

CIVITAS HIPPOCRATICA



ANNO XLVI
NUMERO 3/4
MAGGIO/AGOSTO
2025

ISSN 1124 - 5301
Spedizione in a.p. art. 2 comma 20/c
legge 662/96 - Filiale di Salerno

Rivista bimestrale
del Centro Studi
di Medicina



HIPPOCRATICA
CIVITAS
SALERNO

PATOGENI EMERGENTI E ANTIBIOTICO-RESISTENZA:

“QUALE FUTURO?”

Napoli, 24 settembre 2025

Aula Magna Gaetano Salvatore Policlinico Federico II Napoli

Responsabili Scientifici: B. Talento - M.L. Genna - B. Covelli

PROGRAMMA

- 08.30/09.00 Registrazione partecipanti
09.00/09.10 Saluto autorità
B. Talento - G. Esposito - P. Formisano - M. D'Amora
09.10/09.15 Presentazione Convegno
B. Talento

I SESSIONE

- Moderatori: **M. D'Amora - M.L. Genna - I. Piccirillo - P. Salvatore**
- 09.15/09.35 Infezioni da germi MDR: antimicrobialstewardship e IPC - **A. Perrella**
09.35/10.00 Antimicrobici innovativi nel trattamento delle infezioni da agenti multiresistenti: quale interazione tra clinico e laboratorio? - **M. Puoti**
10.00/10.20 WNile: esperienza Ospedale San Giovanni e Ruggi d'Aragona Salerno - **E. Vaccaro**
10.45/11.00 Coffee break
11.00/11.20 Sostanze naturali per contrastare l'antibiotico resistenza - **R. Colicchio**
11.20/11.40 Ruolo del biofilm nella patogenesi e nella risposta terapeutica alle infezioni da batteri MDR
M. Vitiello
12.00/13.00 Tavola rotonda con tutti i relatori
13.00/14.00 Light Lunch

II SESSIONE

- Moderatori: **B. Covelli - G. Grande - R. Greco - S. Maddaluno**
- 14.00/14.20 ICA e differenza di Genere: l'importanza delle innovazioni - **P. Sabatini**
14.20/14.50 Sepsis e Antimicrobial Diagnostic Stewardship - **V. Panetta**
15.00/15.20 Il referto ematologico nella sepsi - **C. Tommasino**
15.20/16.00 Tavola rotonda con gli esperti

III SESSIONE

- Moderatori: **B. Biasioli - A. Petruzzello - L. Postiglione**
- 16.00/16.20 Le Arbovirosi: un crescente rischio per la salute umana - **P. Portella**
16.20/16.50 Le Resistenze batteriche: esperienze della Regione Veneta - **A. Antico**
16.50 Conclusioni
B. Talento - R. Grimaldi
17.30 Chiusura del corso e compilazione test di valutazione e di gradimento ECM

RAZIONALE

Le malattie infettive emergenti e riemergenti rappresentano un problema in forte crescita negli ultimi decenni, a livello mondiale, a causa dei cambiamenti climatici, tecnologici e demografici. La comunità globale ha dovuto affrontare diversi focolai di emergenze e riemergenze di malattie infettive, con gravi minacce per la sicurezza sanitaria e l'economia in tutto il mondo. Una delle più gravi minacce per la salute pubblica è caratterizzata dalla resistenza antimicrobica (AMR), che è stata accelerata dall'uso eccessivo e improprio di antimicrobici sia nell'uomo che negli animali, oltre alla messa in atto di misure inadeguate in termini di prevenzione. L'AMR causa importanti implicazioni sia dal punto di vista clinico, sia in termini di ricaduta economica. Il convegno si propone di fornire ai partecipanti un approfondimento sull'impatto epidemiologico, i meccanismi patogenetici dei patogeni emergenti, le metodologie di diagnosi clinica e laboratoristici e infine di evidenziare l'importanza dell'approccio on health nella gestione e nel contrasto della AMR.

Segreteria Scientifica

R. Grimaldi - P. Grimaldi - M. D'Orazio

CIVITAS HIPPOCRATICA

ANNO XLVI
NUMERO 3/4
MAGGIO/AGOSTO
2025

Rivista bimestrale
del Centro Studi
di Medicina



**HIPPOCRATICA
CIVITAS
SALERNO**

Pubblicazione bimestrale del Centro Studi di Medicina “Civitas Hippocratica”

Via degli Etruschi, 13 - 84135 Salerno

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

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

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

La Rivista viene inviata gratuitamente ai Soci del Centro Studi

Socio Ordinario € 30,00 - Socio Onorario € 60,00

Numeri arretrati e Supplementi € 10,00 - Atti Congressi € 20,00

Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa Sanpaolo

(IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049)

intestato al Centro Studi di Medicina “Civitas Hippocratica”.

Direttore Responsabile

Domenico Della Porta

Direttore

Mario Colucci

Comitato di redazione

Giuseppe Battimelli, Giovanni Biasiucci, Corrado Caso, Alberto Catalano, Giovanni D’Angelo, Giuseppe Lauriello, Domenico Serino, Loredana Serino, Pio Vicinanza.

Comitato scientifico

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

Norme per i collaboratori

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

Redazione della Rivista “CIVITAS HIPPOCRATICA”

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

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

I lavori devono essere inediti e inviati in duplice copia, dattiloscritti a doppio spazio, in una sola facciata. E’ auspicabile l’invio del lavoro via e-mail. Le figure devono essere inviate, in un altro file, in formato TIF, JPG o EPS.

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

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

Il testo, redatto in italiano o inglese, dovrà articolarsi in: introduzione, materiale (o pazienti) e metodi, risultati, discussione, conclusioni.

La bibliografia dovrà essere completa secondo le norme internazionali (cognome per esteso, iniziale del nome, titolo del lavoro in lingua originale, titolo del periodico, anno, volume, pagina di inizio e di fine).

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

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori.

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

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

Tipografia Tirrena s.r.l. - Viale B. Gravagnuolo, 36 - 84013 Cava de’ Tirreni (SA)

Finito di stampare nel mese di Aprile 2025

SOMMARIO

Editoriale

IV

Flavia Papale, Giuseppe Massimo Reitano, Carmelo Leocata, Giovanni Di Giacomo, Valeria Piticchio, Giuseppe Riccardo Spampinato

**Efficiency of a new purification system using an inert gas mixture:
study carried out on a water system in a dental department for
disabled and special needs patients**

Pag. 17

Giuseppe Battimelli

Le cure palliative evitano il ricorso al suicidio assistito?

Pag. 21

Bruno Talento, Francesca Cuozzo, Maurizio Gallo

**Determinazione delle tossine di *Clostridium difficile*
in pazienti di area critica**

Pag. 24

Vincenzo Di Lauro, Michelino De Laurentiis

**Procedure di screening
e gestione della paziente con tumore mammario**

Pag. 27

Editoriale



Lo scorso 23 aprile, all'età di 88 anni, è venuto a mancare il collega Giuseppe Lauriello.

Primario emerito di Pneumologia presso l'Ospedale "Giovanni da Procida" di Salerno, socio del nostro Centro Studi, d'ingegno versatile e dai molteplici interessi, desideriamo ricordarlo, oltre che per i vari articoli sulla nostra Rivista, per la pubblicazione di numerosi libri di storia della medicina in particolare inerenti l'antica "Schola Salerni".

I suoi approfondimenti su questo specifico argomento, con saggi e relazioni in conferenze e convegni, hanno fatto sì che sia riemersa l'importanza dell'antica Scuola Medica Salernitana che è stata la prima a nascere nel mondo medioevale occidentale precedendo le università che si sono poi formate successivamente.

Sottolineando l'insegnamento della Schola sulle capacità del medico di utilizzare i suoi cinque sensi nonché l'empatia che instaurava con il malato, partecipando alle sue sofferenze, Lauriello nota che al giorno d'oggi il medico, diventato tecnologico, bravo nell'espletamento dei suoi compiti, ha perso quella humanitas ovvero quella sensibilità e quella visione olistica della medicina che fino a qualche tempo fa perdurava ancora.

Tra i vari testi medici in latino della Scuola, di cui ha curato la versione in italiano, ricordiamo alcune monografie: "La patologia respiratoria nel dottrinario della Scuola Medica Salernitana", "La Scuola di Salerno e la sua chirurgia" e, in particolare, "Istruzione per il medico", manuale di deontologia e metodologia medica tratto da un manoscritto del XII secolo.

Ciao Geppino

M.C.

Socio Ordinario: € 30,00

Socio Sostenitore: € 60,00

Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa San Paolo di Salerno (IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049) intestato al Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica".

La Rivista è consultabile online nelle rubriche Pubblicazioni dei siti della S.P.E.ME (www.speme.com) e di CIMO Campania (www.cimocampania.it)

Efficiency of a new purification system using an inert gas mixture: study carried out on a water system in a dental department for disabled and special needs patients

Flavia Papale¹, Giuseppe Massimo Reitano¹, Carmelo Leocata¹, Giovanni Di Giacomo¹,
Valeria Piticchio², Giuseppe Riccardo Spampinato¹

¹Odontoiatria Speciale Riabilitativa nel paziente disabile – Ospedale S. Marta e S. Venera di Acireale – ASPCT

² Comitato Tecnico Scientifico Arconhe srl

Ricevuto in Redazione il 17 aprile 2025

Key Words: Legionella, water treatment, biofilm, healthcare environment.

Parole chiave: Legionella, trattamento dell'acqua, biofilm, ambiente sanitario.

SUMMARY

Water quality is essential for human health, especially in healthcare settings where immunocompromised patients are at greater risk. *Legionella pneumophila*, favoured by conditions such as stagnant water and biofilm, poses a serious threat. The Noname technology, developed in 2015, offers an innovative solution that uses inert gases to eliminate biofilms and scale without chemicals, improving efficiency and preventing *Legionella* proliferation. The study, which was carried out at the Special Rehabilitation Dentistry operative unit of the Acireale hospital between July and September 2024, aimed to evaluate the effectiveness of the Noname gas mixture in water treatment and in controlling *Legionella* proliferation in a healthcare environment. The system was installed on a single faucet without altering the existing plumbing, allowing for a comparison of water quality before and after treatment. The results showed a reduction in microbiological and *Legionella* parameters following the installation of the filter, demonstrating the system's effectiveness.

RIASSUNTO

La qualità dell'acqua è fondamentale per la salute umana, soprattutto negli ambienti sanitari dove i pazienti immunocompromessi sono più a rischio. *Legionella pneumophila*, favorita da condizioni come acqua stagnante e biofilm, rappresenta un grave pericolo. La tecnologia Noname, sviluppata nel 2015, offre una soluzione innovativa che utilizza gas inerti per eliminare biofilm e calcare senza sostanze chimiche, migliorando l'efficienza e prevenendo la proliferazione di *Legionella*. Lo studio, che si è svolto presso l'unità operativa di Odontoiatria Speciale Riabilitativa dell'Ospedale di Acireale tra luglio e settembre 2024, ha avuto lo scopo di valutare l'efficacia della miscela di gas Noname nel trattamento dell'acqua e nel contrasto alla proliferazione di *Legionella* in ambito sanitario. È stato installato il sistema su un solo rubinetto, senza modificare l'impianto esistente, per confrontare l'acqua prima e dopo il trattamento con il gas Noname. I risultati ottenuti mostrano una riduzione dei parametri microbiologici e di *Legionella* dopo l'installazione del filtro, dimostrando l'efficacia dello stesso.

INTRODUCTION

Several factors contribute to ensuring human health, and water quality plays a key role among them. Studies have shown the presence of microorganisms in various water sources, posing potential threats to human health. This risk is especially significant in healthcare environments, where immunocompromised patients are more susceptible to infections and related illnesses⁽¹⁾.

Legionella pneumophila colonization in water systems poses a significant public health risk, particularly in healthcare environments where vulnerable individuals are more prone to infections and related complications. To mitigate these risks, Water Safety Plans (WSPs) are implemented to ensure the safety of water systems⁽²⁾.

Legionella is a Gram-negative, aerobic, non-spore-forming bacterium first identified in 1976 in Philadelphia after a pneumonia outbreak in a hotel. The growth of *Legionella* is favored by several conditions, including temperatures between 25°C and 45°C, although the bacterium can survive within a broader range of 5.7°C to 63.0°C. Stagnant water provides an ideal environment, especially when *Legionella* replicates within amoebae. Additional factors that promote its proliferation include low water flow, pH levels ranging from 5.5 to 9.2, the presence of biofilms and protozoa, inorganic elements such as iron, zinc, and potassium, as well as both organic and inorganic compounds. Aging water systems, complex plumbing with dead-end branches, low total chlorine levels, and insufficient free residual chlorine also contribute to creating favorable conditions for *Legionella* growth⁽³⁾.

Studies have shown that *Legionella* embedded within a biofilm matrix exhibits resistance to biocide treatments, reducing the effectiveness of conventional water disinfection methods. Traditional methods to control biofilm in water systems rely on chemical treatments like biocides, which often struggle to penetrate biofilms and reach all system areas. This reduces effectiveness, increases chemical use and costs, and leads to harmful by-products. Recently, new strategies have been developed to enhance disinfection efficiency and reduce chemical consumption⁽¹⁾.

In this context, the Noname technology stands out as an innovative solution for water treatment. Developed in 2015, Noname uses a mixture of inert gases to dissolve limestone deposits and remove biofilms from machinery and piping, improving plant operating efficiency without the need for harmful chemicals. This system helps prevent legionellosis, reduce energy consumption and operating costs, and drastically minimize the need for maintenance. The aim of this study is to demonstrate, after an appropriate period of testing, the effectiveness of Noname gas mixture in water treatment and against *Legionella* proliferation in the health sector and specifically in a dental department specialized in the treatment of patients with disabilities and with special needs.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted at the complex operative unit of “Odontoiatria Speciale Riabilitativa nel paziente disabile” of S. Venera and S. Marta hospital of Acireale between July 1, 2024, and September 24, 2024.

The trial started following appropriate technical inspections carried out in the days immediately preceding the start of the study. A Biohealthy Water System was installed exclusively on a single faucet located in the room adjacent to the operating room, having previously decided not to make any changes to the existing plant, in order to avoid any change between before and after the installation of the system in question, and thus ensuring an objective comparison before and after treatment with Noname gas.

The system was installed on July 1, 2024, by the technical staff of Arconhe srl, the patent holder and owner of the trademark. The installation required the creation of a hydraulic bypass (using a T-junction) to facilitate the connection of a new, standard faucet to which the cylinder containing the Noname gas mixture was attached (Picture 1).

Between the bypass and the new faucet, the following components were installed in sequence:

- A non-return valve to prevent the introduced gas from flowing back into the main water supply, thus ensuring that only the water from the new faucet was treated;
- A double-stage pressure reducer (MAJOR Plus H2O 2St W24,51x1/14 Rhe 6 bar with rear connection), mechanically automated to regulate the output pressure. This setup maintained a stable pressure difference between the water supply network and the gas output, with the latter consistently exceeding the former by approximately 0.1 bar.

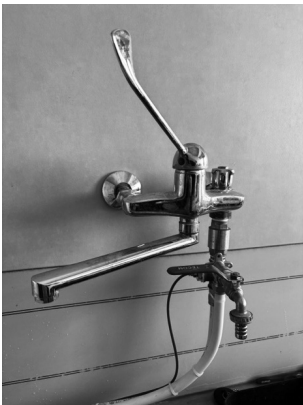
When the water pressure varies, the gas outlet pressure varies accordingly (by increasing or decreasing).

Additionally, a gas control valve was installed using the following components:

- A 1/2” to 1/8” reduction connection,
- Four quick couplings for Rilsan tube (4x2 mm and 12x10 mm),
- Two reductions from 1/4” to 1/8”,
- Seals,
- 2 meters of Rilsan tube (4x2 mm),
- 10 cm of Rilsan tube (12x10 mm).

A 5-liter cylinder containing the Noname gas mixture

was installed (Picture 2); however, the gas was not introduced into the hydraulic circuit. The technical specifications of the cylinder used are explained in Table 1



Picture 1



Picture 2

Description:	GAS CYLINDER
Type-, Serial-, Identification-No:	ISO9809-1 140-(5)-200 (200pcs) D340 (D340001—D340200)
Max. working pressure PW:	200bar
Allowable max./min. temperature TS:	-30°C~60°C
Volume V:	5L
Year of manufacturing:	2017.5
Test pressure PH:	300 bar
Test fluid:	WATER

Table 1: Specifications NONAMEÒ cylinder

On July 15, 2024, a sample of untreated water was collected from the previously identified specific faucet. The water was collected in sterile containers provided by the designated analysis laboratory (sterile 2-liter plastic bottles containing thiosulfate) and promptly delivered to the laboratory for *Legionella* testing.

On August 1, 2024, the laboratory delivered the results of the analysis of the untreated water collected on July 15, 2024, from the specified faucet.

On August 5, 2024, the actual trial with the Noname gas mixture started. The gas mixture was introduced into the hydraulic system for the first time, and specific instructions were given to the healthcare staff in the department to let the treated water run from the faucet for at least 10 minutes daily.

On September 10, 2024, a sample of water was collected from the treated faucet, following the same procedure used for the previous collection on July 15. The samples were then sent to the same analysis laboratory.

On September 26, 2024, the laboratory delivered the results of the analysis of the treated water.

RESULTS

The results are shown in Table 2, 3 and 4, it can be seen that after the installation of the filter the microbiological and *Legionella* parameters decreased, whereas the chemical parameters had only small variations.

MICROBIOLOGICAL PARAMETERS	VALUE DATE 15/07/2024	VALUE DATE 11/09/2024
Total coliform bacteria	0 UFC/100mL	0 UFC/100mL
Intestinal enterococci	0 UFC/100mL	0 UFC/100mL
Escherichia coli	0 UFC/100mL	0 UFC/100mL
Pseudomonas aeruginosa	0 UFC/250mL	0 UFC/250mL
Vital microorganisms at 22°C	42 UFC/mL	15 UFC/mL
Vital microorganisms at 36°C	140 UFC/mL	98 UFC/mL

Table 2: microbiological parameters

Legionella spp	VALUE DATE 15/07/2024	VALUE DATE 11/09/2024
Identification of Legionella spp.	200 UFC/L	< 100 UFC/L
Identification of Legionella pneumophila serogroup 1 spp.	< 100 UFC/L	< 100 UFC/L
Identification of Legionella pneumophila serogroup 2-14 spp.	200 UFC/L	< 100 UFC/L

Table 3: Legionella spp

CHEMICAL PARAMETERS	VALUE DATE 15/07/2024	VALUE DATE 11/09/2024
pH	7,6 Unità pH	6,9 Unità pH
residual disinfectant on site	< 0,05mg/L (CL2)	< 0,05 mg/L
chlorides	75 mg/L	63 mg/L
Sulfate	45 mg/L	41 mg/L
Calcium	12 mg/L	11 mg/L
Magnesium	27 mg/L	24 mg/L
total hardness	14,1 °F	12,6 °F
Sodium	92 mg/L	82 mg/L
Potassium	12 mg/L	11 mg/L
Nitrates	17 mg/L	16 mg/L
Nitrites	< 0,05mg/L	< 0,05 mg/L
Ammonium ion	< 0,10 mg/L	< 0,10 mg/L
Iron	32 µg/L	61 µg/L
Total Organic Carbon (TOC)	< 1 mg/L	< 1 mg/L

Table 4: Chemical parameters

DISCUSSION

Maintaining human health is influenced by multiple factors, with water quality playing a crucial role⁽⁴⁾. Legionellosis, or Legionnaires' disease, is a type of pneumonia caused by inhaling aerosolized water contaminated with *Legionella* bacteria. Common sources include showers, whirlpools, cooling towers, and respiratory therapy equipment.

In Italy and several European countries, legionellosis is classified as a notifiable disease, with cases reported to the national surveillance system managed by the Istituto Superiore di Sanità (ISS). The World Health Organization (WHO) recognizes *Legionella* as the most critical waterborne pathogen in the European Union. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) emphasizes the importance of proper water system management to prevent outbreaks, particularly in high-risk environments such as hotels, hospitals, and long-term care facilities⁽⁵⁾.

Over the past three decades, advancements in the understanding of *Legionella* ecology have identified key factors promoting its proliferation, including water temperature, stagnation, biofilm formation, and outdated plumbing systems. Older hospitals are particularly susceptible due to the frequent presence of these risk factors. Completely eradicating *Legionella* remains challenging, and selecting an appropriate disinfection method is further complicated by structural and technical constraints.

Additionally, various elements within water distribution systems, such as iron, hydrogen, and phosphate compounds, contribute to microbial growth⁽¹⁾. Poor maintenance exacerbates the risk of contamination, underscoring the necessity of analyzing both the chemical and microbiological parameters of filtered water in this study.

According to WHO, the public health impact of water filtration depends on three key aspects: 1) the necessity of filtration based on water quality; 2) the filter's effectiveness in its specific setting; and 3) proper and consistent use⁽⁶⁾. In

this study, the water quality was already suitable for use in healthcare environments. As a result, the filter led to some improvements but did not significantly alter the parameters, as they were already within acceptable limits. European and Italian guidelines recommend increased clinical and environmental surveillance when *Legionella* levels exceed 10³ CFU/L⁽⁷⁾. In this case, the water reaching the tap before filter installation contained only 200 CFU/L. To ensure reliable results regarding the continuous use of the filter, medical staff in the department operated the treated tap for at least 10 minutes daily over a month.

Chlorine remains the most widely used disinfectant for water treatment due to its efficacy against pathogens. It oxidizes organic matter in distribution systems but may pose health risks. To mitigate this, household water purifiers help remove chlorine and other impurities, ensuring cleaner and odor-free water⁽¹⁾.

Noname® is an innovative water treatment technology that utilizes an inert gas mixture to dissolve limescale, remove biofilm, and prevent bacterial growth without chemical additives. Developed in 2015, it enhances system efficiency, reduces energy consumption, and minimizes maintenance costs. By capturing dissolved oxygen, it prevents corrosion and extends infrastructure lifespan. Unlike conventional chemical treatments, Noname® does not alter key water parameters such as pH or taste and complies with food safety regulations. It is environmentally friendly, requires no special disposal procedures, and ensures continuous operation without system interruptions.

Existing research has demonstrated the effectiveness of various strategies to prevent *Legionella* infections in hospitals, particularly among immunocompromised patients. Borella et al.⁽⁸⁾ highlight the importance of implementing comprehensive surveillance, prevention, and control plans to mitigate environmental contamination risks. Multiple water disinfection methods have been evaluated and ranked by efficacy, including filtration, high-temperature heating, monochloramine, chlorine dioxide, hyperchlorination, and thermal shock. However, water disinfection alone is insufficient to fully eliminate the infection risk. Thus, a comprehensive water safety plan is essential, incorporating routine system maintenance, staff training, and a clinical surveillance system for early detection of potential cases.

Further studies⁽⁹⁾ suggest that chemical disinfection is commonly used to remediate *Legionella* contamination in hospital water supply systems. However, these methods may not always be sustainable, can impact water quality, and may sometimes prove ineffective.

CONCLUSIONS

In summary, Noname® is a comprehensive, sustainable, and efficient water treatment solution that delivers cost savings, enhanced reliability, and extended equipment lifespan. While further studies are necessary—incorporating a broader range of water measurements beyond the comparison of just two samples—this research provides a strong starting point. It demonstrates that this filtration system can be a valuable

tool not only for sanitary applications but also for a wider range of filtration needs.

BIBLIOGRAPHY

1. Arroyo MG, Ferreira AM, Frota OP, Brizzotti-Mazuchi NS, Peresi JTM, Rigotti MA, Macedo CE, de Sousa AFL, de Andrade D, de Almeida MTG: *Broad Diversity of Fungi in Hospital Water*. ScientificWorldJournal, 2020 Jul 4; 2020: 9358542. doi: 10.1155/2020/9358542. PMID: 32694957; PMCID: PMC7355380.
2. Filice S, Sciuto EL, Scalese S, Faro G, Libertino S, Corso D, Timpanaro RM, Laganà P, Coniglio MA: *Innovative Antibiofilm Smart Surface against Legionella for Water Systems*. Microorganisms, 2022 Apr 21; 10(5): 870. doi: 10.3390/microorganisms10050870. PMID: 35630315; PMCID: PMC9144790.
3. Lombardi A, Borriello T, De Rosa E, Di Duca F, Sorrentino M, Torre I, Montuori P, Trama U, Pennino F: *Environmental Monitoring of Legionella in Hospitals in the Campania Region: A 5-Year Study*. Int J Environ Res Public Health, 2023 Apr 14; 20(8): 5526. doi: 10.3390/ijerph20085526. PMID: 37107807; PMCID: PMC10138562.
4. Arroyo MG, Ferreira AM, Frota OP, Brizzotti-Mazuchi NS, Peresi JTM, Rigotti MA, Macedo CE, de Sousa AFL, de Andrade D, de Almeida MTG: *Broad Diversity of Fungi in Hospital Water*. ScientificWorldJournal, 2020 Jul 4; 2020: 9358542. doi: 10.1155/2020/9358542. PMID: 32694957; PMCID: PMC7355380.
5. Rota MC, Caporali MG, Giannitelli S, Urciuoli R, Scaturro M, Ricci ML: *I risultati del sistema di sorveglianza della legionellosi nel 2021*. Boll Epidemiol Naz, 2023; 4(1): 25-32. DOI: https://doi.org/10.53225/BEN_062.
6. Kerr M, Cardinale V, De Vito C, Khanolkar AR: *Lifestraw Family water filters in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis to define longer-term public health impact against childhood diarrhoea and inform scale-up*. J Glob Health, 2024 Jun 28; 14: 04018. doi: 10.7189/jogh.14.04018. PMID: 38939952; PMCID: PMC11215800.
7. Orsi GB, Vitali M, Marinelli L, Ciorba V, Tufi D, Del Cimmuto A, Ursillo P, Fabiani M, De Santis S, Protano C, Marzuillo C, De Giusti M: *Legionella control in the water system of antiquated hospital buildings by shock and continuous hyperchlorination: 5 years experience*. BMC Infect Dis, 2014 Jul 16; 14: 394. doi: 10.1186/1471-2334-14-394. PMID: 25027499; PMCID: PMC4223580.)
8. Borella P, Bargellini A, Marchegiano P, Vecchi E, Marchesi I: *Hospital-acquired Legionella infections: an update on the procedures for controlling environmental contamination*. Ann Ig, 2016 Mar-Apr; 28(2): 98-108. doi: 10.7416/ai.2016.2088. PMID: 27071320.
9. Unterberg M, Rahmel T, Kissinger T, Petermichl C, Bosmanns M, Niebus M, Schulze C, Jochum HP, Parohl N, Adamzik M, Nowak H: *Legionella contamination of a cold-water supplying system in a German university hospital - assessment of the superheat and flush method for disinfection*. J Prev Med Hyg, 2021 Sep 15; 62(3): E751-E758. Doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.3.1944. PMID: 34909504; PMCID: PMC8639127.

Indirizzo per corrispondenza:

Dott. Giuseppe Riccardo Spampinato

e-mail: gr.spam@icloud.com

Bioetica

Le cure palliative evitano il ricorso al suicidio assistito?

Giuseppe Battimelli

Vice Presidente Nazionale della Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici (SIBCE)

Ricevuto in Redazione il 23 maggio 2025

Parole chiave: Fine vita, suicidio medicalmente assistito, cure palliative.

Key Words: End of life, medically assisted suicide, palliative care.

RIASSUNTO

L'Autore riflette criticamente sugli aspetti del rapporto tra l'attivazione delle cure palliative e il ricorso al suicidio assistito, con riferimenti alla legge 219/2017 e alla ordinanza 207/2018, alla sentenza n. 242/2019 e alla recente n. 66/2025 della Corte Costituzionale.

SUMMARY

The Author reflects critically on the aspects of the relationship between the activation of palliative care and the use of assisted suicide, with references to law 219/2017 and ordinance 207/2018 and ruling n. 242/2019 and to the recent one n. 66/2025 of the Constitutional Court.

INTRODUZIONE

Al di là del problema largamente dibattuto di consolidare le cure palliative e la loro valorizzazione con una più capillare attivazione, anche in presenza di risorse scarse, nella presente riflessione si vuole invece porre l'accento su un aspetto particolare di esse, e cioè sul rapporto che esiste tra l'attivazione delle cure palliative e il ricorso al suicidio assistito, laddove emergono interrogativi oltre che procedurali ed operativi ma anche etici.

Prima di procedere oltre, è utile ricordare che l'ottima Legge 15 marzo 2010, n. 38 che le prevede, le definisce come "l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici".

Ciò in accordo con un documento dell'OMS¹ che le ritiene "un approccio in grado di migliorare la qualità della vita dei malati e delle loro famiglie che si trovano ad affrontare le problematiche associate a malattie inguaribili..." e soprattutto sono cure che non intendono anticipare o postporre la morte ("intends neither to hasten or postpone death").

Quest'ultima affermazione fa chiarezza del ricorrente ed ambiguo dilemma etico, sottolineandone la loro specifica finalità che è quella di essere aiutati "nel processo del morire" e non certo "a morire", e come alternativa all'abbandono delle cure da un lato o all'accanimento clinico dall'altro;

cioè a dire che le cure palliative, la sedazione palliativa nella fase terminale della vita e la stessa desistenza terapeutica nei confronti di trattamenti sproporzionati, straordinari o futili rispetto alle condizioni cliniche o alla prognosi, sono pratiche legalmente, deontologicamente ed eticamente legittime.

Cure palliative e suicidio assistito

Per una valutazione del particolare aspetto oggetto della riflessione è fondamentale il riferimento alla legge 219/2017⁽⁴⁾ e ai pronunciamenti della Corte Costituzionale quali l'ordinanza n. 207/2018⁽⁵⁾, la sentenza n. 242/2019⁽⁶⁾ e quella recente n. 66 del 20 maggio 2025⁽⁷⁾ nel giudizio di legittimità costituzionale dell'art. 580 del codice penale.

L'art. 2 della Legge 219/2017 riguarda proprio la "Terapia del dolore, divieto di ostinazione irragionevole nelle cure e dignità nella fase finale della vita" e pur nella brevità di un articolo di Legge, si possono individuare alcune importanti sottolineature.

Al comma 1 dell'articolo viene evidenziato il ruolo che ha il medico quando il paziente rinuncia o rifiuta il trattamento sanitario, anche salvavita, e che cioè si impegna ad alleviare le sofferenze e a garantire la terapia del dolore e le cure palliative come previsto dalla legge 38/2010⁽³⁾.

Questo comma in effetti prevede quanto è già disposto dall'art. 39 del Codice deontologico dei medici che prescrive che "il medico non abbandona il malato con prognosi infausta ma continua ad assisterlo e se in condizioni terminali impronta la sua opera alla sedazione del dolore e al sollievo dalle sofferenze tutelando la volontà, la dignità e la qualità della vita"⁽⁸⁾, ma, a nostro giudizio, il Legislatore ha tenuto conto piuttosto di una delle raccomandazioni espresse nel documento del Comitato Nazionale per la Bioetica del 29 gennaio 2016⁽⁹⁾, laddove è affermato che la cura del dolore e la sedazione palliativa profonda può essere praticata, non solo a chi "naturalmente" per così dire, si trova nell'imminenza della morte, quando cioè la malattia è in fase infaustamente conclusiva, ma anche quando "il paziente s'inserisce in un processo di fine vita", a causa della sua determinazione di rifiutare o rinunciare all'uso di sostegni vitali.

Pertanto possiamo dire che con la Legge 219/2017 ed anche con la ordinanza 207/2018 della Consulta ciò che era

1 Palliative care WHO, 2013

deontologicamente e moralmente dovuto (il sollievo delle sofferenze sempre e comunque) è ora anche giuridicamente stabilito.

Particolarmente importante è la recente sentenza n. 66/2025 della Corte Costituzionale nella quale non solo vengono richiamati alcuni punti delle precedenti sentenze (n. 242/2019 e ordinanza n. 207/2018) e cioè che “assume grande importanza la concreta messa a disposizione di un percorso di cure palliative, che configura un pre-requisito della scelta, in seguito, di qualsiasi percorso alternativo da parte del paziente” ma si sottolinea come ciò deve avvenire nell’ambito di una *seria assistenza medica*, per “la tempestiva attivazione di terapie palliative...anche nella prospettiva di prevenire e ridurre in misura molto rilevante la domanda di suicidio assistito”.

Ed anche nella richiesta di suicidio assistito da parte del paziente deve essere tenuta in debito conto l’esigenza di ricorrere a opportune cautele affinché «l’opzione della somministrazione di farmaci in grado di provocare entro un breve lasso di tempo la morte del paziente non comporti il rischio di alcuna prematura rinuncia, da parte delle strutture sanitarie, a offrire sempre al paziente medesimo concrete possibilità di accedere a cure palliative diverse dalla sedazione profonda continua, ove idonee a eliminare la sua sofferenza [...] in accordo con l’impegno assunto dallo Stato con la citata legge n. 38 del 2010» (cfr. sentenza 242/2019).

Il rimando alle cure palliative significa, cosa molto importante e positiva, che esse innanzitutto diventano con queste sentenze un diritto del paziente a riceverle e un dovere dello SSN e quindi un impegno dello Stato a darne concreta attuazione, imprescindibili in un percorso di cure e soprattutto propedeutiche rispetto alla richiesta suicidaria.

Se ciò non fosse, i giudici evidenziano che “si cadrebbe, altrimenti, nel paradosso di non punire l’aiuto al suicidio senza avere prima assicurato l’effettività del diritto alle cure palliative”⁽⁶⁾.

Dopo questa disamina preliminare che ci è sembrata opportuna, delle normative riguardanti l’argomento oggetto della presente riflessione, bisogna ora chiedersi quanto e in che modo le cure palliative evitino il ricorso al suicidio medicalmente assistito o per dire diversamente in che proporzione l’attivazione della terapia del dolore e le cure palliative nella fase finale della vita possono scongiurare la richiesta di suicidio assistito.

Che ciò possa avvenire, ne sono certi anche i giudici della Consulta come detto nelle sentenze richiamate, come è anche evidenziato in uno studio⁽¹³⁾ recente, con un’indagine in 13 paesi, dove viene dimostrato, che le cure palliative fanno calare drasticamente la domanda di morte, interpretata come è noto, più come richiesta di alleviamento delle sofferenze.

CONCLUSIONI

Come abbiamo evidenziato, in genere attivando le cure palliative la richiesta di suicidio assistito viene allontanata, anche se su questo particolare aspetto, non disponendo di statistiche e di studi prospettici o retrospettivi e di dati comparabili è difficile dire in quale entità e corrispondenza.

Se ciò è vero in larga parte ed è nota la filosofia delle cure palliative che è quella “*di non ostacolare né di anticipare la morte, ma di prendersi cura del dolore fisico e psichico del paziente*”⁽¹⁰⁾ e quindi hanno una funzione di accompagnamento dell’ammalato nel fine vita, bisogna anche osservare che le cure palliative effettivamente sono alternative al suicidio quando la motivazione del paziente è quella di allontanare la sofferenza e il dolore, ma invece non ostacolano l’intenzione di chi chiede una morte più rapida e più conforme alla personale concezione di dignità della vita, rifiutando finanche la sedazione palliativa profonda (vedi la ratio che hanno ispirato i pronunciamenti della Consulta di cui sopra).

In questo caso infatti la prospettiva è diversa e i presupposti della richiesta al suicidio assistito sono altri, come specificamente comprovato: una rivendicata autonomia e libertà decisionale riguardante i tempi, i modi, le condizioni ed il contesto della fine della vita ed una riappropriazione decisionale della propria morte, attraverso la volontà di controllare la personale esistenza nelle sue ultime fasi.

Nell’un caso la “*dignità della morte*” consiste nel non soffrire ed avere una qualità della vita senza dolore anche nelle ultime fasi; nell’altro, quella dignità è la morte stessa, deliberata autonomamente e più rapida, che rappresenta la compiutezza dell’autodeterminazione, anche e *nonostante* l’attivazione delle cure palliative.

Nel primo caso l’alleviamento del dolore fisico e psicologico è lo scopo principale, anche se dalla terapia farmacologica può derivare un abbreviamento del tempo che rimane da vivere, non voluto né ricercato; nel secondo caso l’autodeterminazione può nascere anche dalla decisione di sottrarsi a protocolli e terapie decise o persino imposte da altri.

È l’autodeterminazione del paziente che prevale in questi ultimi casi, come recepito e indicato dalle varie sentenze giudiziarie e poi dagli interventi legislativi e della Corte Costituzionale sul suicidio medicalmente assistito, in correlazione al principio della disponibilità/indisponibilità della vita e della sua dignità.

Quello che è certo è che le cure palliative possono essere anche rifiutate, essendo trattamenti sanitari, ma devono almeno essere sempre offerte, proprio alla luce delle sentenze esaminate.

Inoltre, la necessità di esse emerge anche dal fatto che, siccome uno dei requisiti richiesti per accedere al suicidio assistito è che tale decisione sia *libera e consapevole*, è da ammettere che un paziente afflitto da condizioni di grave sofferenza e dolore non trovasi certamente nelle condizioni più idonee per esprimere senza impedimenti la volontà suicidaria.

Infine, è perentorio il monito che i giudici della Consulta affermano con forza nella recente sentenza 66/2025 e cioè che “a oggi, in Italia: a) non è garantito un accesso universale ed equo alle cure palliative nei vari contesti sanitari, sia domiciliari che ospedalieri; b) vi sono spesso lunghe liste di attesa (intollerabili in relazione a chi versa in situazioni di grave sofferenza); c) si sconta una mancanza di personale adeguatamente formato e una distribuzione territoriale dell’offerta troppo divaricata; d) la stessa effettiva presa in carico da parte del servizio sociosanitario, per queste persone, è a volte insufficiente”.

Rimuovere queste inefficienze e garantire adeguate forme di sostegno sociale, di assistenza sanitaria e sociosanitaria domiciliare continuativa, ricorda la Corte è un preciso dovere della Repubblica, perché la presenza o meno di esse condiziona le scelte della persona malata e può “costituire lo spartiacque tra la scelta di vita e la richiesta di morte”.

Ecco allora da parte dei giudici della Consulta lo «stringente appello» al legislatore “affinché dia corso a un adeguato sviluppo delle reti di cure palliative e di una effettiva presa in carico da parte del sistema sanitario e sociosanitario, al fine di evitare un ricorso improprio al suicidio assistito”.

BIBLIOGRAFIA

1. Spagnolo AG, Comoretto N: *Eutanasia, suicidio assistito e cure palliative: Analisi del documento della Task Force etica dell'EAPC (Associazione Europea per le Cure Palliative)*. Medicina e Morale, 2004; 3: 501-518
2. Battimelli G: *Il dibattito sul fine vita: note a margine di alcuni recenti documenti*. Medicina e Morale, 2015; 3: 452-470
3. Legge 15 marzo 2010, n. 38: *Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore*
4. Legge 22 dicembre 2017, n. 219: *Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento*
5. Corte Costituzionale: Ordinanza n. 207/2018
6. Corte Costituzionale: Sentenza n. 242/2019
7. Corte Costituzionale: Sentenza n. 66/2025
8. FNOMCeO: *Codice di Deontologia Medica*. 2014
9. CNB: *Sedazione palliativa profonda nell'imminenza della morte*. Parere 29 gennaio 2016
10. CNB: *Riflessioni bioetiche sul suicidio medicalmente assistito*. Parere 18 luglio 2019
11. CNB: *Cure palliative*. Parere 14 dicembre 2023
12. Colombo AD, Dalla Zuanna G: *La demografia del fine vita*. Rassegna italiana di Sociologia, 2023; 3: 491-534
13. Colombo AD, Dalla Zuanna G: *Data and trends in assisted suicide and euthanasia, and some related demographic issues*. Population and Development Review, 2024; 50 (1): 233–257

Indirizzo per corrispondenza:

Dott. Giuseppe Battimelli

e-mail: battimelligiuseppe@libero.it

Determinazione delle tossine di *Clostridium difficile* in pazienti di area critica

Bruno Talento¹, Francesca Cuozzo², Maurizio Gallo³

¹ Presidente SIPMeL (Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio) Regione Campania

² U.O.C Patologia Clinica - P.O "Santa Maria della Speranza" – ASL Salerno

³ Ordine Nazionale dei Biologi Campania - Molise

Ricevuto in Redazione il 5 luglio 2025

Parole chiave: Clostridium, Gastroenteriti batteriche, Tossine, Terreno cromogeno chromID C. difficile agar, Tecnica Lamp.

Key Words: Clostridium, Bacterialgastroenteritis, Chromogenic medium chromID C. difficile agar, Lamp technique

RIASSUNTO

I Clostridi sono bacilli Gram positivi con dimensioni che vanno da 3 a 8 μm , in gran parte mobili con flagelli peritrichi, raramente capsulati. Producono spore generalmente a localizzazione terminale o sub-terminale, le quali hanno un diametro che eccede quello dello sporangio che appare rigonfio in corrispondenza delle spore. Sono anaerobi obbligati, mancano del sistema dei citocromi e delle catalasi quindi producono ATP solamente attraverso reazioni di fosforilazione a livello del substrato. I Clostridi producono una grandissima varietà di enzimi che si liberano nell'ambiente, alcuni dei quali sono dotati di altissima tossicità per gli organismi animali e quindi vengono considerati vere e proprie esotossine. Essi sono normalmente saprofiti che vivono negli strati superficiali del suolo o nell'intestino di alcuni animali (uomo compreso). Le infezioni umane sono la conseguenza di una introduzione accidentale nei tessuti profondi dei clostridi stessi oppure delle spore o dell'assunzione delle tossine prodotte dal clostridio. Dal punto di vista antigenico i vari clostridi presentano una notevole reattività crociata e solo a livello degli antigeni flagellati è possibile riscontrare differenze suscettibili che possono essere impiegate per una tipologia sierologica di questo tipo di batteri.

SUMMARY

Clostridia are Gram-positive bacilli measuring between 3 and 8 μm , mostly motile with peritrichous flagella, rarely encapsulated. They produce spores generally located terminally or sub-terminally, which have a diameter that exceeds that of the sporangium, which appears swollen at the location of the spores. They are obligate anaerobes, lacking the cytochrome system and catalase, thus producing ATP only through substrate-level phosphorylation reactions. Clostridia produce a huge variety of enzymes that are released into the environment, some of which have high toxicity for animal organisms and are there for econsidered true exotoxins. They are usually saprophytes that live in the upper layers of soil or in the intestines of certain animals (including humans). Human infections are the result of accidental introduction of the clostridio themselves or their spores into deep tissues

or the ingestion of toxins produced by the clostridium. From an antigenic point of view, the various clostridia exhibit significant cross-reactivity, and only at the level of flagellar antigens can distinguishable differences be found that can be used for a serological typing of this type of bacteria.

INTRODUZIONE

Il Clostridium difficile è un bacillo Gram-positivo, anaerobio, obbligato e sporigeno. Una caratteristica che lo distingue dagli altri Clostridi è la capacità di decarbossilare l'acido parahydroxy fenilacetico per produrre p-cresolo che dà alle colture di questo batterio il caratteristico odore di catrame. La caratterizzazione del batterio rivelò il suo coinvolgimento nella patologia umana definendo la malattia col nome di CDAD (diarrea/malattia associata al C. difficile) o CDI (Infezione da C. difficile). Attualmente è riconosciuto come la principale

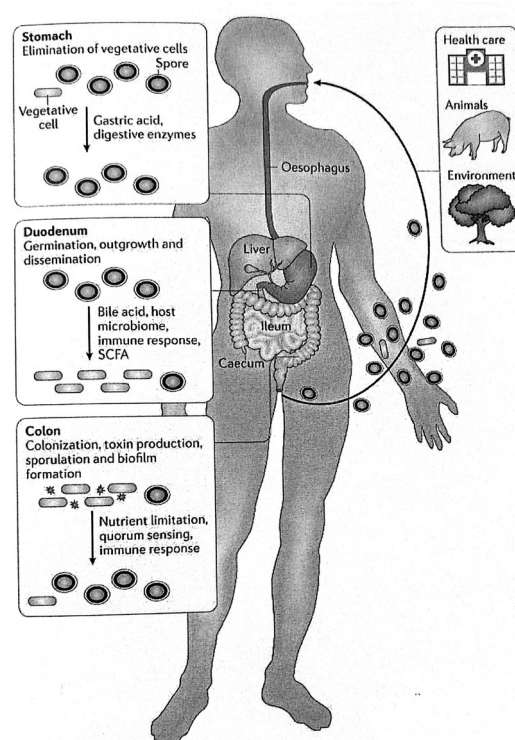


Figura 1

causa di diarrea infettiva nosocomiale ed è legata a sempre più casi di colite acquisita in ambiente ospedaliero. Il quadro clinico è eterogeneo: dalle diarreie autolimitanti alle forme gravi, quali la colite pseudomembranosa e il megacolon tossico, che possono portare al decesso del paziente. Il *C. difficile* viene trasmesso per via oro-fecale, acquisito tramite l'ingestione di spore o attraverso l'esposizione diretta al batterio o alle spore che si trovano nell'ambiente. (Fig. 1)

Le spore sono il mezzo attraverso il quale batteri anaerobi obbligati riescono a sopravvivere all'ambiente ossigenato al di fuori dell'ospite e all'ambiente acido presente all'interno dello stomaco; difatti le spore di questo batterio sono resistenti al succo gastrico, al calore ed anche a molti disinfettanti di uso comune nei nosocomi. La germinazione delle spore è causata dal legame dei derivati dell'acido colico al recettore germinante CspC. Una cascata proteolitica conduce alla degradazione del peptidoglicano delle spore, al rilascio di acido dipicolinico e del suo sale di calcio e alla reidratazione delle spore, con conseguente crescita cellulare. In un intestino sano, con una normale flora batterica intestinale, i derivati dell'acido colico vengono processati da altri batteri prevenendo la germinazione delle spore del clostridio. I pazienti trattati con antibiotici ad ampio spettro presentano un microbioma danneggiato il che non permette il metabolismo preventivo dell'acido colico. (Fig. 2)



Figura 2

La patogenicità del *C. difficile* è legata alla presenza di un'isola di patogenicità, la PaLoc, localizzata a livello cromosomico. Essa può essere trasferita per via orizzontale a ceppi non patogeni convertendoli in ceppi patogeni. L'isola codifica per due tossine, TcdA e TcdB; inoltre, sulla stessa vi sono anche geni che codificano per regolatori positivi e negativi della loro espressione (TcdC, TcdD, TcdE).

MATERIALI E METODI

TERRENO CROMOGENICO chromID *C. difficile* agar. E' un terreno selettivo utilizzato per l'isolamento e l'identificazione di *Clostridium* in campioni clinici umani. ChromID è costituito da una ricca base nutritiva che unisce diversi perptoni e taurocolato che favorisce la germinazione delle spore. Contiene un substrato cromogenico e una miscela di antibiotici che permettono:

- Isolamento ed identificazione di ceppi di *Clostridium difficile* produttori β -glucosidasi basata sul tipico colore delle colonie che va da grigio al nero;
- Inibizione della maggior parte dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi, lieviti e muffe. (Fig. 3)

Successivamente si utilizza la tecnica LAMP (loop-mediated isothermal DNA amplification) per rilevare il locus


C. difficile BAA 2155

Figura 2

di patogenicità (PaLoc) di *C. difficile* tossigenico. Il PaLoc codifica entrambi i geni della tossina A e della tossina B e rileva il PaLoc identificando un frammento parziale di DNA sul gene della tossina.

RISULTATI

Dallo studio si è riscontrato che, in accordo con i dati epidemiologici europei, ogni anno circa il 30% dei pazienti hanno sviluppato la CDI e che questo microrganismo è responsabile del 48% delle infezioni gastrointestinali associate alla sanità. La mortalità associata a CDI è stata riportata intorno al 15-20 % entro un mese dalla diagnosi.

CONCLUSIONI

Il *Clostridium difficile* è tra i microrganismi patogeni inseriti nelle liste internazionali di "alert organism", per i quali si raccomanda una precoce identificazione ed un costante monitoraggio. La diffusione ospedaliera del batterio può essere limitata mediante l'applicazione di misure di controllo che includono:

- Sorveglianza sanitaria
- Precauzione da contatto
- Igiene delle mani
- Programmi di educazione rivolte a tutto il personale sanitario
- Interventi per controllare l'uso di antibiotici.

A tal proposito attualmente è in atto un progetto di sorveglianza il cui obiettivo generale è migliorare l'efficienza della diagnosi di CDI e ridurre la diffusione in ambito assistenziale di tale infezione in un campione di

strutture ospedaliere rappresentative del nord, del centro e del sud del Paese. La sorveglianza deve consentire, infatti, sia di monitorare il trend epidemiologico della malattia, che di caratterizzare i robotipi prevalenti, per identificare tempestivamente la circolazione di ceppi iper virulenti già descritti in altri paesi o ancora non identificati.

BIBLIOGRAFIA

1. Fisher Walker CL, Lamberti L, Adair L, Guerrant RL, Lescano AG, Martorell R, Pinkerton RC, Black RE: *Does childhood diarrhea influence cognition beyond the diarrhea – stunting pathway?* PLoS One 7:e47908. Doi:10.1371/journal.pone.0047908. Epub 2012
2. DuPont HL: *Guidelines on acute infection diarrhea in adults. The practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.* Am J Gastroenterol, 1997; 92: 1962-1975
3. Humphries RM, Linscott AJ: *Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis.* Clin Microbiol, Rev. 2015 Jan; 28 (1): 3-31. doi: 10.1128/CMR.00073-14. Review
4. By-Payne J, Elliott E: *Gastroenteritis in children.* Clin Evid. 2004; 12: 443-454
5. Lessa FC, et al.: *Burden of Clostridium difficile infection in the United States.* N Engl J Med, 2015; 372(9): 825-834
6. Barros LA, Wang SZ, Phelps CJ, Johnson JL, Wilkins TD: *Nucleotide sequence of Clostridium difficile toxin B gene.* Nucleic Acids Res, 1990; 18: 4004
7. Giesemann T, Egerer M, Jank T, Aktoris K: *Processing of Clostridium difficile toxins.* J. Med. Microbiol, 2008; 57: 690-696
8. Von Eichel-Streiber C, Laufenberg-Feldmann R, Sartingen S, Shulze J, Sauerborn M: *Comparative sequence analysis of the Clostridium difficile toxin A and B.* Mol. Gen. Genet, 1992; 233: 260-268
9. Voth DE, Ballard JD: *Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease.* Clin. Microbiol. Rev, 2005; 18(2): 247-263
10. Reinert DJ, Jank T, Aktories K, Shulz GE: *Structural basis for the function of Clostridium difficile toxin B.* J. Mol. Biol, 2005; 351: 973-981
11. Santosham M: *Oral rehydration therapy: reverse transfer of technology.* Arch Pediatr Adolesc Med, 2002; 156 (12): 1177-1179
12. Eyre DW, et al.: *Diverse sources of C difficile infection identified on whole-genome sequencing.* N Engl J. Med, 2013; 372: 825-834
13. Elliott EJ: *Acute gastroenteritis in children.* BMJ, 2007; 334 (7583): 35-40
14. Wilhelmi I, Roman E, Sanches-Fauquier A: *Viruses causing gastroenteritis.* Clin Microbiol Infect, 2003; 9(4): 247-262
15. Heensgens MP, et al.: *Diarrhea in general practice: when should a Clostridium difficile infected be considered? Results of a nested case-control study.* Clin Microbiol Infect, 2014; 20: O1067-O1074

Indirizzo per corrispondenza:

Dott. Bruno Talento

e-mail: brunotalento@libero.it

Procedure di screening e gestione della paziente con tumore mammario

Vincenzo Di Lauro, Michelino De Laurentiis

Dipartimento di Oncologia Mammaria e Toracica – Divisione di Oncologia Mammaria Medica
Istituto Nazionale Tumori IRCCS ‘Fondazione G. Pascale’ – Napoli

Ricevuto in Redazione il 21 luglio 2025

Parole chiave: Tumore mammario, Diagnosi precoce, Procedure di Screening, Tecniche diagnostiche.

Key Words: Breast cancer, Early Diagnosis, Screening Test, Diagnostic techniques.

RIASSUNTO

Il tumore della mammella, essendo il più frequente nelle donne di qualunque età, si avvale di strumenti di sorveglianza consolidati che, se adeguatamente utilizzati, ne permettono l'identificazione in stadio precoce e conseguentemente il trattamento preventivo.

Sono attivi programmi di prevenzione secondaria rivolti alle diverse fasce di popolazione che hanno proprio l'obiettivo di intercettare precocemente il tumore e determinare la guarigione. L'autopalpazione e l'esame clinico del seno consentono di individuare la lesione mammaria da sottoporre a videat specialistico ed approfondimento diagnostico. La mammografia è l'esame strumentale più valido nel consentire la diagnosi precoce e tutte le donne, dai 45 ai 74 anni, con cadenza variabile in relazione all'età e al rischio, devono sottoporsi a questo esame di screening estremamente efficace. L'ecografia mammaria, invece, rappresenta un esame diagnostico di approfondimento qualora la definizione mammografica del parenchima mammario non consenta un rilevamento certo delle lesioni sospette. La risonanza magnetica mammaria costituisce un'indagine di livello superiore, particolarmente utile nello screening dei soggetti ad alto rischio, come le donne portatrici di mutazioni patogenetiche o quelle precedentemente radiotrattate a maggior rischio di cancro.

Nuove strategie di screening e strumenti volti a implementare la sorveglianza permetteranno di ridurre incidenza e mortalità del tumore mammario.

SUMMARY

Breast cancer, the most common cancer in women of all ages, relies on well-established health surveillance tools that, when used properly, lead to early diagnosis and subsequent preventive treatment.

Secondary prevention programs are active for different population groups, specifically aimed at early detecting cancer and ensuring its cure. Breast self-examination (BSE) and clinical examination (CBE) may identify breast lesions requiring specialist consultation and further diagnostic testing. Mammography is the most effective screening diagnostic technique for early diagnosis, and all women aged 45 to 74, at varying time points depending on their age and risk, should undergo this extremely effective screening test. Breast ultrasound (US) represents an in-depth diagnostic test when mammographic definition of the breast parenchyma does not allow for the reliable detection of suspicious lesions. MRI is

an advanced screening test, particularly useful for high-risk individuals, such as women with pathogenetic mutations or those previously treated with high-dose radiation who are at increased risk of developing cancer.

New screening strategies and tools aimed at implementing surveillance will be able to reduce breast cancer incidence and mortality.

INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne in tutte le fasce d'età, in cui circa un tumore maligno su tre è un tumore mammario. Il trend di incidenza in Italia appare in leggero aumento, con circa 55.000 nuovi casi stimati nel 2020⁽¹⁾. Sebbene rappresenti la prima causa di morte per tumore nelle donne, si conferma una diminuzione significativa della mortalità per carcinoma mammario, attribuibile anche alla maggiore estensione dei programmi di diagnosi precoce promossi a livello nazionale e territoriale.

La riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, è da riferirsi principalmente alla saturazione dell'incidenza determinata proprio dalla copertura dei primi programmi di screening mammografico, che hanno coinvolto grandi aree del Paese a partire dalla seconda metà degli anni '90. Lo screening è un'attività di prevenzione secondaria rivolta a donne asintomatiche per effettuare una diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce, con l'obiettivo di ridurre la mortalità cancro-relata.

La possibilità di guarire da un tumore della mammella aumenta se la diagnosi viene fatta precocemente per cui più precocemente diagnosticiamo il tumore, maggiori sono le possibilità di guarigione.

SCREENING NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Fortunatamente il tumore della mammella è uno dei quattro tumori per i quali attualmente è possibile fare diagnosi precoce.

In Italia i programmi di screening attualmente attivi sono tre: screening per il cancro della mammella; screening per il cancro del collo dell'utero (Pap-test o HPV-DNA test); screening per il cancro del colon-retto (ricerca di sangue occulto nelle feci o rettosigmoidoscopia). Esistono poi degli screening ancora in fase di studio, come il test per il tumore del polmone (con impiego della TAC spirale nei forti

fumatori di età superiore ai 55 anni) o il test per il tumore della prostata (mediante la ricerca dell'antigene-prostata-specifico – PSA).

Il test che ci permette di fare una diagnosi precoce di cancro al seno in maniera più affidabile è la mammografia⁽²⁾, effettuata a partire dai 45 anni fino ai 74 anni, che è in grado di ridurre la mortalità per tumore della mammella in maniera efficace. Questo esame deve essere praticato con regolarità per raggiungere tale obiettivo, cioè: una volta all'anno tra i 45 e i 50 anni e ogni due anni tra i 50 e i 74 anni⁽³⁾. Tuttavia i dati sulla riduzione della mortalità sono meno certi per le fasce d'età comprese tra i 40 e i 49 anni e superiore ai 70 anni. In alcune regioni italiane è stato organizzato lo screening per le fasce d'età più giovani, dai 45 ai 49 anni con mammografia annuale. L'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico rende ragione dell'aumento significativo dell'incidenza e della diminuzione della mortalità. In questa fascia le donne devono essere informate del fatto che non c'è un'evidenza definitiva sulla capacità di riduzione della mortalità legata allo screening effettuato con la mammografia e quindi va discusso in ogni singolo caso anche la cadenza con cui va praticata in queste donne.

Otto studi clinici randomizzati⁽⁴⁻¹⁰⁾ sull'invito allo screening mammografico hanno fornito dati sulla mortalità per cancro al seno relativi a 348.478 donne di età inferiore ai 50 anni, e 4 revisioni di studi osservazionali⁽¹¹⁻¹⁴⁾ hanno valutato i risultati rilevanti. Lo screening mammografico organizzato riduce la mortalità per cancro al seno e può ridurre il rischio di cancro al seno in stadio IIA o superiore^(15,16) con benefici assoluti per la salute maggiori nelle donne di età compresa tra 45 e 49 anni rispetto a quelle di età compresa tra 40 e 44 anni. I dati di 5 studi clinici disponibili^(7,17-20) su donne di età compresa tra 40 e 74 anni suggeriscono un aumento del tasso di mastectomia dopo mammografia, sebbene questi risultati potrebbero essere fuorvianti a causa del tempo di esecuzione. Il numero di falsi positivi dipende dall'età del primo screening e anche le donne di età compresa tra 40 e 44 anni presentano un rischio di radiazioni maggiore rispetto alle donne più anziane.

Sulla base dei dati di 249.930 donne di età compresa tra 50 e 69 anni provenienti da 6 studi randomizzati^(5,7-10,21), l'invito a sottoporsi a screening mammografico organizzato riduce la mortalità di cancro al seno anche in questa fascia d'età, sebbene 2 studi randomizzati^(22,23) suggeriscono tassi di sovradiagnosi del 10,1% (CI, 8,6%-11,6%) e del 17,3% (CI, 14,7%-20,0%). Nelle donne di età tra i 70 e i 74 anni, vi sono evidenze favorevoli all'implementazione dello screening mammografico organizzato a causa dell'allungamento della durata media della vita e del protrarsi di un buono stato di salute anche in età più avanzata, seppure siano limitate dalla scarsa adesione di queste donne allo screening. I benefici derivanti da uno screening più frequente differiscono tra le fasce d'età, ma suggeriscono che per tutte le fasce d'età lo screening annuale può ridurre la mortalità per cancro al seno rispetto allo screening biennale o triennale^(24,25). Rispetto allo screening biennale, l'incidenza del cancro al seno in stadio IIB-IV e del cancro di intervallo sembra inferiore con lo

screening annuale⁽²⁶⁾. Confrontando lo screening biennale con quello triennale, i benefici riportati sono simili in tutte le fasce d'età, ad eccezione dell'individuazione del cancro al seno in stadio IIB-IV nelle donne di età compresa tra 50 e 69 anni, che favorisce lo screening biennale⁽²⁷⁾. Lo screening annuale ha mostrato tassi di sovradiagnosi più elevati, più falsi positivi (in alcuni confronti, >30% in più) rispetto allo screening biennale o triennale, ma le differenze si riducono con l'aumentare dell'età⁽²⁸⁾.

L'utilizzo della tomosintesi (digital breast tomosynthesis, DBT) nello screening della popolazione generale è oggetto di valutazione. Grazie alla sua capacità di ottenere ricostruzioni tridimensionali, la DBT si rivela superiore rispetto alla tecnica digitale (digital mammography, DM) nel ridurre i falsi negativi e i falsi positivi. Lo screening con DBT ha aumentato la rilevazione del cancro al seno rispetto alla mammografia digitale⁽²⁹⁾. Tuttavia, nel contesto di un programma di screening organizzato, per le donne asintomatiche con un rischio moderato, le linee guida dell'ECIBC suggeriscono di non utilizzare sia la DBT sia la DM sia il loro uso combinato (livello di evidenza molto basso), non solo a causa dei maggiori costi delle apparecchiature, ma anche a causa delle risorse umane richieste, il che porta a un'incertezza nel bilancio degli effetti sulla salute derivanti dal loro utilizzo nei programmi di screening^(30,31).

Altro esame diagnostico di approfondimento è rappresentato dall'ecografia mammaria. L'ecografia di per sé non rappresenta l'esame principale per effettuare diagnosi precoce ma viene suggerito come approfondimento diagnostico nei casi in cui la mammografia non è sufficientemente discriminante. Per le donne asintomatiche di tutte le età con elevata densità mammografica e risultati mammografici negativi, 3 studi osservazionali⁽³²⁻³⁴⁾ riportano l'effetto sui tassi di rilevamento di cancro al seno di uno screening supplementare con esame ecografico. L'aggiunta dell'ecografia ha aumentato il numero di casi di cancro al seno rilevati. Tuttavia, potrebbe esistere un'interazione tra fattori di rischio diversi dalla densità mammaria e il tasso di rilevamento che non favorisce l'implementazione dello screening aggiuntivo con tecnologie ecografiche aggiuntive o nuove (color-Doppler, elastografia ed ecografia mammaria automatizzata) a causa della mancanza di prove sugli effetti previsti sulla mortalità e sugli altri risultati clinici.

L'esecuzione di ulteriori esami con risonanza magnetica (RM) ha aumentato significativamente il tasso di rilevamento del cancro al seno rispetto alla sola mammografia^(35,36), sollevando il problema della sovradiagnosi. In particolare, si è osservata l'importanza dei falsi positivi e dei casi di cancro di intervallo nello screening basato sulla risonanza magnetica. I costi delle apparecchiature e degli esami di risonanza magnetica potrebbero essere molto più elevati di quelli della mammografia digitale per cui è sconsigliata nei programmi di screening l'esecuzione routinaria di ulteriori esami con risonanza magnetica dopo la mammografia nelle donne con elevata densità mammografica. Inoltre in 10 studi⁽³⁷⁻⁴⁶⁾ si è mostrata l'accuratezza della DBT rispetto alle proiezioni mammografiche diagnostiche nelle donne a rischio interme-

dio di tumore al seno richiamate per lesioni sospette durante lo screening mammografico.

La tomosintesi mammaria digitale porta a un maggior numero di veri positivi (pazienti a cui è stata diagnosticata correttamente una neoplasia mammaria), un minor numero di falsi negativi (pazienti erroneamente classificate come non affette da tumore al seno), un maggior numero di veri negativi (donne senza tumore al seno) e un minor numero di falsi positivi (donne erroneamente considerate affette da tumore al seno). La DBT probabilmente conferisce un beneficio netto per la salute e, sebbene il dispositivo DBT sia molto più costoso dell'attrezzatura necessaria per la mammografia ad ingrandimento, le informazioni relative ad altri criteri di diagnosi precoce favoriscono l'utilizzo della DBT nelle donne sottoposte a richiamo per lesioni sospette durante lo screening mammografico.

A seguito delle recenti controversie sull'efficacia della mammografia, l'autopalpazione del seno (BSE) potrebbe essere considerata un'alternativa ampiamente raccomandata per la prevenzione del tumore mammario. L'efficacia dello screening mediante esame clinico del seno (CBE) e/o autopalpazione (BSE) viene valutata utilizzando evidenze indirette provenienti da studi clinici randomizzati sullo screening del seno e da studi osservazionali. Una meta-analisi⁽⁴⁷⁾ dell'effetto dell'autopalpazione del seno sulla mortalità per tumore mammario ha riscontrato un rischio inferiore di mortalità o di cancro in stadio avanzato solo in studi su donne con cancro al seno che hanno riferito di aver praticato l'autopalpazione prima della diagnosi (mortalità: rischio relativo aggregato 0,64, IC 95% 0,56-0,73; cancro in stadio avanzato, rischio relativo aggregato 0,60, IC 95% 0,46-0,80). Non si è riscontrata alcuna differenza nel tasso di mortalità negli studi su donne a cui il tumore era stato diagnosticato durante una visita tuttavia il BSE è associato a un numero considerevolmente maggiore di donne che cercano consulenza medica e si sottopongono a biopsie. Lo screening mediante CBE, con l'insegnamento dell'autopalpazione del seno come componente integrante, sarà probabilmente efficace nel ridurre la mortalità per cancro al seno⁽⁴⁸⁾. A differenza dei programmi di screening mammografico che sono stati ampiamente studiati, si sa ancora poco sull'esito degli esami clinici senologici eseguiti in ambito comunitario.

SCREENING NELLE DONNE AD ALTO RISCHIO

Ci sono tuttavia alcune situazioni cliniche in cui lo screening viene effettuato in un'età più precoce e le modalità con cui viene attuato sono diverse rispetto alla popolazione generale. Parliamo delle donne portatrici di mutazioni genetiche a carico di alcuni geni, come BRCA 1-2, mutazioni che predispongono a un rischio aumentato di sviluppare tumori in alcune famiglie, sebbene tali mutazioni si riscontrino solo nel 5% di tutti i casi di tumore della mammella. La percentuale di rischio, infatti, in soggetti con mutazione genetica dei geni BRCA1 e BRCA2, aumenta fino al 60-70% per il tumore della mammella e fino al 20-40% per il tumore dell'ovaio⁽⁴⁹⁾. Altri geni ritenuti responsabili di un rischio incrementato di sviluppare tumori della mammella pari a 1.5-7.5 volte in più

sono CHEK2, BRIP1, MSH6, BARD1, ATM, RAD51D e PALB2⁽⁵⁰⁾. E' necessario iniziare lo screening precocemente, in genere a partire dai 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, e in queste pazienti va effettuato non solo con la mammografia ma anche con la risonanza magnetica.

La risonanza mammaria con mezzo di contrasto con cadenza annuale di screening, trova indicazione nelle donne ad alto rischio secondo quanto definito dall'American Cancer Society guidelines⁽⁵¹⁾: portatrici di mutazione BRCA1 o BRCA2 o altri fattori ereditari o quadri sindromici quali mutazione ATM, PALB2, p53 [sindrome di Li-Fraumeni], PTEN [sindrome di Cowden], STK11/LKB [sindrome di Peutz-Jeghers] e/o con un rischio lifetime 20-25% secondo i comuni modelli di predizione del rischio (modelli di Gail e TyrerCuzzyck).

Numerosi studi hanno dimostrato che vale la pena considerare un programma di screening differenziale in base alle mutazioni genetiche riscontrate. La sensibilità dello screening mammografico maggiore rispetto a quella della risonanza magnetica sembrerebbe limitata nei portatori della mutazione BRCA1, anche in considerazione dell'aumentato rischio di carcinogenesi radioindotta in queste pazienti⁽⁵²⁾, mentre la mammografia contribuisce alla sensibilità dello screening nelle portatrici della mutazione BRCA2, in particolare in quelli di età ≤ 40 anni e rappresenta una valida alternativa in quelle che non possono effettuare la RM⁽⁵³⁾. Eseguendo invece la RMN mammaria nelle pazienti ad alto rischio, l'esecuzione dell'ecografia mammaria anche semestrale non apporta guadagno diagnostico⁽⁵⁴⁾. Le pazienti risultate positive al test genetico (ossia portatrici di mutazione genetica considerata patogenetica) devono quindi sottoporsi agli esami di screening con cadenza regolare e più ravvicinata rispetto alle donne della popolazione generale e possono valutare, insieme agli specialisti di riferimento, eventuali interventi di chirurgia preventiva, come la mastectomia bilaterale e la salpingo-ovariectomia bilaterale. Ai loro parenti di grado più stretto, infine, viene consigliato di sottoporsi a consulenza oncogenetica e test per verificare se anche loro sono portatori della medesima variante patogenetica e quindi avviarsi ad un programma di screening regolare e/o cure specifiche. Per quanto riguarda la sorveglianza delle donne portatrici di mutazione BRCA non sottoposte a chirurgia preventiva sono state elaborate alcune raccomandazioni⁽⁵⁵⁾ che non prevedono lo screening intensivo in queste donne a rischio genetico consigliando procedure per la sorveglianza basate su mammografia annuale fino ai 69 anni e poi biennale, eventualmente alternata con RMN mammaria (per incrementarne la sensibilità) a partire dai 25 anni ed ecografie mammaria e transvaginale semestrali.

Un altro gruppo di persone in cui è necessario effettuare lo screening precocemente è rappresentato da donne in età pediatrica o giovane-adulta con una precedente diagnosi di tumore che ha richiesto l'irradiazione ad alte dosi del torace nella fascia d'età tra i 10 e i 30 anni. In queste donne vi è un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella, che può raggiungere quello delle donne BRCA mutate,

per cui anche in questo caso è indicato lo screening mammografico in età più giovane e con tecniche diagnostiche differenti⁽⁵⁶⁾. In questo gruppo si è osservata una sensibilità maggiore della mammografia e relativamente minore della RM con mdc rispetto a quanto abbiamo visto per le donne a rischio genetico-familiare⁽⁵⁷⁾. Per cui le donne sottoposte a radioterapia prima dei 30 anni con dose ≥ 10 Gy dovrebbero essere sottoposte a partire dai 25 anni o almeno 8 anni dopo la radioterapia a un programma di screening che comprenda almeno RM con mdc annuale e mammografia bilaterale o tomosintesi, contestuale o alternate alla RM, fino al raggiungimento dell'età per l'invito al programma di sorveglianza organizzato ridiscusso in relazione al profilo di rischio della donna.

CONCLUSIONI

Lo screening e la prevenzione sono fondamentali per ridurre l'impatto del tumore alla mammella. In particolare, come abbiamo visto, la diagnosi precoce attraverso le procedure di screening determina una riduzione significativa della mortalità correlata al cancro. L'implementazione degli strumenti di sorveglianza e delle misure preventive rappresenta un passo necessario per incidere in maniera significativa e in misura sempre più estesa sull'identificazione precoce della malattia limitando il ricorso ai trattamenti cronici impiegati nel setting avanzato e migliorando i risultati e l'efficacia clinica. Pertanto, intervenendo sullo stile di vita e allargando il coinvolgimento alle campagne di screening, si può contribuire in maniera decisiva a ridurre l'incidenza del fenomeno.

Progressi e nuove possibilità che si stanno sviluppando, come l'intelligenza artificiale e la genomica, consentiranno approcci più accurati e personalizzati. Sono tuttavia necessari sforzi continui per affrontare le disparità e le questioni etiche e permettere l'adesione di gran parte della popolazione ai programmi di sorveglianza territoriali e nazionali.

BIBLIOGRAFIA

1. *I numeri del cancro in Italia 2020*. A-A-S-IA Available from: https://www.aiom.it/wpcontent/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf
2. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P et al.: *Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women*. Insights Imaging, 2017; 8: 11-18
3. *European guidelines on breast cancer screening and diagnosis*. Available from: <https://healthcarequality.jrc.ec.europa.eu/en/ecibc/european-breast-cancer-guidelines>
4. Miller AB, Baines CJ, To T, et al.: *Canadian national breast screening study: 1. breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years*. CMAJ, 1992; 147: 1459-76
5. Bjurstam NG, Björneld LM, Duffy SW: *Updated results of the gothenburg trial of mammographic screening*. Cancer, 2016; 122: 1832-5
6. Moss SM, Wale C, Smith R, et al.: *Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial*. Lancet Oncol, 2015; 16(9): 1123-1132
7. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, et al.: *Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials*. Lancet, 2002; 359: 909-19
8. Shapiro S: *Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. health insurance plan*. J Natl Cancer Inst Monogr, 1997; (22): 27-30
9. Tabar L, Duffy SW, Yen MF, et al.: *All-cause mortality among breast cancer patients in a screening trial: support for breast cancer mortality as an end point*. J Med Screen, 2002; 9: 159-62
10. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, et al.: *Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study*. J Natl Cancer Inst, 1986; 77: 317-20
11. Bond M, Pavey T, Welch K, et al: *Systematic review of the psychological consequences of false-positive screening mammograms*. Health Technol Assess, 2013; 17: 1-170, v-vi
12. Brett J, Bankhead C, Henderson B, et al.: *The psychological impact of mammographic screening. A systematic review*. Psychooncology, 2005; 14: 917-38
13. Salz T, Richman AR, Brewer NT: *Meta-analyses of the effect of false-positive mammograms on generic and specific psychosocial outcomes*. Psychooncology, 2010; 19: 1026-34
14. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al.: *EUNICE Project and Euroscreen Working Groups. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes*. J Med Screen, 2012; 19 Suppl 1: 57-66
15. Chu KC, Smart CR, Tarone RE: *Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trial*. J Natl Cancer Inst, 1988; 80: 1125-32
16. Moss S, Waller M, Anderson TJ, et al.: *Trial Management Group. Randomised controlled trial of mammographic screening in women from age 40: predicted mortality based on surrogate outcome measures*. Br J Cancer, 2005; 92: 955-60
17. Miller AB: *The costs and benefits of breast cancer screening*. Am J Prev Med, 1993 May-Jun; 9: 175-80
18. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al.: *Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial*. BMJ, 1988; 297: 943-8
19. Tabar L, Chen HH, Duffy SW, et al.: *Primary and adjuvant therapy, prognostic factors and survival in 1053 breast cancers diagnosed in a trial of mammography screening*. Jpn J Clin Oncol, 1999; 29: 608-16
20. Frisell J: *Mammographic screening for breast cancer [thesis]*. Stockholm: Stockholm University, 1989
21. Miller AB, Baines CJ, To T, et al.: *Canadian national breast screening study: 2. breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years*. CMAJ, 1992; 147: 1477-88
22. Miller AB, To T, Baines CJ, et al.: *Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years*. J Natl Cancer Inst, 2000; 92: 1490-9

23. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al.: *Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study*. BMJ, 2006; 332: 689-92
24. Breast Screening Frequency Trial Group: *The frequency of breast cancer screening: results from the UKCC-CR randomised trial. United Kingdom co-ordinating committee on cancer research*. Eur J Cancer, 2002; 38: 1458-64
25. O'Meara ES, Zhu W, Hubbard RA, et al.: *Mammographic screening interval in relation to tumor characteristics and false-positive risk by race/ethnicity and age*. Cancer, 2013; 119: 3959-67
26. Miglioretti DL, Zhu W, Kerlikowske K, et al.: *Breast Cancer Surveillance Consortium. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status*. JAMA Oncol, 2015; 1: 1069-77
27. Braithwaite D, Zhu W, Hubbard RA, et al.: *Breast Cancer Surveillance Consortium. Screening outcomes in older US women undergoing multiple mammograms in community practice: does interval, age, or comorbidity score affect tumor characteristics or false positive rates?* J Natl Cancer Inst, 2013; 105: 334-41
28. Hunt KA, Rosen EL, Sickles EA: *Outcome analysis for women undergoing annual versus biennial screening mammography: a review of 24,211 examinations*. AJR Am J Roentgenol, 1999; 173: 285-9
29. Vedanthan S, Karellas A, Vijayaraghavan GR, et al.: *Digital breast tomosynthesis: state of the art*. Radiology, 2015; 277: 663-684
30. Romero Martín S, Raya Povedano JL, Cara García M, et al.: *Prospective study aiming to compare 2D mammography and tomosynthesis + synthesized mammography in terms of cancer detection and recall. From double reading of 2D mammography to single reading of tomosynthesis*. Eur Radiol, 2018; 28: 2484-2491
31. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al.: *Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program*. Radiology, 2013; 267: 47-56
32. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, et al.: *Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts*. Eur Radiol, 2010; 20: 734-42
33. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, et al.: *Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SonoInsight Study*. Radiology, 2015; 274: 663-73
34. Giuliano V, Giuliano C: *Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts*. Clin Imaging, 2013 May-Jun; 37: 480-6
35. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al.: ACRIN 6666 Investigators. *Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk*. JAMA, 2012; 307: 1394-404
36. Chen SQ, Huang M, Shen YY, et al.: *Application of abbreviated protocol of magnetic resonance imaging for breast cancer screening in dense breast tissue*. Acad Radiol, 2017; 24: 316-320
37. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, et al.: *Accuracy of digital breast tomosynthesis for depicting breast cancer subgroups in a UK retrospective reading study (TOM-MY trial)*. Radiology, 2015; 277: 697-706
38. Whelehan P, Heywang-Köbrunner SH, Vinnicombe SJ, et al.: *Clinical performance of Siemens digital breast tomosynthesis versus standard supplementary mammography for the assessment of screen-detected soft-tissue abnormalities: a multi-reader study*. Clin Radiol, 2017; 72: 95.e9-95.e15
39. Waldherr C, Cerny P, Altermatt HJ, et al.: *Value of one-view breast tomosynthesis versus two-view mammography in diagnostic workup of women with clinical signs and symptoms and in women recalled from screening*. AJR Am J Roentgenol, 2013; 200: 226-31
40. Tagliafico A, Astengo D, Cavagnetto F, et al.: *One-to-one comparison between digital spot compression view and digital breast tomosynthesis*. Eur Radiol, 2012; 22: 539-44
41. Poplack SP, Tosteson TD, Kogel CA, et al.: *Digital breast tomosynthesis: initial experience in 98 women with abnormal digital screening mammography*. AJR Am J Roentgenol, 2007; 189: 616-23
42. Michell MJ, Iqbal A, Wasan RK, et al.: *A comparison of the accuracy of film-screen mammography, full-field digital mammography, and digital breast tomosynthesis*. Clin Radiol, 2012; 67: 976-81
43. Heywang-Köbrunner SH, Hacker A, Jänsch A, et al.: German Reader Team. *Use of single-view digital breast tomosynthesis (DBT) and ultrasound vs. additional views and ultrasound for the assessment of screen-detected abnormalities: German multi-reader study*. Acta Radiol, 2018; 59: 782-788
44. Heywang-Köbrunner S, Jaensch A, Hacker A, et al.: *Value of digital breast tomosynthesis versus additional views for the assessment of screen-detected abnormalities - a first analysis*. Breast Care (Basel), 2017; 12: 92-97
45. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, et al.: *Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting*. AJR Am J Roentgenol, 2013; 200: 291-8
46. Cornford EJ, Turnbull AE, James JJ, et al.: *Accuracy of GE digital breast tomosynthesis vs supplementary mammographic views for diagnosis of screen-detected soft-tissue breast lesions*. Br J Radiol, 2016; 89: 20150735
47. Hackshaw AK, Paul EA. *Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis*. Brit J Cancer, 2003; 88: 1047-1053
48. Bobo JK, Lee NC, Thames SF. *Findings from 752081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998*. J Natl Cancer Inst, 2000; 92: 971-976
49. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. *Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*. JAMA, 2017; 23: 2402-2416
50. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. *Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer*. JAMA Oncol, 2017; 3: 1190

51. Saslow D, Boetes C, Burke W et al.: *American Cancer Society Guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography*. CA Cancer J Clin, 2007; 57: 75-89
52. Colin C, Foray N, Di Leo G, et al.: *Radiation induced breast cancer risk in BRCA mutation carriers from low-dose radiological exposures: a systematic review*. Radioprotection, 2017; 52: 231-240
53. Phi X-A, Saadatmand S, Bock GHD et al.: *Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis*. Br J Cancer, 2016; 114: 631- 637
54. Kuhl C, Weigel S, Schrading S et al.: *Prospective multicenter cohort study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA Trial*. J Clin Oncol, 2010; 28: 1450-1457
55. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al.: *Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: Systemic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation*. Ann Intern Med, 2014 Feb 18; 160 (4): 255-66
56. Henderson TO: *Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer*. Ann Intern Med, 2010; 152: 444
57. Mariscotti G, Belli P, Bernardi D et al.: *Mammography and MRI for screening women who underwent chest radiation therapy (lymphoma survivors): recommendations for surveillance from the Italian College of Breast Radiologists by SIRM*. Radiol Med, 2016; 121: 834-837

Indirizzo per corrispondenza:

Dott. Vincenzo Di Lauro

e-mail: dilaurovincenzo87@gmail.com

