Options Oncol, 2020 Feb 5; 21(2): 14.

8. HAYWOOD A, GOOD P, KHAN S, LEUPP A, JENKINS-MARSH S, RICKETT K, HARDY JR: *Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2015 Apr 24; (4): CD010756.
9. MCCURDY MT, SHANHOLTZ CB: *Oncologic emergencies*. Crit Care Med, 2012 Jul; 40(7): 2212-22.
10. ARGILÉS JM, STEMMLER B, LÓPEZ-SORIANO FJ, BUSQUETS S: *Inter-tissue communication in cancer cachexia*. Nat Rev Endocrinol, 2018 Dec; 15(1): 9-20.
11. YAMADA T, NOJIRI K, SASAZAWA H, TSUKUI T, MIYAHARA Y, NAKAYAMA K, KOMATSU M, AIZAWA T, KOMIYAI: *Correlation between the pituitary size and function in patients with asthenia*. Endocr J, 2005 Aug; 52(4): 441-4.

*Indirizzo per corrispondenza:*

**Dott. Alessandro Ottaiano**

e-mail: ale.otto@libero.it

## Libri ricevuti

**Angelo Baggiano, Carlo Giammattei, Alberto Tomasi**

*Avversario il Covid-19*

*Igiene e sport, un binomio per la tutela della salute*

Casa Editrice Pisa University Press, 2020, pagg. 176.

€. 15,00

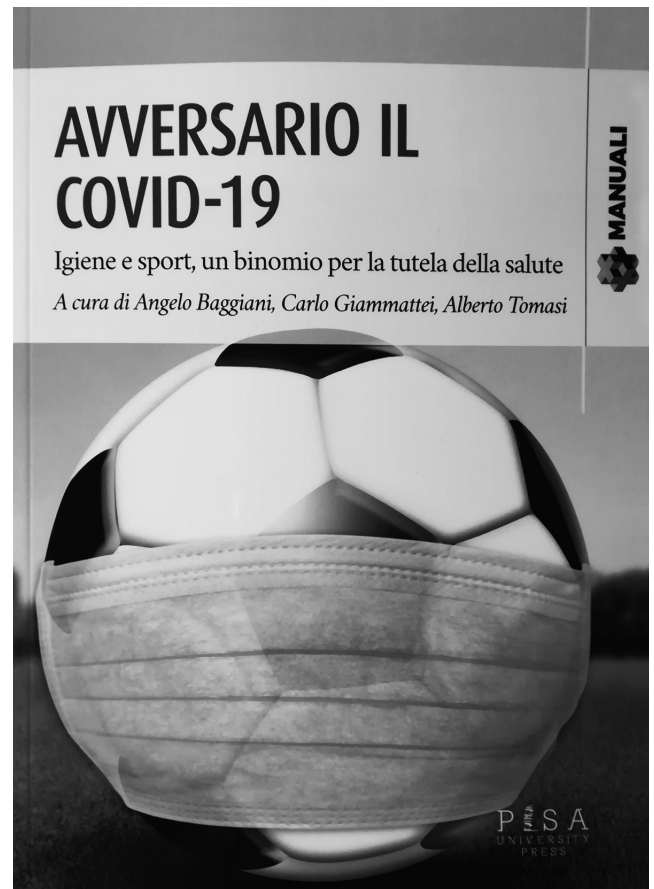
Il mondo dello sport non è risultato indenne al SARS CoV-2.

A causa della pandemia dovuta a tale virus vari appuntamenti sportivi, come il Campionato Europeo di Calcio o come le Olimpiadi che quest'anno avrebbero dovuto svolgersi in Giappone, sono stati rinviati, così come molti atleti di tutte le discipline sportive sono stati colpiti da tale infezione.

Per tale motivo gli Autori, specialisti in Igiene e in Medicina delle Sport, hanno dedicato questo libro a tutti quelli che sono coinvolti in tale mondo (atleti, allenatori, dirigenti, genitori), esponendo quelli che devono essere i comportamenti corretti che ognuno deve seguire per poter riprendere in sicurezza le proprie attività in qualsiasi disciplina.

Ed ecco che sono indicati quale deve essere l'igiene degli impianti e dei locali, come deve essere effettuata la pulizia e la sanificazione, quali sono le vaccinazioni che è bene che gli sportivi devono fare, quali sono le modalità delle visite di idoneità nonché quali sono le responsabilità dei dirigenti nelle attività sportive.

Infine, il volume termina, oltre che con le risposte alle domande più comuni, con "Il decalogo anti contagio per gli sportivi".



M.C.

# Prolonged response in a patient diagnosed with metastatic breast cancer treated with Raziolet in combination with cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitor: a case report

Raimondi Lucrezia<sup>1</sup>, Biasi Valentina<sup>2</sup>, Spinelli Gian Paolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncologia Territoriale - AUSL Latina (Aprilia) - Università di Roma "Sapienza"

<sup>2</sup>Farmacia Ospedaliera - AUSL Latina - Ospedale S. Maria Goretti - Latina

Ricevuto in Redazione il 19 novembre 2019

**Key Words:** Breast Cancer, Letrozole, CDK4/6, Metabolic response.

**Parole chiave:** Cancro mammario, Letrozolo, CDK4/6, Risposta metabolica.

## SUMMARY

Here we describe the case of a 51 years old patient with HR+/HER2 negative metastatic breast cancer. She was treated according to Paoloma Trial (Letrozole and CDK4/6 inhibitors) showing an important metabolic response in the bone metastasis with an intensely decreased FDG uptake in the left axillar area.

## RIASSUNTO

Gli AA. descrivono un caso di una paziente di 51 anni affetta da un cancro al seno metastatico HR+/HER2 negativo. La paziente è stata trattata secondo il Trial Clinico Paoloma (Letrozolo e inibitori del CDK 4/6) ottenendo una significativa risposta metabolica sulle metastasi ossee con un intenso decremento dell'assorbimento di FDG nell'area ascellare sinistra.

## INTRODUCTION

Breast cancer is the most frequent type of cancer among women worldwide, responsible for 25% of cancer related deaths in women<sup>(1)</sup>. Hormone receptor positive (HR+) cancer is the most common type of breast cancer, accounting for 55% to 77% of all cases of breast cancer globally<sup>(2)</sup>.

Despite HR+ breast cancer tends to be less aggressive and slower-growing than other subtypes, at the time of diagnosis approximately 6% breast cancer patients have metastatic disease<sup>(1)</sup>.

The introduction of new drugs into clinical practice belonging to cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK 4/6) inhibitors in combination with Letrozole for the first-line treatment of postmenopausal women with estrogen-receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative breast cancer (PALOMA-2), has radically changed the treatment of patients with breast cancer, improving their health-related quality of life and life expectancy<sup>(3)</sup>.

In view of the results from clinical trials (PALOMA-1, PALOMA-2 e PALOMA-3) the United States Food and Drug Administration before and the European Medicines Agency right after granted regular approval for the use of CDK 4/6 inhibitors in combination with an aromatase inhibitor as the

initial endocrine based therapy for the treatment of HR+, HER2 negative advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women<sup>(4,5)</sup>.

Here we describe the case of a patient who was diagnosed with HR+/HER2 negative metastatic breast cancer with astonishing response to Raziolet and CDK 4/6 inhibitor as first-line therapy.

## CASE REPORT

Our patient was a 51yearold woman without relevant comorbidities, first diagnosed with stage IIB, pT2 pN1 M0, intermediate-grade (G2), estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) positive (~90% expression for both), Ki67 proliferative index 30% and HER2 negative invasive ductal carcinoma (IDC) of the right breast in July 2012. It was detected on screening mammography and he was confirmed to be postmenopausal at the time. She had no family history of breast cancer. Her Eastern Cooperative Oncology Group performance status at diagnosis was 0. Initial treatment consisted of neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/cyclophosphamide (AC) × 4 cycles followed by weekly paclitaxel × 12 cycles. Repeat imaging after AC treatment revealed a good overall response. Following completion of neoadjuvant therapy, she had a lumpectomy and then treated with radiation therapy. Adjuvant endocrine therapy with the aromatase inhibitor (AI) anastrozole was given for 5 years. Dual-energy x-ray absorptiometry screening was performed and mild osteopenia was noted during AI therapy so calcium plus vitamin D supplementation were given. Annual surveillance diagnostic breast mammography along with physical examinations showed no signs of disease recurrence until April 2017 when she began to experience persistent lower back pain. A lumbar magnetic resonance image (MRI) was performed, revealing bone metastasis to her L4/L5 region.

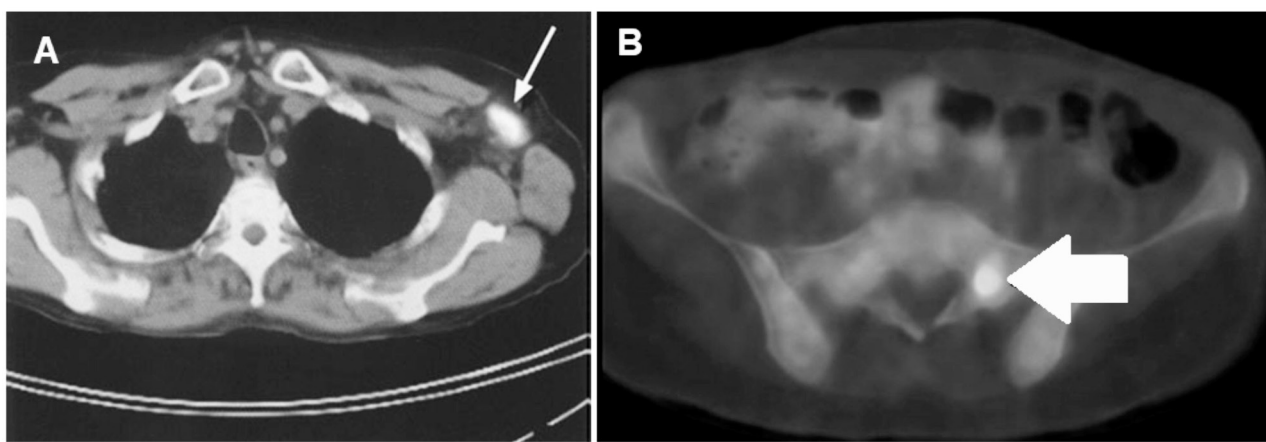
A positron emission tomography (PET) – computed tomography (CT) total body scan showed a focal area of increased activity in the left breast (SUV max 8), two intense hypermetabolic foci in the left internal mammary lymph node chain (SUV max 5), a soft tissue mass in the pectoralis

muscle (SUV max 6.1) and several other metastatic lesions involving lung, liver, peritoneum and soft tissue were identified. Metastatic lesions to the bones were identified in left humeral head, posterior arch of the III and VIII ribs, the bodies of several thoracic and lumbar vertebrae (the largest lesions being at T5 and L4-5), right femoral head, left iliac wing and ischium (SUV max 6.1) (Figure 1A e B).

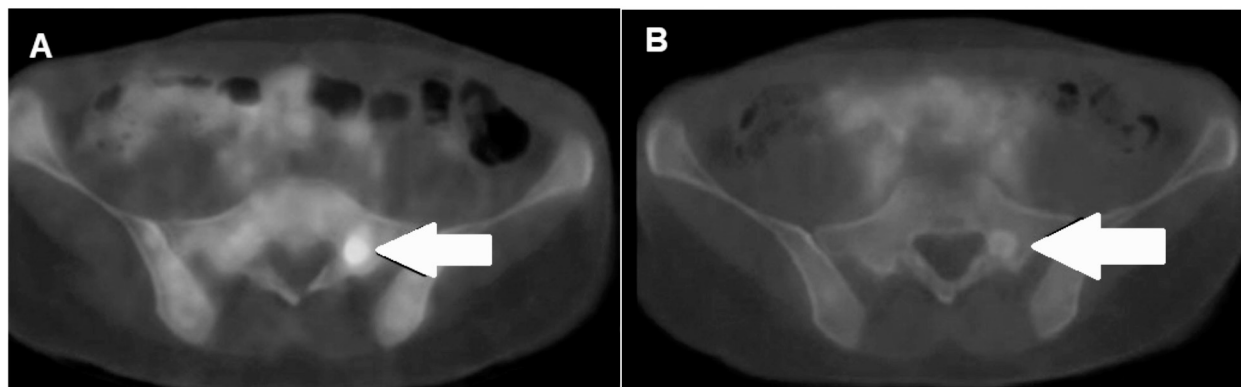
Her CA 15-3 level was elevated at 150 U/mL (v.r. <55) and her CEA was 18.40 (v.r. <5.00). A liver biopsy was done and pathology reported metastatic carcinoma consistent with breast primary, immunoperoxidase stains positive for cytokeratin AE1/AE3, ER (100% with strong intensity), clone SP1, PR (25% with weak intensity) and GATA-3.

After cycle 6, she underwent rescanning which demonstrated an improvement in her bone lesions by approximately 50%, with both a significant reduction of CEA and CA 15-3 levels (CEA: 4.9; CA 15-3: 30,3) and an improvement of her *performance status*. After ten months of treatment, her clinical-instrumental assessment revealed a partial metabolic response. No major toxicity was observed and the patient continued her treatment with palbociclib 100mg and Raziolet 2.5mg daily.

Two years after the onset of therapy, in September 2020, a reassessment performed with PET/CT scan revealed a near-complete metabolic response in the bone metastasis with an intensely decreased FDG uptake in the left axillary area (SUV max 1).



**Figure 1:** PET/TC total body revealed axial image demonstrating a large hypermetabolic left axillary lymph node (A) and FDG-avid focus in sacrum (B)



**Figure 2:** PET/TAC *total body* of reassessment (2020): a near-complete metabolic response in the bone metastasis, as indicated by the arrow.

Therefore, the patient was started on therapy with palbociclib at 125mg by mouth daily along with Raziolet 2.5 mg by mouth daily continuously, in addition to zoledronic acid 4 mg every 4 weeks i.v. After the first cycle, palbociclib was interrupted on day 14 and then reduced from 125 to 100 mg due to G4 neutropenia.

From the first cycle of therapy, the patient experienced a decrease in lower back pain intensity and improvement in function.

The patient, who is able to take her dog for longer walks again, is currently on treatment with palbociclib 100mg combined with Raziolet 2.5mg without crippling toxicities.

#### DISCUSSION

This case highlights manifold benefits of the use of CDK 4/6 inhibitor, palbociclib, in combination with Letrozole for the first-line treatment of postmenopausal women with estro-

gen-receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative metastatic breast cancer as reported by PALOMA-2 clinical trial<sup>(3)</sup>.

Despite ER-positive breast cancers tend to be less aggressive than triple negative breast cancers, ER-positive breast tumors are known to carry a steady risk for recurrence of about 2% per year over prolonged follow-up extending beyond 10 years<sup>(6)</sup>.

When patient experienced distant recurrence, bone involvement is more frequent in ones diagnosed with ER-positive breast cancer<sup>(6)</sup>. Even if no curative treatment options are available for patients with metastatic cancer, it is possible to achieve a good disease control and associated symptomatic benefits in this population, while maintaining or improving quality of life.

Endocrine therapy has historically represented the mainstay of treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer, even if soon or later, most patients experienced progressive disease. The development of endocrine resistance has led to the development of newer drug combinations. Therefore, CDK 4/6 inhibitors, recently introduced, in combination with endocrine therapy are the gold standard of treatment of patients with ER-positive HER2 negative metastatic breast cancer<sup>(7,8)</sup>.

As reported in PALOMA-1/TRIO-18 clinical trial, palbociclib in combination with letrozole improved progression-free survival, at a cost of adverse effects of grade 1/2 severity<sup>(3)</sup>. Precisely for this reason, palbociclib dose interruptions and reductions are not always required. Moreover, an advantageous aspect of the palbociclib plus Raziolet regimen is its practicality: two drugs to be taken only once daily.

Survival impact of the combination palbociclib-letrozole is meaningful: this regimen delays chemotherapy the use of chemotherapy improving patients' quality of life<sup>(9)</sup>.

## REFERENCES

1. MILLER KD, SIEGEL RL, LIN CC, et al.: *Cancer treatment and survivorship statistics*. CA Cancer J Clin, 2019;1-23
2. HOWLADER N, CRONINKA, KURIANAW, ANDRIDGE R: *Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018; 28: 28
3. FINN RS, MARTIN M, RUGO HS, JONES S, IM SA, GELMON K, et al.: *Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2016; 375: 1925-36
4. FINN RS, CROWN JP, LANG I, BOER K, BONDARENKO IM, KULYK SO, Ettl J, PATEL R, PINTER T, SCHMIDT M: *The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2- negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study*. The Lancet Oncology, 2015; 16: 25-35
5. ORBAUGH K, RYAN JC, PFEUFFER L: *Palbociclib Plus Letrozole for the Treatment of Metastatic Breast Cancer: An Illustrative Case Scenario*. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology, 2016; 7: 550
6. CADOO KA, FORNIER MN, MORRIS PG: *Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2013 Dec; 57(4): 312-21. PMID: 24322788
7. SOBHANI N, D'ANGELO A, PITTACOLO M, et al.: *Updates on the CDK4/6 inhibitory strategy and Combinations in Breast Cancer*. Cells, 2019; 8(4)
8. BRUFISKY AM: *Long-term management of patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Concepts for sequential and combination endocrine-based therapies*. Cancer Treatment Reviews, 2017; 59: 22-32
9. SPRING LM, WANDER SA, ZANGARDI M et al.: *CDK4/6 inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions*. Curr Oncol Rep, 2019; 21: 25

Indirizzo per corrispondenza:  
**Dott. Gian Paolo Spinelli**  
e-mail: gpspinelli@gmail.com

## Bioetica

# La tutela della salute nell'emergenza pandemica: tra diritti e criticità

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)

Ricevuto in Redazione il 15 novembre 2020

**Parole chiave:** Diritto tutela della salute, Emergenza pandemica, Deontologia, Etica, Personalismo.

**Key Words:** Health protection law, Pandemic emergency, Deontology, Ethics, Personalism.

### RIASSUNTO

In questa riflessione l'A. riflette sul diritto alla tutela della salute e come questo possa essere assicurato e garantito nei momenti di grave emergenza sanitaria, quando il sistema assistenziale, riguardanti risorse umane e strumentali e le misure di protezione della popolazione, manifestano gravi difficoltà. In particolare, viene fatto riferimento agli artt. 32, 2 e 3 della Costituzione Italiana, in cui viene sancita la pari dignità ed eguaglianza tra i cittadini, senza discriminazione alcuna, da cui discendono gli obblighi del sistema sanitario alle prestazioni sanitarie (oltre che nella libertà di cura) nell'interesse collettivo e individuale.

L'A. esamina il recente, importante documento congiunto e condiviso della Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO) e della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia intensiva (SIAARTI) in cui si afferma che è data precedenza, per l'accesso ai trattamenti intensivi in caso di squilibrio tra necessità e risorse disponibili, "a chi potrà ottenere grazie ad essi un concreto, accettabile e duraturo beneficio".

Peraltro l'A. mette in rilievo come ciò debba avvenire avendo presente i doveri deontologici ed etici verso l'ammalato che non possono essere violati in considerazione degli aspetti dell'emergenza, perché diversamente se si tiene conto aprioristicamente e acriticamente soltanto delle conseguenze si potrebbero giustificare in qualche misura deroghe, tra l'altro arbitrarie, al principio e al diritto alla tutela della salute personale, con ricadute di tipo utilitaristico.

### SUMMARY

In this reflection the A. reflects on the right to health protection and how this can be insured and guaranteed in moments of serious health emergency, when the health care system, concerning human and instrumental resources and measures to protect the population manifests severe difficulties. In particular, reference is made to articles 32, 2 and 3 of the Italian Constitution, in which equal dignity and equality among citizens is sanctioned, without any discrimination, by which derive the obligations of the health system to health

services (as well as in the freedom of care) in the collective and individual interest.

The Author examines the recent, important joint and shared document of the Federation National Orders of Surgeons and Dentists (FNOMCeO) and the Italian Society of Anesthesia Analgesia Resuscitation and Intensive Care (SIAARTI) in which it is stated that it is given priority for access to intensive treatments in the event of an imbalance between needs and resources available "to those who can obtain a concrete, acceptable and lasting benefit thanks to them". Moreover, the A. emphasizes how this should happen bearing in mind the deontological and ethical duties towards the sick that cannot be violated in consideration of the emergency aspects, because otherwise if only the consequences are taken into account a priori and uncritically it could be justified to some extent exceptions, among other things arbitrary, to the principle and the right to protection of personal health, with utilitarian effects.

### INTRODUZIONE

La situazione di emergenza pandemica, dovuta al coronavirus SARS-CoV-2 che oramai stiamo vivendo da molti mesi, impone molte e problematiche domande che riguardano la politica, l'organizzazione sanitaria, il diritto, la legislazione, l'etica medica e la deontologia, la bioetica ecc.

In particolare, soprattutto nei paesi del mondo occidentale più evoluti e con sistemi sanitari moderni e all'avanguardia, vengono poste certamente questioni, tra le altre di estrema importanza, inerenti il fondamentale diritto alla salute e come questo possa essere assicurato e garantito nei momenti di grave emergenza sanitaria quando il sistema assistenziale, riguardanti le risorse umane e strumentali e le misure di protezione della popolazione, manifestano gravi difficoltà per eccesso di richieste di prestazione/utilizzo e/o contemporaneità di accesso alle stesse.

Una prima opportuna chiarificazione da fare è che "il diritto alla salute" che l'autorità statale deve assicurare è nella significazione della "tutela della salute" così come previsto dall'art.32 della Costituzione<sup>1</sup>, da cui discendono gli obblighi

1 Costituzione Repubblica Italiana Art. 32: "La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana".



dello Stato alle prestazioni sanitarie (oltre che nella libertà di cura) nell'interesse collettivo e individuale.

Già osservammo su questa rivista<sup>(2)</sup> che nella emergenza pandemica la salute viene declinata come interesse della collettività nelle problematiche della salute pubblica e quale diritto fondamentale dell'individuo e, quindi, la necessità di un equilibrio tra aspetti diversi ma non contrapposti come la tutela della salute individuale e quella collettiva e il dovere di fornire assistenza sanitaria.

Tra l'altro per le argomentazioni della presente riflessione sembra opportuno che il citato art. 32 della Costituzione debba essere rapportato anche agli Artt. 2 e 3 che riguardano rispettivamente i diritti inviolabili della persona<sup>2</sup>, tra cui certamente rientra quello alla salute e la pari dignità ed eguaglianza tra i cittadini senza discriminazione alcuna<sup>3</sup>; come anche risulta fondamentale il riferimento al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e alla sua legge istitutiva (L. 23 dicembre 1978, n. 833) che si caratterizza e si fonda sui principi di universalità, uguaglianza ed equità; ed infine parimenti importante è richiamare il Codice Deontologico dei medici che vieta qualsiasi discriminazione (Artt. 3 e 6 "Doveri generali e competenze del medico"<sup>4</sup>).

### La tutela della salute nell'emergenza pandemica

La tutela della salute si realizza con l'accesso della persona alle prestazioni, che in tempi ordinari è richiesto e soddisfatto dal sistema sanitario nazionale, nella misura dei livelli essenziali di assistenza<sup>5</sup>, ma è da chiedersi, ed è oggetto di questa analisi, come, quando e in che modo, (assoluto, relativo, parziale, inattuabile, ecc.) questo diritto sia esigibile (accessibilità di fatto e non di diritto) in tempi di emergenza pandemica che vede un incremento rapido di contagiati.

Questa evenienza infettiva ampiamente diffusa si assimila sovente, per le decisioni della prassi medica e delle conseguenti valutazioni degli aspetti etico-deontologici, alla "medicina delle catastrofi", ma, come è stato opportunamente osservato<sup>6</sup>, la pandemia, persistendo ormai da molti mesi, sottopone le strutture e l'organizzazione sanitaria a eccessivo e continuo sovraccarico per lunghi periodi, rispetto invece a eventi gravissimi, improvvisi e pure devastanti ma che si svolgono in pochi minuti, ore o giorni come un'alluvione, un terremoto, un attacco terroristico, un'azione militare di guerra, ecc.

Inoltre, possiamo dire che la tutela della salute riguarda aspetti diversi e differenti difficoltà se consideriamo la medicina territoriale e i servizi di sanità pubblica rispetto alla rete dell'emergenza-urgenza ospedaliera, che certamente presenta le maggiori criticità sia operative che etiche; entrambe però sono messe a dura prova.

Nel primo caso il diritto alla "tutela della salute" si attua essenzialmente con il diritto di ogni persona a che la propria salute non venga messa in pericolo da altre persone e deve essere salvaguardato dalle strutture territoriali e dai Dipartimenti di Prevenzione Collettiva delle ASL, che provvedono a contenere i rischi posti dalle malattie infettive, attraverso indagini epidemiologiche e tramite attività di accertamento diagnostico, isolamento, contact tracing, quarantena, ecc.

Un particolare esame (ma che non possiamo in questa notazione argomentare per lo spazio concessoci) certamente merita la protezione e la sicurezza che deve essere rivolto al personale sanitario, oltre a quello dei servizi pubblici essenziali, che più di altri è esposto al rischio di contagio.

Le maggiori difficoltà come detto però si verificano nella struttura ospedaliera (vedi le cure e le terapie intensive) e su quest'ultimo punto di grande importanza è il documento della Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) pubblicato il 6 marzo del 2020, dal titolo "Raccomandazioni di Etica Clinica per l'ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili" e l'altrettanto importante parere del Comitato Nazionale di Bioetica dell'8 aprile 2020, dal titolo «Covid 19: la decisione clinica in condizioni di carenza di risorse e il criterio del 'trage in emergenza pandemica'», testi che commentammo su questa rivista già a suo tempo e a cui si rimanda<sup>(3)</sup>.

A tal fine, come è noto, ciò che nel documento della SIAARTI ha sollevato perplessità in alcuni e contrarietà in altri è l'affermazione che «può rendersi necessario porre un limite di età all'ingresso in TI...», e in merito abbiamo osservato che quello dell'età non è, né può essere l'unico criterio aprioristicamente e acriticamente accolto o che possa determinare pregiudizio alla terapia e ancor più se da ciò ne deriva un giudizio di valore sul paziente anziano, ma può rientrare in una valutazione clinica complessiva.

2 Costituzione Repubblica Italiana Art. 2: "La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica, economica e sociale".

3 Costituzione Repubblica Italiana Art. 3: "Tutti i cittadini hanno pari dignità sociale e sono eguali davanti alla legge, senza distinzione di sesso, di razza, di lingua, di religione, di opinioni politiche, di condizioni personali e sociali. È compito della Repubblica rimuovere gli ostacoli di ordine economico e sociale, che, limitando di fatto la libertà e l'eguaglianza dei cittadini, impediscono il pieno sviluppo della persona umana e l'effettiva partecipazione di tutti i lavoratori all'organizzazione politica, economica e sociale del Paese".

4 Codice Deontologico dei Medici (2004) Art. 3 "Doveri del medico sono la tutela della vita, della salute psico-fisica, il trattamento del dolore e il sollievo della sofferenza, nel rispetto della libertà e della dignità della persona, senza discriminazione alcuna, quali che siano le condizioni istituzionali o sociali nelle quali opera" - Art. 6 "Il medico, in ogni ambito operativo, persegue l'uso ottimale delle risorse pubbliche e private salvaguardando l'efficacia, la sicurezza e l'umanizzazione dei servizi sanitari, contrastando ogni forma di discriminazione nell'accesso alle cure".

5 La modifica del Titolo V della Costituzione (è stato riformato con la L. Cost. 3/2001, dando piena attuazione all'art. 5 della Cost.9) ha stabilito la competenza per l'assistenza socio-sanitaria in via esclusiva alle Regioni per quanto riguarda la legislazione e programmazione, e allo Stato la «determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali che devono essere garantiti su tutto il territorio nazionale» (articolo 117, comma 2, lettera m della Costituzione).

6 Repubblica di San Marino. Comitato Sammarinese di Bioetica. Bioetica delle catastrofi. Legge 29 gennaio 2010 n. 34

Su questa importante tematica è ancora da dire che proprio di recente è stato pubblicato un importante documento condiviso e congiunto<sup>(10)</sup>, elaborato dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO) e dalla Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI), scaturito da un tavolo di lavoro paritetico durato alcuni mesi, durante i quali è stato approfondita la riflessione in merito.

A nostro giudizio il documento riveste notevole significato e valore innanzitutto perché è stato molto opportuno il confronto tra una branca (peraltro altamente specialistica ed in prima linea, decisiva e meritoria in questa evenienza) quale quella degli anestesisti-rianimatori e la FNOMCeO, cioè l'intera classe medica, a significare che la categoria e la medicina è una e una soltanto, a fronte talvolta di davvero improprie settorializzazioni e divisioni, del resto sovente strumentalizzate dal mondo non medico; e soprattutto che i principi deontologici valgono per tutti i medici, giacché *“i comportamenti dell'anestesista-rianimatore, così come di ogni altro medico coinvolto in decisioni cliniche in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili, devono essere coerenti con i principi etici e le regole deontologiche della professione medica”*<sup>7</sup>.

Se già in precedenza, sia le raccomandazioni della SIAARTI del 6 marzo 2020 che il parere del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) dell'8 aprile 2020 ritenevano che i principi da tenere presente nella scarsità di risorse sono l'appropriatezza clinica, la proporzionalità delle cure, la giustizia distributiva e l'equa allocazione delle risorse, vengono in quest'ultimo condiviso documento opportunamente specificati i “criteri” di valutazione che devono essere *“rigorosi, espliciti, concorrenti e integrati, valutati sempre caso per caso”* e che sono: *“la gravità del quadro clinico, le comorbilità, lo stato funzionale pregresso, l'impatto sulla persona dei potenziali effetti collaterali delle cure intensive, la conoscenza di espressioni di volontà precedenti nonché la stessa età biologica, la quale non può mai assumere carattere prevalente”*<sup>8</sup>.

A chi dunque assegnare una risorsa improvvisamente divenuta limitata in caso di straordinaria criticità e quindi garantire il diritto alla tutela della salute, in questa straordinaria contingenza? A chi dare la precedenza ai trattamenti intensivi?

Il documento congiunto della FNOMCeO e SIAARTI (e quindi possiamo dire dell'intera classe medica italiana) afferma: *“a chi potrà ottenere grazie ad essi un concreto, accettabile e duraturo beneficio”*.

Inoltre, in esso sono evidenziate altre fondamentali questioni da tenere presente in tempo di emergenza: a) il principio di eguaglianza tra le persone e l'equità di accesso ai trattamenti rimane imprescindibile; b) il principio *“non negoziabile dell'uguaglianza di valori di ogni essere uma-*

*no”* rimane intangibile; c) la legittimità anzi il dovere dei medici di rivendicare presso il gestore politico e l'organizzazione sanitaria ulteriori risorse aggiuntive; d) i criteri di ammissione/esclusione alle terapie intensive hanno validità esclusivamente *“in stato di assoluta necessità (emergenza/urgenza indifferibile in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili)”*.

Ciò invece che a nostro parere deve essere considerato attentamente e correttamente interpretato nel testo FNOMCeO–SIAARTI è il riferimento alla *“opportunità di prevedere eventuali modifiche del Codice di Deontologia Medica”*.

In che senso e in quale direzione possono essere determinate queste modifiche? Si deve prevedere nel codice un nuovo articolo sull'emergenze sanitarie dove viene esplicitato quanto enunciato?

Quello che a noi sembra importante evidenziare maggiormente è, in ogni caso, l'uguaglianza e la dignità della persona e il divieto a qualsiasi forma di discriminazione nell'accesso alle cure, come del resto già prevedono l'Art. 3 e 6 del Codice Deontologico.

Le decisioni e le scelte che si presentano soprattutto alla coscienza del medico, per quanto problematiche e delicate in caso di emergenza sanitaria, rientrano nella giustizia distributiva e di appropriata allocazione di risorse sanitarie limitate e sono eticamente lecite quando la valutazione (sempre flessibile e adattabile) è su situazioni oggettivamente diverse e su casi clinici differenti, mentre diventano ingiuste se si prescinde da ciò.

Cosicché chi ammettere alle cure, a chi dare l'unica possibilità di cura, secondo il criterio astrattamente considerato *“first come, first served”* o addirittura il sorteggio o meno che mai quello legato al ruolo sociale o alle possibilità economiche del paziente, appare inevitabilmente ingiusto perché si prescinde aprioristicamente dall'analisi del caso concreto.

A questo riguardo di particolare rilievo nel citato documento del CNB dell'8.4.2020, di cui s'è detto, a nostro parere, è il criterio indicato, tra gli altri, *dell'attualità* non da tutti opportunamente valutato.

Quest'ultimo aspetto è fondamentale e di cui bisogna tenere conto perché *«...ad aver bisogno di trattamenti sanitari salvavita non sono solo i pazienti fisicamente presenti nei locali del pronto soccorso ma anche quelli ricoverati e non ancora sottoposti al sostegno vitale della ventilazione assistita – dai supporti meno invasivi al trasferimento in terapia intensiva – così come i pazienti, già valutati clinicamente a domicilio, che si sono aggravati improvvisamente. Nel triage in emergenza pandemica la periodicità di revisione delle liste di attesa segue, per quanto possibile, i tempi della patologia... Rispetto al triage in tempi normali, il triage in emergenza pandemica inserisce la valutazione individuale del paziente nella prospettiva più ampia della ‘comunità dei pazienti’»*.

7 Ibidem...

8 Ibidem...

## CONCLUSIONI

Diversi sono i piani di valutazione della tematica oggetto della presente riflessione: giuridico, legislativo, di politica sanitaria, etico, deontologico e, in particolare, bioetico sul quale ci siamo soffermati ed abbiamo, in particolare, riflettuto sulla delicata problematica in corso di pandemia, nella prospettiva di salvaguardare la tutela della salute individuale e collettiva, garantito dalla nostra Costituzione “personalista” (Artt. 32, 2 e 3) e dalle leggi ordinarie, oltre che dai diritti umani internazionalmente riconosciuti, a fronte della scarsità di risorse e mezzi.

La tutela della salute, che può essere declinata come diritto all’integrità fisica, diritto alla dignità e all’uguaglianza ed infine come diritto universale, in generale si configura come un diritto soggettivo perfetto, esigibile dalla persona fondandosi sulle norme legislative, ma questa esigibilità diventa problematica o a causa di esigenze di bilancio (si parla di un diritto “*finanziariamente condizionato*”) o da difficoltà organizzative<sup>9</sup> o dall’emergenza sanitaria.

A tal fine è opportuno ricordare come l’Art. 3 (vedi nota 2 di quest’articolo) della Costituzione italiana<sup>10</sup> riprende quasi fedelmente quanto affermato nella Dichiarazione costitutiva (22 luglio 1946) dell’Organizzazione Mondiale della Sanità e cioè “*il possesso del migliore stato di salute che è capace di raggiungere costituisce uno dei diritti fondamentali di ogni essere umano, quali che siano la sua razza, la sua religione, le sue opinioni politiche, la sua condizione economica e sociale*”.

Anche nell’emergenza (pandemica) quindi, e nel caso specifico per l’ammissione/esclusione alle terapie intensive, il criterio clinico e l’appropriatezza delle cure, rispetto a qualsiasi altro, rimane ineludibile, soprattutto nelle scelte, quando le risorse non siano disponibili per tutti, nella considerazione preliminare, che è ad un tempo etica, giuridica e del diritto, altrettanto imprescindibile, della pari uguaglianza e dignità delle persone.

Già osservammo che un trattamento terapeutico “può essere dovuto e giusto per tutti, ma non è identico per tutti, perché non tutti possono rispondere alla terapia allo stesso modo e quindi non si attua nessuna discriminazione sulle persone/pazienti. Le persone sono tutte uguali e i pazienti godono di pari uguaglianza nel diritto alle cure”<sup>(1)</sup>.

Certamente in quella “scelta” non si ammette un orientamento di tipo utilitaristico, suffragato dal cosiddetto QALY (Quality Adjusted Life Years), per il quale sia considerata prioritaria oltre il numero di anni di vita attesa anche e soprattutto la qualità futura della vita, perché ciò può prefigurare l’abbandono terapeutico, in ogni caso da proscrivere, ponendo al centro dell’interesse la persona ammalata in quanto tale.

Pertanto ciò che desideriamo affermare in questa riflessione è che “scegliere”, da parte del medico in certi contesti drammatici, è un atto altamente etico (l’etica è la scelta razionale e ragionevole che si basa su criteri oggettivi) che segue un’argomentazione deduttiva (clinica) e una valutazione anche delle conseguenze clinicamente previste (quale beneficio reale si ha dalla terapia? ecc.).

È certo che persistono doveri etici e deontologici verso l’ammalato che non possono essere violati in considerazione degli aspetti dell’emergenza; perché diversamente se si tiene conto aprioristicamente e acriticamente soltanto delle conseguenze, si potrebbero giustificare in qualche misura deroghe, tra l’altro arbitrarie, al principio e al diritto alla tutela della salute personale, con ricadute come detto di tipo utilitaristico.

Possiamo ancora aggiungere che quello che è fondamentale è che le scelte operate dal medico, in piena libertà, convincimento e coscienza, e di cui è tenuto sempre a darne giustificazione, siano trasparenti, condivise (dal team di assistenza, dai familiari, magari con il supporto del Comitato Etico, ecc.), verificabili e naturalmente documentate, soprattutto quando sono limitative o di esclusione terapeutica.

La scelta di cura da parte del medico, necessaria e talvolta problematica, ha la sua giustificazione se offre soluzioni concrete, operative, a sostegno della persona ammalata perché “*la decisione non può basarsi su una differenza di valore della vita umana e della dignità di ogni persona, che sono sempre uguali e inestimabili. La decisione riguarda piuttosto l’impiego dei trattamenti nel modo migliore possibile sulla base delle necessità del paziente, cioè la gravità della sua malattia e il suo bisogno di cure, e la valutazione dei benefici clinici che il trattamento può ottenere, in termini di prognosi. L’età non può essere assunta come criterio unico e automatico di scelta, altrimenti si potrebbe cadere in un atteggiamento discriminatorio nei confronti degli anziani e dei più fragili*”<sup>(15)</sup>.

Riteniamo, infine, che i principi fondamentali della bioetica personalista, quali:

- il principio della difesa della vita, della sua integrità e della salute, attraverso l’indispensabile prevenzione della diffusione del contagio epidemico
- il principio terapeutico, con la proporzionalità e l’adeguatezza delle cure
- il principio della responsabilità, di socialità verso il bene comune e di sussidiarietà

possono certamente offrire un orientamento sia teorico che procedurale di fronte a decisioni gravose ma ineludibili, nella situazione eccezionale dell’emergenza pandemica.

9 Interessante al riguardo la Sentenza 2 gennaio 2020, n.1 del Consiglio di Stato sez. III, relativa a un disabile a cui era stato negato l’accesso a forme di assistenza, che ha condannato l’ASL perché “il nucleo essenziale del diritto alla salute deve essere salvaguardato...e l’Ente pubblico semmai dovrebbe dimostrare che non vi sono alternative organizzative e di essersi, comunque, adoperato in ogni modo per trovarle o reperire ulteriori risorse finanziarie”.

10 La Costituzione della Repubblica Italiana fu approvata dall’Assemblea Costituente il 22 dicembre 1947 e promulgata dal capo provvisorio dello Stato Enrico De Nicola il 27 dicembre 1947, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 298, edizione straordinaria, del 27 dicembre 1947 ed entrò in vigore il 1° gennaio 1948.

## BIBLIOGRAFIA

1. 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
2. BATTIMELLI G.: Questioni bioetiche in tempo di pandemia da SARS-CoV-2. *Civitas Hippocratica*, 2020; 3/4: 19
3. BERLINGER N. et al.: Ethical Framework for Health Care Institutions Responding to Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Guidelines for Institutional Ethics Services Responding to COVID-19, in *The Hastings Center*, 2020; March 16
4. BOSCIA F.M.: Ultimo letto, nodo insoluto. *Avvenire*, 5.11.2020
5. Comitato Nazionale per la Bioetica: Etica, sistema sanitario e risorse. 1998
6. Comitato Nazionale per la Bioetica: Orientamenti bioetici per l'equità nella salute. 2001
7. DE PANFILIS L., TANZI S., COSTANTINI M.: Il processo decisionale per le cure intensive in situazioni di emergenza: l'etica medica e le cure palliative ai tempi del Co-VID-19. *Bio Law Journal – Rivista di BioDiritto*, Special Issue, 2020; 1
8. Ethical and Legal Considerations in Mitigating Pandemic Disease. Workshop Summary (2007) <https://www.nap.edu/catalog/11917/ethical-and-legal-considerations-in-mitigating-pandemic-disease-workshop-summary>. Accesso 10.11.2020
9. FERRARO F.: Alcuni fraintendimenti delle 'raccomandazioni' Siaarti ai tempi del Covid-19. Utilitarismo e "medicina delle catastrofi". [https://www.rivistailmulino.it/news/newssitem/index/Item/News:NEWS\\_ITEM:5211](https://www.rivistailmulino.it/news/newssitem/index/Item/News:NEWS_ITEM:5211). accesso 10.11.2020
10. FNOMCeO-SIAARTI, Documento congiunto 30.10.2020. <https://portale.fnomceo.it/>, visitato il 8.11.2020
11. Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità: Elementi di preparazione e risposta a COVID19 nella stagione autunno-invernale. 11 agosto 2020
12. Ministero della Salute: La tutela del diritto fondamentale alla salute. In *Libro bianco sui principi fondamentali del servizio sanitario nazionale*. [http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_5\\_2\\_4\\_2.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=568](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_4_2.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=568). Accesso 7.11.2020
13. Ministero della Salute: La responsabilità pubblica per la tutela del diritto alla salute della persona e delle comunità locali: il servizio sanitario nazionale. In *Libro bianco sui principi fondamentali del servizio sanitario nazionale*. [http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_5\\_2\\_4\\_2.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=568](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_5_2_4_2.jsp?lingua=italiano&menu=uffCentrali&label=uffCentrali&id=568). accesso 7.11.2020
14. Ministero della Salute – Istituto Superiore Sanità: Rapporto COVID-19 n. 34/2020. Sorveglianza territoriale e tutela della salute pubblica: alcuni aspetti etico-giuridici. Gruppo di Lavoro Bioetica COVID-19. Versione del 25 maggio 2020
15. Pontificia Accademia per la Vita: *Pandemia e fraternità universale*. [www.academyforlife.va](http://www.academyforlife.va). accesso 11.11.2020

*Indirizzo per corrispondenza:*

**Dott. Giuseppe Battimelli**  
e-mail: [battimelligiuseppe@libero.it](mailto:battimelligiuseppe@libero.it)

## Medicina nell'Arte

# Lo sbadiglio

Giuseppe Lauriello

Centro Studi Civitas Hippocratica  
Salerno

Ricevuto in Redazione l'12 agosto 2020

**Parole chiave:** Sbadiglio, Bruegel il Vecchio.

**Key Words:** Yawn, Bruegel the Elder.

### RIASSUNTO:

*L'A. commenta un dipinto di Bruegel il Vecchio ove il pittore raffigura un uomo nello scomposto atto di sbadigliare.*

### SUMMARY:

*The A. comments on a painting by Bruegel the Elder where the painter depicts a man in the sprawling act of yawning*

Tra lo sciame di personaggi un po' sordidi che affollano i dipinti di Bruegel il Vecchio (1568-1625) è una curiosa raffigurazione, meno nota forse, conservata al Musée des Beaux Arts di Bruxelles, in cui l'artista si compiace ritrarre un soggetto a fauci spalancate nell'atto di sbadigliare.

Lo sbadiglio è un atto fisiologico di quotidiana osservazione, ma che tuttavia chi lo compie cerca di nascondere alla vista dei presenti in quanto gesto socialmente poco educato per la sua sgraziata espressione, specie se eseguito al cospetto altrui. Tanto perché tra le cause che inducono lo sbadiglio, pure se atto naturale e incoercibile, sussistono la noia e il sonno, due manifestazioni che, insorgendo nel bel mezzo di una conversazione, di una riunione, di un *rendez vous*, certamente non depongono bene per l'autore.

L'improvvisa comparsa di simile sganasciata, già di per sé plateale e scomposta, è percepita dagli astanti come espressione palese di disinteresse per l'argomento in corso e di scarso riguardo per chi si ha di fronte. Non parliamo poi di chi mentre sbadiglia emette anche dei suoni più o meno modulati o tenta di continuare a parlare deformando la voce e creando disagio e fastidio in chi ascolta. Chi lo fa, non solo evidenzia la grossolanità della propria persona, ma dimostra di non sentirsi a suo agio, di annoiarsi là dove si trova e di provare tedio e insofferenza per i discorsi o le azioni che in quel momento vanno svolgendosi, insomma di non gradire la compagnia. Nello stesso tempo peraltro l' "oscitante", lo sbadigliante, viene a rivelarsi come personalità pigra e trascurata, incapace di socializzare o di tenere un comportamento cortese.



Quest'ultima considerazione giustifica quindi la presenza di tale individuo nel panorama goffo e inselvatichito dei personaggi bruegheliani. E' difficile, infatti, l'interpretazione dell'evidente metafora che impregna la pittura di Bruegel il Vecchio, perché vi è rappresentata una visione del mondo fatta di un'umanità volgare e brulicante che s'agita in una fantastica natura nordica, il tutto intriso di misterioso simbolismo. Sono personaggi davvero brutti, tratteggiati in posture e gesti sgradevoli, esemplari di un mondo contadino sconcio ed impietosamente subumano.

In questa galleria di volti, di sembianze, di atteggiamenti silvani e ineleganti si inserisce, perfettamente intonato, il nostro "oscitante" con tutta la sua greve mimica facciale, incurante di quanto lo circonda, quasi intorpidito dall'ignavia indolente di un ozio quotidiano.

Ma veniamo alla clinica. Il viso del nostro personaggio è decisamente rustico, solcato da rughe grinzose espressivamente ruvide, come di chi non ha cura per la propria epidermide; il naso e le regioni zigomatiche presentano il classico eritema a farfalla della rosacea, una dermatite ben nota, che suggerisce un'indulgente inclinazione per le bevande alcoliche, per il vino, sicuramente tracannato con generosità e dedizione, senza troppe pretese per la qualità. E' un volto, insomma, rinsecchito, disidratato, che arieggia una precoce e progressiva senescenza, un avanzato decadimento della persona e l'arcigno sembiante è accentuato dall'arruffamento dei capelli, il cui disarmante disordine denuncia una scarsa dimestichezza con il pettine.

A sottolineare ancor più l'aspetto vecchieggiante, involuto e l'incuria della persona sono la trasandatezza della camicia sgualcita e la grinzosità del volto, in contrasto con il nero corvino dei capelli.

Lo sbadiglio non è considerato un riflesso vero e proprio; è, comunque, un atto fisiologico, ma senza un'utile finalità. Come detto, è generalmente espressione di sonnolenza, fame, noia, ma anche di momenti di ansia, di agitazione interna, di particolari stati d'animo. Può presentarsi, peraltro, pure in presenza di uno stato dispeptico o comunque di una sofferenza gastrointestinale.

Esso consiste in una inspirazione profonda e lenta, in cui prendono parte molti muscoli respiratori accessori, si

accompagna ad una spasmodica apertura della bocca, delle fauci e della glottide e si conclude con una espirazione più breve. L'atto si abbina poi ad una contrazione dei muscoli del collo, del volto e degli arti con frequente stiracchiamento delle membra; spesso durante l'espirazione viene emesso un suono più o meno articolato di soddisfazione.

Lo sbadiglio avverte della sua comparsa ed è imperioso, nel senso che non può essere represso, così come, al contrario, non può essere riprodotto volontariamente; è considerato un riflesso ideomotore, cioè provocato da non bene identificati processi psichici, anche perché spesso appare contagioso; induce cioè in chi assiste a ripeterlo involontariamente per imitazione. Nell'atto di sbadigliare, inoltre, si ha una chiusura e un'apertura dell'ostio tubarico di Eustachio con improvvisa e momentanea sordità, seguita dal ripristino dell'udito.

Questa la fisiologia; e con essa lasciamo pure il nostro personaggio alla sua infinita noia, all'ozio di una vita senza scopo, all'accidia infingarda di un'esistenza che, come traspare dall'espressione ebete così felicemente schizzata dall'artista, probabilmente non vale la pena di essere vissuta.

#### BIBLIOGRAFIA

1. LAURIELLO G.: *I colori della medicina*. Edizione Noitrè, 2008

*Indirizzo per corrispondenza:*

**Dott. Giuseppe Lauriello**

e-mail: giuseppelauriello@libero.it



# INDICI

Rivista bimestrale del  
Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica" - Salerno

## Indice dei Contenuti

<b>Volume XLI</b>	<b>Gennaio - Aprile 2020</b>	<b>n. 1/2</b>
<b>Chi ammettere alle cure? Chi curare per primo?</b>		
<b>Il triage estremo in corso di disastro pandemico: una riflessione bioetica</b>		
<i>Battimelli Giuseppe</i>		<b>pag. 1</b>
<b>Cento anni di studi sull'anemia emolitica acuta da fave: il favismo.</b>		
<b>Il ruolo della ricerca italiana</b>		
<i>Tagarelli Antonio, Piro Anna</i>		<b>pag. 6</b>
<b>Morte nella camera del malato</b>		
<i>Lauriello Giuseppe</i>		<b>pag. 11</b>
<b>Volume XLI</b>	<b>Maggio - Agosto 2020</b>	<b>n. 3/4</b>
<b>Management of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: what has changed and what we can add</b>		
<i>Perri Francesco, Guida Agostino, Salzano Giovanni, Maglione MariaGrazia, Maglito Fabio Buonopane Sergio, Manzo Roberto, Caponigro Francesco, Muto Paolo and Ionna Franco</i>		
		<b>pag. 13</b>
<b>Questioni bioetiche in tempo di pandemia da SARS-CoV-2</b>		
<i>Battimelli Giuseppe</i>		<b>pag. 19</b>
<b>La competizione vitale fra microrganismi e lo studio di Vincenzo Tiberio, precursore della terapia antibiotica</b>		
<i>Tagarelli Antonio, Piro Anna</i>		<b>pag. 23</b>
<b>Oncologia chirurgica, medica e radioterapica 2020: Neuro-Oncologia, Distretto Testa-Collo, Oncologia Toracica ed Uro-Oncologia</b>		
<i>Guida Cesare</i>		<b>pag. 27</b>
<b>Volume XLI</b>	<b>Settembre - Dicembre 2020</b>	<b>n. 5/6</b>
<b>L'utilizzo delle nuove formulazioni di corticosteroidi orali nei tumori del tratto gastro-enterico: prospettiva dell'oncologo medico</b>		
<i>Ottiano Alessandro, Santorsola Mariachiara</i>		<b>pag. 29</b>
<b>Avversario il Covid-19</b>		
<b>Igiene e sport, un binomio per la tutela della salute</b>		
<i>Baggiano Angelo, Gianmattei Carlo, Tomasi Alberto</i>		<b>pag. 34</b>
<b>Prolonged response in a patient diagnosed with metastatic breast cancer treated with Raziolet in combination with cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitor: a case report</b>		
<i>Raimondi Lucrezia, Biasi Valentina, Spinelli Gian Paolo</i>		<b>pag. 35</b>
<b>La tutela della salute nell'emergenza pandemica: tra diritti e criticità</b>		
<i>Battimelli Giuseppe</i>		<b>pag. 38</b>
<b>Lo sbadiglio</b>		
<i>Lauriello Giuseppe</i>		<b>pag. 43</b>



*Indice degli Autori*

<b>B</b>		<b>O</b>	
Baggiano Angelo	34	Ottaiano Alessandro	29
Battimelli Giuseppe	1, 19, 38		
Biasi Valentina	35		
Buonopane Sergio	13		
		<b>P</b>	
		Perri Francesco	13
		Piro Anna	6, 23
<b>C</b>		<b>R</b>	
Caponigro Francesco	13	Raimondi Lucrezia	35
<b>G</b>		<b>S</b>	
Gianmattei Carlo	34	Salzano Giovanni	13
Guida Agostino	13	Santorsola Mariachiara	29
Guida Cesare	27	Spinelli Gian Paolo	35
<b>I</b>		<b>T</b>	
Ionna Franco	13	Tagarelli Antonio	6, 23
		Tomasi Alberto	34
<b>L</b>			
Lauriello Giuseppe	11, 43		
<b>M</b>			
Maglione MariaGrazia	13		
Maglito Fabio	13		
Manzo Roberto	13		
Muto Paolo	13		

## *Parole Chiave*

<b>A</b>		<b>N</b>	
Anemia Emolitica Acuta	6	Neuro-oncologia	27
Antibiosi	23	<b>O</b>	
Approccio multidisciplinare	13	Oncologia	27
<b>B</b>		- chirurgica	27
Bioetica	19	- medica	27
Bruegel il Vecchio	43	- radioterapica	27
<b>C</b>		- toracica	27
Cancro del colon-retto	29	- urologica	27
Cancro mammario	35	<b>P</b>	
CDK4/6	35	Pandemia	1, 19, 38
Chemioterapia	13, 29	Personalismo	19, 38
Colon-retto, cancro del	29	Prevenzione	13
Colori della medicina	11	<b>R</b>	
Covid-19	34	Ricerca Traslazionale	13
Criterio clinico	1	Risposta metabolica	35
<b>D</b>		<b>S</b>	
Deficit di Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi	6	Salute, tutela della	34, 38
Deontologia	19, 38	Sbadiglio	43
Desametasone	29	Sport, medicina dello	34
Distretto cervico-cefalico, tumori del	13	Supporto, terapia di	29
Distretto testa-collo	27	<b>T</b>	
<b>E</b>		Terapia intensiva	1
Emergenza pandemica	38	Terapia di supporto	29
Eritroenzimopenia	6	Tiberio Vincenzo	23
Età	1	Traslazionale, ricerca	13
Etica	19, 38	Tumori del distretto cervico-cefalico	13
<b>F</b>		Tutela della salute	34, 38
Favismo	6	<b>U</b>	
<b>G</b>		Uro-oncologia	27
Glucocorticoidi	29		
Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi, deficit	6		
G6PD	6		
<b>I</b>			
Igiene	34		
Immunoterapia	13		
<b>L</b>			
Letrozolo	35		
<b>M</b>			
Medicina, colori della	11		
Medicina dello sport	34		
Morte	11		
Munch	11		



# 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)