



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

Titolo della Tesi

***Distress, qualità della vita, supporto sociale,
capacità adattativa e disturbi cognitivi
in un campione di pazienti
affette da carcinoma della mammella
in fase pre e postoperatoria.***



Francesca Dionigi

**Dottorato di Ricerca in
Medicina Sperimentale e Microchirurgia
Ciclo XXXIV**

INDICE

Introduzione

CAPITOLO I. Biologia e fenomenologia del cancro della mammella

1.1 Premessa ed epidemiologia

1.2 Cenni di storia del tumore della mammella

1.3 Note di anatomia della mammella

1.4 Localizzazione dei tumori mammari

1.5 Fattori di rischio

1.6 Aspetti diagnostici

1.6.1 Classificazione istologica

1.6.2 Classificazione molecolare

1.6.3 Classificatori prognostici genomici

1.6.4 Classificazione secondo il sistema TNM

1.7 Fattori prognostici e predittivi

1.8 Stadiazione ed esami richiesti

1.8.1 Stadiazione

1.8.2 Esami richiesti

1.9 I trattamenti oncologici

1.9.1 Terapie locali: chirurgia e radioterapia

1.9.1.1 Carcinoma Duttale in situ (DCIS)

1.9.1.2 Carcinoma Lobulare in Situ/ Neoplasia Lobulare in Situ

1.9.1.3 Carcinoma infiltrante operabile: chirurgia

1.9.1.4 Carcinoma infiltrante operabile: radioterapia

1.9.2 I trattamenti e le strategie sistemiche adiuvanti

1.9.2.1 Ormonoterapia adiuvante

1.9.2.2 Chemioterapia adiuvante e relativi schemi terapeutici

1.9.2.3 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2

1.9.2.4 Prevenzione della perdita ossea indotta dai trattamenti adiuvanti

1.10 Terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile

1.10.1 Opzioni di trattamento

1.10.2 Valutazione post-terapia neoadiuvante

1.11 Trattamento della malattia metastatica (Stadio IV)

1.12 I Centri Multidisciplinari

1.12.1 La cura ad alta specializzazione del Centri di Senologia in Europa e in Italia

1.12.2 L'importanza del Gruppo Multidisciplinare

1.12.3 Il Gruppo Multidisciplinare Senologico (GMS): ruoli e responsabilità

CAPITOLO II: *Distress*, qualità di vita, supporto sociale, capacità adattativa (*coping*) e disturbi cognitivi nel contesto del carcinoma mammario

2.1 L'impatto psicologico della diagnosi di cancro

2.2 *Distress* emozionale: definizione, argomentazione, rilevazione

2.2.1 *Eustress* versus *distress*

2.2.2 *Distress* emozionale in ambito oncologico

2.2.3 *Screening* e misurazione del *distress*

2.2.4 Le conseguenze del *distress*

2.3 Qualità della vita: definizione, argomentazione, rilevazione

2.3.1 Definizione e descrizione del concetto di qualità della vita

2.3.2 Effetti delle terapie contro il cancro sulla qualità della vita

2.3.3 La misurazione della qualità della vita

2.4 Supporto sociale: definizione, argomentazione, rilevazione

2.4.1 Definizione di sostegno sociale

2.4.2 Misurare il supporto sociale in oncologia

2.5 L'adattamento (*coping*): definizione, argomentazione, rilevazione

2.5.1 Definizione e descrizione del processo di *coping*

2.5.2 Il concetto di *locus of control*

2.5.3 Stili di *coping* e meccanismi di difesa

2.5.4 Strategie comportamentali

2.5.5 Strategie di *coping* del paziente oncologico

2.5.6 Misurare il *coping*

2.6 I disturbi cognitivi e il fenomeno del *chemo-brain*

2.7 L'importanza del supporto specialistico: la psiconcologia

2.7.1 Screening del disagio psichico

2.7.2 La psiconcologia

2.7.2.1 Le origini

2.7.2.2 La psiconcologia: principali concetti

2.7.2.3 Funzioni del supporto psiconcologico

2.7.2.4 Stato attuale della psiconcologia presso i servizi ospedalieri

CAPITOLO III Studio longitudinale prospettico “Studio del *distress*, della qualità di vita, del supporto sociale, della capacità adattativa e dei disturbi cognitivi in pazienti con carcinoma mammario in fase pre e post-operatoria

3.1 Precedenti dello studio

3.2 Obiettivi dello studio

3.3 Metodologia dello studio

3.4 Strumenti utilizzati

3.4.1 Descrizione degli strumenti

3.5 Risultati

3.6 Discussione

3.7 Conclusioni

Appendice 1 Un esempio di PDTRA -Percorso Diagnostico Terapeutico Riabilitativo Assistenziale per la gestione dei pazienti con patologia tumorale della mammella di un Centro Multidisciplinare certificato EUSOMA.

INTRODUZIONE

Considero questo lavoro di tesi come un'occasione di un personale resoconto del mio percorso di formazione umana, oltre che professionale.

Sul piano dei contenuti, ho raccolto l'esperienza assistenziale e di ricerca maturata negli ultimi tredici anni nel contesto della Chirurgia a indirizzo Senologico, rivolta alle donne affette da carcinoma mammario nel mio ruolo di psiconcologa. Dopo due Capitoli a carattere di premessa teorico-clinica, il primo contenente le principali e più aggiornate indicazioni e linee guida sul trattamento medico del carcinoma della mammella, il secondo un riassunto dei principali concetti mutuati dalla teoria e clinica psicologica e psiconcologica utilizzati nel lavoro di ricerca, segue un terzo Capitolo. Il lavoro sperimentale descritto al suo interno riguarda una ricerca osservazionale longitudinale condotta dall'anno 2018 e si concentra sull'analisi dei dati raccolti nel campione incontrato tra il 2018 e il 2019 (la ricerca è proseguita un altro anno), che ha potuto concludere l'arruolamento a due anni dalla diagnosi, tra il 2020 e il 2021. Si è trattato di un lavoro di accoglienza e ascolto, il mio lavoro clinico abituale presso gli ambulatori di senologia, che ha incluso, come ormai di *routine* da un po' di anni, la somministrazione di specifici questionari per indagare variabili fondamentali nel contesto psiconcologico (*distress* e qualità della vita in primis), con il supporto del Gruppo Multidisciplinare, a cominciare dalla Case Manager di Senologia e dal gruppo infermieristico. Considero questa una formazione professionale importante, iniziata nel 2008 con una Borsa di Studio sulla Comunicazione medico-infermiere-paziente presso la Chirurgia Generale, che mi ha messa a confronto con l'ascolto di una tra le esperienze più radicali che possa vivere l'essere umano: l'incontro con la malattia grave, il cambiamento delle proprie prospettive di vita e del modo di vivere il rapporto con il proprio corpo, il rischio reale di morte.

A partire da qui, si è trattato per me di fare i conti con un'esperienza umana oltre che professionale, di fronte a temi esistenziali che richiedono per ciascuno di noi, anche quando in via teorica, una qualche possibilità di simbolizzazione e di elaborazione. La questione della fragilità della propria esistenza e del confronto con il limite, rappresentato nell'esistenza di ciascuno dalla morte come possibilità concreta, è qualcosa che tocca tutti noi e rispetto a cui, in quanto operatori sanitari, ritengo sia necessario poter dare una cornice di significati, anche non definitiva ma in evoluzione con la crescita personale di ognuno di noi, nel momento in cui ci avviciniamo all'incontro con la sofferenza dell'altro.

Il lavoro di accompagnamento nelle relazioni d'aiuto non può che comportare un primo tempo di rispecchiamento e di identificazione con l'altro, certo richiede anche la capacità di andare oltre, di

consapevole distacco, senza perdere quella componente umana di vicinanza, che qualcuno ha definito *empatia*¹.

Per me questo lavoro di tesi ha rappresentato idealmente la chiusura di un cerchio formativo che si è aperto con la mia prima tesi, di laurea magistrale in Psicologia, che trattava già il tema del corpo e della precarietà della sua esistenza e si concentrava sul tema dell'angoscia di morte nel lavoro teorico-clinico di alcuni tra i più importanti padri della psicoanalisi, tra i quali Sigmund Freud². In quanto esseri umani, parlanti (*parlesseri*) siamo abitati da una condizione strutturale di *manca*za, specifica dell'esperienza umana, fondamentale nella costruzione della nostra personalità, della nostra identità: incontriamo questa condizione di *manca*za a essere nel confronto con le separazioni evolutive della nostra esistenza (svezzamento, controllo sfinterico, controllo pulsionale sessuale, fase di latenza, pubertà e sviluppo genitale durante l'adolescenza), che sono il primo modo attraverso cui sperimentiamo l'angoscia della morte, di per sé contenuto irrepresentabile nella nostra esperienza soggettiva, nel nostro inconscio. Il luogo e teatro di questa costruzione è il nostro corpo: noi infatti abbiamo un corpo, non coincidiamo con esso. Vi è poi un secondo modo, più traumatico, che ha a che fare con eventi difficili come la scoperta di una malattia grave. Questo bagaglio teorico-clinico mi accompagna nella mia pratica di ascolto quotidiana coi pazienti, dove molto si gioca sugli strumenti, sulle risorse, messe soggettivamente in campo da ciascuno di loro nel confronto con la scoperta del carcinoma mammario.

Poi la tesi di Scuola di Specializzazione in Psicoterapia, che illuminava un aspetto specifico dell'esperienza del limite psichico definito dalla clinica psicoanalitica (mutuato dalla psichiatria) *psicosi*: un elemento non simbolizzabile a livello psichico irrompe a livello del corpo, scatenando forme sintomatiche anche gravi (deliri, allucinazioni, passaggi all'atto). A partire da un'esperienza presso un reparto ospedaliero di riabilitazione psichiatrica, descrivevo quanto è delicato sul piano strutturale il percorso attraverso cui l'essere umano assume il proprio corpo. Nella clinica psicoterapeutica si vede bene la fatica dell'essere umano nell'arrivare a riconoscersi nel proprio corpo, a tenere insieme l'esperienza del corpo e l'esperienza della parola, e a costruirvi una generale armonia. Anche nella clinica medica ben si assiste al fatto che tra il paziente e il suo corpo non sempre c'è un rapporto chiaro e lineare: per esempio non sempre è la guarigione ciò che il paziente chiede al medico che l'ha in cura.

Ancora, la mia tesi di Master in Psiconcologia sulla scelta della gravidanza dopo l'esperienza del carcinoma mammario, che metteva al centro del lavoro sperimentale la progettualità, la spinta alla

¹ Il termine "empatia" è stato equiparato a quello tedesco *Einfühlung*, coniato, quest'ultimo, dal filosofo Robert Vischer (1847-1933) e, solo più tardi, tradotto in inglese come *empathy*. Vischer ne ha anche definito per la prima volta il significato specifico di "simpatia estetica". In psicologia Carl Rogers (1902-1987) lo ha per primo utilizzato.

² Insieme a Melanie Klein, Wilfred R. Bion, Jacques Lacan.

vita delle donne a confronto con la malattia oncologica.

E ora questa tesi di Dottorato, che parte dall'interrogativo presente in me di capire che cosa ne possono fare i soggetti dell'incontro con un limite esistenziale, che prende il nome di malattia, di carcinoma delle mammella. Sia che nasca in un luogo psichico, sia che si manifesti a livello fisico la malattia produce sempre effetti sul corpo, effetti che lasceranno cicatrici reali e/o simboliche.

La malattia, al di là del suo aspetto di dramma, può configurarsi come metafora dell'esistenza umana in cui gli eventi che accadono - ma anche gli incontri che facciamo - ci lasciano un segno, ci permettono, nel bene e nel male, di diventare ciò che siamo.

A tale proposito, questa tesi, che ho voluto articolare nella forma più completa in relazione al sapere psicologico e allo studio sperimentale, ma anche in relazione alle attuali linee guida sul trattamento del carcinoma mammario e a un esempio di PDTRA Aziendale, vuole essere anche il mio modo di dire grazie ad alcuni tra gli Incontri più importanti che hanno permesso la mia crescita umana e professionale fino a qui descritta. Da chi per primo mi ha offri una quindicina di anni fa la possibilità di avvicinarmi al contesto della cura medica in ambito ospedaliero, a chi quotidianamente oggi per me testimonia la passione e la dedizione per la cura dei malati oncologici.

Specifico che il capitolo I sintetizza le Linee Guida Aiom 2020 sul trattamento delle Neoplasie Mammarie. Il testo delle linee guida è stato da me interamente trascritto e sintetizzato con la supervisione di una parte degli Specialisti del Gruppo Multidisciplinare.

Inoltre alcune parti dello stesso capitolo sono state da me recuperate, trascritte e in parte rimaneggiate da precedenti tesi di Specialità in Chirurgia: la ricostruzione storica del trattamento del carcinoma mammario, le Note di anatomia della mammella.

In appendice ho inserito un esempio di PDTRA Aziendale, quello utilizzato dalla Breast Unit Interaziendale, promosso dalla U.O.C di Chirurgia Generale III a indirizzo Senologico e dei Tessuti Molli, della Fondazione IRCCS Policlinico Sa Matteo di Pavia, struttura presso la quale è stato condotto lo studio sperimentale.

Un ringraziamento particolare va alla Dottoressa Adele Sgarella, per il sostegno, la disponibilità e la straordinaria capacità di presenza.

CAPITOLO I

BIOLOGIA E FENOMENOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA MAMMELLA: DIAGNOSI E TRATTAMENTI

1.1 Premessa

Il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, senza dubbio la più diffusa: soltanto in Italia nel 2020 sono stati diagnosticati circa 55000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Le fasce di età sono così rappresentate: 41% tra 0-49 anni, 35% tra 50-69 e 22% in quella più anziana (>70 anni)¹.

Il tumore della mammella rappresenta altresì la prima causa di morte per tumore tra le donne: circa 12.300 sono stati i decessi per carcinoma mammario in Italia nel 2020¹.

Si conferma, però, una diminuzione della mortalità (meno 6% tra il 2015 e il 2020) attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e ai progressi terapeutici. La sopravvivenza a 5 anni è passata dal 65%, per i casi diagnosticati alla fine degli anni settanta, al 75% per i casi diagnosticati alla fine degli anni ottanta; oggi la sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari all'87%¹.

Complessivamente in Italia vivono oltre 834.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che vivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti¹.

1.2 Cenni di Storia del tumore della mammella

I tumori della mammella non sono comparsi, come comunemente si pensa, con la civiltà moderna. Già nell'antico Egitto, all'interno dei papiri di Smith (3000 a. C.) e di Ebers (1500 a. C.) troviamo riferimenti alle malattie del seno e al loro trattamento che consisteva in amputazione con l'ausilio probabile di sostanze quali l'oppio in luogo di sedativo o la bruciatura della lesione con il fuoco. Ai tempi di Ippocrate (460 a. C.) il bisturi e il fuoco venivano riservati ai casi più avanzati, mentre per quelli iniziali si ricorreva all'azione locale di sostanze emollienti quali il grasso d'oca o di maiale, oppure ad applicazioni di mirra. Le complicanze e la mortalità naturalmente erano molto elevate. Galeno (130 a. C.) per primo descrisse un tumore della mammella, dando origine al termine *carcano*. Ne descrisse anche il trattamento chirurgico, l'asportazione della mammella effettuata da Ezio, medico dell'imperatore Giustiniano, con i medici greci Sorano e Leonida. Quest'ultimo portò a Roma la chirurgia "radicale" dei tumori "*usque ad sanam partem*".

Nel VII secolo Paolo Egineta, autore di una storia completa della chirurgia della mammella, aprì alcuni interrogativi sul rischio che operare i tumori troppo estesi potesse accelerare la morte della paziente, ponendosi contro il "trionfo della tecnica sopra la ragione"². Il Medioevo e i secoli successivi furono caratterizzati per l'assenza di sviluppi in questo ambito, come dimostra l'opera in tre libri di Albucasis (1013 d.C.) di ispirazione della chirurgia mammaria dei tempi.

Con il Rinascimento migliorano le conoscenze, vengono perfezionate le tecniche chirurgiche e si riaprono interrogativi relativi all'ampiezza dell'area di intervento, alla dissezione dei linfonodi ascellari, alla conservazione dei muscoli pettorali.

La chirurgia del XIX secolo fu caratterizzata complessivamente da scarsi risultati, con l'eccezione del lavoro di Moore (1821-1879) al quale si deve l'indicazione alla radicalità nell'escissione chirurgica per evitare la ripresa locale di malattia. Dal 1882 Halsted (1825-1925) a Baltimora iniziò a praticare interventi di mastectomia radicale, che consisteva nell'asportare la ghiandola mammaria, i muscoli grande e piccolo pettorale e i linfonodi del cavo ascellare ipsilaterale: nonostante fosse molto demolitiva, per molto tempo fu considerata come il *gold standard* per garantire l'asportazione completa del tumore e delle sue vie di diffusione, prima che avesse il tempo di estendersi a tutto l'organismo^{3,4}. In quell'epoca, il cancro della mammella era considerato una patologia locale che poteva poi diffondersi a livello dei linfonodi loco regionali e successivamente produrre una disseminazione metastatica a distanza. La mastectomia indicata da Halsted venne abbandonata soltanto alla fine degli anni '70, quando si dimostrò che l'aggressività chirurgica non premiava in termini di sopravvivenza. Tuttora l'intervento esteso a entrambi i muscoli pettorali è considerato di salvataggio in presenza di forme localmente avanzate che infiltrino il piano muscolare sottostante⁵⁻⁹. Oggi si considera il tumore mammario espressione di una malattia sistemica, per cui i linfonodi metastatici sono il risultato della disseminazione tumorale e non necessariamente una tappa intermedia nel processo di diffusione delle metastasi a distanza.

In tale direzione furono importanti i progressi nello studio delle vie linfatiche, scoperte nel 1653 da Bartholin e approfondite da Sappey che delineò la mappa linfonodale nel 1874⁵. Il primo esame istologico estemporaneo su un linfonodo venne eseguito nel 1951, secondo Gould, durante un intervento chirurgico di paratiroidectomia totale: dopo che risultò all'esame anatomopatologico positivo per metastasi tumorali pose le condizioni per la linfadenectomia loco-regionale stadiante e terapeutica per patologie neoplastiche⁸.

Nel 1977 fu definito da Cabañas un "linfonodo sentinella", primo linfonodo drenante un tumore dotato di valore predittivo per la sopravvivenza dei pazienti, insieme alla metodica di identificazione con linfoscintigrafia. In quegli anni dal campo uro-genitale ne venne investigato il ruolo predittivo in altri tumori solidi fino alla mammella ad opera del J. Wayne Cancer Center^{9,10}.

Una rivoluzione nel trattamento del carcinoma mammario è dovuta al chirurgo italiano Veronesi che, dopo aver osservato che le cellule neoplastiche procedono dal I al III livello linfonodale ascellare in modo ordinato, nel 1969¹¹ propose di sperimentare un procedimento definito Qu.A.R.T che prevedeva un'ampia resezione del tumore (quadrantectomia) completata dalla dissezione dei linfonodi ascellari omolaterali e da alte dosi di radioterapia alla mammella residua^{12,13}.

Il trial Milano I dimostrò che in pazienti con tumore T1N0 non esistevano differenze tra il suo approccio chirurgico conservativo (quadrantectomia) associata a radioterapia con la mastectomia radicale in termini di sopravvivenza globale delle pazienti. Ancora, dimostrò come miglior trattamento l'impiego della quadrantectomia, associato a radioterapia post chirurgica attraverso i *trials* Milano II e III: riduceva il rischio di recidiva locale in rapporto alla tumorectomia di cui costituisce una resezione più ampia (Milano II), diminuiva l'incidenza della recidiva locale se associata a radioterapia locale (Milano III)¹⁴.

1.3 Note di anatomia della mammella

La mammella è una ghiandola esocrina composta, pari, situata nella regione toracica anteriore. La ghiandola mammaria è costituita da un complesso di 15-20 lobi ghiandolari, ciascuno dei quali è composto da una porzione secernente ed una escretoria, rappresentata da una rete di dotti di calibro sempre maggiore, convergenti nei dotti galattofori principali, e da tessuto connettivo comprendente tessuto adiposo.

La ghiandola si estende dalla linea para-sternale alla linea ascellare media, nello spazio compreso tra la III e la VII costa. Tra la mammella e la fascia pettorale si trova uno strato di connettivo interstiziale che ne rende possibile la mobilità sulla parete anteriore; fasci di fibre collagene che collegano il derma con il tessuto connettivo (legamenti di Cooper) fissano ulteriormente la mammella.

La mammella presenta un prolungamento supero-laterale, detto prolungamento ascellare, che abbraccia il margine laterale della porzione superiore del muscolo grande pettorale e penetra nella loggia ascellare. Il prolungamento è in stretto rapporto con le strutture nervose che si dirigono al muscolo dorsale (nervo toracodorsale) e al muscolo dentato anteriore (nervo toracico lungo di Bell). La ghiandola, il cui il limite posteriore è costituito dal foglietto profondo della fascia superficiale, poggia sul muscolo grande pettorale, al di sotto del quale si inserisce il muscolo piccolo pettorale, lateralmente sulle porzioni anteriori del muscolo dentato anteriore e, in basso, sui muscoli obliquo esterno e retto dell'addome.

La vascolarizzazione arteriosa è assicurata dall'arteria ascellare, da cui originano il ramo

discendente dell'arteria toraco-acromiale e l'arteria toracica laterale o mammaria esterna e dall'arteria mammaria interna, che dà origine a rami perforanti. Attraversati i muscoli intercostali, questi vascolarizzano il muscolo grande pettorale e si distribuiscono alla porzione mediale della ghiandola.

Il deflusso venoso confluisce nelle vene perforanti tributarie della vena mammaria interna, affluente della vena anonima e quindi della vena cava superiore; vene tributarie della vena ascellare; rami venosi che raggiungono le vene intercostali tributarie della vena azygos e del sistema delle vene vertebrali.

I vasi linfatici intra-ghiandolari si portano verso il plesso retroareolare: da qui seguono vie che decorrono in senso prossimale, attorno al margine laterale del muscolo grande pettorale, fino a raggiungere i linfonodi ascellari. Il drenaggio linfatico può avvenire anche attraverso i muscoli pettorali, raggiungendo i linfonodi sottoclaveari e apicali dell'ascella. Il drenaggio linfatico della porzione media della ghiandola è assicurato da vie perforanti che raggiungono i linfonodi della catena mammaria interna. L'ascella è una loggia muscolare a forma di piramide con una base laterale, esterna, e apice mediale, così costituita: parete posteriore formata dai muscoli sottoscapolari e dalla faccia anteriore del muscolo grande dorsale, su cui poggiano i vasi sottoscapolari, i vasi ed il nervo toraco-dorsale; parete laterale formata dall'omero, dai muscoli toraco-brachiale e bicipite e dall'articolazione scapolo-omerale; parete anteriore costituita dalla fascia pettorale profonda; parete mediale formata dalle coste e dai muscoli intercostali, dal dentato anteriore sulle cui digitazioni prossimali poggia il nervo toracico lungo o nervo di Bell; apice situato medialmente; il suo limite superiore è costituito dalla porzione tendinea del muscolo succlavio, dove questo incrocia la vena succlavia.

I linfonodi dell'ascella sono suddivisi in tre gruppi (livelli linfonodali) a seconda della loro posizione rispetto al muscolo piccolo pettorale: primo livello: i linfonodi sono disposti lungo il fascio vascolo-nervoso costituito dalla vena, dall'arteria e dal nervo dorsali; essi sono quindi situati lateralmente al margine laterale del muscolo piccolo pettorale; secondo livello: i linfonodi sono disposti lungo la vena ascellare, dietro il muscolo piccolo pettorale; terzo livello: i linfonodi sono situati all'apice dell'ascella e quindi medialmente al margine mediale del muscolo piccolo pettorale. I linfonodi infra-pettorali o di Rotter sono linfonodi incostanti e sono collocati lungo i vasi interpettorali.

I linfonodi mammari interni costituiscono un gruppo linfonodale situato lungo i vasi mammari interni, a lato dello sterno, dal I al III-IV spazio intercostale, ricoperti dalle articolazioni sternocostali e dai muscoli intercostali.

1.4 Localizzazione dei tumori mammari

I tumori della mammella possono svilupparsi in qualsiasi settore ghiandolare, compresa la regione retroareolare e l'apice ascellare.

Numerosi studi sono stati effettuati per individuare le percentuali di incidenza tumorale, sia per quanto riguarda l'esistenza di una differenza tra la mammella destra e la mammella sinistra, sia per quanto riguarda la distribuzione a livello del parenchima della stessa mammella. Si è così desunto che la mammella sinistra sia più frequentemente interessata da neoplasia rispetto alla destra, con un valore percentuale pari al 5-10% in più¹⁵⁻²⁵.

Per rendere più semplice e precisa la localizzazione tumorale, la mammella viene virtualmente suddivisa in quadranti: tracciando due linee immaginarie ortogonali tra loro, l'una passante per il punto emiclaveare, l'altra passante per il punto medio-sternale, con punto di incontro a livello del capezzolo, la mammella risulta suddivisa in quattro quadranti immaginari, supero-esterno (SE), supero-interno (SI), infero-esterno (IE) e infero-interno (II). Cinque, se consideriamo come quadrante a sé stante la regione centro-areolare¹⁵⁻²⁵.

L'incidenza più alta di carcinomi della mammella, pari al 45%, si presenta nel quadrante supero-esterno, probabilmente per la presenza di una maggiore quantità di tessuto ghiandolare in tale sede, mentre la sede anatomica coinvolta con minor frequenza è il quadrante infero-interno, con una percentuale pari al 5%. Una spiegazione plausibile per tale comportamento sembrerebbe essere la maggior presenza nel quadrante infero-interno di tessuto adiposo rispetto a quello ghiandolare, condizione ammissibile però solo nel caso di mammelle di grandi dimensioni, poiché nei seni piccoli la disposizione di tessuto ghiandolare è in massima parte localizzata nei quadranti inferiori.

Nel resto della ghiandola mammaria l'incidenza tumorale è così distribuita: nel quadrante supero-interno è pari al 15%, nel quadrante infero-esterno al 10%, nella porzione centrale della mammella corrisponde al 25%. La ragione più probabile del riscontro di tali valori nel quadrante centrale può essere dovuta alla diffusione tumorale nella regione retroareolare dai quadranti limitrofi¹⁵⁻²⁵.

1.5 Fattori di rischio

Il carcinoma mammario è una neoplasia estrogeno-dipendente: tra i fattori di rischio cosiddetti endogeni, si possono includere le condizioni fisiologiche o patologiche che espongono la mammella a un'eccessiva stimolazione ormonale. L'incidenza della malattia aumenta con il crescere dell'età, anche se non secondo una curva esponenziale come per altri tumori. Per il tumore del seno l'incidenza raddoppia ogni 10 anni con una probabilità di sviluppo di cancro al seno (2,3% fino

all'età 49 anni; 1 su 43 donne) fino all'ingresso in menopausa (5,4% nella fascia di età 50- 69 anni; 1 su 18 donne) durante il quale rallenta per la cessata produzione estrogenica ovarica, per poi riprendere a crescere dopo i 60 anni con andamento esponenziale (4,5% nella fascia di età 70-84; 1 su 22 donne). La correlazione con l'età potrebbe anche essere legata al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori²⁶.

Altri fattori di aumentato rischio endogeno sono di tipo riproduttivo, in presenza di una lunga durata del periodo fertile (menarca precoce e menopausa tardiva) che espone maggiormente agli stimoli proliferativi degli estrogeni, della nulliparità, di una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, del mancato allattamento al seno; un fattore esogeno di tipo ormonale consiste nell'assunzione di terapia endocrina sostitutiva durante la menopausa e di contraccettivi orali in età fertile.

Fattori endogeni coinvolti nella cancerogenesi mammaria che non giocano un ruolo direttamente correlato con la stimolazione estrogenica sono la familiarità ed ereditarietà nel 5%-7% dei casi, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni autosomici dominanti, denominati BRCA- 1 e BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40%⁷. BRCA1 e BRCA2 sono localizzati rispettivamente sul braccio lungo dei cromosomi 17 e 13 e la loro mutazione avviene più frequentemente in alcune popolazioni come quella degli ebrei Ashkenazi o della popolazione Islandese. Altri fattori ereditari sono rappresentati da condizioni specifiche come: mutazioni del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated)⁸ o del gene CHEK2^{9,10}, mutazione del gene PALB2¹¹, sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53), sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN), sindrome di Peutz-Jeghers.

Tra i fattori definibili esogeni vi sono quelli di tipo dietetico e metabolico: elevato consumo di alcool e di grassi animali, basso consumo di fibre vegetali, obesità e sindrome metabolica, sembrerebbero essere associati ad un aumentato rischio di carcinoma mammario²⁶. La sindrome metabolica caratterizzata da obesità addominale, diabete o prediabete, elevati livelli del colesterolo e/o trigliceridi e ipertensione arteriosa ha destato negli ultimi anni notevole interesse in relazione agli studi sui fattori di crescita insulino-dipendente. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica. Inoltre, al di là di una predisposizione genetica, incidono significativamente stili di vita sedentari basati su diete ipercaloriche ricche di grassi saturi e carboidrati semplici. Questi fattori di rischio risultano modificabili attraverso l'assunzione di più adeguati stili di vita, come dimostra uno studio recente condotto in Italia, che rileva un

miglioramento dell'assetto metabolico e ormonale, modificando tre fattori (attività fisica, consumo di alcool e body mass index) attraverso una regolare attività fisica quotidiana, abbinata ad una dieta equilibrata di tipo mediterraneo. Similmente è stato possibile modificare i rischi di insorgenza agendo sulle prescrizioni della terapia endocrina sostitutiva in uno studio condotto negli Stati Uniti 3-5. La riduzione del rischio in 20 anni ha raggiunto l'1,6% in menopausa, il 3,2% nelle donne con anamnesi familiare positiva e il 4,1% nelle donne ad alto rischio anche per altre cause (circa il 10% dell'intera popolazione)²⁶.

1.6 Aspetti diagnostici

1.6.1 Classificazione istologica

Il carcinoma della mammella prende origine dalla proliferazione neoplastica delle cellule epiteliali che rivestono il versante luminale dei dotti e dei lobuli mammari. La classificazione TNM elaborata dall'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC), distingue soprattutto i carcinomi in situ dai carcinomi invasivi.

I carcinomi in situ sono caratterizzati da una proliferazione di cellule epiteliali confinata alla membrana basale che separa le strutture duttali e lobulari dallo stroma mammario circostante, mentre i carcinomi invasivi, al contrario, presentano un'invasione stromale da parte delle cellule tumorali.

I carcinomi in situ sono limitati a due istotipi: il carcinoma duttale in situ (DCIS) e il carcinoma lobulare in situ (LCIS). Questa differenziazione è diventata puramente nominale da quando si è scoperto che entrambi i tipi derivano indifferentemente dall'epitelio sia dei dotti che dei lobuli, al contrario di quanto si riteneva in passato. Le diversità tra questi due istotipi riguardano le loro caratteristiche epidemiologiche, biologiche e citologiche.

Carcinoma duttale in situ (DCIS). Dal momento che il DCIS è limitato dalla membrana basale che riveste le unità morfo-funzionali della mammella, il suo riconoscimento clinico è piuttosto difficile e pertanto non stupisce che nell'era pre-mammografica fosse diagnosticato come riscontro casuale nel contesto di altre lesioni clinicamente apprezzabili con una frequenza pari all'1-2% sul totale dei carcinomi mammari rilevati²¹. Grazie all'introduzione della mammografia come test di screening, l'incidenza del DCIS oggi varia dal 20 al 30%. Il picco di incidenza si ha nella sesta decade di vita, circa dieci anni dopo l'età media di diagnosi del LCIS e si avvicina all'età di massima incidenza del

carcinoma invasivo, quasi come se il passaggio dalla forma in situ alla forma infiltrante fosse un evento che si svolge in tempi limitati nella storia del carcinoma mammario.

Istologicamente, questo tumore viene suddiviso in due categorie: il carcinoma non comedonico (che comprende le varianti solido, papillare, micro papillare e cribriforme) e il comedonico.

Le alterazioni cellulari riscontrabili nel DCIS ne permettono la distinzione in tre gradi di atipia, G1, G2 e G3, la cui gravità solitamente corrisponde all'aspetto istologico, anche se in realtà esistono numerose eccezioni.

Carcinoma lobulare in situ (LCIS). A differenza del DCIS, il LCIS, anche dopo l'introduzione routinaria della mammografia, viene spesso diagnosticato casualmente, associato ad altre lesioni maligne o benigne della mammella. È multicentrico nel 70% dei casi e bilaterale nel 20-40%. La letteratura attuale è ormai concorde nel considerare il carcinoma lobulare in situ un fattore di rischio per lo sviluppo di un carcinoma infiltrante, non un suo diretto precursore morfologico. Le cellule che lo costituiscono presentano un aspetto tondeggianti e anaplastico con alto grado nucleare, sono di piccole dimensioni e marcatamente discoese, a causa della perdita dell'espressione del gene della e-caderina.

Carcinomi infiltranti. I carcinomi infiltranti più frequentemente riscontrabili sono il carcinoma duttale infiltrante e il carcinoma lobulare infiltrante. Il primo è il tumore più comune, che rende conto di circa il 75% dei tumori mammari invasivi. Istologicamente, in base al grado di differenziazione (formazione di strutture tubulari, atipie citologiche ed indice mitotico) si può classificare in G1 (ben differenziato), G2 (moderatamente differenziato) e G3 (scarsamente differenziato). Il carcinoma lobulare infiltrante, invece, rappresenta il 5-10% dei casi di tumore invasivo della mammella, è frequentemente bilaterale e multicentrico. Accanto alla variante classica sono state descritte altre varianti istologiche: trabecolare, alveolare, solida, pleomorfa. Come il precedente, a seconda del suo aspetto istologico viene classificato in G1, G2 e G3, anche se nella sua forma più caratteristica risulta costituito da cellule di piccole dimensioni disposte in maniera allineata ad invadere lo stroma.

Altre varianti istologiche di carcinomi invasivi della mammella sono il carcinoma midollare che rappresenta il 5-7% delle neoplasie mammarie, con una particolare prevalenza tra le donne più giovani (età inferiore a 35 anni). La sua prognosi è relativamente favorevole, confrontata con un carcinoma duttale di pari stadio. Il carcinoma tubulare: è un carcinoma invasivo molto ben differenziato, costituito da cellule regolari disposte in strutture tubulari ben definite. Sono piuttosto rari (2% delle neoplasie maligne). Caratteristicamente insorgono in donne relativamente giovani

(età media 44-49 anni). La prognosi è estremamente favorevole. Il carcinoma mucinoso o colloide: costituisce il 2% delle neoplasie mammarie, con una maggiore prevalenza nelle donne anziane, caratterizzato da grande quantità di muco extracellulare. Nella variante pura è caratterizzato da una prognosi migliore rispetto al carcinoma duttale. Il carcinoma papillare: è un tumore raro, che costituisce circa l'1-2% delle neoplasie maligne della mammella, caratterizzato da architettura papillare. Tende a colpire più frequentemente le donne anziane e ad insorgere nei quadranti centrali della mammella. La prognosi è molto favorevole, anche nel caso di metastasi ascellari.

La classificazione anatomico-patologica dei tumori della mammella secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization, WHO)¹ è stata aggiornata e recentemente pubblicata come classificazione secondo WHO 2019 (tumourclassification.iarc.who.int) e prevede differenti tipi istologici²⁶.

TUMORI EPITELIALI
Invasive breast carcinoma
TUMORI EPITELIALI DELLA MAMMELLA
Carcinoma infiltrante non di tipo speciale (NST)/Carcinoma duttale infiltrante NAS^Carcinoma lobulare
Carcinoma tubulare
Carcinoma cribriforme
Carcinoma mucinoso
Cistoadenocarcinoma mucinoso
Carcinoma infiltrante micropapillare
Adenocarcinoma apocrino
Carcinoma metaplastico
<i>Tumori rari del tipo ghiandole salivari</i>
Carcinoma a cellule aciniche
Carcinoma adenoideo cistico
Carcinoma secretorio
Carcinoma mucoepidermoide
Adenocarcinoma polimorfo
Carcinoma a cellule alte con polarità invertita
<i>Neoplasie neuroendocrine</i>
Tumore neuroendocrino
Carcinoma neuroendocrino
Proliferazioni epiteliali benigne e precursori
Iperplasia duttale usuale
Lesioni a cellule colonnari
Iperplasia duttale atipica
Adenosi e lesioni sclerosanti benigne
Adenosi sclerosante
Adenoma apocrino
Adenosi microghiandolare
Cicatrice radiale/ lesione sclerosante complessa
Adenomi
Adenoma tubulare NAS
Adenoma lattazionale
Adenoma duttale NAS
Tumori epitheliali-mioepiteliali
Adenoma pleomorfo

<p>Adenomioepithelioma NAS Adenomioepithelioma con carcinoma Carcinoma epiteliiale-mioepiteliiale</p> <p>Neoplasie papillari Papilloma intraduttale Carcinoma duttale in situ Carcinoma papillare incapsulato Carcinoma papillare incapsulato con invasione Carcinoma solido-papillare in situ Carcinoma solido-papillare con invasione Adenocarcinoma intraduttale papillare con invasione</p> <p>Neoplasia lobulare non invasiva</p> <p>Iperplasia lobulare atipica Carcinoma lobulare in situ NAS Carcinoma lobulare in situ classico Carcinoma lobulare in situ florido Carcinoma lobulare in situ pleomorfo</p> <p>Carcinoma duttale in situ (CDIS) Carcinoma intraduttale, non-infiltrante, NAS, CDIS di basso grado CDIS di grado nucleare intermedio CDIS di alto grado nucleare</p> <p>TUMORI FIBROEPITELIALI E AMARTOMI DELLA MAMMELLA Amartoma Fibroadenoma Tumore fillode</p> <p>TUMORI DEL CAPEZZOLO Adenoma del capezzolo Tumore siringomatoso Malattia di Paget del capezzolo</p> <p>TUMORI MESENCHIMALI DELLA MAMMELLA Tumori vascolari Tumori fibroblastici e miofibroblastici Tumori dei nervi periferici Tumori del muscolo liscio Tumori del tessuto adiposo Altri tumori mesenchimali e condizioni simil-tumorali</p> <p>TUMORI EMOLINFOPOIETICI DELLA MAMMELLA Linfomi</p> <p>TUMORI DELLA MAMMELLA MASCHILE Carcinoma invasivo Carcinoma in situ</p> <p>TUMORI METASTATICI</p> <p>SINDROMI GENETICHE</p> <p>TUMORALI</p>
--

1.4.2 Classificazione molecolare

Il carcinoma della mammella è una malattia eterogenea e pazienti con tumori apparentemente simili per caratteristiche clinico-patologiche possono presentare un decorso clinico diverso.

In seguito alle indagini di analisi di espressione genica che hanno identificato una “intrinsic gene list” di 496^{27,28} geni, sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi²⁹: i Luminali A che hanno marcata espressione dei recettori ormonali; i Luminali B che, pur esprimendo recettori

ormonali, hanno un rischio di recidiva elevato, per l'elevato indice proliferativo correlato ad alta espressione dei geni di proliferazione; HER2 caratterizzati dalla presenza di espressione di HER2; Basal like caratterizzati dall'assenza di espressione dei recettori ormonali e di HER2 e da una aumentata espressione delle citocheratine basali (ad esempio CK5/6 e CK14).

Questi sottogruppi si sono dimostrati anche prognosticamente importanti: i Luminali A hanno prognosi favorevole, di molto migliore rispetto ai Luminali B, mentre i carcinomi HER2 positivi e Basal-like hanno prognosi peggiore rispetto a tutti i sottogruppi^{27,28}.

All'interno di questi sottotipi esiste un'elevata eterogeneità e grazie alle nuove conoscenze patologiche e molecolari sono stati definiti ulteriori sottotipi di carcinoma mammario.

La creazione di linee cellulari derivanti di ciascun sottotipo ha poi permesso di mostrare una diversa sensibilità agli agenti chemioterapici e alle terapie target. Nella pratica clinica, la valutazione immunohistochimica dello stato dei recettori ormonali, del Ki67 e di HER2, permette di identificare in maniera surrogata i 4 sottogruppi fenotipici di carcinoma mammario che presentano una "relativa" corrispondenza con i 4 derivati dai profili di espressione genica³⁰.

I gruppi immunofenotipici di rilevanza clinica e con implicazioni terapeutiche importanti, anche a livello di terapia adiuvante, sono: i luminali A, rappresentati dai tumori con recettori estrogenici positivi, con recettori progestinici positivi con valore di positività superiore al 20%, con HER2 negativo e basso Ki67 (cut off 20%); i luminali B/HER2 negativi, positivi ai recettori ormonali, con HER2 negativo ed alta attività proliferativa; i luminali B/HER2: positivi ai recettori ormonali, HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunohistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa; gli HER2 positivi (non luminali): HER2 sovraespresso (score 3+ delle reazioni di immunohistochimica) o amplificato (FISH o altre metodiche) ed entrambi i recettori ormonali negativi; i triplo-negativi: assenza di espressione dei recettori ormonali e negatività di HER2. La corrispondenza tra il fenotipo "triplo negativo" individuato su base immunohistochimica e il sottogruppo intrinseco "basal like" individuato su base genica, esiste solo nell'80% circa dei casi, a dimostrazione ulteriore dell'estrema eterogeneità presente all'interno di questi sottogruppi. Analisi retrospettive hanno associato i quattro sottotipi a differenze in sopravvivenza libera da malattia, sedi di ripresa di malattia e sopravvivenza globale³¹.

1.6.3 Classificatori prognostici genomici

Per definire con maggiore precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per la singola paziente si sono studiati profili genici con un numero più limitato di geni ed alcuni di questi test, valutati prevalentemente in studi retrospettivi, sono già in uso in alcuni Paesi. Sono oggi disponibili in commercio principalmente cinque test di analisi dei profili genici del carcinoma della mammella, ovvero Prosigna® (PAM50), Mammaprint®, Oncotype DX®, Breast Cancer Index® ed Endopredict®³².

Nel 2016 ASCO/CAP³³ ha prodotto raccomandazioni per l'utilizzo dei test molecolari di gene expression profile (GEP) nel guidare l'aggiunta della chemioterapia adiuvante alla terapia endocrina, in pazienti con tumori della mammella positivi per recettori ormonali e negativi per HER2, considerando anche lo stato linfonodale. In particolare, sono ritenuti raccomandabili, Oncotype DX® e PAM50-Prosigna® (entrambe prodotti negli USA) con alto grado di evidenza nei carcinomi ER/PgR-positivi, HER2-negativi e senza metastasi linfonodali, mentre, in analogia alle linee guida europee, l'utilizzo dei test è ancora discusso in tumori con metastasi linfonodali e non raccomandabile nei tumori HER2+ o tripli negativi.

Nel 2019 sono stati ridiscussi i termini di impiego dei test molecolari. In particolare, il Panel degli esperti ha supportato il valore dei test genomici come strumento utile nella decisione di raccomandare o meno chemioterapia adiuvante in caso di tumori T1/T2 N0, T3 N0 e TxN1 (1-3 linfonodi positivi). Ha rimarcato come non vi sia alcun beneficio dall'aggiungere la chemioterapia alla terapia ormonale in pazienti in postmenopausa con tumore a linfonodi negativi o con coinvolgimento linfonodale limitato (1-2 linfonodi) in caso di signature genomica di basso rischio. Il ruolo principale dei test molecolari è pro o contro la chemioterapia adiuvante. I test multigenici non devono comunque essere il solo fattore considerato nel prendere decisioni di procedere con o evitare la chemioterapia.

In Italia il Consiglio Superiore di Sanità del Ministero della Salute ha prodotto nel 2017 un documento³⁴ che specifica che i TMMP non sono al momento inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA): sono utilizzati sulla base delle esigenze cliniche su singoli casi e della possibilità delle pazienti di provvedere direttamente a coprirne il costo. Attualmente, sono messi a disposizione delle pazienti in Lombardia, nella provincia autonoma di Bolzano ed in alcune realtà puntiformi. Alcune regioni italiane stanno prendendo in considerazione l'adozione e la rimborsabilità dei TMMP.

1.6.4 Classificazione secondo il sistema TNM

L'estensione della malattia viene descritta con criteri classificativi tradizionali ed il sistema TNM è il più frequentemente adottato. Dal gennaio 2018 il sistema di classificazione TNM è stato rivisto dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC-ottava edizione)^{35,36}.

L'Ottava Edizione della classificazione AJCC vede la classificazione anatomica, basata sulla sola estensione anatomica del carcinoma mammario (T, N, M), ed una classificazione prognostica (Prognostic Stage Group) che include oltre alle variabili anatomiche (T, N e M), anche il grado tumorale, lo stato dei recettori ormonali e lo stato di HER2. Inoltre, nei tumori ER+/HER2- è previsto, in caso di utilizzo di signature prognostica con risultato di basso rischio il cambio di stadio verso uno stadio a migliore prognosi. La classificazione prognostica dovrà essere usata negli USA.

1.6.4.1 Classificazione clinica

Tumore primitivo (T): Tx: tumore primitivo non definibile; T0: non evidenza del tumore primitivo; Tis: carcinoma in situ; Tis (DCIS) Carcinoma duttale in situ; Tis (Paget) Malattia di Paget del capezzolo non associata con carcinoma invasivo e/o in situ nel parenchima mammario sottostante; T1: tumore della dimensione massima fino a 20 mm; T1mi: microinvasione < 1 mm; T1a: tumore dalla dimensione compresa tra 1 e 5 mm; T1b: tumore dalla dimensione >5 e < 10 mm; T1c: tumore dalla dimensione > 10 e < 20 mm; T2: tumore superiore a 20 ma non superiore a 50 mm nella dimensione massima T3: tumore superiore a 50 mm nella dimensione massima; T4: tumore di qualsiasi dimensione con estensione diretta alla parete toracica e/o alla cute (ulcerazione o noduli cutanei); T4a: estensione alla parete toracica (esclusa la sola aderenza/invasione del muscolo pettorale); T4b: Ulcerazione della cute e/o noduli cutanei satelliti ipsilaterali e/o edema della cute (inclusa cute a buccia d'arancia) che non presenta i criteri per definire il carcinoma infiammatorio; T4c: presenza contemporanea delle caratteristiche di T4a e T4b T4d: carcinoma infiammatorio.

Linfonodi regionali (N): Nx: linfonodi regionali non valutabili (ad esempio, se precedentemente asportati); N0: linfonodi regionali liberi da metastasi (agli esami strumentali e all'esame clinico); N1: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali mobili (livello I-II); cN1mi: micrometastasi (approssimativamente 200 cellule, deposito maggiore di 0.2 mm, ma nessuno maggiore di 2.0 mm); N2: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) che sono clinicamente fissi o fissi tra di loro o in linfonodi mammari interni omolaterali clinicamente rilevabili in assenza di metastasi clinicamente evidenti nei linfonodi ascellari; N2a: metastasi nei linfonodi ascellari omolaterali (livello I-II) fissi tra di loro o ad altre strutture; N2b: metastasi solamente nei linfonodi mammari

interni omolaterali e in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari (livello I-II); N3: metastasi in uno o più linfonodi sottoclaveari omolaterali (livello III ascellare) con o senza coinvolgimento di linfonodi ascellari del livello I, II; o nei linfonodi mammari interni omolaterali in presenza di metastasi nei linfonodi ascellari livello I-II; o metastasi in uno o più linfonodi sovraclaveari omolaterali con o senza coinvolgimento dei linfonodi ascellari o mammari interni; N3a: metastasi nei linfonodi sottoclaveari omolaterali; N3b: metastasi nei linfonodi mammari interni e ascellari; N3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari.

Metastasi a distanza (M): Mx: metastasi a distanza non accertabili; M0: non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza; cM0(i+): non evidenza clinica o radiologica di metastasi a distanza, ma depositi di cellule tumorali evidenziati mediante biologia molecolare o microscopicamente nel sangue, midollo osseo o in altri tessuti diversi dai linfonodi regionali, di dimensioni non superiori a 0,2 mm in una paziente senza segni o sintomi di metastasi; M1: metastasi a distanza evidenziate mediante classici esami clinico e radiologico e/o istologicamente dimostrate di dimensioni superiori a 0,2 mm (pM).

Classificazione patologica: pT: Tumore primitivo. La classificazione patologica del tumore primitivo corrisponde a quella clinica. pN: Linfonodi regionali pNx: i linfonodi regionali non possono essere definiti (ad esempio: non sono stati prelevati o sono stati rimossi in precedenza); pN0: non metastasi nei linfonodi regionali identificate istologicamente o presenza di sole cellule tumorali isolate (ITC)³⁷; pN1: micrometastasi; o metastasi in 1-3 linfonodi ascellari omolaterali; e/o metastasi (micro- o macro-) nei linfonodi mammari interni omolaterali rilevate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; pN1mi: micrometastasi (aggregato di cellule tumorali contigue di dimensioni superiori a 0,2 mm e/o più di 200 cellule, ma non più grandi di 2 mm); pN1a: metastasi in 1-3 linfonodi ascellari, includendo almeno una metastasi delle dimensioni massime superiori a 2 mm; pN1b: metastasi nei linfonodi mammari interni, ITC escluse pN1c: combinazione di pN1a e pN1b; pN2: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi mammari interni omolaterali agli esami strumentali in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari; pN2a: metastasi in 4-9 linfonodi ascellari, includendo almeno una localizzazione tumorale delle dimensioni massime superiori a 2 mm; pN2b: metastasi clinicamente rilevabili nei linfonodi mammari interni, con o senza conferma istologica, in assenza di metastasi nei linfonodi ascellari; 2 pN3: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali; o in linfonodi sottoclavicolari (livello III ascellare) omolaterali; o metastasi nei linfonodi mammari interni omolaterali evidenti all'indagine strumentale in presenza di metastasi in uno o più linfonodi ascellari positivi livello I-II; o metastasi in più di 3 linfonodi ascellari e nei linfonodi mammari interni con metastasi microscopiche o

macroscopiche evidenziate con biopsia del linfonodo sentinella ma non clinicamente rilevabili; o metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali; pN3a: metastasi in 10 o più linfonodi ascellari omolaterali (almeno uno delle dimensioni massime superiori a 2 mm); o metastasi nei linfonodi sottoclavicolari (linfonodi ascellari III livello); pN3b: pN1a o pN2a in presenza di cN2b (linfonodi mammari interni omolaterali positivi all'analisi strumentale), o pN2a in presenza di pN1b; pN3c: metastasi nei linfonodi sovraclaveari omolaterali.

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0 T1*	N1 mi N1 mi	
Stadio IIA	T0 T1* T2	N1** N1** N0	M0
Stadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0
Stadio IIIA	T0 T1* T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0
Stadio IIIB	T4	N0 N1 N2	M0
Stadio IIIC	Ogni T	N3	M0
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1

*T1 include T1mic

** I tumori T0 e T1 con sole micrometastasi linfonodali, sono esclusi dallo stadio II A e classificati come stadio I B.

-Se una paziente si presenta con M1 prima di una terapia sistemica neoadiuvante, lo stadio è considerato IV e rimane IV indipendentemente dalla risposta alla terapia neoadiuvante.

-I prefissi “yc” ed “yp” applicati alla classificazione T e alla classificazione N indicano la stadiazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0ypN0cM0).

In questa versione della classificazione AJCC viene raccomandata inoltre la raccolta di informazioni relativa a fattori prognostici quali il grading istologico, lo stato dei recettori ormonali (ER e PgR) e lo stato di HER2, che possono influenzare la stadiazione nella versione prognostica della stadiazione stessa. Nonostante infatti la classificazione del carcinoma mammario debba rimanere fondata su fattori anatomici (TNM), il riconoscimento del valore prognostico del grado tumorale, dell'espressione dei recettori tumorali, e dell'amplificazione di HER2 hanno determinato la loro introduzione all'interno della Classificazione Prognostica. Inoltre, per i tumori ER+/HER2- pN0, è proposto l'utilizzo di test molecolari multigenici prognostici che possono sottostadiare (ma mai in nessun caso sovrastadiare) il tumore in caso di risultato di basso rischio di recidiva. Tutti i principali test molecolari prognostici sono presi in considerazione (Oncotype Dx®, Mammaprint®,

Prosigna®, Endopredict®, Breast Cancer Index®), tuttavia si sottolinea come le maggiori evidenze di livello IA siano riportate per l'Oncotype Dx® e come tale test rappresenti l'unico pannello multigenico incluso all'interno della Tabella del Prognostic Stage Group di questa classificazione in quanto supportato da dati prospettici di Livello 1.

In alcune regioni italiane, tra le quali la Lombardia, è recentemente approvata la possibilità di effettuare i test molecolari genomici a carico del Sistema Sanitario Nazionale. In Lombardia la delibera n. 517 risale al 03/09/2021.

1.7 Fattori prognostici e predittivi

I fattori prognostici sono correlati alla prognosi della paziente (sopravvivenza) mentre i fattori predittivi alla eventuale efficacia di un trattamento antitumorale.

Tra i fattori prognostici che si sono dimostrati essere importanti³⁸ ed utili nella scelta del tipo di trattamento vi sono le dimensioni del tumore, lo stato dei linfonodi ascellari, il grado istologico, l'attività proliferativa (Ki67), il tipo istologico, l'invasione vascolare, lo stato di HER-2, lo stato dei recettori ormonali, l'età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore), i profili di espressione genica (Luminal A, Luminal B, HER2-enriched, Basal-Like), classificatori genomici se disponibili,

Dimensioni del tumore: è difficile definire un valore soglia al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere considerato a cattiva o a buona prognosi, fatta eccezione per i tumori molto piccoli. Tuttavia, anche nei tumori pT1a e pT1b la valutazione del rischio non può prescindere dal considerare gli altri parametri prognostici, quali lo stato dei linfonodi ascellari, i fattori biologici (Ki-67, stato dei recettori ormonali, stato di HER2, grading) e l'età della paziente.

Stato dei linfonodi ascellari: dovrebbe essere valutato insieme agli altri fattori prognostici. L'impatto della presenza delle cellule tumorali isolate (ITC) o di micrometastasi nel linfonodo sentinella sulla prognosi non sembra essere rilevante³⁹⁻⁴¹.

Grado istologico: un grado istologico elevato (G3) è considerato un fattore prognostico sfavorevole. Più difficile è la valutazione di un grado istologico intermedio (G2): analizzando il profilo genico (97 geni) del grado istologico intermedio (test non disponibile per un uso routinario) si è visto che il G2 istologico viene riclassificato come G3 o G1 molecolare⁴².

Attività proliferativa: l'attività proliferativa misurata tramite l'espressione del Ki67 (percentuale di nuclei di cellule tumorali che si colorano con l'anticorpo per la proteina MIB1 codificata dal gene MIB1) è oggi un fattore prognostico riconosciuto. Alcuni studi hanno mostrato il suo valore prognostico e la sua utilità nel predire la risposta e l'outcome clinico⁴³. In uno studio condotto su 357 tumori della mammella studiati con i profili di espressione genica, nei 144 casi identificati come luminali in base alla metodica molecolare, è stato identificato all'immunoistochimica un cutoff del Ki67 pari al 14%, in grado di separare i casi luminali A dai luminali B/HER2-negativi⁴³. Ad oggi non è ancora possibile definire un valore soglia unico al di sotto o al di sopra del quale il tumore possa essere definito a bassa o ad elevata attività proliferativa al fine di predire l'efficacia della chemioterapia o della ormonoterapia. Esistono inoltre problematiche relativamente alla standardizzazione delle procedure per la lettura del risultato⁴⁴.

Tipo istologico: il carcinoma lobulare, isotipo speciale di più frequente diagnosi, i dati di prognosi risultano controversi⁴⁵. Uno studio ha messo in evidenza una prognosi simile o migliore rispetto alle pazienti affette da carcinoma NST nei 10 anni dalla prima diagnosi, tuttavia il vantaggio viene perso oltre i 10 anni di follow up. Esistono poi diverse varianti istologiche di carcinomi lobulari e la variante classica presenta prognosi migliore rispetto alle altre varianti, quali quella solida o pleomorfa. Va ricordato anche che la modalità di crescita del carcinoma lobulare è piuttosto insidiosa portando spesso al riconoscimento in stadio più avanzato, inoltre il carcinoma lobulare è tipicamente multifocale. Infine, il pattern di metastatizzazione presenta peculiari sedi di metastasi.

Invasione vascolare: l'invasione vascolare non è universalmente accettata come fattore prognostico, ma in diversi studi è stata riportata essere predittiva di una peggiore sopravvivenza libera da riprese e sopravvivenza globale nelle pazienti N- e con altri fattori di rischio quali il grado istologico, le dimensioni del tumore e lo stato dei recettori ormonali^{46,47}.

Stato di HER2: la sovraespressione di HER2 all'immunoistochimica e l'amplificazione genica di HER2, presenti in circa il 13%-15% dei carcinomi mammari, rappresentano un consolidato fattore prognostico e un fattore predittivo di risposta ai farmaci anti-HER2 e verosimilmente di resistenza alla terapia endocrina⁴⁸. È estremamente importante che la determinazione venga effettuata in laboratori accreditati. I due metodi più utilizzati sono l'immunoistochimica che valuta l'eventuale sovraespressione del recettore HER2 e l'ibridazione in situ (in situ hybridization, ISH, tipicamente in fluorescenza, nota come FISH) che misura l'amplificazione del gene. Il tumore viene definito HER2 positivo se con la metodica immunoistochimica viene riscontrata una positività valutata come score 3+ o se è presente una amplificazione genica con la metodica FISH. Nei casi risultati score 2+ in immunoistochimica va effettuata la valutazione dello stato di HER2 tramite ISH.

Stato dei recettori ormonali (ER e PgR): è importante definire lo stato sia dei recettori estrogenici che progestinici e riportare la percentuale delle cellule positive che deve essere valutata come una variabile quantitativa continua. Sebbene si considerino positivi i tumori con almeno 1% di cellule positive⁴⁹, i tumori con elevati livelli di recettori sono quelli che hanno maggiori probabilità di beneficiare di una terapia endocrina anche se molti altri fattori possono influenzare l'ormonoresponsività dei tumori come lo stato di HER2, il grado istologico ed il Ki67.

Multifocalità: per multifocalità si intende la presenza di più focolai di tumore separati da parenchima sano. Si definiscono come "nodi satelliti" del nodo principale lesioni che distano meno di 5 mm da esso e sono separate da parenchima sano. È buona regola riportare il numero di focolai di invasione sul referto diagnostico. Il TNM indica che il T viene dato sulla base delle dimensioni del focolaio maggiore quando più tumori sono presenti nella stessa mammella. La multifocalità sembra avere un impatto sulle metastasi linfonodali, aumento delle recidive locali e aumento del rischio di morte cancro-correlata⁵⁰.

Linfociti intratumorali: carcinomi mammari con uno spiccato infiltrato linfocitario stromale intratumorale presentano una prognosi migliore rispetto a carcinomi con deplezione linfocitaria^{51,52}. I carcinomi mammari tripli negativi e HER2-positivi sono i sottogruppi di carcinomi della mammella che mostrano il maggior grado di arricchimento dello stroma da parte di linfociti (tumor infiltrating lymphocytes, TILs)⁵³.

1.8 Stadiazione ed esami richiesti

1.8.1 Stadiazione sistemica

Lo stadio di malattia è determinante la gestione delle pazienti con tumore mammario primitivo nella stadiazione locoregionale e a distanza. In particolare, nelle pazienti con carcinoma mammario in stadio I e II, il rischio di riscontrare metastasi asintomatiche a distanza mediante scintigrafia ossea, ecografia epatica e radiogramma del torace è talmente basso che vi è indicazione alla sola stadiazione locoregionale⁵⁴. L'esecuzione di una TC del torace, di un'ecografia o TC dell'addome e di una scintigrafia ossea è indicata nelle pazienti a più alto rischio di malattia metastatica asintomatica all'esordio: positività clinica dei linfonodi ascellari, tumori di grandi dimensioni (superiori ai 5 cm) e biologia aggressiva. Stesse indicazioni sono rivolte alle pazienti sintomatiche o che presentano segni clinici o di laboratorio suggestivi per la presenza di metastasi^{55,56}.

La RM mammaria ha maggiore sensibilità, rispetto all'imaging convenzionale (mammografia ed ecografia), nella stadiazione locale del carcinoma mammario (dimensioni della lesione indice, multifocalità, multicentricità, lesioni maligne controlaterali). In presenza di una diagnosi di carcinoma mammario, la RM può quindi essere usata per valutare l'estensione della malattia e cercare le lesioni satelliti sia nel seno interessato che nel seno controlaterale in tutti quei casi in cui ci sia un sospetto di multifocalità con le tecniche di imaging tradizionale o una non correlazione tra le dimensioni del tumore nelle tecniche di imaging tradizionale.

La RM è lo strumento migliore per la valutazione della risposta in corso e al termine della terapia neoadiuvante (NAC) e consente una stima più accurata rispetto a quanto dimostrabile con l'esame clinico e con la mammografia ed ecografia mammaria⁵⁷.

1.8.2 Esami richiesti per la stadiazione

L'esame obiettivo, un emocromo completo e un profilo biochimico completo devono essere eseguiti in tutte le pazienti con tumore della mammella operato al fine di verificarne l'idoneità a ricevere il trattamento programmato e ad escludere od accertare comorbidità.

La RM mammaria non è raccomandata come indagine mandatoria di complemento a mammografia ed ecografia mammaria in pazienti con diagnosi di carcinoma mammario.

Numerosi studi⁴⁸ hanno dimostrato che la tomosintesi (DBT) ha un'accuratezza diagnostica almeno equivalente alle proiezioni mammografiche aggiuntive della mammografia digitale (DM) (ingrandimento, spotcompressione mirata, ecc.), riducendo allo stesso tempo la dose radiante. In donne sintomatiche, l'accuratezza diagnostica è migliorata dalla DBT, riducendo il numero di biopsie non necessarie⁴⁹. Questi studi consentono di indicare la DBT come esame di prima istanza per le donne sintomatiche e per lo studio dei reperti mammografici sospetti rilevati in corso di screening.

1.9 I trattamenti oncologici

1.9.1 Trattamenti locali: chirurgia e radioterapia

1.9.1.1 Carcinoma duttale in situ (DCIS)

Il carcinoma duttale in situ (DCIS) è una lesione pre-invasiva che rappresenta un precursore non-obbligato del carcinoma infiltrante della mammella. In uno studio condotto dal 2007 al 2014 l'incidenza di carcinoma mammario invasivo è risultata essere 8.82 per 1000 donne per anno⁵⁸.

Vengono definiti diversi istotipi (es. cribriforme, micropapillare, papillare, comedonico), ma solo il grado nucleare definito come basso, alto, intermedio ha un impatto prognostico. Generalmente il basso grado nucleare correla con l'espressione di recettori estrogenici, mentre DCIS di alto grado nucleare e con necrosi comedonica più frequentemente possono essere HER2 positivi. Pertanto, sia la diagnosi precoce che il management del DCIS sono critici per prevenire lo sviluppo di una malattia infiltrante. La sua incidenza è aumentata di 4 volte dall'introduzione degli screening mammografici⁵⁹ così che attualmente il DCIS rappresenta circa il 25% di tutti i carcinomi della mammella sottoposti a trattamento⁶⁰.

Storicamente la terapia standard del carcinoma duttale in situ (DCIS) è stata la mastectomia semplice⁶¹ in grado di guarire il 98% delle pazienti. Con l'affermarsi dei trattamenti chirurgici conservativi per le pazienti con neoplasie invasive, l'escissione ampia con margini indenni è diventata progressivamente l'intervento più comune per il DCIS. Le recidive locali dopo trattamento conservativo per DCIS sono diminuite nel tempo, come conseguenza dello screening e della diagnosi precoce, del raggiungimento di margini negativi e dell'uso di terapie adiuvanti⁶². La conservazione mammaria si è dimostrata equivalente alla mastectomia nella malattia in situ come nel carcinoma infiltrante in almeno sei studi prospettici-randomizzati⁶³⁻⁶⁸. La ricerca del trattamento locale più opportuno per il carcinoma in situ risulta fondamentale per le seguenti ragioni: la frequente multifocalità della malattia, ma una anche considerevole frequenza (40%) di recidive di tipo invasivo⁶⁹; la sua diagnosi in una fase attiva della vita di una donna: il 50% circa prima dei 60 anni⁷⁰ e un terzo circa prima dei 50. In caso di mastectomia è consigliabile privilegiare l'intervento conservativo di mantello cutaneo (skin-sparing) e in alcuni casi del complesso areola/capezzolo (nipple sparing).

La biopsia del linfonodo sentinella non è indicata, a meno che non vi sia il forte sospetto di micro-invasione o si effettui una mastectomia in presenza di multipli focolai di microcalcificazioni, o nel caso in cui DCIS si associ a una lesione nodulare.

Nelle pazienti con carcinoma duttale in situ (DCIS) di grado alto/intermedio il ruolo della radioterapia dopo chirurgia conservativa come prima opzione rispetto alla sola chirurgia conservativa è ampiamente associato in pratica clinica allo scopo di ridurre la recidiva mammaria omolaterale (sia in situ che infiltrante)⁷¹.

La radioterapia è efficace nel ridurre le recidive locali in tutti i sottogruppi considerati, stratificati negli studi per età, tipo di chirurgia, stato dei margini, focalità, vari quadri anatomopatologici, dimensioni del T e metodo diagnostico⁷¹.

L'incidenza di recidive locali in situ o non infiltranti tende a raggiungere un plateau dopo 10 anni dal trattamento, mentre per quelle infiltranti l'incidenza rimane stabile nel tempo, sottolineando la necessità di un follow up di almeno 10 anni per valutare correttamente gli effetti del trattamento⁷². L'effetto protettivo sulle recidive in situ permane durante tutta la durata del follow up, mentre quello sulle recidive infiltranti si osserva principalmente durante i primi 5-10 anni di follow up.

1.9.1.2 Carcinoma lobulare in situ/ Neoplasia Lobulare in situ

Nell'ultima edizione del WHO 2019, il termine "neoplasia lobulare (LN)" si riferisce all'intero spettro delle lesioni epiteliali atipiche originate dall'unità lobulare del dotto terminale e caratterizzate da una proliferazione monomorfa di cellule non coese. Le designazioni "iperplasia lobulare atipica" (ILA) e "carcinoma lobulare in situ (LCIS)" sono utilizzate per descrivere l'entità variabile del coinvolgimento delle singole unità lobulari. Brevemente la ILA si distingue dal LCIS sulla base della percentuale di acini espansi (<50%) da parte delle cellule con le caratteristiche suddette. Il rischio assoluto di cancro al seno associato a ILA è stimato intorno all'1% all'anno ed è abbastanza costante nel tempo, con un'incidenza cumulativa del 30% a 25 anni⁷³. LCIS è stato riclassificato (WHO 2019) in tre forme: classica, florida e pleomorfa. Queste ultime due forme spesso mostrano comedonecrosi e calcificazioni e sono associate a un'elevata prevalenza (fino all'87%) di carcinoma invasivo associato, con la maggioranza (84-100%) ILC.

La sopravvivenza carcinoma mammario-specifica a 10 e 20 anni per le donne con Neoplasia lobulare in Situ è del 98.9% e 96.3%⁷⁴.

La diagnosi di LCIS, anche multifocale, a basso grado (LIN 1 e LIN2) identifica un quadro poliedrico non di precancerosi, ma di fattore di rischio per il quale non si pone di norma indicazione chirurgica. In presenza di LIN 1 e LIN 2 la volontà della donna, ben informata, di sottoporsi a

chirurgia di riduzione del rischio può essere condivisa nell'ambito del percorso multidisciplinare senologico.

1.9.1.3 Carcinoma infiltrante operabile: chirurgia

Nelle pazienti con carcinoma invasivo stadio I-II (e in casi selezionati più avanzati) la chirurgia conservativa associata alla radioterapia della mammella (whole breast irradiation) rappresenta il trattamento di prima scelta. La mastectomia trova applicazione quando l'approccio conservativo non è indicato o non è tecnicamente possibile o per desiderio della paziente⁷⁵⁻⁷⁷.

Studi recenti osservazionali hanno evidenziato un aumento della sopravvivenza a 10 anni con il trattamento conservativo e la radioterapia per donne con tumori allo stadio iniziale⁷⁸. La scelta del tipo di intervento a livello mammario (chirurgia radicale vs conservativa) dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia. Può garantire, anche per tumori di dimensioni superiori a 2cm di diametro con l'ausilio di tecniche oncoplastiche, un buon risultato estetico⁷⁹.

Dopo un intervento di mastectomia, la ricostruzione mammaria immediata è auspicabile: migliora la qualità della vita, non è associata a un aumento di recidive loco-regionali, non interferisce con la diagnosi eventuale di queste ultime. Pertanto rappresenta un'opzione per ogni paziente, ed è inserita tra gli indicatori EUSOMA di qualità per un Centro di Senologia³⁰ come "minimo standard" nella proporzione del 40%.

È auspicabile che le pazienti valutate per una mastectomia abbiano accesso ad una consulenza pre-operatoria con l'equipe responsabile della ricostruzione plastica: ciò consentirebbe alla paziente di determinare rischi e ai benefici della stessa. La ricostruzione mammaria dopo mastectomia rappresenta un intervento complesso, che necessita generalmente di un approccio multi-step, e con possibilità di complicanze che possono portare fino alla perdita dell'impianto.

La ricostruzione può impiegare tessuti autologhi o impianti protesici. Nel primo caso può essere effettuata in due tempi (espansore-protesi) oppure in un tempo solo (direct-to implant, DTI). Studi retrospettivi hanno evidenziato una tendenza ad un aumento di complicanze nei casi con DTI⁸¹.

La mastectomia Skin o Nipple Sparing presentano evidenti vantaggi estetici e psicologici³⁶. L'approccio Nipple Sparing è stato considerato accettabile a condizione che i margini di resezione vicino al capezzolo non siano coinvolti. Recentemente, uno studio ha evidenziato come anche nei

casi di malattia localmente avanzata o dopo chemioterapia neoadiuvante la Nipple Sparing Mastectomy può rappresentare un'opzione terapeutica in quanto non associata ad aumento significativo di recidive locali⁸².

L'eventuale necessità di effettuare una radioterapia su parete toracica dopo mastectomia (PMRT), non preclude la possibilità di una ricostruzione mammaria immediata, con espansore o con protesi, benché associata ad *outcome* estetici inferiori e a più alti tassi di insuccesso ricostruttivo (32% e 49%)⁸³.

La biopsia del linfonodo sentinella (LS), applicata per la stadiazione del cavo ascellare nelle donne con carcinoma mammario iniziale (stadio clinico I-II) con linfonodi ascellari clinicamente negativi, rappresenta lo standard terapeutico secondo pratica clinica comune⁸⁴. Dà equivalenza dei dati di sopravvivenza rispetto alla dissezione e comporta una riduzione della morbidità del trattamento.

Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo cT1-2 cN0 con micro-metastasi nel linfonodo sentinella, l'omissione della dissezione ascellare deve essere applicata indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria⁸⁵⁻⁸⁶. In caso di macrometastasi ai linfonodi sentinella in pazienti con diagnosi di invasivo cT1-2, cN0 in 1-2, sottoposte a chirurgia conservativa, trattate con radioterapia sulla mammella e terapia sistemica, l'omissione della dissezione ascellare può essere presa in considerazione⁸⁷.

La dissezione ascellare con asportazione di almeno 10 linfonodi per la valutazione patologica accurata dell'ascella^{88,89} è indicata: in presenza di linfonodi ascellari clinicamente patologici e confermati da studio cito-microistologico pre-operatorio; in casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare in presenza di linfonodo sentinella positivo con macrometastasi all'esame istologico⁹⁰; inoltre in caso di mancato reperimento del linfonodo sentinella, nei tumori T4 e nel carcinoma infiammatorio^{90,91}. La dissezione ascellare al III livello viene di norma effettuata solo in caso di malattia macroscopica al II o III livello.

In pazienti che devono effettuare la chemioterapia neoadiuvante, la biopsia del linfonodo sentinella è praticabile dopo l'effettuazione di quest'ultima: la paziente ottimizza il timing per l'inizio delle terapie; la risposta alla terapia è più appropriatamente esaminata, soprattutto in caso di risposta patologica completa; circa il 20-40% delle pazienti con metastasi linfonodali possono presentare una negativizzazione ascellare e risparmiare potenzialmente uno svuotamento ascellare.

1.9.1.4: Carcinoma infiltrante operabile: radioterapia

Il trattamento radiante sull'intero corpo mammario residuo viene da pratica clinica comune preso in considerazione nella maggior parte delle pazienti affette da carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa perché riduce il rischio di recidiva locale e di mortalità⁹².

L'irradiazione dei linfonodi regionali (III-IV livello ascellare) trova applicazione nelle pazienti con tumori pT3-T4 e per -ogni stadio di T con 4 o più linfonodi ascellari positivi e si sta estendendo anche alle pazienti con tumori pT1-2 con 1-3 linfonodi ascellari positivi. Dopo trattamento neoadiuvante, si prevede una irradiazione estesa alle stazioni linfonodali (III-IV livello ascellare) in caso di presentazione localmente avanzata o in presenza di linfonodi patologici dopo chemioterapia. L'irradiazione dei linfonodi mammari interni viene valutata ogni qual volta si ritenga opportuna l'irradiazione dei linfonodi loco-regionali, ma non costituisce routine clinica.

Per le neoplasie localmente avanzate ad alto rischio di ripresa di malattia viene il trattamento radiante, dopo mastectomia, sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali regionali (III-IV livello ascellare) perché impatta positivamente sul controllo loco-regionale e a distanza, migliorando sia la sopravvivenza globale sia quella libera da malattia. Nelle pazienti con carcinoma mammario invasivo sottoposte a chirurgia conservativa, dovrebbe essere presa in considerazione la radioterapia, la quale deve comprendere tutta la mammella residua⁹².

L'irradiazione parziale della mammella prevede l'irradiazione postoperatoria di un volume ridotto di mammella residuo, volto a comprendere il letto operato. Pur non rappresentando attualmente lo standard dopo chirurgia conservativa, in pazienti ben selezionate, a basso rischio di recidiva, garantisce un buon controllo locale e un miglior profilo di tossicità.

Dopo mastectomia, la radioterapia della parete toracica trova comunemente applicazione per tumori primitivi con dimensioni >5 cm (pT \geq 3), per i tumori che infiltrano la cute e/o il muscolo pettorale e/o la parete toracica, e nel caso di interessamento metastatico di 4 o più linfonodi ascellari⁹³.

Non è ancora completamente chiaro quale sia il ruolo della RT nel trattamento dell'ascella in presenza di fattori biologici sfavorevoli, in caso di astensione dalla dissezione ascellare.

L'irradiazione incidentale del cuore durante radioterapia per tumore della mammella aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari ed in particolar modo l'insorgenza di cardiopatia ischemica⁹⁴. Tale rischio è proporzionale alla dose ricevuta dal cuore, aumenta a partire da pochi anni dopo l'esposizione e prosegue per almeno 20 anni⁹⁵. La tecnologia oggi disponibile (IMRT, IGRT, controllo del respiro, etc) può consentire una netta riduzione di tale rischio, tale da rendere

più sicura l'irradiazione. L'implementazione delle tecniche con controllo del respiro – come il deep inspiration breath hold (DIBH) – è fortemente incoraggiata.

Nelle neoplasie localmente avanzate ad alto rischio di ripresa di malattia dopo il completamento della terapia primaria e in rapporto al suo esito e al tipo di chirurgia eseguita, si pone l'indicazione alla radioterapia⁹⁶. Esiste indicazione al trattamento radiante anche nel caso di impossibilità a procedere all'intervento chirurgico. La RT infatti continua a rappresentare un importante complemento al trattamento sistemico e alla chirurgia⁹⁶: impatta positivamente sul controllo loco-regionale e a distanza, migliorando la sopravvivenza globale e quella libera da malattia.

Nelle pazienti non candidate a trattamento chemioterapico si ritiene utile iniziare la RT nel più breve tempo possibile⁹⁷⁻⁹⁸: la radioterapia dovrebbe iniziare, dopo la guarigione della ferita chirurgica, entro le 8-20 settimane. Un ritardo oltre tale termine potrebbe comportare un aumentato rischio di ricaduta locale.

1.9.2 I trattamenti e le strategie terapeutiche sistemiche adiuvanti

Il ruolo del trattamento sistemico adiuvante dopo il trattamento chirurgico è ampiamente consolidato, in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la polichemioterapia⁹⁹, con la terapia endocrina^{100,101} e con la terapia biologica (*trastuzumab*)¹⁰².

La decisione di quale o quali terapie utilizzare nella singola paziente richiede un'attenta valutazione dei: fattori prognostici, che definiscono l'entità del rischio di ripresa di malattia; fattori predittivi di risposta a specifici trattamenti (ER, HER2); benefici attesi dal trattamento in termini di percentuale di beneficio assoluto ed effetti collaterali attesi; comorbidità della paziente; preferenze della paziente.

Tra i fattori prognostici vi sono: diametro del tumore, stato e numero di linfonodi metastatici, istologia (nst; lobulare; mucinoso, tubulare, papillare; midollare, adenoido-cistico, apocrino), grado istologico, attività proliferativa (ki67/mib-1), stato dei recettori ormonali e livello di espressione dei recettori ormonali, stato di HER2, invasione vascolare, età della paziente, profili di espressione genica, test genomici prognostici (se disponibili), linfociti infiltranti il tumore (TILs).

Per la scelta del trattamento a tutt'oggi sono solo due i fattori predittivi universalmente accettati: lo stato dei recettori ormonali e quello di HER-2. Inoltre, oggi si considera la classificazione dei carcinomi mammari in base ai profili di espressione genica, che distingue i sottogruppi Luminali A, Luminali B, HER2, basal-like, a differente prognosi. La valutazione con l'immunoistochimica dei

recettori per gli estrogeni e per il progesterone, dello stato di HER-2 (con integrazione con ISH laddove indicato) e del Ki67 sembra essere in grado di riprodurre una classificazione corrispondente a quella dei profili genici, utilizzabile in clinica.

Sulla base dell'immunoistochimica, possono essere identificati i seguenti sottogruppi di carcinoma mammario, nei quali sono differenti le indicazioni terapeutiche sistemiche adjuvanti:

- Luminali A: caratterizzati da tumori di basso grado, buona prognosi, elevata sensibilità alla terapia endocrina ed una minore sensibilità alla chemioterapia. La terapia cardine è rappresentata dalla terapia endocrina adjuvante, con l'aggiunta della chemioterapia in casi selezionati.
- Luminali B (HER2 negativi): caratterizzati da un fenotipo più aggressivo rispetto ai Luminali A, e associati a una prognosi peggiore; il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia in aggiunta alla terapia endocrina, da valutare sulla base degli altri fattori di rischio di ricaduta (T e N), dell'età delle pazienti e delle comorbidità. Nei tumori microinvasivi e nei pT1a se pN0 in base ai fattori biologici favorevoli associati (G1, bassi livelli di Ki-67 ed alti livelli di ER), età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità si può decidere di non somministrare alcun trattamento adjuvante. Inoltre i tumori a istologia tubulare/cribriforme, mucinosa o papillare (a prognosi migliore rispetto ai duttali^{103,104}), soprattutto se pN0, possono essere trattati con la sola terapia endocrina e possono anche non ricevere alcun trattamento adjuvante se pN0 e pT<1cm. L'aggiunta della chemioterapia all'ormonoterapia adjuvante deve essere valutata prendendo in considerazione fattori di rischio di ricaduta (pT, pN), fattori biologici associati (G3, elevati livelli di Ki-67, bassi livelli di ER e/o PgR), istologia (duttale vs lobulare), età e comorbidità della paziente. Se disponibile, la categoria di rischio in base ai profili di espressione genica, può essere utilizzata come fattore prognostico da integrare nella decisione terapeutica. I tumori pN2-pN3 dovrebbero in genere ricevere chemioterapia. Va considerata la chemioterapia in aggiunta all'ormonoterapia anche nell'istologia lobulare, quando associata ad elevato rischio di ripresa sulla base del T (pT3/pT4) e dell'N (pN2/pN3).
- Luminali B (HER2 positivi): il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più *trastuzumab* in aggiunta alla ormonoterapia adjuvante; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi; nei tumori piccoli (pT1a e pT1b) e pN0/pN1mi non esistono ad oggi dati relativi al beneficio del *trastuzumab* adjuvante. Si può prendere in considerazione l'aggiunta della chemioterapia e del *trastuzumab* all'ormonoterapia, tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente.

- HER2-positivi (non luminali): il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia più *trastuzumab*; tale trattamento è in genere indicato nei tumori con dimensioni del T superiore ad un centimetro oppure con linfonodi ascellari positivi. Nei tumori piccoli (pT1a e pT1b), pN0/pN1mi non esistono dati prospettici relativi al beneficio del *trastuzumab* adiuvante. Si può prendere in considerazione la chemioterapia e il *trastuzumab* tenendo presenti nella scelta anche il G, il Ki-67, l'età e le comorbidità della paziente.
- Triplo- negativi: il trattamento cardine è rappresentato dalla chemioterapia. Nei tumori pT1a con pN0/pN1mi la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione se G3 o Ki-67 elevato. Per i tumori di diametro superiore ad un centimetro o per i tumori N+, è indicata chemioterapia adiuvante.
- Il carcinoma lobulare infiltrante, che rappresenta il 5-15% di tutti i tumori della mammella, sembrerebbe essere meno responsivo al trattamento chemioterapico rispetto al carcinoma duttale infiltrante^{105,106}. I carcinomi lobulari sono sovente diagnosticati in uno stadio avanzato all'esordio ed esprimono frequentemente i recettori ormonali.

1.9.2.1 Ormonoterapia adiuvante

I farmaci utilizzati sono il tamoxifene e gli inibitori dell'aromatasi.

La scelta del tipo e della durata della terapia endocrina deve tenere conto dello stato menopausale e del rischio di recidiva della paziente. Per menopausa si intende la cessazione permanente dei cicli mestruali. Nelle donne in premenopausa all'inizio della chemioterapia adiuvante, l'amenorrea non è un indicatore affidabile dello stato menopausale poiché la funzione ovarica potrebbe ancora essere conservata e riprendere nonostante anovulazione/amenorrea dopo chemioterapia. Per queste pazienti con amenorrea indotta da terapia, è utile la determinazione seriale di FSH/estradiolo per valutare lo stato post- menopausale oppure prendere in considerazione una ovariectomia bilaterale, nel caso in cui venga considerato l'uso di antiaromatasi.

Il *Tamoxifene* per 5 anni riduce significativamente il rischio annuale di recidive del 39% e di morte per tumore della mammella del 30% indipendentemente dall'utilizzo della chemioterapia, dall'età, dallo stato menopausale, dallo stato linfonodale e dallo stato del recettore per il progesterone.

È assodato il suo ruolo 20 mg/die per 5 anni nelle pazienti in premenopausa o perimenopausa con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivo e/o PgR positivo; nelle pazienti in

premenopausa ad alto rischio di recidiva dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta della soppressione ovarica^{107,108}.

In postmenopausa può essere somministrato *upfront* per 5 anni, o per 2-3 anni seguito dagli inibitori dell'aromatasi di terza generazione (AI) per 3-2 anni¹⁰⁹⁻¹¹⁶ ed è alternativo agli AI: per le pazienti che rifiutano gli AI o per quelle per quali è controindicato l'uso degli AI o che sviluppano tossicità gravi (particolarmente di tipo muscolo-scheletrico).

Nelle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario infiltrante operato ER-positivo e/o PgR positivo ancora in premenopausa o perimenopausa la prosecuzione di tamoxifene oltre il quinto anno per un durata complessiva di 10 anni riduce significativamente il rischio di recidiva, di mortalità per carcinoma mammario, e di mortalità globale¹¹⁷⁻¹¹⁸. La prosecuzione del *tamoxifene* determina un aumento del rischio cumulativo di carcinoma dell'endometrio, con un aumento assoluto della mortalità per carcinoma endometriale che va dallo 0,2% allo 0,5%.

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR- positivo il trattamento con inibitori dell'aromatasi si associa, rispetto a *tamoxifene*, ad una significativa riduzione del rischio di eventi di DFS, della mortalità cancro-specifica e dell'incidenza di neoplasie uterine. Tuttavia, rispetto al trattamento con *tamoxifene*, l'uso di inibitori dell'aromatasi si associa ad un significativo aumento del rischio di fratture ossee.

Nelle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario operato ER-positivo e/o PgR-positivo candidate a ormonoterapia adiuvante una terapia che comprenda antiaromatasi dovrebbe essere considerata in prima intenzione¹⁰¹. La modalità di trattamento prevede la monoterapia per 5 anni oppure la sequenza *tamoxifene* somministrato per 2-3 anni seguito da antiaromatasi per 3-2 anni. Gli AI non steroidei (anastrozolo, letrozolo) e steroidei (*exemestane*) devono essere considerati sovrapponibili in termini di efficacia. In premenopausa la somministrazione di AI non è in grado di sopprimere adeguatamente la sintesi ovarica di estrogeni e può associarsi allo sviluppo di patologia ovarica benigna.

Il ruolo dell'ormonoterapia per le pazienti con tumori ormonoresponsivi, intendendo per questi la presenza di almeno ER-positivo ($\geq 1\%$) oppure PgR-positivo ($\geq 1\%$) è assodato; nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi (ER e PgR negativo: $< 1\%$). Va comunque segnalata la bassa probabilità di efficacia della terapia endocrina per pazienti con ER tra 1 e 10%.

Nel caso di tumori microinvasivi, l'eventuale prescrizione di ormonoterapia viene comunemente valutata sulla base della determinazione dei recettori ormonali sulla componente invasiva.

1.9.2.2 Chemioterapia adiuvante e relativi schemi terapeutici

La principale raccomandazione è di avviare il trattamento chemioterapico adiuvante non appena la paziente abbia completato il decorso operatorio, mantenendo come obiettivo l'inizio del trattamento entro le 4-8 settimane dall'intervento e comunque non oltre i 90 giorni. La durata ottimale della chemioterapia adiuvante è da 4 a 8 cicli.

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato candidate a trattamento chemioterapico adiuvante, dovrebbe essere presa in considerazione una polichemioterapia: i dati delle metanalisi e degli studi clinici evidenziano che la polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia in termini di DFS e OS^{99,119}.

1- Regimi di 1a generazione: sono basati sulla combinazione di *ciclofosfamide*, *methotrexate*, *fluorouracile* (CMF) che, se somministrati x 6-12 cicli, riducono mediamente il rischio di recidiva a 10 anni del 30% (RR=0,70; 95%:0,63-0,77) e di mortalità globale del 16% (RR=0,84;95%:0,76-0,93). Sono oggi poco utilizzati. Ad esempio, lo schema CMF può essere utilizzato in pazienti con controindicazioni ad uso di antracicline (considerare in tali pazienti come alternativa lo schema con *Docetaxel* e *Ciclofosfamide* x4) oppure in pazienti che rifiutano in modo assoluto un'alopecia completa. Le pazienti anziane hanno una scarsa tollerabilità a CMF.

2- Regimi di 2a generazione: sono regimi contenenti antracicline. Questi regimi sono mediamente più efficaci dei regimi CMF-like. Tuttavia, non tutti i regimi contenenti antracicline sono ugualmente efficaci: è possibile distinguere tra regimi a bassa efficacia (AC/EC x 4 cicli). Questi regimi sono sostanzialmente equivalenti al CMF in termini di efficacia terapeutica ma hanno diverso profilo di tossicità inducendo minor tossicità gonadica, ma maggior alopecia e cardiotossicità; regimi ad alta efficacia: FEC/CEF; FAC/CAF somministrati di solito per 6 cicli. Questi regimi sono più efficaci del CMF, producendo una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0,89) dell'11% e di mortalità (RR=0,84) del 16%¹. Tuttavia tali schemi sono gravati da una maggior tossicità acuta e tardiva (rara ma comprendente lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia e di leucemia mieloide acuta)¹²⁰.

3- Regimi di 3a generazione: comprendono regimi contenenti antracicline e taxani somministrati in sequenza (AC/EC/FEC x 3-4 cicli seguiti da taxano) oppure in combinazione (TAC/TEC). Questi regimi di terza generazione sono mediamente superiori a quelli di seconda generazione e producono una ulteriore riduzione del rischio di recidiva (RR=0,87) del 13% e di morte (RR=0,89) del 11%. I regimi sequenziali sono associati ad un profilo di tossicità migliore rispetto ai regimi in combinazione. Inoltre, i regimi sequenziali permettono di ridurre la dose totale

di antracicline (e di ridurre quindi l'incidenza di cardiotossicità). Questi regimi costituiscono gli schemi terapeutici più utilizzati nelle donne a rischio moderato-alto.

Il paragone tra l'utilizzo dei taxani in concomitanza o in sequenza con le antracicline, tra diverse schedule di somministrazione e tra i due taxani è stato effettuato nell'ambito dei cosiddetti studi di II generazione.

I risultati indicano che l'associazione sequenziale di antracicline e taxani ma non quella concomitante sia superiore ad una chemioterapia con antracicline senza taxani. La preferenza va ai regimi in cui il taxano è somministrato in maniera sequenziale rispetto alle antracicline.

Per quanto riguarda la scelta del migliore taxano e della migliore schedula, è preferibile somministrare *paclitaxel* secondo la schedula settimanale (80 mg/mq/ev/settimana per 12 settimane oppure 100 mg/mq/ev/settimana per 8 settimane) oppure *docetaxel* secondo la schedula trisettimanale (100 mg/mq/ev/ogni 21 giorni, per 3-4 cicli). In caso di tumore triplo negativo, la schedula con *paclitaxel* potrebbe essere la scelta preferenziale.

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di cardiotossicità sono stati sviluppati regimi contenenti taxani, senza antracicline. Uno studio ha confrontato un regime contenente antracicline (AC: adriamicina 60 mg/mq, ciclofosfamide 600 mg/mq ogni 21 giorni, per 4 cicli) con un regime contenente taxani ma senza antracicline (TCiclo: ciclofosfamide 600 mg/mq, *docetaxel* 75 mg/mq ogni 21 giorni per 4 cicli), evidenziando un beneficio in DFS e, ad un follow up di 5 anni, anche in OS per lo schema contenente *Docetaxel*. Lo schema TCiclo può essere preso in considerazione nelle pazienti con controindicazioni non candidabili a terapia con antracicline e in alternativa allo schema CMF.

Gli studi che hanno valutato l'aggiunta di 5-fluorouracile¹²¹ o gemcitabina¹²² a schemi contenenti antracicline e taxani, non hanno riportato alcun vantaggio in termini di DFS, a fronte di un incremento delle tossicità legate al trattamento. Per quanto riguarda il ruolo della capecitabina in questo setting¹²³⁻¹²⁵, è stato riportato un vantaggio conferito dall'aggiunta di capecitabina nel sottogruppo di pazienti con sottotipo triplo- negativo.

1.9.2.3 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate a chemioterapia adiuvante, in aggiunta alla chemioterapia, è pratica clinica assodata considerare in prima intenzione

il trastuzumab anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2 per la durata di 1 anno
100,126-131

Nella stessa popolazione di pazienti, candidate ad un regime con antraciclina seguito da un taxano (es. AC→*Paclitaxel*), è pratica clinica assodata iniziare il *trastuzumab* in concomitanza con il taxano e poi in monoterapia fino al completamento di un anno complessivo di trattamento.

Ancora, nella stessa popolazione di pazienti, candidate ad un regime di chemioterapia adiuvante quali regimi contenenti antracicline o regimi contenenti antracicline e taxani non sequenziali, è pratica clinica assodata iniziare il *trastuzumab* dopo il completamento della chemioterapia¹²⁸.

In quelle invece non candidate a trattamento con antracicline, viene talvolta considerato uno schema di chemioterapia con *docetaxel* e carboplatino (ogni 21 giorni) con *trastuzumab* concomitante. (Il *trastuzumab* viene proseguito poi fino al completamento di un anno di trattamento)¹³².

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo, il *trastuzumab* viene comunemente somministrato contemporaneamente alla radioterapia adiuvante, se indicata¹³³.

Il *trastuzumab* è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato con specificità per il dominio extracellulare dell'HER2. L'inclusione del *trastuzumab* nei regimi chemioterapici per il carcinoma mammario HER2-positivo in stadio precoce comporta una riduzione del rischio di recidiva del 40% (HR 0.60, 95% CI 0.50-0.71) e di morte del 34% (HR 0.66, 95% CI 0.57-0.77)¹⁰⁴.

Uno degli studi pivotali di *trastuzumab* adiuvante ha inoltre consentito di chiarire in merito alla migliore schedula di somministrazione. Lo studio, che prevedeva il confronto tra 3 bracci di trattamento (AC *paclitaxel*, AC *paclitaxel* + *trastuzumab* somministrato in concomitanza a *paclitaxel* e proseguito per 1 anno, AC-*paclitaxel-trastuzumab* somministrato sequenzialmente alla chemioterapia) ha mostrato un vantaggio a favore della schedula concomitante rispetto alla sequenziale (tassi di DFS a 5 anni 84,4% e 80,1%, differenza assoluta del 4.3%)¹²⁸.

Gli studi hanno riportato un aumentato rischio di cardiotoxicità (scompenso congestizio) per i pazienti trattati con *trastuzumab*, con un RR pari a 5.41 (95% CI 3.00-8.72), con un'incidenza assoluta del 2.5% vs 0.4%⁴. Le evidenze disponibili circa la cardiotoxicità relata al trattamento con *Trastuzumab* pongono nel complesso l'accento sulla necessità di un'attenta valutazione del rapporto tra beneficio e rischio del trattamento con *trastuzumab* (coinvolgendo il consulente cardiologo) specie in pazienti a minor rischio di ricaduta e/o a maggior rischio di cardiotoxicità. Questa è anche una delle ragioni che hanno portato al disegno di studi clinici volti a valutare trattamenti potenzialmente meno tossici per queste pazienti, soprattutto se a basso rischio di recidiva.

1.9.2.4 Prevenzione della perdita ossea indotta dai trattamenti adiuvanti

Il marcato ipoestrogenismo indotto dalle terapie ormonali adiuvanti (inibitori dell'aromatasi in donne in postmenopausa; *tamoxifene* o inibitori dell'aromatasi in associazione a LH-RHa nelle donne in premenopausa alla diagnosi) induce una accelerazione della perdita di massa ossea e aumenta il rischio di fratture ossee.

In Italia, la Nota 79 (determina n. 589 della GU n.115 del 20-05-2015) autorizza l'utilizzo di tre aminobifosfonati e di *denosumab* per la prevenzione primaria delle fratture ossee nelle donne ad alto rischio perché in blocco ormonale adiuvante per carcinoma mammario. Questi farmaci sono prescrivibili a carico del SSN con questa indicazione.

I tre aminobifosfonati sono: acido zoledronico (5 mg/IV/ogni 12 mesi) prescrivibile e somministrabile solo in strutture ospedaliere pubbliche o convenzionate e l'oncologo non rientra tra gli specialisti prescrittori (Determina AIFA n.1490/2015, GU n.279 del 30-11-2015); alendronato (70 mg/os/ settimana± vit D); risedronato (35 mg/os/settimana).

Per il denosumab (60 mg/sc/ogni 6 mesi) la nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, rinnovabile, della durata di 12 mesi da parte di medici specialisti, Universitari o delle Aziende Sanitarie. Secondo la Determina AIFA n.1490/2015 (GU n.279 del 30-11-2015) anche gli oncologi rientrano tra specialisti prescrittori di Denosumab al dosaggio di 60 mg/sc/ogni 6 mesi.

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante nella pratica comune viene proseguita almeno per tutto il periodo di trattamento. Il rischio fratturativo aumenta con la durata della terapia e si concentra principalmente a carico della colonna vertebrale, anche se potenzialmente tutto lo scheletro è reso più fragile. Un aspetto assolutamente rilevante è che queste fratture avvengono per eventi atraumatici e spesso in presenza di un esame densitometrico (MOC) quasi normale o solo leggermente ridotto, dal momento che il danno riguarda principalmente la "qualità" dell'osso più che la massa ossea. Nel caso di trattamento con *denosumab*, è pratica clinica comune interrompere *denosumab* sei mesi dopo il termine della terapia ormonale adiuvante.

È importante garantire accanto alla terapia antiriassorbitiva ossea adeguati livelli di vitamina D e di calcio per via alimentare o per integrazione, in modo da supportare l'azione dei farmaci antiriassorbitivi ossei. Il fabbisogno giornaliero di calcio per donne in menopausa è di 1500 mg mentre l'introito medio di Vitamina D raccomandato è di 400-800 UI/die ma può variare in base allo stato carenziale del singolo soggetto e pertanto, anche l'eventuale supplementazione, deve essere controllata e suggerita su base individuale.

Il trattamento con bifosfonati/*denosumab* può associarsi ad un rischio di osteonecrosi della mascella/mandibola. La natura di questa condizione è, in sintesi, riconducibile a una osteomielite cronica generalmente sostenuta da batteri della flora microbica orale (*Actinomyces*, ma anche stafilococchi, streptococchi e candida) che porta a necrosi il tessuto osseo, alla sua esposizione, con scarsa tendenza al sequestro. La patogenesi è complessa e multifattoriale e la sequenza è variamente definita. Non è un effetto necrotico/tossico diretto dei farmaci, ma l'inibizione protratta dell'attività osteoclastica e dell'angiogenesi, i *deficit* immunitari innati o acquisiti e gli interventi odontoiatrici invasivi espongono all'infezione^{17,18}. Dopo oltre 4 anni di trattamento per osteoporosi, le estrazioni o gli interventi invasivi in cavo orale possono essere fatti in sicurezza insieme a una adeguata terapia antibiotica.

1.10 Terapia sistemica neoadiuvante nel carcinoma mammario operabile e nel carcinoma mammario localmente avanzato non operabile

La terapia sistemica neoadiuvante si riferisce al trattamento sistemico del carcinoma mammario prima della terapia chirurgica potenzialmente radicale. Tipicamente, il trattamento neoadiuvante ha assunto la forma di chemioterapia (eventualmente associata a farmaci biologici).

Originariamente sviluppata per pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato non operabile, la chemioterapia neoadiuvante viene ora frequentemente somministrata a pazienti con tumori operabili, nel tentativo di migliorare gli esiti cosmetici e le sequele chirurgiche.

Lo scopo di somministrare la terapia in forma neoadiuvante è quello di: ridurre il tumore, consentendo un intervento chirurgico meno esteso, migliori risultati estetici e minori complicanze postoperatorie¹³⁴⁻¹³⁸; valutare precocemente l'efficacia della terapia sistemica, in particolare la presenza o meno di malattia invasiva residuale dopo neoadiuvante rappresenta un rilevante fattore di prognosi e di eventuale ricalibrazione terapeutica adiuvante. In termini di sopravvivenza globale la strategia pre-operatoria e post-operatoria appaiono equivalenti^{134,136,139-146}.

Nei tumori localmente avanzati non operabili e carcinoma infiammatorio il trattamento sistemico neoadiuvante ha la finalità di ottenere un'adeguata citoreduzione a favore di una possibile successiva chirurgia. In questo contesto, la chirurgia mammaria conservativa viene generalmente presa in considerazione in pratica clinica nei casi che ottengono un'ottima risposta dopo trattamento

neoadiuvante, se non nelle forme di mastite carcinomatosa in cui l'eventuale chirurgia (quando fattibile) sarà rappresentata dalla mastectomia radicale e possibilmente dalla dissezione ascellare.

Le principali indicazioni sono:

Carcinoma mammario localmente avanzato - Le pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato (stadio IIB-IIIC), indipendentemente dal sottotipo, sono candidate ideali per la chemioterapia neoadiuvante perché nella maggioranza dei casi non suscettibili di chirurgia conservativa (eventualmente ottenibile dopo "downstaging" chemioterapico) e perché il rischio di recidiva giustifica un programma di chemioterapia sistemica.

Carcinoma mammario in stadio iniziale - Le pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale (compresi gli stadi I o IIA) sono candidate idonee per la chemioterapia neoadiuvante qualora la chirurgia conservativa non sia proponibile (per esempio a causa di un elevato rapporto tumore-seno o se l'esito cosmetico atteso sia subottimale per una particolare localizzazione tumorale). Nei casi di pazienti affette da carcinoma triplo negativo (TNBC) o HER2+ la chemioterapia neoadiuvante è fortemente incoraggiata poiché queste pazienti sono di norma candidate a un trattamento chemioterapico post-chirurgico e poiché questi sottotipi tumorali sono particolarmente sensibili alle cure¹⁴⁷. Inoltre, l'opportunità di ricalibrare possibili trattamenti adiuvanti in presenza di residuo tumorale post- chemioterapia neoadiuvante, rende particolarmente attrattiva la terapia medica pre-operatoria. Diversamente, il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- è meno chiaro¹⁴⁸⁻¹⁵¹; in particolare, rimane inevasa la domanda se a queste pazienti debba essere offerta la NACT o la terapia endocrina neoadiuvante.

La risposta patologica completa documentata alla chirurgia dopo chemioterapia neoadiuvante riveste un significato prognostico rilevante¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Prima di iniziare il trattamento neoadiuvante è raccomandata un'adeguata diagnosi istopatologica di malattia tramite biopsia, con determinazione dello stato recettoriale ormonale e di HER2. Nei casi indirizzati a chemioterapia neoadiuvante, dovrebbe essere sempre incoraggiato il posizionamento di clip radiopache intratumorali o di reperi dermatografici di superficie per facilitare la successiva chirurgia, specialmente quando è attesa una significativa riduzione/eradiazione della massa tumorale.

Valutazione di immagine - Nella maggior parte dei casi, la mammografia e l'ecografia mammaria sono considerati accertamenti sufficienti per documentare in modo accurato l'estensione di malattia prima della terapia neoadiuvante. È stato peraltro dimostrato come la risonanza magnetica (MRI) mammaria rappresenti lo strumento più accurato per la valutazione della risposta di malattia in

corso e al termine della terapia neoadiuvante e pertanto potrebbe essere considerata in tutti i casi indirizzati a chemioterapia neoadiuvante. Inoltre, la MRI può fornire informazioni rilevanti circa l'estensione tumorale in caso di sospetta malattia multicentrica, in caso di mammella densa alla Rx mammografia, in caso di adenopatie mammarie interne e/o profonde o ancora in caso di sospetta invasione dei muscoli e della parete toracica sottostante.

Valutazione dei linfonodi – L'esame obiettivo dell'ascella è raccomandato in tutti i casi di nuova diagnosi di carcinoma mammario. Per i casi in cui siano identificate adenopatie ascellari all'esame fisico obiettivo è suggerita l'agoaspirato o l'agobiopsia per la conferma cito-istologica. Nei casi negativi alla valutazione obiettiva ascellare è raccomandato comunque l'esame strumentale ecografico.

Stadiazione di malattia - Per i pazienti in stadio clinico I o II di malattia non è necessario procedere con stadiazione strumentale per la ricerca di lesioni a distanza, mentre è suggerita nei casi di malattia clinica in stadio III o nei casi di carcinoma infiammatorio o ancora in pazienti con sintomi sospetti (compresi anormali valori di laboratorio) che potrebbero essere riferiti a metastasi occulte.

1.10.1 Opzioni di trattamento

La chemioterapia. I regimi chemioterapici comunemente utilizzati nel contesto adiuvante sono efficaci anche come trattamenti neoadiuvanti. I regimi comunemente usati per i pazienti con malattia HER2-negativa includono regimi a base di antraciclina (A) e ciclofosfamide (C) seguiti o preceduti da un taxano (*docetaxel* o *paclitaxel*), accanto ai regimi senza antracicline, come per esempio la combinazione di *docetaxel* e ciclofosfamide (TC), ragionevolmente proposti nei casi in cui le antracicline siano controindicate.

Regimi con antracicline - Nelle pazienti HER2-negative sono tipicamente proposti 4 cicli di antraciclina e ciclofosfamide, eventualmente secondo schema a “dose-dense” (EC o AC ogni due settimane), seguiti dai taxani nello schema che considera *paclitaxel* settimanale per 12 cicli ovvero *paclitaxel* o *docetaxel* bi/tri- settimanale per 4 cicli. Altri schemi, meno utilizzati, prevedono combinazioni concomitanti di antracicline e taxani (TAC).

La preferenza per schemi di combinazione di Antraciclina e Taxano (sequenziale o concomitante) deriva primariamente dalla meta-analisi di Oxford condotta sui dati di chemioterapia adiuvante¹⁵⁵.

Inoltre, diversi studi di neoadiuvante hanno dimostrato come l'aggiunta di un taxano a un regime a base di antracicline, in modo concomitante o sequenziale, sia associato a maggiori tassi di risposta^{145,156-163}.

Regimi senza antraciclina - Anche nel setting neoadiuvante un regime senza antracicline può essere un'opzione ragionevole in pazienti selezionate, in particolare nei casi di malattia cardiaca, età avanzata, fattori di rischio cardiaci (i.e. ipertensione e diabete mellito). La combinazione TC (*docetaxel* e ciclofosfamida) è ampiamente utilizzata in fase adiuvante per la malattia HER2-negativa e l'impiego di questo regime in neoadiuvante è accettabile, anche se riportato in limitate esperienze^{164,165}.

Incorporazione di altri agenti chemioterapici - Quanto l'aggiunta di ulteriori agenti chemioterapici agli schemi a base di Antraciclina e Taxano possa migliorare i tassi di risposta, è ancora oggetto di ricerca.

Regimi contenenti platino -L'aggiunta di carboplatino ai regimi di chemioterapia neoadiuvante a base di antracicline e taxani in caso di carcinoma mammario triplo negativo è stata valutata in diversi studi.

La terapia biologica Incorporazione dei farmaci antiHER2 - Nelle pazienti con carcinoma mammario HER2+ candidate a terapia neoadiuvante, il *trastuzumab* associato a chemioterapia dovrebbe essere considerato come trattamento di prima intenzione. Sebbene non sia emerso un rischio clinicamente significativo di cardiotossicità con i regimi che prevedevano *trastuzumab* concomitante ad antracicline nel trattamento neoadiuvante del carcinoma HER2positivo¹⁶⁷⁻¹⁷⁰, lo schema più diffuso rimane la sequenza di antracicline e taxani con il *trastuzumab* somministrato in concomitanza al trattamento con i taxani.

La terapia endocrina I primi studi di terapia endocrina neoadiuvante hanno valutato il ruolo del tamoxifene come trattamento di scelta per le donne anziane con diagnosi di carcinoma mammario, evidenziando tassi di risposta clinica superiori al 30% e una sopravvivenza globale simile a quella ottenuta con la sequenza chirurgia-tamoxifene, a scapito di un peggior controllo loco-regionale di malattia¹⁷¹.

Le norme per una buona pratica clinica per il trattamento chirurgico dopo chemioterapia neoadiuvante sono: la discussione dei casi in ambito dei gruppi Multidisciplinare sia prima sia dopo il trattamento sistemico neoadiuvante permette la programmazione di trattamenti integrati con tempistiche adeguate; una valutazione clinica della risposta alla terapia sistemica neoadiuvante viene generalmente effettuata a ogni ciclo di terapia; in caso di neoplasia potenzialmente trattabile

con la chirurgia conservativa dopo terapia sistemica neoadiuvante, è indispensabile il posizionamento di una clip in corrispondenza della lesione per marcare il letto tumorale in caso di risposta completa; una rivalutazione radiologica al termine della terapia sistemica neoadiuvante dovrebbe prevedere la ripetizione degli esami iniziali; non è necessario asportare tutta la pregressa area tumorale in caso di risposta parziale o completa; la resezione completa dell'area delle microcalcificazioni associate alla neoplasia rimane la pratica *standard*, e la mancanza di *enhancement* alla RM post terapia sistemica neoadiuvante non è predittiva dell'assenza di neoplasia¹⁷².

Dati recenti suggeriscono che la regola “no tumor on ink” è valida anche in questo *setting* per massimizzare il controllo locale¹⁷³.

1.10.2 Valutazione post-terapia neoadiuvante

Le pazienti che ricevono un trattamento neoadiuvante devono sottoporsi a periodiche valutazioni cliniche durante il periodo di cura per valutare la risposta e assicurarsi che il tumore non progredisca. Per le pazienti in progressione durante il trattamento neoadiuvante, e che sono giudicate comunque operabili, è suggerito l'anticipo della fase chirurgica. Diversamente, le pazienti giudicate inoperabili, dovrebbero essere proposte per una nuova linea di chemioterapia, con farmaci non cross-resistenti, con l'obiettivo di ottenere risposte obiettive e ricreare eventuali opportunità di chirurgia mammaria e/o di radioterapia.

La chirurgia mammaria - La chirurgia della mammella nei casi che vengono sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, necessita una particolare “expertise”, una forte collaborazione multidisciplinare con il radiologo, il patologo, l'oncologo, il radioterapista e il chirurgo plastico. La chirurgia definitiva dovrebbe essere programmata al recupero dalle tossicità del trattamento neoadiuvante e in genere entro 3-8 settimane dal termine della terapia sistemica. Una volta completata la chemioterapia neoadiuvante, nella maggior parte dei casi è sufficiente un esame fisico, eventualmente associato all'esame ecografico mammario e dell'ascella omolaterale, per procedere a chirurgia. La risonanza magnetica (MRI) è raccomandata quale controllo strumentale di malattia al termine della chemioterapia neoadiuvante in tutti i casi in cui fosse disponibile la valutazione basale. Inoltre, la MRI può essere utile nei casi in cui il tumore non fosse stato ben visualizzato o se una migliore definizione dell'estensione di malattia post- chemioterapia neoadiuvante fosse in grado di modificare l'approccio chirurgico. Diversamente, la FDG-PET non è considerata adeguata alla rilevazione della malattia residuale post- chemioterapia neoadiuvante¹⁷⁴.

In genere, le dimensioni della neoplasia residua guidano la resezione parenchimale, e una resezione completa di tutto il letto tumorale iniziale non è necessaria. Sebbene la raccomandazione sui margini “NO INK ON TUMOR” sia adottabile anche dopo chemioterapia neoadiuvante, un recente parere di esperti suggerisce margini più ampi in caso di malattia residua multifocale¹⁷⁵.

La chirurgia ascellare - Le pazienti senza evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento linfonodale prima o durante la chemioterapia neoadiuvante, che non abbiano già subito SLNB, possono essere sottoposte a SLNB post-chemioterapia neoadiuvante, al fine di orientare l’ottimale approccio chirurgico. Deve essere tenuto presente che, rispetto ai casi di chirurgia *upfront*, il tasso di falsi negativi (FN) alla valutazione SLNB post-chemioterapia neoadiuvante appare più elevato e può essere ridotto analizzando più di un linfonodo sentinella (almeno 3).

Per le pazienti con evidenza clinica e/o strumentale di coinvolgimento ascellare pre-chemioterapia neoadiuvante (basale), confermato da un agoaspirato/agobiopsia ovvero per i casi di evidente interessamento clinico linfonodale (cN2-N3), l’ottimale chirurgia definitiva dovrebbe considerare la dissezione ascellare omolaterale. In casi selezionati, per le pazienti che diventano cN0 post-chemioterapia neoadiuvante, l’opzione del SLNB può essere considerata, specialmente con procedure che riducano il rischio di falsi-negativi (i.e. > 2 SLNB). Per le pazienti che diventano cN0 post-chemioterapia neoadiuvante e risultano SLNB-negative, l’opzione di omettere la dissezione ascellare è ancora oggetto di studio e rappresenta un’opportunità da discutere singolarmente in ambito multidisciplinare.

La terapia post-chirurgica - Di norma, non vi è necessità di un ulteriore trattamento chemioterapico adiuvante se è stata completata una precedente chemioterapia per 6-8 cicli e ottenuta una risposta patologica completa. Nel caso di una mancata risposta al trattamento chemioterapico neo-adiuvante, la strategia post- chirurgica va invece individualizzata. Uno studio di fase 3 ha mostrato come un trattamento adiuvante con capecitabina, nelle pazienti che non avevano ottenuto pCR post-chemioterapia neoadiuvante contenente antracicline e taxani, sia in grado di migliorare la sopravvivenza libera da malattia (74,1% vs 67,6%, p= 0,01) e la sopravvivenza globale a 5 anni rispetto al gruppo di controllo senza capecitabina (89,2% vs 83,6% p= 0,01). Nell’analisi per sottogruppi il beneficio è risultato maggiore nel sottogruppo con recettori ormonali negativi¹⁷⁶.

La terapia endocrina adiuvante è indicata in presenza di espressione dei recettori ormonali (HR+) su campione biptico pretrattamento.

La radioterapia è indicata dopo la chirurgia mammaria sulla base delle caratteristiche cliniche iniziali del tumore (cT e cN) e delle informazioni acquisite dopo l'intervento chirurgico (ypT e ypN).

1.11 Trattamento della malattia metastatica (Stadio IV)

Solo il 5% circa dei tumori della mammella si presenta metastatico de novo, mentre la maggior parte delle diagnosi di malattia metastatica viene effettuata durante il *follow-up* successivo a trattamenti per la malattia localizzata. Il rischio di recidiva nel tempo dipende principalmente dallo stadio alla diagnosi e dal sottotipo molecolare. Quest'ultimo si associa abitualmente anche ad un diverso pattern di siti metastatici¹⁷⁷. Dopo aver documentato una ripresa della malattia, è opportuno eseguire una ristadiazione completa.

La definizione dei possibili obiettivi del trattamento della malattia metastatica e la scelta più appropriata del trattamento sistemico devono tener conto di diversi fattori, tra cui il carico di malattia, le caratteristiche biologiche di malattia, la presenza di eventuali sintomi e/o di crisi viscerale, l'intervallo libero da malattia, precedenti trattamenti ricevuti, lo stato clinico generale della paziente, nonché le sue preferenze. In base a questa valutazione omnicomprensiva, la malattia metastatica può essere suddivisa in situazioni a basso rischio di mortalità a breve termine (malattia indolente) o a rischio intermedio/alto (malattia aggressiva). Ovviamente, in questo distinguo, rimane fondamentale il giudizio clinico. La malattia indolente è quella in cui vi è: lungo intervallo libero da malattia (> 24 mesi dal termine della terapia adiuvante), un interessamento metastatico prevalentemente osseo e/o ai tessuti molli, un numero limitato di lesioni metastatiche (come metastasi polmonari di piccolo volume e di numero limitato o interessamento epatico limitato e comunque inferiore al 30%). La malattia "aggressiva" è invece abitualmente quella che si presenta o con crisi viscerale o con un elevato numero di metastasi in organi multipli o con compromissione funzionale d'organo o con un breve intervallo libero di malattia (comparsa di metastasi durante la terapia adiuvante, o entro 12 mesi dal termine). La definizione di "crisi viscerale" identifica uno stato di disfunzione severa di un organo (definita sulla base delle indagini di laboratorio e dei sintomi clinici), con possibilità di rapida evoluzione e rischio di morte imminente, tale da richiedere una terapia ad effetto rapido. Condizioni tipiche sono rappresentate dalla linfangite polmonare diffusa, dalla insufficienza epatica o respiratoria, o dalla meningosi neoplastica. La crisi viscerale non deve, quindi, essere confusa con i quadri di interessamento viscerale che si accompagnano a

sintomi minori. Il trattamento del tumore mammario metastatico si prefigge essenzialmente di prolungare la sopravvivenza, ridurre o ritardare la comparsa dei sintomi, migliorare la qualità della vita.

La scelta della terapia sistemica tiene conto di tutte queste caratteristiche, ma in primis delle caratteristiche biologiche di malattia, in particolare dello stato dei recettori ormonali e di HER2.

La chemioterapia da sola o in associazione a farmaci biologici anti-HER2 rappresenta la prima opzione terapeutica nei tumori triplo negativo o HER2+, rispettivamente; per pazienti con tumori triplo-negativo ed espressione di PD-L1, in pratica clinica viene ad oggi considerata l'aggiunta di *atezolizumab* alla chemioterapia. Nella malattia che esprime i recettori ormonali (sottogruppi Luminali) il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla terapia endocrina + CDK 4/6 inibitore; solo nei casi con crisi viscerale è indicata la chemioterapia *d'emblée*.

Nonostante l'obiettivo del trattamento nella maggior parte dei casi di tumore mammario metastatico sia il controllo della malattia, vi è un numero limitato di pazienti selezionate (2-3%) per cui è possibile ottenere lunghe sopravvivenze o addirittura la guarigione. È questo il caso della malattia oligometastatica (1-10% dei casi), nella quale può essere appropriato adottare strategie di trattamento integrato (terapia sistemica e terapia loco-regionale).

La biopsia della lesione metastatica – quando fattibile – deve essere considerata, in quanto può aiutare a confermare la diagnosi di malattia metastatica (specialmente nel caso di singola metastasi), può identificare lesioni non maligne o un nuovo primitivo. Inoltre, siccome in un caso su otto è riportata globalmente una variazione dello stato dei recettori nella metastasi rispetto al tumore primitivo, la biopsia del sito metastatico può fornire elementi utili per la scelta del trattamento sistemico ottimale¹⁷⁸.

1.12 I Centri Multidisciplinari

Le linee guida 2020 di AIOM indicano esplicitamente che la chirurgia e più in generale i trattamenti della mammella dovrebbero essere effettuati in Centri di Senologia multidisciplinari, certificati o comunque deliberati dalle regioni, di alto volume (> 150 casi)^{179,180} perché questo è associato ad un aumento delle terapie conservative, a una diminuzioni delle riescissioni, dei trattamenti inappropriati, delle riammissioni in ospedale e del ritardo dell'inizio delle terapie adiuvanti¹⁸¹⁻¹⁸⁴ e

nell'ambito dei centri di Senologia ad un aumento della sopravvivenza dopo diagnosi di cancro della mammella¹.

La necessità di luoghi di cura altamente specialistici parte da esigenze avvertite da decenni nel contesto sanitario, tradottesi in confronti tra specialisti che hanno dato vita una ventina di anni fa a un percorso che ha dato importanti risultati¹⁸⁵⁻¹⁹².

1.12.1 La cura ad alta specializzazione dei Centri di Senologia in Europa e in Italia

Da marzo 1998, durante la prima European Breast Cancer Conference, è stato stabilito che le donne colpite da carcinoma mammario debbano essere curate da *équipe* multidisciplinari. Nel 2003 una delibera del Parlamento Europeo ha raccomandato che tutte le donne europee accedano alle cure presso la rete di centri multidisciplinari certificati secondo i requisiti dell'European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) e nel 2006 gli stati membri sono invitati a costituire entro il 2016 centri multidisciplinari per la cura del tumore della mammella.

Il Parlamento Italiano, in una mozione del Senato del 15 ottobre 2003 e della Camera del 9 luglio 2003 e del 3 marzo 2004, ha sottolineato come necessario garantire a tutte le donne affette da carcinoma mammario il diritto a essere curate in una rete di centri di senologia certificati e interdisciplinari che soddisfino standard elevati di qualità ed efficacia della cura.

Dall'anno 2005 alcune regioni hanno formalizzato, con una legge regionale, l'istituzione dei centri di senologia. La Lombardia dall'anno 2013.

Nel 2011 la XII Commissione Permanente del Senato (Igiene e Sanità) ha svolto un'indagine conoscitiva su malattie degenerative di particolare rilevanza sociale, tra le quali il tumore della mammella, dalla quale è emersa la necessità di costituire le Breast Unit secondo i requisiti europei. Con una delibera del 6 aprile 2011, il governo invita così le Regioni a ridurre l'utilizzo dei centri di senologia che non superano la soglia dei 150 casi trattati all'anno.

In data 4 settembre 2012 il Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento e del Servizio Sanitario Nazionale - Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute ha istituito un Gruppo di lavoro per la definizione di specifiche modalità organizzative ed assistenziali della Rete delle Strutture di Senologia. Tale gruppo ha lavorato alla predisposizione di un documento che definisce le caratteristiche organizzative, i requisiti qualitativi e quantitativi della rete delle strutture di senologia per l'implementazione di tali strutture nel nostro paese.

Nella conferenza Stato Regioni del 5 agosto e del 18 dicembre, è stato discusso e approvato, su proposta del Ministro della salute, il Regolamento recante "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" nel quale si forniscono indicazioni, in linea con quelle provenienti dall'Unione Europea, finalizzate a sollecitare specifici percorsi di integrazione terapeutici assistenziali quali ad es. quelli relativi alla presa in carico multidisciplinare delle pazienti affette da neoplasia mammaria attraverso le unità mammarie interdisciplinari (breast unit), nonché di quelle di cui al documento di indirizzo nazionale avente ad oggetto la definizione di specifiche modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia, elaborato dal gruppo di lavoro composto da rappresentanti del Ministero della salute, Regioni e PA ed esperti di Agenas e di società scientifiche. Il documento è stato ufficialmente divulgato in occasione del Semestre di Presidenza italiana del Consiglio dell'Unione Europea, e presentato dalla Direzione Generale della Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute in una conferenza su "Awareness and Commitment for Breast Cancer in the Health System" tenutasi il 19 dicembre, presso l'Auditorium del Ministero della Salute di Roma.

Quest'organizzazione è certamente molto complessa, ma risponde a precise conoscenze scientifiche, perché è ormai riconosciuto da anni che il trattamento all'interno di Centri di Senologia specializzati aumenta la sopravvivenza e la qualità della vita di donne con diagnosi di cancro della mammella.

Infine la Conferenza Stato-Regioni del 17.04.2019, che produce un documento di accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano dal titolo :“Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale” è un passaggio fondamentale perché viene riconosciuto come obbligatoria la presenza dello psicologo nell'*Equipe* multidisciplinare, fino ad allora considerato figura non mandatoria.

1.12.2 L'importanza del Gruppo Multidisciplinare

In ottemperanza alle indicazioni del DM n. 70/2015 e della DGR 5119/2016 che ha promosso un percorso riorganizzativo della Rete regionale dei Centri di Senologia – Breast Unit Network in una ottica di efficientamento gestionale, al fine di migliorare la qualità e l'appropriatezza dei percorsi di diagnosi e cura delle pazienti con carcinoma mammario, all'interno della città e della provincia di Pavia, la Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e l'ASST di Pavia, in accordo, hanno costituito la Breast Unit Interaziendale (DGR 2849/2020 RL).

La costituzione di Breast Unit Interaziendale, grazie ad un *team* interaziendale e multidisciplinare, di professionisti dedicati garantisce:

- Elevati livelli di qualità di cura e operatività per *team* multidisciplinari, secondo le indicazioni della d.g.r. n. IX/4882/2013;
- Adeguati volumi di attività, come da indicazioni del Decreto Interministeriale n. 70 del 2/04/2015 e in particolare operatività come unico Centro di Senologia;
- Numerosità di interventi per singolo chirurgo senologo, come primo operatore, di almeno 50 interventi/anno;
- Percorsi di presa in carico delle pazienti secondo i criteri di qualità definiti dagli *standard* qualitativi e quantitativi richiesti dalle Società Scientifiche Nazionali (AIOM) ed Internazionali (EUSOMA) nonché ritenuti obbligatori dal sistema di monitoraggio regionale, con particolare attenzione al rispetto dei tempi che devono intercorrere tra il sospetto diagnostico, la conferma diagnostica e l'inizio del trattamento.
- Servizi equi su tutto il territorio provinciale, collaborando con l'A.T.S. e la medicina generale, con particolare attenzione alle donne delle fasce socialmente più deboli e contenendo i fenomeni migratori fuori provincia;
- Miglioramento dei percorsi di presa in carico socio-sanitaria e facilitazione dell'accesso ai servizi ed alle prestazioni erogate.

I percorsi gestionali interaziendali per le donne con diagnosi di carcinoma mammario migliorano e standardizzano la “pratica clinica” e offrono al paziente la possibilità della “migliore cura” grazie alla collaborazione di tutti i professionisti coinvolti nelle varie fasi dalla diagnosi alla cura.

1.12.3 Il Gruppo Multidisciplinare Senologico (GMS): ruoli e responsabilità

La complessità e la natura multidisciplinare della paziente affetta da tumore della mammella richiede il coinvolgimento e le attività congiunte e coordinate di diversi professionisti, qualificati e con specifica formazione nel trattamento della patologia.

Il GMS ha la responsabilità di gestire i percorsi senologici di tutte le donne con prima diagnosi di neoplasia mammaria. È costituito da un *core team* di: chirurghi senologi e plastici, oncologi medici e radioterapisti, radiologi, anatomopatologi, psicologi, fisiatristi, infermieri di senologia, *case manager* e *data manager*. In caso necessità possono essere coinvolti ulteriori specialisti come ginecologi, genetisti e *bone specialist*. Il GMS si riunisce in meeting multidisciplinari settimanali (M.D.M) per la discussione pre e postoperatoria di tutti i casi di neoplasia della mammella afferenti alla Breast Unit pianificando percorso e sedi dei trattamenti. Il GMS è coordinato dal Direttore della Breast Unit.

La tabella sottostante, riportata anche in Appendice 1, identifica i differenti ruoli e responsabilità. Le attività sono da riferirsi alla specifica area di competenza.

Fasi del Percorso	Responsabile	Collaboratore
ITER GENERALE		
Progetta il percorso diagnostico	Medico Radiologo Chirurgo Senologo Anatomo Patologo	Case Manager Senologia
Progetta il percorso terapeutico	Chirurgo Senologo Chirurgo Plastico Medico Oncologo Medico Radioterapista Anatomo Patologo	Case Manager Senologia Case Manager Oncologia
Verifica e controlla la qualità e l'appropriatezza delle Cure in conformità con il PDTRA e le LineeGuida	Coordinatore Infermieristico (delle diverse UU.OO. coinvolte) Case Manager	Infermiere (delle diverse UU.OO. coinvolte)
Assicura la continuità delle prestazioni e dei servizi erogati e verifica la risposta ai bisogni assistenziali del paziente	Coordinatore Infermieristico (delle diverse UU.OO. coinvolte) Case Manager	Infermiere (delle diverse UU.OO. coinvolte)
Promuove l'identificazione dei bisogni e la pianificazione del percorso assistenziale	Case Manager Coordinatore Infermieristico (delle diverse UU.OO. coinvolte)	Infermiere (delle diverse UU.OO. coinvolte)
Risponde ai bisogni di ciascuna paziente attraverso l'attivazione di interventi e di adeguate cure assistenziali di natura tecnica, relazionale ed educativa, e garantendo il carattere olistico e globale della prestazione	Case Manager Coordinatore Infermieristico (delle diverse UU.OO. coinvolte) Infermiere (delle diverse UU.OO. coinvolte)	Operatore di Supporto (delle diverse UU.OO. coinvolte)
Formula, per ogni categoria di bisogni, le diagnosi infermieristiche e relativi obiettivi assistenziali	Infermiere (delle diverse UU.OO. coinvolte)	
Riveste il ruolo di riferimento per l'utente durante il periodo del percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up	Case Manager Senologia Case Manager Oncologia	
Assicura l'adeguata informazione sulle procedure diagnostiche e terapeutiche	Medico (delle diverse UU.OO. coinvolte)	Psiconcologo
Assicura l'educazione alla paziente coinvolgendo anche i caregiver	Case Manager Infermiere (delle diverse UU.OO. coinvolte) Psiconcologo	
Accompagna la paziente dalla diagnosi e durante l'intero percorso terapeutico, fornendo il supporto psicologico necessario a fronteggiare l'eventualità durante le cure mediche	Psiconcologo	

Facilita la riorganizzazione imposta alla vita della persona malata, valorizzandone le risorse individuali, familiari e sociali, migliorando la percezione di malattia, la collaborazione al trattamento e il raggiungimento di una buona qualità della vita	Psiconcologo Infermiere (delle diverse UU.OO. coinvolte)	Case Manager Coordinatore Infermieristico (delle diverse UU.OO. coinvolte)
Organizza le attività del GMS e dei MDM	Data Manager	
Gestisce e compila il data base senologico "SQTM" (Scheda computerizzata sulla qualità del trattamento del carcinoma mammario)	Data Manager	
Raccoglie, durante le diverse fasi del percorso, le informazioni cliniche e i dati utili al monitoraggio del processo assistenziale	Data Manager	Case Manager
Analizza ed elabora i dati degli indicatori utilizzando il programma SQTM ed il software statistico Epi- Info	Data Manager	
Coordina l'arruolamento delle pazienti nei trial clinici	Data Manager	Case Manager
Esegue l'attività di Diagnostica Senologica in conformità alle procedure e ai protocolli aziendali	Medico Radiologo	Tecnico sanitario di radiologia medica Infermiere di Radiologia
Esegue l'attività di Screening mammografico in conformità alle procedure e ai protocolli aziendali e la relativa refertazione in doppio cieco	Medico Radiologo	Tecnico sanitario di radiologia medica Infermiere di Radiologia
Sceglie le metodiche diagnostiche di I e II livello più consone ed idonee	Medico Radiologo	
Esegue prima visita della paziente	Medico Radiologo Chirurgo Senologo	
Fornisce la diagnosi pre-operatoria su materiale citologico e/o istologico	Anatomopatologo	
Comunica la diagnosi	Chirurgo Senologo	Medico Radiologo Psiconcologo
Valuta la congruità della richiesta di individuazione del linfonodo sentinella	Medico Nucleare	
Provvede all'informazione della paziente sulle modalità di esecuzione dell'esame e sulle precauzioni da adottare con i familiari ed il pubblico	Medico Nucleare	Tecnico sanitario di radiologia medica Infermiere di Medicina Nucleare
Provvede alla somministrazione del radiofarmaco	Medico Nucleare	Infermiere di Medicina Nucleare
Effettua la scintigrafia linfatica e linfo-ghiandolare pre-operatoria	Tecnico sanitario di radiologia medica	Medico Nucleare
Prende in carico la paziente nella fase diagnostica	Chirurgo Senologo	Case Manager Psiconcologo

Fornisce una diagnosi di istotipo, provvede alla valutazione dei parametri necessari alla stadiazione patologica della malattia, alla valutazione dei principali indicatori prognostici e predittivo-terapeutici	Anatomo-Patologo	
Propone all'MDM la discussione del caso	Chirurgo Senologo	
Comunica alla paziente le decisioni definite all'MDM (pre e post operatorio)	Chirurgo Senologo Medico Oncologo Medico Radioterapista	
Inserisce in lista d'attesa la paziente e programma le attività di pre-ricovero e il ricovero	Chirurgo Senologo	Case Manager Coordinatore Infermieristico
Esegue l'intervento chirurgico in conformità alle procedure e ai protocolli aziendali	Chirurgo Senologo Chirurgo Plastico	Infermiere di Sala Operatoria
Valuta i fattori prognostico-predittivi istologici e biologici, valuta l'appropriatezza dei margini chirurgici sul pezzo operatorio e effettua durante l'intervento chirurgico, esame rapido, in estemporanea (su congelato) per definire la natura benigna vs maligna e/o esame del linfonodo sentinella	Anatomo-patologo	
Prende in carico la paziente durante la degenza post-operatoria e la fase post-operatoria tardiva	Chirurgo Senologo Chirurgo Plastico	Coordinatore Infermieristico Infermiere di Degenza Breast Care Nurse Psiconcologo
Esegue il follow-up del materiale protesico utilizzato e del risultato cosmetico raggiunto	Chirurgo Plastico	Chirurgo Senologo
Valuta se inviare la paziente (sulla base della rilevazione del rischio genetico) al percorso T.E.M.O. della Fondazione per l'identificazione e riduzione del rischio oncologico	Chirurgo Senologo Medico Oncologo	Chirurgo Plastico Ginecologo Genetista Medico
Prende in carico la paziente nella fase di trattamento medico oncologico e nella fase di follow-up	Medico Oncologo	Medico Radioterapista Psiconcologo Case Manager Oncologia
Completa la stadiazione post-operatoria e dell'indicazione alla terapia medica adiuvante	Medico Oncologo	
Stabilisce l'indicazione al trattamento medico neoadiuvante, adiuvante, di I linea metastatica, terapia di supporto	Medico Oncologo	
Promuove e conduce sperimentazioni, finalizzate a garantire alle pazienti le cure più innovative e collaborare al progresso scientifico	Medico (delle diverse UU.OO. coinvolte) Psiconcologo	

Programma e gestisce l'erogazione delle prestazioni di radioterapia oncologica	Medico Radioterapista	Tecnico sanitario di radiologia medica Esperto Fisica
Determina l'indicazione al trattamento radioterapico e definisce il programma e la distribuzione di dose	Medico Radioterapista	Esperto in Fisica Medica Tecnico sanitario di radiologia medica
Effettua il controllo periodico della corretta esecuzione del trattamento, il controllo clinico del paziente durante il trattamento per il monitoraggio degli effetti tossici e della risposta terapeutica e il successivo follow-up	Medico Radioterapista	Infermiere di Radioterapia Medica
Esegue e coordina le operazioni necessarie ad iniziare il piano di trattamento radioterapico provvedendo in particolare all'acquisizione dei dati relativi al posizionamento del singolo paziente e delle immagini per la determinazione dei volumi e per lo studio della disposizione dei fasci	Tecnico sanitario di radiologia medica	Medico Radioterapista
Prepara i dispositivi ausiliari da applicare per il trattamento, effettua il controllo della centratura e dei dispositivi ed effettua il trattamento radioterapico e registra i dati	Tecnico sanitario di radiologia medica	
Ottimizza le scelte delle attrezzature, i programmi di gestione della qualità e la radioprotezione del paziente	Esperto in Fisica Medica	Tecnico sanitario di radiologia medica Medico Radioterapista
Effettua i controlli di qualità degli impianti radiologici	Esperto in Fisica Medica	Tecnico sanitario di radiologia medica Medico Radioterapista
Esamina la funzionalità dell'arto superiore omolaterale all'intervento	Fisiatra	
Elabora il Progetto Riabilitativo Individuale del paziente ed il relativo programma riabilitativo individuale.	Fisiatra	
Applica il programma riabilitativo individuale	Fisioterapista	
Valuta le pazienti con rischio di frattura e patologie del metabolismo osseo	Bone Specialist	Case Manager
Imposta eventuale terapia antiassorbitiva per ridurre il rischio di fratture da fragilità	Bone Specialist	
Supporta le pazienti operate per carcinoma della mammella per i problemi inerenti l'ambito ginecologico attraverso un ambulatorio dedicato	Ginecologo	

CAPITOLO II

DISTRESS, QUALITÀ DI VITA, SUPPORTO SOCIALE, CAPACITÀ ADATTATIVA (*COPING*) E DISTURBI COGNITIVI NEL CONTESTO DEL CARCINOMA MAMMARIO

2.1 L'impatto psicologico della diagnosi di cancro

Il cancro al seno è il tumore maligno più frequentemente diagnosticato nelle donne italiane: rappresenta il 29% di tutti i neo-neoplastici tumori diagnosticati nella popolazione femminile (41% tra 0 e 49 anni). Si stima che una donna su otto sviluppi un cancro al seno durante la sua vita¹. Nel 2018, in Italia 52.800 sono le donne che hanno avuto il cancro al seno.

Il rischio di ammalarsi varia a seconda dell'età ed è stimato nel 2,4% nella popolazione più giovane fino a 49 anni¹. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni in Italia è salito dall'87% al 91% per donne di età compresa tra 15 e 44 anni e sotto i 50 anni ha causato la morte nel 29% dei casi.

La letteratura sottolinea come ricevere una diagnosi di cancro rappresenti un fattore traumatico che comporta l'insorgenza di disagi psicologici soprattutto in pazienti giovani e di sesso femminile: un'aggravante sarebbe costituita inoltre dall'aver un basso livello di istruzione^{193,194}. Secondo le linee guida stabilite nel terzo Congresso internazionale ESO-ESMO sul cancro al seno proprio le giovani donne, spesso colpite da tipologie di carcinoma più aggressive, hanno esiti meno favorevoli e sono vulnerabili al disagio psicosociale al momento della diagnosi e successivamente durante la traiettoria della malattia^{193,195}.

Ricevere una diagnosi di cancro mette a confronto con i temi esistenziali della vita e della morte e attiva significati e risorse personali così come vulnerabilità e paure pregresse in un modo del tutto soggettivo e per certi aspetti non prevedibile da un soggetto all'altro. Elementi quali un nuovo rapporto con la condizione di incertezza esistenziale, o il cambiamento corporeo introdotto dalle cure e ancora prima la percezione di sé come "malati oncologici" sono fattori in grado di alterare profondamente il vissuto di sé e della propria identità personale, sessuale, familiare, sociale¹⁹⁵. Stati ansioso-depressivi fino a veri e propri disturbi dell'adattamento si possono presentare quando ci si sottopone agli *screening* in soggetti particolarmente fragili emotivamente, quando si attendono i risultati degli accertamenti, alla diagnosi, durante l'intera durata dei trattamenti e oltre. Spesso le pazienti descrivono, anche a distanza di tempo dal termine delle cure, la paura che la malattia si

ripresenti.

Alcuni studi hanno sottolineato l'importanza di monitorare comorbidità e pregresse diagnosi di disturbi psichici, come ansia e depressione, che tra l'altro possono amplificare sintomi provocati dalle terapie come nausea e vomito, indurre difficoltà nel ritmo sonno-veglia, abbassare la soglia del dolore, fino a spingere alcune persone a interrompere le terapie e possono, anche dopo la scomparsa clinica della malattia, incidere sulla qualità della vita di pazienti e familiari, sull'adesione ai trattamenti, e sulla sopravvivenza¹⁹².

I disturbi psicopatologici non rappresentano una rara evenienza nei pazienti con cancro. Spesso proprio la tendenza a considerare la sofferenza psicologica del paziente "comprensibile e normale date le circostanze" comporta una sottovalutazione dei sintomi ed un loro mancato trattamento. Per la valutazione di questi disturbi vengono seguiti i criteri diagnostici più usati in ambito psichiatrico, specificatamente i criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (International Classification of Diseases - 10 Edition, ICD-10) o quelli messi a punto dall'American Psychiatric Association (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - V Edition, DSM-V). I disturbi più frequentemente riscontrabili in oncologia comprendono i disturbi dell'adattamento, i disturbi depressivi, i disturbi d'ansia, i disturbi della sessualità, i disturbi psichiatrici su base organica e, più raramente, i disturbi psicotici¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

Per disturbo dell'adattamento si intende un disagio in cui un evento stressante (la diagnosi di cancro e i trattamenti ad essa legati) rappresenta il fattore causale ed esclusivo di insorgenza dei sintomi, che si presume non sarebbero altrimenti occorsi. I sintomi possono essere rappresentati da reazioni ansioso-depressive con altri aspetti emozionali (irritabilità, aggressività e collera, labilità emotiva) o con disturbi della condotta (comportamenti inadeguati). Se non trattati, essi possono cronicizzare od aggravarsi sconfinando in quadri psicopatologici più severi, quali disturbi depressivi persistenti e disturbi d'ansia generalizzata¹⁹⁹. I disturbi dell'adattamento rappresentano i quadri di sofferenza psicologica più frequentemente diagnosticabili nei pazienti con cancro, avendo una prevalenza del 30-35%²⁰⁰.

L'ansia può rappresentare, in oncologia, uno dei sintomi o il sintomo principale di una serie di disturbi che hanno però caratteristiche cliniche, prognostiche e terapeutiche diverse tra loro. Dal punto di vista sintomatologico l'ansia si manifesta con sintomi di tipo psicologico (paure, sensazione di presagi vissuti in chiave pessimistica ecc.) e con sintomi di tipo somatico (sudorazione, tachicardia, fame d'aria ecc). I disturbi d'ansia si possono manifestare in forme acute, più frequenti nelle fasi immediatamente successive alla diagnosi di malattia o di recidiva: sono caratterizzati da insonnia marcata, pensieri continui della malattia, rievocazioni

di immagini intrusive, similmente a quanto si verifica dopo un evento catastrofico o un trauma violento. Per tale ragione, essi vengono anche definiti col termine di Disturbo Post-traumatico da Stress (PTSD). Una forma specifica di disturbo d'ansia a carattere acuto è rappresentata dalla Sindrome di Nausea e Vomito Anticipatorio, caratterizzata da meccanismi di condizionamento per cui i sintomi di nausea e di vomito, secondari alla chemioterapia, vengono sperimentati dal paziente prima della chemioterapia stessa. Forme ad andamento più cronico (quali il disturbo d'ansia generalizzata) sono caratterizzate da sentimenti di tensione soggettiva, accompagnata da problemi dell'addormentamento o di mantenimento del sonno, preoccupazione costante per la malattia (che può avere carattere ipocondriaco) e per il futuro, difficoltà nei rapporti interpersonali dovute al senso di vergogna, diversità e inadeguatezza. I disturbi d'ansia possono essere presenti nel 10 -15% dei casi (la nausea e il vomito anticipatori anche nel 40-50% dei casi). L'intervento specialistico (supporto psicologico, psicoterapia e, se necessario, psicofarmacoterapia) rappresenta una modalità d'azione imprescindibile per il loro trattamento²⁰¹.

I disturbi depressivi sono significativi in oncologia: la loro prevalenza è compresa tra il 6 e il 30%²⁰². Vengono in questo ambito considerati più frequenti gli episodi depressivi maggiori, seguiti dalle forme persistenti (ad es. distimia) e dalle depressioni croniche. La diagnosi si basa sui criteri affettivo- cognitivi quali sentimenti di anedonia, demoralizzazione, impotenza, inutilità, disperazione, colpa e idee di morte o suicidarie franche²⁰³.

I disturbi della sessualità rappresentano una terza importante categoria di problemi secondari al cancro, date le implicazioni che sia la malattia sia le terapie hanno sulla vita intima della persona (interventi chirurgici deturpanti, effetti dei farmaci chemioterapici o della radioterapia)²⁰⁴. La loro prevalenza è maggiore di quanto non sembri: infatti, quando incoraggiati ad esporre questi problemi, i pazienti rivelano spesso difficoltà e disagio, fino a quadri strutturati di disturbo sessuale. Altrettanto frequentemente, tuttavia, tali problemi e disturbi restano misconosciuti per la scarsa tendenza da parte dei medici ad esplorare questa naturale area dell'esistenza e per la reticenza dei pazienti ad aprirsi spontaneamente. Se non trattati i disturbi della sessualità tendono a cronicizzare, interferendo in misura notevole sulla qualità della vita del paziente e della coppia.

Stati confusionali si presentano con una prevalenza compresa tra il 5% ed il 40%, a seconda del tipo di neoplasia, dello stadio e delle terapie effettuate. Tra i quadri psico-organici più frequentemente osservabili, in particolare nelle fasi avanzate di malattia, sono gli stati

confusionali, oggi noti con il termine di delirium. I sintomi del delirium sono rappresentati da disturbi della memoria e dell'attenzione, disorientamento temporo-spaziale, agitazione psicomotoria (talvolta rallentamento psicomotorio), disturbi del comportamento e, non infrequentemente, disturbi del pensiero (delirio) e della percezione (allucinazioni). Ulteriori quadri sono rappresentati dai disturbi a livello cognitivo ad andamento più cronico con interessamento delle funzioni dell'attenzione, della memoria o della concentrazione. Spesso tali quadri sono il risultato di terapie (ad es. irradiazione) che lasciano come esito danni al S.N.C. In alcune circostanze la gravità dell'interessamento delle funzioni superiori può portare a quadri di demenza²⁰⁵.

Disturbi psicotici Non frequenti in oncologia, salvo le situazioni in cui il paziente presenti una storia di grave sofferenza psicopatologica a livello anamnestico, comprendono quadri caratterizzati da agitazione intensa, disturbi del comportamento, deliri ed allucinazioni, in assenza di un interessamento organico del S.N.C. Tali sintomi possono essere presenti quali espressione di disturbi affettivi (ad es. fase maniacale del disturbo bipolare o maniaco-depressivo, agitazione melanconica nella depressione maggiore c.d. psicotica) o di disturbi dello spettro schizofrenico (ad es. *bouffée* deliranti acute, episodi psicotici transitori, schizofrenia).

Il quadro sintomatologico più frequente in oncologia, ampiamente descritto nel paragrafo successivo, è il *distress* emozionale. In generale si stima che dal 20% al 52% dei pazienti presenti livelli significativi di *distress*²⁰⁶, che 15-40% soffra di depressione maggiore, la forma più severa della sindrome depressiva, e che il 20-25% presenti disturbi di adattamento [[82,87]. Pur non essendo inquadrato quale vero e proprio disturbo psichiatrico, quando moderato o severo il *distress* può essere considerato una categoria generica di sofferenza emozionale, che comprende disturbi psichiatrici quali depressione, ansia, disturbi dell'adattamento e disturbo da *stress* post-traumatico. Il termine *distress* ha i vantaggi di essere maggiormente accettato dai pazienti, non implicando lo stesso stigma percepito che risulta associato alla depressione, e di essere più ampio e inclusivo, indicando disturbi diversi^{207,208}.

2.2 Il *distress*: definizione, argomentazione, rilevazione

2.2.1 *Eustress* versus *distress*

Eustress e *distress* sono termini conati in ambito medico sperimentale per descrivere alcuni processi fisiologici dell'organismo animale.

Eu-stress (traducibile letteralmente come sforzo buono, dal prefisso greco che vuol dire bene, buono

e dalla parola inglese mutuato dalla fisica che indica il termine sforzo, forza) venne utilizzato per la prima volta dall'endocrinologo austriaco Selye per indicare, nei ratti, la risposta adattativa e/o sintomatica a un fattore (*stressor*) in grado di provocare effetti più o meno rilevanti²⁰⁹. Per primo Selye differenziò i concetti di *eustress* e *di-stress*, in un articolo del 1975²¹⁰.

Fu Lazarus circa due decenni dopo ad approfondire e a differenziare con precisione i concetti di stress, *eustress* e *distress*. Se lo *stress* è una risposta fisiologica dell'organismo ad una condizione di pressione emergente, due tipi di risposta sono possibili: positiva e negativa. Nel primo caso, l'*eustress* si verifica quando il divario tra esterno e interno non arriva a sopraffare, ma anzi contribuisce ad alimentare la spinta dell'organismo ad un adattamento alla pressione esterna. Il *distress* interviene invece, negativamente, come elemento di sopraffazione e stordimento dell'individuo nei confronti dell'obiettivo di mantenere un equilibrio tra interno ed esterno^{212,213}.

Si può intuitivamente ben comprendere come il modello *eustress-distress* sia stato conseguentemente applicato dalla fisiologia alla psicologia, perché in una cornice biopsicosociale esplicita in maniera chiara ed esaustiva un modello motivazionale e adattativo relativo a intenzioni e comportamenti del sistema-uomo (considerato come mente-corpo) in rapporto al suo contesto.

In ambito psichico, l'*eustress*, che subentra in risposta a una sfida, favorisce la motivazione in relazione al proprio obiettivo, mentre il *distress* è in generale usato per descrivere sentimenti o emozioni spiacevoli che influiscono sul livello di funzionamento psichico quotidiano. Il *distress* è pertanto un disagio psicologico che interferisce con le attività della vita quotidiana²¹².

2.2.2 *Distress* emozionale in ambito oncologico

Il termine *distress* è ampiamente utilizzato per descrivere l'esperienza dell'individuo con la malattia oncologica. Questo perché l'impatto delle diagnosi oncologiche e dei percorsi terapeutici incidono significativamente su chi ne è colpito²¹³. Tutti gli studi rilevano che, qualunque sia la diagnosi, la prognosi, la risposta alle terapie, non esistono tumori di scarsa rilevanza per il soggetto che si scopre malato oncologico. Il cancro infatti rappresenta sempre una prova esistenziale sconvolgente, sovrapponibile a un evento traumatico, in grado di alterare profondamente tutti gli aspetti della vita: il rapporto con il proprio corpo, il significato dato alla sofferenza, alla malattia, alla morte, così come le relazioni familiari, sociali, professionali²¹⁴. In ambito psico oncologico la reazione dell'individuo alla parola cancro appare sempre complessa²¹⁵. Del resto è sufficiente pensare al significato culturale stesso attribuito alla parola cancro, che richiama alla mente rappresentazioni di sofferenza, disperazione, dolore, morte, solitudine, un processo distruttivo e silenzioso, per immaginare quali reazioni emozionali si possano scatenare in presenza di una diagnosi di cancro²¹⁵. Il National Comprehensive Cancer Network²¹⁶ descrive il *distress* oncologico come un'esperienza

emotiva spiacevole, multifattoriale psicologica, sociale e spirituale, che può interferire negativamente con la capacità di affrontare il cancro, i suoi sintomi fisici, il suo trattamento. Il *distress* si estende lungo un *continuum* emozionale che va da normali sentimenti di vulnerabilità, tristezza e paura, a problemi che possono diventare disabilitanti, come depressione, ansia, panico, isolamento sociale, crisi esistenziale e spirituale²¹⁷.

Un lavoro del 2013 svolto dall'*équipe* della Psicologia Medica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo in ambito chirurgico, ha rivelato come la parola "cancro" rappresenti una fonte di disagio sia per il paziente che la riceve, sia per il medico confrontato con la diagnosi, al punto da provocare la necessità di un vero e proprio mascheramento della parola stessa²¹⁸.

Le conseguenze di una diagnosi oncologica vanno ben oltre i sintomi fisici sui quali generalmente si concentra l'attenzione delle *équipe* medico-infermieristiche¹. La letteratura rivela che circa il 20% delle persone con tumore risulta affetto da depressione, il 10% da ansia, e fino al 52% sviluppa disagio psicologico^{219,220}.

Altri studi hanno dimostrato che il 30-40% dei pazienti oncologici riporta sintomi di *distress* emozionale a livello significativo come conseguenza della malattia e del trattamento, molti dei quali soddisfano i criteri per una diagnosi psichiatrica, come il disturbo di adattamento, d'ansia e i disturbi depressivi²¹⁴.

Il peso delle comorbidità²²², la presenza di nuovi bisogni psicosociali e di problemi di natura sociale ed economica, sempre più frequenti, possono arrivare a incidere significativamente sul malato arrivando a ostacolare la capacità di affrontare la malattia e a ridurre la *compliance* terapeutica²²⁴. Questi aspetti sono così rilevanti che alcuni autori suggeriscono a tale proposito di recente metanalisi considerare il cancro una malattia biopsicosociale¹.

Nel caso specifico del carcinoma mammario esiste una vasta letteratura internazionale che rileva la presenza di *distress* cancro specifico alla diagnosi e durante la presa in carico terapeutica. Una di 972 *reviews* sul tema ha rilevato un'ampia incidenza in termini di *distress* psicologico nella popolazione colpita da carcinoma mammario, oltre che una importante influenza sulla qualità della vita¹⁹².

Il cancro della mammella è in sostanza descritto come un paradigmatico esempio di malattia, acuta o cronica che sia, in grado di condurre a manifestazioni di paura, impotenza e orrore (secondo i criteri del DSM-IV A2) nel 41% dei casi. Inoltre il *distress* psicologico è diffuso (38%) e altamente correlato con l'asse 2²²⁵.

Anche uno studio nazionale²²⁶ mostra la compromissione della qualità della vita e la presenza di *distress* nel primo anno dalla diagnosi in un campione di giovani pazienti affette da carcinoma mammario.

2.2.3 *Screening* e misurazione del *distress*

Per le precedenti considerazioni, come sottolineato da lavori internazionali²²⁷ e dalle linee guida delle principali e più autorevoli società scientifiche internazionali e nazionali^{1,214,228,229} è raccomandata la precoce identificazione del *distress* nella popolazione oncologica poiché si presuppone che la sua identificazione e il suo trattamento ne comportino una conseguente riduzione¹.

Negli ultimi due decenni sono state sviluppate diverse linee guida per lo *screening* cosiddetto psicosociale. Il principale strumento di misurazione del *distress* in ambito oncologico è il *Termometro del Distress* (DT) corredato da una *Lista dei Problemi* (PL)²³⁰, costruito da Holland et al. (2010) all'interno del NCCN Distress Management²³¹.

Negli ultimi 10 anni, il DT è diventato uno degli strumenti più utilizzati nella ricerca in psico-oncologia in tutto il mondo e raccomandato come strumento clinico in diversi contesti (es. ambulatori, unità di degenza, cure palliative) per rilevare un disagio clinicamente significativo. I dati ne hanno in modo unanime indicato la sua validità come strumento di *screening*. È stato infatti dimostrato che il giudizio clinico da solo non funziona come strumento di *screening*. Lo studio di Carlson et al.²³², condotto su 401 pazienti, rileva errori falsi negativi e in misura minore falsi positivi tra gli infermieri, in presenza di un 45% di evidenza di disagio, secondo il DT, mentre Werner et al.²³³ hanno osservato un'alta prevalenza di *distress* in un campione di 2642 pazienti ambulatoriali oncologici al *follow-up*, ma bassa capacità di identificazione da parte dei medici.

Due autori canadesi²³⁴ hanno definito il *distress* come *sesto parametro vitale*, proponendone la rilevazione di *routine* lungo la traiettoria della malattia oncologica al pari di: pressione arteriosa, polso, respirazione, temperatura e dolore. Monitorare costantemente il *distress* sarebbe utile a identificare le situazioni meritevoli di intervento clinico.

Il DT in Europa è stato tradotto e validato attraverso uno studio storico²³⁵, che ha rilevato un disagio clinicamente significativo in pazienti affetti da cancro in diversi paesi e culture. Un punteggio di 4 massimizza la sensibilità e la specificità dello strumento, come anche indicato da studi precedenti²³⁷ che confrontavano il DT con strumenti di riferimento «gold standard» (la scala dell'ansia e della depressione ospedaliera HADS²³⁷ e il Brief Symptom Inventory-18 BSI-18²³⁸).

Si tratta di risultati forniscono un'ampia prospettiva internazionale sullo stato attuale dello screening psicosociale utilizzando il DT. I risultati dimostrano anche una diffusa consapevolezza della necessità di supporto psicologico e sociale delle persone con diagnosi e cure per il cancro.

Anche in Italia è stata dimostrata la sua applicabilità nello studio di validazione dello strumento effettuato da Grassi et al. Su un campione di 1108 pazienti ambulatoriali con cancro afferenti a 38

centri oncologici rappresentativi del territorio. I risultati rivelano che i pazienti con punteggi DT ≥ 4 avevano: maggiori probabilità di essere donne, pregressi problemi psicologici, più problemi familiari, emotivi e fisici legati al cancro o al trattamento del cancro, segnalavano event più stressanti nell'ultimo anno.

2.2.4 Le conseguenze del distress

Tutte le ricerche concordano nell'identificare tra le principali conseguenze del distress sui pazienti affetti da cancro il significativo peggioramento della qualità della vita. Subentrano poi un ritiro dalla vita sociale e una compromissione delle relazioni. Inoltre vi è una significativa ricaduta su aspetti pratici dello stesso percorso di cura: aumentano i tempi di recupero sia nella riabilitazione sia nella degenza, con conseguente aumento dei costi sanitari, tema a cui le Istituzioni sono molto sensibili. Sovente si riduce l'aderenza ai trattamenti fino al rifiuto degli stessi. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato una minor efficacia biologica della chemioterapia, peggioramento della prognosi e aumento della mortalità. Infine l'influenza negativa sulla famiglia con aumento del rischio di morbilità psicosociale familiare.

2.3 La qualità della vita: definizione, argomentazione, rilevazione

Il cancro è un evento che interferisce con la traiettoria di vita, progetti e piani della persona nel breve, medio, e talvolta anche nel lungo termine¹⁹⁵, minacciando la sicurezza della persona e incidendo sulla qualità della sua vita²²⁶. Negli ultimi 10 anni è aumentata l'incidenza del cancro al seno e, parallelamente, i progressi nel trattamento della malattia. E poiché la diagnosi della malattia e i trattamenti hanno migliorato notevolmente la prognosi nel tempo^{239,240}, la qualità della vita è diventata un'importante misura di esito nelle indagini cliniche sul carcinoma mammario e negli studi sulla sopravvivenza.

La “Carta di Parigi contro il cancro”, promossa nel 2000 dalla Union for International Cancer Control (UICC) durante il *Vertice mondiale contro il cancro*, sottolinea “il ruolo prioritario del miglioramento della qualità di vita come uno degli obiettivi principali della lotta contro il cancro”.

2.3.1 Definizione e descrizione del concetto di qualità della vita

Il concetto di qualità della vita appare difficilmente di univoca ed esaustiva definizione in quanto soprattutto fenomeno soggettivo, “sensazione di benessere della persona, che deriva dalla soddisfazione o frustrazione nelle aree di vita per lei importanti”²⁴¹.

In ambito oncologico la qualità della vita, specificamente correlata alla salute, è stata definita come la percezione dei pazienti della loro propria salute fisica, mentale e sociale influenzata da diagnosi, trattamento, post-trattamento e sopravvivenza valutati attraverso strumenti ben validati¹⁹².

L'impatto del cancro in termini di decremento del benessere psicologico e della qualità della vita è ben documentato in letteratura per i diversi tipi di cancro e per le diverse fasi del suo decorso. In particolare, le donne^{242,243} e i giovani²⁴³⁻²⁴⁶ sembrano essere la popolazione più vulnerabile¹⁹².

Uno studio²⁴⁷ ha mostrato che la qualità della vita di un campione di pazienti con cancro al seno di età inferiore ai 50 anni era peggiore della qualità della vita della popolazione sana¹⁹². Il confronto della qualità di vita tra un campione di pazienti con cancro al seno di età compresa tra 18 e 45 anni durante il primo anno dalla diagnosi e donne della popolazione generale è stato l'oggetto di uno studio italiano del 2008²²⁶. La ricerca è stata motivata dall'evidenza dei dati epidemiologici che mostrano un aumento del 50% in incidenza del cancro al seno nelle donne italiane di età compresa tra 39 e 44 anni rispetto ai 20-39 anni²²⁷ e dagli studi che rilevano una specificità clinica di questo periodo della vita in relazione all'insorgenza del cancro e all'impatto dei trattamenti^{226-228,247}. I risultati hanno documentato come la qualità della vita può cambiare durante il primo anno dall'intervento chirurgico nelle giovani donne e con essa il disagio psicologico. Inoltre la funzionalità psichica dopo l'intervento chirurgico al seno era inferiore a quella della popolazione generale femminile; essa è aumentata nel tempo laddove il disagio psicologico è diminuito, anche se un anno post trattamento il campione ha mostrato disagio psicologico in proporzione non trascurabile. In conclusione lo studio indica la necessità di monitorare nel tempo queste pazienti per prevenire difficoltà successive²²⁶.

Una recente metanalisi delle principali *review* sulla qualità della vita delle pazienti con carcinoma mammario pubblicate in lingua inglese tra il 2008 e il 2018 si è posta l'interrogativo di quali fattori abbiano giocato un ruolo chiave nella qualità della vita delle pazienti. L'obiettivo dell'articolo è identificare l'impatto del cancro al seno e il suo trattamento sulla qualità della vita al fine anche di determinare come migliorare la qualità della vita nelle pazienti¹⁹².

Il lavoro rileva il notevole aumento di review negli ultimi 10 anni (n. 82 tra il 2008 e il 2018) rispetto ai numeri delle decadi precedenti (n. 29 dal 1974 al 2007) che giustifica il crescente interesse sul tema della qualità della vita nelle pazienti con cancro della mammella in tutto il mondo, anche in paesi con diversi retroterra culturali. Più dell'85% delle pubblicazioni avrebbe una qualità da moderata ad alta²⁵¹. Resta però la difficoltà a sintetizzare i dati. Gli autori forniscono un tabulato riassuntivo dei fattori in grado di contribuire al miglioramento o al peggioramento della qualità della vita nelle pazienti con cancro al seno¹⁹².

2.3.2 Effetti delle terapie contro il cancro sulla qualità della vita

La qualità della vita può essere un importante predittore di risultati migliori nei trattamenti²⁵², ma la letteratura individua anche molti effetti che le terapie, sistemiche o locali, provocano sulle donne e la loro relativa incidenza sulla qualità della vita, insieme a quegli elementi di mediazione, ovvero quelle risorse soggettive che permettono, soggettivamente, di ridurre l'impatto¹⁹².

Una revisione che valuta l'impatto dell'endocrino terapia adiuvante nel carcinoma mammario in fase iniziale sulla qualità della vita ha rilevato che nella maggior parte delle donne i sintomi correlati al trattamento hanno portato a un lieve calo generale della qualità della vita^{192,253}.

Altre revisioni, diciassette totali, si sono concentrate sugli effetti della terapia endocrina da sola o in combinazione con trattamenti adiuvanti. Le vampate di calore sono l'effetto collaterale più comune descritto, insieme agli effetti collaterali del tamoxifene e degli inibitori dell'aromatasi, tra cui secchezza vaginale, perdite vaginali, dispareunia e artralgia^{192,254}.

Sei revisioni hanno affrontato l'impatto delle terapie chirurgiche sulla qualità della vita²⁵⁵⁻²⁶⁰. Tutte rilevano peggioramento dei valori relativi all'immagine corporea, disturbi nella vita sessuale e, dopo intervento di mastectomia, la percezione di menomazione²⁵⁹. Ricevere la ricostruzione immediata fa sperimentare un aumento della soddisfazione e della qualità della vita nelle pazienti anche se, nel follow-up a lungo termine, il gruppo che ha subito successivamente la ricostruzione riporta punteggi simili²⁶⁰. Una recente review suggerisce che la qualità della vita nelle pazienti andate incontro a intervento chirurgico potrebbe anche dipendere dal processo decisionale e dallo stile di comunicazione dei curanti. Una maggiore passività di fronte alla proposta del medico correla con punteggi inferiori di funzionalità fisica rispetto chi ha assunto un ruolo più attivo nell'elaborazione delle scelte di trattamento²⁶¹: ne deriva la necessità di aumentare le informazioni alle pazienti al fine di prevenire il pentimento, fenomeno comune dopo la ricostruzione²⁶². La radioterapia resta un ambito ancora non ben indagato¹⁹².

Cinque recensioni incentrate sugli effetti collaterali dei trattamenti riportano tra i principali sintomi sperimentati dalle pazienti stanchezza, *fatigue*, insonnia, disfunzione cognitiva, mestruazioni irregolari e dolorose, sintomi della menopausa, difficoltà sessuali, dolore al seno e alla mano e linfedema^{263,268}. Il benessere psicologico ed emotivo delle pazienti con cancro al seno è influenzato in modo importante dal linfedema²⁶⁶. Gli studi rilevano questi tra i sintomi più comuni in grado di incidere sulla qualità della vita^{192,263}.

Sul piano psicologico l'ansia e i sintomi depressivi tra i quali umore deflesso, impotenza,

disperazione e disturbi dell'appetito sono frequenti tra i pazienti con carcinoma mammario^{268,269}. Inoltre gli studi di correlazione con l'età rilevano che le pazienti più giovani sono più soggette a compromissione del benessere fisico, preoccupazioni per la salute e l'immagine di sé, preoccupazioni per la maternità e la gravidanza, paura della morte, problemi di isolamento, percezione di diversità nel confronto con le coetanee, bisogni di assistenza, disagi economici anche a causa di ostacoli nella carriera lavorativa, compresa la discriminazione nell'offerta di lavoro e/o licenziamento²⁶⁸.

Un approccio spirituale non appare di aiuto in questa popolazione, che sperimenta già alla diagnosi il maggiore decremento della qualità della vita²⁷⁰. Le pazienti più anziane invece riportano una qualità di vita da moderata a buona, risultano meglio preparate mentalmente ad affrontare i trattamenti, nonostante la frequenza elevata di comorbilità²⁷¹.

Gli studi concordano sul fatto che trattare ansia e depressione potrebbe avere un ruolo importante nel migliorare la qualità della vita e aumentare la longevità²⁷²⁻²⁷⁴. Molti dei sintomi psicologici riportati negli studi (stanchezza, depressione, ansia, dolore, disturbi del sonno, mancanza di energia) possono essere affrontati attraverso interventi di supporto specialistici²⁷⁵. L'effetto congiunto del supporto e l'esercizio fisico migliora qualità di vita e funzionalità psicosociale²⁷². Anche specifiche attività di mindfulness si rivelano di aiuto nel far fronte alla diagnosi²⁷⁶.

Sul tema della qualità della vita la review elenca una sintesi dei principali risultati: oltre all'importanza di ottenere cure sempre più efficaci, i curanti devono essere consapevoli dell'impatto della malattia e dei trattamenti sul piano qualità della vita fisica, psichica e sociale delle donne, dal momento che i sintomi rilevati hanno un forte impatto sulle relazioni sociali. Infine, un'informazione utile è rappresentata nelle donne meno giovani dall'utilizzo della religione e della spiritualità per migliorare la propria qualità di vita²⁷⁷.

2.3.3 La misurazione della qualità della vita

Nel contesto del carcinoma della mammella, proprio l'emergere di nuove terapie dai nuovi effetti collaterali e l'impatto dei nuovi farmaci sulla qualità della vita^{278,279} ha fornito una nuova direzione nella definizione di standard internazionali per l'analisi della qualità della vita e dei risultati riportati dai pazienti negli studi sul cancro. Sono incoraggiati l'utilizzo di nuovi e più adeguati strumenti di misura qualità della vita^{192, 280-282}.

Recentemente una review di 49 lavori ha concluso che la misurazione della qualità della vita nelle pazienti con cancro al seno è ancora problematica per via di un'eccessiva enfasi su alcuni significati

sia statistici sia clinici^{192,283}.

In letteratura sono diciassette i papers che hanno commentato gli strumenti utilizzati per quantificare la qualità della vita nelle pazienti con carcinoma della mammella^{192,283-297}. In generale esistono tre tipologie di strumenti: generici, specifici, e misurazioni di valutazione di problemi psicologici o di sintomi correlati al cancro.

Tra le misure generiche l'indagine vi sono la Short Form Health (SF-36) e la versione breve del Questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione mondiale della sanità (WHOQOL-BREF), con buone prestazioni²⁹². I questionari *core cancer* più comunemente usati sono l'EORTC QLQ-C30 dell'Organizzazione europea per la ricerca e la cura del cancro e il FACIT, valutazione funzionale della terapia del cancro/delle malattie croniche^{268,285}.

Le misure specifiche, sviluppate nell'ultimo decennio e più frequentemente usate per la qualità della vita nelle pazienti con cancro al seno, sono il questionario FACT-B, Valutazione funzionale della Terapia contro il cancro e l'EORTC QLQ-BR23 dell'Organizzazione europea per Ricerca e trattamento del cancro^{285,290-292}. Il questionario FACT-ES misura l'intensità dei sintomi dovuti alle terapie endocrine, ma non è ancora validato in italiano. Così anche la scala di interferenza giornaliera (HFRDIS) ha una buona applicabilità per le pazienti in trattamento ormonale che lamentano vampate di calore²⁸⁹. Una revisione sistematica degli strumenti che misurano sul lungo termine la qualità della vita ha indicato che la misurazione dell'Adult Cancer Survivors Scale ha un'affidabilità accettabile, validità e reattività²⁸⁶.

Nonostante tutti gli strumenti citati abbiano riportato buone prestazioni^{286,290-292}, gli strumenti attuali non affrontano questioni specifiche importanti come alcune specifiche condizioni chirurgiche²⁸⁴. Inoltre, una recente *review* ha suggerito la necessità di strumenti più specifici per valutare gli effetti delle nuove terapie²⁸³. Probabilmente non c'è bisogno di sviluppare nuovi strumenti: piuttosto è necessario colmare le lacune dei questionari esistenti, come nel caso dell'EORTC QLQ-BR23 recentemente aggiornato come QLQ-BR45 per coprire le lacune esistenti¹⁹².

2.4 Il supporto sociale: definizione, argomentazione, rilevazione

2.4.1 Definizione di sostegno sociale

Il concetto di sostegno o supporto sociale in psiconcologia è mutuato dal contesto più ampio della psicologia. Tutti i modelli teorico-clinici concordano che l'essere umano nasce in un contesto di

relazione con l'altro: lo stesso linguaggio, caratteristica distintiva della specie umana, non può prescindere dal fare esperienza di uno scambio, di una relazione con l'altro.

Le definizioni di sostegno sociale più note sono le seguenti: “Il fatto di sapere che altri ti vogliono bene, si curano di te e che sei parte di una rete di rapporti e di sostegno reciproco”²⁹⁸; “L'aiuto e lo scambio di risorse che un soggetto può ricevere all'interno della rete di relazioni sociali alla quale partecipa”²⁹⁹; “Il supporto emotivo, informativo, interpersonale e materiale che è possibile ricevere e scambiare nelle reti sociali”³⁰⁰.

Si tratta di un costrutto multidimensionale che si riferisce alla disponibilità delle risorse materiali e psicologiche che gli individui hanno a disposizione grazie alle loro relazioni interpersonali^{301,302}. È un insieme di comportamenti che aiutano l'individuo a far fronte alle difficoltà e a sviluppare nuove competenze³⁰³. Il concetto di supporto sociale è quindi influenzato dalle caratteristiche dell'individuo che lo riceve, da chi lo fornisce, dalla loro interazione e dall'ambiente.

L'approccio più recente e maggiormente utilizzato nella definizione del supporto sociale è quello di Cohen³⁰⁵, secondo cui è identificato da due dimensioni: il supporto strutturale e quello funzionale. Il primo comprende misure oggettive quali numero e tipi di relazioni e ampiezza della rete sociale. Ci si riferisce ad aspetti quantitativi come il numero d'interconnessioni e di persone presenti in una rete sociale: in quest'ottica s'intende quantificare e descrivere la struttura della rete di sostegno sociale in cui la persona è inserita. A livello empirico tale aspetto corrisponde alla numerosità di parenti e amici a disposizione del soggetto, alla presenza o meno di un coniuge, alla sua appartenenza ad un gruppo religioso e alla frequenza di tali interazioni; questi aspetti forniscono una misura «oggettiva» della possibilità che il soggetto, in caso di necessità, riceva supporto. L'integrazione sociale, intesa come la partecipazione e il coinvolgimento del soggetto nella propria rete, assume notevole importanza³⁰⁵. Il supporto funzionale riguarda misure soggettive come la percezione della disponibilità all'aiuto e la relativa soddisfazione: fa riferimento alle risorse, materiali e psicologiche, che la rete sociale può fornire, considerando il tipo di supporto fornito e la funzione che ha per la persona. Include il supporto tangibile, ossia l'insieme degli aiuti materiali, il supporto emotivo, cioè la capacità di esprimere empatia, rassicurare, ascoltare, dare fiducia, e quello informativo, che consiste nel fornire informazioni, consigli, suggerimenti per migliorare le strategie di *coping* del soggetto³⁰¹.

Occorre tenere presente un'ulteriore distinzione tra il grado di supporto percepito e quello di supporto ricevuto. Il grado di supporto percepito corrisponde alla valutazione individuale che il soggetto fornisce della disponibilità della propria rete sociale rispetto alla possibilità di fornire supporto in caso di necessità^{304,306}. Il supporto ricevuto, invece, viene visto come un processo

interpersonale che implica lo scambio di risorse tra i membri appartenenti ad una rete sociale. In tal senso, il supporto ricevuto riguarda la frequenza con cui effettivamente il soggetto riceve supporto nelle sue varie forme in un periodo di una durata definita o in una particolare situazione³⁰⁸. Esiste un dibattito ancora aperto sul fatto che per ottenere benefici sulla salute psicologica e fisica sia necessario ricevere effettivamente supporto sociale o se sia sufficiente il solo fatto di percepirne la disponibilità. È stato dimostrato che il supporto percepito e quello ricevuto non sono fortemente correlati e che il supporto percepito può incrementare l'adattamento a esperienze di vita stressanti, mentre il supporto ricevuto non sembra avere gli stessi effetti³⁰¹. Questi risultati possono condurre a differenti riflessioni e verifiche, quello che tuttavia appare centrale riguarda il fatto che la percezione di supporto abbia un ruolo superiore nel benessere dell'individuo rispetto alla reale disponibilità dello stesso.

Come agisce il sostegno sociale? Produce processi di identificazione e fornisce la sensazione di controllo e auto-efficacia. L'integrazione sociale permette di validare le proprie percezioni, i propri sentimenti e favorisce una condivisione nell'interpretazione della realtà, inoltre permette di stimolare la costruzione di nuovi significati in alternativa a un auto-biasimo. Lo si vede bene nel lavoro di supporto psiconcologico in Senologia come pazienti con buone relazioni riescano a passare da uno stato di sofferenza e autocritica individuale a un'analisi del contesto responsabile di sofferenza, con effetti di sollievo e riattivazione progettuale. Ha inoltre effetti diretti sul benessere degli individui in condizioni di assenza di stress, ma soprattutto in condizioni di stress può esercitare un effetto cosiddetto "tampone" perché funziona da moderatore in presenza di eventi negativi o crisi^{306,308}, ossia Questo sostiene che il supporto sociale influisce sul benessere dell'individuo unicamente, o principalmente, quando questi si trova a fronteggiare eventi di vita stressanti. Le ricerche a favore di questo modello mostrano associazioni significative tra stress e supporto, in cui il supporto sembra attenuare gli effetti dello stress sulla salute unicamente nell'ambito di periodi o condizioni stressanti per l'individuo; diversamente, in condizione di benessere, il livello di supporto non appare una variabile connessa al grado di salute³⁰¹. Dalla letteratura appare quindi emergere che il fattore determinante nel modello dello stress buffering riguarda la percezione che l'individuo ha degli altri, come soggetti in grado di fornire l'aiuto più appropriato in caso di necessità, piuttosto che la reale presenza di supporto^{304,306,309}. Secondo gli autori, il supporto sociale può svolgere la sua funzione «cuscinetto» in due modi: 1) La percezione del supporto può intervenire tra la comparsa dell'evento stressante e le reazioni psicologiche e fisiche allo stress, influenzando la valutazione del grado di stress connesso all'evento. In questo modo il supporto percepito può aumentare la percezione dell'individuo delle proprie capacità di far fronte all'evento stressante, così come l'evento negativo può risultare meno stressante e pericoloso;

2) Il supporto percepito può intervenire tra la reazione di *stress* successiva ad un evento negativo e l'esordio di un processo patologico, psicologico o fisiologico, riducendo o eliminando la reazione da stress. Il supporto può ridurre tale reazione attivando le capacità di *coping* per fronteggiare le conseguenze dell'evento negativo, riducendone l'importanza³⁰¹. Lo studio ha evidenziato che il supporto emotivo sembra la dimensione con maggior effetto benefico su una grande varietà di eventi stressanti, mentre le altre forme di supporto, strumentale e informativo, erano più efficaci in risposta a particolari necessità suscitate dall'evento stressante. L'effetto *buffering* del supporto sociale sullo *stress* è stato studiato in connessione a l'insorgenza di tumori: in un campione di donne è stato dimostrato che in presenza di importanti eventi stressanti di vita chi percepiva alti livelli di supporto sociale aveva un rischio minore di sviluppare un tumore alla mammella³¹⁰.

Uno studio longitudinale denominato "Alameda County", che prese il via nel 1965 negli Stati Uniti e arruolò 7000 persone adulte, riscontrò quattro fattori di marcato stampo relazionale in grado di predire 9 anni dopo la mortalità: lo status matrimoniale, le relazioni con la famiglia allargata, la partecipazione attiva a una comunità religiosa e la partecipazione ad altre associazioni³¹¹.

E proprio lo studio sperimentale *Psychological support for cancer patients* pubblicato nel lontano 1989 su *Lancet*³¹² che ha arruolato pazienti affette da carcinoma mammario metastatico ha rilevato come le donne che avevano partecipato ai gruppi di sostegno mostravano minori tassi di depressione e miglior controllo del dolore, oltre che maggiore speranza di vita, anche se questo aspetto non è stato confermato da ricerche successive.

Un altro studio relativamente più recente, sempre rivolto a donne con carcinoma della mammella, rileva che le donne che avevano partecipato ai gruppi di sostegno di auto-mutuo aiuto on line presentavano minori tassi di depressione e stress percepito³¹³.

Infine, secondo un più recente studio longitudinale statunitense³¹⁴, su 9.267 donne a due anni dalla diagnosi di carcinoma della mammella, quelle con un buon supporto sociale vivrebbero più a lungo e avrebbero un rischio inferiore di recidiva.

Lo studio ha infatti scoperto che le donne con pochi legami sociali presentavano un rischio del 43% più elevato di recidiva rispetto a quelle socialmente ben inserite. Inoltre, le donne più isolate avevano il 64% in più di probabilità di morire per cancro al seno e quasi il 70% in più per qualsiasi altra causa rispetto alle donne con una ricca rete sociale. Lo studio non chiarisce in che modo la rete sociale contribuisce a proteggere la salute delle donne, anche se ipotizza che ciò potrebbe essere correlato a fattori come lo stile di vita e il supporto psicologico.

Tutti gli studi evidenziano che avere intorno una buona rete sociale migliora i risultati delle cure.

2.4.2 Misurare il supporto sociale in oncologia

Numerosi sono gli strumenti che rilevano il costrutto del supporto sociale percepito³¹⁵⁻³¹⁸ e che misurano: il Social Provision Scale³¹⁹ la qualità e disponibilità di diverse forme di supporto, l'Arizona Life History Battery³²⁰ la frequenza delle azioni supportive ricevute, il Social Network Index³²¹ le relazioni ed interazioni rilevanti. Due sono gli strumenti tradizionalmente usati per rilevare il costrutto multidimensionale del supporto sociale: la Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS)^{322,323} e l'Interpersonal Support Evaluation List (ISEL)³²⁴. Entrambi sono tra i pochi tradotti e validati in italiano e nessuno è comunque specifico per il contesto del paziente oncologico. Il primo strumento distingue tre dimensioni di supporto sociale percepito: famiglia, amici, altri significativi che permette di valutare come fonti di supporto separate; inoltre è semplice e veloce da somministrare e possiede buone proprietà psicometriche in termini di dimensionalità, attendibilità e validità. Il secondo è di più ampio utilizzo e verificato in ambito internazionale in numerose ricerche a partire dagli anni Novanta³²⁵⁻³²⁷. Le caratteristiche del questionario sono buone: le sub-scale attestano un moderato grado di indipendenza fra loro; relativamente alla relazione fra ISEL e misure di psicopatologia, lo studio originale attesta correlazioni di segno negativo fra la percezione del supporto sociale e sintomi psicologici (ansia, depressione, ecc.) mentre più deboli appaiono le correlazioni fra la percezione del supporto sociale e la presenza di sintomatologia fisico-somatica.

2.5 L'adattamento (*coping*): definizione, argomentazione, rilevazione

2.5.1 Definizione e descrizione del processo di *coping*

Con il termine *coping* si intende l'insieme di strategie mentali e comportamentali che una persona sviluppa per fronteggiare eventi di carattere stressante³²⁸. Lo *stress* consisterebbe in una situazione valutata dall'individuo come eccedente le proprie risorse e tale da mettere in pericolo il suo benessere. Lo *stress* è un processo che implica aggiustamenti continui, in cui il soggetto è considerato un agente attivo, in grado di influenzarne l'impatto mediante strategie cognitive, emozionali e comportamentali³²⁹. Due sono i processi principali che determinano l'entità dell'esperienza di stress: la valutazione cognitiva primaria in cui il soggetto valuta il significato dello stressor e decide se è rilevante, se rappresenta una minaccia o una sfida per il suo benessere; la valutazione cognitiva secondaria: in cui il soggetto valuta le proprie abilità e risorse di coping per farvi fronte. Lazarus e Folkman³²⁸ hanno identificato due processi di coping: centrato sul problema, in cui le pianificazioni e le strategie di azione sono dirette alla soluzione del problema; centrato

sulle emozioni, in cui l'individuo cerca di ridurre le reazioni emotive negative.

La parola *coping* deriva dal verbo anglosassone *to cope* che letteralmente significa “far fronte”, “tener testa”, “lottare con successo”³³⁰ e indica lo stile cognitivo e comportamentale di un soggetto nell'affrontare la malattia, vale a dire la sua capacità di fronteggiare i problemi che via via si presentano e le loro conseguenze sul piano emozionale^{215,331}. Si riferisce pertanto alla capacità dell'individuo di adattarsi a un evento patologico. In ambito oncologico la maggiore o minore capacità di adattamento alla malattia rappresenta un parametro fondamentale in grado di fornire indicazioni sulle differenti modalità di reazione psicologica e di adattamento psicosociale alla malattia, sulle possibili complicanze a livello psicopatologico, sulla qualità della vita dalla diagnosi e lungo l'intero percorso di cura e oltre, sull'aderenza ai trattamenti e secondo alcune ricerche anche sul decorso biologico della malattia neoplastica¹⁹⁸.

È importante non dimenticare che la capacità di fronteggiare l'esperienza di malattia in ogni paziente dipende non soltanto da fattori strettamente legati alla patologia e agli effetti collaterali delle cure, ma anche dalle capacità adattative e dalle risorse pregresse alla malattia e alla propria esperienza di vita, dai significati che la malattia cancro rappresenta, dalla fase del ciclo di vita che si attraversa, da fattori culturali e/o religiosi a disposizione, dalle caratteristiche di personalità e psicologiche della paziente²¹⁵.

Tra i significati attribuiti dalla paziente alla malattia oncologica la letteratura indica fino a otto possibili significati personali attribuiti dai pazienti al cancro. La malattia può così essere intesa: come punizione, come nemico contro cui combattere (tema molto dibattuto attualmente anche a livello sociale attraverso l'immagine del *cancer warrior*), perdita della propria identità personale, sessuale, del proprio ruolo professionale, familiare, sociale, come possibilità di crescita esistenziale, come sfida nei confronti delle proprie risorse mentali, fino a una risposta di sollievo in quei pazienti che avevano precedentemente ridotto le proprie aspettative nei confronti della vita; infine può essere intesa come debolezza, cedimento del proprio corpo²¹⁵.

Il processo di *coping* è costituito dal susseguirsi di due fasi sequenziali: una prima fase di valutazione, in cui attraverso processi cognitivi la paziente attribuisce significati a situazioni stimolo, e una seconda cosiddetta esecutiva in cui sono attuati comportamenti specifici per quel soggetto^{198,215}.

2.5.2 Il concetto di *locus of control*

In psicologia e psicopatologia il controllo è uno dei costrutti più studiati: ha a che fare con il

concetto di dirigere le proprie azioni in modo da influenzare l'andamento di un determinato evento. Alla parola controllo è spesso associata quella di *locus*. Con l'espressione *locus of control* si intende la modalità in cui si esercita il controllo di sé e delle situazioni. Consiste in una disposizione mentale o un atteggiamento attraverso cui si possono influenzare le proprie azioni e i risultati che ne derivano.

Lo psicologo statunitense Rotter nel 1954³³² lo definì un costrutto unidimensionale caratterizzato da due poli, interiorità ed esteriorità, interno ed esterno, posti lungo un continuum su cui si disponevano, rispettivamente, coloro che attribuiscono i risultati ottenuti alle proprie capacità e coloro che attribuiscono le conseguenze di alcune azioni a circostanze esterne e incontrollabili. Nel 1966 affermò che la capacità di controllo personale degli eventi da cui la convinzione di essere in grado di controllare la situazione, ad esempio la malattia, è associata a un buon adattamento.

Il *locus of control* si distingue in interno ed esterno. Percepire di avere pieno controllo della propria vita, sostenendo che sono le proprie azioni a modificare il corso degli eventi, coincide con un *locus of control* interno. Attribuiscono il proprio successo o fallimento a cause esterne, poco controllabili e imprevedibili, coincide con un *locus of control* esterno.

Nel 1973 Levenson³³³ ha contestato l'unidimensionalità del costrutto di *locus of control* teorizzato da Rotter, sostenendo che vi siano dimensioni separate tra loro e non dei poli opposti di un continuum. Ha parlato di un costrutto non più categoriale, ma dimensionale. Successivamente Weiner ha aggiunto alla teoria dell'attribuzione di Rotter, i criteri di stabilità (quanto le posizioni risultino durature nel tempo) e controllabilità, che può essere alta se dovuta alle proprie competenze, o bassa se dipende da fattori come la fortuna, le azioni degli altri o il destino. Gli individui del resto spesso mostrano una combinazione dei due tipi di locus of control: definite *bi-loci*, mostrano capacità di gestire lo stress e di far fronte alle difficoltà in maniera più efficiente ed efficace, assumendo maggiori responsabilità e sviluppando minor disagio emotivo³³⁴.

Il rapporto tra *locus of control* e benessere psicologico appare molto chiaro. Chi possiede un locus of control interno tende ad assumere uno stile di pensiero che influenza l'attuazione di comportamenti orientati al raggiungimento degli obiettivi. La risposta emotiva derivante da questo stile di pensiero è funzionale al conseguimento dello scopo: di conseguenza, chi possiede un *locus of control* interno, è in grado di fronteggiare lo stress in modo più adeguato.

Un *locus of control* esterno aiuta in modo diverso a preservare il benessere, minimizzando il proprio ruolo e la propria responsabilità nel verificarsi di eventi negativi e dando una spiegazione esterna e/o fatalistica di quanto accaduto. Si tratta comunque di un modo efficace per ridurre il senso di colpa e allontanare il rimuginio di pensieri.

In sintesi le strategie di chi ha *locus of control* interno tenderanno ad essere attive nella risoluzione dei problemi e investiranno di più sulle capacità personali, con probabilità di maggiore efficacia. Chi utilizza abitualmente un *locus of control* esterno, invece, in quanto più passivo rispetto agli eventi e poco in grado di intervenire, sarà più orientato all'accettazione delle esperienze negative.

Quando però il *locus of control* (esterno vs interno) è rigido e poco flessibile, si riscontrano effetti negativi sul modo di regolare e gestire le emozioni: chi presenta un *locus of control* interno sembrerebbe più incline all'ansia e a subire gli eventi, mentre chi possiede un *locus of control* esterno sembra essere più incline alla depressione come esito di un mancato controllo totale.

Il tipo di *locus of control* che ciascuno utilizza viene influenzato dalla personalità, dalla cultura e dalla famiglia di origine, oltre che da una serie di rinforzi positivi o negativi che si ricevono durante la vita. La famiglia è il primo ambiente in cui il bambino apprende a dare significato agli eventi, alle sue azioni e alle conseguenze di queste. Lo sviluppo del *locus of control* è inevitabilmente influenzato dallo stile familiare: un *locus of control* interno coincide solitamente con uno stile familiare attento all'impegno, alla responsabilità e alla costanza nel raggiungere obiettivi, mentre un *locus of control* esterno proviene da famiglie che non considerano centrale l'assunzione di responsabilità. Nel tempo e con le situazioni della vita è possibile modificare il proprio *locus*.

2.5.3 Stili di *coping* e meccanismi di difesa

La letteratura e l'esperienza clinica individuano differenti stili di *coping*. Un lavoro storico³³⁵ ne individua quattro principali, in ognuno dei quali vi sono differenti livelli di ansia e depressione (distress) da elevati ad assenti a cui seguono risposte comportamentali e di atteggiamento diverse tra loro. Si va cioè dalla *hopelessness/helplessness*, che si caratterizza per elevati livelli di ansia e depressione, dalla pressochè assenza di strategie cognitive e quindi all'incapacità di accettazione della diagnosi e di orientamento cognitivo e comportamentale nella malattia, alla accettazione stoica che si caratterizza per i bassi livelli di ansia e depressione, l'abbandono della necessità di controllo e una tendenza al fatalismo. Tra questi due estremi si pongono: lo spirito combattivo, con livelli moderati di ansia e depressione e numerose risposte di confronto attraverso le quali la paziente fa lo sforzo di pensare positivamente, risposte di minimizzazione e riduzione dell'angoscia e comportamentali; la negazione/l'evitamento che presenta assenza di manifestazioni emotive, psicopatologiche come ansia e depressione, distress, strategie cognitive.

Weisman e Worden (1984)³³⁶ hanno individuato circa quindici stili di *coping* in grado ognuno di correlare con altrettanti meccanismi di difesa: razionalizzazione e ricerca di informazioni sulla

malattia, repressione ed evitamento del pensiero sul problema, spostamento e distrazione su altro, ridefinizione e focalizzazione su aspetti positivi provocati dalla diagnosi, rassegnazione e passività fatalistica, proiezione e attribuzione della causa a eventi esterni, internalizzazione e autoaccusa, minimizzazione e sottovalutazione, compliance, condivisione delle preoccupazioni con gli altri, riflessività, isolamento sociale, uso di sostanze, confronto sul problema, *acting-out* come reazione impulsiva.

2.5.4 Strategie comportamentali

Dal concetto di *locus of control* e dagli stili di *coping* risulta conseguente che le strategie che promuovono una modalità attiva e di confronto con le difficoltà portate dalla malattia sono più efficaci rispetto a quelle più passive, che comportano sentimenti di impotenza e disperazione. Laddove le strategie individuali di affrontare il cancro si presentano come efficaci e funzionali, l'adattamento si propone come crescita personale. Diversamente, in presenza di limiti adattivi, insorgeranno con grande probabilità soluzioni psicopatologiche¹⁹².

In alcune ricerche, le stesse che hanno dato il via a una disciplina così definita Psico-neuroendocrinoimmunologia, si parla di rapporti tra cervello e immunità, verificando che eventi stressanti e reazioni emotive relative possano modulare l'attività del sistema nervoso centrale, del sistema immunitario e del sistema endocrino. In un campione di donne affette da carcinoma mammario si è visto che la sopravvivenza a 5 anni risultava condizionata dalla reazione psicologica alla diagnosi da parte delle pazienti. Sia nel caso della negazione sia nel caso della combattività verso la patologia, la prognosi appariva migliore rispetto ad atteggiamenti di passività, ineluttabilità e disperazione¹⁹².

2.5.5 Strategie di coping del paziente oncologico

Lo stile di *coping* con cui la persona affronta la malattia dipende da numerosi fattori: medici, sociali, psicologici, spirituali²¹⁵. L'analisi di questi fattori dovrebbe essere tenuta in considerazione per cogliere indicatori predittivi di adattamento o disadattamento.

Tra i fattori psicologici vanno inseriti aspetti relativi alla storia individuale e caratteristiche della personalità; i fattori spirituali comprendono significati che le persone danno alla vita oltre alla propria fede religiosa; i fattori sociali riguardano le relazioni interpersonali: il supporto sociale è influenzato da diverse variabili, quali l'età, le caratteristiche individuali, il sesso e questo condiziona le capacità di adattamento alla malattia³³⁷.

Nei fattori medici rientrano la patologia tumorale, i sintomi, il decorso, il trattamento con le sue conseguenze.

La tendenza a percepire gli eventi esterni come ineluttabili e legati al destino, tipica, come già descritto, del *locus of control* esterno, tende a favorire modalità disadattive alla malattia, mentre la tendenza a percepire gli eventi come controllabili, tipica del *locus of control* interno, facilita modalità più adattive³³⁸.

Sono state individuate le più frequenti modalità con le quali le persone malate di cancro gestiscono la propria condizione. La classificazione suggerisce cinque possibili stili: spirito combattivo, fatalismo, preoccupazione ansiosa, disperazione ed evitamento. Lo stile combattivo è caratterizzato da livelli di ansia e demoralizzazione congrue, risposte di confronto, convinzione di controllo sugli eventi, aderenza alle terapie, comportamenti rivolti alla salute; il fatalismo è caratterizzato da bassi livelli di ansia e depressione, convinzione di scarso controllo sugli eventi, rassegnazione e accettazione di quanto il destino ha stabilito; la preoccupazione ansiosa è caratterizzata da un'elevata quota d'ansia, ricerca continua di rassicurazione, richiesta di visite o fuga dal contesto di cura perché troppo angosciante; la disperazione ha elevati livelli d'ansia e depressione, scarse strategie cognitive, convinzione di scarso controllo sugli eventi, scarsa aderenza terapeutica; l'evitamento presenta bassi livelli d'ansia e depressione, distrazione rispetto a temi legati alla malattia, scarso confronto, possibile riduzione della compliance³³⁸. Il *coping* religioso e spirituale può avere molteplici funzioni per un buon adattamento a lungo termine al cancro, come il mantenimento dell'autostima, un conforto emotivo e un senso di speranza³³⁹.

In conclusione, lo stile di *coping* del paziente oncologico è un parametro di grande rilevanza per le implicazioni che si ripercuotono sulle modalità di reazione psicologica e sull'adattamento psicosociale alla malattia, sulle eventuali complicanze psicopatologiche, sulla qualità di vita e sull'adesione ai trattamenti antitumorali¹⁹².

Alcuni studi su popolazioni di donne con cancro al seno hanno ampiamente dimostrato il ruolo di mediazione delle strategie di *coping* rispetto al disagio psicologico^{340,341}.

2.5.6 Misurare il *coping*

Misurare il *coping* dobbiamo pone alcuni problemi peculiari relativi a questa dimensione.

Il primo è quello definito "stabilità"³⁴², per il quale quando il singolo individuo si confronta con una situazione stressante può modificare le risposte al cambiare di fronte a eventi o in tempi diversi. Questo complica enormemente l'applicazione al contesto della ricerca, perché non solo la stabilità

di risposta non è definibile a priori ma anche, in caso di valutazione standardizzata, si perderebbero specificità individuali che possono essere rilevanti.

Al problema della stabilità è correlato quello della "generalità", cioè la coerenza delle risposte di *coping* nelle diverse situazioni. La risposta può essere specifica per ogni evento, in una sorta di determinismo situazionale, o sostanzialmente uguale per i diversi eventi, per il prevalere di un tratto personologico, oppure può esprimere l'interazione tra la personalità e l'evento. Nella ricerca è necessario ammettere un certo grado di "generalità", ammettere, cioè, che gli individui, in funzione della propria personalità, organizzano una serie di strategie per fronteggiare un certo numero di situazioni; la valutazione del *coping* presume che gli individui tendano a generalizzare fra le diverse situazioni e presentino un numero limitato di strategie che utilizzano nelle diverse circostanze. Le risposte allo *stress* sono numerose ed eterogenee e si è tentato perciò di raggrupparle in un numero limitato di strategie o dimensioni. Di solito si lascia all'analisi fattoriale il compito di raggruppare empiricamente in categorie omogenee le diverse variabili, ma nel caso del *coping* l'analisi fattoriale dà soluzioni diverse nei vari campioni ed in rapporto ai diversi tipi di *stressor*. Per questa ragione i ricercatori hanno proposto soluzioni dalle quali emergono due dimensioni di base, un *coping* strumentale e vigilante da un lato e uno evitante ed emotivo dall'altro. Il primo tipo di *coping* risulta più efficace dal punto di vista adattivo nel lungo periodo, il secondo nel breve periodo³⁴³.

Secondo Miller³⁴⁴ ha definito "monitoring" e coloro che adottano lo stile attentivo e "blunting" quelli evitanti. La Miller Behavioral Style Scale – MBSS, che valuta questi due stili, prende in considerazione quattro situazioni ipotetiche, due riferite al pericolo fisico e due a quello psichico. Per ogni situazione di possibile pericolo presentata sono previste otto opzioni di *coping*, quattro correlate allo stile attentivo e quattro quello evitante. La MBSS risulta composta da 32 item, 16 per ciascun tipo di *coping*; il totale è dato dalla somma degli item specifici per ciascun tipo di *coping*.

Il limite della scala consiste nel fatto di essere applicabile solo in situazioni che suscitano ansia e non in altre.

Krohne ha sviluppato il Mainz Coping Inventory – MCI³⁴⁵. Sono state individuate otto ipotetiche situazioni di minaccia (quattro fisiche e quattro psichiche): per ogni situazione sono previste 18 risposte di coping che riflettono, per metà la vigilanza e per l'altra metà l'evitamento cognitivo. La somma dei punteggi viene fatta separatamente per ogni tipo di situazione e di *coping* per cui si ottengono quattro subscale: vigilanza nelle situazioni di minaccia psicologica, evitamento cognitivo nelle situazioni di minaccia psicologica, vigilanza nelle situazioni di minaccia fisica, evitamento cognitivo nelle situazioni di minaccia fisica. Questa scala ha il limite di essere applicabile solo per situazioni di minaccia, di pericolo, ma non per le altre.

Uno strumento sviluppato in maniera rigorosa, con un approccio ben bilanciato tra la parte razionale e quella empirica, è il Coping Inventory for Stressful Situation – CISS³⁴⁶. Gli Autori hanno isolato una serie di comportamenti di coping tali che fossero in accordo con le due funzioni di *coping* che hanno un'accettazione generale, il *problem solving* e la *emotion regulation*, e ne hanno ricavato 70 item valutati su di una scala a cinque punti. L'analisi fattoriale ha isolato tre fattori di *coping*, operativo, emozionale ed evitante. La versione finale dello strumento ha mostrato ottime caratteristiche psicometriche, pur lasciando irrisolti alcuni problemi relativi alla complessità e l'eterogeneità del *coping*.

Insoddisfatti della dicotomia del *coping*, orientato al problema e all'emozione, e convinti che entrambi i tipi dovrebbero essere suddivisi in una serie di distinte modalità di risolvere i problemi o di modulare le emozioni, Carver e collaboratori³⁴⁷ hanno messo a punto il COPE, uno strumento composto da 52 item che fanno riferimento a 13 scale (ognuna composta da 4 item) ottenute mediante una serie di analisi fattoriali su campioni diversi. Delle 13 scale, le prime cinque sono sottocategorie del coping incentrato sul problema e le cinque successive di quello incentrato sulle emozioni; le ultime 3 esprimono l'evitamento, la rinuncia.

Nel 1997 lo stesso Carver ha messo a punto una versione abbreviata dello strumento, il Brief COPE, che comprende solo 28 item³⁴⁹.

Il COPE è concepito come uno strumento di misura capace di valutare più sottili differenze individuali di *coping* e si è dimostrato capace di bilanciare la tendenza generale del soggetto (come reagirebbe se...) con la risposta attuale alla situazione stressante (come ha reagito nella specifica situazione di stress). Per le sue caratteristiche, ben si presta per ricerche tese a chiarire in maniera più approfondita la possibile influenza degli aspetti della personalità sull'adattamento poiché alcuni tratti di personalità sono più legati alla tendenza del soggetto a seguire determinate strategie, mentre altri sembrano essere più indipendenti.

Un approccio multidimensionale alla valutazione del coping proattivo è il Proactive Coping Inventory – PCI³⁴⁹, uno strumento che si caratterizza per il fatto di: integrare pianificazione e strategie preventive con il raggiungimento proattivo di obiettivi; integrare il raggiungimento proattivo di obiettivi con l'identificazione e l'utilizzazione delle risorse sociali; utilizzare il coping proattivo emotivo per il raggiungimento degli obiettivi.

Il PCI è composto da 55 item valutati su una scala a quattro punti che vanno a comporre 7 subscale. Lo strumento riconosce che l'efficienza del coping è tanto maggiore quanto più gli atteggiamenti, le emozioni, gli aspetti cognitivi e quelli comportamentali sono coerenti con lo specifico contesto.

In ambito oncologico uno degli strumenti più utilizzati è il Mini-Mental Adjustment To Cancer Scale, un test di valutazione dell'adattamento di © Watson et al.^{350,351}.

La Mental Adjustment To Cancer Scale (MAC) è stata progettata per fornire un metodo per valutare le risposte specifiche al cancro. L'obiettivo era sviluppare un questionario di autovalutazione accettabile per i pazienti oncologici, che potesse essere somministrato facilmente durante le cliniche oncologiche affollate. La scala MAC non tenta di misurare ogni possibile risposta di *coping*: il questionario è limitato alle risposte specifiche identificate in alcuni studi precedenti^{350,352}. Le dimensioni misurate attraverso la scala MAC sono; 'spirito combattivo', 'indifeso/senza speranza' 'preoccupazione ansiosa', 'fatalismo' ed 'evitamento'. La MAC Scale è stata sviluppata per valutare la misura in cui i pazienti adottano queste risposte nel loro adattamento alla diagnosi e al trattamento del cancro.

2.6 I disturbi cognitivi e il fenomeno del *chemo-brain*

Negli ultimi 20 anni gli studi hanno dimostrato che i deficit cognitivi sono attribuibili, in gran parte, agli effetti neurotossici dei farmaci chemioterapici. Ciò che risulta chiaro dall'esame dei casi di molte pazienti è che, indipendentemente dai risultati incerti che la letteratura³⁵³ riporta in merito alla correlazione tra la chemioterapia e la presenza di deficit cognitivi, l'esperienza della malattia oncologica è altamente complessa e fonte di *stress* di per sé e può sovente condurre allo sviluppo del cosiddetto *distress* oncologico. Sebbene alcuni casi si risolvano con la fine dei trattamenti, alcuni individui possono soffrirne anche a medio e lungo termine. In relazione alle cure, pur a distanza di mesi dai trattamenti chemioterapici, non è infrequente che le pazienti lamentino difficoltà coinvolgenti il dominio della memoria di lavoro e quello relativo alla concentrazione.

Il fenomeno chiamato "*chemo-brain*"^{353,354}, sembra determinato da un deterioramento della microglia, l'insieme di cellule cerebrali di sostegno che hanno funzioni di nutrimento e difesa cerebrale.

Con questo termine ci si riferisce a un "cervello chimico" in uno stato costante di *wandering*^{354,355}, di un fenomeno di deconcentrazione tale da influire negativamente sull'attenzione. Una condizione che comporta quindi difficoltà a concentrarsi, a ricordare nomi di persona conosciuti, di apprendimento, ad accedere a informazioni semplici e a svolgere i normali compiti quotidiani.

Un campione di persone lungosopravvivenenti, che avevano partecipato allo studio NAHNES (National Health and Nutrition Examination Survey), ha riportato problemi di memoria nel 14% dei casi. Il 20% delle pazienti con cancro della mammella ha riportato disturbi cognitivi dopo la chirurgia e prima della chemioterapia. Questo indicherebbe che anche le procedure chirurgiche e

l'anestesia influirebbero sulle capacità cognitive, specialmente nelle pazienti più anziane.

L'ASCO stima che più del 75% dei pazienti oncologici faccia esperienza di disturbi cognitivi durante il trattamento e il 35% ne resterebbe afflitto anche mesi dopo.

Uno studio apparso su *Cell* alla fine del 2018 ha indicato che i trattamenti con metotrexate influirebbero sul corretto funzionamento di ben tre tipi di cellule presenti nella materia bianca cerebrale: gli oligodendrociti, che producono mielina, la sostanza che ricopre e isola gli assoni, permettendo una più veloce ed efficace trasmissione dell'impulso nervoso; gli astrociti che contribuiscono alla salute del sistema nervoso; la microglia, cellule specializzate del sistema immunitario in caso di aggressioni dall'esterno³⁵⁶.

Negli studi su cavie a cui è stato somministrato il chemioterapico, dopo quattro settimane è stata rilevata la distruzione delle cellule precursori degli oligodendrociti, incapaci di raggiungere la maturità, con un effetto prolungato a sei mesi dal termine della terapia, inoltre disturbi di movimento, di memoria, attenzione si sono rivelati conseguenza degli effetti sulla mielina. Sembra che i precursori degli oligodendrociti a contatto con il farmaco blocchino il processo di maturazione: si ipotizza che l'origine del cosiddetto *chemo-brain* si situi in questa alterazione dell'intero ambiente cerebrale.

Gli autori dello studio ritengono possibile in futuro indurre una rigenerazione cellulare, ma non appare ancora chiara l'interazione con altre molecole nell'eziologia dei disturbi, oltre al dosaggio in grado di attivare o comunque contribuire a provocare il fenomeno³⁵⁶. Altri studi stanno attualmente indagando il ruolo delle antracicline e degli inibitori delle aromatasi.

La correlazione tra terapia con cisplatino e neurotossicità è ben nota, con il suo corollario di *stress* ossidativo e infiammazione. Per evitarne gli effetti negativi si sta studiando l'impiego di sostanze neuroprotettive come la N-acetilcisteina (NAC): la letteratura più recente indica la possibilità della NAC di contrastare malattie degenerative e mentali grazie al suo potenziale neuroprotettivo. Ma anche la somministrazione di DHEA, deidroepiandrosterone, steroide prodotto dal surrene e precursore degli estrogeni e degli androgeni con effetti simili a quelli del testosterone, prima della chemioterapia è allo studio per verificarne la capacità protettiva a livello cerebrale.

Le terapie possono dunque provocare un certo grado di invecchiamento del cervello come dimostrato in uno studio presso l'Università della California che ha rinvenuto marcatori di invecchiamento biologico, danni al DNA e telomeri più corti in pazienti che sono andate incontro a chemioterapie ma anche a terapie ormonali per il carcinoma della mammella.

2.7 L'importanza del supporto specialistico: la psico-oncologia

2.7.1 *Screening* del disagio psichico

Lo *screening* del disagio e dei disturbi psichici correlati in pazienti oncologici è raccomandato da diverse società scientifiche autorevoli, e richiesto da molte agenzie di accreditamento. Il presupposto è che l'identificazione porti a una sua riduzione³⁵⁷⁻³⁵⁹.

Gli autori di una *review*³⁶⁰ sottolineano la necessità di attuare programmi di gestione del *distress*, per garantire che i clinici intervengano in maniera sistematica in base ai risultati dello *screening* e per assicurare le risorse adeguate ad attività di intervento, non sempre possibili nei contesti istituzionali. Due appaiono le principali difficoltà: spesso i pazienti risultati positivi allo *screening* non accettano di ricevere il trattamento loro offerto, inoltre l'attuazione dello stesso richiede notevoli risorse e può essere percepita come un carico aggiuntivo dallo *staff* e dai pazienti.

Per il *team* che ha in cura i pazienti può essere difficile riconoscere il disagio, sia per la difficoltà dei clinici di discuterne durante la visita, sia per la riluttanza dei pazienti stessi a confidare i loro disturbi emozionali, a causa dello stigma associato ai problemi psicologici. Non tutti gli oncologi si sentono adeguatamente preparati a questo compito, tra l'altro, in assenza di specifica formazione³⁶¹. Un ulteriore problema è rappresentato dalla complessità delle manifestazioni dei disturbi psicologici in ambito oncologico, che può contribuire al loro errato riconoscimento²⁰⁸. Fattori aggravanti sono in letteratura attribuiti a fattori ambientali e organizzativi, come la mancanza di tempo per i professionisti, la carenza di risorse dedicate e la mancanza di direttive locali che regolino le attività che devono seguirlo^{360,362-364}.

Se il 30-40% dei pazienti oncologici risulta affetto da disagio psicologico^{365,366}, soltanto il 10% si rivolge a uno specialista per questo tipo di disturbo³⁶⁷. Ad esempio, in uno studio britannico, solo un terzo di pazienti oncologici con *distress* e difficoltà emozionali o psicologiche ha accettato di essere inviato a uno specialista per ottenere aiuto; analogamente, uno studio australiano ha riportato che il 70% di pazienti oncologici con *distress* non voleva un supporto formale³⁶⁸. Ciò sembra accadere per uno stigma ancora esistente rispetto alla possibilità di supporto psicosociale.

Un primo passo importante per i pazienti può essere parlare con il proprio medico curante, con l'oncologo, che potranno indirizzarli verso la figura di uno psicologo o psichiatra specializzati in campo psico-oncologico e proporre soluzioni adeguate. Medico e oncologo potranno aiutare a gestire meglio gli effetti avversi delle terapie e a rendere meno pesante il trattamento, contribuendo a un maggiore benessere psicologico.

2.7.2 La psico-oncologia

2.7.2.1 Le origini

La prospettiva psicosociale in oncologia si sviluppa soprattutto a partire dagli anni '50, quando negli Stati Uniti si costituiscono le prime associazioni di pazienti laringectomizzati, colostomizzati e di donne operate al seno. Presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York nasce in questo stesso periodo il primo Servizio autonomo finalizzato all'assistenza psicologica del paziente affetto da cancro.

Psichiatri e psicologi contribuiscono ad accrescere con la loro attività le conoscenze sulla qualità di vita del paziente descrivendone le fasi di adattamento alla patologia, le reazioni ai cambiamenti fisici e funzionali legati ad interventi chirurgici radicali, le principali risposte alla comunicazione della diagnosi e della prognosi.

In Europa il movimento degli Hospices porterà a focalizzare l'attenzione sulla qualità della vita e sul controllo dei sintomi nel paziente che muore.

Gli anni '70 sono caratterizzati da un crescente interesse per l'approccio psicosociale da parte di discipline quali l'oncologia, la psichiatria, la psicologia, l'assistenza sociale e infermieristica. Tale interesse è giustificato dalle aumentate possibilità di cura dei tumori, dal crescente numero di malati che accettano di parlare apertamente della propria esperienza, dalla tendenza a coinvolgere il paziente nelle decisioni relative ai trattamenti, dalla crescente partecipazione dei professionisti della salute mentale alla cura dei soggetti affetti da cancro, infine dalle ricerche sul ruolo dei fattori psicologici e comportamentali nella prevenzione delle patologie oncologiche.

Molti centri e alcune organizzazioni in Europa contribuiscono a sviluppare queste nuove tendenze attraverso studi sulla qualità di vita ed attività di tipo clinico. Nel 1986 viene costituita la European Society of Psychosocial Oncology, allo scopo di accrescere le conoscenze in questo campo attraverso conferenze e rapporti di collaborazione. Negli Stati Uniti il proposito di creare una rete tra i professionisti del settore porta nel 1984 alla costituzione della International Psychooncology Society (IPOS)³⁶⁹.

In Italia il primo Servizio di Psicologia orientato specificamente all'assistenza al paziente oncologico viene costituito nel 1980 presso l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova.

A Milano nel 1985 viene fondata la SIPO (Società Italiana di Psiconcologia), in seguito al crescente interesse tra le discipline medico-chirurgiche e psicologico-psichiatriche per la "psichiatria di liaison", introdotta alla fine degli anni '70.

Nel 1993 la SIPO contava 250 membri, in cui sono rappresentati psicologi, psichiatri ed oncologi. Presso 40 centri ospedalieri, dislocati su tutto il territorio nazionale, era prevista una regolare o saltuaria attività di assistenza psicologica ai pazienti oncologici.

Con la costituzione del nuovo Consiglio Direttivo nel giugno del 1996, la Società ha ampliato la partecipazione anche alle altre figure professionali che operano in oncologia, sicché attualmente annovera circa 400 soci ed è articolata territorialmente in sezioni regionali, finalizzate a favorire una certa capillarità ed uniformità nella diffusione delle linee di intervento e di ricerca della disciplina.

2.7.2.2 La psiconcologia: principali concetti

La psiconcologia si situa come interfaccia da un lato dell'oncologia dall'altro della psicologia e della psichiatria ed analizza in ottica transculturale due significativi aspetti legati alla malattia oncologica: il suo impatto psicologico e sociale sul paziente, la sua famiglia e l'*équipe* curante; il ruolo dei fattori psicologici e comportamentali nella prevenzione, nella diagnosi precoce e nella cura delle neoplasie^{214,369}.

È un ambito di studio recente (il primo manuale di riferimento è stato pubblicato nel 1989), la cui complessità rende necessario lo sviluppo costante di un insieme di conoscenze e di una pratica specifica che implicano l'uso di particolari metodi di osservazione, di analisi e di raccolta dei dati. La psiconcologia considera l'interdisciplinarietà e l'integrazione disciplinare come requisiti indispensabili per l'attuazione di un sistema di cura che tenga conto della globalità dei bisogni del malato; inoltre promuove e realizza, nel rispetto dell'autonomia culturale e professionale di ciascuna disciplina coinvolta, un approccio di tipo psicosociale al paziente. Richiede quindi per la sua applicazione l'intervento di professionisti, psicologi e psichiatri, appositamente formati in questo settore.

La sua specificità consiste nel suo rivolgersi a pazienti il cui disagio psicologico non dipende primariamente da un disturbo psicopatologico, ma è in relazione al trauma della malattia. Per questo si riferisce a concetti come quello di crisi, considerato come "momento di cambiamento", in cui è fondamentale che si attivi una esplicitazione del problema, per esempio il cambiamento nel rapporto con se stessi e con gli altri, la consapevolezza della propria vulnerabilità e dell'eventualità della propria morte), la consapevolezza di una richiesta di aiuto per il fatto che le circostanze oltrepassano le capacità di autogestione del problema da parte del soggetto. È inoltre fondamentale si attivi la mobilitazione della rete sociale prossima al paziente (familiari, curanti) e siano via via

costruiti nuovi equilibri attraverso l'individuazione di soluzioni adattive e accettazione dei cambiamenti.

Un altro concetto fondamentale in psiconcologia è quello di "adattamento psicologico plurifattoriale", proposto dalla psicologia della salute, che distingue diverse categorie di fattori interdipendenti. In relazione ai pazienti i "predittori" (eventi di vita, status sociale, costituzione biologica, caratteristiche di personalità...), i "moderatori" (specifiche strategie di adattamento utilizzate dal soggetto nelle situazioni studiate, caratteristiche personologiche suscettibili di mutare nel tempo ecc.), il tipo di adattamento che ne risulta. In relazione al trattamento: l'organizzazione delle cure, le tecniche terapeutiche utilizzate. I modelli di comprensione sono in questo ambito ispirati alle teorie psicoanalitiche (in particolare per l'interpretazione dei meccanismi di difesa e il contenimento delle angosce), alle teorie sistemiche (modelli di interazione nel gruppo, stili di comunicazione familiare), alle teorie cognitivo-comportamentali (distorsioni cognitive e tecniche per l'apprendimento delle condotte funzionali e/o l'estinzione di quelle disfunzionali al benessere psicofisico del paziente), all'approccio fenomenologico-esistenziale: sono fondamentali sia per la comprensione delle situazioni di conflitto e di disagio relazionale sia delle problematiche individuali²¹⁴. Devono dunque costituire parte integrante della formazione degli psiconcologi, insieme ad alcune nozioni di base di tipo medico (cfr. requisiti essenziali per la formazione degli psichiatri e degli psicologi in oncologia).

La Società italiana di psico-oncologia (SIPO), si fa garante di un'adeguata e completa formazione in tale direzione e sul sito di riferimento²¹⁴ è possibile trovare un elenco dei centri attivi sul territorio nazionale.

2.7.2.3 Funzioni del supporto psiconcologico

Il trattamento del paziente oncologico deve avere l'obiettivo principale di migliorare la qualità della vita e di limitare il rischio di conseguenze psicopatologiche tali da condizionare la vita futura del malato. Il sostegno sociale rappresenta pertanto un elemento costitutivo del trattamento del paziente oncologico e rientra nelle responsabilità di ciascuna figura terapeutica: del medico di medicina generale, del medico oncologo, dell'infermiere, dello psichiatra e dello psicologo, dell'équipe curante nel suo complesso. Numerosi studi ne sottolineano la necessità e riportano le iniziative promosse in questo campo: ricerche epidemiologiche sulla prevalenza dei disturbi psicologici, ricerche sulla valutazione della qualità di vita, strategie utili per l'informazione al paziente, tecniche specifiche di sostegno psicologico, modelli di supporto sociale³⁷⁰⁻³⁷³.

L'intervento psicologico clinico in oncologia ha come principali destinatari il malato e la sua rete sociale prossima, costituita in primo luogo dai familiari. Per questi ultimi la possibilità di un

supporto psicologico specifico riguarda non soltanto il periodo di malattia del paziente ma anche il momento successivo all'eventuale decesso, nelle fasi che caratterizzano l'elaborazione del lutto.

La psiconcologia si propone di aiutare i pazienti lungo il tutto il decorso della malattia e nei momenti particolarmente destabilizzanti, dalla diagnosi alla guarigione o all'*exitus*; di aiutarli a contenere i sintomi psicologici che li affliggono; aiutarli a modificare i comportamenti a rischio rispetto al possibile peggioramento delle sue condizioni psicofisiche generali (eccessiva assunzione di alcol, tabagismo, disturbi del comportamento alimentare).

La malattia oncologica esige dal paziente continui e ripetuti sforzi di adattamento con la funzione di preservare l'integrità psichica e fisica del paziente, affrontare quei disagi reversibili e integrare quelli irreversibili. Per ciascuna fase di malattia tiene conto delle differenti reazioni psicologiche, risultato di un'integrazione complessa tra il ricordo delle esperienze passate, la percezione della minaccia futura e le risorse disponibili³⁷⁴.

L'adattamento psicologico è sotteso ad un processo di elaborazione progressivo, specifico della storia propria di ogni soggetto e della sua struttura psichica, che lo psiconcologo si propone di sostenere e contribuire a sviluppare.

In conclusione, la psiconcologia risponde all'esigenza di una riflessione specifica sui processi psichici implicati nell'adattamento dei pazienti alla malattia e sulla valutazione della loro qualità di vita. Deve quindi fornire strumenti utili all'organizzazione della formazione di tutte le figure professionali coinvolte e proporre strategie efficaci nel sostegno psicologico al malato. Si tratta di un insieme di conoscenze e da una serie di competenze in costante evoluzione, sulle quali si fonda l'identità professionale dello psiconcologo.

Tale riflessione implica inevitabilmente competenze e sviluppo di programmi di ricerca in ambito psiconcologico.

2.7.2.4 Stato attuale della psiconcologia presso i servizi ospedalieri

Una ricerca promossa nel luglio del 2020 da Europa Donna Italia e dalla Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO) rivela come allo stato attuale i servizi di psiconcologia per le pazienti colpite da tumore del seno, in cura presso le Breast Unit, debbano essere potenziati. Si segnalano forti criticità soprattutto per quanto riguarda la carenza di personale dedicato e qualificato a gestire questo delicato aspetto dell'assistenza oncologica. Il 30% degli operatori sanitari è, infatti, costituito da consulenti part-time, dottorandi, specializzandi e tirocinanti. L'emergenza socio-sanitaria legata al Covid-19 ha contribuito in modo negativo rendendo ancora più difficile l'accesso delle pazienti alle consulenze. Soltanto il 17% delle pazienti con carcinoma mammario ha effettivamente beneficiato di questo servizio.

La ricerca si è svolta presso i servizi di psiconcologia in 44 Breast Unit di tre Regioni – Emilia-Romagna, Piemonte e Lazio – e ha coinvolto gli psiconcologi, i coordinatori dei centri e le associazioni di volontariato. L’iniziativa, nota come progetto ForteMente, alla sua seconda edizione, ha goduto del patrocinio di AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), A.Ge.Na.S. (Agenzia Nazionale per i servizi sanitari Regionali) e Senonetwork Italia Onlus, il network dei centri di senologia italiani, ed è stata presentata in una conferenza stampa virtuale.

Dai dati raccolti emerge una generale carenza di specialisti esperti e strutturati nelle Breast Unit: su 28.000 pazienti trattate nei centri nel 2019, soltanto 5.000 pazienti delle Breast Unit delle tre Regioni – poco più del 17% – hanno beneficiato del servizio di psico-oncologia nel 2019.

Sono inoltre emersi alcuni aspetti critici che contribuiscono allo squilibrio tra bisogno e offerta: in ogni Breast Unit, a parte rare eccezioni, si è registrata la mancanza di professionisti dedicati. Gli psico-oncologi in servizio devono gestire, oltre alle pazienti della senologia, anche altre patologie oncologiche. Inoltre il 60% degli specialisti non è stabilmente inserito nella Breast Unit, ma assunto con contratti a termine – che nel 22% dei casi sono finanziati con il contributo delle associazioni, una condizione di precarietà che pregiudica la continuità della presa in carico. Infine è stata riscontrata una generale carenza di personale qualificato: complessivamente circa il 30% del personale è costituito da consulenti part-time, dottorandi, specializzandi e tirocinanti senza una formazione specialistica (possesso di master e di percorsi formativi adeguati).

L’indagine rileva comunque esempi di buone pratiche che potrebbero adottabili a livello nazionale, come la partecipazione dello psiconcologo alle riunioni multidisciplinari della Breast Unit in cui si discutono i casi clinici, la presenza dello psiconcologo al momento della comunicazione della diagnosi, la verifica di un’eventuale fragilità psicologica in tutte le pazienti dal primo accesso alla Breast Unit, come previsto dai PDTA mammella delle Regioni, la presenza dello psico-oncologo durante il *counseling* onco-genetico e durante il *follow-up* e il supporto psicologico offerto a familiari e *caregiver*.

In epoca (post)Covid 19 emerge il valore del supporto psicologico a distanza, come modalità utile a garantire la continuità assistenziale ai pazienti. È in corso uno studio pilota per valutare la possibilità di aggregare e aumentare il numero delle pazienti assistite con l’offerta del servizio a distanza, nel caso in cui non fosse disponibile o fosse insufficiente in relazione alla domanda.

CAPITOLO III

STUDIO LONGITUDINALE PROSPETTICO: “STUDIO DEL *DISTRESS*, DELLA QUALITÀ DI VITA, DEL SUPPORTO SOCIALE, DELLA CAPACITÀ ADATTATIVA E DEI DISTURBI COGNITIVI IN PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO IN FASE PRE E POST-OPERATORIA”

3.1 Precedenti dello studio

L'area di intervento senologica tratta un prioritario problema umanitario e sociale: si ammalano di tumore al seno donne e uomini, che vanno incontro a disagi psichici ed emotivi, familiari, lavorativi, riproduttivi.

Come in precedenza osservato, il cancro della mammella è diventato il tumore più frequente in assoluto e il primo nella popolazione femminile in tutte le fasce di età^{192,214}. Dal 2016 l'AIOM annuncia un calo negli indici di mortalità del cancro: negli ultimi dieci anni si riscontra un + 15% di guarigioni.

A partire da evidenze scientifiche in precedenza descritte³, gli Organismi di tutela pubblica sostengono la prospettiva multidisciplinare nella cura sia della malattia sia della persona affetta da carcinoma mammario (CM)^{1,192,214}.

Nell'Equipe lo psiconcologo^{1,214,374} ha un importante ruolo di supporto ai bisogni dei pazienti e di ricerca clinica. Il tema dei bisogni delle pazienti con CM è stato a lungo indagato in letteratura internazionale³⁷⁴⁻³⁷⁸, ma poco nel contesto italiano. Gli studi sottolineano l'incidenza della malattia e delle conseguenze delle cure sulla qualità di vita (QdV) della paziente: circa il 25% dei casi sviluppa *distress*, ansia, depressione.

In Italia non sono noti i dati del *distress* e della QdV alla diagnosi e nel tempo in campioni ampi, così come non esistono dati relativi al *chemo-brain*, la condizione psichica di deterioramento cognitivo (disturbi di memoria, attenzione, concentrazione), altrimenti detto “nebbia mentale”, che si manifesta durante e dopo i trattamenti oncologici³⁷⁹⁻³⁸¹.

Un recente lavoro della Breast Unit della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo³⁸², certificata EUSOMA dal 2014, riscontrava la presenza di livelli medi *distress* e di riduzione della QdV dalla diagnosi al primo *follow-up* oncologico (8 mesi), in linea con i dati internazionali.

Il lavoro, pubblicato nel 2018 sulla rivista *The Breast Journal* mostrava i risultati di un primo studio prospettico e multidisciplinare condotto tra il 2012 e il 2015 su *distress* e QdV in un campione di 149 pazienti italiane con una prima diagnosi di CM afferenti a un Ospedale Universitario del Nord Italia. In tre momenti cruciali (al termine della prima comunicazione diagnostica, al momento del referto finale della patologia e della definizione del trattamento medico e al primo *follow-up* medico oncologico) venivano somministrati i questionari SF-36 Health Survey, Hospital Anxiety and Depression Scale e Distress Thermometer, dopo un'intervista.

Di 54 anni di età media, prevalentemente italiane (95%), in possesso di un'istruzione superiore per più di metà del campione (56%), impiegate o dirigenti nel 53% dei casi e con una diagnosi di CM invasivo nella maggioranza (88%) dei casi, le pazienti venivano sottoposte a mastectomia in un terzo dei casi, mentre più di un terzo a dissezione ascellare. I trattamenti oncologici consistevano in chemioterapia in meno della metà della coorte e nel 70% o più dei casi in terapia endocrina e radioterapia.

Gli *endpoint* del *distress* e della QdV mostravano una variazione statisticamente significativa nel tempo. Alla diagnosi i punteggi erano moderati, a 8 mesi diminuivano leggermente al di sotto dei livelli di *cut-off* 8,9. La QdV peggiorava dopo l'intervento chirurgico. A 8 mesi i punteggi miglioravano senza raggiungere il *cut-off* per la salute.

Emergevano parallelamente: un alto tasso di non aderenza all'arruolamento (41,5%), attribuibile a una mancanza di medici e infermieri nel proporre di partecipare allo studio, e il rifiuto dell'incontro con lo psiconcologo (20,5%) per la valutazione del DT, attribuibile al rifiuto di accettare una terza indagine al momento della diagnosi iniziale o, più probabilmente, a un preconcetto culturale in Italia per cui parlare con uno specialista è considerato ancora un segno di malattia mentale, nonostante l'alta prevalenza del consumo di psicofarmaci (27%) nella stessa popolazione studiata. Si trattava di dati di rilievo all'atto pratico, perché il trattamento del CM richiede una prospettiva molto più ampia rispetto a quella di un approccio esclusivamente corporeo/fisico.

I dati, analizzati con Stata 14 (StataCorp, College Station, TX, USA), fornivano i seguenti risultati: la diagnosi di CM rappresenta un evento doloroso per le donne e il relativo disagio potrebbe essere ridotto, ma non eliminato durante i trattamenti. Infatti, nonostante i progressi nella chirurgia e nell'oncologia medica, la diagnosi e il trattamento del CM hanno un impatto importante sulla QdV complessiva.

Inoltre si evidenziava la necessità di rafforzare programmi di attenzione al piano di cura, di comprensione dei bisogni dei pazienti e di gestione del loro disagio: dal 2015 è proposta di routine una valutazione del *distress* e della QdV nelle nuove pazienti afferenti alla nostra struttura. Come suggerito dalle più importanti Organizzazioni Sanitarie Internazionali⁴⁻⁸ e come accade nel Nord

America, è tempo di considerare il *distress* come il sesto segno vitale nei pazienti con cancro al seno anche in Europa^{224,382} e di ritenere obbligatoria la misurazione della condizione psicosociale delle pazienti³⁸²⁻³⁸⁵.

I risultati si dimostravano incoraggianti nello studio delle variabili oggetto dei maggiori interventi in letteratura internazionale e oggetto del presente lavoro di tesi. Negli anni successivi al 2015 e in particolare da novembre 2018 si è proceduto a indagare le variabili del *distress* e della QdV con strumenti aggiornati e più mirati per la popolazione affetta da CM. Inoltre l'aggiornamento del progetto di ricerca prevedeva di estendere lo studio al fenomeno del *chemo-brain* discretamente diffuso e ancora poco indagato dalla letteratura nazionale, in grado di contribuire al peggioramento dei valori di disagio emotivo e della generale QdV.

3.2 Obiettivi dello studio

Lo studio oggetto di questo lavoro di tesi distingue un obiettivo primario e obiettivi secondari.

Obiettivo primario: studiare il fenomeno del *distress* emozionale e della QdV in relazione alle principali variabili descritte dalla letteratura e al *chemo-brain* in un campione italiano di donne con CM candidate al percorso chirurgico, in fase pre e post-operatoria; proporre un modello di intervento volto a migliorare le *performance* cognitive e a incidere sui livelli di *distress* e QdV sul campione in cui venga rilevata la presenza di disturbi cognitivi (memoria, attenzione, concentrazione). Perciò: valutare la prevalenza di *distress* e di disturbi cognitivi (memoria, attenzione, concentrazione) in pazienti con CM in fase pre e postoperatoria, dal momento della comunicazione di diagnosi oncologica effettuata dal chirurgo al *follow-up* oncologico a due anni; valutare la presenza e l'intensità del *distress* e dei disturbi cognitivi in pazienti con CM al momento della comunicazione di diagnosi oncologica effettuata dal chirurgo.

Obiettivi secondari: valutare la correlazione tra *distress* e disturbi cognitivi e: QdV, *coping*, *fatigue*, supporto sociale e supporto psicologico alla diagnosi chirurgica; valutare le medesime variabili e la loro correlazione nei seguenti momenti, successivi alla diagnosi: prima visita oncologica, *follow-up* oncologico a un anno, *follow-up* oncologico a due anni.

3.3 Metodologia dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale longitudinale monocentrico che ha previsto l'arruolamento di 205 soggetti ai quali sono stati somministrati i questionari citati in seguito, noti in letteratura. Sono tutti questionari tradotti e validati in italiano. Le 205 donne sono state arruolate tra novembre 2018

e settembre 2019 e contattate in quattro momenti cruciali del percorso, più avanti descritti, nei primi due anni del percorso di cura (novembre 2020-settembre 2021).

I criteri di inclusione sono stati i seguenti: pazienti di età compresa tra i 18 e i 70 anni, con buona conoscenza della lingua italiana parlata e scritta, alla prima diagnosi oncologica di CM, che non evidenziavano in atto disturbi psichiatrici acuti o deterioramento cognitivo.

L'arruolamento dei soggetti attraverso è avvenuto da parte del chirurgo senologo alla prima comunicazione chirurgica di CM o dalla *case manager* alla fine della stessa. In un incontro individuale/di gruppo³⁸⁷ veniva spiegato lo studio dallo psiconcologo e richiesto il consenso informato.

Al termine della comunicazione diagnostica di CM effettuata dal chirurgo, e non oltre una settimana da questa, si è effettuata una misurazione del *distress*, della QdV, della *fatigue*, del supporto sociale, del *coping* per tutte le pazienti e delle capacità di memoria, attenzione e concentrazione nei soggetti che segnalavano la presenza di disturbi cognitivi.

Le pazienti con nuova diagnosi (*baseline*) sono state incontrate:

- alla diagnosi chirurgica, considerato il Tempo 0 di studio
- alla prima visita oncologica (T1)
- al *follow-up* oncologico a un anno dalla diagnosi (T2)
- al *follow-up* a due anni (T3).

Variabile di *outcome*: media dei punteggi in relazione al *cut-off* dei test.

È stata infine registrata la disponibilità o meno delle pazienti a colloqui di supporto psicologico, la relativa motivazione, la cadenza periodica, il numero totale di incontri effettuati.

Per lo studio e il trattamento dei disturbi cognitivi, il piano di ricerca e trattamento iniziale prevedeva un progetto pilota su n. 50 pazienti con riscontro di disturbi di attenzione, memoria e/o concentrazione. In seguito all'analisi dei punteggi dei questionari specifici per i disturbi cognitivi e il rilievo di un punteggio da lieve a medio alto, era previsto un contatto per un primo incontro e una successiva suddivisione della ricerca in:

- Gruppo sperimentale, invitato a effettuare un *training* autogestito attraverso un manuale di esercizi (quaderno) volti a potenziare i domini cognitivi di memoria, attenzione, concentrazione. Il *training* prevedeva una fase di monitoraggio telefonico dopo 5 giorni; un secondo contatto di monitoraggio dopo 5 giorni dal primo contatto; dopo altri 5 giorni un incontro di restituzione del quaderno e un confronto sulle difficoltà e i punti di forza dell'effettuazione degli esercizi cognitivi e dell'apprendimento delle strategie ad essi connessi.
- Gruppo di Controllo, a cui sarebbe stata distribuita una *brochure* informativa con all'interno

l'indicazione di suggerimenti generali finalizzati a favorire l'esercizio della memoria, dell'attenzione e della concentrazione.

Dopo due mesi si riteneva opportuno proporre un incontro di risomministrazione dei questionari a entrambi i gruppi.

Outcome previsto: variazione dei punteggi ai test dopo il percorso di potenziamento cognitivo per il gruppo delle pazienti in trattamento (ci si attendeva variazione nel gruppo sperimentale sottoposto al *training*); variazione dei punteggi per i pazienti con nuova diagnosi seguiti dal *baseline* nei tempi descritti e in relazione alla variabile incontri di supporto psicologico (ci si attendeva variazione nel gruppo con il maggior numero di incontri di supporto psicologico).

Lo studio, approvato dal Comitato Etico della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, prevedeva la raccolta di dati socio-anagrafici, clinici medici, psico-sociali.

Purtroppo, per le restrizioni imposte inizialmente anche allo svolgimento della sola attività ambulatoriale a partire da febbraio 2020 e fino a maggio 2020 a causa della pandemia da Covid 19, restrizioni proseguite con l'impedimento o la forte limitazione della costituzione di attività in gruppo in presenza per tutto il 2020 e per buona parte dell'anno 2021, non è stato possibile effettuare l'attività sperimentale.

Inoltre le somministrazioni dei questionari alle pazienti arruolate nei tempi T1, T2 e T3 per la maggior parte di loro si sono dovute convertire in un'attività di compilazione non in presenza.

I questionari sono stati trasferiti su file excel compilabili direttamente *online* dalle pazienti. Sono stati inviati per posta elettronica e compilati dalle pazienti al loro domicilio. Per le pazienti più in difficoltà con l'utilizzo della via digitale, anche in relazione all'età anagrafica e/o al livello culturale, si è provveduto all'invio cartaceo per posta ordinaria. Nella busta di spedizione, oltre ai questionari, era inserita una busta preaffrancata e precompilata per agevolare la paziente nell'invio delle risposte e ridurre così i tassi di pazienti *non-responders*.

Relativamente alla metodologia statistica, con un gruppo di 200 soggetti si ottiene una precisione (ampiezza dell'intervallo di confidenza al 95%) di circa il 5-7% se la prevalenza di *distress* e/o disturbi cognitivi al momento della diagnosi è del 15-35%, come descritto in letteratura. Le variabili categoriche sono descritte tramite conteggi e percentuali. Le stime di prevalenza sono fornite con intervallo di confidenza al 95%. Le variabili categoriche sono descritte tramite conteggi e percentuali, quelle quantitative tramite medie e deviazione standard se distribuite normalmente (test di Shapiro-Wilk), altrimenti tramite mediana e *range* interquartile.

Per tenere conto dei confronti multipli si è considerato come significativo $p < 0.001$.

3.4 Strumenti

Alla popolazione sottoposta allo studio sono stati somministrati i seguenti questionari:

- Termometro del *distress* e Lista dei problemi, per il *distress*
- QLQ c-30 e BR-23, per la QdV
- Brief Fatigue Inventory (FA12) per la *fatigue*
- Interpersonal Support Evaluation List (ISEL) per il supporto sociale
- Brief Coping per il *coping*

Qualora emergesse un disturbo cognitivo (domanda contenuta all'interno dell'elenco della lista dei problemi -fisici, nel TD):

- Digit span per la memoria
- Matrici attentive per l'attenzione
- Winsconsin Card Sorting Test per la concentrazione

Variabile di *outcome*: media dei punteggi in relazione al *cut-off* dei test.

3.4.1 Descrizione degli Strumenti

Termometro del distress e Lista dei problemi. Si tratta di una scala visuale disegnata come un termometro con un punteggio che va da 0 (nessun disagio emotivo – nessuno *stress*) a 10 (massimo disagio emotivo – massimo *stress*) che si chiede di indicare rispetto al disagio emotivo provato nell'ultima settimana. Si chiede, inoltre, di indicare con una crocetta sì/ no gli eventuali problemi elencati in una lista (Problem List) e raggruppati in 5 categorie, emersi nell'ultima settimana. Le categorie individuate sono: problemi pratici (es. nella cura dei figli, di alloggio, economici, ecc.); problemi relazionali (es. nel rapporto con il *partner*, con i figli, ecc.); problemi emozionali (es. depressione, paure, ecc.); aspetti spirituali; problemi fisici (es. dolore, nausea, ecc.).

È uno strumento molto semplice da usare, occupa poco tempo (da tre a quattro minuti) per completarlo e riesce attraverso la scrittura, piuttosto che verbalmente, a far esprimere meglio le preoccupazioni al paziente.

QLQ-c30 e QLQ-BR23. Entrambi sono concessi dall'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), detentrici del *copyright*³⁸⁸.

Il questionario QLQ-C30 è uno strumento validato in italiano, breve, che si basa sulla misurazione cancro-specifica della QdV: è composto da cinque scale, ciascuna costituita da più affermazioni che valutano la funzionalità fisica, di ruolo, emotiva, cognitiva e la QdV.

Il modulo QLQ-BR-23 incorpora scale con affermazioni multiple per valutare gli effetti collaterali della terapia sistemica, il dolore al braccio e alla mammella, l'immagine del corpo e il funzionamento sessuale, la perdita di capelli e le prospettive future di vita.

Le risposte alle affermazioni dei questionari QLQ-C30 e QLQ-BR23 utilizzano una scala Likert a quattro dimensioni. Sia il punteggio delle singole affermazioni sia quello delle varie dimensioni può variare da 1 a 4 (1 = no, 2 = un po', 3 = molto, 4 = moltissimo); più basso è il punteggio, migliore è la percezione che i soggetti hanno della propria salute. L'unica differenza riguarda le affermazioni numero 29 e 30 del QLQ-C30 che valutano la qualità globale della salute con un punteggio che va da 1 a 7 (da 1 = pessimo a 7 = ottima). Il parametro utilizzato per la lettura dei dati è il RawScore, riportato nel Manual Scoring³⁸⁹. A questo valore è stata poi applicata una trasformazione lineare per ottenere lo *score*, che misura tutte le scale e le singole affermazioni con un punteggio percentuale da 0 a 100.

QLQ-FA12: concesso dall'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), detentrica del copyright, come i due precedenti descritti, utilizza una scala Likert a quattro dimensioni. Gli *items* sono in tutto 12. È di facile somministrazione. Sia il punteggio delle singole affermazioni sia quello delle varie dimensioni può variare da 1 a 4 (1 = no, 2 = un po', 3 = molto, 4 = moltissimo); più basso è il punteggio, migliore è la percezione che i soggetti hanno della propria salute. Misura 4 dimensioni di *fatigue*: globale, fisica, emotiva, cognitiva.

Interpersonal Support Evaluation List (ISEL): Si tratta di un questionario *self-report* che misura il livello di supporto sociale percepito dal soggetto, più precisamente il tipo di risorse fornite dalle altre persone al soggetto in caso di necessità e le funzioni che tali risorse assumono. È composto da 40 *item* suddivisi in quattro sottoscale composte da 10 *item* ciascuna. Le quattro dimensioni che definiscono le sottoscale sono: 1. Supporto strumentale (*item*: 2, 9, 14, 16, 18, 23, 29, 33, 35, 39): misura la percezione del soggetto della disponibilità di ricevere aiuto materiale in caso di necessità; 2. Supporto informativo (*item*: 1, 6, 11, 17, 19, 22, 26, 30, 36, 38): misura la percezione della possibilità di parlare con qualcuno dei propri problemi; 3. Supporto affiliativo (*item*: 5, 7, 10, 12, 15, 21, 25, 27, 31, 34): misura la percezione del soggetto della possibilità di fare e condividere cose con altre persone; 4. Supporto emotivo (*item*: 3, 4, 8, 13, 20, 24, 28, 32, 37, 40): valuta la percezione del soggetto di essere sostenuto dalle persone vicine, valutato positivamente nel confronto con altre persone, di sentire vicinanza emotiva. Nella somministrazione viene chiesto al soggetto di leggere attentamente ogni frase e di rispondere esprimendo il proprio grado di accordo con ciascuna affermazione facendo riferimento agli ultimi due mesi trascorsi. Il punteggio è su scala Likert a 4 punti (*range* 0-3), dove 0 corrisponde ad «assolutamente falso» e 3 ad «assolutamente vero». Il punteggio totale è formato dalla somma di tutti gli *item* del questionario, mentre il punteggio delle singole sottoscale è costituito dalla somma dei punteggi ottenuti dagli *item* che compongono ciascuna sottoscala. Gli *item* da invertire sono: 1, 3, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 36, 39, 40.

Brief Cope: è concepito come uno strumento di misura capace di valutare più sottili differenze individuali di *coping* e si è dimostrato capace di bilanciare la tendenza generale del soggetto (come reagirebbe se...) con la risposta attuale alla situazione stressante (come ha reagito nella specifica situazione di *stress*). Per le sue caratteristiche, ben si presta per ricerche tese a chiarire in maniera più approfondita la possibile influenza degli aspetti della personalità sull'adattamento poiché alcuni tratti di personalità sono più legati alla tendenza del soggetto a seguire determinate strategie (come, ad esempio, l'ottimismo), mentre altri sembrano essere più indipendenti (ad esempio, lo stile vigilante e quello evitante). Questionario di autovalutazione, indaga sulle reazioni agli eventi stressanti. È costituito da 28 *item*, articolati in 14 scale, composte ciascuna da 2 *item*, cui viene assegnato un punteggio da 1 a 4, da "Per niente" a "Molto". Le categorie espresse sono le seguenti, relative alle possibili strategie adattive e disadattive di *coping*: self distraction, active coping, denial, substance use, instrumental support, behavioral disengagement, venting, positive reframing, planning, humour, acceptance, religion, self blame ed emotional support.

3.5 Risultati

Descrizione del campione. Su una popolazione di 246 pazienti candidabili, 41 (17%) hanno rifiutato di partecipare per mancanza di interesse o per la provenienza da regioni lontane. Delle 205 pazienti arruolate nella ricerca 171 (83%) hanno restituito i questionari alla diagnosi (T0), 158 (77%) nel postoperatorio (T1), 146 (71%) a un anno (T2), 143 (70%) a due anni (T3).

L'età media delle pazienti è di 54.9 anni. In prevalenza sono cittadine italiane (91.7%) residenti nella provincia di Pavia (74.6%), coniugate o conviventi (54,3%), con un livello medio di istruzione (53.7%). La maggior parte svolge lavori impiegatizi (31.7%), una discreta parte è inoccupata (22.4%), che per molte significa essere in pensione. Il 12.7% vive solo.

Per quanto riguarda i dati clinici, il 79,5% è candidato alla chirurgia come prima soluzione terapeutica (il restante 20,5% a chemioterapia neoadiuvante). Il 57.3% ha effettuato quadrantectomia (mono o bilaterale) e il 42.6% mastectomia (mono o bilaterale). La dissezione ascellare è stata effettuata nel 28.8% dei casi. Le pazienti candidate a chemioterapia adiuvante sono il 35.1%, a terapia ormonale il 78% e il 70.7% a radioterapia.

Il 55,4% ha incontrato almeno una volta lo psiconcologo.

Distress e problemi correlati. Il campione presenta un quadro di *distress* medio alla diagnosi (5.6 ± 2.5), che scende gradualmente entro i due anni a una soglia considerata lieve (4.5 ± 2.4 al T1, 3.7 ± 2.6 al T2, 2.9 ± 2.5 al T3), ma anche al T3 mantiene comunque un valore vicino al *cut off* di 3.0.

Dalla Lista dei problemi emergono più compromesse le aree relative ai disagi emozionali.

	TD	Problemi emozionali	Problemi fisici
T0	5.6±2.5	2.5±1.5	3.0±2.5
T1	4.5±2.4	2.2±1.7	3.8±3.3
T2	3.7±2.6	1.6±1.7	3.8±3.0
T3	2.9±2.5	1.5±1.4	3.2±2.5

I problemi emozionali più frequentemente dichiarati al T0 sono: preoccupazione, paure, tristezza, più raramente nervosismo e perdita di interesse nelle usuali attività. Tra i problemi fisici emergono più comunemente problemi di sonno, senso di fatica e stanchezza, disturbi sessuali, difficoltà su come ci si vede e si appare. Più raramente sono descritti senso di gonfiore, dolore, disturbi digestivi, diarrea. I disturbi cognitivi (di memoria/attenzione sono dichiarati nello 0,3% dei casi).

Al T1 permangono preoccupazione e tristezza, paure e nervosismo. I problemi fisici aumentano in fase postoperatoria e restano invariati anche per il primo anno che coincide con il periodo delle cure, che fanno percepire i loro effetti.

Sul piano emozionale l'aspetto più compromesso appare la preoccupazione, che perdura nel tempo (T2 e T3) insieme alla paura. A due anni i problemi fisici vanno diminuendo, ma il loro dato resta comunque elevato e il punteggio è comunque superiore alla fase preoperatoria. Tra i problemi segnalati vi sono soprattutto insonnia, naso che cola, prurito/secchezza della cute, senso di gonfiore, dolore, difficoltà su come ci si vede/si appare.

QdV. I relativi punteggi mostrano una QdV complessiva di valore medio-basso (71.4 ±17.2) alla diagnosi. Il punteggio globale si abbassa nella fase postoperatoria (67.8±16.4), per poi ritornare a uno e due anni a valori leggermente inferiori a quelli iniziali (71.3±17.7 a T2, 71.2 ±17.9 a T3). Il fattore più compromesso appare senza dubbio quello emozionale (*emotional functioning* - EF) alla diagnosi, pari a 71.1±21 valore più basso rispetto ai *cognitive* e *social functioning* (CF e SF rispettivamente), che raggiungono punteggi sopra i 90 (±15.2 e ±16.9 rispettivamente). All'interno di queste scale si osserva un'inversione di tendenza nel tempo: EF risale gradualmente, superando a T2 e T3 i valori iniziali del T0 (80.1±19.7 e 79.2 ±17.5 rispettivamente), laddove CF e SF scendono al T1 (87.8±15.1 e 88.2±20.8), per poi diminuire di nuovo il primo (T2 88.4±14.5; T3 87.8±16.7) e risalire il secondo (T2 90.4±20.7; T3 90.5±20.7).

Gli *items* dei sintomi mostrano valori discreti di *fatigue* (FA, 23.4±24.1) che aumentano in fase

postoperatoria (29.4 ± 20.4) e, dopo un drastico calo a T2 (22 ± 19.2), risalgono lievemente nel tempo ritornando a T3 agli stessi valori di T0 (23.5 ± 20). Anche l'insonnia da elevata alla diagnosi (30 ± 31.8) scende progressivamente fino a ridursi al T3 (19 ± 24.2).

Il dolore (PA) da T0 (12.9 ± 21.2) sale di dieci punti dopo l'intervento (22 ± 21.7) per poi ridiscendere e restare a livelli comunque più elevati (16.9 ± 20 T2, 17.6 ± 22.5 T3). Così accade per la costipazione (CO).

La QdV specifica per il carcinoma mammario (BR23) mostra i seguenti valori: l'immagine corporea (BRBI) misura a T0 85.5 ± 20.7 , a T1 80 ± 20.2 , a T2 81.3 ± 21.9 , a T3 85.5 ± 18.1 .

Gli *items* dell'attività sessuale (BRSEE, BRSEF) hanno subito omissioni di risposta nel 70% dei casi: chi ha risposto dichiara valori bassi di attività e di soddisfazione sessuali (20%), valori elevati (10%). La scala prospettive future (FU) mostra valori più bassi a T0 (53.8 ± 31.9), poi risale con stabilità, ma mantiene un livello basso (57.7 ± 3.9 T1, 57.9 ± 31.6 T2, 57.8 ± 33.4 T3).

Il valore relativo ai sintomi del braccio (AS) raddoppia tra T0 e T1 (da 8 ± 12.9 a 15.4 ± 16.3), così il disagio per la perdita dei capelli (HL) che passa da 6.2 ± 18.8 a T0 a 12.2 ± 25.9 a T1 per arrivare quasi ad azzerarsi a T3 (1.2 ± 14.4).

La qualità del benessere globale in relazione alla *fatigue* e le sue derivazioni di forza fisica e mentale scendono di quasi cinque punti a T1 (T0 82.9 ± 15.6 ; T1 78.4 ± 19.4). La sua componente cognitiva a due anni (T3) risale ai valori rilevati alla diagnosi.

Per quanto riguarda il supporto sociale i valori di tutte le scale restano stabili nel tempo. Il supporto strumentale e quello affiliativo restano stabili intorno a un valore medio (intorno al 13), quello informativo si situa su valori medio-alti (intorno al 16), infine i valori del supporto emotivo, pur restando a un livello medio, mostrano un lieve aumento nel tempo (da 14 a 15).

Tra le strategie di *coping* funzionali quelle che rilevano punteggi più elevati ($P > t = 0,001$) sono il *coping* attivo (T0 3.4 ± 2.5 e T3 3.2 ± 0.8), la riformulazione positiva (T0 2.8 ± 0.9 e T3 2.8 ± 0.8), lo sfogo (T0 2.4 ± 0.6 e T3 2.3 ± 0.8), la pianificazione (T0 3.2 ± 0.9 e T3 3 ± 0.9), l'accettazione (T0 3 ± 3.2 e T3 3.2 ± 0.7) e l'uso di supporto emotivo (T0 2.5 ± 0.9 e T3 2.3 ± 0.8). Tra le strategie disfunzionali la meno utilizzata è l'uso di sostanze (T0 1.2 ± 0.1 e T3 1.0 ± 0.2).

Regressione lineare e comportamento delle variabili. In relazione al tempo, il *distress* subisce una diminuzione importante a T1, prosegue la discesa del punteggio, ma in misura minore, a T2 e T3. I problemi pratici elencati nella lista dei problemi permangono a T1 per diminuire progressivamente nel tempo, mentre quelli relazionali, emotivi e spirituali subiscono già una discesa a partire da T1. Il numero dei problemi fisici resta più o meno invariato anche a due anni dalla diagnosi.

La variazione globale della QdV non risulta significativa dal punto di vista statistico.

I punteggi di funzionalità fisica (PF) e di ruolo (RF) diminuiscono a T1 di molti punti (circa 6 PF e 10 RF). La funzionalità emotiva (EF) aumenta nei tempi T2 e T3 rispettivamente di 9 e 8 punti.

La fatigue (FA) aumenta al T1 di 5.9 punti, così come il dolore (9 punti). Ancora, diminuisce a T3 l'insonnia (SL) e diminuiscono i disagi relativi all'alimentazione (AP).

Il punteggio associato al disagio per l'immagine corporea (BRBI) aumenta dopo l'intervento di 5.5 punti, quello associato ai sintomi del seno (BRBS) aumenta nel tempo 1 e 2, così i sintomi del braccio fino a due anni (BRAS): il valore rimane stabile a uno a due anni. Per quanto riguarda la perdita dei capelli (BRHL) il valore aumenta di quasi 6 punti al T1, mentre diminuisce di altrettanti punti a due anni. In questo caso $P > t$ è vicino a una significatività statistica.

Il valore della *fatigue* globale, che somma cognitiva emotiva e fisica, diminuisce al T1. La *fatigue* fisica subisce un aumento di 6 punti a T2, mentre quella emotiva aumenta a T3. La *fatigue* fisica e quella emotiva correlano con il *distress*.

Il supporto sociale non presenta valori significativi dal punto di vista statistico.

In relazione al *coping*, il valore della strategia di *self distraction* subisce una lieve diminuzione al T3, l'uso della spiritualità/religiosità diminuisce lievemente a uno e due anni.

Per quanto riguarda le più importanti correlazioni con la principale variabile oggetto di studio, si dimostra l'aumento del *distress*:

- all'aumentare dei problemi pratici, relazionali, emozionali e fisici in tutti i tempi;
- al diminuire della QdV globale in fase postoperatoria, a un anno e a due anni;
- al diminuire della funzionalità fisica in fase postoperatoria e a un anno;
- al diminuire della funzionalità di ruolo in fase postoperatoria, a un anno e a due anni;
- al diminuire della funzionalità emotiva in tutti i momenti dalla diagnosi fino a due anni;
- al diminuire della funzionalità cognitiva alla diagnosi, in fase postoperatoria e a due anni;
- al diminuire della funzionalità sociale dopo l'intervento (valore di P: 0,003 vicino alla significatività statistica);
- all'aumentare della fatigue a due anni;
- all'aumentare del dolore al postoperatorio;
- all'aumentare dell'insonnia nel postoperatorio e a un anno;
- all'aumento delle difficoltà ad alimentarsi a T0;
- al diminuire della qualità dell'immagine corporea in fase postoperatoria e a due anni;
- al diminuire della qualità delle prospettive future alla diagnosi, a uno e a due anni (a T2 e T3 il valore di P:0,002 è vicino alla significatività statistica);
- all'aumentare degli effetti delle terapie sistemiche a due anni;

- all'aumentare dei problemi al braccio in fase postoperatoria e a due anni;
- all'aumentare del fastidio per la perdita dei capelli in fase postoperatoria;
- all'aumento della *fatigue* totale dopo l'intervento e a due anni;
- all'aumento della *fatigue* fisica e a quella emotiva in tutti i tempi dopo la diagnosi;
- all'aumento di quella cognitiva in fase postoperatoria e a due anni;
- alla diminuzione del *positive reframing* a uno e due anni (a T3 P: 0,003 vicino alla significatività statistica);
- alla diminuzione dell'accettazione a un anno (valore P: 0,003 vicino a significatività statistica) e a due anni;
- all'aumentare del senso di colpa (valore P: 0,004 vicino a significatività statistica).

Non emergono correlazioni significative con la variabile supporto sociale.

Vivere solo. Chi vive solo esprime una diminuzione del *distress* dal postoperatorio a due anni, diminuisce a partire da un anno i problemi emozionali e a due i problemi pratici, relazionali e spirituali. In fase postoperatoria aumenta i problemi fisici, il dolore, i sintomi del seno e del braccio, che restano a un anno e i sintomi del braccio a due anni, diminuisce i valori della funzionalità fisica e di ruolo.

I valori della funzionalità emozionale aumentano a un anno e a due anni, a due anni diminuiscono di molto i punteggi dell'insonnia, i disturbi dell'appetito, i disagi per la perdita dei capelli (valore vicino alla significatività statistica 0,002 a T3) e dell'immagine corporea.

La *fatigue* globale aumenta a T1, mentre quella fisica aumenta a T2, quella emotiva aumenta a T3. Quella cognitiva tende a diminuire a T1 (valore vicino alla significatività statistica P: 0,002).

Il bisogno di supporto emotivo tende ad aumentare lievemente a T3 (valore vicino alla significatività statistica P: 0,004).

Infine, in relazione alle strategie di *coping*, a T3 diminuisce il punteggio della *self distraction* e aumenta l'accettazione (valore vicino alla significatività statistica P: 0,006), mentre a un anno aumentano le strategie di adattamento legate allo *humour* (valore vicino alla significatività statistica P: 0,008). I punteggi della spiritualità/religiosità diminuiscono a uno e due anni.

Andare incontro a neoadiuvante rivela i seguenti andamenti: lieve diminuzione dei punteggi del *distress* in tutti i tempi dopo la diagnosi. I problemi pratici e relazionali diminuiscono a due anni, quelli emozionali a uno e due anni, quelli fisici aumentano a T1 e a T2 (P: 0,007). Funzionalità fisica e di ruolo diminuiscono all'inizio delle cure, mentre la funzionalità emotiva aumenta a uno e due anni. Il dolore aumenta all'inizio delle cure. È segnalato una tendenza all'aumento della dispnea

all'inizio delle cure e a due anni (P: 0,006 in entrambi i tempi) e diminuzione delle difficoltà con il sonno e l'alimentazione a due anni. Le difficoltà con l'immagine corporea sono segnalate nel tempo delle cure. Così sono espressi aumenti del valore dei sintomi al seno durante le cure e a un anno (che per questo campione è il tempo della chirurgia), aumento di punteggi che esprimono difficoltà al braccio in tutti i tempi dopo la diagnosi. Il fastidio per la perdita dei capelli è espresso al tempo delle cure ma anche a due anni con valori vicini alla significatività statistica (rispettivamente P: 0,005 e P: 0,002).

Diminuisce la *fatigue* globale durante le cure, mentre aumenta quella fisica a un anno. Aumenta quella emozionale a T2 (P: 0,007) e a T3. La *fatigue* cognitiva diminuisce a T1 (P: 0,002).

A T3 aumenta lievemente la ricerca di supporto emotivo (P: 0,004).

Diminuisce la ricerca di *self distraction* come strategia a due anni dalla diagnosi, è espresso un lieve aumento dello *humour* a un anno (P: 0,007). Diminuisce l'uso della religione/spiritualità a uno e due anni.

Possedere un livello medio-alto di istruzione mostra il seguente andamento: diminuzione del *distress* in tutti i tempi. Nel postoperatorio aumentano i problemi fisici, la *fatigue* (P 0,002) sia sintomatica sia globale e il dolore, peggiora la percezione dell'immagine corporea, aumentano i problemi segnalati al seno e al braccio: questi ultimi restano compromessi in tutti i tempi di rivalutazione Funzionalità fisica e di ruolo diminuiscono. I disagi per la perdita dei capelli durante le cure (P: 0,005) aumentano. Sempre a T1 diminuiscono i problemi spirituali (P: 0,003) e la *fatigue* cognitiva tende a diminuire a T1 (P: 0,003). A un anno si assiste a una diminuzione dei problemi emozionali (così a due anni) e a un parallelo aumento della funzionalità emotiva e della qualità emotiva (P: 0,008 a T1) in entrambi i tempi. La *fatigue* fisica diminuisce. A due anni diminuiscono i problemi pratici, relazionali e spirituali a due anni, migliorano le difficoltà alimentari e i problemi relativi all'immagine corporea (P: 0,002).

A T0 emerge nel campione una ricerca di supporto di tipo informativo, strumentale (P: 0,005) e affiliativo (P: 0,005) e di tipo emotivo a due anni (P: 0,004).

Tra le strategie di *coping*, il campione con istruzione medio-alta diminuisce l'utilizzo di *self distraction* a due anni, tende a usare lo *humour* a un anno (P: 0,005) e usa meno un approccio spirituale/religioso a uno e due anni, tende a utilizzare l'accettazione (P: 0,008) a T3.

Chi ha fatto l'intervento chirurgico, se la quadrantectomia è doppia piuttosto che singola, a T0 tende ad avere un livello di *distress* più alto (P: 0,004), innalzamento dei livelli di *fatigue* globale e un notevole abbassamento della QdV globale. Esprime maggiori problemi relazionali e fisici, peggiora

la condizione emotiva alla diagnosi rispetto a chi è candidato a quadrantectomia monolaterale. Tra i sintomi, a T0 aumentano la nausea/vomito e la percezione degli effetti delle terapie sistemiche (ST). È altresì dichiarato un aumento della soddisfazione sessuale a T0. La strategia di *self distraction* tende a diminuire il suo punteggio (P: 0,003) e così la riformulazione positiva, diminuiscono i punteggi di accettazione, colpevolizzazione e ricerca di supporto emotivo.

Chi va incontro a mastectomia alla diagnosi mostra una tendenza alla diminuzione della QdV globale (P: 0,006), della funzionalità fisica, di ruolo ed emotiva (per PF ed EF i valori di $P > t$ sono rispettivamente 0,004 e 0,002), rispetto al campione candidato a quadrantectomia. La diminuzione è comunque inferiore rispetto a chi è candidato alla doppia quadrantectomia. Tra i sintomi, la difficoltà a dormire tende ad aumentare alla diagnosi (P: 0,002).

Per chi è sottoposto in generale a intervento chirurgico, il *distress* diminuisce nei tre tempi, Nel postoperatorio i problemi fisici aumentano (e tendono a permanere a un anno, P 0,004), aumentano i sintomi del seno (che rimangono a un anno), i sintomi del braccio (che permangono in tutti i tempi di rivalutazione) e il disagio per la perdita dei capelli (P: 0,004), che tende a diminuire a T3 (P: 0,003); peggiora la fatigue cognitiva (P: 0,002), la funzionalità fisica e di ruolo diminuiscono, insieme alla qualità dell'immagine corporea. La funzionalità emotiva aumenta.

A un anno diminuiscono i problemi emotivi e spirituali (P 0,004). A due anni diminuiscono i problemi pratici, relazionali, emotivi (ne aumenta la funzionalità) e spirituali, diminuiscono insonnia e i disturbi dell'appetito. Si assiste a un aumento dei punteggi del dolore, peggiora il punteggio della *fatigue* globale. Emerge inoltre una tendenza ad aumentare la ricerca di supporto emotivo (P: 0,004). La strategia di *self distraction* mostra punteggi in diminuzione.

Chi va incontro a chemioterapia adiuvante mostra diminuzione dei punteggi del *distress* in tutti i tempi dal postoperatorio, Nel postoperatorio aumentano i problemi fisici, i sintomi del braccio (che permangono in tutti i tempi di rivalutazione) e gli effetti delle terapie sistemiche a T1 (che rimangono a un anno); peggiora la qualità dello stato fisico (P: 0,002), la *fatigue* globale, quella fisica e quella cognitiva (P: 0,002) che tende a migliorare a un anno; la funzionalità fisica e di ruolo diminuiscono, insieme alla qualità dell'immagine corporea. La funzionalità emotiva aumenta.

A un anno diminuiscono i problemi emotivi e spirituali (P: 0,004). A due anni diminuiscono i problemi pratici, relazionali, emotivi (ne aumenta la funzionalità e migliora la *fatigue* relativa) e spirituali (questi ultimi già a un anno), diminuiscono insonnia e l'inappetenza. Emerge inoltre una tendenza ad aumentare la ricerca di supporto emotivo (P: 0,004). La strategia di *self distraction* mostra punteggi in diminuzione, quella del conforto religioso diminuisce già dal primo anno.

Chi va incontro a dissezione ascellare mostra discesa dei punteggi del *distress* in tutti i tempi.

In fase postoperatoria aumentano i problemi fisici, il dolore percepito, i sintomi del seno (che permangono a T2) e del braccio (in tutti i tempi), la dispnea (P: 0,006); tende ad aumentare il punteggio del disagio per la perdita dei capelli (P: 0,005), aumenta la *fatigue* (P: 0,002) anche quella globale, diminuiscono i punteggi di funzionalità fisica e di ruolo, la qualità dell'immagine corporea e del benessere cognitivo (P: 0,002). I problemi spirituali tendono a diminuire già a T1.

A T2 aumentano la qualità del benessere fisico a T2 e la funzionalità emotiva (così a T3), il benessere emotivo mostra una tendenza ad aumentare già a T2 (P 0,008) per poi confermare il suo aumento a T3. Sempre a un anno diminuiscono i problemi emozionali. Tra le strategie funzionali, tendono ad aumentare il punteggio dell'accettazione (P: 0,006) e dello *humour* (P: 0,006). L'uso della religione diminuisce i punteggi a T2 e anche a T3.

A due anni diminuiscono i problemi pratici, emozionali, spirituali e relazionali a T3, le difficoltà a dormire e ad alimentarsi, il disagio per la perdita dei capelli tende a diminuire (P: 0,002), mentre tende ad aumentare la dispnea (P: 0,007). È riscontrato l'aumento della tendenza a ricercare supporto emotivo e a utilizzare l'accettazione. Diminuisce il punteggio della *self distraction*.

Chi è candidato a terapia orale diminuisce il *distress* in tutti i tempi dopo T0. Nel postoperatorio aumentano i problemi fisici, il dolore, la dispnea (P: 0,007), i punteggi dei sintomi del seno (che permangono a T2) e quelli del braccio (che sono segnalati in tutti i tempi); tende all'aumento il disagio per la perdita dei capelli (P: 0,005). I punteggi della *fatigue* anche globale tendono ad aumentare (P: 0,002), la qualità del benessere cognitivo tende a diminuire a T1 (P: 0,002), come i punteggi di funzionalità fisica e di ruolo e la qualità dell'immagine corporea. I problemi spirituali tendono a diminuire (P: 0,002).

A un anno i problemi fisici mostrano una tendenza all'aumento (P: 0,003), insieme alla dispnea (P: 0,008). Aumentano la qualità del benessere fisico ed emotivo (P: 0,008), aumenta la funzionalità emotiva.

A due anni diminuiscono i problemi pratici, relazionali, emozionali e spirituali. Aumenta la funzionalità emotiva. Le difficoltà a dormire e ad alimentarsi si riducono, come il disagio per la perdita dei capelli (P: 0,002). Si riscontra inoltre l'aumento della tendenza a ricercare supporto emotivo (P: 0,008). Diminuisce infine il punteggio della *self distraction*,

Chi è candidato a radioterapia diminuisce il *distress* in tutti i tempi dopo T0.

Alla diagnosi è rilevata la tendenza all'aumento della riformulazione positiva (P: 0,005) e della ricerca di supporto emotivo (P: 0,007).

Nel postoperatorio aumentano i problemi fisici, il dolore, la dispnea ((P: 0,007), i punteggi dei sintomi del seno (che permangono a T2) e quelli del braccio (che sono segnalati in tutti i tempi); tende all'aumento il disagio per la perdita dei capelli (P: 0,005). I punteggi della *fatigue* anche globale tendono ad aumentare (P: 0,002), la qualità del benessere cognitivo tende a diminuire a T1 (P: 0,002), come i punteggi di funzionalità fisica e di ruolo e la qualità dell'immagine corporea. I problemi spirituali tendono a diminuire (P: 0,002).

A un anno i problemi fisici mostrano una tendenza all'aumento (P: 0,003), insieme alla dispnea (P: 0,008). Aumentano la qualità del benessere fisico ed emotivo (P: 0,008), aumenta la funzionalità emotiva. Tra le strategie di *coping*, tende ad aumentare il punteggio dello *humour* (P: 0,006) e a diminuire il punteggio della religione.

A due anni diminuiscono i problemi pratici, relazionali, emozionali e spirituali. Aumenta la funzionalità emotiva. Le difficoltà a dormire e ad alimentarsi si riducono, come il disagio per la perdita dei capelli (P: 0,002). Si riscontra inoltre l'aumento della tendenza a ricercare supporto emotivo (P: 0,008). Tra le strategie di *coping*, diminuiscono i punteggi della *self distraction*, dell'uso della religione e tende ad aumentare l'accettazione (P: 0,008).

Chi accede ad almeno un incontro con lo psicologo diminuisce il *distress* in tutti i tempi dopo T0. Nel postoperatorio aumentano i problemi fisici, il dolore, i sintomi del seno (che permangono a T2) e quelli del braccio (in tutti i tempi), la dispnea (P: 0,007), il disagio per la perdita dei capelli (P: 0,005), la *fatigue* (P: 0,002) anche globale e quella cognitiva (P: 0,002); diminuiscono la qualità dell'immagine corporea, i punteggi di funzionalità fisica e di ruolo, tende a diminuire la qualità della vita globale (P: 0,007). I problemi spirituali tendono a diminuire (P: 0,003).

A un anno migliorano i problemi emozionali e la funzionalità emotiva, la *fatigue* fisica e quella emotiva (P: 0,008), ma tendono ad aumentare i problemi fisici (P: 0,005). Tra le strategie di *coping*, diminuisce l'uso della religione e tende ad aumentare il punteggio dello *humour* (P: 0,006).

A T3 diminuiscono i problemi pratici, relazionali, emotivi e spirituali e la *fatigue* emotiva (P: 0,003). Aumenta la funzionalità emotiva. Si riducono il disagio dell'immagine corporea, le difficoltà del sonno e dell'appetito. la dispnea tende ad aumentare i suoi punteggi (P: 0,008).

È riscontrato l'aumento della tendenza a ricercare supporto emotivo (P: 0,005). Tra le strategie di *coping*, diminuisce il punteggio della *self distraction*, mentre diminuisce l'uso della religione.

3.6 Discussione

Descrizione del campione. Si tratta di un campione rappresentativo della popolazione che abitualmente accede alla nostra struttura: in prevalenza italiana, residente nei dintorni della città

sede del Centro di cura, con famiglia, di livello culturale medio e in prevalenza attivo sul piano lavorativo. Sul piano clinico, per la prevalenza delle donne si accede all'intervento come prima soluzione, un intervento conservativo in più della metà dei casi. La dissezione ascellare è effettuata in circa un terzo del campione. Le cure ormonali sono indicate in circa tre quarti del campione e così la radioterapia, mentre circa un terzo accede alle cure chemioterapiche neoadiuvanti.

Emerge un quadro di *distress* medio alla diagnosi, con andamento discendente nel tempo in modo graduale: a due anni resta comunque vicino al *cut off* per il disagio lieve. L'esperienza di una diagnosi di carcinoma mammario appare in grado di innalzare i valori del disagio emozionale nella popolazione delle pazienti, che, pur lievemente, resta segnata dall'esperienza del disagio anche a due anni. La Lista dei problemi dà interessanti indicazioni sulla direzione del disagio, in prevalenza emozionale, ma anche fisico. Colpisce il fatto che i problemi emozionali e fisici permangono in relazione alla condizione di incertezza sperimentata con la malattia oncologica: a due anni di distanza tali problemi non sembrano ridursi. I problemi fisici segnalati dalle donne appaiono chiaramente l'effetto di cambiamenti introdotti dalle cure oncologiche. I nostri dati appaiono in linea con quelli della letteratura internazionale.

Anche i punteggi della QdV mostrano le ripercussioni dell'impatto fisico ed emozionale sulle pazienti in relazione ai tempi delle cure. Relativamente alla QdV, sono ottenuti punteggi medio-bassi globali alla diagnosi. La QdV è un fattore complesso, espresso da un insieme di scale fisiche, emozionali, cognitive. L'andamento della QdV globale mostra la specificità dell'esperienza oncologica: il fattore più compromesso fin dalla diagnosi appare senza dubbio quello emozionale (emotional functioning -EF) insieme al sintomo dell'insonnia (SL). La diminuzione della QdV nel postoperatorio mostra l'effetto delle cure sulle donne sottoposte nel primo anno a cure invasive (chirurgiche e/o chemioterapiche): si innalzano i valori sintomatici della *fatigue* (anche nel questionario ad essa dedicato), del dolore (PA), della costipazione (CO), dei sintomi del braccio (AS), del disagio per la perdita dei capelli (HL); scendono funzionalità cognitiva e sociale (CF e SF); l'immagine corporea (BRBI) appare risentire alla diagnosi e soprattutto nel postoperatorio. La scala delle prospettive future (FU) appare la più compromessa alla diagnosi e, pur risalendo nel tempo, mantiene livelli bassi.

Sebbene alcuni valori risalano a due anni, la maggior parte di loro, sia fisici sia emozionali, resta alla soglia dei valori espressi alla diagnosi o comunque al di sotto. Il funzionamento emozionale si ristabilisce passata la paura iniziale, il piano cognitivo esprime la necessità di metabolizzare l'esperienza, di affrontare le informazioni mediche, il piano sociale peggiora nella fase più acuta delle cure: dopo l'intervento. La *fatigue* è presente e percepita dalle pazienti, aumentando nella fase più importante delle cure. Come l'insonnia sembra risentire fortemente della condizione emotiva

scatenata alla diagnosi. Anche questi nostri dati sono in linea con la letteratura.

Colpisce il valore lieve della compromissione relativa all'immagine del corpo. Si ritiene interessante approfondire le cause di un valore superiore a quello atteso: ipotizziamo che in una fase di cura le pazienti appaiano più preoccupate dalla paura per la propria sopravvivenza che per una perdita ascrivibile a un piano cosmetico. Si consideri anche che il nostro Centro certificato pone importanza al lavoro multidisciplinare, che prevede la presenza in gruppo del chirurgo plastico e che pone un'elevata attenzione alla qualità dei risultati cosmetici e alle scelte delle pazienti in tale direzione.

Un'ulteriore considerazione a parte merita la scala relativa all'attività e alla soddisfazione sessuale (BRSEE, BRSEF). I tassi elevati di omissioni alla risposta fanno riflettere sulle difficoltà delle pazienti a esplicitare aspetti legati alle tematiche sessuali durante l'esperienza della malattia e delle cure per carcinoma mammario. Si tratta di un aspetto ampiamente sottolineato dalla letteratura^{390,391} e rispetto al quale riteniamo che in Italia, a partire dal nostro Centro, ci sia ancora molto lavoro da fare. Parlare della sessualità con le pazienti non deve essere inteso come un'alternativa al parlare della loro sopravvivenza. Nell'attività clinico-assistenziale molto spesso emerge dalle stesse pazienti la futilità di un problema che appare in contrasto con il problema del rischio di vita. Eppure la sessualità è un aspetto complementare all'identità soggettiva oltre che un aspetto con forte implicazione relazionale nella coppia e nella qualità della vita a lungo termine per le donne. Ricerche che mostrano come la fragilità del legame di coppia dopo una diagnosi di carcinoma mammario possa portare a interruzioni di rapporto³⁹² con conseguenze emozionali e psichiche e in alcuni casi anche finanziarie³⁹³.

Dai nostri risultati inoltre emerge la necessità delle pazienti di un supporto informativo stabile nel tempo, mentre la ricerca di supporto affiliativo aumenta lievemente nel tempo.

Per quanto riguarda i meccanismi di adattamento (*coping*) il più utilizzato è il *coping* attivo e il più disfunzionale e meno utilizzato è l'uso di sostanze. Così la riformulazione positiva è ben utilizzata e, insieme allo sfogo, ottiene punteggi mediamente più alti. Sono altresì in prevalenza utilizzate strategie di pianificazione e accettazione e l'uso di supporto emotivo. Si tratta di un campione che possiede buoni strumenti e appare in grado di mettere da parte strumenti di tipo disfunzionale, come il lamento o l'autoaccusa.

In relazione alle correlazioni tra il *distress* e le altre variabili rilevate, il *distress* è significativo nel tempo, appare in generale diminuzione e con esso anche i valori indicati nella lista dei problemi mostrano una generale diminuzione.

I nostri risultati mostrano chiaramente una stretta correlazione tra *distress* e indicatori fisici ed emotivi specifici dell'esperienza oncologica legata al CM. Alla diagnosi emergono correlazioni positive con problemi pratici, relazionali, emozionali e fisici che permangono in tutti i tempi oggetto dello studio (due anni) e con indicatori emozionali quali l'aumento delle difficoltà ad alimentarsi e del senso di colpa (valore P: 0,004 vicino a significatività statistica) alla diagnosi. Possiamo leggere questo come la fragilità e la vulnerabilità fisica e psichica della popolazione che fa esperienza di una diagnosi di CM e la necessità di confermare una presa in carico adeguata ai bisogni fisici e psichici delle donne a partire dalla diagnosi. I nostri dati confermano l'importanza di effettuare uno *screening* mirato e di utilizzare specifici strumenti di rilevazione, come emerge anche dalla letteratura. Rivelano inoltre la necessità di dare attenzione a quella parte di popolazione che tende a utilizzare una strategia disfunzionale come la tendenza alla colpevolizzazione. Potrebbe trattarsi a questo proposito di una popolazione più incline a una difficoltà a elaborare gli eventi luttuosi come indipendenti da sé e quindi più predisposta a sviluppare una sintomatologia depressiva o che ha già in anamnesi sviluppato un disturbo di tipo depressivo. Ciò appare in linea con la letteratura citata nei precedenti capitoli. Inoltre appaiono meritevoli di monitoraggio psiconcologico quei soggetti che mostrano la diminuzione della qualità delle prospettive future alla diagnosi, a uno e a due anni. Questa variabile può essere legata all'accentuazione soggettiva della difficoltà a fare i conti con l'incertezza. Se per l'essere umano in generale l'incertezza è una condizione difficile da affrontare, situazioni di percezione di maggiore vulnerabilità e/o angoscia in relazione al futuro espongono più facilmente all'insorgenza di *distress*.

Così, si tratta di monitorare quei soggetti che riferiscono una condizione di *fatigue* fisica e/o emotiva in tutti i tempi dopo la diagnosi, ancora di quei soggetti che diminuiscono la funzionalità emotiva in tutti i momenti dopo la diagnosi, quei soggetti cioè che manifestano una sregolatezza o alterazione dell'assetto emozionale dal postoperatorio.

Anche l'alterazione della funzionalità cognitiva alla diagnosi, in fase postoperatoria e a due anni devono risultare campanelli d'allarme per il rischio di insorgenza di *distress*. Si tratta di una condizione differente dal *deficit* cognitivo legato al fenomeno del *chemo-brain*.

I nostri dati indicano, ancora, la necessità di monitorare in fase postoperatoria i soggetti con dolore, problemi al braccio (e nel tempo, fino a due anni), con insonnia (fino a un anno), con disagio dell'immagine corporea (e nel tempo, fino a due anni, con disagio per la perdita dei capelli, infine soggetti con diminuzione della funzionalità sociale (P: 0,003). Inoltre è importante monitorare nel postoperatorio ma anche nel tempo le pazienti con diminuzione della QdV globale (fino a due anni), della funzionalità fisica fino a un anno, della funzionalità di ruolo fino a due anni e così le pazienti con aumento della *fatigue* totale fino a due anni (confermata dalla variabile *fatigue* nella scala

sintomatica del QLQ c-30), in quelle con aumento di quella cognitiva fino a due anni.

Nel tempo e in particolare a due anni si rivela importante monitorare quei soggetti che segnalano un aumento degli effetti delle terapie sistemiche.

Anche alcune strategie di *coping* appaiono più funzionali per evitare l'insorgenza del *distress*: tra queste la riformulazione positiva e l'accettazione. Al venir meno dell'utilizzo di entrambe dopo l'anno e fino a due anni (per la prima P: 0,003 a T3 e per la seconda a T2 P: 0,003) è importante attivare *alert* per il monitoraggio del disagio emozionale delle pazienti.

Contrariamente a quanto atteso, la variabile supporto sociale non fornisce indicatori di elementi oggetto di monitoraggio presso la popolazione delle pazienti. Il dato potrebbe essere legato all'utilizzo di strumenti di rilevazione non specifici per la patologia oncologica.

Vivere solo mostra compromissione sui valori corporei dopo intervento chirurgico/inizio delle cure oncologiche. Mostra altresì una vulnerabilità sul lato emotivo presente in fase postoperatoria. Non emergono differenze significative rispetto al campione più generale, se non una maggiore fragilità sul lato dell'emozionalità che rimane espressa in termini di bisogni a uno e due anni. La minore compromissione di alcuni valori fisici come sintomi al braccio si spiega con una rappresentatività del campione andato incontro in misura minore a dissezione ascellare.

Anche andare incontro a chemioterapia neoadiuvante non mostra importanti differenze rispetto al campione più generale sul piano delle tendenze e dei comportamenti delle variabili. Emerge un prolungarsi della compromissione fisica ed emotiva a livello temporale. Se la compromissione fisica è spiegabile intuitivamente per la lunghezza del percorso delle cure invasive, colpisce il dato del permanere della *fatigue* emotiva: a due anni dalla diagnosi le pazienti mostrano una fragilità sul lato dell'espressione emozionale, da cui la ricerca di supporto emotivo. In questo campione la diminuzione del *distress* già al tempo delle cure potrebbe far pensare all'importanza del sentirsi orientate attraverso una presa in carico immediata in un percorso di cura ben definito dal Gruppo Multidisciplinare, esperto e dedicato alla patologia.

Avere un livello culturale medio-alto sembra esporre a un lieve aumento della sollecitazione emotiva nell'esperienza della diagnosi e delle cure, esperienza segnata come nel campione globale da un marcato aumento della sintomatologia fisica ed emozionale specifica dell'esperienza oncologica di chi è affetto da CM. Appare in questa popolazione altresì importante l'attivazione cognitiva già in fase postoperatoria, così come, in fase diagnostica, la tendenza a utilizzare più tipi di supporto sociale, in linea con gli strumenti culturali posseduti: supporto informativo in primis,

poi supporto strumentale e affiliativo; a due anni dalla diagnosi, come il campione più ampio, supporto emotivo. Gli strumenti culturali posseduti potrebbero anche incidere sulla tendenza all'utilizzo della strategia di accettazione a distanza di due anni dalla diagnosi e dal fulcro più invasivo delle cure.

Essere candidati all'intervento di mastectomia alla diagnosi mostra maggiore compromissione degli indicatori emotivi, di ruolo, fisici. Manifesta maggiormente insonnia. Su tutti, però, l'intervento di doppia quadrantectomia appare il più *stressante* per le donne in termini di compromissione dei fattori emozionali, relazionali, fisici e di peggioramento della qualità della vita: ciò è intuibile, poiché essere operate a entrambi i seni vuol dire aver sviluppato contemporaneamente due tumori.

Tuttavia si osserva come alcuni risultati possano essere inficiati dalla numerosità campionaria (esigua per l'intervento di doppia quadrantectomia, non frequente nel nostro campione). Per esempio la diminuzione dei problemi spirituali e, soprattutto, l'aumento della soddisfazione sessuale dichiarata dalle pazienti alla diagnosi potrebbe essere legata alla rappresentatività del campione e alla presenza di numerosi *missing*, già riscontrati, nel campione ampio delle pazienti.

È comunque un'evidenza il fatto che la chirurgia in generale produca un peggioramento dei principali indicatori fisici ed emotivi per il CM. Seno, braccio, immagine corporea e fatigue appaiono subire un peggioramento dei punteggi non soltanto in fase postoperatoria, ma anche a due anni dalla diagnosi. Anche l'aspetto cognitivo, di ruolo ed emozionale ne risente, tuttavia con una più rapida ripresa. Per la variabile intervento chirurgico e le sue correlazioni è da capire quanto i valori descritti siano attribuibili anche ad altri fattori chirurgici e terapeutici oncologici, come per esempio la dissezione ascellare o variabili non incluse nel presente lavoro (ad esempio l'intervento di sostituzione dell'espansore) e la chemioterapia neoadiuvante. Colpiscono infatti due aspetti: la presenza di dolore a due anni dalla diagnosi, che potrebbe essere legata all'intervento di sostituzione dell'espansore, ma anche la sovrapposizione dei risultati nei campioni candidati a dissezione ascellare e chemioterapia neoadiuvante. Si ipotizza di effettuare analisi più dettagliate per meglio cogliere le differenze in questa popolazione.

Il discorso relativo all'intervento chirurgico può essere replicato per la chemioterapia adiuvante, terapia oncologica invasiva e vissuta in modo tale dal nostro campione sia negli indicatori fisici, sia in quelli emozionali. Se nel postoperatorio ci si può attendere un generale peggioramento dei valori per la sovrapposizione del fattore chirurgico e dei suoi effetti, così la notizia di dover andare incontro a chemioterapia spesso produce un'ulteriore alterazione degli indicatori al confine tra il somatico e lo psichico: sintomi del braccio (probabile conseguenza della dissezione ascellare),

effetti delle terapie sistemiche, immagine corporea e *fatigue*. Da rilevare il prolungarsi nel tempo di questa duplice compromissione, fisico-psichica, come rilevano gli indicatori a un anno e a due anni di alcuni di questi, relativi soprattutto ad aspetto cognitivo, di ruolo ed emozionale, che appaiono subire un peggioramento dei punteggi anche a due anni dalla diagnosi.

Il campione candidato a terapia ormonale mostra un risultato atteso in relazione al peggioramento dei valori fisici dopo l'intervento. Si tratta di un campione andato incontro a quadrantectomia quando non a mastectomia, che può aver subito dissezione ascellare, oltre ad aver in buona percentuale effettuato chemioterapia. Questa variabile pertanto non è completamente isolabile, in relazione agli effetti delle cure, dalle altre. Si può comunque ipotizzare che debba essere necessariamente presa in relazione alle altre. Appare incidere comunque sul prolungarsi dei disturbi fisici e su una lenta ripresa dei valori fisici, relazionali, emozionali e spirituali a distanza di tempo dalla diagnosi (due anni).

Anche per il campione candidato a radioterapia si può seguire lo stesso discorso. Si tratta di un campione andato incontro in prevalenza a quadrantectomia, più raramente a mastectomia, che può aver subito dissezione ascellare, oltre ad aver in buona percentuale effettuato chemioterapia. Anche questa variabile pertanto non è completamente isolabile, in relazione agli effetti delle cure, dalle altre. Si può comunque ipotizzare che debba essere necessariamente presa in relazione alle altre. Dopo il postoperatorio la variabile appare incidere comunque sul prolungarsi dei disturbi fisici e su una lenta ripresa dei valori fisici, relazionali, emozionali e spirituali a distanza di tempo dalla diagnosi (due anni). Il dato più interessante appare alla diagnosi la tendenza all'utilizzo di strategie quali la riformulazione positiva e la ricerca di supporto emotivo, in linea col possesso di buone risorse a livello sia intra sia intersoggettivo.

I dati appaiono in linea con la letteratura internazionale e in parte ne rafforzano il peso e le implicazioni.

Infine chi effettua almeno un incontro con lo psiconcologo mostra caratteristiche simili al campione generale delle pazienti. Si tratta di un campione andato incontro sia a quadrantectomia, sia a mastectomia, che ha subito dissezione ascellare, oltre ad aver in buona percentuale effettuato chemioterapia, terapie ormonali e radioterapia. Anche la variabile incontro con lo psiconcologo pertanto non è completamente isolabile dalle altre. Come per le precedenti si può ipotizzare che debba essere necessariamente presa in relazione alle altre. Dopo il postoperatorio la variabile appare in relazione comunque al prolungarsi dei disturbi fisici e a una lenta ripresa dei valori fisici,

relazionali, emozionali e spirituali a distanza di tempo dalla diagnosi (due anni). I nostri dati fanno pensare che la compromissione dei valori fisici e della relativa qualità percepita a distanza di tempo inneschino nelle pazienti vissuti e sensazioni del tutto in grado di compromettere la sfera del vissuto di sé e della funzionalità dei propri ruoli. Come molte pazienti osservano, si tratta di un percorso che mette a confronto significativamente se stessi con la componente radicale del cambiamento. Importante rilevare rispetto ai dati del 2015 la netta crescita di accessi allo spazio psiconcologico, segnale di un lavoro di Gruppo che produce i suoi effetti in modo importante. È entrata nella logica del gruppo di lavoro l'idea dell'intervento psiconcologico e dello *screening* del *distress* e della QdV come intervento di *routine*.

3.7 Conclusioni

I nostri dati confermano che l'esperienza di una diagnosi di CM è di per sé fonte di *distress*, indipendentemente dalla serietà della condizione iniziale, delle prospettive di cura o della prognosi. Tale disagio ha certamente a che fare con l'incertezza che colpisce la donna nella sua intimità più profonda, che introduce un'esperienza di radicale di cambiamento, non scelto, non desiderato e che costituisce l'alterazione di una prospettiva personale di vita con conseguenze anche importanti su aspetti fondanti l'identità e l'essere della persona, i suoi ruoli (individuale, familiare e sociale) e le relative funzionalità. Tali conseguenze, nel lavoro clinico assistenziale ciò si conferma come un'evidenza, dipendono anche da fattori pregressi e da elementi legati alla personalità, oltre che all'eventuale presenza di aspetti psicopatologici della singola paziente.

Le cure aumentano il livello di compromissione fisica nel tempo, di peggioramento globale della QdV e di *fatigue* emotiva e cognitiva generale. Colpisce il fatto che in generale il *distress* non sia elevato alla diagnosi e diminuisca già nel postoperatorio: si ritiene questo l'effetto di una angoscia legata alla natura della malattia oncologica, la cui nominazione già di per sé suscita vissuti di profonda angoscia. Si ritiene altresì che la presa in carico da parte di un'*Equipe* dedicata, la cui esperienza sia certificata e in cui protocolli siano codificati secondo protocolli *evidence based* internazionali, produca un effetto di sollievo nelle pazienti, una volta entrate nel dispositivo delle cure. Molte a tale proposito descrivono la sensazione di essere prese in carico in modo ampio e soddisfacente e la percezione di entrare in un dispositivo che le sgrava sul piano pratico e psicologico. In tal senso si conferma necessario il monitoraggio psiconcologico di tutte le pazienti alla diagnosi.

I nostri dati allo stesso tempo rilevano la correlazione del *distress* con indicatori importanti di problematiche pratiche, emotive, relazionali, di aspetti sintomatici fisici, ma anche emozionali e di

QdV inteso come fattore che riassume elementi complessi psichici e somatici. Si conferma il postoperatorio come il tempo a cui prestare più attenzione anche per gli effetti sul lungo termine importanti sul piano della compromissione della QdV.

L'esperienza di cura si conferma insomma fonte di *distress* importante. È ragionevole pertanto programmare percorsi di monitoraggio specialistico almeno per i primi due anni dalla diagnosi.

I dati fanno emergere la tematica della sessualità come aspetto da indagare. I medici non ne parlano, le pazienti non ne parlano. Le pazienti fanno fatica anche a rispondere relativamente alla loro sessualità dalla diagnosi e per tutto il tempo delle cure. Si ritiene necessario un programma di implementazione dell'argomento nel nostro Gruppo Multidisciplinare, che preveda anche la proposta di eventuali interventi di tipo ginecologico e/o sessuologico all'interno delle specialità multidisciplinari.

Interventi di presa in carico psiconcologica, in connessione con tutte le figure, funzionano per la percentuale di accessi, elevata rispetto alle cifre dei precedenti anni. Si conferma in tale direzione la crescita del lavoro svolto in Equipe Multidisciplinare sia sul lato dell'assistenza, sia sul lato della ricerca per l'elevato numero di accessi e di partecipazione all'attuale ricerca.

Infine relativamente al tema del *chemo-brain*, sono pochi i casi emersi in un anno di ricerca (0.3%) e le restrizioni imposte dall'epoca della pandemia da Covid 19 hanno impedito la possibilità di lavoro in gruppo, soprattutto dell'applicazione della parte sperimentale. La popolazione selezionata non ha mostrato particolare dimestichezza con gli strumenti legati alla digitalizzazione e alla possibilità di proseguire *online* il lavoro.

Interessante notare che la maggior parte dei soggetti che ha partecipato alla somministrazione dei questionari (n.16 in tutto) ha mostrato livelli bassi di disagio cognitivo e una scarsa preoccupazione effettiva circa il fenomeno del *chemo-brain*. Ciò che maggiormente ha mosso le pazienti a partecipare alla ricerca è stata la preoccupazione che *deficit* di memoria o dell'attenzione fossero la spia di un disturbo degenerativo più importante come una demenza cognitiva o il morbo di Alzheimer, incontrato in familiari o persone a loro note, nonostante siano state in precedenza in modo esplicito informate che i *test* utilizzati non costituissero uno *screening* sulle forme di demenza cognitiva.

I limiti dei risultati attuali e dell'attuale ricerca costituiscono una fonte utile a sviluppare nuovi programmi di implementazione rivolti alle pazienti e alle loro esigenze, all'interno di un contesto di lavoro sempre più in grado di accogliere lo psiconcologo come membro del *core team* a tutti gli effetti^{183,184,394,395}.

BIBLIOGRAFIA

- 1 https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori_web.pdf
- 2 Aeginus P. The seven books. Book VI. Vol II London: the Sydenham Society 1847; 333.
- 3 Halsted WS. A clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast. *Ann Surg* 1898; 28 557-576.
- 4 Halsted WS. Operations for carcinoma of the breast. *J Hoptkins Hosp Rep* 1890; 2: 277-280.
- 5 Sappey MPC. Anatomie, Physiologie, Pathologie des vaisseaux Lymphatiques Consideres chez l'Homme et les Vertebras. Paris, France: DeLahaye Publishing 1874.
- 6 Zeidman I, Buss JM. Experimental studies of the spread of cancer in the lymphatic system. *Cancer Res* 1954; 14: 403-405.
- 7 Sherman AL, Ter-Pegossian M, Tucus EC. Lymph-node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer* 1953; 6: 1238-1240.
- 8 Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-78.
- 9 Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977 Feb; 39(2): 456-66.
- 10 Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Th Rutgers EJ, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001; 3(2): 109-12. Epub 2001 Jan 23.
- 11 Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, De Cicco C, Geraghty Jg, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997 Sep 13; 350(9080): 808; author reply 809.

- 12 Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
- 13 Veronesi U, Luini A, Del Vecchio et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1992; 82: 1587-1591.
- 14 7 th Milan Breast Cancer conference. Cody HS. The role of sentinel lymph node biopsy in DCIs. June 2005; 37-47.
- 15 Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, Port E, Sacchini V, Sclafani L, VanZee K, Wagman Rm Borgen P, Cody HS. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection. *Ann Surg* 2004 Sep 240; 3.
- 16 Krontiras H, Bland KI. When is sentinel node biopsy for the breast cancer contraindicated? *Surg Onc* 2003; 207-210.
- 17 Fringuelli FM, Lima G, Bottini A, Aguggini S, Allevia G, Bonardi S. Lymphoscintigraphy: the experience of the Cremona breast unit. Available from: <http://2004.bucremaona.org/index.aspx?m=53&did=25>.
- 18 XingY, FoyM, CoxDD, KuererHM, HuntKK, CormierJN. Meta-analysis of sentinel node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *British Journal of Surgery* 2006; 539– 46.
- 19 Carpenter S, Fraser J, Fleming M, Gray R, Halyard M, Pockaj B. Optimal treatment of multiple ipsilateral primary breast cancers. *Am J Surg*. 2008;196(4):530–6.
- 20 Giard S, Chauvet M-P, Penel N, et al. Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol*. 2010;21(8):1630–5. Epub 2010 Jan 20.
- 21 Gentilini O, Veronesi P, Botteri E, Soggiu F, Trifirò G, Lissidini G, Galimberti V, Musmeci S, Raviele PR, Toesca A, Ratini S, Castillo AD, Colleoni M, Talakhadze N,

Rotmensz N, Viale G, Veronesi U, Luini A. Sentinel Lymph Node Biopsy in Multicentric Breast Cancer: Five-Year Results in a Large Series from a Single Institution. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr 9.

22 Luini A, Galimberti V, Gatti G, Arnone P, Vento AR, Trifirò G, Viale G, Rotmensz N, Fernandez JR, Gilardi D, Paganelli G. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Jan;89(2):159-63.

23 Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7703–20.

24 Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1348–51.

25 Takamaru Ashikaga, PhD, David N Krag, MD, Stephanie R Land, PhD, Thomas B Julian, MD, Stewart J Anderson, PhD, Ann M Brown, PhD, Joan M Skelly, MS, Seth P Harlow, MD,¹ Donald L Weaver, MD, Eleftherios P Mamounas, MD, Joseph P Costantino, DrPH, Norman Wolmark, MD, and the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph-node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 2010 Aug 1;102(2):111-8.

26 Linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) sulle Neoplasie della mammella. Edizione 2020. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2020-neoplasie-della-mammella>.

27 Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.

28 Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

2003;100(14):8418-23.

29 Van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A Gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1999-2009.

30 Cheang MC, Chia SK, Voduc D, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:736–50.

31 Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Clin Oncol.* 2010;28:3271-7.

32 Adaniel C, Jhaveri K, Heguy A, et al. Genome-based risk prediction for early stage breast cancer. *Oncologist.* 2014;19(10):1019-27.

33 Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1134.

34 “La Prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP) della Mammella”.

35 Amin B, Edge SB, Greene F, editors. American Joint Committee on cancer (AJCC). *Cancer Staging manual.* Eighth edition. New York, Springer 2017.

36 Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, et al. Validation study of the american joint committee on cancer eighth edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):203-9.

37 Nota: si definiscono cellule tumorali isolate (isolated tumor cell= ITC) piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo raggruppamento di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le cellule tumorali isolate possono essere evidenziate con i metodi istologici tradizionali o con metodi immunohistochimici. I linfonodi contenenti solo cellule tumorale isolate sono esclusi dalla conta totale dei linfonodi positivi ai fini della classificazione N, ma dovrebbero essere inclusi nel numero totale dei linfonodi esaminati.

38 Giuliano A, Hawes D, Ballman KV, et al. Association of occult metastases in

sentinel lymph nodes and bone marrow with survival among women with early-stage invasive breast cancer . JAMA. 2011;306(4):385-93.

39 Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel- node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14:297-305.

40 Meattini I, Desideri I, Saieva C, et al. Impact of sentinel node tumor burden on outcome of invasive breast cancer patients. European Journal of Surgical Oncology 2014;40(10): 1195-202.

41 Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:966-78.

42 Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. J Natl Cancer Inst. 2006;98:262-72.

43 Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol. 2010;28:509-18.

44 Dowsett M , Nielsen TO, Roger AH, et al, Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2011;103:1656-64.

45 Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 WHO Classification of Tumors of the Breast. Histopathology 2020;10.1111/his.14091. doi:10.1111/his.14091.

46 Rody A, Holtrich U, Pusztai L, et al. T-cell metagene predicts a favorable prognosis in estrogen receptor-negative and HER2-positive breast cancers. Breast Cancer Res. 2009;11:R15.

47 Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, et al. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008;107:309-30.

48 Ejlersen B, Jensen M-B, Rank F, et al. Population-based study of peritumoral

lymphovascular invasion and outcome among patients with operable breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:729-35.

49 Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology / College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer *J Clin Oncol.* 2010;28:2784-95.

50 Pekar G, Hofmeyer S, Tabár L, et al. Multifocal breast cancer documented in large-format histology sections: long-term follow-up results by molecular phenotypes. *Cancer* 2013;119:1132-9.

51 Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):860-7.

52 Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1698-704.

53 Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: A systematic review. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1354-60.

54 Alabousi M, Zha N, Salameh JP et al., Digital Breast Tomosynthesis for Breast Cancer Detection: A Diagnostic Test Accuracy Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Radiol* 2020;30(4):2058-71.

55 Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;72(1):53-60.

56 Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast.* 2012;21(2):112-23.

57 Lee J, Tanaka E, Eby PR, et al. Preoperative breast MRI: Surgeons' patient selection patterns and potential bias in outcomes analyses. *AJR Am J Roentgenol.*

2017;208(4):923-32.

58 Mannu GS, Wang Z, Broggio J, et al. Invasive breast cancer and breast cancer mortality after ductal carcinoma in situ in women attending for breast screening in England, 1988-2014: population based observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1570.

59 Ernster VL, Barclay J. Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997;22:151–6.

60 Bobo JK, Lee NC, Thames SF. Findings from 752,081 clinical breast examinations reported to a national screening program from 1995 through 1998. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92:971-6.

61 Subhedar P, Olcese C, Patil S, et al. Decreasing recurrence rates for ductal carcinoma in situ: Analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery over 30 years. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(10):3273-81.

62 Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-41.

63 Litiere S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 years follow up of EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:412-9.

64 Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomised study comparing breast- conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-32.

65 Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1996;14:1558–64.

66 Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer*. 2003;98:697–702.

- 67 Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1992;(11):19–25.
- 68 Erbas B, Provenzano E, Armes J, et al. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a Review. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 97:125-44.
- 69 Katz SJ, Lantz PM, Janz NK, et al. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *Cancer.* 2005;103:1137-46.
- 70 Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effects of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009;27:1615-20.
- 71 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2010;2010(41):162-77.
- 72 Meattini I, Pasinetti N, Meduri B, et al. A national multicenter study on 1072 DCIS patients treated with breast-conserving surgery and whole breast radiotherapy (COBCG-01 study). *Radiother Oncol.* 2019;131:208-14.
- 73 Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, et al. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):78-89.
- 74 Wong SM, King T, Boileau JF, et al. Population-based analysis of breast cancer incidence and survival outcomes in women diagnosed with lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol.* 2017 ;24(9):2509-17.
- 75 Dunne C, Burke JP, Morrow M, et al. Effects of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol.* 2009;27:1615-20.
- 76 Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016 ;23(12):3811-21.
- 77 Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology- American Society of Clinical Oncology Consensus

Guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(5):287-95.

78 Kuerer H, Smith B, Chavez-MacGregor M, et al. DCIS margins and breast conservation: Md Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *J of Cancer* 2017;8:2653-62.

79 Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg*. 2015;262: 623-3.

80 Hwang ES, Hyslop T, Lynch T, et al. The COMET (Comparison of Operative versus Monitoring and Endocrine Therapy) trial: a phase III randomised controlled clinical trial for low-risk ductal carcinoma in situ (DCIS). *BMJ Open*. 2019;9(3):e026797. Published 2019 Mar 12. doi:10.1136/bmjopen-2018-026797.

81 Francis A, Thomas J, Fallowfield L, et al. Addressing overtreatment of screen detected DCIS; the LORIS trial. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2296-303.

82 Allred DC, Anderson SJ, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen receptor-positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP Protocol B-24. *J Clin Oncol*. 2012;30:1268-73.

83 Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016;387(10021):849-56.

84 Nakhilis F, Harrison BT, Giess CS, et al. Evaluating the rate of upgrade to invasive breast cancer and/or ductal carcinoma in situ following a core biopsy diagnosis of non-classic lobular carcinoma in situ. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(1):55-61.

85 Spielmann M, Rochè H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:6129-34.

86 Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer

patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17):1293-305.

87 Pimiento JM, Lee MC, Esposito NN, et al. Role of axillary staging in women diagnosed with ductal carcinoma in situ with microinvasion. *J Oncol Pract.* 2011;7(5):309-13.

88 Kuerer H, Smith B, Chavez-MacGregor M, et al. DCIS margins and breast conservation: Md Anderson Cancer Center multidisciplinary practice guidelines and outcomes. *J of Cancer* 2017;8:2653-62.

89 Van Zee KJ, Subhedar P, Olcese C, et al. relationship between margin width and recurrence of ductal carcinoma in situ: analysis of 2996 women treated with breast-conserving surgery for 30 years. *Ann Surg.* 2015;262: 623-3.

90 Taylor LJ, Steiman J, Schumacher JR, et al: Surgical management of lobular carcinoma in situ: analysis of the national cancer database. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2229-34.

91 Desai A, Jimenez F, Hoskin T, et al. Treatment outcomes for pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2018;25(10):3064-8.

92 Earl HM Hiller L, Vallier AL, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393(10191):2599-612.

93 Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C, et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:2653-9.

94 Goodwin P, Esplen MJ, Butler K, et al. Multidisciplinary weight management in locoregional breast cancer: results of a phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;48:53-64.

95 Mefferd K, Nichols JF, Pakiz B, Rock CL. A cognitive behavioral therapy intervention to promote weight loss improves body composition and blood lipid profiles among overweight breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.*

2007;104:145-52.

96 Zeng Y, Huang M, Cheng AS, et al. Meta-analysis of the effects of exercise intervention on quality of life in breast cancer survivors. *Breast Cancer* 2014;21:262-74.

97 Pakiz B, Flatt SW, Bardwell WA, et al. Effects of a weight loss intervention on body mass, fitness, and inflammatory biomarkers in overweight or obese breast cancer survivors. *Int J Behav Med.* 2011;18:333-41.

98 Rock CL, Flatt SW, Byers TE, et al. Results of the Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial: A Behavioral Weight Loss Intervention in Overweight or Obese Breast Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 2015;33:3169-76.

99 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.

100 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84.

101 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;388(10001):1341-52.

102 Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD006243.

103 Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma-rare types: review of the literature. *Ann Oncol.* 2009;20:1763-70.

104 Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist* 2014;19(8):805-13.

105 Cristofanilli M, Gonzales-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma

classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol.* 2005;23:41-8.

106 Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol.* 2006;17:1228-33.

107 Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(5):436-46.

108 Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-37.

109 Aubert RE, Stanek EJ, Yao J, et al. Risk of breast cancer recurrence in women initiating tamoxifen with CYP2D6 inhibitors. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.cra508.

110 Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(11):1398-404.

111 De Placido S, Gallo C, De Laurentiis M, et al. Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):474-85.

112 The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008;9:45-53.

113 Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2747-57.

114 Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years

median follow-up. *Lancet Oncol.* 2011;12(12):1101-8.

115 Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28:509-18.

116 Jakesz R, Gnant M, Griel R, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *Cancer Res.* 2009;69(1S):14.

117 Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-16.

118 Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5

119 Seethala RR, Cieply K, Barnes EL, et al. Progressive genetic alterations of adenoid-cystic carcinoma with high-grade transformation. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):123-30.

120 Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1939-47.

121 Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015;385:1863-72.

122 Swain SM, Tang G, Geyer CE Jr, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with operable, node-positive breast cancer: the NSABP B-38 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3197-204.

123 Engelsman E, Klijn JC, Rubens RD, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly

intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Phase III Trial (10808). *Eur J Cancer* 1991;27:8966-70.

124 Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, et al. Adjuvant capecitabine in combination with docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide for early Breast Cancer: the randomized clinical FinXX Trial. *Jama Oncol.* 2017;3:793-800.

125 Wang XI, Wang SS, Huang H et al. Phase III trial of metronomic capecitabine maintenance after standard treatment in operable triple-negative breast cancer (SYSUCC-001). 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.507 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 507-507.

126 Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-84.

127 Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011;29:3366-73.

128 Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4491-7.

129 Piccart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. First result of HERA trial. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-72.

130 Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12:236-44.

131 Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, de Azambuja E, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1021-8.

132 Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive

breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-83.

133 Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG phase III trial N9831. *J Clin Oncol*. 2009;27:2638-44.

134 Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):814-9.

135 Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*. 2006; 24(12):1940-9.

136 Schwartz GF, Hortobagyi GN. Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2004;100(12):2512-32.

137 Shannon C, Smith I. Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;45(1):77-90.

138 Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? results of a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3467-74.

139 Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5):645-52.

140 van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4224-37.

141 Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;30:96-102.

- 142 Davidson NE, Morrow M. Sometimes a great notion--an assessment of neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):159-61.
- 143 Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res*. 2005;11(24 Pt 1):8715-21.
- 144 Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188-94.
- 145 Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26(5):778-85.
- 146 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018; 19(1):27-39.
- 147 von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1796-804.
- 148 Hayes DF. Targeting adjuvant chemotherapy: a good idea that needs to be proven! *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1264-7.
- 149 Coates AS, Colleoni M, Goldhirsch A. Is adjuvant chemotherapy useful for women with luminal a breast cancer? *J Clin Oncol* 2012; 30:1260.
- 150 Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1747.
- 151 Buzdar AU, Valero V, Theriault RL, et al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status [abstract on the Internet]. 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, Thursday Session Index; Treatment and Response Predictions; 2003. Abstract 302. Available at

[Http://www.sabcs.org/SymposiumOnline/index.asp#abstracts](http://www.sabcs.org/SymposiumOnline/index.asp#abstracts) 302.

152 Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164.

153 Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2):CD005002..

154 Symmans WF, Wei C, Gould R, et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1049-60.

155 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.

156 Evans TR, Yellowlees A, Foster E, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2988-95.

157 Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2006; 24(13):2019-27.

158 Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1456-66.

159 Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;79(Suppl 1):S19.

160 Schneeweiss A, Huober J, Sinn HP, et al. Gemcitabine, epirubicin and docetaxel as primary systemic therapy in patients with early breast cancer: results of a

multicentre phase I/II study. *Eur J Cancer* 2004;40(16):2432-8.

161 Diéras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4958- 65.

162 Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):345-56.

163 Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. Comparing neoadjuvant nab-paclitaxel vs paclitaxel both followed by anthracycline regimens in women with ERBB2/HER2-negative breast cancer-the evaluating treatment with neoadjuvant abraxane (ETNA) tal: A randomized Phase 3 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):302-8.

164 Chen X, Ye G, Zhang C, et al. Superior outcome after neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, anthracycline, and cyclophosphamide versus docetaxel plus cyclophosphamide: results from the NATT trial in triple negative or HER2 positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142:549.

165 Nakatsukasa K, Koyama H, Oouchi Y, et al. Docetaxel and cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer* 2017;24(1):63-8.

166 Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3676-85.

167 Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res*. 2007;13:228-33.

168 Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with

trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial) a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2- negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.

169 Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2- positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15:640-7.

170 Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1317-25.

171 Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *Br J Cancer* 2010;103:759-64.

172 Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, Stempel MM, Patil S, Jochelson MS. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised?. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(6):1492-1498.

173 Wimmer K, Bolliger M, Bago-Horvath Z, et al. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(5):1700-1707.

174 Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, et al. Identification of biomarkers including 18FDG-PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(24):5460-8.

175 Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1700-12.

176 Masuda N, Othani S, Lee SJ, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after

preoperative chemotherapy. *New Engl J Med.* 2017;376(22):2147-59.

177 Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7.

178 Criscitiello C, Andre F, Thompson AM, et al. Biopsy confirmation of metastatic sites in breast cancer patients: clinical impact and future perspectives. *Breast Cancer Res* 2014;16(2):205.

179 Bellani ML, Trotti E. Aspetti psicologici, interventi di supporto e psicoterapia nel cancro della mammella, in *Senologia. Diagnosi, terapia e gestione.* Cap. 30, EDRA, pagg 315-330.

180 Nelle Breast Unit consolidate (Germania) la mortalità per carcinoma mammario è ridotta del 20% rispetto ai campioni di utenze trattate nei percorsi non dedicati.

181 Presso la Commissione per i diritti della donna e le pari opportunità del Parlamento Europeo, il 24 aprile 2003 viene deliberato che “tutte le donne affette da carcinoma della mammella abbiano il diritto ad essere curate da una équipe interdisciplinare” Si invitano pertanto “gli stati membri a sviluppare una rete capillare di centri di senologia certificati e interdisciplinari, che debbono soddisfare a criteri di qualità.”

182 In Italia il 15 ottobre 2003 al Senato e il 3 Marzo alla Camera dei Deputati è stata accolta la risoluzione.

183 Cataliotti L1, Costa A, Daly PA, Fallowfield L, Freilich G, Holmberg L, Piccart M, van de Velde CJ, Veronesi U. Florence statement on breast cancer, 1998 forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer. *Eur J Cancer.* 1999 Jan;35(1):14-5.

184 EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000, 36, 2288-2293.

185 D’Abramo F, Goerling U, Guastadisegni C. Targeted drugs a Psycho-oncological intervention for breast cancer patients. *J Negat Results Biomed* 2016 Apr 1;15:6.

186 Bellani ML, Morasso G. *Psiconcologia* Centro Scientifico Editore,1995.

187 Capelan M, Battisti NML, McLoughlin A, Maidens V, Snuggs N, Slyk P, Peckitt

C, Ring A. The prevalence of unmet needs in 625 women living beyond a diagnosis of early breast cancer. *Br J Cancer*. 2017 Oct 10;117(8):1113-1120.

188 Lee JH, Kim HY. Symptom Distress and Coping in Young Korean Breast Cancer Survivors: The Mediating Effects of Social Support and Resilience. *J Korean Acad Nurs*. 2018 Apr;48(2):241-253.

189 Jørgensen L Garne, JP Søgaard, M Laursen, BS. The experience of distress in relation to surgical treatment and care for breast cancer: An interview study, *Eur J Oncol Nurs*, XXX, 2015, 1-7.

190 Ploos van Amstel FK, van den Berg SW, van Laarhoven HWM, Gielissen MFM, Prins JB, Ottevanger PB. Distress screening remains important during follow-up after primary breast cancer treatment. *Support Care Cancer* (2013) 21:2107-2115.

191 Alfonsson S, Olsson E, Hursti T, Lundh MH, Johansson B. Socio-demographic and clinical variables associated with psychological distress 1 and 3 years after breast cancer diagnosis. *Support Care Cancer*. 2016 Sep;24(9):4017-23.

192 Mokhatri Hesari P. and Montazeri A. Health related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. *Health Qual Life Outcomes* (2020) 18:338 8 <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01591-x>

193 <https://www.esmo.org>

194 McFarland DC, Shaffer KM, Tiersten A, Holland J. Prevalence of physical problems detected by the distress thermometer and problem list in patients with breast cancer. *Psychooncology*. 2018 May;27(5):1394-1403.

195 Bellani ML, Morasso G, Amadori D, et al. *Psiconcologia*. Milano: Masson; 2002.

196 Derogatis LR, Morrow GR, Fetting D, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M,

Carnicke CLM. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;

249: 751-7.

197 Goldberg RJ, ed. *Psychiatric aspects of cancer*. Basel: Karger, 1988.

198 Biondi M, Costantini A, Grassi L. *La mente e il cancro*. Roma: Il Pensiero

Scientifico Editore,

1995.

199 Grassi L, Rosti G. Psychiatric morbidity among long-term survivors of cancer. A six-year

follow-up study. *Psychosomatics* 1996; 37: 523-32.

200 Derogatis LR, Abelloff MD, MCBeth CD Cancer patients and their physicians in the

perception of psychological symptoms. *Psychosomatics* 1976; 17: 197-201.

201 Biondi M. Mente, cervello e sistema immunitario. Milano: Mc Graw-Hill, 1997.

202 Grassi L. La depressione nel cancro e nell'infezione da HIV. Milano: Franco Angeli, 1997.

203 Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984; 53: 2243-8.

204 Cull AM. The assessment of sexual function in cancer patients. *Eur Journ Cancer* 1992; 28:

1680-6.

205 Davis B, Fernandez F, Adams F, Holmes V, Levy JK, Neidahart J. Diagnosis of dementia in

cancer patients. *Psychosomatics* 1987; 28: 1175-9.

206 National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines for Supportive Care: Distress Management, Version 2.2018 — February 23, 2018-
<http://www.nccn.org>

207 Mitchell AJ. Screening for cancer-related distress: when is implementation successful and when is it unsuccessful? *Acta Oncol.* 2013 Feb;52(2):216-24.

208 Caruso R, Giulia Nanni M, Riba MB, et al. Depressive Spectrum Disorders in Cancer: Diagnostic Issues and Intervention. A Critical Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 Jun;19(6):33.

209 Iniettando quotidianamente una sostanza che nel gruppo di controllo era semplice soluzione fisiologica, i ratti arrivavano sviluppare una vasta gamma di effetti, tra i

quali: ulcere peptiche, atrofia dei tessuti del sistema immunitario, ingrossamento delle ghiandole surrenali. Poiché i gruppi di topi venivano sottoposti a fattori esterni come l'esposizione a temperature molto elevate o molto basse, agenti patogeni, tossine, rumori forti, Selye fu il primo a ipotizzare che i sintomi sviluppati dai ratti fossero la risposta a questi agenti esterni, definiti stressors. Gli esperimenti vennero condotti negli anni '50 e gli anni '80 del secolo scorso.

210 Selye H. Stress and distress. *Compr Ther.* 1975 Dec;1(8):9-13.

211 Lazarus RS. Stress and coping as factors in health and illness. In: Cohen J et al., eds.

Psychosocial aspects of cancer. New York: Raven Press, 1982.

212 Sivasubramanian, Eustress Vs Distress-A Review *International Journal of Research in Humanities & Soc. Sciences* [I.F. = 0.564] Vol. 4, Issue: 5, July:2016 ISSN:(P) 2347-5404 ISSN:(O)2320771X

213 E sulla famiglia, ma non è al momento l'oggetto di questo lavoro.

214 SIPO Standard, Opzioni e Raccomandazioni per una Buona Pratica Psico-Oncologica, 1998.

215 Torta R, Mussa A. *Psiconcologia. Il modello biopsicosociale*, Torino, 1998. Centro Scientifico Editore.

216 Abbreviato NCCN.

217 National Comprehensive Cancer Network, 2008

218 Politi, Martinelli Dionigi 2012 528 words to not say "cancer". Poster presentato in occasione del Congresso Each (European Association for Communication in Healthcare), St. Andrews, 4-7 September 2012.

219 Pitman, A; Suleman, S; Hyde, N; Hodgkiss, A; (2018) Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ* , 361 , Article k1415. 10.1136/bmj.k1415.

220 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) ... Version 2.2018 — February 23, 2018. www.nccn.org

221 Dafina Petrova, Daniel Redondo-Sánchez, Miguel Rodríguez-Barranco, Antonio Romero Ruiz, Andrés Catena, Rocio Garcia-Retamero, María-José Sánchez, *Physical*

comorbidities as a marker for high risk of psychological distress in cancer patients.

222 Tamburini M, Gangeri L, Brunelli C, et al. Cancer patients' needs during hospitalization: a quantitative and qualitative study. *BMC Cancer*. 2003; 3: 12.

223 R Passalacqua, C Caminiti, Campione, F Diodati, R Todeschini, G Bisagni, R Labianca, M Dalla Chiesa, R Bracci, M Aragona, F Artioli, L Cavanna, A Masina, F Falco, B Marzocchini, C Iacono, A Contu, F Di Costanzo, O Bertetto, MA Annunziata. Prospective, multicenter, randomized trial of a new organizational modality for providing information and support to cancer patients Randomized Controlled Trial *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1794-9.

224 Bultz, B.D. Carlson, L.E. Emotional distress: the sixth vital sign: future directions in cancer care *Psycho-Oncology* 15: 93–95 (2006).

225 Palmer, S C. Kagee, A. Coyne, J C. De Michele, A Experience of Trauma, Distress, and Posttraumatic Stress Disorder Among Breast Cancer Patients. *Psychosomatic Medicine*: March 2004 - Volume 66 - Issue 2 - p 258-264 doi: 10.1097/01.psy.0000116755.71033.10.

226 Muzzatti et al. Quality of life and psychological distress during cancer: a prospective observational study involving young breast cancer female patients *BMC Cancer* (2020) 20:758

227 Meijer A, Roseman M, Delisle VC, et al. Effects of screening for psychological distress on patient outcomes in cancer: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2013;75(1):1-17.

228 Institute of Medicine (IOM). *Cancer care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs*. In: Adler NE, Page NEK eds. Washington D.C.: The National Academies Press.; 2008

229 National Institute for Clinical Excellence (NICE): *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer – The manual*. NICE, London, 2004 www.nice.org.uk

230 Principali problemi affrontati dal paziente in ambito pratico, relazionale, emotivo spirituale e fisico.

- 231 Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, et al. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:448-485.
- 232 Carlson LE, Waller A, Mitchell AJ. Screening for distress and unmet needs in patients with cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 10;30(11):1160-77. doi: 10.1200/JCO.2011.39.5509. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22412146.
- 233 Werner A, Stenner C, Schuz J. Patient versus clinician symptom reporting: how accurate is the detection of distress in the oncologic after-care? *Psychooncology*. 2012; 21: 818- 826.
- 234 Bultz, B.D. Carlson, L.E. Emotional distress: the sixth vital sign: future directions in cancer care *Psycho-Oncology* 15: 93–95 (2006).
- 235 Donovan KA, Grassi L, McGinty HL, Jacobsen PB. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. *Psychooncology*. 2014 Mar;23(3):241-50. doi: 10.1002/pon.3430. Epub 2013 Nov 11. PMID: 25160838 Review.
- 236 Jacobsen PB, Lee M. Integrating Psychosocial Care Into Routine Cancer Care. *Cancer Control*. 2015 Oct;22(4):442-9. doi: 10.1177/107327481502200410. PMID: 26678971.
- 237 Ingvar Bjelland I, Alv A Dahl, Tone Tangen Haug, Dag Neckelmann. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002 Feb;52(2):69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3.
- 238 Robin Hanks, Sarah-jane Meachen, Lisa Rapport, Lisa Rapport, L. Rapport, Scott Millis The Reliability and Validity of the Brief Symptom Inventory–18 in Persons With Traumatic Brain Injury, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2008.
- 239 Harrison D. What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2009;17:1117–28.
- 240 Howell D, Mayo S, Currie S, et al.; Canadian Association of Psychosocial Oncology (CAPO); Cancer Journey Action Group of the Canadian Partnership Against Cancer (CPAC). Psychosocial health care needs assessment of adult cancer

patients: a consensus-based guideline. *Support Care Cancer*. 2012 Dec;20(12):3343-54.

241 Ferrans, C., & Powers, M. (1985). Quality of Life Index: Development and psychometric properties. *Advances in Nursing Science*, 8, 15-24.

242 Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca P, Poortmans I, Rubio T, Zackrisson S, Senkus E. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.2019;30:1194–220.

243 Van Leeuwen M, Husson O, Alberti P, et al. Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):114.

244 Bottomley A, Reijneveld JC, Koller M, Flechtner H, Tomaszewski KA, Greimel E. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. *Eur J Cancer*. 2019;121:55–63.

245 Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:32.

246 Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11(1):15.

247 Avis, N.E., Ip, E. & Foley, K.L. Evaluation of the Quality of Life in Adult Cancer Survivors (QLACS) scale for long-term cancer survivors in a sample of breast cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes* 4, 92 (2006). <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-92>.

248 <https://gco.iarc.fr>. Accessed 28 May 2020.

249 Erikson EH. *Childhood and society*. New York: W W Norton & Co; 1950.

250 Yfantis A, Intas G, Tolia M, Nikolaou M, Tsoukalas N, Lymperi M, Kyrgias G, Zografos G, Kontos M. Health-related quality of life of young women with breast cancer. Review of the literature. *J BUON*. 2018;23:1–6.

251 Dati rilevati dall'AMSTAR.

- 252 Marta GN, Moraes FY, Leite ET, Chow E, Cella D, Bottomley A. A critical evaluation of quality of life in clinical trials of breast cancer patients treated with radiation therapy. *Ann Palliat Med*. 2017;6(2):S223–32.
- 253 Mioranza E, Falci C, Dieci MV, Guarneri V, Conte P. The impact of adjuvant endocrine therapy in early breast cancer on quality-of-life: an overview of prospective trials. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2016;1(2):111–20.
- 254 Cella D, Fallowfeld LJ. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(2):167–80.
- 255 Pockaj BA, Degnim AC, Boughey JC, Gray RJ, McLaughlin SA, Dueck AC, et al. Quality of life after breast cancer surgery: what have we learned and where should we go next? *J Surg Oncol*. 2009;99(7):447–55.
- 256 Kaviani A, Sodagari N, Sheikhabaei S, Eslami V, Hafezi-Nejad N, Safavi A, et al. From radical mastectomy to breast-conserving therapy and oncoplastic breast surgery: a narrative review comparing oncological result, cosmetic outcome, quality of life, and health economy. *ISRN Oncol*. 2013;2013:742462.
- 257 Orsaria P, Varvaras D. Nodal status assessment in breast cancer: strategies of clinical grounds and quality of life implications. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:469803.
- 258 Tsoi B, Ziolkowski NI, Thoma A, Campbell K, O'Reilly D, Goeree R. Systematic review on the patient-reported outcomes of tissue-expander/ implant vs autologous abdominal tissue breast reconstruction in post-mastectomy breast cancer patients. *J Am Coll Surg*. 2014;218(5):1038–48.
- 259 Razdan SN, Patel V, Jewell S, McCarthy CM. Quality of life among patients after bilateral prophylactic mastectomy: a systematic review of patient reported outcomes. *Qual Life Res*. 2016;25(6):1409–21.
- 260 Platt J, Zhong T. Patient-centered breast reconstruction based on health-related quality-of-life evidence. *Clin Plast Surg*. 2018;45(1):137–43.

- 261 Sousa H, Castro S, Abreu J, Pereira MG. A systematic review of factors affecting quality of life after postmastectomy breast reconstruction in women with breast cancer. *Psycho-Oncology*. 2019;28(11):2107–18.
- 262 Flitcroft K, Brennan M, Spillane A. Decisional regret and choice of breast reconstruction following mastectomy for breast cancer: a systematic review. *Psycho-Oncology*. 2018;27(4):1110–20.
- 263 Pinto AC, de Azambuja E. Improving quality of life after breast cancer: dealing with symptoms. *Maturitas*. 2011;70(4):343–8.
- 264 Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):386–405.
- 265 Taghian NR, Miller CL, Jammallo LS, O’Toole J, Skolny MN. Lymphedema following breast cancer treatment and impact on quality of life: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;92(3):227–34.
- 266 Müller M, Klingberg K, Wertli MM, Carreira H. Manual lymphatic drainage and quality of life in patients with lymphoedema and mixed oedema: a systematic review of randomised controlled trials. *Qual Life Res*. 2018;27(6):1403–14.
- 267 Jefs E, Ream E, Taylor C, Bick D. Clinical effectiveness of decongestive treatments on excess arm volume and patient-centered outcomes in women with early breast cancer-related arm lymphedema: a systematic review. *JBIC Database Syst Rev Implement Rep*. 2018;16(2):453–506.
268. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ, Lauzier S, Theberge V. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001–2009). *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(3):178–231.
- 269 Paraskevi T. Quality of life outcomes in patients with breast cancer. *Oncol Rev*. 2012;6(1):e2.
- 270 Samuel CA, Pinheiro LC, Reeder-Hayes KE, Walker JS, Corbie-Smith G, Fashaw SA, et al. To be young, Black, and living with breast cancer: a systematic review of health-related quality of life in young Black breast cancer survivors. *Breast*

Cancer Res Treat. 2016;160(1):1–15.

271 Ballinger RS, Fallowfeld LJ. Quality of life and patient-reported outcomes in the older breast cancer patient. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009;21(2):140–55.

272 Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, van Beurden M, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psychooncology*. 2011;20(2):115–26

273 Zhang J, Xu R, Wang B, Wang J. Effects of mindfulness-based therapy for patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2016;26:1–10

274 Levine AS, Balk JL. Yoga and quality-of-life improvement in patients with breast cancer: a literature review. *Int J Yoga Ther*. 2012;22:95–9.

275 Abrahams HJG, Gielissen MFM, Verhagen C, Knoop H. The relationship of fatigue in breast cancer survivors with quality of life and factors to address in psychological interventions: a systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2018;63:1–11.

276 Ginter AC. “The day you lose your hope is the day you start to die”: quality of life measured by young women with metastatic breast cancer. *J Psychosoc Oncol*. 2020;18:1–17.

277 Devi KM, Hegney DG. Quality of life in women during and after treatment for breast cancer: a systematic review of qualitative evidence. *JBI Libr Syst Rev*. 2011;9(58):2533–71.

278 EORTC Quality of Life Study Group. Breast Cancer (Update of QLQ-BR23). <https://qol.eortc.org/questionnaire/update-qlq-br23/>. Accessed at 11 April 2020

279 Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, Conroy T, Inwald EC, Serpentine S, Pinto M, Weis J, Morag O, Lindviksmoen Astrup G, Tomaszewski KA, Pogoda K, Sinai P, Sprangers M, Aaronson N, Velikova G, Greimel E, Arraras J, Bottomley A, EORTC Quality of Life Group and Breast Cancer Group. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol*. 2020;31(2):283–8.

280 Bottomley A, Pe M, Sloan J, Basch E, Bonnetain F, Calvert M, Campbell A, Cleeland C, Cocks K, Collette L, Dueck AC, Devlin N, Flechtner HH, Gotay C, Greimel E, Griebisch I, Groenvold M, Hamel JF, King M, Kluetz PG, Koller M, Malone DC, Martinelli F, Mitchell SA, Moinpour CM, Musoro J, O'Connor D, Oliver K, Piauult-Louis E, Piccart M, Pimentel FL, Quinten C, Reijneveld JC, Schürmann C, Smith AW, Soltys KM, Taphoorn MJB, Velikova G, Coens C, Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data (SISAQOL)

consortium. Analyzing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):e510–4.

281 Bottomley A, Pe M, Sloan J, Basch E, Bonnetain F, Calvert M, Campbell A, Cleeland C, Cocks K, Collette L, Dueck AC, Devlin N, Flechtner HH, Gotay C, Greimel E, Griebisch I, Groenvold M, Hamel JF, King M, Kluetz PG, Koller M, Malone DC, Martinelli F, Mitchell SA, Moinpour CM, Musoro JZ, O'Connor D, Oliver K, Piauult-Louis E, Piccart M, Pimentel FL, Quinten C, Reijneveld JC, Schürmann C, Smith AW, Soltys KM, Sridhara R, Taphoorn MJB, Velikova G, Coens C. Moving forward toward standardizing analysis of quality of life data in randomized cancer clinical trials. *Clin Trials.* 2018;15(6):624–30.

282 Coens C, Pe M, Dueck AC, Sloan J, Basch E, Calvert M, Campbell A, Cleeland C, Cocks K, Collette L, Devlin N, Dorme L, Flechtner HH, Gotay C, Griebisch I, Groenvold M, King M, Kluetz PG, Koller M, Malone DC, Martinelli F, Mitchell SA, Musoro JZ, O'Connor D, Oliver K, Piauult-Louis E, Piccart M, Quinten C, Reijneveld JC, Schürmann C, Smith AW, Soltys KM, Taphoorn MJB, Velikova G, Bottomley A. International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomized controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):e83–96.

283 Ghislain I, Zikos E, Coens C, Quinten C, Balta V, Tryfonidis K, et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer:

methodological and clinical issues in randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):e294–304.

284 Chen CM, Cano SJ, Klassen AF, King T, McCarthy C, Cordeiro PG, et al. Measuring quality of life in oncologic breast surgery: a systematic review of patient-reported outcome measures. *Breast J.* 2010;16(6):587–97.

285 Reed E, Kossler I, Hawthorn J. Quality of life assessments in advanced breast cancer: should there be more consistency? *Eur J Cancer Care (Engl).* 2012;21(5):565–80.

286 Chopra I, Kamal KM. A systematic review of quality of life instruments in long-term breast cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:14.

287 Adamowicz K, Jassem J, Katz A, Saad ED. Assessment of quality of life in advanced breast cancer. An overview of randomized phase III trials. *Cancer Treat Rev.* 2012;38(5):554–8.

288 Pusic AL, Cemal Y, Albornoz C, Klassen A, Cano S, Sulimanof I, et al. Quality of life among breast cancer patients with lymphedema: a systematic review of patient-reported outcome instruments and outcomes. *J Cancer Surviv.* 2013;7(1):83–92.

289 Niu HY, Niu CY, Wang JH, Zhang Y, He P. Health-related quality of life in women with breast cancer: a literature-based review of psychometric properties of breast cancer-specific measures. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(8):3533–6.

290 Nguyen J, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont JL, Chu D, et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. *J Comp Ef Res.* 2015;4(2):157–66.

291 Oliveira IS, da Cunha Menezes Costa L, Fagundes FR, Cabral CM. Evaluation of cross-cultural adaptation and measurement properties of breast cancer-specific quality-of-life questionnaires: a systematic review. *Qual Life Res.* 2015;24(5):1179–95.

292 Maratia S, Cedillo S, Rejas J. Assessing health-related quality of life in patients with breast cancer: a systematic and standardized comparison of available

- instruments using the EMPRO tool. *Qual Life Res.* 2016;25(10):2467–80.
- 293 Turner-Bowker DM, Hao Y, Foley C, Galipeau N, Mazar I, Krohe M, Globe D, Shields AL. The use of patient-reported outcomes in advanced breast cancer clinical trials: a review of the published literature. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(10):1709–17.
- 294 Krohe M, Hao Y, Lamoureux RE, Galipeau N, Globe D, Foley C, Mazar I, Solomon J, Shields AL. Patient-reported outcomes in metastatic breast cancer: a review of industry sponsored clinical trials. *Breast Cancer (Auckl).* 2016;14(10):93–102.
- 295 Pe M, Dorme L, Coens C, Basch E, Calvert M, Campbell A, et al. Statistical analysis of patient-reported outcome data in randomised controlled trials Content courtesy of Springer Nature, terms of use apply. Rights reserved.
- 296 Liu LQ, Branford OA, Mehigan S. BREAST-Q measurement of the patient perspective in oncoplastic breast surgery: a systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(8):e1904.
- 297 Tevis SE, James TA, Kuerer HM, Pusic AL, Yao KA, Merlino J, Dietz J. Patient-reported outcomes for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(10):2839–45.
- 298 Cobb, S. (1976). Social support as a moderator of life stress. *Psychosomatic Medicine*, 38(5), 300–314. <https://doi.org/10.1097/00006842-197609000-00003>.
- 299 G. Lavanco, C. Novara. *Elementi di psicologia di comunità. Approcci teorici, aree di intervento, metodologie e strumenti.* McGraw-Hill Companies, 2002.
- 300 D. Francescato, M. Mebane, R. Sorace, M. Vecchione e M. Tomai. *Empo: una Scala di Misurazione dell'Empowerment Personale e Politico, Il Giornale Italiano di Psicologia*, 2002.
- 301 Rodriguez, M.S. and Cohen, S. (1998) *Social Support: Encyclopedia of Mental Health.* Academic Press, New York.
- 302 C. Fincka, S. Barradas, M. Zenger A., Hinz. Quality of life in breast cancer patients: Associations with optimism and social support. *International Journal of Clinical and Health Psychology* (2018) 18, 27-34
- 303 Sarason, B. R., Sarason, I. G., Hacker, T. A., & Basham, R. B. (1985).

Concomitants of social support: Social skills, physical attractiveness, and gender. *Journal of Personality and Social Psychology*, 49(2), 469–480. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.49.2.469>.

304 Cohen, S. (1988). Psychosocial models of the role of social support in the etiology of physical disease. *Health Psychology*, 7(3), 269–297. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.7.3.269>.

305 Amy N. Cohen, Constance Hammen, Risha M. Henry, Shannon E. Daley, Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders*, Volume 82, Issue 1, 2004, Pages 143-147, ISSN 0165-0327, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2003.10.008>.

306 S Cohen, T A Wills. Stress, social support, and the buffering hypothesis. *Psychol Bull.* 1985 Sep;98(2):310-57.

307 Heitzmann, C. A., & Kaplan, R. M. (1988). Assessment of methods for measuring social support. *Health Psychology*, 7(1), 75–109. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.7.1.75>.

308 Wheaton, B. (1985). Models for the stress-buffering functions of coping resources. *Journal of Health and Social Behavior*, 26(4), 352–364. <https://doi.org/10.2307/2136658>.

309 Uchino, B. N., Cacioppo, J. T., & Kiecolt-Glaser, J. K. (1996). The relationship between social support and physiological processes: A review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. *Psychological Bulletin*, 119(3), 488–531. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.119.3.488>.

310 Michael YL, Carlson NE, Chlebowski RT, Aickin M, Weihs KL, Ockene JK, Bowen DJ, Ritenbaugh C. Influence of stressors on breast cancer incidence in the Women's Health Initiative. *Health Psychol.* 2009 Mar;28(2):137-46. doi: 10.1037/a0012982. PMID: 19290705; PMCID: PMC2657917.

311 W. Stroebe, M. S. Stroebe. *Psicologia sociale e salute*. McGraw-Hill Education.1997.

312 Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment

on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*. 1989 Oct 14;2(8668):888-91. doi: 10.1016/s0140-6736(89)91551-1. PMID: 2571815.

313 Winzelberg AJ, Classen C, Alpers GW, Roberts H, Koopman C, Adams RE, Ernst H, Dev P, Taylor CB. Evaluation of an internet support group for women with primary breast cancer. *Cancer*. 2003 Mar 1;97(5):1164-73. doi: 10.1002/cncr.11174. PMID: 12599221.

314 Candyce Kroenke del Kaiser Permanent Northern California Division of Research di Oakland.

315 Bruhn, J.G., Philips, B.U. A developmental basis for social support. *J Behav Med* 10, 213–229 (1987). <https://doi.org/10.1007/BF00846536>.

316 Bruwer B, Emsley R, Kidd M, Lochner C, Seedat S. Psychometric properties of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support in youth. *Compr Psychiatry*. 2008 Mar-Apr;49(2):195-201. doi: 10.1016/j.comppsy.2007.09.002. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18243894.

317 House, J. S., Kahn, R. L., McLeod, J. D., & Williams, D. (1985). Measures and concepts of social support. In S. Cohen & S. L. Syme (Eds.), *Social support and health* (pp. 83–108). Academic Press.

318 C. H. Tardy (Ed.), *A handbook for the study of human communication: Methods and instruments for observing, measuring, and assessing communication processes* (pp. 67–105). Ablex Publishing.

319 CE Cutrona, DW Russell. The Provisions of Social Relationships and Adaptation to Stress. In book: *Advances in Personal Relationships* (pp.37-67)Edition: Vol. 1Chapter: The Provisions of Social Relationships and Adaptation to StressPublisher: JAI PressEditors: W. H. Jones & D. Perlman.

320 Barrera, M., Sandler, I. N., & Ramsay, T. B. (1981). Preliminary development of a scale of social support: Studies on college students. *American Journal of Community Psychology*, 9(4), 435–447. <https://doi.org/10.1007/BF00918174>.

321 Cohen, S., Frank, E., Doyle, W. J., Skoner, D. P., Rabin, B. S., & Gwaltney, J. M., Jr. (1998). Types of stressors that increase susceptibility to the common cold in

healthy adults. *Health Psychology*, 17(3), 214–223. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.17.3.214>.

322 Zimet, G. D., Dahlem, N. W., Zimet, S. G., & Farley, G. K. (1988). The Multidimensional Scale of Perceived Social Support. *Journal of Personality Assessment*, 52(1), 30–41. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa5201_2.

323 M Prezza, MG Pacilli. Perceived Social Support from Significant Others, Family and Friends and Several Socio-Demographic Characteristics. November 2002 *Journal of Community & Applied Social Psychology* 12(6):422 – 429 DOI:10.1002/casp.696.

324 Cohen S., Mermelstein R., Kamarck T., Hoberman H.M. (1985) Measuring the Functional Components of Social Support. In: Sarason I.G., Sarason B.R. (eds) *Social Support: Theory, Research and Applications*. NATO ASI Series (D: Behavioural and Social Sciences), vol 24. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-009-5115-0_5.

325 PA Crane, RE Constantino. Use of the Interpersonal Support Evaluation List (ISEL) to Guide Intervention Development with Women Experiencing Abuse. July 2003 *Issues in Mental Health Nursing* 24(5):523-41. DOI:10.1080/01612840305286.

326 Cloitre, M., Koenen, K. C., Cohen, L. R., & Han, H. (2002). Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: A phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(5), 1067–1074. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.70.5.1067>.

327 Hyman, S.M., Gold, S.N. & Cott, M.A. Forms of Social Support That Moderate PTSD in Childhood Sexual Abuse Survivors. *Journal of Family Violence* 18, 295–300 (2003). <https://doi.org/10.1023/A:1025117311660>.

328 R. Lazarus, S. Folkman. *Stress, Appraisal, and Coping*. 1984.

329 Sommaruga M. *Comunicare con il paziente. La consapevolezza della relazione nella professione infermieristica* Edizioni Carocci Roma, 2005.

330 wordreference

331 Stone, A. A., & Neale, J. M. (1984). New Measure of Daily Coping: Development and Preliminary Results. *Journal of Personality and Social Psychology*,

61, 892-906.<http://dx.doi.org/10.1037/0022-3514.46.4.892>.

332 Julian B. Rotter. "Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement." *Psychological Monographs: General and Applied* 80 (1966):1-28.

333 Hanna Levenson (1973) Reliability and Validity of the I, P, and C Scales—A Multidimensional View of Locus of Control.

334 Weiner, Bernard. (1972). Attribution theory, achievement motivation, and the educational process. *Review of Educational Research*, 42(2), 203-215.

335 Watson, M., Greer, S., Young, J., Inayat, Q., Burgess, C., & Robertson, B. (1988). Development of a questionnaire measure of adjustment to cancer: The MAC scale. *Psychological Medicine*, 18(1), 203-209. doi:10.1017/S0033291700002026.

336 Worden, J. W., & Weisman, A. D. (1984). Preventive psychosocial intervention with newly diagnosed cancer patients. *General Hospital Psychiatry*, 6(4), 243–249. [https://doi.org/10.1016/0163-8343\(84\)90016-1](https://doi.org/10.1016/0163-8343(84)90016-1).

337 S.R Hanna, S Tehranian, B Carissimo, R.W Macdonald, R Lohner, Comparisons of model simulations with observations of mean flow and turbulence within simple obstacle arrays, *Atmospheric Environment*, Volume 36, Issue 32, 2002, Pages 5067-5079.

338 L. Grassi, M. Biondi, A. Costantini. *Manuale pratico di psico-oncologia*. Il Pensiero Scientifico, 2003.

339 IC Thune-Boyle, JA Stygall, MR Keshtgar. Do religious/spiritual coping strategies affect illness adjustment in patients with cancer? A systematic review of the literature. *Elsevier Social science* 2006.

340 Cimprich B, So H, Ronis DL, Trask C Pre-treatment factors related to cognitive functioning in women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology*. 2005 Jan;14(1):70-8.

341 Cimprich B, Ronis DL. Attention and symptom distress in women with and without breast cancer. *Nurs Res* 2001, mar-apr; 50(2): 86-94.

342 Schwarzer, R., & Schwarzer, C. (1996). A critical survey of coping instruments. In M. Zeidner & N. S. Endler (Eds.), *Handbook of coping: Theory, research,*

applications (pp. 107–132). John Wiley & Sons.

343 Suls J, Fletcher B. The relative efficacy of avoidant and nonavoidant coping strategies: a meta-analysis. *Health Psychol.* 1985;4(3):249-88. doi: 10.1037//0278-6133.4.3.249. PMID: 4029107.

344 Miller, S. M. (1987). Monitoring and blunting: Validation of a questionnaire to assess styles of information seeking under threat. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52(2), 345–353. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.52.2.345>.

345 HW Krohne, B Egloff, LJ. Varner, LR. Burns, G Weidner and HC. Ellis. The Assessment of Dispositional Vigilance and Cognitive Avoidance: Factorial Structure, Psychometric Properties, and Validity of the Mainz Coping Inventory. *Cognitive Therapy and Research*, Vol. 24, No. 3, 2000, pp. 297–311.

346 Pedrabissi, L., & Santinello, M. (1994). La validità del "Coping Inventory for Stressful Situations" di Endler e Parker ["Coping Inventory for Stressful Situations": Revision of validity and psychometric properties]. *Ricerche di Psicologia*, 18(4), 49–63.

347 C. Carver, MF Scheier. Assessing Coping Strategies: A Theoretically Based Approach. March 1989 *Journal of Personality and Social Psychology* 56(2):267-83. DOI:10.1037//0022-3514.56.2.267.

348 Carver, C.S. You want to measure coping but your protocol' too long: Consider the brief cope. *Int. J. Behav. Med.* 4, 92 (1997). https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm0401_6.

349 E. Greenglass, R. Schwarzer, D. Jakubiec, L. Fiksenbaum, S. Taubert. The Proactive Coping Inventory (PCI): A Multidimensional Research Instrument. Paper presented at the 20th International Conference of the Stress and Anxiety Research Society (STAR), Cracow, Poland, July 12-14, 1999.

350 Watson et al., 1994 Mini Mental Adjustment to cancer. Royal Marsden Hospital, Sutton.

351. La © Versione Italiana è a cura di L. Grassi, Clinica Psichiatrica, Università di

Ferrara, 1995. Grassi L, Buda P, Cavana L, et al. Styles of coping with cancer: the Italian version of the Mini-Mental adjustment to cancer (Mini MAC) scale. *Psycho-oncology*, 2005;14:115-24.

352 KW. Pettingale, M. Watson, S. Greer. The Validity of Emotional Control as a Trait in Breast Cancer Patients. *Journal of Psychosocial Oncology*, Volume 2, 1984 - Issue 3-4.

353 Boykoff N., Moieni M., Subramanian S.K., Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv.* 2009;3(4):223-232.

354 Mangelli L, Fava GA, Grassi L, Ottolini F, Paolini S, Porcelli P, Rafanelli C, Rigatelli M, Sonino N. Irritable mood in Italian patients with medical disease. *J Nerv Ment Dis.* 2006 Mar;194(3):226-8.

355 Ferguson R.J., Ahles T.A., Saykin A.J., et al. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psychooncology.* 2007;16(8):772-777.

356 Gibson EM, Nagaraja S, Ocampo A, Tam LT, Wood LS, Pallegar PN, Greene JJ, Geraghty AC, Goldstein AK, Ni L, Woo PJ, Barres BA, Liddelow S, Vogel H, Monje M. Methotrexate Chemotherapy Induces Persistent Tri-gliaial Dysregulation that Underlies Chemotherapy-Related Cognitive Impairment. *Cell.* 2019 Jan 10;176(1-2):43-55.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.049. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30528430; PMCID: PMC6329664.

357 Meijer A, Roseman M, Delisle VC, et al. Effects of screening for psychological distress on patient outcomes in cancer: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2013;75(1):1-17.

358 Institute of Medicine (IOM). *Cancer care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs.* In: Adler NE, Page NEK eds. Washington D.C.: The National Academies Press.; 2008.

359 National Institute for Clinical Excellence (NICE): *Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer – The manual.* NICE, London, 2004 www.nice.org.uk

- 360 Mitchell AJ. Screening for cancer-related distress: when is implementation successful and when is it unsuccessful? *Acta Oncol.* 2013 Feb;52(2):216-24.
- 361 Wein S, Sulkes A, Stemmer S. The oncologist's role in managing depression, anxiety, and demoralization with advanced cancer. *Cancer J.* 2010 Sep-Oct;16(5):493-9.
- 362 Granek L, Nakash O, Ariad S, Shapira S, Ben-David M. Oncologists' identification of mental health distress in cancer patients: Strategies and barriers. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 May;27(3):e12835.
- 363 Lazenby M, Tan H, Pasacreta N, et al. The five steps of comprehensive psychosocial distress screening. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(5):447.
- 364 Knies AK, Jutagir DR, Ercolano E, et al. Barriers and facilitators to implementing the commission on cancer's distress screening program standard. *Palliat Support Care.* 2018 Jun 8:1-9.
- 365 Donovan KA, Grassi L, McGinty HL, Jacobsen PB. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. *Psychooncology.* 2014 Mar;23(3):241-50. doi: 10.1002/pon.3430. Epub 2013 Nov 11. PMID: 25160838 Review.
- 366 Luigi Grassi, Christoffer Johansen, Maria Antonietta Annunziata, Eleonora Capovilla, Anna Costantini, Paolo Gritti, Riccardo Torta, Marco Bellani, Italian Society of Psycho-Oncology Distress Thermometer Study Group. Screening for distress in cancer patients: a multicenter, nationwide study in Italy *Cancer.* 2013 May 1;119(9):1714-21. doi: 10.1002/cncr.27902. Epub 2013 Feb 19.
- 367 Howell D, Mayo S, Currie S, et al.; Canadian Association of Psychosocial Oncology (CAPO); Cancer Journey Action Group of the Canadian Partnership Against Cancer (CPAC). Psychosocial health care needs assessment of adult cancer patients: a consensus-based guideline. *Support Care Cancer.* 2012 Dec;20(12):3343-54.
- 368 Ugalde A, Haynes K, Boltong A, et al. Self-guided interventions for managing psychological distress in people with cancer - A systematic review. *Patient Educ Couns.* 2017 May;100(5):846-857.

- 369 Holland JC, Zittoun R. Psychosocial Issues in Oncology: A Historical Perspective. In: Holland JC, Zittoun R, eds. Psychosocial Aspects of Oncology. Berlino: Springer-Verlag, 1990.
- 370 Andersen BL. Psychological intervention for cancer patients to enhance the quality of life. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 552-68.
- 371 Razavi D. La réhabilitation médico-psychosociale des patients présentant une affection cancéreuse. *Rev Méd Brux* 1991; 12: 19-25.
- 372 Schraub S, Brugère J, Hoerni B. Qualité de la vie et cancer. *Progrès en cancérologie* 1984; 4.
- 373 Heim. Coping and Adaptation in cancer. In: Codfer CL, Watson M, eds. *Cancer and Stress: psychological, biological and coping studies*. New York: J Wiley and sons, 1991.
- 374 https://www.aiom.it/wpcontent/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Psicosociali.pdf.
- 375 Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, MacRae JH, Martin M, Pelletier G, Robinson J, Simpson JSA, Speca M, Tillotson L, Bultz BD (2004) High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 90(12):2297–2304
- 376 Holland JC, Reznik I (2005). Pathways for psychosocial care of cancer survivors. *Cancer*. 104(11 Suppl):2624-37.
- 377 Porcelli P, Sonino N (eds): *Psychological Factors Affecting Medical Conditions. A New Classification for DSM-V*. *Adv Psychosom Med*. Basel, Kar ger, 2007, v ol 28, pp I-X (DOI:10.1159/000106794), Italian Translation: "Fattori psicologici che influenzano le malattie" (Giovanni Fioriti, Roma 2008).
- 378 Knobf MT. Clinical update: psychosocial responses in breast cancer survivors. *Semin Oncol Nurs*. 2011, 27:e1–e14.

379 Tchen N, Juffs HG, Downie FP, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4175-83.

380 Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1080-6.

381 Vitali M, Garassino M. Turbe cognitive e trattamento nel paziente neoplastico. *Il Pensiero Scientifico Editore* downloaded by IP 87.1.162.186 Mon, 22 Oct 2018, 10:27:12.

382 Dionigi F, Milani R, Garcia-Etienne CA, Praticò V, Riboni G, Della Valle A, Ferrari A, Grasso D, Lasagna A, Pedrazzoli P, Manna S, Conti C., Klersy C, Politi P, Sgarella A. The institution of a Multi-disciplinary Italian Breast Unit: Reflections of the first psychosocial research study results on distress and quality of life. *Breast J.* 2019 Jul;25(4):678-681. doi: 10.1111/tbj.13244. Epub 2019 May 24. PMID: 31127684.

383 Grassi L, Sabato S, Rossi E, et al. Affective syndromes and their screening in cancer patients with early and stable disease: Italian ICD-10 data and performance of the Distress Thermometer from the Southern European Psycho-Oncology Study (SEPOS). *J Affect Disord.* 2009;114:193-199.

384 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Guidelines for Supportive Care/Distress Management. Version 2.2013. Jenkintown, PA: NCCN; 2013. Available at: www.nccn.org. [Accessed January 13, 2013]

385 Gil F, Grassi L, Travado L, Tomamichel M, Gonzalez JR (2005) Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients. *Support Care Cancer* 13(8):600–606.

386 La ricerca è proseguita nell'anno successivo estendendosi a un campione più ampio. In questa sede si vuole presentare i dati arrivati temporalmente alla loro

valutazione conclusiva, raccolti nell'arco dei due anni previsti.

387 Da febbraio 2020 gli incontri di gruppo sono stati impediti dalla pandemia da Covid 19 e dalle relative restrizioni, che hanno riguardato fino a maggio 2020 l'attività ambulatoriale stessa.

388 Neil K. Aaronson, Sam Ahmedzai, Bengt Bergman, Monika Bullinger, Ann Cull, Nicole J. Duez, Antonio Filiberti, Henning Flechtner, Stewart B. Fleishman, Johanna C. J. M. de Haes, Stein Kaasa, Marianne Klee, David Osoba, Darius Razavi, Peter B. Rofe, Simon Schraub, Kommer Sneeuw, Marianne Sullivan, Fumikazu Takeda, The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology, *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 85, Issue 5, 3 March 1993, Pages 365–376, <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>.

389 P.M Fayers. Interpreting quality of life data population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. *EJC*,| Volume 37, Issue 11, P1331-1334, July 01, 2001 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00127-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00127-7).

390 LA. Sheppard, S. Ely. Breast Cancer and Sexuality *The Breast J*. First published: 03 March 2008 <https://doi.org/10.1111/j.1524-4741.2007.00550.x> .

391 Beth E. Meyerowitz, Katherine A. Desmond, Julia H. Rowland, Gail E. Wyatt & Patricia A. Ganz (1999) Sexuality following breast cancer, *Journal of Sex & Marital Therapy*, 25:3, 237-250, DOI: 10.1080/00926239908403998.

392 Zimmermann T. Intimate Relationships Affected by Breast Cancer: Interventions for Couples. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(2):102-108. doi:10.1159/000381966.

393 Dean LT, Moss SL, Ransome Y, et al. "It still affects our economic situation": long-term economic burden of breast cancer and lymphedema. *Support Care Cancer*. 2019;27(5):1697-1708. doi:10.1007/s00520-018-4418-4.

394 Blamey RW, Cataliotti L, et al. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000;36:2288–93.

395 Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Coles CE, Delgado Bolton RC, Trill MD, Erdem S, Fjell M, Geiss R, Goossens M, Kuhl C, Marotti L,

Naredi P, Oberst S, Palussière J, Ponti A, Rosselli Del Turco M, Rubio IT, Sapino A, Senkus-Konefka E, Skelin M, Sousa B, Saarto T, Costa A, Poortmans P. The requirements of a specialist breast centre. *Breast*. 2020 Jun;51:65-84. doi: 10.1016/j.breast.2020.02.003. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32217457; PMCID: PMC7375681.

APPENDICE 1:

Un Esempio di PDTRA

Percorso Diagnostico Terapeutico Riabilitativo Assistenziale
per la gestione dei pazienti
con patologia tumorale della mammella

