



- 17** **Trattamento neoadiuvante nel NSCLC: tra vecchie evidenze e nuove approvazioni**  
L. Della Gravara, C. Battiloro, A. Letizia, R. Cantile, D. Rocco
- 32** **Mesotelioma pleurico: stato dell'arte e prospettive future di terapia**  
E. De Stefano, M. Russo, S. Cordoni, G.M. Stella
- 39** **Sindrome ipereosinofila e mepolizumab: un caso complesso**  
E. Giacobbe, J.W. Schroeder
- 42** **La diagnosi di apnea del sonno può essere demandata alle strutture territoriali? Prospettive e limiti di una scelta (forse) obbligata**  
G.L. Botto, M.C. Casale, F.L. Canevese, D. Colomba Liberto, F. Brasca
- 49** **Suicidio medicalmente assistito: siamo preparati a rispondere al paziente? La sentenza 242 della Corte costituzionale riletta a uso dei clinici (Prima parte)**  
F.M. Zambotto



## CORSI FAD di **ECOGRAFIA MUSCOLOSCELETRICA (MSK)**

*Riconoscere il normale per diagnosticare il patologico*

### **Corsi on line (FAD) anche ECM indispensabili per conoscere l'ecografia toracica**

A iscrizione effettuata tutti i Corsi possono essere fruiti per un periodo di 12 mesi, indipendentemente dall'ECM.

**Avrai la possibilità di rivedere e approfondire sempre meglio i video e le ecografie presenti nei Corsi.**

È previsto il Tutoraggio all'interno della piattaforma con possibilità di sottoporre argomenti e chiarimenti direttamente al Dr. Stefano Galletti.

Registrazione piattaforma e-learning **fad.sintexservizi.it** - Gratuita

#### **Corso**

**Anatomia ecografica e biomeccanica muscoloscheletrica**

Durata: 8 ore

#### **Corso**

**Patologia ecografica muscoloscheletrica**

Durata: 10 ore

#### **Corso**

**Interventistica ecoguidata muscoloscheletrica e terapia del dolore**

Durata: 11 ore

Professione: Medico Chirurgo | Discipline: Tutte le discipline

**ISCRIVITI ADESSO: FAD.SINTEXSERVIZI.IT**

**sintex**

*Un modo nuovo di comunicare in Sanità*

Via Vitruvio, 43 - 20124 Milano

☎ +39 02 36590350 - ✉ info@sintexservizi.it

SEGUICI SU



# Pneumorama

Periodicità Trimestrale - Numero 112-113 | Autunno-Inverno 2023

**Direttore Responsabile** | Giuseppe Insalaco (PA)

**Redazione** | Raffaele Antonelli Incalzi (RM), Gianluca Botto (Garbagnate Milanese - MI), Filippo Bove (Monte di Procida - NA), Antonella Caminati (MI), Enrica Capelletto (Orbassano - TO), Francesca Chiominto (Nemi - RM), Maurizio Cortale (TS), Renato Cutrera (RM), Fabrizio Dal Farra (Bassano del Grappa - VI), Fausto De Michele (NA), Maria Elisa Di Cicco (PI), Giuseppe Di Maria (Catania), Davide Elia (MI), Amir Eslami (PG), Paola Faverio (MB), Giovanni Maria Ferrari (TO), Ilaria Ferrarotti (PV), Chiara Finotti (MI), Stefano Galletti (BO), Maddalena Genco (BA), Noemi Grassi (Garbagnate Milanese - MI), Anna Lo Bue (PA), Salvatore Lo Bue (PA), Maria Majori (PR), Andrea Melani (SI), Giandomenico Nollo (TN), Roberto Parrella (NA), Danilo Rocco (NA), Antonio Sacchetta (Motta di Livenza - TV), Jan Walter Schroeder (MI), Nicola Alessandro Scichilone (PA), Antonio Starace (NA), Massimo Domenico Torre (MI), Rocco Trisolini (RM), Franco Maria Zambotto (BL), Lina Zuccatosta (AN)

**Segreteria di Redazione** | Mirka Pulga  
mirka.pulga@sintexservizi.it

**Progetto grafico e immagine** | SINTEX EDITORIA  
grafica@sintexservizi.it

**Relazioni esterne e pubblicità** | SINTEX EDITORIA  
via Vitruvio, 43 - 20124 Milano  
Tel. +39 02 36590350  
direzione@sintexservizi.it

**Stampa** | Roto3 Industria Grafica, Castano Primo (MI)

**Pubblicazione di SINTEX SERVIZI S.r.l. - Milano**

© 2023 SINTEX SERVIZI S.r.l. - Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione di testi e immagini senza il permesso scritto dell'Editore.

Gli Autori autorizzano l'Editore a utilizzare il loro nome per promuovere le loro ricerche scientifiche nel contesto della pubblicazione della rivista. L'Editore non è in nessun caso responsabile delle informazioni fornite dagli Autori. Gli Autori certificano la veridicità e l'esattezza dei contenuti dei loro articoli.  
www.sintexservizi.it

**Direzione, redazione e amministrazione** | SINTEX EDITORIA  
via Vitruvio, 43 - 20124 Milano  
Tel. +39 02 36590350  
editoria@sintexservizi.it

**Abbonamenti** | Abbonamento annuale: € 70,00  
Modalità bonifico: Banca INTESA SANPAOLO S.p.A. di Milano  
Filiale 77199, via Buonarroti 22  
IBAN: IT89 Y030 6901 7891 0000 0010 883  
Indicare nella causale nome, cognome, recapiti e-mail e telefonico dell'abbonato/a.

PNEUMORAMA è spedita in abbonamento postale.

**Garanzia di riservatezza** | L'Editore garantisce la massima riservatezza dei dati forniti dagli abbonati, sia in modalità cartacea sia in modalità elettronica. È possibile richiedere gratuitamente cancellazione o rettifica ai sensi dell'art. 7 del D. Lgs. 196/2003 (e successive modificazioni) scrivendo a [privacy@sintexservizi.it](mailto:privacy@sintexservizi.it).

**Registrazione** | Periodico iscritto al Tribunale di Monza  
n. 1116 del 2 Ottobre 1995.

*Chiuso in Redazione nel mese di febbraio 2024*

**[www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)**



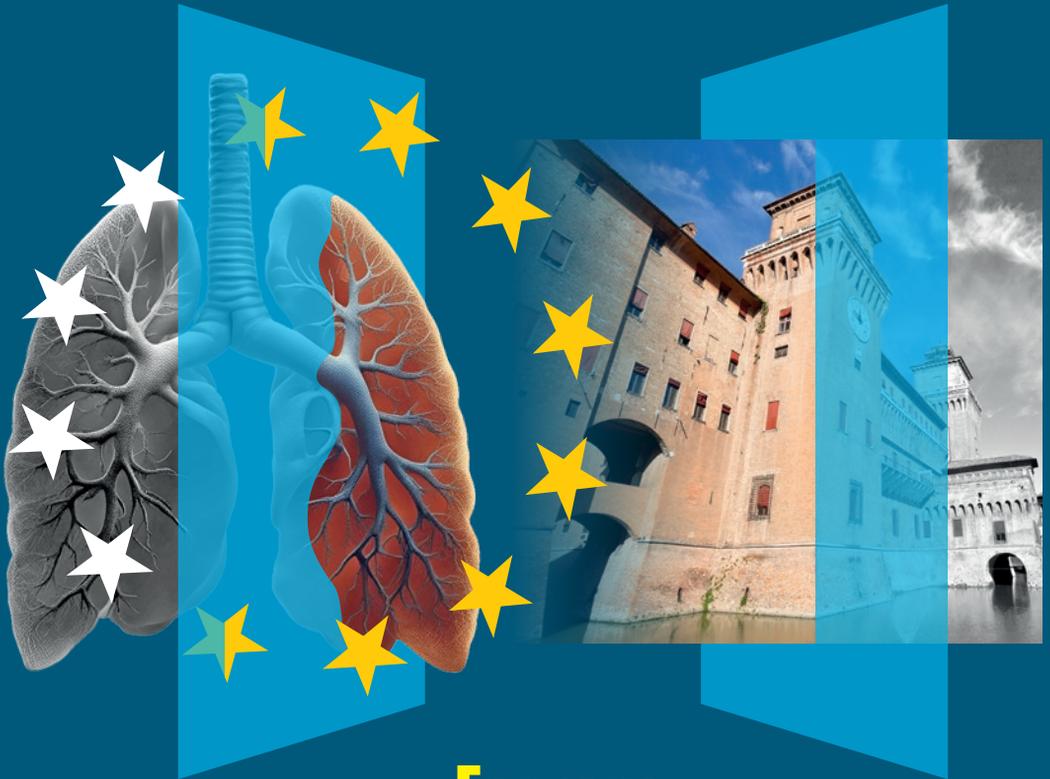
AIPO  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
PNEUMOLOGI  
OSPEDALIERI



ITS  
ITALIAN  
THORACIC  
SOCIETY

# EUROPEAN CONGRESS OF YOUNG PULMONOLOGISTS

....around 40 years



**Ferrara**

17-19 Ottobre 2024

<b>EDITORIALE</b>	L'immanenza digitale del vivere umano G. Insalaco .....	5
<b>PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA</b>	I broncoscopi monouso S. Gasparini, L. Zuccatosta .....	7
<b>MEDICINA INTERNA</b>	I DOAC nella prevenzione e terapia del tromboembolismo venoso tumore-associato C. Perissinotto .....	13
<b>ONCOLOGIA</b>	Trattamento neoadiuvante nel NSCLC: tra vecchie evidenze e nuove approvazioni L. Della Gravara, C. Battiloro, A. Letizia, R. Cantile, D. Rocco .....	17
<b>RADIOLOGIA ED ECOGRAFIA</b>	L'ecografia nel dolore toracico muscoloscheletrico S. Galletti .....	20
<b>DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO</b>	Consigli per una corretta alimentazione e importanza dell'attività fisica nei pazienti con apnee ostruttive nel sonno M. Lollo .....	29
<b>MALATTIE RARE DEL POLMONE</b>	Mesotelioma pleurico: stato dell'arte e prospettive future di terapia E. De Stefano, M. Russo, S. Cordoni, G.M. Stella .....	32
<b>INSUFFICIENZA RESPIRATORIA</b>	Ventilazione non invasiva nel <i>volet</i> costale D. Gioia, S. Turrini, B. Barakaj, M. Saporito, G. Sedito, G.M. Ferrari .....	35
<b>ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA</b>	Sindrome ipereosinofila e mepolizumab: un caso complesso E. Giacobbe, J.W. Schroeder .....	39
<b>CARDIOLOGIA</b>	La diagnosi di apnea del sonno può essere demandata alle strutture territoriali? Prospettive e limiti di una scelta (forse) obbligata G.L. Botto, M.C. Casale, F.L. Canevese, D.C. Liberto, F. Brasca .....	42
<b>HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT</b>	Le nuove raccomandazioni sugli <i>screening</i> oncologici del Consiglio dell'Unione Europea Lo <i>screening</i> del tumore del polmone C. Senore, C. Piccinelli .....	45
<b>NOTE DI BIOETICA</b>	Suicidio medicalmente assistito: siamo preparati a rispondere al paziente? La sentenza 242 della Corte costituzionale riletta a uso dei clinici ( <i>Prima parte</i> ) F.M. Zambotto .....	49
<b>OLTRE IL RESPIRO</b>	Che cosa è mai il mondo senza giustizia? Esiodo e il respiro di Dike S. Lo Bue .....	53

AIPO  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
PNEUMOLOGI  
OSPEDALIERI



ITS  
ITALIAN  
THORACIC  
SOCIETY

ITALIAN RESPIRATORY SOCIETY  
SIP  
IRS  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
PNEUMOLOGIA

# LA MEDICINA DI GENERE IN PNEUMOLOGIA FOCUS-ON

CONVEGNO NAZIONALE

Prevenzione,  
Diagnosi e Cura  
delle Malattie  
Respiratorie



**BOLOGNA**  
**7-8 Giugno**  
**2024**  
Starhotels Excelsior

Con il Patrocinio di



Patrocini richiesti

ISS  
Istituto Superiore di Sanità  
Osservatorio Medicina di Genere

SICP  
Società Italiana di Cure Palliative

SITAB  
Società Italiana di Tabaccologia

# L'immanenza digitale del vivere umano

**Giuseppe Insalaco**

---

*Si sta come  
d'autunno  
sugli alberi  
le foglie.*

GIUSEPPE UNGARETTI

Immersi in un mondo sempre più complesso, in un futuro ormai prossimo, nel quale dovremo imparare a confrontarci con l'intelligenza artificiale che entrerà sempre più a far parte delle nostre quotidianità, avvertiamo in maniera pressante un senso di instabilità, di fragilità, di precarietà. Difficile, in questo clima, non sperimentare sensazioni che prendono forme opposte di rassegnazione o inquietudine. Ma è necessario adeguarsi al cambiamento, con la volontà e la coscienza di dovere utilizzare sempre al meglio, e per le finalità migliori, le opportunità che lo sviluppo ci offre. Il compito di tutti, e in ogni campo, è preservare e sostenere lo sviluppo morale, in un mondo tecnologicamente sempre

più avanzato, in cui l'etica va sempre più attenzionata.

Rivolgiamo la nostra attenzione a questo numero di *Pneumorama* nel quale sono approfondite alcune tematiche di grande interesse.

Analizzeremo le indicazioni per l'uso di broncoscopi monouso nell'ambito della *Pneumologia Interventistica*. Necessaria, nella pratica clinica, la conoscenza dell'uso degli anticoagulanti orali ad azione diretta nella prevenzione e terapia del tromboembolismo venoso. Da non perdere il contributo sulla terapia neoadiuvante raccomandata nei pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer* – NSCLC) e il ruolo dell'ecografia nel dolore toracico muscolo-scheletrico. Altri capitoli di grande interesse sono i consigli per una corretta alimen-

tazione e l'importanza dell'attività fisica nei pazienti con apnee ostruttive nel sonno, lo stato dell'arte e le prospettive future di terapia nel mesotelioma pleurico, la ventilazione non invasiva nel *volet* costale e l'uso dei farmaci biologici nella sindrome ipereosinofila. Analizzeremo la gestione della diagnosi dell'apnea notturna nelle cure primarie e rivisiteremo le nuove raccomandazioni sugli *screening* oncologici del Consi-

glio dell'Unione Europea. Nello spazio di *Note di Bioetica* parleremo di un argomento complesso quale il suicidio medicalmente assistito e, in *Oltre il respiro*, ci ricongiungiamo ai giorni nostri con il lontano, ma attualissimo, Esiodo, per il quale il regno del bene e della giustizia può fondarsi solo su una operosità interiore finalizzata al bene, al rispetto e all'impegno comune.

Buona lettura!



# I broncoscopi monouso

**Stefano Gasparini<sup>1</sup>**  
**Lina Zuccatosta<sup>2</sup>**

## Introduzione

Negli ultimi decenni, grazie allo sviluppo tecnologico, le indicazioni all'effettuazione di metodiche broncoscopiche sono notevolmente aumentate, sia per quanto concerne le procedure diagnostiche che quelle terapeutiche.

Si può affermare che la maggior parte delle patologie tracheobronchiali e polmonari possano oggi avvalersi della broncoscopia nel loro percorso diagnostico-terapeutico.

Sebbene la broncoscopia flessibile sia una metodica sicura, con una bassa incidenza di complicanze<sup>1</sup>, deve essere considerata l'eventualità che la procedura endoscopica sia possibile causa di infezioni crociate trasmesse da paziente a paziente dallo strumento stesso.

Una revisione della letteratura dal 1970 al 2003 ha rivelato più di 300 referenze di infezioni trasmesse con l'endoscopia, ma la mancanza di specifico monitoraggio e di sorveglianza istituzionale fa ipotizzare che questi eventi possano essere sottostimati<sup>2</sup>.

In un lavoro del 2018, Ofstead e colleghi hanno esaminato 24 broncoscopi usati nella clinica. Dopo riprocessazione, il 100%

degli strumenti presentava una contaminazione residua. Crescita microbica è stata individuata in 14 broncoscopi (58%) inclusi *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli* e *Shigella*. Attraverso un broncoscopio è stato inoltre esaminato il canale operativo con riscontro di irregolarità e alterazioni nel 100% degli strumenti (fluido, residui oleosi, graffi e detriti filamentosi)<sup>3</sup>.

Prima del 2013 erano stati segnalati casi di infezioni trasmesse con il broncoscopio legate a difetti di alcune parti degli strumenti (in genere valvole di suzione) o a mancanze nel seguire le raccomandazioni per la pulizia, la disinfezione e la manutenzione degli endoscopi stessi (inaccurata pulizia, inadeguato asciugamento, uso di acqua contaminata, improprio stoccaggio). Dal 2013, per contro, sono stati segnalati casi di broncoscopi contaminati con enterobatteriacee resistenti ai carbopenemici (CRE) o organismi multi-resistenti (MDRO) nonostante una riprocessazione adeguata, in accordo con le istruzioni del produttore e con le linee guida.

In una revisione della letteratura dal 2013 al 2018, Mehta e Muscarella riportano 12 casi di infezioni da CRE o MDRO trasmesse da broncoscopi appropriatamente riprocessati<sup>4</sup>. Tra il 2015 e il gennaio 2021 la Food and Drug Administration (FDA) ha ricevuto la segnalazione di 867 casi di

<sup>1</sup>U.O. Chirurgia Toracica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>2</sup>S.O.D. Pneumologia, A.O.U. delle Marche, Ancona  
[linazuccatosta@tiscali.it](mailto:linazuccatosta@tiscali.it)

infezioni da MDRO trasmesse con broncoscopi<sup>5</sup>.

Sulla base di quanto sopra esposto diversi Autori pongono il dubbio che la disinfezione ad alto livello, attualmente raccomandata per i broncoscopi considerati strumenti semi-critici (presidi che entrano in contatto con la cute sana e le mucose integre), sia effettivamente adeguata e se invece non sia opportuno che per tali strumenti sia auspicabile un processo di sterilizzazione<sup>3,5</sup>.

### I broncoscopi monouso

I broncoscopi monouso (BM) fanno la loro apparizione sul mercato nel 2009 e i primi lavori, basati prevalentemente sull'uso di tali strumenti in anestesia, compaiono nel 2010<sup>6</sup>. Con la pandemia COVID-19 si è assistito a una crescita esponenziale nell'uso dei BM, grazie alla loro facile trasportabilità e alla riduzione del rischio di trasmissione del contagio, possibile con le manovre di pulizia e disinfezione di broncoscopi utilizzati in pazienti infetti.

Oggi almeno 7 aziende producono broncoscopi monouso, a testimonianza dell'interesse degli operatori verso questi strumenti.

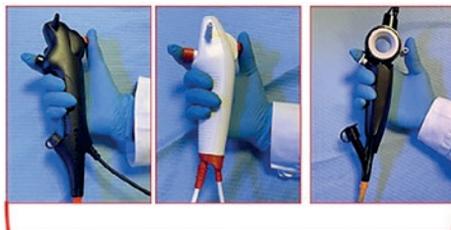
I BM sono strumenti completamente sterili connessi a un *monitor* portatile dedicato e vanno gettati dopo il loro uso, evitando quindi tutte le procedure di riprocessazione che prevedono prelavaggio, test di tenuta, pulizia manuale, disinfezione ad alto livello, risciacquo, asciugatura, mantenimento in contenitori adeguati.

I primi broncoscopi monouso avevano un disegno dell'impugnatura del broncoscopio differente da quelli dei broncoscopi tradizionali, ma nei modelli prodotti successivamente la struttura, le possibilità di flessibilità e suzione e la qualità dell'immagine di questi strumenti è notevolmente migliorata avvicinando le loro caratteristiche a quelle

dei comuni endoscopi pluriuso.

Le caratteristiche richieste a un broncoscopio flessibile sono la manovrabilità, la flessibilità, la qualità dell'immagine e un adeguato diametro del canale di lavoro che consenta una suzione valida e il passaggio degli strumenti di prelievo.

La Figura 1 dimostra come l'impugnatura e la manovrabilità degli strumenti monouso siano equiparabili a quelle di un normale broncoscopio. In Figura 2 si osserva come anche la flessibilità dei BM sia equiparabile, se non addirittura maggiore, rispetto a quella dei broncoscopi pluriuso.



Broncoscopi monouso



Broncoscopio tradizionale

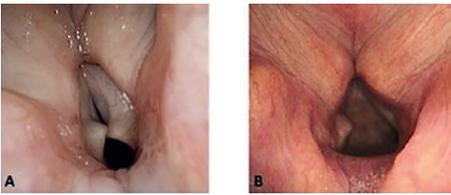


Broncoscopio tradizionale

Broncoscopi monouso

Figura 2. La flessibilità degli strumenti monouso non è inferiore a quella degli strumenti pluriuso.

La qualità dell'immagine è notevolmente migliorata con l'utilizzo di sensori video di alta qualità e, a dimostrazione di questa affermazione, in Figura 3 è riportata l'immagine di una laringe ottenuta con un broncoscopio tradizionale e confrontata con quella di uno strumento monouso. Anche se la risoluzione non è perfettamente sovrapponibile, la qualità è più che accettabile. Un limite dei sensori della maggior parte dei BM è dato dalla incapacità di mantenere la visione durante l'utilizzo del laser. Tale limite sarà verosimilmente superato in un prossimo futuro. Le immagini rilevate con i BM, come pure i video, possono inoltre facilmente essere registrate e salvate su supporto (chiavetta USB).



**Figura 3.** Immagine delle corde vocali ottenuta con uno strumento pluriuso ad alta risoluzione (A) e con uno strumento monouso (B).

I BM sono disponibili in diverse dimensioni per quanto concerne il diametro esterno e il diametro del canale di lavoro. In Tabella 1 sono riportate le dimensioni di diversi modelli prodotti da 6 diverse aziende.

Da quanto sopra esposto si potrebbe teoricamente affermare che i BM possano essere utilizzati in tutte le manovre che le procedure broncoscopiche richiedono (esplorazione dell'albero tracheobronchiale, broncoaspirazione, BAL, prelievi bioptici, agoaspirato transbronchiale). In un lavoro del 2017, Zaidi e colleghi hanno confrontato la quantità di liquido recuperato durante lavaggio broncoalveolare in 10 soggetti sani volontari con BM e in 50 con broncoscopio

BM	Diametro esterno (mm)	Canale di lavoro (mm)
A	2,5	No
	3,2	1,2
	4,9	2,2
	5,8	2,8
	6,2	3,2
B	5,5	2,1
C	5,0	2,2
	5,6	2,8
	5,8	2,8
D	3,8	1,2
	5,0	2,2
	5,8	2,8
E	3,9	1,2
	5,8	3,0
F	3,8	A forma di conchiglia
	5,0	A forma di conchiglia
	5,8	A forma di conchiglia

**Tabella 1.** Dimensioni esterne e diametro del canale di lavoro di broncoscopi monouso disponibili nel mercato e prodotti da 6 differenti aziende (A-F).

pluriuso. La quantità totale di liquido recuperata con il BM è stata significativamente superiore rispetto al broncoscopio tradizionale mentre per il numero medio della cellularità non vi sono state differenze<sup>7</sup>. In altri studi i BM sono stati utilizzati per procedure più avanzate (agoaspirazione transbronchiale – TBNA, elettrocauterizzazione, biopsie endobronchiali e transbronchiali, criobiopsia), ottenendo l'83% di procedure soddisfacenti e dovendo convertire l'esame con broncoscopi tradizionali solo nel 3% dei casi<sup>8</sup>. In uno studio multicentrico effettuato in Spagna in 21 ospedali, delle 300 procedure valutate il 94,9% è stato concluso con l'uso di BM e gli operatori hanno espresso soddisfazione sulla qualità dello strumento utilizzato nel 96,6% degli esami<sup>9</sup>. In un recente studio comparativo prospettico<sup>10</sup>, 45

soggetti sono stati sottoposti a broncoscopia con BAL e/o biopsie bronchiali con l'impiego di strumenti poliuso (30 pazienti) o di BM (15 pazienti). Non si sono osservate differenze tra i due tipi di broncoscopi nel tempo di esecuzione dell'esame, nella quantità di liquido recuperato per il BAL e nella resa diagnostica. Il punteggio relativo alla soddisfazione degli operatori si è rivelato elevato con l'uso dei BM.

### Indicazioni per l'uso di BM

La FDA raccomanda di utilizzare i BM quando ci sia il rischio di trasmettere un'infezione come nei pazienti con germi multiresistenti, nei pazienti immunodepressi o affetti da malattie con prioni o quando non ci sia la possibilità di una immediata riprocessazione degli strumenti<sup>5</sup>. Sulla base di questa avvertenza, l'impiego dei BM nelle Unità di Terapia Intensiva (dove è maggiore la incidenza di microrganismi multiresistenti o dove in genere non sono disponibili strutture per l'immediato lavaggio e disinfezione degli endoscopi) e nelle sale operatorie appare come una valida opportunità per effettuare le procedure con maggior sicurezza.

L'uso di BM può risultare, inoltre, utile nelle broncoscopie effettuate in orari in cui

non è disponibile il personale per la riprocessazione (esami fuori orario di lavoro, nelle ore notturne, nei giorni festivi).

I dispositivi monouso, facili da trasportare, possono rendere più semplice l'esecuzione di esami al letto del paziente.

Un'ulteriore utilità dei BM è il loro impiego in manovre che possano essere a rischio per l'integrità del broncoscopio. Per esempio l'uso del broncoscopio flessibile attraverso il broncoscopio rigido (modalità adottata in molti centri per l'effettuazione delle criobiopsie polmonari o di altre procedure terapeutiche); durante tali manovre il rischio di lesionare la guaina del broncoscopio flessibile, quando questo si retrae e può raschiare contro la punta dello strumento rigido, è un'eventualità non infrequente occorsa più volte nell'esperienza personale degli Autori di questa revisione.

Infine, va ricordata l'utilità che l'uso dei BM può avere nel *training* su modelli artificiali o animali, essendo il rischio di danneggiamento di uno strumento poliuso elevato durante la simulazione di manovre a fini didattici<sup>11,12</sup>.

In Tabella 2 sono riassunte le possibili indicazioni per l'uso dei broncoscopi monouso.

Pazienti affetti da germi multiresistenti, pazienti immunodepressi, pazienti affetti da patologia da prioni

Utilizzo in Unità di Terapia Intensiva o in Sala Operatoria (frequente impossibilità di immediata pulizia e riprocessazione degli strumenti)

Broncoscopie al letto del paziente (facilità di trasporto)

Broncoscopie fuori orario di lavoro (mancanza di personale dedicato al riprocessamento in ore notturne o in giorni festivi)

Manovre a rischio di danneggiamento per il broncoscopio flessibile (per esempio, uso dello strumento flessibile attraverso il broncoscopio rigido)

*Training*, esercitazioni su simulatori

**Tabella 2.** Possibili vantaggi e indicazioni per i broncoscopi monouso.

## Analisi dei costi e dell'impatto ambientale

Nella valutazione dei costi devono essere prese in considerazione diverse variabili: il costo iniziale degli strumenti, il costo dei dispositivi e del materiale per il riprocessamento, il costo dei contenitori per lo stoccaggio dei broncoscopi, il numero delle procedure effettuate.

In un lavoro del 2018 Châteauvieux e colleghi<sup>13</sup> hanno valutato i costi dei BM nei confronti di quelli dei broncoscopi tradizionali in un ospedale universitario con 800 letti e la disponibilità di 15 broncoscopi multiuso. Considerando tutte le variabili implicate (costo degli strumenti, costi di riparazione, spesa per il materiale accessorio come le valvole e i tappi del canale di lavoro, spesa per la pulizia e la disinfezione degli strumenti) per un totale di 1.644 broncoscopie all'anno, hanno valutato che il costo è di 381,022 euro a procedura con i broncoscopi monouso e di 128,468 euro con gli endoscopi tradizionali. Se però il numero delle broncoscopie si riduce, la spesa a procedura per gli strumenti pluriuso aumenta diventando maggiore di quella dei BM se l'attività scende sotto le 328 broncoscopie all'anno.

Alle stesse conclusioni giunge una meta-analisi<sup>14</sup> che ha incluso 11 studi concernenti i costi dei BM nei confronti degli strumenti pluriuso. I BM divengono economicamente vantaggiosi nelle sedi dove sono effettuate meno di 306 broncoscopie all'anno.

In un'ulteriore meta-analisi, Mouritsen e colleghi<sup>15</sup> hanno incluso anche i costi correlati alle infezioni trasmesse dal broncoscopio valutandone l'incidenza intorno al 2,8%. Considerando questo parametro, il costo per procedura dei BM è stato valutato di 220 sterline, vantaggioso rispetto al costo di 511 sterline per gli strumenti pluriuso.

Nella valutazione dei broncoscopi mo-

nouso deve essere anche considerato l'impatto ambientale, essendo il settore della sanità una significativa sorgente di materiale gettato e di conseguente inquinamento. Si valuta che lo smaltimento del materiale sanitario sia responsabile del 4,4% delle emissioni totali di gas<sup>16</sup>.

Anche i broncoscopi pluriuso comunque prevedono l'uso di materiale smaltito (indumenti protettivi impiegati durante la riprocessazione, materiale per la pulizia). In uno studio comparativo<sup>17</sup> sull'impatto ambientale dei BM e degli strumenti pluriuso, si è dimostrato che il consumo di energia e l'emissione di CO<sub>2</sub> non sono maggiori con l'impiego dei BM.

## Conclusioni

Sulla base di quanto esposto, possiamo affermare che i BM sono una valida alternativa agli strumenti pluriuso nei centri in cui si effettuino poche procedure.

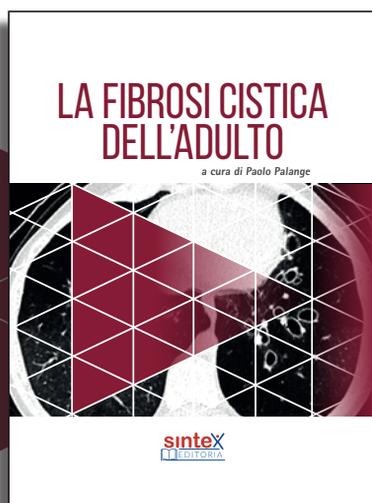
Peraltro i BM offrono vantaggi in termini di organizzazione (broncoscopie fuori orario di servizio, nelle sedi ove non è disponibile la possibilità di una immediata riprocessazione) e di riduzione delle infezioni trasmesse dal broncoscopio (soggetti infetti da germi multiresistenti o soggetti immunodepressi) anche nei centri ad alta attività, che dovrebbero considerare di avere a disposizione questi presidi, al fine di ottimizzare la propria attività.

## Bibliografia

- 1) FACCIOLONGO N, PATELLI M, GASPARINI S, ET AL. *Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies.* Monaldi Arch Chest Dis 2009;71:8-14.
- 2) MEHTA AC, PRAKASH UBS, GARLAND R, ET AL. *American College of Chest Physicians and American Association for Bronchology Consensus Statement. Prevention of flexible bronchoscopy-associated infection.* Chest 2005;128:1742-55.
- 3) OFSTEAD CL, QUICK MR, WETZLER HP, ET AL. *Effectiveness of reprocessing for flexible bronchoscopes and endobronchial ultrasound bronchoscopes.* Chest 2018;154:1024-34.

- 4) MEHTA AC, MUSCARELLA LF. Bronchoscope-related "Superbug" infections. *Chest* 2020;157:454-69.
- 5) U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Flexible bronchoscopes and updated recommendations for re-processing: FDA safety communication. 25 June 2021.* <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/flexible-bronchoscopes-and-updated-recommendations-reprocessing-fda-safety-communication>
- 6) PUJOL E, LÓPEZ AM, VALERO R. Use of the Ambu® aScope™ in 10 patients with predicted difficult intubation. *Anaesthesia* 2010;65:1037-40.
- 7) ZAIDI SR, COLLINS AM, MITSU E, ET AL. Single use and conventional bronchoscopes for broncho alveolar lavage (BAL) in research: a comparative study (NCT 02515591). *BMC Pulm Med* 2017;17:83.
- 8) O'REILLY EM, SWEENEY AM, DEASY KF, KENNEDY MP. A pilot clinical evaluation of a new single use bronchoscope. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2023;30:381-2.
- 9) FLANDES J, GIRALDO-CADAVID LF, ALFAYATE J, ET AL. Bronchoscopist's perception of the quality of the single-use bronchoscope (Ambu aScope4™) in selected bronchoscopies: a multicenter study in 21 Spanish pulmonology services. *Respir Res* 2020;21:320.
- 10) HE S, XIE L, LIU J, ZOU L. Single-use flexible bronchoscopes vs traditional reusable flexible bronchoscopes: a prospective controlled study. *BMC Pulm Med* 2023;23:202.
- 11) SWEENEY A, DEASY K, KENNEDY M. Combining a low-cost bio-simulator and single use or disposable bronchoscope: a platform for remote training. *Open J Respir Dis* 2022;12:122006.
- 12) LOGAN N, YUROSKO C, MEHTA A, ET AL. Bronchoscopy-related infection and the development of single-use bronchoscopy technology. *Curr Pulmonol Rep* 2023;12:190-7.
- 13) CHÂTEAUVIEUX C, FARAH L, GUÉROT E, ET AL. Single-use flexible bronchoscopes compared with reusable bronchoscopes: positive organizational impact but a costly solution. *J Eval Clin Pract* 2018;24:528-35.
- 14) ANDERSEN CØ, TRAVIS H, DEHLHOLM-LAMBERTSEN E, RUSSELL R. The cost of flexible bronchoscopes: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoecoen Open* 2022;6:787-97.
- 15) MOURITSEN JM, EHLERS L, KOVALEVA J, ET AL. A systematic review and cost effectiveness analysis of reusable vs. single-use flexible bronchoscopes. *Anaesthesia* 2020;75:529-40.
- 16) Health Care Without Harm (HCWH), ARUP. *Health care's climate footprint: how the health sector contributes to the global climate crisis and opportunities for action.* [https://noharm-global.org/sites/default/files/documents-files/5961/HealthCaresClimateFootprint\\_092319.pdf](https://noharm-global.org/sites/default/files/documents-files/5961/HealthCaresClimateFootprint_092319.pdf)
- 17) SØRENSEN BL, GRÜTTNER H. *Comparative study on environmental impacts of reusable and single use bronchoscopes.* *Am J Environ Prot* 2018;7:55-62.

ACQUISTA  
UNA COPIA



FORMATO: 15x21 cm  
 EDITORE: Sintex Editoria  
 PAGINE: 188  
 ISBN: 978-88-943312-1-9  
 RILEGATURA: brossura  
 PREZZO: € 24,00

Il volume illustra gli attuali standard di cura del paziente adulto con Fibrosi Cistica secondo le più recenti ricerche scientifiche e linee guida per il trattamento della malattia.

#### PAOLO PALANGE

UOC Medicina Interna e  
 Disfunzioni Respiratorie,  
 UOS Fibrosi Cistica Adulti,  
 Policlinico Umberto I,  
 Sapienza Università di Roma

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A:  
 editoria@sintexservizi.it

**sintex**  
 EDITORIA

via Vitruvius, 43 - 20124 Milano  
 ☎ +39 02 36590350 - ✉ editoria@sintexservizi.it  
 🌐 www.sintexservizi.it

# I DOAC nella prevenzione e terapia del tromboembolismo venoso tumore-associato

**Claudio Perissinotto**

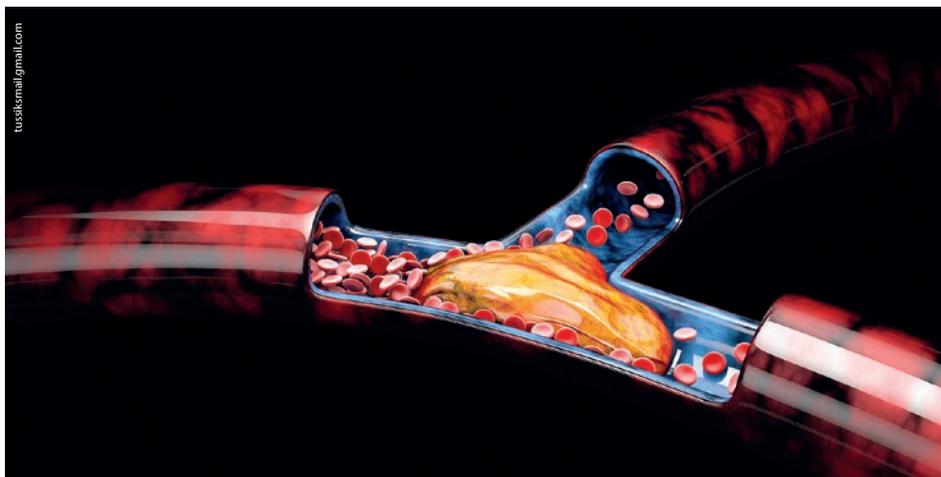
## Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV) è la terza malattia cardiovascolare più comune dopo infarto e ictus; un caso su 5, di oltre 120.000 casi/anno in Italia, riguarda un paziente oncologico. Da tempo è noto che il rischio di TEV è aumentato nei pazienti con neoplasia rispetto alla popolazione generale ed è maggiore in quelli con tumore del pancreas, stomaco, cervello, polmone e ovaio, negli stadi più avanzati di malattia e in corso di chemioterapia (CT) o ormonoterapia, nonché nei pazienti sottoposti a chirurgia. Nei pazienti oncologici il TEV è la seconda causa di morte, dopo la progressione della neoplasia stessa, e quelli che sviluppano TEV in corso di chemioterapia hanno un maggior rischio di morte precoce. Infine, il TEV può rappresentare la prima manifestazione del tumore; si stima che il 20% dei pazienti con TEV ha o svilupperà un tumore entro 6 mesi e che un 20% dei pazienti oncologici presenterà malattia tromboembolica durante il proprio decorso clinico.

U.O. Medicina Generale, Ospedale Generale di Zona San Camillo, Treviso, [perix@libero.it](mailto:perix@libero.it)

## I DOAC nella profilassi del TEV nel paziente oncologico

Molti *trial* randomizzati e metanalisi hanno confermato che la profilassi con eparina a basso PM (EBPM), enoxaparina e dalteparina, riduce il rischio di TEV nei pazienti oncologici a più alto rischio, ambulatoriali in corso di CT o ospedalizzati per patologia medica acuta, a fronte di un lieve aumento del rischio emorragico. Peraltro, il relativamente basso rischio di TEV nella maggior parte dei pazienti oncologici ambulatoriali, associato a un aumentato rischio emorragico, ha comportato che nelle più diffuse linee guida la profilassi farmacologica non è raccomandata di *routine*. Il *Khorana risk score*<sup>1</sup>, validato in molti *trial*, rappresenta uno strumento che consente di individuare i sottogruppi di pazienti oncologici ambulatoriali a più alto rischio di TEV che possono giovare maggiormente della profilassi; peraltro, molti pazienti tendono a interrompere la profilassi a lungo termine in virtù, principalmente, della scarsa *compliance* alla somministrazione sottocutanea di EBPM. Il *Khorana risk score* è stato usato



per selezionare i pazienti oncologici ambulatoriali a maggior rischio di TEV da reclutare in due *trial*, AVERT<sup>2</sup> e CASSINI<sup>3</sup>, che hanno confrontato, rispettivamente, basse dosi di apixaban (2,5 mg due volte/die) e di rivaroxaban (10 mg/die), *versus* placebo, nella tromboprofilassi del TEV in pazienti in trattamento oncologico sistemico. Pur con alcune differenze nella popolazione di riferimento, entrambi i *trial* hanno evidenziato una minor frequenza di eventi tromboembolici a sei mesi nei pazienti trattati rispetto al placebo. Allo stesso modo, una recente metanalisi dei risultati di *trial* condotti in pazienti oncologici in terapia attiva utilizzando anticoagulanti orali ad azione diretta (DOAC) *versus* placebo, ha confermato una significativa riduzione di eventi tromboembolici in corso di profilassi farmacologica con DOAC, con maggiore efficacia nei pazienti a più alto rischio (*Khorana score* 3+). I recenti aggiornamenti delle più comuni linee guida (ITAC<sup>4</sup>, NCCN<sup>5</sup>) attualmente raccomandano l'utilizzo sia di apixaban sia di rivaroxaban, oltre che di EBPM, nella profilassi del TEV in pazienti oncologici ambulatoriali a rischio intermedio e alto (*Khorana score* 2+); all'opposto, pazienti a

basso rischio di TEV o con un significativo rischio di sanguinamento maggiore non dovrebbero essere sottoposti di *routine* a tromboprofilassi farmacologica. Naturalmente la grande eterogeneità del profilo dei pazienti neoplastici impone una valutazione caso per caso, in relazione alla sede del tumore, all'esposizione a un trattamento antineoplastico o a una procedura chirurgica, all'ospedalizzazione, alla presenza di un catetere venoso e alla localizzazione cerebrale o alla presenza di trombocitopenia in relazione all'aumentato rischio emorragico.

### **Ruolo dei DOAC nella terapia del TEV tumore-associato**

I DOAC sono stati introdotti nel trattamento del TEV nella popolazione generale dal 2009 e da molti anni sono raccomandati nel trattamento della trombosi venosa profonda, dell'embolia polmonare emodinamicamente stabile e nella prevenzione della ricorrenza del TEV. I vantaggi dei DOAC sono la loro somministrazione orale e quindi il *comfort* del paziente, la dose fissa, la non necessità di monitoraggio di laboratorio, il rapido *onset* e *offset* di azione, le scarse interazioni farmacologiche e la

disponibilità di specifici antidoti. Peraltro, allo stato attuale l'esperienza clinica nell'utilizzo dei DOAC nel TEV tumore-associato è minore rispetto alle EBPM, l'efficacia dei DOAC può essere ridotta nei pazienti affetti da vomito e il trattamento richiede maggior attenzione in presenza di insufficienza renale; inoltre, ci sono pochi dati relativi al trattamento dei pazienti con grave obesità e con ridotta conta piastrinica (inferiore a 50.000/mcl). Infine, in alcuni *report* i DOAC sembrano potenzialmente interferire con alcuni agenti chemioterapici, immunosoppressori, immunomodulanti e anticorpi monoclonali; in ogni caso, sono necessari ulteriori studi per meglio definire le interazioni farmacologiche dei DOAC con i farmaci antineoplastici.

Fin dalla pubblicazione dello studio CLOT nel 2003, che evidenziò la riduzione del 50% della ricorrenza del TEV con EBPM rispetto al warfarin, le linee guida raccomandano l'uso delle EBPM per il

trattamento del TEV tumore-associato. Nel 2015 una larga metanalisi di pazienti oncologici con TEV aveva suggerito che i DOAC erano efficaci e sicuri tanto quanto la terapia convenzionale in questo *setting* di pazienti. Nel 2018 l'*Hokusai VTE cancer trial*<sup>6</sup> ha dimostrato la non inferiorità di edoxaban rispetto a dalteparina in 1.050 pazienti con TEV tumore-associato, sia nella ricorrenza di TEV che di sanguinamenti maggiori, a eccezione di un più rilevante numero di emorragie maggiori nei pazienti con tumore gastrointestinale. I primi dati relativi a rivaroxaban sono emersi da una subanalisi del *trial* Einstein-DVT, dove nel sottogruppo di 462 pazienti con tumore al reclutamento e di 193 con diagnosi successiva, l'efficacia e la sicurezza di rivaroxaban sono risultate sovrapponibili al warfarin; nel 2018 lo studio pilota randomizzato SELECT-D<sup>7</sup> ha dimostrato la riduzione della ricorrenza di TEV in 406 pazienti con TEV tumore-associato trat-



tati con rivaroxaban rispetto a dalteparina, seppur a fronte di un maggior sanguinamento, prevalentemente a livello del tratto gastrointestinale. Nel 2020 il CARAVAGGIO *trial*<sup>8</sup> ha evidenziato la non inferiorità di apixaban rispetto a dalteparina in 1.170 pazienti con TEV tumore-associato in termini di ricorrenza di TEV a sei mesi, senza evidenziare un significativo aumento dei sanguinamenti; tale dato ha confermato il risultato di un piccolo studio pilota precedentemente pubblicato, l'ADAM VTE con lo stesso protocollo, e il risultato della precedente analisi di un sottogruppo di pazienti con tumore dell'AMPLIFY *trial*, in cui apixaban era confrontato a enoxaparina/warfarin nel trattamento del TEV. Successive metanalisi, comprensive dei dati sopra riportati, hanno evidenziato che i DOAC riducono il rischio di ricorrenza di TEV senza aumentare i sanguinamenti maggiori, a eccezione dei pazienti con tumore gastrointestinale, e con un aumento del rischio di emorragie non maggiori clinicamente rilevanti.

Questi dati sono stati recepiti dalle più recenti linee guida internazionali. L'aggiornamento del 2022 delle linee guida ITAC<sup>4</sup> raccomanda con grado 1A l'uso di EBPM nel trattamento della fase acuta del TEV tumore-associato, con eparina non frazionata (grado 2C) e fondaparinux (grado 2D) quali accettabili alternative, e con lo stesso grado 1A viene raccomandato l'uso dei DOAC (rivaroxaban, edoxaban e apixaban) in quanto non inferiori a EBPM in relazione a ricorrenza di TEV e mortalità; peraltro, i DOAC sono raccomandati solo nei pazienti che non abbiano un alto rischio di sanguinamento gastrointestinale o genitourinario. La durata del trattamento viene raccomandata (grado 1A) per almeno sei mesi, sia per EBPM che per i

DOAC, mentre la scelta del trattamento di estensione, superiore ai sei mesi, deve essere basata sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente, sulla tollerabilità e le preferenze del paziente, nonché sul grado di attività della neoplasia.

## Bibliografia

- 1) KHORANA AA, FRANCIS CW, CULAKOVA E, LYMAN GH. *Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study.* Cancer 2005;104:2822-9.
- 2) CARRIER M, ABOU-NASSAR K, MALLICK R, ET AL.; AVERT Investigators. *Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer.* N Engl J Med 2019;380:711-9.
- 3) KHORANA AA, SOFF GA, KAKKAR AK, ET AL.; CASSINI Investigators. *Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer.* N Engl J Med 2019;380:720-8.
- 4) FARGE D, FRERE C, CONNORS JM, ET AL.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. *2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19.* Lancet Oncol 2022;23:e334-47.
- 5) STREIFF MB, HOLMSTROM B, ANGELINI D, ET AL. *Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology.* J Nat Compr Canc Netw 2021;19:1181-201.
- 6) RASKOB GE, VAN ES N, VERHAMME P, ET AL.; Hokusai VTE Cancer Investigators. *Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism.* N Engl J Med 2018;378:615-24.
- 7) YOUNG AM, MARSHALL A, THIRLWALL J, ET AL. *Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism; results of a randomized trial (SELECT-D).* J Clin Oncol 2018;36:2017-23.
- 8) AGNELLI G, BECAITINI C, MEYER G, ET AL.; Caravaggio Investigators. *Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer.* N Engl J Med 2020;382:1599-607.

# Trattamento neoadiuvante nel NSCLC: tra vecchie evidenze e nuove approvazioni

**Luigi Della Gravara<sup>1</sup>, Ciro Battiloro<sup>2</sup>,  
Antonietta Letizia<sup>2</sup>, Rosa Cantile<sup>2</sup>,  
Danilo Rocco<sup>2</sup>**

## Introduzione

Secondo le più recenti e autorevoli linee guida internazionali, pubblicate dalla American Society of Clinical Oncology (ASCO) e dalla European Society for Medical Oncology (ESMO), una terapia neoadiuvante – definita come una terapia medica sistemica somministrata prima di una chirurgia a intento curativo – risulta essere raccomandata nei pazienti affetti da tumore del polmone non a piccole cellule (*non-small-cell lung cancer* - NSCLC) in III stadio potenzialmente radicalizzabile (N2). Nello specifico, in questo sottogruppo di pazienti la terapia raccomandata è rappresentata da una doppietta chemioterapica contenente farmaci derivati dal platino associati o meno a un trattamento radioterapico<sup>1</sup>.

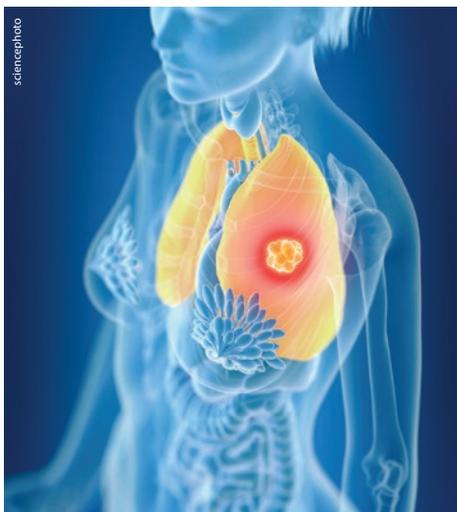
## L'era della chemioterapia a base di platino ± radioterapia

Queste indicazioni, tuttavia, sono basate su dati di letteratura piuttosto datati. Una delle più ampie e considerate metanalisi disponibili è stata stilata dal NSCLC Meta-

analysis Collaborative Group e raggruppa 15 *trial* internazionali randomizzati condotti dal 1985 al 2007, per un totale di 2.385 pazienti in stadio I-IIIa; i pazienti randomizzati a ricevere una terapia neoadiuvante hanno riportato una riduzione del rischio di morte del 13% pari a un aumento della sopravvivenza del 5% (HR: 0,87) e un beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival* - DFS) (HR: 0,85). Tuttavia, questa metanalisi non è riuscita a individuare né un sottogruppo specifico di pazienti che si beneficiasse della terapia neoadiuvante in modo particolare né un regime chemioterapico superiore agli altri; in aggiunta, l'uso della radioterapia non è stato associato a benefici significativi. Risultati simili sono stati raggiunti anche da una più recente metanalisi che analizzava il ruolo della chemioterapia neoadiuvante associata alla radioterapia *versus* la sola chemioterapia neoadiuvante in 334 pazienti affetti da NSCLC III stadio (N2) randomizzati tra il 2010 e il 2015, riportando benefici statisticamente significativi per il primo braccio in termini di risposta (OR: 0,51), *downstaging* linfonodale mediastinico (OR: 0,60), risposta patologica completa (*pathological complete response* - pCR) linfonodale media-

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

<sup>2</sup>U.O.C. Pneumologia ad Indirizzo Oncologico, A.O.R.N. dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli, [danilorocco@yahoo.it](mailto:danilorocco@yahoo.it)



stinica (OR: 0,50) percentuale di chirurgie R0 (OR: 0,46), ma non in termini di sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* - PFS) o sopravvivenza complessiva (*overall survival* - OS)<sup>1</sup>.

### La rivoluzione dell'immunoterapia: primi trial e conferme in fase III

Dall'introduzione in pratica clinica del primo immunoterapico sottoforma di *immune checkpoint inhibitors* (ICIs) nel trattamento del NSCLC avanzato (2015-nivolumab), l'interesse nei confronti dell'immunoterapia è aumentato esponenzialmente, coinvolgendo progressivamente nuovi farmaci e nuovi *setting*, neoadiuvante incluso. A partire dal 2018, diversi piccoli studi (tra 15 e 180 pazienti) in fase I-II hanno investigato il ruolo di diversi ICIs nel trattamento neoadiuvante di pazienti affetti da NSCLC in stadio IB (> 2 cm)-IIIB in monoterapia, così come in associazione ad altri immunoterapici, a doppiette chemioterapiche contenenti derivati del platino o a entrambi. I risultati, per quanto impossibili da standardizzare e confrontare in maniera rigorosa, si sono rivelati promettenti, con

tassi di risposta patologica maggiore (*major pathological response* - MPR) dal 15 all'80% e di pCR dal 5 al 60%, con i migliori risultati associati alle combinazioni con doppiette chemioterapiche contenenti derivati del platino e singoli immunoterapici. Sulla scorta di questi iniziali interessanti evidenze si è proceduto a disegnare studi di fase III randomizzati con un maggior numero di pazienti e, soprattutto, con la possibile aggiunta di un ICI in monoterapia con intento adiuvante in aggiunta alla chemio-immunoterapia a intento neoadiuvante.

Nello studio CheckMate 816, 358 pazienti affetti da NSCLC radicalizzabile in stadio IB ( $\geq 4$  cm)-IIIA venivano randomizzati (1:1) a ricevere tre cicli di nivolumab più una doppietta chemioterapica contenente platino o tre cicli di una doppietta chemioterapica contenente platino prima della chirurgia radicale. I dati raccolti mostravano un chiaro beneficio per il braccio sperimentale in termini di chirurgia eseguite (83% vs 75%), resezioni R0 (83% vs 79%), sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival* - EFS) (31,6 mesi vs 20,8 mesi), pCR (24% vs 2%) e OS a due anni (83% vs 71%). Questi eccezionali risultati sono stati confermati al recentissimo convegno ESMO 2023, con un *update* a tre anni per EFS (57% vs 43%) e per OS (78% vs 64%). Grazie a questi risultati di portata storica, questa combinazione ha raggiunto l'altrettanto storico traguardo di risultare il primo trattamento approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel *setting* neoadiuvante [pazienti NSCLC radicalizzabili in stadio IB ( $\geq 4$  cm)-IIIA] da più di quarant'anni<sup>2</sup>.

Al contrario nel *trial* randomizzato di fase III KEYNOTE-671, 786 pazienti affetti da NSCLC radicalizzabile in stadio II-IIIB (N2) venivano randomizzati (1:1) a ricevere quattro cicli di pembrolizumab più

una doppietta chemioterapica contenente platino o quattro cicli di una doppietta chemioterapica contenente platino seguiti da chirurgia radicale e quindi da 13 cicli di pembrolizumab adiuvante o da 13 cicli di placebo in adiuvante. I risultati hanno favorito il braccio sperimentale sia per EFS a due anni (62% vs 41%) che per OS a due anni (81% vs 78%). Entrambi i dati sono stati ulteriormente confermati a quattro anni all'ultimo congresso ESMO 2023: 48% vs 26% e 67% vs 51,5%, rispettivamente. Alla luce di questi dati, la FDA ha garantito l'*approval* anche a questo schema, ma in pazienti NSCLC radicalizzabili in stadio II-IIIb (N2)<sup>3</sup>.

### Conclusioni e prospettive future

Sebbene le linee guida internazionali non riflettano ancora questo cambiamento, la recente approvazione da parte della FDA di questi due schemi segna un'attesissima rivoluzione in un *setting* storicamente difficile come quello del NSCLC neoadiuvante. Naturalmente, dati così recenti lasciano aperte una serie di domande: come scegliere tra un trattamento perioperatorio e uno esclusivamente neoadiuvante? Qual è la migliore combinazione di farmaci? Qual è il miglior sottogruppo di pazienti da selezionare? È possibile individuare uno o più biomarcatori?

In ogni caso, questi nuovi schemi sono destinati a entrare in un futuro molto prossimo nella nostra pratica clinica e a influenzarla profondamente. Inoltre, verosimilmente il numero di regimi a disposizione aumenterà, grazie ai risultati preliminari ma favorevoli di altri due studi presentati ai Congressi International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) ed ESMO 2023: AEGEAN e CheckMate 77T, che prevedono come braccio sperimentale in pazienti NSCLC in stadio IIA-IIIb ri-



spettivamente quattro cicli di durvalumab più una doppietta chemioterapica contenente platino seguiti da chirurgia e quindi da 12 cicli di durvalumab a intento adiuvante e quattro cicli di nivolumab più una doppietta chemioterapica contenente platino seguiti da chirurgia e quindi da 12 cicli di nivolumab a intento adiuvante<sup>4,5</sup>.

### Bibliografia

- 1) NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. *Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data*. Lancet 2014;383:1561-71.
- 2) PULLA MP, FORDE PM, SPICER JD, ET AL. *LBA57 Neoadjuvant nivolumab (N) + chemotherapy (C) in the phase III CheckMate 816 study: 3-y results by tumor PD-L1 expression*. Ann Oncol 2023;34: S1298-9.
- 3) SPICER JD, GAO S, LIBERMAN M, ET AL. *LBA56 Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC)*. Ann Oncol 2023;34: S1297-8.
- 4) HEYMACH JV, MITSUDOMI T, HARPOLE D, ET AL. *Design and rationale for a phase III, double-blind, placebo-controlled study of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab for the treatment of patients with resectable stages II and III non-small-cell lung cancer: the AEGEAN trial*. Clin Lung Cancer 2022;23:e247-51.
- 5) CASCONI T, AWAD MM, SPICER JD, ET AL. *LBA1 CheckMate 77T: phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II-IIIb NSCLC*. Ann Oncol 2023;34: S1295.

# L'ecografia nel dolore toracico muscoloscheletrico

**Stefano Galletti**

## Introduzione

La parete toracica è costituita da una impalcatura di elementi ossei ricurvi e semirigidi che si articolano alla colonna vertebrale e allo sterno grazie alla *pars cartilaginea* delle prime 10 coste. La motilità è garantita da numerosi muscoli e dalle articolazioni costo-vertebrali e costo-trasversarie che permettono alle coste di elevarsi, e con il diaframma determinano la variazione di volume del torace essenziale per la respirazione: i muscoli sono attivati a seconda delle richieste funzionali.

Le caratteristiche tissutali della parete toracica ben si prestano per lo studio con gli ultrasuoni, con i limiti imposti dalla fisica. L'ecografia è chiaramente limitata come panoramicità ed estensione in profondità, ma è altrettanto evidente la migliore risoluzione dell'immagine ecografica che consente di discriminare le diverse strutture che compongono la parete toracica.

Da un punto di vista strettamente tecnico, quindi, l'identificazione delle strutture muscolari è agevole, ma il valore aggiunto è la dimostrazione dinamica del movimen-

to, osservabile in tempo reale durante le fasi respiratorie.

## Il dolore toracico

Il dolore toracico può essere l'espressione di patologie di diversissimo significato. È importante che la diagnostica sia orientativa per differenziare quadri con rischio per la vita da patologie meno gravi, talora banali (Tabella 1). In questo contesto l'ecografia, in quanto utilizzabile già in fase di valutazione clinica ambulatoriale, può giocare un ruolo di primo piano.

## Caratteristiche del dolore muscoloscheletrico

L'inizio è spesso insidioso, con storia di trauma minore o ripetitivo o attività fisica inconsueta. Può seguire ad accessi di tosse. Spesso è brusco, persistente, localizzato all'area affetta ma può irradiarsi.

Ha una componente posizionale: provocato dai movimenti, rotazione del torace, respiro profondo o spostamenti del cingolo scapolare con punti *trigger* di evocazione del dolore e fattori modulanti. Il dolore può essere scatenato da movimenti interessanti l'area affetta o la palpazione della parete toracica e viene attenuato dall'applicazione

di freddo, uso di FANS o infiltrazione di anestetico locale (Tabella 2).

- ▶ Cardiache e vascolari
- ▶ Respiratorie
- ▶ Esofagee
- ▶ Mediastiniche
- ▶ Diaframmatiche
- ▶ Neuropatie
- ▶ Muscoloscheletriche
- ▶ Ematologiche
- ▶ Tegumentarie
- ▶ Riflesso
- ▶ Psicologiche/psichiatriche

**Tabella 1.** Cause di dolore toracico.

#### Coste e articolazioni

- ▶ sindrome di Tietze e costocondrite
- ▶ trauma costale
- ▶ sindrome da scivolamento costale (*slipping rib syndrome*)
- ▶ artrite costo-vertebrale

#### Sterno e articolazioni

- ▶ sindrome di Tietze e costocondrite
- ▶ artrite sterno-clavicolare
- ▶ artrite manubrio-sternale
- ▶ sindrome dello xifoide doloroso

#### Strutture miofasciali

- ▶ dolore muscolare traumatico
- ▶ *precordial catch syndrome*
- ▶ mialgia epidemica

#### Torace, midollo e nervi spinali

- ▶ rachide toracico: ernia discale, artrite costovertebrale, iperostosi diffusa idiopatica, spondilite anchilosante, malattie dell'osso, metastasi, etc.
- ▶ midollo spinale: tumori del midollo, sirinгомielia
- ▶ nervi toracici: herpes zoster, compressione da ernia discale o tumore

**Tabella 2.** Topografia del dolore toracico muscoloscheletrico.

#### Dolore toracico di origine remota

- ▶ Fibromialgia.
- ▶ Psicogeno.
- ▶ Del rachide cervicale, sindrome dello sbocco toracico.

La caratteristica principale di molti dolori scheletrici toracici è la presenza di “dolore locale” che viene evocato o aggravato dalla pressione sul punto doloroso e se alleviato dall’infiltrazione di anestetico locale si ha una forte evidenza della sua origine scheletrica (escludendo una pleurite o pericardite).

#### Dolore toracico parietale laterale

Gli alveoli polmonari e la pleura viscerale sono insensibili a stimoli algogeni, pertanto questo tipo di dolore può derivare dall’interessamento di tre strutture:

- ▶ pleura parietale (non di quella diaframmatica o mediastinica responsabile per lo più di dolori riferiti);
- ▶ apparato muscolo-scheletrico in zona toracica parietale e vertebrale, (Tabella 3);
- ▶ neurologico, dove generalmente il dolore è localizzato.

#### Traumi

Le fratture si manifestano come interruzione della corticale ossea e del “riverbero” (Tabella 4; Figura 1). L’ecografia possiede un’altissima sensibilità diagnostica, nel trauma da strappo possono essere interessati anche i muscoli intercostali come conseguenza di eccessi di tosse.

#### Dolore miofasciale

Il dolore miofasciale è spesso sottovalutato: il dolore muscolare può essere un semplice affaticamento, la conseguenza di traumi, processi infiammatori, sovraccarico, infezioni, malattie sistemiche o di tipo psicosomatico, ma i dolori muscolari pos-

- ▶ Angina cervicotoracica/Angina cervicale
- ▶ Mialgia intercostale
- ▶ Disfunzione toracica segmentale
- ▶ Mialgia pettorale
- ▶ Disfunzioni costovertebrali
- ▶ Fibrosite
- ▶ Patologia degenerativa della colonna vertebrale
- ▶ Frattura
- ▶ Osteocondrite
- ▶ Sindrome dello stretto toracico
- ▶ Sindrome di Tietze
- ▶ Neuropatia della parete toracica
- ▶ Fibromialgia
- ▶ Neoplasie
- ▶ Malattia sterno-clavicolare
- ▶ Scivolamento costale
- ▶ Spondilo-artropatie sieronegative
- ▶ Miosite
- ▶ Artrite psoriasica

**Tabella 3.** Dolore toracico muscoloscheletrico.

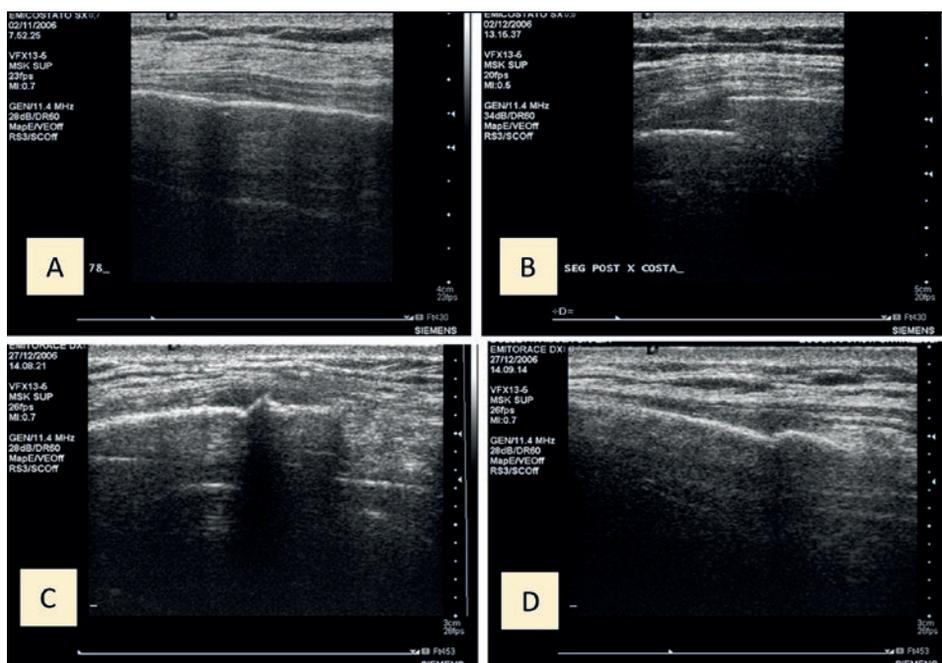
sono essere anche di natura neuropatica e/o miofasciale.

Le cause più comuni di mialgia sono l'uso eccessivo o l'insufficienza/ipotrofia di un muscolo o di un gruppo di muscoli.

Un dolore muscolare acuto può anche essere dovuto a infezioni virali e le mialgie croniche possono essere indicative di una miopatia metabolica, alcune carenze nutrizionali o una sindrome da stanchezza cronica, tipo *Long-COVID*, caratterizzata da:

- ▶ stanchezza (1/3 dei casi);
- ▶ dolori muscolari;
- ▶ dolori articolari (artralgia);

- ▶ Sottoperiostali
- ▶ Scomposte
- ▶ Composte
- ▶ A più frammenti

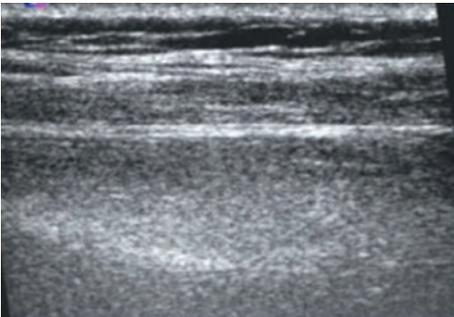
**Tabella 4.** Tipologia delle fratture costali.**Figura 1.** Fratture costali: A, sottoperiostale composta; B, scomposta; C, scomposta con frammento incuneato; D, scomposta "a legno verde".

- ▶ spossatezza e debolezza muscolare e/o articolare.

Il dolore muscolare può accompagnarsi a:

- ▶ limitazione dell'ampiezza di movimento;
- ▶ rigidità o gonfiore;
- ▶ crampi o spasmi muscolari;
- ▶ debolezza o facile affaticamento;
- ▶ ridotta o alterata sensibilità cutanea;
- ▶ cambiamenti nella temperatura o del colore cutaneo;
- ▶ cambiamenti nella forza muscolare;
- ▶ sensazione di bruciore o di pizzicore;
- ▶ formicolio;
- ▶ dolore articolare.

Nell'insufficienza/ipotrofia di un muscolo o di un gruppo di muscoli, il dolore è il sintomo predominante, di solito inizia in una sede localizzata, come il rachide cervicale e le spalle, per poi diffondersi in tutto il corpo. Si manifesta in più forme: bruciore, rigidità, contrattura, tensione e può variare in relazione ai momenti della giornata, ai livelli di attività, alle condizioni atmosferiche, ai ritmi e allo stress. In questa condizione la massa di fibre muscolari, diminuisce gradualmente. Il risultato è una perdita di massa e forza muscolare (Figura 2). Il paziente fa fatica anche a salire le scale, a portare carichi e a percorrere tragitti di breve durata. Questo fenomeno porta alla sarcopenia e nel paziente anziano può aumentare anche



**Figura 2.** Scansione sulla parete toracica che mostra una involuzione fibroadiposa dei muscoli.

il rischio di cadute e di fratture correlate. Può essere causa di inabilità.

### **Neuropatie della parete toracica** **Sindrome di Parsonage-Turner**

La sindrome di Parsonage-Turner (chiamata neurite brachiale idiopatica, neurite paralitica del plesso brachiale, amiotrofia nevralgica, neuropatia brachiale o neurite del cingolo scapolare su base virale) interessa le radici dei nervi o il plesso con dolore intenso e costante spesso esacerbato dal movimento della spalla o del braccio:

- ▶ spalla, con o senza irradiazione al braccio;
- ▶ collo, con irradiazione lungo le braccia;
- ▶ regione della parete toracico-scapolare;
- ▶ plesso brachiale inferiore.

La compromissione delle strutture neuromuscolari è ben evidenziabile in ecografia (Figura 3).



**Figura 3.** Neuropatia tomaculare (HNPP): all'ecografia si evidenziano i rigonfiamenti ovalari del nervo, caratteristici di questa neuropatia. L'HNPP può interessare più nervi contemporaneamente e rimanere a lungo asintomatica.

### **Nevralgia intercostale**

Il dolore intenso è provocato da patologia di un nervo ed è localizzato nell'area in cui si trova il nervo coinvolto. Il dolore ha origine nella sede del danno ma si percepisce a valle come:

- ▶ sensazione di bruciore;
- ▶ sensazione di pizzicore;

► ipersensibilità al contatto.

Non è semplice la visualizzazione della sede della lesione, essendo il nervo intercostale “coperto dalla costa” ma in caso di formazioni espansive è possibile la diagnosi.

Infezioni virali (come da virus SARS-CoV-2) possono colpire il sistema nervoso centrale e periferico nonché il muscolo. Sono riportati sintomi neurologici quali:

- ipogeusia, cioè ridotta capacità di percepire i sapori;
- iposmia, percezione limitata o assente degli odori;
- nevralgia o ipoestesia;
- ipostenie flaccide;
- mialgie;
- cefalea;
- vertigini;
- disturbi dello stato di coscienza;
- atassia, con difficoltà nell'eseguire movimenti volontari.

Fino a disturbi neurologici severi come ictus, crisi epilettiche, delirio, coma, meningoencefalite.

Nel COVID-19 tra i sintomi riportati l'iposmia suggerisce che il coronavirus possa, attraverso il naso, raggiungere il sistema nervoso centrale in regioni critiche della regolazione del sistema autonomo, oltre che quello respiratorio.

#### *Complicazioni demielinizzanti e neuromuscolari del COVID-19*

Tra le conseguenze neurologiche tardive descritte si osservano neuropatia periferica, miopatia, encefalite del tronco encefalico di Bickerstaff (BBE) e sindrome di Guillain-Barré (GBS). Di solito, si verificano da due a tre settimane dopo i sintomi respiratori. Tali complicazioni si osservano in una piccola serie di casi, anche a distanza con analogie cliniche di danni alle fibre nervose periferiche.

#### *Iperestesia muscolare idiopatica*

La iperestesia localizzata nei muscoli intercostali e pettorali è una causa comune di dolore toracico muscoloscheletrico.

Un sovraccarico da attività insolita o eccessiva per muscoli poco allenati o con deficit del trofismo muscolare sembra esserne responsabile. Anche uno stato di agitazione o di ansia può produrre una contrazione muscolare costante ed eccessiva a esordio graduale o improvviso.

La valutazione ecografica diventa fondamentale per svelare eventuali alterazioni strutturali dei muscoli ed escludere cause di altra natura.

#### *Disfunzione segmentale toracica*

Origina dalla parte posteriore della parete toracica o del collo. È un disturbo funzionale che diminuisce la qualità e il range di movimento senza alterazioni strutturali.

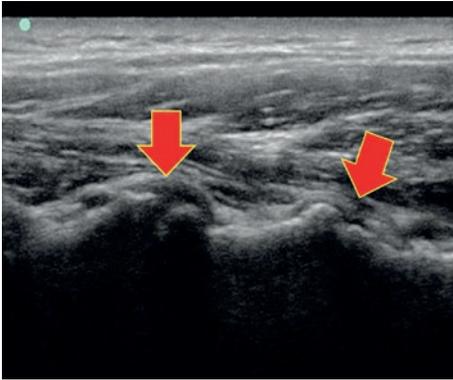
Il rachide cervicale inferiore (da C4 a C7) e del toracico superiore (da T1 a T8) può proiettare il dolore sulle zone anteriori della parete toracica. Il dolore è peggiore a riposo e a differenza della cardiopatia ischemica, l'attività può alleviare il dolore, evocato con la pressione sulle articolazioni spinali e delle strutture correlate (Figura 4).



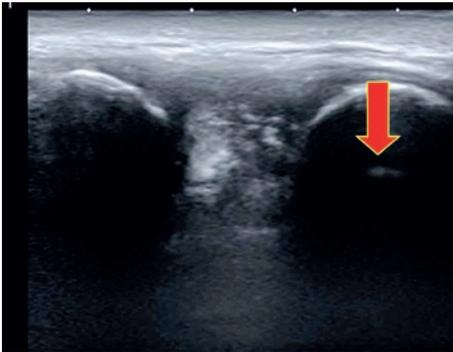
**Figura 4.** Articolazione costo-trasversaria: un eventuale versamento articolare ben si apprezza all'ecografia con distensione dello spazio articolare (freccia rossa).

### *Angina cervicotoracica/ Angina cervicale*

Dolore precordiale che simula molto un'angina cardiogena, dovuto invece a patologia del rachide cervicodorsale, la diagnosi si fonda sulla negatività dei test cardiologici e l'*imaging* radiologico positivo per patologia del rachide, l'ecografia può fornire un contributo dimostrando alterazioni faccettali (Figure 5 e 6).



**Figura 5.** Scansione sulle faccette articolari cervicali che mostra alterazioni artrosiche con versamento e ispessimento capsulare (freccie rosse).



**Figura 6.** Ossificazione del legamento interspinoso D6-D7 (freccia rossa).

### *Slipping costale*

La sindrome da disgiunzione costale, è un dolore meccanico da instabilità e conflitto da intrappolamento neurale.

Lo scivolamento/disgiunzione costale

(*slipping*) è causato da una lesione dei legamenti che collegano le ultime cartilagini dell'arcata costale inferiore che consente l'accavallamento all'estremità di una costa alla costa sovrastante, con compressione del nervo intercostale. Molto frequente l'origine traumatica. Il dolore è monolaterale, intermittente, al margine inferiore dell'arcata costale può esser percepito un *click* doloroso sulla cartilagine costale coinvolta che presenta maggiore mobilità, col tempo può attenuarsi sino a regredire, può provocare una tumefazione.

Non è difficile in ecografia dinamica dimostrare l'instabilità dell'estremo costale mobile.

### *Sindromi dello stretto toracico*

Le sindromi dello stretto toracico sono un gruppo di malattie scarsamente definite e caratterizzate da dolore e parestesie a mano, collo, spalla o braccio, sembrano determinate dalla compressione del plesso brachiale (e/o dei vasi sottoclaveari) nel punto di passaggio di queste strutture nello stretto toracico (spazio interclaveo-costale) causata da:

- ▶ costa cervicale;
- ▶ prima costa toracica anomala;
- ▶ inserzione o segmentazione anomala dei muscoli scaleni;
- ▶ frattura della clavicola mal consolidata.

L'*imaging* integrato orienta spesso esaustivamente la diagnosi.

### *Sindrome di Tietze*

La sindrome di Tietze è una malattia infiammatoria delle prime cartilagini costali e sternali che provoca dolore, gonfiore e senso di intorpidimento in corrispondenza delle sedi colpite.

Nonostante i diversi studi svolti a riguardo, le cause della malattia rimangono ancora sconosciute.

La diagnosi è clinica, si analizzano, a uno a uno, i sintomi lamentati dal paziente.

La sindrome di Tietze assomiglia alla costocondrite, ma non è la stessa malattia (seppur, per certi versi, le due patologie si assomiglino molto).

La terapia consiste in: riposo e farmaci antinfiammatori (FANS e corticosteroidi). La prognosi, con le cure adeguate, è solitamente positiva.

### ***Neuropatie compressive***

#### ***Compressione del nervo soprascapolare***

La clinica può ricordare una neurite brachiale idiopatica; è una neuropatia del nervo soprascapolare che interessa il cingolo scapolare su base meccanico-compressiva (frequente causa un ganglio artrogeno capsulo-labiale posteriore). Quadro ecografico patognomonico.

### **Dolore miofasciale toraco-lombare**

La fascia toraco-lombare è un sistema di fasci di tessuto connettivo che circonda i muscoli erettori spinali, multifido, quadrato dei lombi; è formata da tre strati di cui il più esterno posteriore connette il muscolo gran dorsale, il grande gluteo, l'obliquo esterno e il trapezio dando continuità funzionale alle regioni dorsale e lombare e gli estensori. È in stretto rapporto con i nervi spinali e cluneali, specie nelle sedi di inserzione distale (cresta iliaca).

La fascia toraco-lombare è una fusione dei piani aponeurotici e fasciali che formano il retinacolo intorno ai muscoli paraspirali della parte bassa della schiena e regione sacrale. Questa fascia è una lamina di tessuto connettivo lassa piuttosto che fibrosa fortemente tesa sui muscoli sottostanti.

Un aumento del volume di questi muscoli aumenta la tensione della fascia, contribuendo alla funzione di stabilizzazione.

L'aponeurosi del *musculus latissimus dorsi* e le fibre del dentato posteriore inferiore, dell'obliquo esterno e del trasverso dell'addome si uniscono ai fasci della fascia toraco-lombare, così la contrazione di questi muscoli aumenta la tensione attraverso la fascia, provvedendo a stabilizzare le forze sulla colonna.

Una riduzione dei movimenti lombari quotidiani nella parte bassa della schiena, sintomo principale nei soggetti con *low back pain*, può incidere sulle alterazioni tissutali, creando un circolo vizioso del dolore con contrattura e ipotrofia muscolare.

I nervi spinali continuano come ramo dorsale e ramo ventrale (nervi intercostali) dopo aver lasciato il forame epidurale. Nella regione lombosacrale, il ramo ventrale si fonde per formare i plessi lombare e sacrale: il ramo dorsale si divide nei rami laterale e mediale nell'area toracica, nell'area lombosacrale si separano nei rami mediale, intermedio e laterale. Il ramo dorsale dei nervi lombosacrali si fonde in se stesso per formare i nervi cluneali che sono responsabili dell'innervazione sensoriale della vita e dei glutei.

### ***Sindrome dolorosa miofasciale locoregionale***

L'immobilità (periodi di inattività/allettamento) provoca insufficienza con contrattura dolorosa e perdita progressiva di funzione, per effetto dell'ipotrofia muscolare.

Il prolungarsi del periodo di immobilizzazione, porta a una degenerazione fibroadiposa del tessuto muscolare con perdita di volume, poi rigidità fasciale che accentua il dolore e genera un circolo vizioso (sarcopenia da immobilità).

### ***Insufficienza muscolare***

L'incapacità di un muscolo multiarticolare di muoversi efficacemente in ogni

na delle articolazioni da esso attraversate simultaneamente. L'insufficienza muscolare viene distinta in attiva e passiva.

L'insufficienza passiva è un fenomeno caratterizzato dalla difficoltà di un muscolo di essere allungato sufficientemente da permettere un *range* di movimento completo. L'insufficienza passiva si verifica quando un muscolo viene allungato eccessivamente, riducendo il *range* di movimento.

L'insufficienza attiva si riferisce al fenomeno dove un muscolo non può esercitare abbastanza tensione da contrarsi sufficientemente e permettere il compimento di un *range* di movimento, l'insufficienza attiva si riferisce alla condizione in cui un muscolo è contratto, mentre l'azione muscolare viene iniziata; a causa della debole forza contrattile quando l'origine e l'inserzione di un muscolo si avvicinano (precontrazione), il muscolo si trova nel suo minimo della curva tensione-lunghezza, e quindi la sua capacità di produrre forza è ridotta.

### *Atrofia muscolare*

L'atrofia muscolare consiste nella riduzione del volume dei muscoli striati, che determina debolezza o completa perdita della funzione motoria (paralisi).

Le cause di questo processo possono essere fisiologiche (come accade, per esempio, nell'invecchiamento) o patologiche.

L'atrofia muscolare limita la qualità di vita impedendo al soggetto che ne soffre di svolgere le normali attività quotidiane (come camminare) o aggravando i rischi di incidenti durante l'esecuzione delle stesse.

La diminuzione progressiva della massa muscolare è una possibile complicanza di varie patologie, che comportano ridotta stimolazione funzionale, inattività prolungata, scarsa ossigenazione e vari danni strutturali.

All'origine dell'atrofia può esservi un'immobilizzazione prolungata, secondaria, per esempio, a fratture ossee o altri traumi; se un muscolo resta inattivo per un lungo periodo di tempo, intervengono una decomposizione delle proteine contrattili e una riduzione del numero delle miofibrille.

► L'atrofia muscolare localizzata può essere dovuta a una malattia del muscolo stesso (miopatie) oppure a difetti di circolazione (es. arterite). Tra le possibili cause rientrano anche la distrofia di Duchenne, la sclerosi laterale amiotrofica e le lesioni del midollo spinale.

► L'atrofia muscolare generalizzata può rientrare in un quadro di grave deperimento (inedia e cachessia). Pertanto, si può riscontrare nel contesto di grave insufficienza epatica e renale, tumori maligni, ustioni gravi e scompenso cardiaco.

Lo scadimento del trofismo muscolare è una situazione critica e irreversibile con riduzione della massa e della capacità di risposta muscolare progressiva.

Le cause nell'anziano: riduzione del numero dei motoneuroni, progressiva immobilità, ridotta alimentazione.

La perdita di massa muscolare è uno dei processi presenti in età avanzata. Vi è una elevata incidenza di degenerazione muscolare la cui caratteristica è l'infiltrazione muscolare grassa, tipica dell'atrofia muscolare, l'efficienza dei muscoli diminuisce con l'aumento di alterazioni trofiche da cui l'incapacità di far fronte a un aumento di richieste prestazionali, secondario anche a patologia già in atto. Ciò si traduce nella percezione di fatica muscolare anche durante la respirazione e possibile comparsa di dolore toracico: il muscolo assume aspetto sfumato, perde volume e incrementa l'ecogenicità, perde riserva funzionale con incapacità di adattamento allo stress.

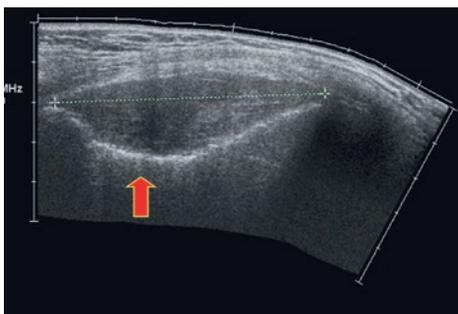
### Neoplasie di parete

- ▶ Sintomi variabili.
- ▶ Dolore tardivo, prima la tumefazione.
- ▶ Sviluppo esofitico (Figura 7) o endofitico (Figura 8).

In particolare la neoplasia dell'apice polmonare può provocare dolore alla spalla e irradiare al braccio e torace (Pancoast). Nelle osteolisi (come nelle metastasi costali) il dolore è precoce e precede la tumefazione.



**Figura 7.** Sarcoma di Ewing della parete toracica a sviluppo esofitico.



**Figura 8.** Liposarcoma della parete toracica a sviluppo endofitico, evidente la concavità della linea pleurica spostata dal tumore (freccia rossa).

### Conclusioni

Possiamo concludere affermando che nella diagnostica del dolore toracico l'ecografia (portatile e versatile) si dimostra efficace, a patto che chi la utilizza rispetti le necessità formative sia di carattere tecnico che pratico, e che l'indagine sia modulata

sull'esame clinico, che rappresenta la chiave per l'interpretazione delle immagini ecografiche.

### Bibliografia di riferimento

- FU H, WANG L, ZHANG W, ET AL. *Diagnostic test accuracy of ultrasound for sarcopenia diagnosis: a systematic review and meta-analysis.* J Cachexia Sarcopenia Muscle 2023;14:57-70.
- NIJHOLT W, SCAFOGLIERI A, JAGER-WITTENAAR H. *The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review.* J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017;8:702-12.
- SIĞLAN Ü, ÇOLAK S. *Effects of diaphragmatic and iliopsoas myofascial release in patients with chronic low back pain: a randomized controlled study.* J Bodyw Mov Ther 2023;33:120-7.
- SMERECZYŃSKI A, KOŁACZYK K, BERNATOWICZ E. *Chest wall - underappreciated structure in sonography. Part II: non-cancerous lesions.* J Ultrason 2017;17:275-80.
- TIGINESI A, MESCHI T, NARICI MV, ET AL. *Muscle ultrasound and sarcopenia in older individuals: a clinical perspective.* J Am Med Dir Assoc 2017;18:290-300.
- TOMAS X, FACENDA C, VAZ N, ET AL. *Thoracic wall trauma-misdiagnosed lesions on radiographs and usefulness of ultrasound, multidetector computed tomography and magnetic resonance imaging.* Quant Imaging Med Surg 2017;7:384-97.
- WINZENBERG T, JONES G, CALLISAYA M. *Musculoskeletal chest wall pain.* Aust Fam Physician 2015;44:540-4.

# Consigli per una corretta alimentazione e importanza dell'attività fisica nei pazienti con apnee ostruttive nel sonno

**Massimo Lollo**

Dalle evidenze di letteratura, è ormai accertato che alterazioni del sonno, in termini di quantità e qualità, sono associate al rischio di aumento di peso. Studi trasversali e longitudinali hanno dimostrato questa relazione sia negli adulti che nei bambini. Un sonno ristoratore favorisce il rilascio della leptina, l'ormone che pone un freno allo stimolo della fame. Viceversa, il sonno ridotto o frammentato, tipico dei soggetti con apnee ostruttive nel sonno (OSA), aumenta l'attività del sistema nervoso simpatico, con conseguente diminuzione della leptina, aumento della grelina (ormone con funzioni opposte alla leptina, che stimola il senso di fame) e aumento dei livelli di cortisolo. L'incremento di cortisolo diminuisce la sensibilità all'insulina e aumenta la gluconeogenesi epatica.

È interessante notare anche la causalità inversa, ovvero come i modelli dietetici influenzano il sonno. La conferma giunge da uno studio pubblicato sul *Journal of Clinical Sleep Medicine*, in cui si vince che il nostro sonno è (anche) la conseguenza di ciò che mangiamo: una cena *ad libitum* determina una riduzione del sonno a onde

Biologo nutrizionista, Torri di Quartesolo (VI) e Basano del Grappa (VI), [dott.massimolollo@gmail.com](mailto:dott.massimolollo@gmail.com)

lente e una maggiore durata del tempo necessario ad addormentarsi. Nel dettaglio, una dieta ricca in fibra vegetale allunga la durata della fase più profonda del sonno, a differenza di quanto è stato invece osservato in chi tendeva a eccedere con gli alimenti abbondanti in grassi saturi. Il consumo di pietanze cariche di glucosio, invece, è stato correlato a un sonno poco ristoratore, intervallato da un eccessivo numero di risvegli.

Il sovrappeso e l'obesità, in particolare quella centrale, sono forti predittori di OSA, e la perdita di peso e le modifiche dello stile di vita, come raccomandato dall'American Academy of Sleep Medicine (AASM), rappresentano un'alternativa terapeutica efficace o un trattamento aggiuntivo al trattamento con dispositivo a pressione positiva continua (CPAP). Prove sempre più crescenti suggeriscono che la perdita di peso attraverso interventi sullo stile di vita (dieta ed esercizio fisico) è efficace nel migliorare la gravità dei sintomi nei pazienti con OSA; operare una diminuzione del 5-10% del peso corporeo può infatti portare alla riduzione della gravità dell'OSA e al miglioramento dei sintomi correlati. La predisposizione all'OSA

è determinata dalla misura in cui le vie aeree superiori sono inclini a collassare durante il sonno. L'obesità è associata alla deposizione adiposa nei cuscinetti adiposi peri-faringei, che aumentano il carico meccanico dei tessuti circostanti, portando al collassamento della faringe durante il sonno. Pertanto, si osserva un rischio maggiore di OSA negli adulti che presentano un modello di deposizione di grasso prevalentemente centrale attorno al collo, al tronco e ai visceri addominali. Inoltre, le citochine pro-infiammatorie vengono secrete dal tessuto adiposo, ed è stato teorizzato che la loro attività possa deprimere il controllo neuro-muscolare delle vie aeree superiori, compromettendo così la capacità di generazione di forza del muscolo scheletrico e contribuendo alla neuropatia delle vie aeree superiori. Infine, l'obesità induce uno stato di resistenza alla leptina, ormone che regola l'appetito e che agisce come potente stimolante neuroumorale della ventilazione. Una carenza dei livelli di leptina nel sistema nervoso centrale può indurre l'interruzione dei meccanismi centrali di controllo respiratorio e una ridotta risposta ventilatoria ipercapnica durante il sonno. Alla luce di quanto detto, risulta necessario ricercare un piano dietetico specifico nella gestione terapeutica dei pazienti con OSA. Nello stilare lo schema nutrizionale il professionista dovrà tenere conto: dello stato metabolico di partenza del paziente con OSA, dell'effetto che il cibo e i suoi macronutrienti hanno sulla produzione ormonale, della velocità di svuotamento dell'apparato digerente, degli effetti del modello dietetico sul sonno.

Nello specifico esistono alimenti sia di origine vegetale (per esempio, cereali come riso, mais, grano, legumi in particolare ceci e lenticchie, frutta secca e cacao)

che di origine animale (per esempio, latticini, formaggi, uova, carni bianche di pollo e tacchino e il pesce) che contengono un aminoacido, il triptofano, precursore della serotonina che è un neuromediatore fondamentale per il benessere, il rilassamento e il sonno profondo.

In generale, l'assunzione di questi alimenti in un pasto dove siano presenti carboidrati, contenuti anch'essi nei cereali, aumenterà la serotonina a livello cerebrale migliorando il tono dell'umore. I carboidrati stimolano il rilascio di insulina che promuove l'assorbimento degli aminoacidi a livello cellulare lasciando il triptofano libero nel circolo sanguigno e disponibile per il sistema nervoso centrale dove verrà convertito in serotonina. Tuttavia, l'introduzione di glucidi ad alto indice glicemico in pazienti con problematiche di sovrappeso o obesità crea o aggrava l'insulino-resistenza predisponendoli al diabete di tipo



Il o aggravando il quadro dismetabolico. Il modo migliore per massimizzare il risultato e avere livelli di serotonina soddisfacenti è quello di consumare uno degli alimenti sopracitati con una porzione di carboidrati “sani” come riso o pasta integrali, fiocchi d’avena, pane di segale o integrale. Le modifiche dello stile di vita riguardano anche l’importanza dell’attività fisica, i cui vantaggi sono molteplici: l’esercizio fisico ha infatti un impatto diretto sulla gravità dell’OSA e sulla salute cardiovascolare, indipendentemente dai cambiamenti del peso corporeo. Sebbene, infatti, la perdita di peso sia il mediatore plausibile più ovvio che spiega come l’esercizio fisico possa ridurre la gravità dell’OSA, è stato riscontrato che le diminuzioni dell’AHI in seguito all’allenamento fisico sono indipendenti dai cambiamenti del peso corporeo. Altri possibili meccanismi di miglioramento dell’OSA in seguito all’allenamento fisico comprendono un rafforzamento generale e la resistenza alla fatica dei muscoli ventilatori e dilatatori delle vie aeree superiori, una diminuzione della resistenza nasale, nonché la riduzione dell’accumulo di liquidi negli arti inferiori.

In generale e per quanto detto, in particolare nei soggetti OSA, è buona pratica:

- ▶ evitare caffè e alcool alla sera perché peggiorano la qualità del sonno;
- ▶ evitare la sera cioccolato, cacao, tè, che stimolano i centri della veglia;
- ▶ evitare a cena alimenti ricchi di sodio in quanto possono predisporre a valori pressori più elevati di notte;
- ▶ evitare o limitare il consumo di proteine troppo ricche di grassi saturi (insaccati, formaggi grassi, etc.);
- ▶ aumentare il consumo di proteine magre come la carne bianca, il pesce magro (merluzzo, sogliola, orata, etc.);
- ▶ mangiare legumi, latticini poveri di grassi e ad alta digeribilità (yogurt, kefir, grana, parmigiano, etc.);
- ▶ limitare l’uso dei grassi saturi (burro, strutto, lardo) e i grassi trans (margarina o grassi idrogenati) preferendo quelli mono e polinsaturi (olio extravergine di oliva);
- ▶ inserire frutta secca e acidi grassi essenziali Omega3;
- ▶ stimolare il consumo di fibre come verdura (prediligendo le crude a pranzo perché di più lenta digestione e le cotte a cena), frutta di stagione, cereali integrali a lento assorbimento e a basso indice e carico glicemico;
- ▶ eliminare le bibite gassate e zuccherate.

### Bibliografia di riferimento

- DOBROSIELSKI DA, PAPANDREOU C, PATIL SP, SALAS-SALVADÓ J. *Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk*. Eur Respir Rev 2017;26:160110.
- KLINE CE, CROWLEY EP, EWING GB, ET AL. *The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial*. Sleep 2011;34:1631-40.
- ROKOU A, ELEFThERIOU A, TSIGALOU C, ET AL. *Effect of the implementation of a structured diet management plan on the severity of obstructive sleep apnea: a systematic review*. Curt Nutr Rep 2023;12:26-38.
- SPÖRNDLY-NEES S, ÅSENLOF P, LINDBERG E, ET AL. *Effects on obstructive sleep apnea severity following a tailored behavioral sleep medicine intervention aimed at increased physical activity and sound eating: an 18-month follow-up of a randomized controlled trial*. J Clin Sleep Med 2020;16:705-13.
- ST-ONGE MP, ROBERTS A, SHECHTER A, CHOUDHURY AR. *Fiber and saturated fat are associated with sleep arousals and slow wave sleep*. J Clin Sleep Med 2016;12:19-24.

# Mesotelioma pleurico: stato dell'arte e prospettive future di terapia

**Emanuela De Stefano, Marianna Russo,  
Simone Cordoni, Giulia Maria Stella**

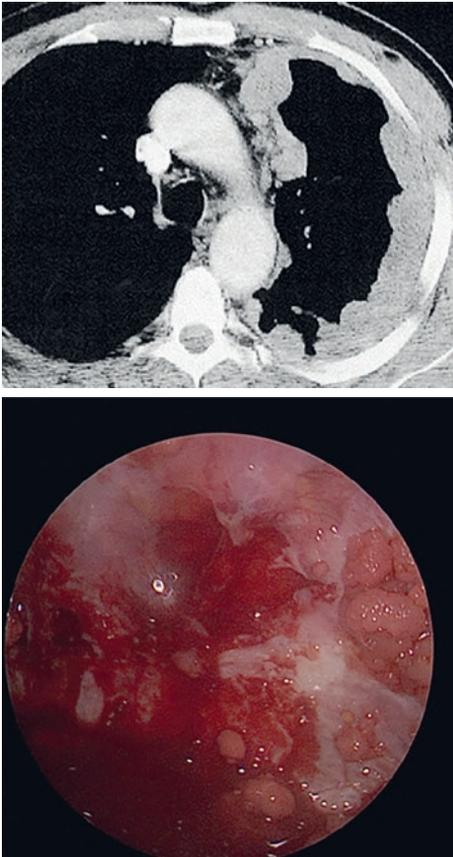
Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore raro e aggressivo che origina dalle cellule mesoteliali della pleura (Figura 1); è il tipo più comune di mesotelioma, comprendente fino al 90% dei casi; è strettamente legato all'esposizione all'asbesto, che nella maggior parte dei casi risulta essere di tipo professionale. Diversi modelli concordano nel prevedere un picco di incidenza del MPM sul territorio nazionale nel periodo compreso tra la seconda e la terza decade degli anni duemila in relazione all'andamento nel tempo dell'esposizione all'amianto. L'età media alla diagnosi è 69 anni, colpendo maggiormente i maschi rispetto alle donne (3,8 casi per 100.000 vs 1,6 per 100.000); la latenza di insorgenza della malattia rispetto all'esposizione all'asbesto è di circa 45 anni. Attualmente, per il mesotelioma, la classificazione istopatologica adottata è quella pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2021: epitelioide (70-85% dei casi), sarcomatoide (10%) e bifasico (10-25%). Le mutazioni geniche legate alla insorgenza della patologia sembrano essere di tipo *loss-of-function*; il carico mutazionale della patologia sembra essere, tuttavia, limitato. Un possibile *biomarker* coinvolto nella patogenesi è il gene *BAP1* che codifica per la idrolasi

IRCCS Policlinico San Matteo e Università degli Studi di Pavia, g.stella@smatteo.pv.it

carbossi-terminale della proteina 1 associata a *BRCA1*. Mutazioni inattivanti questo gene sono presenti in tumori sporadici, essendo coinvolto nell'omeostasi cellulare e soppressione tumorale. *BAP1* appartiene infatti alla famiglia enzimatica delle deubiquitinaasi, responsabile del *turnover* dell'ubiquitina e coinvolta nei meccanismi di espressione genica, duplicazione e riparazione del DNA. Nel mesotelioma pleurico (MP) sono presenti mutazioni di *BAP1* nel 30-60% dei casi; altre mutazioni frequenti sono a carico di *CDKN2A* e *NF1*. La combinazione delle tre mutazioni è presente nel 34% dei casi di MP. Il trattamento farmacologico viene definito in base allo stadio clinico, alle caratteristiche del paziente (età, comorbilità) e dell'istotipo di malattia. Il trattamento chirurgico rimane una delle opzioni nell'ambito della terapia multimodale del MP nonostante il suo reale beneficio sia ancora oggetto di dibattito. La chirurgia è controindicata in pazienti con basso *performance status* e in stadi avanzati di patologia (T4, N2-3 e M1). Nel caso di patologia non suscettibile di trattamento chirurgico, attualmente le linee guida indicano come prima linea terapeutica lo schema chemioterapico che prevede l'associazione di derivati del platino e di pemetrexed. In considerazione delle scarse evidenze di efficacia dei trattamenti di seconda linea,

stanno emergendo sempre di più strategie terapeutiche a bersaglio molecolare e gli immunoterapici, quali gli inibitori di PD-1 in monoterapia o in associazione a inibitori di CTLA-3. PD-1 è un recettore transmembrana espresso a livello dei linfociti T attivati, la cui attivazione mediante il ligando PD-11 sopprime la risposta immunitaria. PD1/PD-L1 è overespresso dal 20 al 40% dei pazienti con MP, per i quali sembra esserci una migliore risposta al trattamento immunoterapico. Secondo uno studio retrospettivo, in pazienti trattati in precedenza con terapia di prima linea e successivamente trattati con pembrolizumab o nivolumab, è stato evi-

denziato un tasso di controllo della malattia del 43%, con un tempo di progressione fino a 19 mesi. Secondo tale studio il trattamento immunoterapico in monoterapia in pazienti che sono andati incontro a progressione di malattia dopo prima linea terapeutica, può costituire un trattamento appropriato; tuttavia, non è possibile trarre conclusioni statisticamente significative in considerazione dell'esiguo numero di pazienti arruolati. Diversi *clinical trial* (KEYNOTE-028, JAVELIN, MERIT, PROMISE-meso), non hanno invece dimostrato dati altrettanto soddisfacenti, motivo per cui si è ipotizzato un coinvolgimento di altri meccanismi immunosoppressivi, tra cui quello coinvolgente il CTLA-4. Risultati confortanti sono stati evidenziati dall'associazione tra immunoterapia e chemioterapia, come trattamento di prima linea, con impatto più significativo sulla progressione di malattia a 6 mesi. Lo studio CheckMate 743 di fase III, il quale confronta l'associazione di nivolumab e ipilumab con lo schema chemioterapico standard in pazienti *naïve*, ha dimostrato un miglioramento dell'*overall survival* di 4 mesi nel braccio trattato con i farmaci immunoterapici, rispetto al braccio che ha ricevuto la sola chemioterapia di prima linea. Il dato è ancora più significativo per quanto riguarda l'istotipo non epitelioide, con una *overall survival* maggiore di 10 mesi. L'immunoterapia rappresenta un'opzione terapeutica in via di costante crescita per il trattamento del MPM; tuttavia, molti pazienti non beneficiano di questa tipologia di trattamento a causa di una scarsa infiltrazione linfocitaria nel microambiente tumorale. Il *deficit* di ricombinazione omologa predice la sensibilità agli inibitori dell'enzima Poli (ADP-ribosio) polimerasi (PARP); nel MPM, il gene *BAP1*, che regola la riparazione del DNA, è spesso mutato. Per tale motivo sono stati condotti



**Figura 1.** Immagine tomografica e reperti toracoscopici suggestivi per MP.

studi sugli inibitori di PARP, già approvati e consolidati per il trattamento di altre patologie oncologiche (carcinoma ovarico *BRCA* mutato). Tra i vari studi in corso citiamo il *TALAMESO trial*, uno studio di fase II in aperto; lo scopo principale di questo studio è quello di valutare l'efficacia del trattamento di mantenimento con un PARP inibitore (talazoparib), somministrato per un massimo di 2 anni dopo 4-6 cicli di chemioterapia di prima linea a base di platino, in termini di percentuale di pazienti liberi da progressione 6 mesi dopo l'inizio del trattamento di mantenimento. Un altro studio clinico di rilevanza, ancora in corso, è il *MiST*, negli U.S.A., in cui viene testato il rucaparib in pazienti con MP con mutazioni *BRCA* o *BAP1*; in questo caso il PARP inibitore viene utilizzato come trattamento di seconda linea e l'*endpoint* primario è il tasso di controllo della malattia.

Nuove frontiere terapeutiche derivano, inoltre, dai vaccini, i quali si basano sulla stimolazione del sistema immunitario da parte delle cellule dendritiche, le quali possono essere derivate dai monociti o isolate (in livelli minori) dal sangue periferico; tali cellule vengono coltivate, attivate ed esposte a un antigene il quanto più specifico possibile. Lo studio di Daphe e collaboratori ha combinato i dati di tre studi di fase I/II mostrando risultati incoraggianti: l'*overall survival* è stata del 50% a due anni, mentre a 5 anni è scesa al 20%. Questo dimostra che i vaccini determinano una risposta T-cellulare anti-tumorale, la quale potrebbe essere un fattore chiave nell'efficacia dell'immunoterapia.

Tra i nuovi approcci terapeutici più innovativi menzioniamo il trasferimento adottivo di cellule T, mediante la produzione di cellule T con recettori chimerici (CAR-T) per l'antigene. Considerando l'*up-regulation* della glicoproteina di membrana "mesotelina" nel MPM, sono stati condotti studi

in cui sono state prodotte cellule T all'interno delle quali è stato inserito un gene che le farà iniziare a produrre un anticorpo diretto verso tale glicoproteina. Tra questi citiamo la sperimentazione clinica di fase I di cellule T autologhe reindirizzate alla mesotelina somministrate per via endovenosa in pazienti con MP, ancora in corso, il cui scopo è quello di testare la sicurezza dell'infusione delle cellule T *in vivo*.

### Conclusioni

Il mesotelioma pleurico è una neoplasia rara e con prognosi infausta, le cui terapie attualmente risultano essere limitate. Per questo motivo è importante proporre ai pazienti, laddove possibile, di aderire ai programmi di studi clinici, in particolare per i candidati alle terapie di seconda linea al fine di definire un approccio terapeutico sempre più standardizzato.

### Bibliografia di riferimento

- CHEVALLIER M, KIM F, FRIEDLAENDER A, ADDEO A. *Pleural mesothelioma in the era of immunotherapy*. Clin Med Insights Oncol 2023;17:11795549231178173.
- DUMOULIN DW, CORNELISSEN R, BEZEMER K, ET AL. *Long-term follow-up of mesothelioma patients treated with dendritic cell therapy in three phase I/II trials*. Vaccines (Basel) 2021;9:525.
- PARISI A, ROSSI F, DE FILIPPIS C, ET AL. *Current evidence and future perspectives about the role of PARP inhibitors in the treatment of thoracic cancers*. Onco Targets Ther 2023;16:585-613.
- RØE OD, STELLA GM. *Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic*. Eur Respir Rev 2015;24:115-31.
- SAHU RK, RUHI S, JEPPU AK, ET AL. *Malignant mesothelioma tumours: molecular pathogenesis, diagnosis, and therapies accompanying clinical studies*. Front Oncol 2023;13:1204722.
- WRIGHT K. *FDA approves nivolumab plus ipilimumab for previously untreated unresectable malignant pleural mesothelioma*. Oncology (Williston Park) 2020; 34:502-3.

# Ventilazione non invasiva nel *volet* costale

**Damiano Gioia<sup>1,2</sup>, Silvia Turrini<sup>1,2</sup>,  
Blerta Barakaj<sup>1,2</sup>, Marta Saporito<sup>1</sup>,  
Giuseppe Seditto<sup>1</sup>, Giovanni M. Ferrari<sup>2</sup>**

Il trauma toracico, con le sue relative complicanze, è responsabile del 25% dei decessi per traumatismo.

Il trauma toracico si distingue in:

- ▶ chiuso (senza soluzione di continuità della parete toracica);
- ▶ aperto (lesione della parete toracica).

Nel 20% dei casi di trauma costale si può verificare il lembo costale mobile o *volet* costale, una condizione definita dalla frattura di tre o più coste consecutive in due siti separati. Il segmento del torace interessato si stacca dal resto della gabbia toracica e si muove indipendentemente rispetto al resto della gabbia toracica con un movimento paradossale: durante l'inspirazione il segmento si sposta verso l'interno trascinato dalla pressione intratoracica negativa, mentre durante l'espiazione il segmento si sposta verso l'esterno per la pressione intratoracica positiva, provocando uno squilibrio della ventilazione e dello scambio dei gas.

Il *volet* costale, spesso associato a contusione polmonare, pneumotorace ed

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

<sup>2</sup>S.C. Pneumologia e Unità di Terapia Semi-Intensiva Pneumologica. A.O. Mauriziano, Torino  
giovanniferrari@univ.torino.it

emotorace, può avere delle ripercussioni gravi sul sistema respiratorio peggiorando lo *shunt* intrapolmonare e gli scambi gassosi causando insufficienza respiratoria ipossiêmica.

La mortalità e le complicazioni del *volet* costale non si sono modificate sensibilmente negli ultimi anni; le cause sono ascrivibili sia alle precoci alterazioni fisiopatologiche che si verificano nei pazienti con trauma toracico sia alla mancanza di linee guida sulla gestione di questi pazienti, generando così una controversia sul corretto approccio ai pazienti con trauma toracico e lembo costale mobile.

Il *volet* toracico è associato a una mortalità più elevata rispetto alle semplici fratture costali e richiede, spesso, supporto ventilatorio meccanico. Già nei primi anni Settanta era stato osservato che il ritardo nell'intubazione tracheale era associato a un incremento della mortalità.

Studi successivi hanno osservato che i pazienti con *volet* costale avevano una maggiore necessità di ventilazione meccanica, presentavano una maggiore incidenza di complicanze respiratorie e una maggiore durata della degenza ospedaliera, rispetto ai pazienti con fratture costali.

La presenza di *volet* costale risultava essere un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di severe complicanze respiratorie, suggerendo quindi di trattare precocemente con l'intubazione tracheale questa categoria di pazienti.

Peraltro, fino ad alcuni anni fa, il trattamento per i pazienti con insufficienza respiratoria secondaria a *volet* costale era rappresentato dall'ossigenoterapia, da un adeguato controllo del dolore e dall'intubazione tracheale. In alcuni casi si cercava anche di correggere il movimento paradossale mediante riparazione chirurgica o mediante fissazione esterna.

Sono ancora scarse le prove di efficacia per il trattamento del lembo costale mobile, ma gli sforzi devono essere indirizzati al trattamento dei seguenti punti chiave:

- ▶ gestione precoce dell'insufficienza respiratoria;
- ▶ mantenimento di un'adeguata *clearance* delle secrezioni tracheo-bronchiali;
- ▶ supporto emodinamico adeguato;
- ▶ gestione del dolore;
- ▶ valutazione sulle indicazioni alla fissazione chirurgica della parete toracica.

L'obiettivo del presente articolo è valutare se esiste un ruolo per la gestione dell'insufficienza respiratoria mediante l'utilizzo di supporti respiratori non invasivi.

Le domande a cui rispondere sono essenzialmente due.

- 1) Esiste un ruolo per la ventilazione non invasiva nell'insufficienza respiratoria correlata al *volet* costale?
- 2) Qual è la modalità di ventilazione ottimale per questi pazienti: pressione positiva continua non invasiva delle vie aeree (CPAP) o ventilazione a pressione positiva non invasiva (NPPV)?

Conosciamo bene le complicanze legate alla ventilazione meccanica invasiva,



sia per quanto riguarda i danni associati alla ventilazione sia per quanto riguarda le complicanze infettive. Recenti studi hanno osservato che i pazienti con *volet* costale necessitano maggiormente della ventilazione meccanica e hanno una maggiore incidenza di complicanze polmonari rispetto ai pazienti con fratture costali semplici. Inoltre, il ritardo nell'intubazione è associato a una prognosi scarsa, con una mortalità che risulta essere superiore al 50%.

Negli ultimi anni diversi studi randomizzati hanno evidenziato i benefici della NIV nel trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta (IRA) in termini di riduzione della probabilità di intubazione tracheale, delle complicanze infettive e della durata del ricovero ospedaliero. Se paragonati agli studi sull'applicazione della NIV nell'IRA ipercapnica e nel paziente ipossiémico, sono ancora pochi i lavori che hanno studiato la NIV nel trauma toracico e nel lembo costale mobile.

L'applicazione della NIV, sia mediante NPPV sia CPAP, può ridurre la necessità di intubare i pazienti con insufficienza respiratoria correlata al *volet* costale. Il

*background* fisiologico della CPAP nell'insufficienza respiratoria correlata al *flail chest* è stato studiato in un elegante studio condotto da Tzelepis e collaboratori che hanno valutato la distorsione della parete toracica in pazienti con lembo costale mobile secondo varie modalità ventilatorie (CMV, IMV e CPAP): il grado di distorsione della parete toracica è risultato essere inferiore con la CPAP rispetto alle altre modalità forse per la capacità dei sistemi CPAP di generare una forza pneumatica in grado di stabilizzare il segmento toracico e di impedirne il movimento paradossale.

Due studi (di cui uno condotto specificatamente in pazienti con lembo costale mobile) hanno valutato l'efficacia della CPAP vs la ventilazione invasiva e hanno osservato che la CPAP è risultata essere più efficace in termini di riduzione della durata del trattamento ventilatorio, della durata del ricovero (in Terapia Intensiva e ospedaliero), delle complicanze infettive, di riduzione della mortalità, senza differenze

in termini di scambi gassosi. Un altro studio ha confrontato l'utilizzo della NPPV vs l'ossigenoterapia nei pazienti con trauma toracico (compresi pazienti con *volet costale*) e ha dimostrato che il tasso di intubazione e la durata del ricovero erano significativamente maggiori nei pazienti randomizzati nel gruppo dell'ossigenoterapia.

Oltre alla metodica, anche l'interfaccia selezionata sembra essere correlata a un migliore *outcome* della NIV, come dimostrato in un recente *trial* randomizzato in cui è stato dimostrato che la NIV con casco migliora gli *outcome* in termini di scambi gassosi e complicanze correlate all'interfaccia se paragonata alla NIV con maschera.

È importante selezionare accuratamente i pazienti con trauma da sottoporre a NIV, escludendo i pazienti con insufficienza multiorgano, con *shock*, ipossiemia severa e acidosi e riservando il trattamento con la NIV nei pazienti stabili emodinamicamente, con scambi gassosi moderatamente compromessi.



In conclusione, nonostante la scarsità degli studi sulla NIV nel lembo costale mobile, diversi lavori e alcune metanalisi hanno dimostrato l'efficacia della stessa nei pazienti con compromissione moderata degli scambi gassosi sia in termini di riduzione di mortalità, morbilità, complicanze infettive e nella durata del ricovero, sia per quanto riguarda il miglioramento dell'ossigenazione e la riduzione della necessità di incubazione tracheale.

I dati a disposizione non consentono di stabilire se la CPAP sia superiore alla NPPV, l'elemento importante, più che la selezione della metodica, è la selezione appropriata del paziente (presenza di insufficienza respiratoria ipossiémica lieve-moderata), dell'interfaccia e del *setting* idoneo, per evitare ritardi nell'*upgrade* a una ventilazione invasiva in caso di necessità.

### Bibliografia di riferimento

- BOLLIGER CT, VAN EEDEN SF. *Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management.* Chest 1990;97:943-8.
- DAVIGNON K, KWO J, BIGATELLO LM. *Pathophysiology and management of the flail chest.* Minerva Anestesiol 2004;70:193-9.
- GUNDUZ M, UNLUGENC H, OZALEVLI M, ET AL. *A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest.* Emerg Med J 2005;22:325-9.
- HERNANDEZ G, FERNANDEZ R, LOPEZ-REINA P, ET AL. *Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia.* Chest 2010;137:74-80.
- LIU Q, SHAN M, ZHU H, ET AL. *Noninvasive ventilation with a helmet in patients with acute respiratory failure caused by chest trauma: a randomized controlled trial.* Sci Rep 2020;10:21489.
- TZELEPIS GE, MCCOOL FD, HOPPIN FG. *Chest wall distortion in patients with flail chest.* Am Rev Respir Dis 1989;140:31-7.
- VELMAHOS GC, VASSILIU P, CHAN LS, ET AL. *Influence of flail chest on outcome among patients with severe thoracic cage trauma.* Int Surg 2002;87:240-4.

**sintex**  
EDITORIA

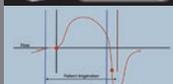
## NUOVA EDIZIONE

Il presente volume nasce dal lavoro teorico-pratico di un gruppo di operatori sanitari impegnati in diversi Dipartimenti d'Emergenza e che, nel corso degli anni, hanno messo a frutto la loro esperienza sul campo condividendo competenze diverse e promuovendo formazione in tutta Italia.

### DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DELLA DISPNEA ACUTA IN PRONTO SOCCORSO

Dall'anamnesi all'ecografia del torace, dalla ventilazione non-invasiva al monitoraggio clinico

Andrea Bellone  
Guido Caironi  
Massimiliano Eteri  
Giorgio Gudda  
Roberto Rossi  
Luca Mellace  
Stefano Binda



sintex  
EDITORIA

La prima sensazione che ho avuto sfogliando le pagine del volume è stata quella di trovarmi direttamente catapultato nel *triage* di uno dei nostri affollati Pronto Soccorso e dover affrontare in poco tempo le complesse problematiche e le subdole insidie che emergono o si nascondono di fronte a un paziente che entra per "fame di aria" e chiede disperatamente di essere aiutato a respirare. L'intrecciarsi di un percorso sia induttivo che deduttivo nella presentazione dei diversi scenari operativi del paziente dispnoico, per cui ogni caso è sempre diverso dagli altri, costituisce un valore aggiunto di come sia stato impostato il contenuto educativo del testo il quale fonde, in modo sapiente, la medicina basata sull'evidenza con quella basata sull'esperienza. Ringrazio gli Autori per aver scritto questo volume e aver voluto così trasmettere la loro pluriennale esperienza a chi già lavora, o si appresta a farlo, nel campo della medicina critica respiratoria.

**Raffaele Scala**

U.O. Pneumologia e UTIP

Azienda Usl Toscana sud est - P.O. San Donato, Arezzo

EDITORE: Sintex Editoria | PAGINE: 108 | PREZZO: € 24,00 | ISBN: 978-98-943312-2-6 | FORMATO: 15 x 21 cm | RILEGATURA: brossura

PER ORDINARE UNA COPIA SCRIVI A: [editoria@sintexservizi.it](mailto:editoria@sintexservizi.it)

Sintex Servizi S.r.l. | via Vitruvio 43 | 20124 - Milano | T. +39 02 36590350 | [www.sintexservizi.it](http://www.sintexservizi.it)

# Sindrome ipereosinofila e mepolizumab: un caso complesso

**Eleonora Giacobbe**  
**Jan Walter Schroeder**

Con il termine “sindrome ipereosinofila” (*hypereosinophilic syndrome* - HES) si descrive il riscontro persistente di un’ eosinofilia periferica oltre 1500/microl e di un danno d’organo documentato (cuore, polmone, cute, apparato gastrointestinale o sistema nervoso periferico). La diagnosi può essere fatta solo dopo aver escluso le forme secondarie e una forma clonale. Le manifestazioni cliniche sono variabili: da astenia a fibrosi miocardica o eventi tromboembolici. La diagnosi differenziale è la chiave per la giusta interpretazione dei sintomi e per una diagnosi corretta. Per anni il trattamento di tali disordini si basava sui corticosteroidi, attualmente le *target therapy* dirette verso l’infiammazione T2 e di conseguenza verso gli eosinofili stanno cambiando il tipo di approccio.

Il mepolizumab è un farmaco biologico diretto contro IL-5, largamente utilizzato ormai nella granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA) e nell’asma grave eosinofilo con o senza poliposi nasale.

S. C. Allergologia e Immunologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano  
[jan.schroeder@ospedaleniguarda.it](mailto:jan.schroeder@ospedaleniguarda.it)

## Case report

A dicembre 2022, una ragazza italiana di 19 anni veniva condotta al Pronto Soccorso (PS) del nostro Ospedale per comparsa di edemi periferici, linfadenomegalia inguinale dolorosa, febbre e sintomatologia crampiforme agli arti inferiori, da circa una settimana. Era stata precedentemente trattata con terapia antibiotica con amoxicillina/acido clavulanico ed eparina a basso peso molecolare. Inoltre, era già stato eseguito un ecodoppler agli arti inferiori che non aveva rilevato acuzie.

In anamnesi presentava asma bronchiale in nota sensibilizzazione ad acari, ulivo e graminacee, con rinite ostruttiva e iposmia. Due mesi prima si era recata in viaggio in Thailandia, con comparsa di eruzione cutanea bilaterale agli arti inferiori rilevata e pruriginosa, da allora si erano seguiti saltuari episodi di algie crampiformi agli arti inferiori bilateralmente.

In PS veniva obiettivato un *rash* agli arti inferiori (Figura 1). Agli esami ematici venivano riscontrati eosinofilia (20.490/mm<sup>3</sup>; 58%) e l’aumento della proteina C-reattiva (PCR) 6 mg/dL. L’ecografia dell’addome e



**Figura 1.** Rash agli arti inferiori all'accesso in Pronto Soccorso.

la radiografia del torace non riscontravano nessuna alterazione. Veniva, quindi, ricoverata in Malattie Infettive per sospetta parassitosi. Durante il ricovero venivano eseguiti esame delle feci per parassiti e coltura per *Escherichia coli* enteroemorragico, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Entamoeba*, microfilarie, *Strongyloides*; sierologie per *Toxocara*, *Trichinella*, distomatosi. Durante il ricovero persisteva l'eosinofilia e compariva dolore a livello inguinale senza alterazioni dell'alvo. Visto che gli esiti dei primi esami infettivologici risultavano negativi, si decideva di richiedere una consulenza ematologica e una allergologica, che escludevano una patologia ematologica primitiva e proponevano a completamente esami per escludere cause secondarie di eosinofilia (ANA, ENA, ANCA, C3, C4, IgE totali e specifiche per inalanti, TSH, elettroforesi, proteina cationica degli eosinofili [ECP], ricerca della mutazione per *FIP1L1-PDGFR* su sangue periferico).

Nel frattempo, la paziente presentava iperpiressia e faringodinia, per cui veniva sottoposta a tampone per virus influenzali, per SARS-CoV-2 e per streptococco, risultati negativi. Comparivano, inoltre, parestesie all'arto superiore sinistro con lieve deficit stenico. Veniva richiesta nuovamente valutazione allergologica per incremento dell'eosinofilia (25.000/mm<sup>3</sup>). Ad approfondimento si richiedevano an-

che sierologia per toxoplasmosi e sifilide, e calprotectina fecale.

Eseguita TC del massiccio facciale che sottolineava ipertrofia della mucosa dei turbinati medio e inferiore di sinistra, con anomali pneumatizzazione del turbinato medio omolaterale e ispessimento cistico-polipoide della mucosa che riveste il versante caudale di entrambi i seni mascellari di significato infiammatorio.

La paziente veniva trasferita presso il reparto di Allergologia e Immunologia Clinica nel sospetto di granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA). Si richiedeva TC torace ad alta risoluzione, che evidenziava la presenza di noduli polmonari diffusi, soprattutto al segmento apicale del lobo superiore destro.

Le indagini infettivologiche si sono rivelate tutte negative. All'esame delle feci si rilevava solamente un rialzo della calprotectina fecale, mentre l'ECP risultava superiore a 1.000 U/ml (valore normale < 11 U/ml). Veniva sottoposta a elettro-neurografia (ENG) che rilevava riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione sensitivo (SAP).

Alla valutazione neurologica si evidenziava lieve ipoestesia "a calzino corto" bilateralmente e a tutta la mano sinistra, con deficit di abduzione delle dita delle mani bilateralmente, maggiormente a sinistra, come da interessamento dei nervi ulnari. Inoltre, a sinistra vi era un marcato deficit di flessione delle falangi distali del primo e del secondo dito della mano come da interessamento del ramo interosseo anteriore del nervo mediano. I riflessi erano ubiquitariamente ridotti. Si concludeva per probabile multineuropatia in verosimile vasculite sistemica.

Eseguita, inoltre, valutazione otorinolaringoiatrica che dava indicazione a ci-

tologia nasale, in cui si evidenziavano rari eosinofili.

Si eseguiva PET-TC con esclusione di patologia vasculitica e neoplastica, a cui si accompagnava l'assenza di ANCA.

Veniva iniziata terapia steroidea con beneficio sulla sintomatologia neurologica.

Vista l'assenza di mutazione PDGFRA, la persistenza di eosinofilia e la sintomatologia, si richiedeva rivalutazione ematologica in cui si decideva di sottoporre la paziente a esecuzione di pannello NGS per eventuali alterazioni cromosomiche (negative) e si programmavano agoaspirato e biopsia midollari, che escludevano una forma ematologica primitiva.

Veniva, quindi, posta diagnosi di sindrome ipereosinofila. La paziente veniva dimessa con indicazione a proseguire terapia al domicilio con prednisone 25 mg die e a eseguire colonscopia ed esofagogastroduodenoscopia. Entrambi gli esami davano esito negativo.

In post-ricovero la paziente ha eseguito, inoltre, l'elettromiografia (EMG) ai quattro arti che confermava sofferenza delle fibre sia sensitive che motorie a distribuzione multineuropatica.

Visto il parziale beneficio della terapia steroidea si decideva di introdurre mepolizumab 300 mg, una somministrazione al mese da febbraio 2023. A oggi la paziente è asintomatica, gli eosinofili sono ridotti (alla dimissione erano  $13.000/\text{mm}^3$ ) e ha recuperato completamente i deficit stenici e sensitivi all'arto superiore sinistro.

Attualmente, dopo 11 mesi di terapia, gli eosinofili su sangue periferico si attestano a  $130/\text{mm}^3$  e la paziente è completamente asintomatica. La paziente è seguita presso l'ambulatorio di allergo-immunologia.

## Conclusion

La diagnosi non è stata semplice, vista l'anamnesi e la sintomatologia manifestate dalla paziente. L'ipotesi infettivologica è stata ampiamente esplorata vista l'insorgenza della sintomatologia all'arrivo in Thailandia. La paziente ha dapprima risposto al cortisone ma solo con parziale beneficio, mentre la sintomatologia è regredita in poco tempo dopo l'introduzione del mepolizumab, a conferma dell'efficacia dei farmaci biologici rivolti contro IL-5 nelle sindromi ipereosinofile.

## Bibliografia di riferimento

- KANNO T, FUKUMOTO T, HAMADA T. *Eosinophilic vasculitis as a manifestation of idiopathic hypereosinophilic syndrome*. J Dermatol 2022;49:e140-1.
- ROUFOSSE F, KAHN JE, ROTHENBERG ME, ET AL.; HES Mepolizumab study group. *Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2020;146:1397-405.
- VALENT P, KLION AD, ROUFOSSE F, ET AL. *Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes*. Allergy 2023;78:47-59.
- WECHSLER ME, HELLMICH B, CID MC, ET AL. *Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*. J Allergy Clin Immunol 2023;151:1415-28.

# La diagnosi di apnea del sonno può essere demandata alle strutture territoriali?

## Prospettive e limiti di una scelta (forse) obbligata

**Giovanni Luca Botto<sup>1</sup>, Maria Carla Casale<sup>1</sup>,  
Fabio Lorenzo Canevese<sup>1</sup>, Daria Colomba Liberto<sup>1</sup>,  
Francesco Brasca<sup>2</sup>**

### Introduzione

La apnea del sonno, in particolare nella sua forma ostruttiva (OSA) rimane una condizione clinica significativamente sottodiagnosticata, nonostante la sua elevata prevalenza nella popolazione<sup>1</sup>. I centri specializzati per lo studio del sonno sono fondamentali, ma insufficienti in rapporto alla prevalenza reale della patologia. I Medici di Medicina Generale (MMG) e gli specialisti territoriali potrebbero giocare un ruolo determinante nell'identificazione dei pazienti affetti da questa patologia. Per interferire positivamente sulla diagnosi di OSA al di fuori degli ospedali, è imperativo aumentare la consapevolezza nella popolazione favorendo il processo comunicativo, spesso sottostimato nel suo potenziale ruolo. Molti dispositivi diagnostici di facile utilizzo sono già disponibili sul mercato mentre altri più sofisticati, guidati dall'intelligenza artificiale, sono all'orizzonte.

### La sfida della diagnosi

I sintomi più comuni della OSA, quale per esempio la eccessiva sonnolenza diurna o il russamento, sono spesso sottovalutati dai pazienti che, solo raramente, per questi, consultano il medico<sup>2</sup>. Il problema esiste anche da parte della classe medica che non sempre presta sufficiente attenzione all'analisi della qualità del sonno. Ciò può essere aggravato da una tendenza tra i professionisti medici a sottovalutare i rischi associati all'OSA nonostante la chiara connessione con i rischi cardiovascolari<sup>1</sup>.

L'identificazione e il riconoscimento dei fattori di rischio possono facilitare il sospetto di OSA durante la valutazione opportunistica del paziente. Questi comprendono sia elementi strutturali (per esempio, anomalie craniofacciali e delle vie aeree superiori) che elementi non strutturali (per esempio, fumo, uso di alcool o consumo di sedativi)<sup>1</sup>. Mentre gli uomini sono a più alto rischio, le donne in post-menopausa che non ricevono la terapia ormonale sostitutiva affrontano rischi simili. Alcune condizioni mediche, come ipotiroidismo, acromegalia, amiloidosi, sindrome di Cushing e sindrome di

<sup>1</sup> S.U.O. Cardiologia – Elettrofisiologia, Ospedale “Guido Salvini”, ASST Rhodense, Rho e Garbagnate Milanese, Milano, [gluca.botto@gmail.com](mailto:gluca.botto@gmail.com)

<sup>2</sup> U.O. Elettrofisiologia, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Ospedale San Luca, Milano

Down, sono state associate all'OSA. Un esame fisico completo può fornire ulteriori indizi. I fattori da valutare possono includere l'obesità, la circonferenza del collo e problemi nasali e faringei.

### La ricerca proattiva dell'OSA

Una volta considerata la possibilità di OSA, il passo successivo è quello di chiedere ai pazienti quali siano i loro sintomi. I questionari sono strumenti semplici ma preziosi per questo scopo. Il questionario STOP-BANG comprende quattro semplici domande chiave:

- a) russi sonoramente (più forte del parlare o abbastanza forte da essere sentito attraverso le porte chiuse)?
- b) ti senti spesso stanco, affaticato o sonnato durante il giorno?
- c) qualcuno ha osservato che smetti di respirare durante il sonno?
- d) sei in trattamento per la pressione alta?

Il questionario STOP-BANG aggiunge altre quattro importanti caratteristiche cliniche da considerare:

- a) presenza di obesità ( $BMI > 35 \text{ Kg/m}^2$ );
- b) età  $> 50$  anni;
- c) dimensioni del collo  $> 40 \text{ cm}$  (16 pollici);
- d) genere maschile.

I pazienti sono in questo modo classificati a rischio basso, intermedio o alto per OSA.

Utile anche la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), autosomministrata dagli stessi pazienti, che valutano la probabilità di addormentarsi in vari contesti diurni. Questi questionari possono essere perfettamente integrati negli appuntamenti di *routine* con i pazienti.

### Comorbidità e occupazione lavorativa

I MMG hanno la possibilità di valutare attentamente le comorbidità, in particolare quelle legate al rischio cardiovascolare. I

pazienti con ipertensione resistente, ipertensione polmonare e fibrillazione atriale ricorrente dopo cardioversione/ablazione devono avere la priorità per i test diagnostici per OSA. Anche i pazienti con altre condizioni, come la malattia coronarica o la malattia cerebrovascolare, devono essere indirizzati a un centro specialistico, se si sospetta l'OSA, per la valutazione completa del sonno. L'OSA è stata anche associata al diabete di tipo 2, alla sindrome metabolica e all'asma.

Ottenere l'accesso ai servizi di studio del sonno e alla successiva terapia, come la pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), può essere difficile. I MMG dovrebbero dare la priorità ai pazienti in base ai loro livelli di rischio. L'occupazione gioca un ruolo significativo in questa definizione delle priorità, poiché la frammentazione del sonno e la sonnolenza diurna possono portare a incidenti sul lavoro e stradali. I pazienti che lavorano in altezza, quelli che per lavoro passano molto tempo alla guida o azionando macchine potenzialmente pericolose, devono essere considerati ad alto rischio e come tali dovrebbero beneficiarsi di una diagnosi rapida.

### La diagnosi domiciliare è praticabile?

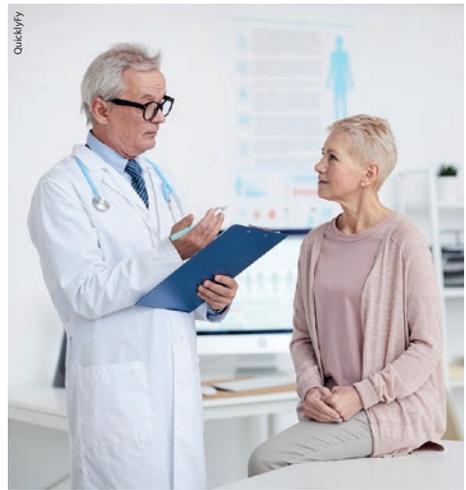
La diagnosi di OSA si basa in genere sulla polisinnografia notturna che è indiscutibilmente il *gold standard*<sup>1</sup>, ma è spesso associata a lunghe liste d'attesa. Nella ricerca, si sta lavorando attivamente su sensori innovativi e soluzioni digitali per i test del sonno a domicilio, sfortunatamente non ancora riconosciuti passibili di una diagnosi corretta e completa, avendo meno parametri di valutazione disponibili e non essendosi dimostrati sufficientemente sensibili<sup>3</sup>. In realtà, l'architettura del sonno è molto complessa, per cui, ancora oggi, si

preferisce che il test venga eseguito e letto da un *team* specializzato.

Tuttavia, i test del sonno semplificati potrebbero essere molto utili. Molti pazienti ancora non vengono diagnosticati nonostante abbiano una grave OSA, con sintomi e comorbidità associati. Questi pazienti di solito non sono consapevoli della loro malattia, pur lamentando cambiamenti nella loro qualità di vita per l'eccessiva stanchezza e sonnolenza. Inoltre, sono male integrati nel sistema sanitario, per diversi motivi, tra cui la distanza dalle strutture sanitarie, la mancanza di tempo per consultare un medico del sonno ed eseguire una polisonnografia, i costi eventualmente correlati, o semplicemente la loro negligenza. Pertanto, fornire attraverso le cure primarie un approccio diagnostico semplice merita sforzi e ricerche.

Le nuove tecnologie potrebbero consentire di condurre test diagnostici del sonno a domicilio, con l'ulteriore vantaggio di registrazioni per più notti per superare le sfide della variabilità giornaliera nell'indice di apnea-ipopnea<sup>4</sup>. Questi nuovi test dovrebbero essere convenienti, comodi da installare e facili da usare. Fino a ora non c'erano dispositivi di questo tipo disponibili o, in alcuni casi, si utilizzava l'analisi automatica che in molti casi non si è rivelata possedere grande attendibilità, risultando per questo poco efficace. Per un medico del sonno esperto, è facile vedere che il risultato è impreciso.

Sono in fase di costruzione nuovi dispositivi per l'analisi automatica che utilizzano algoritmi di intelligenza artificiale<sup>5</sup>. Poiché sono progettati per essere automatici, il tasso di successo è molto alto e, se usati con il giusto scopo, potrebbero essere molto efficaci e veloci, soprattutto per un primo processo di *screening*.



## Conclusioni

La diagnosi dell'apnea notturna nelle cure primarie sta diventando più fattibile grazie ai progressi degli strumenti diagnostici e della tecnologia. Tuttavia, è fondamentale che i MMG esercitino cautela nei casi in cui la presentazione clinica non è semplice o quando l'OSA è associata a comorbidità. La gestione dell'assistenza e confini chiari sono fondamentali per garantire un trattamento efficace e migliorare, così, i risultati dei pazienti.

## Bibliografia

- 1) JAVAHERI S, BARBE F, CAMPOS-ROFRIGUEZ F, ET AL. *Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences*. J Am Coll Cardiol 2017;69:841-58.
- 2) KADHIM K, MIDDLEDORP ME, ELLIOTT AD, ET AL. *Self-reported daytime sleepiness and sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation: SNOozE-AF*. Can J Cardiol 2019;35:1457-64.
- 3) FEUERSTEIN D, GRANDORGE L, ANBLARD A, ET AL. *Real-time detection of sleep breathing disorders*. CinC 2015;42:317-20.
- 4) LINZ D, BROOKS AG, ELLIOTT AD, ET AL. *Variability of sleep apnea severity and risk of atrial fibrillation*. JACC Clin Electrophysiol 2019;5:692-701.
- 5) VERMA RK, DHILLON G, GREWAL H, ET AL. *Artificial intelligence in sleep medicine: present and future*. World J Clin Cases 2023;11:8106-10.

# Le nuove raccomandazioni sugli *screening* oncologici del Consiglio dell'Unione Europea

## Lo *screening* del tumore del polmone

**Carlo Senore<sup>1,2</sup>**  
**Cristiano Piccinelli<sup>1</sup>**

Il Consiglio dell'Unione Europea (UE) ha approvato a dicembre 2022 le nuove raccomandazioni sugli *screening* oncologici, che aggiornano il precedente documento approvato nel 2003. Oltre alle indicazioni relative alle misure da adottare per consolidare gli interventi di *screening* già avviati, o in via di attivazione, per i tumori della mammella, del collo dell'utero e del colon-retto, queste nuove linee di indirizzo raccomandano anche di estendere l'offerta ad altre sedi tumorali (polmone, prostata e stomaco) in considerazione delle evidenze preliminari a favore dell'efficacia delle metodiche di *screening* attualmente disponibili per questi tumori.

Anche per queste nuove sedi tumorali si raccomanda di evitare approcci di tipo opportunistico, offrendo lo *screening* nell'ambito di programmi organizzati di popolazione, per garantire l'accesso a procedure adeguate, tempestive e di alta qualità, per una gestione del percorso diagnosti-

co e dell'eventuale trattamento e *follow-up* centrati sulla persona.

### **Sono necessari progetti pilota per l'introduzione di nuovi programmi**

La dimostrazione di efficacia rappresenta però solo il primo passo verso l'introduzione di un protocollo di *screening* a livello di popolazione. I Paesi sono invitati a esaminare la fattibilità, i costi, l'impatto organizzativo e le implicazioni etiche e medico legali dell'introduzione di questi programmi, seguendo un approccio che richiami quello previsto dal modello dell'European Network for Health Technology Assessment (EUNeHTA) per la valutazione a livello locale dei domini ELSI, al fine di orientare e informare le decisioni relative all'adozione di una tecnologia. L'introduzione dei programmi per le nuove sedi tumorali dovrebbe essere quindi pianificata nell'ambito di progetti pilota finalizzati a rispondere a specifici quesiti relativi all'impatto di diverse scelte organizzative e di diversi protocolli per la gestione del reclutamento e dei percorsi diagnostici.

L'attivazione, sia a livello nazionale che europeo, di un sistema di raccolta dati per il monitoraggio dell'attività e della *performance* dei programmi viene individuata

<sup>1</sup> S.S.D. Epidemiologia e *screening* - CPO, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino, [carlo.senore@cpo.it](mailto:carlo.senore@cpo.it)

<sup>2</sup> Consiglio Direttivo della Società Italiana di *Health Technology Assessment* (Sihta)

come un elemento chiave per supportare la valutazione di impatto delle nuove strategie di cui si raccomanda l'introduzione, oltre che per la promozione della qualità dei programmi esistenti.

### Lo screening del tumore del polmone

Il gruppo dei consulenti scientifici della Commissione, sulla base della relazione di riesame delle evidenze di efficacia preparata dal consorzio Science Advice for Policy by European Academies (SAPEA), ha concluso che lo *screening* con TC spirale a intervallo annuale è efficace nel ridurre l'elevato carico di mortalità attribuibile al tumore del polmone, quando offerto a forti fumatori, o ex forti fumatori, di entrambi i generi nella fascia di età compresa tra i 50 e gli 80 anni. In tutti gli studi di *screening*, nel braccio di intervento in cui viene offerto lo *screening* con TC spirale si riscontrano più tumori polmonari in stadio iniziale, rispetto al braccio di controllo e in 2 studi di grosse dimensioni si osserva una riduzione statisticamente significativa della mortalità per tumore del polmone nel braccio di *screening*, rispetto al braccio di controllo.

Si stima che lo *screening* con TC a basso dosaggio potrebbe permettere di preveni-

re circa 22.000 decessi per tumore del polmone in Europa ogni anno.

Le quote di sovradiagnosi e di sovratattamento sono limitate e il rapporto costo-beneficio risulta favorevole, se viene garantita una accuratezza dell'interpretazione dell'immagine simile, o migliore, a quella riscontrata negli studi sperimentali e se la maggior parte dei casi sospetti viene risolta con l'utilizzo di *imaging* seriale piuttosto che con procedure invasive.

Il rapporto costo-efficacia dello *screening* risulta più favorevole se la sua offerta viene integrata con interventi di prevenzione primaria, per la cessazione dell'abitudine al fumo, a partire dai soggetti ad alto rischio.

Restano aperti quesiti relativi alle modalità di identificazione e reclutamento dei soggetti eleggibili, all'impatto organizzativo del programma e a scelte di protocollo (fasce di età, intervallo di *screening*).

Le raccomandazioni del Consiglio UE invitano a porre particolare attenzione all'individuazione dei profili ad alto rischio, a partire dai forti fumatori e dagli ex forti fumatori, utilizzando criteri basati su età e livelli di consumo (*pack-year*) per caratterizzare la storia di esposizione individuale,



e alle modalità da adottare per raggiungere e invitare questi soggetti, in quanto il dato sulla abitudine al fumo non viene raccolto sistematicamente o non è disponibile. La disponibilità di queste informazioni è necessaria per una identificazione più accurata della popolazione bersaglio e per l'attivazione di modalità di reclutamento attivo che permettano di offrire a tutti i fumatori eleggibili l'opportunità di aderire al programma. Una strategia di promozione della partecipazione allo *screening* basata principalmente su campagne mediatiche potrebbe infatti mantenere, o addirittura ampliare, le disuguaglianze nel carico di malattia attribuibile all'esposizione al fumo di tabacco. L'impatto delle campagne di sensibilizzazione contro il fumo è stato in passato più limitato nei gruppi sociali più svantaggiati, tra i quali si osserva oggi una più elevata prevalenza di fumatori, che potrebbero quindi essere meno raggiungibili e mostrare anche una minore adesione allo *screening*.

Occorre approfondire la valutazione del potenziale impatto delle diverse modalità adottate per la selezione dei soggetti da avviare allo *screening*. L'uso di modelli predittivi di rischio tende a selezionare fumatori ed ex fumatori più anziani, a maggior rischio di tumore, ma con un'aspettativa di vita più breve, che in realtà hanno meno probabilità di beneficiare dello *screening*. L'uso di criteri basati su categorie di consumo ed età può risultare in una più bassa probabilità di inclusione per le donne rispetto agli uomini, ove si utilizzino soglie di consumo elevate.

Appare inoltre necessario definire protocolli standardizzati per la gestione dei reperti extra-polmonari. L'individuazione e la segnalazione di calcificazioni coronariche potrebbe avere un impatto rilevante, favorendo l'adozione di interventi preventivi

mirati a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Sono però necessari ulteriori approfondimenti per valutare la dimensione del beneficio ottenibile con questo approccio e le modalità ottimali per la gestione di una condizione frequente che potrebbe anche causare un eccesso di diagnosi e di trattamenti, con effetti dannosi sia per l'individuo che per il sistema sanitario. Incertezze ancora maggiori riguardano le modalità di gestione dei reperti extra-polmonari ed extra-cardiaci, data la mancanza di informazioni relative al rapporto rischio-beneficio di interventi diagnostici, spesso invasivi, per condizioni che potrebbero non beneficiare di una diagnosi anticipata.

Per quanto riguarda l'intervallo di *screening*, i modelli di simulazione suggeriscono che lo *screening* annuale per il tumore del polmone permetterebbe di ottenere maggiori benefici rispetto allo *screening* biennale e i risultati del *trial* europeo indicano che un intervallo di *screening* > 24 mesi potrebbe essere troppo lungo. Tre studi suggeriscono che l'intervallo di *screening* potrebbe essere definito in base al risultato dello *screening* iniziale, prevedendo un intervallo biennale per gli individui con un risultato negativo al basale (o con noduli a basso rischio). Uno studio multicentrico europeo è in corso per valutare diversi intervalli *screening*.

### Il quadro italiano

Sono stati condotti in Italia diversi studi sperimentali di valutazione della TC spirale e sono ora in corso due progetti pilota – il progetto Ccm (Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie) di *Health Technology Assessment* (HTA) dello *screening* del tumore del polmone e lo studio RISP (Rete Italiana *Screening* Polmonare) – che si propongono di affrontare

alcuni dei quesiti ancora aperti per questa modalità di *screening*.

Lo studio Ccm ha l'obiettivo di identificare le maggiori criticità, le possibili strategie di reclutamento e le necessità organizzative che devono essere approfondite prima che un eventuale programma di popolazione di *screening* per il tumore del polmone venga sviluppato in Italia. Queste valutazioni verranno condotte utilizzando una coorte prospettica di circa 600 persone (uomini e donne di età compresa tra i 55 e i 75 anni, fumatori o ex fumatori che abbiano cessato da meno di 10 anni, con una storia di fumo di almeno 30 *pack-year*) e seguite per due anni, con l'effettuazione di due *round* di tomografia computerizzata a basso dosaggio (LDCT) ed eventuali approfondimenti successivi, congiuntamente a un percorso per la cessazione del fumo.

Lo studio RISP, in corso in 18 centri italiani, prevede il confronto tra un protocollo di *screening* annuale e un protocollo modulato sul rischio stimato sulla base del primo esame, con offerta di un intervallo biennale per le persone con primo esame di *screening* negativo.

Questi studi hanno confermato i potenziali problemi, segnalati nel documento europeo, relativi alle difficoltà nell'identificazione della popolazione bersaglio (forti fumatori ed ex fumatori a rischio) ed evidenziano la necessità di investire per migliorare la qualità e assicurare la disponibilità delle informazioni raccolte dai Medici di Medicina Generale sull'abitudine al fumo dei loro assistiti.

Investimenti sono anche necessari per garantire l'accesso dei fumatori aderenti allo *screening*, come anche eventualmente di quelli non eleggibili, a percorsi di prevenzione primaria, aumentando il livello di offerta e l'accessibilità a percorsi di cessa-

zione specialistici.

La possibilità di integrare interventi di prevenzione primaria/promozione della salute in un percorso di *screening* organizzato, come nel caso del tumore del polmone rappresenta un'opportunità di miglioramento della qualità della vita delle persone, posticipando l'insorgenza dei tumori e, più in generale, delle malattie croniche e si può quindi tradurre in un costo, sanitario e sociale, evitato.

È stato costituito un tavolo multidisciplinare e multi-professionale presso il Ministero della Salute che ha prodotto un documento di indirizzo per l'attuazione su scala di popolazione di un programma di *screening* in Italia e i risultati degli studi in corso potranno fornire ulteriori indicazioni utili a orientare le scelte da fare in relazione ai nodi ancora aperti.

### Bibliografia di riferimento

- Council Recommendation of 9 december 2022 on strengthening prevention through early detection: a new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC 2022/C 473/01. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32022H1213\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32022H1213(01))
- European Commission, Directorate-General for Research and Innovation, Group of Chief Scientific Advisors. *Cancer screening in the European Union*. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2022.
- KONING HJ, VAN DER AALST CM, DE JONG PA, ET AL. *Reduced lung-cancer mortality with volume ct screening in a randomized trial*. N Engl J Med 2020;382:503-13.
- National Lung Screening Trial Research Team; ABERLE DR, ADAMS AM, BERG CD, ET AL. *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. N Engl J Med 2011;365:395-409.
- OUDKERK M, LIU S, HEUVELMANS MA, ET AL. *Lung cancer LDCT screening and mortality reduction - evidence, pitfalls and future perspectives*. Nat Rev Clin Oncol 2021;18:135-51.
- US Preventive Services Task Force. *Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. JAMA 2021;325:962-70.

# Suicidio medicalmente assistito: siamo preparati a rispondere al paziente?

La sentenza 242 della Corte costituzionale riletta a uso dei clinici  
(Prima parte)

**Franco M. Zambotto**

## Il problema

La questione del suicidio medicalmente assistito alla luce della sentenza della Corte costituzionale n. 242 del 2019 avente a oggetto il giudizio di legittimità costituzionale dell'art. 580 del codice penale, promosso dalla Corte di Assise di Milano, nel procedimento penale a carico di Marco Capato, con ordinanza del 14 febbraio 2018, iscritta al n. 43 del registro ordinanze 2018 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica n. 11, prima serie speciale, dell'anno 2018.

La questione emergente riguarda la legittimità costituzionale dell'art. 580 del codice penale in due sue parti:

a) “nella parte in cui incrimina le condotte di aiuto al suicidio in alternativa alle condotte di istigazione e, quindi, a prescindere dal loro contributo alla determinazione o al rafforzamento del proposito di suicidio”, per ritenuto contrasto con gli artt. 2, 13, primo comma, e 117 della Costituzione, in relazione agli artt. 2 e 8 della Convenzione per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fon-

damentali (CEDU), firmata a Roma il 4 novembre 1950, ratificata e resa esecutiva con Legge n. 848 del 4 agosto 1955;

b) “nella parte in cui prevede che le condotte di agevolazione dell'esecuzione del suicidio, che non incidano sul percorso deliberativo dell'aspirante suicida, siano sanzionabili con la pena della reclusione da 5 a 10 [recte: 12] anni, senza distinzione rispetto alle condotte di istigazione”, per ritenuto contrasto con gli artt. 3, 13, 25, secondo comma, e 27, terzo comma, Cost.

## La discussione si sviluppa sulla base dell'art. 580 del codice penale: istigazione o aiuto al suicidio

“Chiunque determina altri al suicidio o rafforza l'altrui proposito di suicidio, ovvero ne agevola in qualsiasi modo l'esecuzione, è punito, se il suicidio avviene, con la reclusione da cinque a dodici anni. Se il suicidio non avviene, è punito con la reclusione da uno a cinque anni, sempre che dal tentativo di suicidio derivi una lesione personale grave o gravissima.

Le pene sono aumentate se la persona istigata o eccitata o aiutata si trova in una



delle condizioni indicate nei numeri 1° e 2° dell'articolo precedente. Nondimeno, se la persona suddetta è minore degli anni quattordici o comunque è priva della capacità d'intendere o di volere, si applicano le disposizioni relative all'omicidio<sup>91</sup>.

### La vicenda storica

Tutto nasce dalla vicenda di Fabiano Antoniani detto Dj Fabo, il quale, a seguito di un grave incidente stradale avvenuto il 13 giugno 2014, era rimasto tetraplegico e affetto da cecità bilaterale corticale. Non era autonomo nella respirazione, nell'alimentazione e nell'evacuazione. Era affetto da ricorrenti spasmi-contrazioni, produttivi di acute sofferenze, che non potevano essere completamente lenite farmacologicamente, se non mediante sedazione profonda. Conservava intatte le facoltà intellettive e dunque poteva esprimere le sue volontà.

Avendo maturato la volontà di farla finita era entrato in contatto con Marco Cappato il quale gli aveva prospettato la possibilità di sottoporsi in Italia a sedazione profonda, interrompendo i trattamenti di ventilazione e alimentazione artificiale. Il paziente rifiutò questa soluzione.

Il 25 febbraio 2017 venne accompagnato da Milano in Svizzera, a bordo di un'autovettura appositamente predisposta, con alla guida l'imputato Marco Cappato e, al seguito, la madre del paziente, la fidanzata del paziente e la madre della fidanzata.

Di ritorno dal viaggio Cappato si auto-denunciò ai Carabinieri.

### A quali conseguenze portò la autodenuncia?

Era stato conseguentemente tratto a giudizio per il reato di cui all'art. 580 c.p., con 2 imputazioni:

- 1) aver rafforzato il proposito di suicidio;
- 2) averne agevolato l'esecuzione.

Il giudice *a quo* esclude la configurabilità della prima ipotesi accusatoria di aver rafforzato il proposito suicidario perché, alla luce delle prove assunte nel corso dell'istruzione dibattimentale, il Dj Fabo avrebbe maturato la decisione di rivolgersi all'associazione svizzera prima e indipendentemente dall'intervento dell'imputato.

Ma l'accompagnamento in auto di Antoniani presso la clinica elvetica integra la fattispecie dell'aiuto al suicidio, in quanto condizione per la realizzazione dell'evento.

## Come si sviluppò il dibattito processuale?

Nelle considerazioni giuridiche sollevate emersero due principi. Il principio personalistico enunciato dall'art. 2 della Costituzione il quale pone l'essere umano e non lo Stato al centro della vita sociale. Il principio di inviolabilità della libertà personale, affermato dall'art. 13 della Costituzione.

Principi alla luce dei quali la vita, che è il primo fra tutti i diritti inviolabili dell'essere umano, non potrebbe essere "concepita in funzione di un fine eteronomo rispetto al suo titolare".

Di qui la libertà della persona di scegliere lo *an*, il *quando*, il *quōmodō* [se, quando, come] porre termine alla propria esistenza.

Il diritto all'autodeterminazione individuale, previsto dall'art. 32 della Costituzione con riguardo ai trattamenti terapeutici, era già stato valorizzato sia dalla giurisprudenza con le pronunce Welby ed Englaro sia dal legislatore, con la Legge n. 219 del 22 dicembre 2017. Tale legge sancisce che la persona giuridicamente capace ha il diritto di rifiutare qualsiasi tipo di trattamento sanitario, ancorché necessario per la propria sopravvivenza (compresi quelli di nutrizione e idratazione artificiale). Sancisce, inoltre, il divieto di ostinazione irragionevole nelle cure, individuando come oggetto

di tutela da parte dello Stato "la dignità nella fase finale della vita".

Anche la Corte europea dei diritti dell'uomo (CEDU) si è espressa su questi temi: afferma il riconoscimento del diritto di ciascun individuo "di decidere con quali mezzi e a che punto la propria vita finirà" sulla base degli artt. 2 e 8 CEDU che riconoscono e garantiscono, rispettivamente, il diritto alla vita e il diritto al rispetto della vita privata.

Tutto ciò premesso, il bene giuridico protetto dalla norma denunciata, ossia l'art. 580 c.p., andrebbe oggi identificato, non già nel diritto alla vita, ma nella libertà e consapevolezza della decisione del soggetto passivo di porvi fine, evitando influssi che alterino la sua scelta.

In quest'ottica, la punizione delle condotte di aiuto al suicidio che non abbiano inciso sul percorso deliberativo della vittima risulterebbe ingiustificata e lesiva degli artt. 2, 13, primo comma, e 117 Cost.

In tale ipotesi, infatti, la condotta dell'agevolatore (Cappato) rappresenterebbe lo strumento per la realizzazione di quanto deciso da un soggetto (Dj Fabo) che esercita una libertà costituzionale, risultando quindi inoffensiva.

È intervenuto il Presidente del Consiglio dei Ministri, rappresentato e difeso dall'Av-



vocatura Generale dello Stato, il quale ha eccepito, in via preliminare, l'inammissibilità delle questioni sotto plurimi profili:

- ▶ per difetto di rilevanza, avendo il rimettente [il Tribunale di Milano] già escluso, alla luce dell'istruttoria svolta, che il comportamento dell'imputato sia valso a rafforzare il proposito di suicidio di Fabio Antoniani;
- ▶ per richiesta di un avallo interpretativo e omessa sperimentazione dell'interpretazione conforme alla Costituzione, non preclusa dall'esistenza di un'unica pronuncia di segno contrario della Corte di Cassazione risalente al 1998, inidonea a costituire diritto vivente;
- ▶ per richiesta, infine, di una pronuncia manipolativa in materia rimessa alla discrezionalità del legislatore – quale quella dell'individuazione dei fatti da sottoporre a pena e della determinazione del relativo trattamento sanzionatorio – e in assenza di una soluzione costituzionalmente obbligata.

Nel merito – ad avviso dell'interveniente – le questioni risulterebbero, comunque sia, infondate.

Erroneo risulterebbe il riferimento alla disciplina di cui alla Legge n. 219 del 2017, posto che il riconoscimento del diritto a rifiutare le cure non implicherebbe affatto quello di ottenere un aiuto al suicidio, non potendo il paziente chiedere al medico trattamenti contrari alla legge o alla deontologia professionale.

Quanto alla denunciata violazione delle disposizioni della CEDU, come interpretate dalla Corte di Strasburgo, quest'ultima ha, in realtà, affermato che l'art. 2 della Convenzione, dato il suo tenore letterale, deve essere interpretato nel senso che esso contempla il diritto alla vita e non il suo opposto. Esso non conferisce, quindi, il "diritto a morire",

né con l'intervento della pubblica autorità né con l'assistenza di una terza persona (CEDU, sentenza 29 aprile 2002, *Pretty vs UK*).

Secondo la giurisprudenza della CEDU, il divieto assoluto di aiuto al suicidio sarebbe, inoltre, del tutto compatibile con l'art. 8 della Convenzione, restando affidata al margine di apprezzamento dei singoli Stati la valutazione se l'eventuale liberalizzazione del suicidio assistito possa far sorgere rischi di abuso a danno dei pazienti più anziani e vulnerabili.

L'incriminazione dell'aiuto al suicidio risulterebbe, d'altra parte, intrinsecamente ragionevole, anche qualora si ritenga che alle sue finalità di tutela non resti estranea la libertà di autodeterminazione del titolare del bene protetto.

Tale libertà, quando si orienti nel senso di porre fine alla propria esistenza, dovrebbe essere, infatti, "assicurata *usque ad vitae supremum exitum*": ottica nella quale l'esecuzione di quell'estremo proposito dovrebbe rimanere riservata esclusivamente all'interessato, così da assicurare fino all'ultimo istante l'efficacia di un possibile ripensamento.

Quanto, poi, alla censurata omologazione del trattamento sanzionatorio delle condotte di istigazione e di agevolazione al suicidio, essa non contrasterebbe con i parametri evocati, potendo il giudice valorizzare, comunque sia, la diversa gravità delle condotte stesse in sede di determinazione della pena nell'ambito della cornice editatale, ovvero ai fini del riconoscimento di circostanze attenuanti.

(*Continua*)

## Bibliografia

- 1) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. *Codice penale-art. 580*. [www.gazzettaufficiale.it](http://www.gazzettaufficiale.it)
- 2) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. N. 242 *sentenza 25 settembre - 22 novembre 2019*. [www.gazzettaufficiale.it](http://www.gazzettaufficiale.it).

# Che cosa è mai il mondo senza giustizia?

## Esiodo e il respiro di Dike

### Salvatore Lo Bue

Le opere composte al principio della storia dell'umanità incarnano una capacità di essere contemporanee davvero sorprendente. Un esempio unico è dato dalla terza opera della storia della letteratura mondiale: *Le opere e i giorni* di Esiodo, che, in questi orribili tempi di guerre, stragi, prepotenze e deliri generati dal Male assoluto che sembra invadere i cuori, può essere ed è un serbatoio unico di verità e di sapienza.

Cominciamo da una favola: la storia dello sparviero e dell'uccello variopinto.

Così parlò uno sparviero all'uccello dal collo variopinto, portandolo in alto in alto, fra le nuvole, stretto fra gli artigli: quello pietosamente gemeva, trafitto dagli artigli ricurvi, e l'altro gli rivolgeva con insolenza la parola:

*“Poveretto, perché strilli? Ecco che ti tiene uno molto più forte! Tu andrai là, dove io ti porterò, pur essendo un cantore, e di te farò un pasto, se voglio, oppure ti lascerò andare. Insensato, chi ha voglia di mettersi contro i più forti! Egli resta privo del successo, e all'onta*

*aggiunge il dolore”. Così disse lo sparviero dal rapido volo, l'uccello dalle larghe ali.<sup>1</sup>*

Come non pensare al nostro destino? Alla infinita processione di guerre che anni visti infiniti sparvieri (oggi la Russia) stringere fino ad annientarli gli uccelli variopinti di turno (oggi l'Ucraina)? Come non pensare agli Egemoni di tutte le latitudini che sanno esercitare così spietatamente il male senza che sia possibile allontanare il maledetto pensiero che la violenza sia la vera essenza, il principio costruttivo dell'anima umana?

Già Esiodo aveva indicato nelle varie stirpi dell'uomo una strada in discesa verso l'abisso: la prima stirpe, quella dell'oro (e occorre sottolineare: non età dell'oro, ma stirpe, *ghènos*, perché di struttura mentale si parla e non di generico tempo storico).

- 1) La stirpe aurea: “Nei primissimi tempi una stirpe aurea di mortali crearono gli dei immortali che hanno dimora in Olimpo”. Animo senza dolore, nessuna sventura, senza vecchiaia, morivano nel sonno. Spontaneamente la terra fecondeva frutti, dovunque la felicità.
- 2) Stirpe dell'argento: “Una seconda stirpe crearono gli dei Olimpici di, argento”.

Professore a contratto, Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche, dell'Esercizio Fisico e della Formazione, Università degli Studi di Palermo, [lobuesa@libero.it](mailto:lobuesa@libero.it)

Essi erano tracotanti, di inaudita violenza. Nessuna venerazione degli dei.

- 3) Stirpe del bronzo: “Zeus padre la terza stirpe creò terribile e possente”. Spaventosi a vedersi. Forza immensa e mani invincibili. Tutti scesero in Ade. Erano amanti solo del sangue.
- 4) Stirpe degli eroi: “Zeus fece la quarta, la stirpe degli eroi”. Vivevano solo per fare la guerra, credevano solo nel loro potere sugli uomini tutti. Puniti per *hybris*. Sono i grandi eroi del mito tebanico e troiano.
- 5) Stirpe del ferro. Caratterizzata dalla favola dello sparviero e dell’uccello varriopinto. L’unica legge la legge del più forte, l’odio il primo principio della vita. Che cosa ci salverà mai da questo mondo di mali? Cosa ci salverà dal male?

Soltanto Dike. La giustizia prima e ultima dea.

Così Esiodo, il poeta giardiniere, nel nome di Dike comincia ne *Le opere e i giorni* il suo magistero di poeta non più Vate, ma testimone di un nuovo modo di essere e di vivere che possa cancellare la violenza come principio delle relazioni umane

Senza di Lei, senza Dike, i viventi, come i pesci e le fiere e gli uccelli, sono destinati a sbranarsi l’uno l’altro, perché soltanto chi venera Dike e segue i suoi principi diventa migliore e procede sulla via della verità. Senza di lei si illude l’uomo di un potere impossibile, perché tutto vede e giudica l’occhio di Zeus. “L’uomo che a suo simile macchiana il male, per sé il male produce, e dannoso è il pensiero cattivo per chi lo ha pensato” una sola è la via del bene, e l’universo che Dike genera è il mondo felice di chi opera e vive secondo propositi retti.

*Allora fiorente diviene la città, e crescono in pace i popoli in essa:*

*abita nella loro terra la pace nutrice di tutti i bambini,  
né guerra mai vuole Zeus che vede ogni cosa.  
Non sono compagne agli uomini giusti la carestia e la sventura,  
e godono essi in festa il frutto del loro lavoro.  
Produce per essi la terra abbondanza di cibo.  
Sui monti la quercia di ghiande coperta ha la cima,  
e in mezzo ai rami le api. Le pecore piene di lana sono pesanti del vello.  
Figli simili ai padri le donne danno alla luce,  
e godono sempre dei beni;  
né per il cibo traversano il mare su navi,  
ma lo produce la terra Che abbonda di doni.<sup>1</sup>*

Queste sono le opere di Dike, tra tutte le dee la più prossima ai mortali, e Dike si realizza attraverso il lavoro (*Èrgon*): per ciò il lavoro assume in Esiodo un’essenza religiosa, oltre che etica. Gli dei infatti “hanno in odio chi vive inoperoso, vergogna non è la fatica ma la inoperosità”, ed è preclusa la via della virtù a chi non produce nei giorni della sua vita le opere, frutto del suo impegno. Si apre un abisso di male a chi viene meno al dovere della fatica, perché sulla via della virtù gli dei immortali hanno posto il sudore.

*Ripido e lungo è il sentiero che ad essa conduce,  
e in primo momento scosceso;  
ma quando si giunge alla vetta  
agevole allora diventa, per arduo che sia.  
Poi che è in tutto migliore  
l’uomo che ogni cosa decide  
guardandosi dentro  
poi che ha riflettuto  
su cosa sia migliore  
per il suo futuro.<sup>1</sup>*

Il lavoro (*Èrgon*) è il fondamento di tutte le cose che l’uomo produce, il motore



delle sue opere (tà Èrga). Dike vive solo in secondo questi principi, è il regno del bene comune fondato sull' impegno e sulla costruzione delle opere. Ma se Dike fugge dal modo che accade?

Che cosa è dunque il mondo senza giustizia?

Un luogo inospitale, oscuro. E anche il destino che attende i viventi è chiarissimo: è il regno del male dove tutto è caos e distruzione e vuoto. Un terribile sogno che così descrive Esiodo:

*Verranno poi uomini che nascendo bianchi avranno i capelli: allora non saranno i figli simili ai padri e i padri ai figli, gradito non sarà l'ospite a chi lo ha ospitato, non più caro l'amico all'amico, come in passato. Cominciando a invecchiare, in disdegno essi avranno*

*i genitori e, miseri!, con parole volgari li insulteranno senza curarsi dello sguardo divino che ci osserva. Né più i genitori invecchiati daranno quel che serve per vivere, praticando il diritto dei forti. A sacco le loro città metteranno a vicenda. Per chi il giuramento conserva, non ci sarà gratitudine, né per il buono né per il giusto; anzi in gran conto terranno l'uomo che è costruttore di mali, l'uomo che è egli stesso l'essenza del male. La giustizia sarà nelle mani, assente il pudore. L'uomo malvagio arrecherà danno all'onesto con linguaggio tortuoso. La gelosia maledetta, amante del male, odiosa d'aspetto, sarà compagna ai viventi dal misero cuore. Andranno in Olimpo, lasciando la terra assai ampia, il Pudore e il Rispetto, il corpo bello coprendo con un bianco manto, tra gli immortali giungendo e lasciando viventi. Resteranno soltanto i dolori, sorgenti di lacrime, e non ci sarà scampo al male.<sup>1</sup>*

Il bene è dunque l'Èrgon, il male è l'À-erghia, e gli insegnamenti morali che il poeta ora scandisce (con una solennità sacerdotale che ricorda gli antichi insegnamenti egiziani) sono tutti volti a costruire il regno della virtù, a indicare la via difficile di un'operosità interiore che è condizione essenziale perché si attuino i principi della giustizia.

“Perché l'ira di Zeus non si rivolga contro di te”, dice il poeta, “non procacciarti

ricchezze con la rapina (durano assai poco e presto la casa è annientata)”, non operare il male contro supplici ed ospiti, non salire “sul letto di tuo fratello per giacere furtivamente con la sua sposa”, non recare danno agli orfani, non fare ingiuria al vecchio genitore “che sta sulla soglia triste di vecchiezza”; rispetta chi abita vicino a te, perché, se accade un’avversità, i vicini accorrono subito senza agganciarsi con la cintura il vestito, mentre i parenti lontani debbono prima vestirsi; non procacciarti cattivi guadagni, “ama chi ti ama, avvicinati a chi ti si avvicina, dona a chi dona, non dare a chi non dà”, ma soprattutto risparmia, perché “chi aggiunge a quello che ha già eviterà la fame che brucia”, e risparmia quando l’anfora è a metà, perché è vano quando è piena o sta per finire. E non perdere la testa per una donna “dal culo provocante, che sussurra parole seducenti ma mira alla tua dispensa”; abbi un solo figlio, che mantenga la tua casa e possa accrescerne la ricchezza e prenda il tuo posto quando morirai. *Ērgon ep’èrgo*: lavoro su lavoro, bene su bene, perché le opere edificano tra gli uomini il tempio della Giustizia. E il lavoro è la custodia della natura, seguirne i ritmi, imparare il linguaggio delle stagioni, sapere cosa fare in ogni momento, aiutare la terra a produrre frutto [...]. Per ciò perfette sono, perché Giustizia abbia stabile dimora sulla terra, operare il giardinaggio interiore, attraverso la poesia, e il giardinaggio estrinseco, seguendo i ritmi della natura, cogliendo il senso delle stagioni: seguendo, come i contadini, le opere di Demetra. Che conducono esse stesse alla perfezione, nel segno di una attenzione perfetta all’opera perfetta degli dei che è la Natura. Semina quando le zolle sono ancora morbide, ma prima “prega Zeus ctonio e la veneranda Demetra” perché a te con-

cedano che le spighe si volgano verso terra giunte alla maturazione.

Poi, in inverno, quando è muta la terra, occorre la lana di pecora per tessere abiti impenetrabili al freddo. Finito l’inverno, pota dunque i vigneti. Poi, “quando la lumaca, che la sua casa ha con sé, sale dalle terra sulle piante, fuggendo le Pleiadi”, affila le falci ed esorta i servi al lavoro. Bisogna affrettarsi, non cedere al sonno e al riposo nell’ombra, perché l’alba è la parte migliore del giorno, “è grande guadagno alla vita e alla fatica e gli uomini spinge sul loro cammino”. Ordina poi ai servi di trebbiare e raccogli il raccolto nei vasi, e proteggilo dagli uomini che il giorno dormono e la notte portano via le altrui provviste; e nel tempo di Sirio e di Orione, spicca e porta a casa i grappoli d’uva, affidali al sole per dieci giorni e dieci notti, per altri cinque lasciali all’ombra, e al sesto “il dono di Dioniso che apporta la gioia versa nei recipienti”.

Si compia così l’anno agricolo ordinatamente sottoterra. *Le opere e i giorni*, l’opera madre che darà vita alle *Georgiche*, è stata scritta. Coltivare la terra è lo stesso della cultura dell’anima. Allo stesso modo Lavoro e Giustizia, fatica e bene originano una nuova, potente e profonda idea di esistenza. L’opera degli dei coesiste con i giorni dell’uomo: e quando ogni giorno sarà destinato alle opere, insieme alla *Teogonia* dureranno per sempre le opere e i giorni nella voce di Esiodo, il poeta giardiniere della terra e del cielo.

### Bibliografia

- 1) ESODO. *Le opere e i giorni*. Milano: Istituto Editoriale Italiano, 1982.

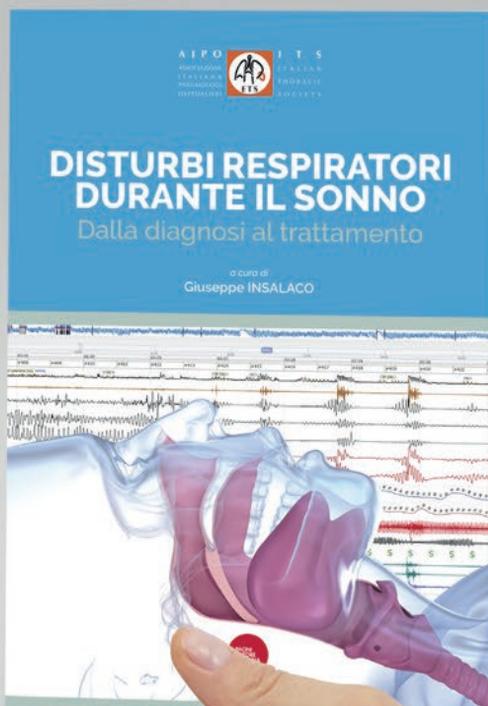
# DI PROSSIMA PUBBLICAZIONE



## **DISTURBI RESPIRATORI DURANTE IL SONNO**

**Dalla diagnosi  
al trattamento**

*a cura di Giuseppe Insalaco, Palermo*



I **Disturbi Respiratori nel Sonno (DRS)** e le apnee ostruttive nel sonno (OSA) hanno ottenuto l'attenzione non solo dei medici e dei pazienti, ma anche delle Istituzioni, per la loro elevata incidenza.

I **DRS** frequentemente si associano ad alterata qualità del sonno, ridotta qualità della vita e delle funzioni neurocognitive.

Il **Manuale**, rivolto al personale medico e non, tratta i principali aspetti riguardanti i **DRS**: dalla fisiologia e fisiopatologia alla respirazione nel sonno, approfondendo le diverse metodologie diagnostiche, i principali quadri clinici, nonché il loro impatto sociale, sia sotto il profilo terapeutico sia gestionale, con capitoli dedicati alla formulazione di un PDTA e alle esperienze dei pazienti.

*La rivoluzione digitale non riguarda solo la tecnologia,  
ma la possibilità di creare un futuro migliore  
per l'intera umanità.*

*OpenAI - ChatGPT*



**sintex**

*Un modo nuovo di comunicare in Sanità*

via Vitruvio, 43 - 20124 Milano

☎ +39 02 36590350 - ✉ [editoria@sintexservizi.it](mailto:editoria@sintexservizi.it)

SEGUICI SU

