

DISFOR Dipartimento di Scienze della Formazione
SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE SOCIALI
Curriculum Psicologia Antropologia e Scienze Cognitive
Ciclo XXX

TESI DI DOTTORATO

Valutazione delle funzioni cognitive e della capacità di automonitoraggio
delle emozioni in pazienti con neoplasia mammaria

Tutor: Prof. Fabrizio Bracco

Candidata: Dott.ssa Elena Molinari

ANNO ACCADEMICO 2017-2018

INDICE

Abstract	4
Capitolo 1. Il Tumore della mammella:incidenza, diagnosi e trattamento	
1.1 Dati epidemiologici italiani sulla neoplasia mammaria	6
1.2 Fattori di rischio correlati allo sviluppo di neoplasia della mammella	7
1.3 Cenni di anatomia della mammella	8
1.4 Modalità e gradi di stadiazione delle cellule neoplastiche	9
1.5 Trattamenti per la neoplasia della mammella	11
1.5.1 Chirurgia	11
1.5.2 Radioterapia	14
1.5.3 La terapia medica	15
1.5.3.1 Chemioterapia	17
1.5.3.2 Terapia ormonale	19
1.5.3.3 Terapia biologica	20
Capitolo 2. Il tumore della mammella: aspetti psicologici.	
2.1 L'impatto della diagnosi	22
2.2 L'impatto del trattamento chirurgico	24
2.3 L'impatto dei trattamenti adiuvanti	25
2.3.1 La chemioterapia	25
2.3.2 L'ormonoterapia	26
2.3.3 La radioterapia	27
Capitolo 3. Deficit cognitivo correlato a terapia medica per il tumore alla mammella.	
3.1 Chemioterapia e deficit cognitivo	28
3.2 Ormonoterapia e deficit cognitivo	34

Capitolo 4. Progetto di ricerca.

4.1 Razionale	37
4.2 Obiettivi e ipotesi	39
4.3 Metodo	41
4.3.1 Aspetti etici	41
4.3.2 Campione	41
4.3.3 Strumenti	43
4.3.4 Procedura	46
4.4 Considerazioni statistiche	47
4.5 Risultati	47
4.5.1 Trattamento farmacologico e abilità cognitive	52
4.5.2 Trattamento farmacologico e autovalutazione intelligenza emotiva	68
4.6 Discussione dei dati	79
4.7 Conclusioni	82
Bibliografia	84

ABSTRACT

La relazione tra tumore e fattori psicosociali è un'ipotesi molto antica in medicina che è stata a lungo studiata, sia dal punto di vista dell'effetto dei fattori psicosociali sull'eziologia del tumore sia dal punto di vista dell'effetto di diagnosi e trattamenti sui fattori psicosociali. Questo studio si iscrive nel secondo ambito di ricerca e in particolare il suo scopo è l'analisi degli effetti di due trattamenti farmacologici, chemioterapia e ormonoterapia, sulle funzioni cognitive e sull'abilità di riconoscimento e gestione delle emozioni nelle donne a cui è stato diagnosticato un tumore della mammella.

In letteratura, il problema dei deficit cognitivi correlati ai trattamenti chemioterapici (definiti colloquialmente in ambito clinico come *chemofog*) è molto noto e studiato, ma al momento non siamo a conoscenza di studi che abbiano indagato l'effetto dei trattamenti farmacologici sull'intelligenza emotiva (IE), ovvero l'abilità cognitiva di riconoscimento e gestione delle emozioni.

Fino ad oggi gli studi che hanno indagato la *chemofog* si sono concentrati su funzioni cognitive "di pensiero logico" quali memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive; l'attenzione agli effetti sull'IE può essere utile per le ricadute che vi possono essere sul paziente, in quanto è noto come la popolazione oncologica sia sottoposta ad un forte stress emotivo. Andare ad indagare quanto l'IE venga intaccata dalla neurotossicità legata ai farmaci può dare informazioni utili ad improntare degli interventi terapeutici e riabilitativi per aiutare i pazienti a far fronte al carico di stress emotivo che stanno affrontando; questo nell'ottica anche di avere un impatto positivo sulla qualità di vita e sulla gestione delle fasi di malattia.

La popolazione oggetto di studio è identificata in donne adulte con diagnosi di neoplasia mammaria, afferenti alle Oncologie Mediche di un ospedale regionale; complessivamente sono state contattate 113 donne con diagnosi di neoplasia mammaria di età compresa tra i 33 e i 60 anni. Di queste 65 sono risultate arruolabili secondo i criteri di inclusione ed esclusione definiti per la partecipazione allo studio. Hanno accettato di partecipare 37 donne ed in seguito ad un *drop-out* sono state effettivamente valutate 36 partecipanti.

Sono stati misurati in quattro tempi di rilevazione (T0-baseline, T1-3 mesi, T2-6 mesi, T3-Follow up a 12 mesi) le abilità cognitive di memoria, attenzione, capacità visuospatiale e linguaggio utilizzando il test RBANS e le capacità di IE utilizzando il questionario self-report SREIS; sono inoltre state misurate quali variabili di controllo le problematiche soggettive, emozionali e comportamentali utilizzando la scala CBA-H.

In generale i risultati di questo lavoro confermano quanto riportato in letteratura circa gli effetti negativi di chemioterapia e ormonoterapia su alcune capacità cognitive; si evidenzia in particolare non tanto un deficit sulle abilità cognitive, quanto un'interferenza sull'effetto di apprendimento.

Interessanti sono i risultati emersi dalla percezione delle capacità relative all'intelligenza emotiva, aspetto innovativo dello studio, che, complessivamente, sembrano avere un andamento peggiorativo nelle pazienti che fanno trattamenti chemioterapici, ormonoterapici o una combinazione di entrambi. Sempre relativamente alle competenze di intelligenza emotiva è emerso come le pazienti chemiotratate riferiscano di percepire maggiormente le emozioni e di saperle meglio comprendere rispetto alle altre partecipanti, risultato inatteso rispetto alle ipotesi che andrebbe approfondito in ulteriori studi.

La tesi di seguito presentata è articolata in quattro capitoli: nel primo viene fornita una descrizione di epidemiologia, eziologia, diagnosi e tipologia di trattamenti del tumore della mammella. Il secondo capitolo è focalizzato sugli aspetti psicologici interessati dalla malattia, in particolare sulle modalità di reazione emotiva e di adattamento alla diagnosi e ai trattamenti, con i loro effetti collaterali, per la neoplasia mammaria. Nel terzo capitolo viene presentata una rassegna della letteratura circa l'impatto dei trattamenti farmacologici, chemioterapia e ormonoterapia, sulle funzioni cognitive. Infine, nel quarto capitolo viene descritto il lavoro di ricerca: gli obiettivi, gli strumenti e il metodo utilizzati, le analisi statistiche svolte per la verifica delle ipotesi di lavoro, vengono inoltre dettagliati e commentati i risultati emersi.

CAPITOLO 1

IL TUMORE DELLA MAMMELLA: INCIDENZA, DIAGNOSI E TRATTAMENTO

1.1 Dati epidemiologici italiani sulla neoplasia mammaria

Secondo i dati dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) e dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), nel 2014 sono stati diagnosticati in Italia circa 48.000 nuovi casi di carcinomi della mammella nella donna. Tale carcinoma è la patologia neoplastica che maggiormente viene più diagnosticata nelle donne, nelle quali circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore di tipo mammario. Prendendo in considerazione le diagnosi di neoplasie femminili nelle varie fasce d'età, il cancro della mammella rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia in età pre-menopausale, cioè fino ai 49 anni, con un'incidenza del 41%, sia nella classe d'età tra i 50 e i 69 anni (35%), sia nelle donne oltre i 70'anni (21%).

Un altro interessante dato rilevato dall'AIOM, che nel 2014 ha redatto la revisione delle linee guida circa diagnosi, trattamento e prognosi delle neoplasie della mammella, riguarda il cambiamento del tasso di mortalità dovuto a tale patologia. Infatti dalla fine degli anni Ottanta ad oggi si è osservata una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario, stimabile del – 1,0% all'anno. Questo trend positivo è attribuibile a differenti fattori strettamente correlati tra loro, in primis un'attenta e partecipata campagna di prevenzione e di screening, con miglioramento notevole nella sensibilità degli strumenti diagnostici; questa maggiore potenza diagnostica ha fornito materiale utile all'avvio di importanti lavori di ricerca che hanno studiato le caratteristiche e il comportamento della malattia e supportato le nuove proposte terapeutiche, che con la partecipazione dei clinici agli studi, hanno portato ad un affinamento delle tecniche terapeutiche chirurgiche e mediche.

Il dato incoraggiante sulla mortalità ha favorito anche l'instaurarsi di un circolo virtuoso, per cui la popolazione è risultata sempre più idonea a studi di tipo longitudinale che prestassero attenzione anche ad aspetti non farmacologici correlati alla malat-

tia, contribuendo ad approfondire le conoscenze relative sia allo sviluppo della malattia, sia alla cura della persona con l'obiettivo di ridurre rischi di recidiva o di progressione della malattia ed anche, in un'ottica bio-psico-sociale, di occuparsi di aspetti della vita quotidiana e relazionale in qualche modo interessati dall'evento malattia.

Proprio in questo contesto si inserisce il presente lavoro, che indagando gli ambiti psicologici legati alle funzioni cognitive e alla gestione delle emozioni, si propone di mettere in luce le relazioni tra questi aspetti e le parti mediche, in particolare relative ai trattamenti farmacologici.

1.2 Fattori di rischio correlati allo sviluppo di neoplasia della mammella.

I fattori di rischio di sviluppo del tumore mammario possono essere distinti in fattori di rischio non modificabili, quali età, fattori ormonali e genetici; e fattori modificabili quali fattori metabolici, dieta e stile di vita. (Berrino, Micheli, 2005)

Nello specifico i fattori di rischio non modificabili sono i seguenti (Petracci et al., 2011; AIOM 2014):

- età: la probabilità di ammalarsi aumenta con l'aumentare dell'età della donna, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,3% fino a 49 anni (1 donna su 43), del 5,4% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,5% tra 70 e 84 (1 donna su 22). La correlazione con l'età potrebbe essere legata allo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni unito al progressivo danneggiamento del DNA;
- fattori riproduttivi che pare che siano fattori di rischio per la neoplasia mammaria sono: una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce ed una menopausa tardiva e che comportano una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; il fatto di non avere figli oppure una prima gravidanza a termine dopo i 30'anni; infine il mancato allattamento al seno;
- fattori di rischio correlati a familiarità ed ereditarietà (Chen, Parmigiani, 2007) possono riguardare il 5%-7% delle neoplasie della mammella, 1/4 dei quali risultano determinati dalla mutazione di due geni: 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 stimato come pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40%.

Infine, sono fattori di rischio non modificabili il fatto di aver subito una pregressa radioterapia a livello toracico, specialmente se prima dei 30 anni d'età, e la diagnosi di pregresse displasie o neoplasie mammarie.

I fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasia della mammella, considerati modificabili, sono (Petracci et al., 2011):

- fattori ormonali e metabolici, per cui vi è un incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; vi è inoltre un aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali;
- obesità, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria;
- una dieta ad alto apporto calorico ricca di grassi e di zuccheri raffinati o con frequente consumo di carni rosse e di alcol aumenta il rischio di sviluppare un tumore al seno. Al contrario la dieta mediterranea, e più in generale un elevato consumo di frutta fresca e verdura, riducono il rischio. Anche il regolare esercizio fisico riduce il rischio di sviluppare un tumore al seno.

1.3 Cenni di anatomia della mammella

Una breve descrizione delle caratteristiche anatomiche della mammella può essere utile per comprendere i tipi di carcinoma mammario che verranno descritti in seguito; il parenchima mammario è una ghiandola formata da un complesso di strutture che in modo dettagliato si possono distinguere nelle seguenti parti:

- tessuto ghiandolare, suddiviso in lobi, ognuno dei quali sbocca verso il capezzolo attraverso un sottile canale detto canale galattoforo;
- tessuto adiposo e tessuto fibroso che dividono e sostengono le ghiandole;
- capezzolo che si trova all'apice della mammella, è di forma conica e presenta gli sbocchi dei dotti galattofori, chiamati pori lattiferi;

- areola che rappresenta la regione circolare pigmentata che circonda il capezolo, del diametro di circa 3-5 cm. Le piccole sporgenze dell'areola sono determinate dallo sbocco superficiale delle ghiandole sebacee.

In ciascuna mammella si intersecano inoltre vasi sanguigni e vasi linfatici che conducono ai linfonodi. Le principali stazioni di drenaggio linfatico per la mammella sono localizzate nel cavo ascellare, nella regione retrosternale e sopra la clavicola, alla base del collo.

Lo sviluppo ed i cambiamenti della ghiandola mammaria avvengono principalmente sotto lo stimolo degli ormoni femminili, estrogeni e progesterone, con prevalenza del tessuto ghiandolare o del tessuto adiposo a seconda della fase ormonale e dell'età della donna; infatti, generalmente la componente ghiandolare è molto rappresentata nelle donne giovani ed in pre-menopausa; al contrario in post-menopausa e con l'avanzare dell'età il tessuto adiposo della mammella tende ad aumentare. Il fatto che vi sia questa sensibilità ad estrogeni e progesterone diviene un dato importante in fase di diagnosi istologica e quindi di proposta terapeutica.

1.4 Modalità e gradi di stadiazione delle cellule neoplastiche

La stadiazione consiste nella classificazione schematica della patologia tumorale secondo parametri che ne descrivono le caratteristiche e che hanno implicazioni in termini di aggressività della malattia e quindi differenti possibili esiti prognostici; questa classificazione viene ricavata dalle caratteristiche istologiche del tessuto prelevato per via biptica. La conoscenza dello stadio della malattia è importante, oltre che per formulare diagnosi e prognosi, soprattutto per stabilire il regime terapeutico più indicato a fronteggiare con successo le caratteristiche della cellula tumorale che possono favorire la proliferazione sia a livello locale sia a livello sistemico (metastasi).

Il sistema più usato è il sistema TNM dove T descrive le dimensioni del tumore, N lo stato dei linfonodi ed M indica se esiste malattia a distanza, indica cioè la presenza di metastasi; l'insieme di questi tre parametri identifica lo stadio.

Nella figura 1.1, estratta dalle linee guida del 2014 “Neoplasie della mammella” a cura dell'AIOM, vengono illustrate le caratteristiche del TNM che definiscono gli stadi della patologia neoplastica in ordine crescente secondo le prospettive prognostiche dalla meno infausta (stadio 0) alla più infausta (stadio IV).

Figura 1.1 Estratto dalle linee guida del 2014 “Neoplasie della mammella” AIOM

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio I A	T1*	N0	M0
Stadio I B	T0	N1 mi	
	T1*	N1 mi	
Stadio IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	
	T2	N0	
Stadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stadio IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	
	T2	N2	
	T3	N1	
	T3	N2	
Stadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	
	T4	N2	
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.
 -M0 comprende M0(i+).
 -La designazione pM0 non è valida; qualsiasi M0 dovrebbe essere clinica.
 -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.
 -La designazione di stadio può cambiare se esami diagnostici per immagine rivelano la presenza di metastasi a distanza, a condizione che siano stati eseguiti entro quattro mesi dalla diagnosi in assenza di progressione di malattia e che la paziente non abbia ricevuto terapia neoadiuvante.
 -I prefissi “yc” ed “yp” indicano la classificazione dopo terapia neoadiuvante. Nessun gruppo di stadio è assegnato nel caso di ottenimento di una risposta completa patologica (ad esempio ypT0N0 cM0).

La stadiazione secondo TNM può essere arricchita da informazione istologica circa il grado di differenziazione del tessuto cellulare (*grading*) che descrive quanto la neoplasia si discosta, nel suo aspetto istologico, dal tessuto normale da cui ha preso origine. Tale differenziazione è classificata in quattro gradi:

Grado 1: ben differenziato

Grado 2: Moderatamente differenziato

Grado 3: scarsamente differenziato

Grado 4: indifferenziato

Anche questa classificazione comporta informazioni terapeutiche e prognostiche, dal grado 1 a migliore prognosi, a grado 4 a prognosi più infausta, in termini di immaturità e “aggressività” delle cellule neoplastiche.

Quindi di norma in oncologia, si indica la stadiazione di un tumore con la seguente dicitura ricavata dal referto dell'esame istologico: *pT score - Gscore - Nscore* con specificazione del linfonodo sentinella (Is) e indicazione del numero dei linfonodi positivi- vi sul totale dei linfonodi escissi – *Mscore*.

Lo stadio più precoce, a volte chiamato Stadio 0, è rappresentato dal carcinoma non invasivo e in particolare dal carcinoma duttale *in situ* o *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS); il fattore prognostico favorevole è dato dalla non capacità di questo carcinoma di estendersi oltre i dotti mammari e quindi dare metastasi a distanza.

Al contrario il carcinoma infiltrante o invasivo ha la capacità di estendersi oltre i dotti ed arrivare ai linfonodi e ad altre parti del corpo. Il carcinoma infiltrante può essere suddiviso in base alla classificazione T(G)NM precedentemente descritta (Figura 1.1).

1.5 Trattamenti per la neoplasia della mammella

I tumori al seno sono un gruppo eterogeneo di malattie per le quali oggi si hanno a disposizione un ampio ventaglio di opzioni terapeutiche tra loro alternative o complementari, che vanno dalla chirurgia alla radioterapia (RT), dalla ormonoterapia (OT) alla chemioterapia (CT) (AIOM, 2014).

Le diverse opzioni terapeutiche vengono valutate e proposte in base allo stadio della neoplasia, alle caratteristiche biologiche delle cellule tumorali e alle condizioni di salute della paziente.

1.5.1 Chirurgia

Nella terapia per le neoplasie della mammella, l'intervento chirurgico riveste un ruolo centrale ed è sovente il primo trattamento che viene proposto alle pazienti; attualmente la tendenza è quella di privilegiare il più possibile una chirurgia di tipo conservativo che consiste nell'asportazione di una porzione di tessuto mammario comprendente il tumore con un margine non inferiore al centimetro di parenchima circostante macroscopicamente sano, intervento definito di ampia exeresi, o nell'a-

sportazione di un ampio settore di ghiandola mammaria, della cute soprastante e della fascia del muscolo grande pettorale, definito quadrantectomia.

Quando non è possibile effettuare un intervento di tipo conservativo, quindi quando si deve asportare l'intera ghiandola mammaria, si interviene con una mastectomia che può essere:

- totale, con asportazione della ghiandola mammaria e di una losanga di cute soprastante comprendente areola e capezzolo.
- con risparmio di cute (*Skin-sparing*), che prevede l'asportazione della ghiandola mammaria con il complesso areola e capezzolo.
- con risparmio del complesso areola-capezzolo (*Nipple-sparing*).

L'intervento chirurgico viene utilizzato anche per rimuovere i linfonodi che andranno analizzati istologicamente; la tecnica più diffusa è la biopsia del linfonodo sentinella (ls) che consiste nel prelevare il primo linfonodo che riceve la linfa dall'area del seno affetta da tumore e che, quindi, per primo può essere interessato da cellule tumorali. Se il linfonodo sentinella contiene cellule tumorali l'intervento può essere completato con l'asportazione degli altri linfonodi ascellari tramite dissezione dei linfonodi ascellari (DLA).

Il trattamento chirurgico, come tutti i trattamenti terapeutici, può andare incontro a complicanze ed effetti collaterali, i più comuni sono:

- sieroma: gonfiore dovuto a raccolta di siero in sede di intervento che può durare anche qualche settimana dopo l'intervento per poi ridursi progressivamente.
- linfedema: in seguito a rimozione chirurgica dei linfonodi del cavo ascellare, vi può essere una rallentata circolazione linfatica dell'arto superiore che può tradursi, nei mesi successivi o anche dopo anni, in un gonfiore visibile al braccio o a parti di esso.
- linfangite: il linfedema e la rallentata circolazione linfatica possono predisporre la mammella o l'arto superiore a processi infiammatori o/e infettivi che si manifestano con arrossamento della cute, dolore, calore, febbre ed aumento del volume dell'arto.
- lesioni nervose: durante l'intervento chirurgico potrebbero essere lesi alcuni rami nervosi come quelli del nervo muscolo-cutaneo con comparsa di sintomi

quali: senso di pesantezza, formicolii, senso di goccia d'acqua fredda che scende lungo il braccio, bruciore, insensibilità di un'area del braccio vicino all'ascella. Tali sintomi tendono a diminuire progressivamente fino a scomparire non appena le fibre nervose si rigenerano.

- Alterazioni della cicatrice: dopo l'intervento potrebbe verificarsi la formazione di aderenze cicatriziali con retrazione e tessuti e fastidio.

1.5.2 Radioterapia

Nelle pazienti affette da neoplasia mammaria, la radioterapia viene generalmente utilizzata durante la chirurgia con la metodica definita *Intra-Operative Radio-Therapy* (IORT), oppure dopo il trattamento chirurgico, in entrambi i casi la terapia radiante è volta ad eliminare eventuali cellule tumorali residue e ridurre pertanto il rischio di una recidiva loco-regionale.

La radioterapia è in genere raccomandata: in caso di una chirurgia conservativa come la quadrantectomia; in caso di mastectomia se il tumore ha un diametro maggiore di 5 centimetri; in ogni caso, quando le cellule neoplastiche sono presenti in molti linfonodi.

L'irradiazione, a seconda dei casi, può quindi riguardare la mammella residua, la parete toracica e le stazioni linfonodali di drenaggio.

Il trattamento radiante è preceduto da un centraggio mediante TAC senza mezzo di contrasto che permette di localizzare la sede da irradiare e di delimitarla attraverso puntiformi tatuaggi sulla cute.

Anche in questo caso, come anche già visto con la chirurgia, si possono prevedere diverse modalità di trattamento che possono differire per numero di applicazioni o dose radiante somministrata. Gli schemi terapeutici più frequentemente utilizzati per il trattamento della neoplasia della mammella, sono:

- trattamento standard, che consiste nell'irradiazione dell'intera mammella associata ad un'eventuale sovra-dose successiva sulla zona del letto operatorio. Questo trattamento viene effettuato dilazionando la dose di radiazioni in 5 o 6 settimane. La durata della singola seduta è di pochi minuti.

- ipofrazionamento accelerato, che consiste nell'irradiazione dell'intera mammella associata ad un'eventuale sovra-dose concomitante sulla zona del letto operatorio. Questa modalità permette di accorciare la durata del trattamento che viene effettuato dilazionando la dose di radiazioni in 3 settimane. I risultati sono sovrapponibili a quelli del trattamento standard in termini di efficacia e tollerabilità.
- radioterapia intraoperatoria (o IORT), è una particolare tecnica in cui una singola, alta dose di radiazioni è somministrata nel corso dell'intervento chirurgico, permettendo l'irradiazione del letto tumorale direttamente dopo l'asportazione del tumore. La IORT ha il vantaggio di ridurre la durata del trattamento, di accrescere la precisione dell'irradiazione, proteggendo dalle radiazioni i tessuti sani vicini ed evitando anche di estendere l'irradiazione a tutta la mammella.

I principali effetti collaterali che possono insorgere durante o dopo il trattamento radioterapico riguardano: comparsa di un arrossamento più o meno intenso della cute a seconda della sensibilità individuale; senso di stanchezza e calo di appetito che, generalmente, cessa spontaneamente qualche settimana dopo la fine delle sedute. Talvolta può manifestarsi un aumento di volume della mammella dovuto ad un edema formatosi a causa del rallentamento della circolazione linfatica della zona irradiata ed allo stato infiammatorio indotto dalle radiazioni.

1.5.3 La terapia medica

Dopo la rimozione di un tumore, anche se le possibilità di averlo sconfitto sono molto elevate, non è possibile offrire una garanzia assoluta alle pazienti. Pertanto molto spesso si consiglia di seguire una cura farmacologica definita "adiuvante" che ha l'obiettivo di consolidare nel tempo il risultato dell'operazione chirurgica, andando ulteriormente a ridurre il rischio di recidiva locale o distale (metastasi).

Dopo aver valutato le caratteristiche istologiche ed immunoistochimiche del tumore possono essere proposti i seguenti trattamenti adiuvanti, singolarmente o in azione combinata tra loro: chemioterapia, ormonoterapia e terapia biologica.

Dall'esame istologico possono essere ricavate le seguenti informazioni utili alla pro-

posta di terapia medica più idonea:

- il tipo istologico (duttale, lobulare, ecc.);
- le dimensioni del tumore (T);
- il grado di differenziazione (G1, 2, 3);
- la presenza o meno di cellule tumorali nei capillari sanguigni che circondano il tumore (invasione vascolare);
- la presenza o assenza di recettori ormonali e la loro percentuale, in particolare estrogeni (ER) e progestinici (PgR);
- la presenza o meno di cellule tumorali nei linfonodi ascellari (N);
- la percentuale di proliferazione, in pratica la velocità di crescita delle cellule tumorali, indicata con la sigla Ki67 o MIB-1;
- la positività o negatività di un test chiamato Her2 o c-erbB2, che caratterizza ulteriormente le cellule tumorali da un punto di vista genetico.

L'algoritmo decisionale che porta alla scelta della terapia medica da proporre in base alle caratteristiche istologiche delle cellule neoplastiche è illustrato nelle seguenti due immagini (Figura 1.2 e figura 1.3), estratte dalle linee guida 2014 “Neoplasie della mammella” dell'AIOM che sono riferimento per le informazioni riportate circa la terapia medica del tumore della mammella.

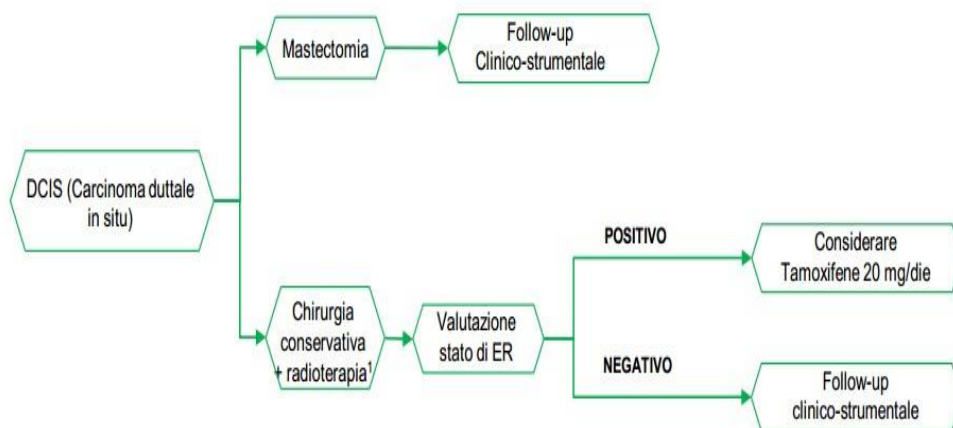


Figura 1.2: Estratto da Linee Guida AIOM 2014 “Neoplasie della mammella”. Algoritmo decisionale nel trattamento del DCIS

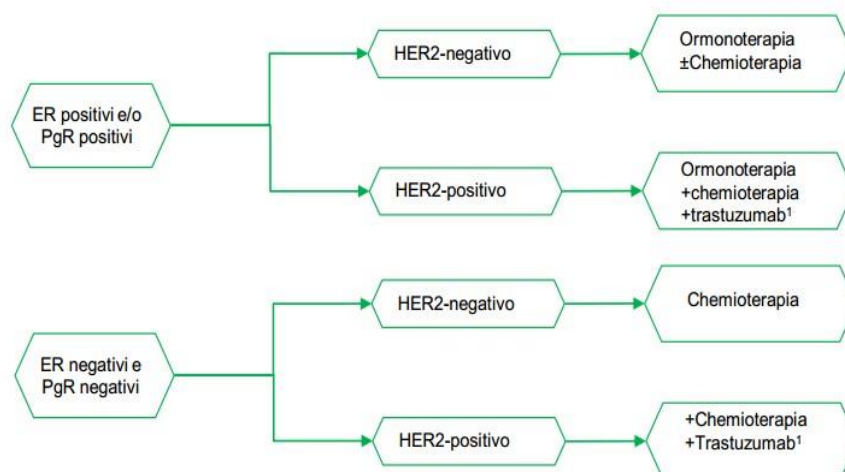


Figura 1.3: Estratto da Linee Guida AIOM 2014 “Neoplasie della mammella”. Algoritmo decisionale nel trattamento del carcinoma infiltrante secondo immunoistochimica

1.5.3.1 Chemioterapia

La chemioterapia (CT) consiste nell’impiego combinato di farmaci, i quali attraverso il circolo sanguigno, possono raggiungere le cellule tumorali in ogni parte dell’organismo. I farmaci chemioterapici sono somministrati tipicamente per via endovenosa (ev) e in alcuni casi in compresse. La somministrazione di chemioterapici per via endovenosa avviene attraverso cicli di trattamento a cadenza variabile (settimanale, trisettimanale) con una durata di infusione che può variare da minuti a ore, a seconda delle molecole utilizzate.

La finalità del trattamento chemioterapico varia in funzione della fase della malattia; in una malattia in fase iniziale si propone una chemioterapia a scopo adiuvante che ha l’obiettivo di ridurre il rischio di ripresa della malattia a livello locale e sistemico. In questo caso, convenzionalmente, si utilizzano regimi di associazione di farmaci contenenti antracicline, che vengono somministrate per via ev per tre mesi ogni 21 giorni, o ogni 14 giorni in caso di *dose intense* e taxani con infusione settimanale per altri tre mesi. In base alle caratteristiche immunoistochimiche delle cellule tumorali, vi possono essere associati farmaci ormonali e/o anticorpi monoclonali.

Alle pazienti con tumore operabile non suscettibile di chirurgia conservativa per, ad

esempio, le dimensioni della neoplasia, può essere proposto un trattamento chemioterapico preoperatorio o “neoadiuvante” allo scopo di ridurre le dimensioni del tumore e offrire la possibilità di essere sottoposte a una chirurgia conservativa.

Infine la chemioterapia risulta trattamento di elezione in quei casi in cui la malattia non risulti operabile in prima battuta o sia in fase avanzata.

Le reazioni alla chemioterapia variano da soggetto a soggetto e in funzione dei farmaci utilizzati. Alcuni effetti collaterali si manifestano durante o subito dopo la somministrazione dei farmaci chemioterapici, altri possono verificarsi a distanza di tempo.

Nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali sono comunque controllabili con specifici trattamenti e in genere reversibili.

I disturbi più comuni possono essere rappresentati da:

- nausea e vomito che possono comparire il giorno stesso e/o i giorni immediatamente successivi all’infusione;
- riduzione dei globuli rossi con conseguente anemia e aumentato senso di stanchezza;
- riduzione delle piastrine con possibile sanguinamento;
- riduzione dei globuli bianchi con conseguente possibile aumento del rischio di infezione;
- caduta dei capelli e dei peli in tutte le parti del corpo come effetto transitorio. A seconda del farmaco utilizzato potrà verificarsi gradatamente o nell’arco di pochi giorni.
- infiammazione del cavo orale, irritazione, comparsa di mugugno o mucosite orale;
- stipsi, diarrea e dolori addominali;
- alterazione del gusto e diminuzione dell’appetito che scompaiono alla conclusione del trattamento;
- alterazioni cutanee: si manifestano con iperpigmentazione o desquamazione della cute o delle unghie, che regrediscono al termine del trattamento;
- disturbi neurologici: si manifestano con formicolii e prurito a mani e piedi talora associati a diminuita sensibilità;

- alterazioni della funzionalità epatica;
- alterazioni della funzionalità cardiaca;
- alterazioni del ciclo mestruale. Per pazienti più giovani, quest'effetto è temporaneo, ma per le pazienti prossime alla menopausa potrebbe essere irreversibile.

1.5.3.2 *Terapia ormonale*

L'ormonoterapia (OT), o terapia ormonale, consiste nella somministrazione di farmaci in grado di interferire con l'attività e la produzione degli ormoni ritenuti coinvolti nell'insorgenza e nello sviluppo di almeno due terzi dei tumori mammari. Questa terapia risulta efficace solo nelle pazienti con tumori ormono-dipendenti per la presenza di recettori per l'estrogeno e/o il progesterone sulla superficie delle cellule tumorali; dato che emerge dalle analisi immunoistochimiche delle cellule tumorali asportate in fase di biopsia o di intervento chirurgico.

Esistono tre tipologie di farmaci ormonoterapici:

- tamoxifene
- inibitori dell'aromatasi (IA)
- LHRH analoghi.

Questi farmaci possono essere usati da soli, in sequenza o in combinazione sulla base delle caratteristiche della paziente, della malattia e dello stato menopausale della paziente; come illustrato nel seguente algoritmo decisionale (figura 1.4) estratto dalle linee guida 2014 "Neoplasie della mammella" dell'AIOM.

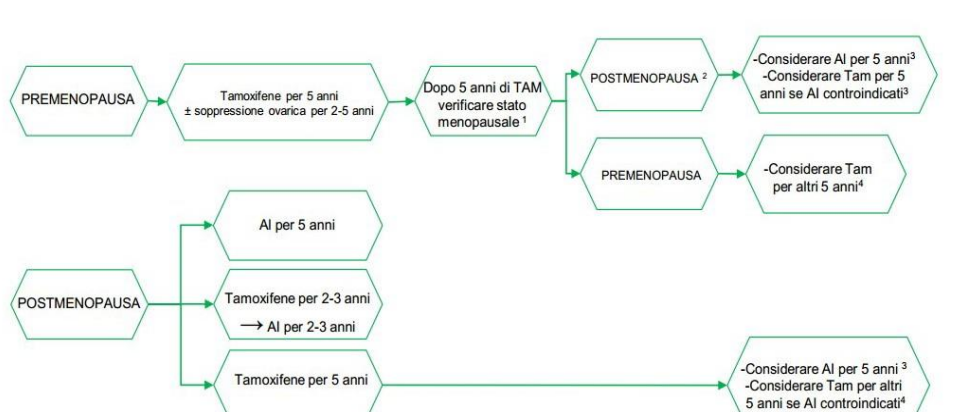


Figura 1.4: Estratto da Linee Guida AIOM 2014 “Neoplasie della mammella”. Algoritmo decisionale nel trattamento ormonoterapico pre e post-menopausale

Il tamoxifene appartiene alla classe degli antiestrogeni e agisce impedendo che gli estrogeni si combinino con le cellule tumorali e ne stimolino la crescita. Il farmaco si assume per via orale tutti i giorni all’incirca alla stessa ora per tutto il periodo di trattamento, di solito della durata di 5 anni. Gli effetti collaterali, in genere di lieve entità, variano da persona a persona e possono includere: vampate di calore e sudorazione, aumento di peso, ritenzione idrica, insonnia, sbalzi di umore e depressione. Nelle donne in postmenopausa, il tamoxifene accresce leggermente il rischio di sviluppare tumore dell’endometrio, trombosi agli arti inferiori e ictus.

Gli inibitori dell’aromatasi sono farmaci che riducono la quantità di estrogeni in circolo nell’organismo e di conseguenza la quantità di ormoni che possono stimolare la crescita di eventuali cellule tumorali. Questi farmaci sono di solito riservati alle donne già in menopausa in cui la produzione di estrogeni non avviene più da parte delle ovaie ma nei muscoli, nel fegato e nel tessuto adiposo attraverso l’enzima aromatasi. Similmente al tamoxifene, anche questo farmaco si assume per via orale tutti i giorni all’incirca alla stessa ora e gli effetti collaterali più comuni sono: vampate di calore, stanchezza, dolori articolari, nausea, osteoporosi e ipercolesterolemia nel lungo tempo.

Gli LHRH analoghi sono sostanze che inibiscono la produzione degli estrogeni da parte delle ovaie con conseguente blocco reversibile del ciclo mestruale e ottenimento di una menopausa temporanea. Vengono pertanto usati nelle donne in età pre-menopausale in associazione con un altro antiestrogeno o con un inibitore dell’a-

romatasi.

La prima somministrazione, per via sottocutanea o intramuscolare a seconda del tipo di farmaco, deve avvenire il primo giorno delle mestruazioni e le successive devono avvenire puntualmente ogni 28 giorni. Gli effetti collaterali di tale terapia simili a quelli della menopausa fisiologica e comprendono vampate di calore e sudorazione, diminuzione della libido, ritenzione di liquidi cefalea e sbalzi d'umore.

1.5.3.3 *Terapia biologica*

Negli ultimi anni sono stati studiati farmaci, definiti anticorpi monoclonali, capaci di colpire solo le cellule tumorali, agendo su un bersaglio contenuto esclusivamente o prevalentemente su di esse.

Alla classe degli anticorpi monoclonali utilizzati nel trattamento dei tumori mammari appartiene trastuzumab (Herceptin) che agisce unicamente sulle cellule che esprimono sulla loro superficie grandi quantità di un recettore chiamato Her2 (tumori Her2 positivi). Questo farmaco, utilizzato in combinazione con la chemioterapia, ha contribuito ad aumentare la sopravvivenza delle pazienti.

Si somministra per via endovenosa o sottocutanea ogni 3 settimane esclusivamente in ambito ospedaliero. È un farmaco ben tollerato ma in alcuni casi può produrre un danno cardiaco, di solito di lieve entità e reversibile dopo la sospensione del trattamento.

CAPITOLO 2.

IL TUMORE DELLA MAMMELLA: ASPETTI PSICOLOGICI

La relazione tra tumore e fattori psicosociali è un'ipotesi molto antica in medicina che è stata a lungo studiata, con metodologia sempre più fine, soprattutto nel tumore della mammella. Questo tipo di lavori ha interessato due filoni paralleli: l'effetto dei fattori psicosociali sull'eziologia del tumore della mammella e l'effetto di diagnosi e trattamenti per il tumore della mammella sui fattori psicosociali. Questo capitolo è focalizzato sul secondo ambito di ricerca che pone l'attenzione sull'impatto psicosociale e sul processo di adattamento nel tumore della mammella.

Già nel 1980 la Meyerowitz ha evidenziato come le conseguenze psicosociali del tumore della mammella possano essere ripartite in tre grandi aree: disagio psicologico, con reazioni di ansia, depressione, rabbia; cambiamenti nello stile di vita, dovuti a problematiche fisiche, maggiore affaticabilità, problemi sessuali e coniugali; paure e preoccupazioni, circa intervento, terapie, immagine corporea, recidiva e morte.

In questo capitolo si farà riferimento al manuale di Psiconcologica (Bellani, 2003) in quanto ha definito e delineato le reazioni psicologiche presenti nelle pazienti che affrontano sia in generale il cancro sia in particolare quello al seno, dettagliando anche l'impatto psicologico dei differenti trattamenti. Da allora la letteratura si è frammentata in differenti studi che hanno approfondito le specifiche reazioni individuate (ad esempio distress, coping,) in differenti stadi della malattia.

Nel suddetto manuale di Bellani (2003), i fattori che influenzano la risposta psicologica e il processo di adattamento della donna alla malattia vengono schematicamente distinti in due gruppi: fattori legati alla donna e al suo ambiente e fattori legati alla malattia e ai suoi trattamenti.

Rispetto al primo gruppo viene riportato come i dati in letteratura risultino contrastanti e non sempre forniscano dati univoci e facilmente interpretabili; tuttavia nel complesso è possibile individuare le seguenti indicazioni:

- l'età più giovane sembrerebbe correlate ad un numero maggiore di problematiche psicosociali, anche se sono necessari ulteriori studi per valutare l'effetto dell'età sull'adattamento alle recidive e alla progressione di malattia;
- il basso livello socioeconomico pare influenzare negativamente l'adattamento

alla malattia;

- relazioni intime e familiari insoddisfacenti possono aumentare il rischio di distress e disagio psicosociale durante la malattia; cosa simile sembra accadere quando anche le relazioni nella cerchia sociale allargata sono poco soddisfacenti e poco supportive
- la presenza di eventi di vita stressanti può essere un predittore di rischio di distress psicologico in questi pazienti, anche se i dati possono risentire di difficoltà nella definizione e rilevazione di tali eventi stressanti di vita;
- la presenza di un familiare che ha avuto o ha un tumore della mammella può influenzare negativamente l'adattamento comportamentale ed emotivo della donna alla malattia;
- un fattore di rischio per lo sviluppo di distress e aspetti psichiatrici durante la malattia è la presenza nella storia della donna di pregresse patologie psichiche, abuso di sostanze o di un'elevata ansia di tratto;
- rispetto allo stile di *coping* adottato emergono due aspetti apparentemente contrastanti: uno stile di *coping* più flessibile ed orientato al *problem solving* sembrerebbe predittore di un miglior adattamento alla malattia, tuttavia, strategie di negazione ed evitamento sembrano avere un effetto protettivo nella fase di trattamento chemioterapico e radioterapico;
- infine, pare che donne che presentano un investimento maggiore sul proprio corpo possano vivere in maniera più disadattiva le conseguenze dell'intervento chirurgico e della chemioterapia che hanno un forte impatto sull'immagine corporea.

I fattori legati alla malattia, invece, comprendono le diverse fasi di malattia: diagnosi, trattamento (tipo di trattamento, effetti collaterali, esito del trattamento), eventuali recidive, progressione di malattia e fase avanzata e terminale.

2.1 L'impatto della diagnosi.

La fase diagnostica viene solitamente preceduta dal riscontro di una lesione sospetta, che può avvenire durante un controllo mammografico di *routine* o dalla percezione di un nodulo da parte della donna; le reazioni emotive che caratterizzano questa fase di attesa diagnostica riguardano ansia, paura o anche intorpidimento e

blocco emotivo, possono essere presenti anche alterazioni della concentrazione e del pensiero.

Sempre nel manuale di Bellani (2003) viene riportato come in questa fase, la donna possa attivare meccanismi di difesa quali negazione ed evitamento che rischiano di portare ad una procrastinazione della consultazione medica.

Le reazioni alla diagnosi vera e propria possono variare nella persona in base alla percezione della gravità della malattia, delle esperienze pregresse, dei meccanismi di difesa, degli stili di *coping* e del supporto relazionale ricevuto. Prendendo ad esempio lo studio di Tjemsland e coll. (1996) si può definire la reazione alla diagnosi di neoplasia mammaria come una risposta acuta traumatica da stress, con la presenza di pensieri intrusivi - che nel suddetto lavoro risultavano correlati positivamente con età più giovane e presenza di un *partner*, e negativamente con la presenza di un familiare con diagnosi di tumore della mammella - e sintomi di evitamento, correlati alla presenza di altri eventi traumatici occorsi nell'anno precedente la diagnosi.

Nel manuale di Psiconcologia (Bellani, 2003), viene riportato come sia altresì importante porre attenzione alle modalità di comunicazione della diagnosi che possono influire sia sulla comprensione della malattia sia su capacità della donna di adattamento e di far fronte alla diagnosi stessa e al trattamento; infatti viene sottolineato come le pazienti che percepiscono come più inadeguate le informazioni date loro sulla diagnosi e sul trattamento, siano più a rischio di sviluppare sintomi ansiosi e depressivi. Si evidenzia anche come la presenza di un *caregiver* supportivo al momento della comunicazione diagnostica, possa favorire l'adattamento psicologico della donna.

Nel paziente, sia in questa fase sia durante le terapie, si attivano delle profonde reazioni emotive, il tumore si configura come una patologia di crisi che porta la persona ad attuare profondi cambiamenti nel proprio stile di vita, nelle relazioni e nell'identità; la malattia è vissuta come un'aggressione e comporta anche un senso di impotenza e di imprevedibilità. La capacità del paziente di affrontare questa crisi dipende da diversi fattori fra cui: il tipo di neoplasia, il precedente adattamento a situazioni critiche, la minaccia che la malattia rappresenta per l'individuo, il supporto sociale percepito e la capacità reattive del paziente. Per far fronte alla malattia, il paziente può mettere in atto alcuni meccanismi di difesa (Morasso, Tomamichel, 2005), tra cui:

- Negazione, risposta piuttosto comune alla diagnosi, come tentativo di cancellare la realtà per fronteggiare l'angoscia. Ha una funzione di adattamento quando consente di prender tempo per mobilitare e organizzare le risorse; quando però diviene persistente e totalizzante è indice di un adattamento non riuscito.
- Proiezione, soprattutto dell'aggressione percepita dalla malattia, questo può generare un atteggiamento ostile e ribelle nel paziente verso curanti e terapie.
- Regressione, attivata per difendersi dall'ansia, può condurre a sviluppare comportamenti di dipendenza e richiedenti verso i propri familiari o i curanti. Entro un certo limite anche questo meccanismo è utile per lo sviluppo di una buona alleanza e relazione terapeutica.
- Atteggiamento fatalistico, che può comportare una passiva rassegnazione del paziente alla malattia, può limitare vissuti ansiosi e depressivi, ma rappresenta un ostacolo all'instaurarsi di una relazione partecipata e collaborativa

2.2 L'impatto del trattamento chirurgico

Nelle pazienti con neoplasia mammaria possono essere presenti reazioni o problematiche in conseguenza dell'intervento chirurgico di mastectomia o di quadrantectomia, quali ad esempio problemi relativi ad identità e autostima, problematiche sessuali e relazionali, senso di vergogna, difficoltà nello svolgimento di alcune attività quotidiane; quest'ultime in particolare nelle donne che subiscono un intervento al seno con dissezione del cavo ascellare.

I predittori di un buon adattamento alla chirurgia sembrano essere lo stadio precoce di malattia e un adeguato funzionamento psicosociale, un cattivo adattamento risulterebbe dalla concomitanza di altre malattie fisiche o di eventi stressanti, di comorbidi- tà psichiatriche, scarso supporto sociale e percezione di ridotto controllo sui propri eventi di vita. Per quanto concerne l'impatto dei due differenti approcci chirurgici - mastectomia e quadrantectomia - pare che l'immagine corporea e la qualità della vita sessuale siano meglio mantenute negli interventi di tipo conservativo.

Infine, facendo ancora riferimento al manuale di Bellani (2003), sempre maggiore interesse viene posto sugli aspetti psicologici degli interventi estetici di ricostruzione mammaria, che solitamente vengono richiesti da donne con buoni livelli di adatta-

mento psicologico e di funzionamento sociale; inoltre pare che l'intervento di ricostruzione riduca l'impatto della mastectomia sulla qualità di vita della donna, fino a non individuare differenze in quest'ambito tra chi subisce un intervento conservativo e chi opta per la ricostruzione chirurgica (Schover e coll, 1995).

2.3 L'impatto dei trattamenti adiuvanti

Il razionale secondo cui vengono proposte alle pazienti dei trattamenti adiuvanti, dopo la rimozione del tumore tramite chirurgia, si basa sull'assunto che il tumore della mammella, fin dalla sua insorgenza si presenti come una patologia di tipo sistemico per cui si rende necessario il ricorrere a terapie che sono in grado di ridurre la diffusione della malattia.

Come dettagliato nel precedente capitolo, le terapie in grado che hanno dimostrato di aumentare la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale sono: chemioterapia, ormonoterapia - o terapia endocrina - e le terapie combinate chemio-endocrine. I benefici di queste terapie vanno comunque valutati anche in rapporto alla qualità di vita della donna, infatti gli effetti collaterali della chemioterapia e i problemi endocrini che conseguono alla terapia ormonale rendono questa fase di trattamento stressante e a rischio di disagio psicologico.

2.3.1 La chemioterapia

Per quanto riguarda l'impatto psicologico della chemioterapia, è noto che le donne sottoposte a questo tipo di trattamento presentino facilmente distress, con ansia più frequente ed intensa all'inizio delle terapie e in particolare in pazienti più giovani. L'impatto di tale terapia sulla qualità di vita e sugli aspetti psicologici della persona è in massima parte legato agli effetti collaterali che comporta; quelli più frequentemente lamentati sono: nausea e vomito, alopecia, astenia e disfunzioni sessuali. Nausea e vomito oggi sono controllati meglio grazie all'utilizzo di nuovi farmaci antiemetici; l'alopecia temporanea è un effetto collaterale comune che causa un forte distress alle pazienti a causa delle sue ripercussioni sull'aspetto estetico, sull'immagine corporea e sulle relazioni, in particolare quelle affettive.

L'astenia contribuisce a ridurre il senso di efficacia fisica e psichica della donna, benché sia sempre importante valutare anche l'aspetto emotivo - ad esempio la presenza di un tono dell'umore depresso - molte pazienti possono essere rassicurate dal sapere che possono essere necessari mesi prima di recuperare il loro stato di normalità e benessere precedente al trattamento. Per quanto riguarda la presenza di disfunzioni sessuali, queste hanno un'eziologia multifattoriale che comprende aspetti psicologici, quali alterazione dell'immagine corporea, dell'identità femminile e diminuzione del desiderio sessuale anche correlato al tono dell'umore deflesso; aspetti relati agli effetti del trattamento che possono essere sia diretti, come effetti sull'equilibrio ormonale, sia indiretti: astenia, apatia, nausea e vomito, disturbi del sonno e dell'appetito. Nelle donne giovani, il trattamento chemioterapico comporta un ulteriore problema dato dalla menopausa precoce indotta chimicamente, che implica una perdita della fertilità e può essere di forte impatto sul desiderio di genitorialità, soprattutto nelle pazienti che ancora non hanno avuto figli; a questo si aggiunge il disagio dato da sintomi della menopausa come: vampate di calore, sudorazione, alterazione del tono dell'umore, del riposo notturno e dell'appetito. È da tempo nota la correlazione tra gli effetti collaterali della chemioterapia e difficoltà di adattamento con presenza di umore depresso (Knobf, 1986).

Alla luce di quanto scritto, risulta essenziale inserire nel piano di trattamento la preparazione psicologica della donna alla chemioterapia, prevedendo momenti di informazione, supporto, discussione delle aspettative riguardanti la malattia e gli effetti della terapia; risulta soprattutto importante aiutare la persona a ridimensionare i timori derivanti da esperienze pregresse o dall'immaginario della chemioterapia come devastante o riservata solo ai casi più gravi. È altrettanto necessario ascoltare le reazioni emotive alla fine del trattamento e rassicurare le paure di recidive.

2.3.2 L'ormonoterapia

Le terapie ormonali sono state sviluppate per sfruttare alcuni meccanismi di controllo sulla crescita e la proliferazione delle cellule tumorali, che sono legate agli ormoni.

Le problematiche psicologiche legate all'impiego di ormonoterapia possono essere

ridotte a tre ordini di fattori (Bellani, 2003):

- disagio dovuto alla comparsa di effetti collaterali, quali vampate di calore, aumento di peso, disturbi del sonno;
- rischio trombofilico, soprattutto in donne sopra i 50 anni, che comporta aumentato rischio di ictus, embolia polmonare o trombosi venosa profonda;
- necessità di controlli ginecologici periodici, in chi fa il Tamoxifene, per l'aumentato rischio di sviluppare tumore dell'endometrio.

Questi aspetti dovrebbero essere adeguatamente discussi durante il processo decisionale con la donna, per formulare un valido consenso informato al trattamento.

2.3.3 La radioterapia

Nel complesso sembra che il trattamento radioterapico abbia pochi impatti negativi sulla qualità di vita delle pazienti; le donne sottoposte a radioterapia presentano soprattutto aspetti ansiosi, in particolare all'inizio del trattamento.

Per quanto riguarda questa terapia, lo stress maggiore è dato dal doversi recare quotidianamente in ospedale per circa un mese e mezzo, soprattutto per chi abita distante dalla struttura ospedaliera in cui si svolge il trattamento. Molto raramente le pazienti possono presentare sintomi claustrofobici per un senso di oppressione da parte della macchina.

Anche in questo caso, con una corretta ed accurata informazione sulle modalità di svolgimento e sui possibili effetti collaterali del trattamento, può prevenire e ridurre il distress psicologico nelle pazienti.

CAPITOLO 3.

DEFICIT COGNITIVO CORRELATO A TERAPIA MEDICA PER IL TUMORE ALLA MAMMELLA.

Come visto nel precedente capitolo, i trattamenti medici hanno aumentato la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore della mammella; si è visto altresì come, a fronte delle loro efficacia, i farmaci usati nelle terapie causino effetti collaterali. In particolare suscita interesse il fatto che numerosi pazienti sottoposti a tali trattamenti, lamentino un declino nelle proprie funzioni cognitive.

Di seguito sono presentati gli studi che in letteratura si sono occupati dell'impatto sia della chemioterapia, sia dell'ormonoterapia sulle funzioni cognitive.

3.1 Chemioterapia e deficit cognitivo

In letteratura, le recenti pubblicazioni che trattano il problema dei deficit cognitivi correlati ai trattamenti chemioterapici (definito colloquialmente in ambito clinico come *chemofog*) possono essere distinti in tre macro-aree: ricerche che studiano le possibili cause di insorgenza dei disturbi, studi che trattano le modalità di assessment dei deficit e, infine, proposte di trattamento, sia farmacologico sia non-farmacologico, per migliorare le *performance* neuropsicologiche dei pazienti.

Di seguito verranno dettagliati i principali lavori per ciascun ambito, con particolare riguardo per le ricerche svolte su pazienti con tumore mammario.

Gli studi che indagano le possibili cause della *chemofog* sono principalmente di tipo biomedico e vanno a ricercare le modifiche biochimiche e strutturali indotte dagli agenti chemioterapici oppure, attraverso neuroimmagini, a identificare modifiche strutturali o funzionali delle aree cerebrali.

Dal punto di vista fisiopatologico, le cause dei deficit cognitivi correlati ai trattamenti oncologici sono ancora sconosciute; in letteratura, tuttavia, vengono frequentemente ipotizzati i seguenti meccanismi (Ahles & Saykin, 2007; O'Farrel, *et al.*, 2013):

- Neurotossicità dovuta ai chemioterapici con danno diretto ai neuroni.

- Danno alla microcircolazione della materia grigia o bianca dell'encefalo: alcuni studi effettuati con risonanza magnetica [RM] e con tomografia a emissione di positroni [PET] (Kaiser *et al.*, 2014; Simò *et al.*, 2013) hanno infatti evidenziato dei cambiamenti nella materia grigia e nella materia bianca di pazienti trattati con chemioterapia, comparati a pazienti che non hanno ricevuto alcun trattamento.
- Livelli alterati dei neurotrasmettitori.
- Danno al DNA e conseguente stress ossidativo
- Danno alla cellula conseguente alla chemioterapia
- La terapia e la stessa risposta immunologica al cancro possono danneggiare la barriera ematoencefalica e/o alcuni processi cellulari e biochimici del cervello
- Effetto indiretto da anemizzazione.

Da un punto di vista biochimico, il lavoro di Wang e colleghi (2015), mira ad evidenziare una correlazione tra cambiamenti nelle citochine periferiche e lo sviluppo di *chemofog* testando *in vivo* differenti schemi di chemioterapia in differenti tipi di tumori. Gli autori ipotizzano che la chemioterapia inizi delle modifiche biochimiche a cascata che comportano delle alterazione epigenetiche causando modifiche nell'attività metabolica e nella trasmissione neuronale. Questa ipotesi richiede ulteriori studi, ma può essere interessante per lo sviluppo di ricerca farmacologica mirata alla prevenzione e al trattamento dei deficit cognitivi correlati a CT. Sulla stessa linea si pone il lavoro di Cheung e colleghi. (2015) che valuta la prevalenza di biomarcatori pro-infiammatori associati alla *chemofog* su 99 pazienti con tumore mammario (non metastatico), combinando raccolta di campioni ematici e assessment neuropsicologico prima della CT, a 6 e a 12 mesi. I risultati sostengono il ruolo di mediazione svolto dalle citochine nello sviluppo del deficit cognitivo da CT.

Relativamente agli effetti biochimici della malattia, studi longitudinali riportano come tra il 20% e il 30% di pazienti con carcinoma mammario abbiano deficit cognitivi prima di iniziare le terapie (Kil, Biegon, Ding, Fischer, Ferrieri, Kim, *et al.*, 2009), tali deficit sono più presenti nelle donne più anziane e sono associati alla presenza di comorbidità.

Alcuni nuovi studi valutano l'impatto del tumore stesso, un esempio è il lavo-

ro di Yang e colleghi (2014) su modello animale, nel quale gli autori rilevano la presenza di alterazioni biochimiche indotte dalla malattia stessa che correlano con riduzione di fattori di proliferazione neuronale e fattori di crescita soprattutto in sede ippocampale. Attualmente questo tipo di ricerche è ancora in fase pre-clinica, ma sull'uomo sono aumentati e qualitativamente migliorati gli studi di neuroimmagine: la numerosità campionaria è cresciuta e sempre più spesso la diagnostica per immagini viene abbinata ad *outcome* ai test neuropsicologici. Gli studi, che interessano principalmente pazienti con neoplasia della mammella, evidenziano come sia più vulnerabile agli effetti della CT la parte anteriore dell'encefalo piuttosto che la parte posteriore, documentando un'alterazione del segnale in sede frontale e temporale in pazienti trattate con terapia adiuvante. (Berman, Askren & Jung, 2014).

Dietrich, Prust e Kaiser, in una revisione sistematica del 2015, che comprende sia studi pre-clinici sia studi tramite neuroimmagini su pazienti oncologici, riportano come tali lavori suggeriscano una possibile relazione tra danno in sede ippocampale causato dalla CT e presenza di deficit cognitivi e alterazione dell'umore osservata nei pazienti oncologici. Viene sottolineato il potenziale collegamento tra gli effetti neurotossici della CT e il malfunzionamento dell'ippocampo tracciando le future direzioni in questo campo di studi.

Anche la ricerca di Piccirillo e colleghi (2015) muove dall'ipotesi che il deficit cognitivo derivi da un disfunzionamento dei *network* neurali, ma si focalizza soprattutto su quelli implicati nei processi attentivi. Il lavoro pubblicato tratta uno studio caso-controllo su 28 donne con neoplasia della mammella sottoposte a CT. Questo gruppo è stato suddiviso in base all'autovalutazione tramite *self report* circa la presenza di deficit cognitivo; il gruppo sperimentale è composto da 15 donne che segnalano la presenza di deficit, il gruppo di controllo è composto da 13 donne che non lamentano alcun deficit cognitivo, alle stesse scale. Tutte le partecipanti sono state sottoposte a risonanza magnetica (RM). Il gruppo sperimentale ha mostrato alterazioni di segnale nelle connessioni delle reti neurali rispetto al gruppo di controllo. Le neuroimmagini confermano l'autovalutazione circa la presenza di deficit cognitivi relativi all'attenzione.

Le alterazioni delle funzioni cognitive associate a chemioterapia riportate in

letteratura riguardano solitamente le seguenti aree: funzioni esecutive, tempi di reazione, velocità di processamento delle informazioni, memoria di lavoro, abilità organizzative e di risoluzione dei problemi; possono inoltre essere presenti difficoltà nelle abilità di linguaggio, nella concentrazione, nella memoria e nell'attenzione (O'Farrel *et al.*, 2013). Tali disturbi si possono presentare sia in fase di terapia attiva, sia in fase avanzata di malattia, sia infine in pazienti lungo sopravvivenuti. In letteratura, l'incidenza di deficit quali quello dell'attenzione e della memoria durante i trattamenti neoplastici e nella fase di follow-up è situata in un range che va dal 17% al 75% (Bender *et al.*, 2006; Hurria *et al.*, 2006; Quesnel *et al.*, 2009;). Alcuni studi recenti riportano come la presenza di un moderato deficit cognitivo interessi dal 15% al 50% di pazienti con tumori solidi trattati con chemioterapia (Vardy *et al.*, 2008). Tale variabilità è spesso correlata a un mancato riconoscimento diagnostico dovuto anche alla difficoltà di identificazione delle metodiche di *screening* e diagnostiche da usare su questi malati per riuscire a migliorare la gestione e il recupero di tali deficit cognitivi.

Per quanto riguarda il delicato tema dell'assessment neuropsicologico della *chemofog*, è rilevante il documento pubblicato nel 2015 in seguito all'*International cognition and cancer task force symposium (ICCTF)* di Parigi, che affronta tematiche quali: il miglioramento metodologico degli studi, l'impatto dei trattamenti e della malattia stessa sulle *performance* cognitive. Da un punto di vista metodologico, gli autori sostengono che sia importante avere uno studio ben progettato per la valutazione del funzionamento cognitivo nei pazienti con cancro; questo in primo luogo avviene definendo a priori un *endpoint* cognitivo e utilizzare batterie neuropsicologiche standardizzate per valutarlo. Secondariamente vanno individuati diversi metodi statistici per l'analisi dei dati: perché, ad esempio quelli basati sull'analisi della varianza per misure ripetute hanno dei limiti soprattutto in caso di *missing* e di differenti intervalli temporali nelle misurazioni, per questo suggeriscono di prediligere *random effects models (linear mixed models)*; suggeriscono anche l'utilizzo del *growth mixture models* che permette di testare ipotesi riguardanti la presenza di sottogruppi nei pazienti valutati. *Latent change models* permettono di collegare cambiamenti tra numerose variabili e testare le ipotesi sul fatto che il cambiamento in un aspetto (es marker

biologici) possa precedere o seguire il cambiamento in un altro (es compiti comportamentali)

Infine viene proposto l'utilizzo di *integrative data analysis*, simile ad una meta-analisi ma effettuata sui dati grezzi, che combina informazioni da differenti campioni in un'unica analisi, al di là del fatto che gli *outcome* possano essere stati misurati con diversi strumenti; gli autori ipotizzano che questo tipo di analisi aumenti la potenza statistica e la generalizzabilità dei risultati.

All'interno di questo documento Collins affronta il dibattito sulla scelta di un appropriato gruppo di controllo e suggerisce di scegliere dei dati normativi *test-retest* idonei alla popolazione in studio che siano resi pubblici per tutti i test neuropsicologici; l'autrice ha infatti individuato che i tassi di declino cognitivo nei pazienti che miottrattati, che differivano significativamente in base al metodo di controllo utilizzato. Il controllo "sano" deve inoltre essere ben abbinato in base alle caratteristiche demografiche, e tenere presente che ci possono essere delle variabili confondenti quali fattori di rischio, distress psicologico, e cambiamenti nel funzionamento cognitivo correlati alle malattie, le quali possono limitare le analisi.

Pazienti che non ricevono il trattamento di interesse dello studio, sono un gruppo di controllo appropriato per effetti della terapia e *distress* legato alla malattia. Tuttavia possono ricevere a loro volta un trattamento che potrebbe avere esso stesso un impatto sulle *performance* cognitive o presentare caratteristiche particolari legate alla malattia.

Collins e colleghi (2015) confermano l'ipotesi di una relazione tra il dosaggio della chemioterapia e il deficit cognitivo nelle pazienti con tumore della mammella, per cui un maggiore dosaggio di CT correla con maggiore incidenza e gravità del deficit cognitivo. Come effetti della malattia si considerano sia quelli biochimici, sia distress legato alla diagnosi e all'iter diagnostico e terapeutico, sia effetti di anestesia per intervento e fatigue.

In conclusione, il documento prodotto dall'ICCTF evidenzia come un numero crescente di studi comprenda la valutazione neuropsicologica, vedendo sempre di più applicato un approccio multidisciplinare alla ricerca. I dati più recenti, ottenuti in massima parte studiando pazienti con neoplasia mammaria, supportano l'ipotesi che,

di per sé, un tumore che non interessi il sistema nervoso centrale possa contribuire allo sviluppo di deficit cognitivi interessanti soprattutto abilità visuospatiali, di attenzione e di processamento delle informazioni. Ad esempio nella meta analisi condotta da Jim e colleghi (2012) su pazienti con tumore della mammella trattate con dose standard di CT, i risultati indicano che in media i deficit cognitivi sono piuttosto lievi e riguardano soprattutto abilità visuospatiali e verbali.

Hodgson e colleghi (2013) nel loro lavoro di meta analisi evidenziano deficit nelle funzioni esecutive e nella memoria; con significativo effetto della durata del trattamento, l'età non sembra avere un significativo impatto, ma le pazienti incluse avevano meno di 60 anni.

In relazione all'evidenza di deficit cognitivi, una parte della ricerca si è focalizzata più recentemente sugli interventi riabilitativi e sul loro beneficio, dato che necessita ancora di conferma.

Lo stesso documento pubblicato in seguito all'*International cognition and cancer task force symposium (ICCTF)* di Parigi (2015) tratta il tema della riabilitazione dei deficit cognitivi nei pazienti neoplastici; vengono valutati differenti strategie terapeutiche: il training cognitivo online sulle funzioni esecutive, riporta un significativo miglioramento nelle abilità connesse alle funzioni esecutive come valutato da misure oggettive e *self report* (Kesler, Hosseini, Heckler, Janelins, Palesh, Mu- stian, & Morrow, 2013); il trattamento dello stress tramite mindfulness e esercizio fisico sembra migliorare l'attenzione (Schagen, Klein, Reijneveld, Brain, Deprez, Joly, ... & Wefel, 2014); i trattamenti farmacologici sono ancora in fase di studio e non portano al momento dei risultati chiari di efficacia.

Morean, O'Dwyer e Cherney (2015) hanno svolto una revisione sui trattamenti per la *chemofog* effettuati su pazienti con tumore della mammella: 6 studi valutano intervento cognitivo durante CT, 6 dopo CT, 5 interventi di tipo medico, 5 solo cognitivo, 2 riguardavano esercizio fisico. Dai risultati di questo lavoro emerge come l'intervento medico risulti inefficace, l'esercizio fisico dia risultati incerti, mentre la terapia cognitiva pare aver successo per differenti domini cognitivi, soprattutto memoria verbale, attenzione e velocità di processamento delle informazioni. Secondo gli autori, emerge comunque la necessità di ulteriori studi

soprattutto riguardo alla riabilitazione neuropsicologica computerizzata.

Wolf et al. (2016) hanno svolto una valutazione preliminare degli effetti del *metacognitive strategy training* (MCST) sulle *performance* e sulla connessione neuronale in pazienti con *chemofog* in seguito a trattamento CT per neoplasia della mammella, su un gruppo di pazienti chemiotratate con valutazione pre e post trattamento cognitivo sia tramite test sia con RM, trovando un effetto positivo del trattamento cognitivo sulle performance e sulla qualità delle connessioni neurali.

3.2 Ormonoterapia e deficit cognitivo

Tre quarti delle pazienti con diagnosi di neoplasia della mammella risultano eleggibili per un trattamento adiuvante con terapia ormonale (Tamoxifene o Inibitori dell'aromatasi).

È di recente pubblicazione una revisione sistematica che raccoglie più di un decennio di ricerche che indicano come una sorta di declino cognitivo interessi tra il 20% e il 60% dei pazienti che hanno effettuato chemioterapia (Wefel, Kesler, Noll, & Schagen, 2015). Tuttavia molti di questi studi non sono stati predisposti per valutare anche l'effetto dell'ormonoterapia, sia da sola, sia in combinazione con la chemioterapia.

In un recente lavoro multicentrico randomizzato, Le Rhul e collaboratori (2015) hanno focalizzato l'attenzione sull'effetto dell'ormonoterapia sulle funzioni cognitive confrontando tamoxifene e inibitori dell'aromatasi; i risultati dello studio si pongono in linea con la recente letteratura che evidenzia come anche l'OT, soprattutto nei primi 12 mesi di somministrazione, abbia un impatto sulle *performance* cognitive delle pazienti, pur tuttavia non individuando differenze significative tra tamoxifene e inibitori dell'aromatasi.

Di particolare rilevanza in quest'ambito è il lavoro di revisione svolto da Zwart, Terra, Linn, e Schagen, pubblicato nel 2015 su *Nature Reviews Clinical Oncology*; nell'articolo gli autori affrontano il tema sia da un punto di vista biochimico, sia da un punto di vista clinico di valutazione e trattamento del paziente.

Da un punto di vista biochimico, gli autori riportano come gli studi in quest'ambito

abbiano evidenziato come i due recettori per gli estrogeni (ER α e ER β) siano espressi in tutto l'encefalo; in particolare ER α è espresso ad alti livelli nell'amigdala e nell'ipotalamo, mentre ER β ha alti livelli di espressione in sede ippocampale e della corteccia temporale. È noto inoltre come sia il tamoxifene sia gli inibitori dell'aromatasi siano in grado di oltrepassare la barriera emato-encefalica, il tamoxifene avendo poi una lieve azione stimolante i recettori ER α e bloccando completamente l'attività dei recettori ER β ; mentre gli inibitori dell'aromatasi vanno ad inibire l'attività di entrambi i recettori α e β . (Roger *et al.*, 2001).

È ancora da chiarire in che modo la terapia endocrina possa influenzare il funzionamento cerebrale e quindi come indagare i rischi cognitivi che possano risultare clinicamente rilevanti. Per questo motivo sempre più studi clinici prevedono all'interno del disegno di ricerca la valutazione neuropsicologica tramite test standardizzati e non self-report (riconosciuti come poco affidabili).

Gli autori riportano come esempi i seguenti *trial* clinici:

- *Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) study* che valuta sia inibitori dell'aromatasi (Anastrozolo) sia tamoxifene da soli e in combinazione; in questo studio i pazienti oncologici hanno riportato punteggi significativamente peggiori in prove che riguardano la memoria di lavoro e la velocità di processamento delle informazioni rispetto al gruppo di controllo (non oncologico). Non sono state analizzate le differenze tra i tipi di terapia endocrina (Jenkins, *et al.*, 2004).
- *Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) study*: in cui la valutazione neuropsicologica ad un anno ha evidenziato come coloro che erano in terapia con Tamoxifene avessero performance significativamente peggiori rispetto al gruppo di controllo (non oncologico) nelle prove di memoria di lavoro e sulle funzioni esecutive, inoltre presentavano punteggi peggiori nella velocità di processamento delle informazioni rispetto alle pazienti in terapia con Exemestane. In quest'ultimo gruppo di pazienti non sono stati rilevati peggioramenti nei punteggi alle prove neuropsicologiche (Schilder, *et al.*, 2010).
- *BIG 1-98 trial*, studio in cui è stato evidenziato come le pazienti trattate pret-

tamente con inibitore dell'aromatasi (Letrozolo) abbiano performance cognitive migliori rispetto a quelle trattate prettamente con Tamoxifene (Phillips.*et al.*, 2011).

Gli studi suggeriscono quindi che la terapia ormonale possa avere un effetto sul funzionamento cognitivo delle pazienti, in particolare sembra essere il Tamoxifene ad avere un effetto maggiore rispetto agli inibitori dell'aromatasi; tuttavia Zwart, Terra, Linn, e Schagen (2015) sottolineano la necessità di ulteriori studi sull'incidenza e la gravità dei cambiamenti nelle funzioni cognitive associati alla terapia endocrina; in particolare evidenziano la necessità di inserire una testistica standardizzata all'interno dei *trial* clinici e una migliore documentazione delle variabili riguardanti l'aspetto ormonale (es presenza di terapia ormonale sostitutiva e stato menopausale). Questo anche al fine di avere informazioni utili a stilare delle linee-guida per la scelta del trattamento più idoneo, soprattutto adesso che diverse linee-guida raccomandano di incrementare l'utilizzo della terapia ormonale da 5 a 10 anni di trattamento.

CAPITOLO 4

PROGETTO DI RICERCA

4.1 Razionale

Come visto nei precedenti paragrafi, la cura del tumore della mammella prevede diversi tipi di terapia: chirurgia, chemioterapia (CT), ormonoterapia (OT) e radioterapia (RT). L'utilizzo di tali approcci terapeutici ha comportato un aumento nella sopravvivenza dei pazienti. Tuttavia, sia durante il trattamento, sia quando questo viene concluso, abbiamo visto come si possano sviluppare, tra i diversi effetti collaterali, un deficit nelle funzioni cognitive, definito *chemofog*.

Come visto nel capitolo precedente le funzioni cognitive maggiormente indagate negli studi sono le seguenti (Vallar & Papagno, 2011):

- memoria, cioè la capacità di codificare, immagazzinare e rievocare informazioni; si può distinguere in memoria immediata, la capacità della persona di ricordare informazioni immediatamente dopo che sono state presentate, e memoria differita, che consiste nell'abilità di recuperare materiale in memoria precedentemente appreso;
- attenzione, un concetto multiforme che, in particolare, concerne sia la selezione delle informazioni sia la capacità di svolgere contemporaneamente compiti diversi;
- abilità verbali che consistono nella capacità della persona di comprendere le istruzioni, rispondere oralmente e denominare correttamente gli oggetti.
- abilità visuospatiali, indicano la capacità di percepire relazioni spaziali e di essere in grado di ricostruire delle copie spazialmente accurate di stimoli presentati.

In aggiunta a ciò, alcuni studi sottolineano la complessità del paziente oncologico (Bender *et al.*, 2006), evidenziando la presenza di alcuni fattori di rischio al successivo sviluppo di deficit cognitivi quali: un elevato numero di cicli di chemioterapia, presenza di problemi psicosociali, presenza di Sindrome da *fatigue*, o affaticamento cronico, ansia e depressione; età avanzata e fase avanzata di malattia a cui sono asso-

ciati alti livelli di comorbidità.

Fino ad oggi gli studi che hanno indagato la *chemofog* si sono concentrati su funzioni cognitive “di pensiero logico” quali memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive; non vi sono attualmente lavori che abbiano preso in considerazione le abilità cognitive che compongono l’intelligenza emotiva; un’attenzione a questo tipo di abilità cognitiva può essere utile per le ricadute che vi possono essere sul paziente, in quanto è noto come la popolazione oncologica sia, soprattutto in fase diagnostica e terapeutica, soggetta ad un forte stress emotivo. Andare ad indagare quanto l’abilità cognitiva di riconoscimento e gestione delle emozioni venga intaccata dalla neurotossicità può dare informazioni utili ad improntare degli interventi terapeutici e riabilitativi per aiutare i pazienti a far fronte al carico di stress emotivo che stanno affrontando, con ricadute sulla qualità di vita e sulla gestione delle fasi di malattia (Boycoff *et al.*, 2009).

L’intelligenza emotiva (IE) è un costrutto che nasce dal crescente interesse della ricerca, a partire dagli anni ’80-’90, relativo all’interazione tra emozioni e cognizione; all’interno di quest’ambito di studi sono stati pubblicati i primi articoli sul costrutto di intelligenza emotiva.

La letteratura sull’argomento raggruppa le concettualizzazioni di IE in due macro-categorie:

- A. Modelli misti che la definiscono come un costrutto ampio che include aspetti di personalità, motivazionali e disposizioni affettive come il concetto di sé, l’assertività e l’empatia (Bar-On, 1997; Goleman, 1995);
- B. Modelli che enfatizzano le componenti cognitive e si focalizzano sulla capacità di elaborare l’informazione emotiva.

Secondo questo ultimo approccio, l’IE può essere definita “come l’abilità di effettuare un accurato ragionamento sulle emozioni e la capacità di usare le emozioni e la conoscenza emotiva per migliorare il pensiero” (Mayer *et al.*, 2000). Salovey e colleghi (2000) hanno proposto il modello dei quattro rami dell’Intelligenza Emotiva, che rappresenta la più nota operazionalizzazione di questo costrutto; i quattro rami in cui viene distinto il concetto di IE sono:

- Percezione, valutazione ed espressione delle emozioni: la capacità di percepire ed esprimere le proprie emozioni, di identificare l’emozione

all'interno dei propri stati fisici e psicologici, di discriminare tra un'adeguata e inadeguata espressione delle emozioni, ma anche di riconoscere le emozioni nelle espressioni facciali e posturali altrui.

- Uso delle emozioni: abilità di impiegare le emozioni per facilitare il pensiero, la creatività, la risoluzione di problemi, il ragionamento e la presa di decisioni (Mayer *et al.*, 2000).
- Comprensione delle emozioni: capacità di identificare le emozioni con le parole e riconoscere le relazioni tra gli elementi del lessico affettivo. Comprende l'abilità nel saper distinguere tra sentimenti apparentemente uguali come felicità ed eccitazione, invidia e gelosia, seccatura ed irritazione.
- Gestione delle emozioni: capacità di gestire e regolare le emozioni proprie e altrui per giungere a stati d'animo adattivi e rinforzanti (Salovey & Mayer, 1990). Presuppone la capacità di monitorare e discriminare accuratamente le emozioni, potenziarle, contenerle o modificarle, e utilizzare strategie per regolare le emozioni valutandone l'efficacia. Tale ramo comprende anche l'abilità di regolare ed alterare le reazioni affettive altrui.

Porre attenzione a questi aspetti può essere utile per migliorare la conoscenza e la caratterizzazione clinica della *chemofog* andando ad indagare anche altri domini delle abilità cognitive che possono essere rilevanti in persone che si trovano in una situazione di stress emotivo rilevante. Questo al fine di poter identificare idonei percorsi terapeutici e riabilitativi.

4.2 Obiettivi e ipotesi

In seguito ai dati riportati in letteratura sulla *chemofog* e all'interesse nell'indagare il possibile ruolo dell'intelligenza emotiva, il seguente progetto di ricerca si pone due obiettivi primari.

Il primo obiettivo mira a valutare l'impatto di trattamenti oncologici sulle funzioni cognitive (memoria, attenzione, abilità verbali e visuospatiali) in pazienti con diagnosi di neoplasia mammaria.

Nello specifico, in accordo con la letteratura, si ipotizza che pazienti sottoposti a chemioterapia presentino, nell'arco di sei mesi dall'ultimo trattamento, deficit nelle capacità cognitive di memoria, attenzione, abilità verbali e visuospatiali rispetto a pazienti non trattati con chemioterapia ma con altri trattamenti oncologici; per cui si ipotizza che:

Ipotesi 1: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nelle abilità di memoria rispetto a pazienti non trattati

Ipotesi 2: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nelle capacità attentive rispetto a pazienti non trattati.

Ipotesi 3: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nelle capacità di linguaggio rispetto a pazienti non trattati

Ipotesi 4: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nelle capacità visuospatiali rispetto a pazienti non trattati

Ipotesi 5: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nelle prove cognitive rispetto a pazienti non trattati

Il secondo obiettivo principale è quello di analizzare se i trattamenti oncologici abbiano influenza anche sull'abilità di automonitoraggio delle emozioni propria dell'intelligenza emotiva. Analogamente a quanto postulato per il funzionamento cognitivo, si ipotizza che pazienti sottoposti a chemioterapia presentino, nell'arco di sei mesi dall'ultimo trattamento, deficit nelle abilità di automonitoraggio delle emozioni rispetto ai pazienti non trattati con chemioterapia ma con altri trattamenti oncologici. Nello specifico le ipotesi di lavoro sono:

Ipotesi 6: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nella capacità di percezione delle emozioni, rispetto a pazienti non trattati

Ipotesi 7: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nella capacità di uso delle emozioni, rispetto a pazienti non trattati

Ipotesi 8: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nella capacità di comprensione delle emozioni rispetto a pazienti non trattati.

Ipotesi 9: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nella capacità di gestione delle emozioni, rispetto a pazienti non trattati.

Siccome sovente i disturbi d'ansia e dell'umore possono essere presenti in questa popolazione, si ritiene utile controllare la variabile ansia e la variabile depressione nel corso dell'osservazione, distinguendole in componenti di stato (relative al momento della rilevazione) e di tratto (considerando tendenze più stabili dell'individuo).

4.3 Metodo

4.3.1 Aspetti etici

Le procedure riportate nello studio riguardanti la conduzione, lo svolgimento e la documentazione sono state approntate per assicurare che si tenga fede ai principi etici riportati nella Dichiarazione di Helsinki e sue revisioni e del Codice Deontologico dell'Ordine degli Psicologi Italiani.

Il progetto di ricerca, completo di strumenti di valutazione, consenso informato, consenso al trattamento dei dati sensibili e *Clinical Report Form* (CRF) stilati *ad hoc* per lo studio, è stato presentato al Comitato Etico Regionale dell'ospedale San Martino di Genova in agosto 2015 e discusso in data 14 settembre 2015 con esito positivo.

È stato somministrato un consenso informato specifico, ai sensi della normativa corrente. I dati clinici sono stati raccolti, analizzati ed archiviati elettronicamente e in forma confidenziale ai sensi del D.Lgs. 30.06.03 n.196 "Codice in materia di protezione dei dati personali".

4.3.2 Campione

La popolazione oggetto di studio è identificata in donne adulte con diagnosi di neoplasia mammaria, afferenti alle Oncologie Mediche di un ospedale regionale, che sono state arruolate in base alle seguenti caratteristiche (criteri di inclusione):

- età compresa tra 30 e 60 anni.

- pazienti che abbiano dato il proprio consenso alla partecipazione allo studio.
- pazienti con diagnosi di neoplasia della mammella.
- pazienti con e senza indicazione di chemioterapia adiuvante:
- pazienti con indicazione di terapia ormonale.
- pazienti con indicazione di terapia radiante.

I principali criteri di esclusione per entrambi in gruppi invece prevedono le seguenti condizioni che possono influenzare le *performance* cognitive, e quindi i risultati del- lo studio:

- anamnesi positiva per patologie neurodegenerative
- anamnesi positiva per disturbo psichiatrico
- presenza di alterazioni metaboliche, grave insufficienza renale e/o epatica
- anamnesi positiva per convulsioni o epilessia
- anamnesi positiva per trauma cranico con perdita di coscienza
- pazienti con tumore primitivo cerebrale o con localizzazioni encefaliche
- pazienti in fase di titolazione con terapia analgesica oppiacea del II e III gradino della scala OMS
- pazienti che abbiano già svolto trattamenti chemioterapici per pregresse patologie neoplastiche.

In accordo con la letteratura, si ritiene utile osservare questo tipo di popolazione in quanto consente di effettuare un confronto tra pazienti che saranno sottoposti a chemioterapia con pazienti che non verranno chemiotrattati, ma effettueranno altri trattamenti oncologici quali ormonoterapia e/o radioterapia. Si è posto il limite di età per evitare di arruolare pazienti con maggiori comorbidità o con possibile iniziale decadimento cognitivo.

A Settembre 2015 è iniziata la fase di reclutamento, che avviene presso il Policlinico San Martino-IST, affiancando l'Oncologo nella visita multidisciplinare durante la quale viene comunicato al paziente l'esito dell'esame istologico, e durante le prime visite oncologiche nelle quali viene impostato il trattamento farmacologico ed eventualmente aperto il *Day Hospital*.

Dall'inizio del reclutamento, fino a settembre 2016, sono state viste 113 donne con

neoplasia mammaria di età compresa tra i 30 e i 60 anni. Tra queste: 48 non sono risultate arruolabili in quanto presentavano almeno un criterio di esclusione, 65 sono risultate arruolabili e contattate per la partecipazione allo studio; di queste 28 hanno rifiutato di partecipare (15 residenti fuori Genova, 2 residenti fuori regione, 1 residente fuori Italia; 5 hanno problemi legati al lavoro; 4 non risultano rintracciabili al numero fornito; 1 ha cambiato ospedale di riferimento).

Hanno accettato di partecipare allo studio 37 donne, tutte hanno firmato il consenso e partecipato alla rilevazione *baseline*. C'è stato un *drop-out* al T1, per difficoltà legate al lavoro, e tre al *follow-up* per difficoltà logistiche. Il reclutamento è stato concluso a settembre 2016 in modo da chiudere lo studio ad ottobre 2017.

I risultati presentati di seguito riguardano le 36 pazienti partecipanti, per quanto riguarda le osservazioni al T0, al T1 e al T2. Al *follow-up* le partecipanti sono 33.

Le partecipanti hanno età minima di 33 anni, mentre l'età massima è 60 anni, la media è di 48.47 anni. 26 sono coniugate, 8 nubili, 2 divorziate, 1 separata; 9 partecipanti hanno il diploma media inferiore, 11 il diploma media superiore, 7 la laurea; 23 impiegate, 9 libero-professioniste, 4 casalinghe, 1 operaia.

4.3.3 Strumenti

Al fine di rilevare i dati utili alla verifica delle ipotesi, sono stati utilizzati i seguenti strumenti standardizzati, individuate per le caratteristiche psicometriche e per la rapidità di compilazione in modo da non sovraccaricare di impegno le partecipanti.

Per la valutazione delle abilità cognitive è stata utilizzata la batteria neuropsicologica per adulti *Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status* (RBANS) di Randolph (1998); questo strumento, attraverso la somministrazione di 12 subtest, valuta 5 domini cognitivi: attenzione, linguaggio, abilità visuospatiale e visuocostruttiva, memoria immediata e differita; fornisce altresì un punteggio globale della prova dell'individuo (Tabella 4.1). Tale strumento inoltre presenta due forme (A e B) con stimoli differenti ma equivalenti per difficoltà e punteggi, utili per studi che richiedono valutazioni ripetute in tempi

successive, questo, oltre alla rapidità di somministrazione, è stato un motivo di scelta di questo test nel presente studio.

Lo strumento è stato validato in italiano da Ponteri, Pioli, Padovani, Tunesi, De Girolamo (2007) utilizzando un campione rappresentativo di 356 soggetti sani equamente divisi per età, genere e scolarità. Le fasce di età riflettono quelle della versione originale 20-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79. Richiede circa 20'-25' per la somministrazione.

Tabella 4.1: Subtest RBANS con relative funzioni cognitive misurate

Funzioni cognitive	Subtest
Memoria immediata	Apprendimento lista di parole
	Memoria di prosa
Abilità visuospatiale e visuocostruttiva	Copia di figura
	Orientamento di linee
Linguaggio	Denominazione
	Fluenza semantica
Attenzione	Memoria di cifre
	Associazione di simboli a numeri
Memoria differita	Rievocazione lista di parole
	Riconoscimento lista di parole
	Rievocazione di prosa
	Rievocazione di figure

Per misurare l'Intelligenza Emotiva come funzione cognitiva, è stato utilizzato la *Self-Report Emotional Intelligence Scale* (SREIS) di Brackett e colleghi (2006), strumento che consente di ottenere una rapida auto-valutazione delle abilità di intelligenza emotiva secondo il modello Mayer-Salovey-Caruso: presenta 4 sottoscale che sono Percezione delle emozioni, Uso delle emozioni, Comprensione delle emozioni, Gestione delle emozioni.

La scala è composta da 19 item in forma di affermazioni cui il partecipante deve attribuire il proprio grado di accordo su una scala Likert a 5 punti da 1 "per niente d'accordo" a 5 "molto d'accordo". Come dimostrato nello studio di Brackett et al. (2006), lo SREIS ha una struttura fattoriale simile al *Mayer-Salovey Caruso-Emotional Intelligence Test* (MSCEIT; Mayer Salovey, Caruso, 2002); la scala ha una buona affidabilità ($\alpha = .84$) come anche le sottoscale che misurano le abilità di IE ($\alpha > .70$) (Dunn et al., 2007). La versione italiana dello strumento presenta caratteristiche psicometriche sovrapponibili a quella della versione originale (Modafferi et al., 2012).

La *Cognitive Behavioural Assessment form Hospital* (CBA-H) di Zotti, Bertolotti, Michielin, Sanavio, Vidotto (2010) è stata usata per valutare le problematiche soggettive, emozionali e comportamentali indotte o connesse a malattia organica.

Lo strumento si compone di 152 item dicotomici, suddivisi in 4 schede:

- Scheda A: valuta la condizione del soggetto nel momento stesso in cui compila il questionario, indagando la presenza di ansia di stato, la paura per le situazioni collegate alla salute e la presenza di reazioni depressive situazionali;
- scheda B: valuta attraverso le condizioni del soggetto nei tre mesi antecedenti la somministrazione del questionario, relativamente al tono dell'umore, lo stato di benessere psicofisico e la percezione di vita stressante.
- Scheda C: analizza le variabili psicologiche di tratto in relazione a un più ampio arco di vita (introversione/estroversione, stabilità/instabilità emozionale, tratti d'ansia, stile interpersonale, ostilità e rigidità sociale, irritabilità e impazienza, ipercoinvolgimento nel lavoro).
- Scheda D: costruisce la biografia del soggetto raccogliendo informazioni det-

tagliate su abitudini e comportamenti della vita quotidiana esperiti dal soggetto.

Il campione normativo dello strumento è composto da 4888 soggetti diversificati per quadro nosologico e caratteristiche socioculturali. Questo strumento è stato scelto sia per le buone caratteristiche psicometriche, sia perché consente di rilevare un discreto numero di informazioni in breve tempo (Massimo 15 minuti di somministrazione).

4.3.4 Procedura

Al fine di verificare le ipotesi di lavoro è stato condotto uno studio quantitativo longitudinale che ha previsto valutazioni prima dell'inizio dei trattamenti (*baseline*), in fase di terapia attiva, e post-trattamento. Gli strumenti sono stati somministrati in ordine casuale per ogni partecipante, utilizzando il metodo del quadrato latino bilanciato, in modo da minimizzare gli effetti di ordine e sequenza.

Nello specifico, nell'arco di 18 mesi, il lavoro è stato organizzato come segue:

- Reclutamento dei pazienti in base ai criteri di inclusione da parte dell'oncologo di riferimento, ottenimento del consenso informato, valutazione baseline (T0) entro una settimana dalla prima visita oncologica, con somministrazione di: RBANS, SREIS e CBA-H
- Prima valutazione in trattamento (T1): a tre mesi dell'arruolamento con somministrazione RBANS, SREIS e CBA-H
- Seconda valutazione post trattamento (T2): a 6 mesi dall'arruolamento con somministrazione RBANS, SREIS e CBA-H
- Follow-up: 6 mesi dopo la valutazione a T2; con somministrazione RBANS, SREIS e CBA-H

Ciascun partecipante è stato osservato in maniera sequenziale per 6/12 mesi.

La scansione temporale di riferimento è quella della durata media di un trattamento chemioterapico adiuvante, in quanto al momento dell'analisi dei dati per la verifica delle ipotesi le partecipanti saranno confrontati in base all'aver effettuato o meno un trattamento chemioterapico. E' stato previsto un momento di restituzione al partecipante a conclusione delle rilevazioni.

4.4 Considerazioni statistiche

L'obiettivo primario dello studio sarà individuato fra le variabili di tipo neuropsicologico che esplorano la memoria, l'attenzione, le abilità verbali e l'abilità di automonitoraggio delle emozioni del paziente. Obiettivi secondari saranno dati da variazioni negli aspetti ansiosi e depressivi.

L'analisi descrittiva di tutte le variabili è stata svolta al fine di delineare le caratteristiche socio-anagrafiche e cliniche della popolazione del progetto e di rilevare l'insorgenza di eventuali deficit nel funzionamento cognitivo (*chemofog*) e della capacità di automonitoraggio delle emozioni nel tempo (periodo di trattamento e *follow-up*). Per verificare la correlazione tra la gravità della *chemofog* e il trattamento oncologico

è stato utilizzato un modello lineare misto che include al suo interno sia effetti fissi (trattamento e tempo come fattori, età e variabili relative all'umore, raccolte tramite CBA-H, come covariate) sia un effetto casuale (il soggetto) e consente di analizzare la varianza dei punteggi tra i gruppi per misure ripetute nel tempo, consentendo una migliore gestione dei dati mancanti, inoltre si pone in linea con quanto raccomandato dal documento prodotto dall'ICCTF (2015) circa le analisi dei dati negli studi riguardanti i deficit cognitivi nelle pazienti sottoposte a chemioterapia e ormonoterapia.

Per verificare le differenze nelle *performance* tra i due gruppi nel tempo, gli *outcome* considerati sono i punteggi alla batteria neuropsicologica *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) - in particolare quelli relativi a memoria immediata, abilità visuospaziale, linguaggio, attenzione, memoria differita e il punteggio totale dello strumento - e i punteggi alla *Self-Report Emotional Intelligence Scale* (SREIS) relativi a percezione delle emozioni, uso delle emozioni, comprensione delle emozioni, gestione individuale delle emozioni, gestione sociale delle emozioni.

4.5 Risultati

I risultati riportati di seguito sono suddivisi in relazione alle ipotesi testate; i 36 partecipanti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base al tipo di trattamento svolto: chemioterapia, ormonoterapia, entrambi i trattamenti (chemioterapia e ormo-

noterapia) o nessun trattamento.

Questa suddivisione viene utilizzata per le analisi relative ai primi sei mesi di osservazione (T0, T1, T2). Al *follow-up* tuttavia, come si vede dalla tabella precedente, la composizione dei gruppi cambia, in quanto cambiano le terapie a cui sono sottoposte le pazienti: 9 partecipanti passano dal gruppo chemioterapia al gruppo entrambi, avendo iniziato il trattamento con ormonoterapia, inoltre 3 pazienti hanno deciso di non partecipare al *follow-up* per problemi logistici; per questo motivo si è deciso di accorpare i gruppi di partecipanti in terapia farmacologica creando il gruppo trattati, composto da 28 donne, da confrontare con chi non fa nessun trattamento farmacologico (n=5). Nella tabella sottostante (Tabella 4.2) sono dettagliate le numerosità di ciascun gruppo nel corso dei 12 mesi di osservazione.

Tabella 4.2: Numerosità di ciascun gruppo suddiviso in base al trattamento (dato in riga), nei quattro tempi di rilevazione dello studio (dato in colonna)

	T0	T1	T2	FU
Chemio	11	11	11	2
Entrambi	5	5	5	12
Nessuno	6	6	6	5
Ormono	14	14	14	14

I dati raccolti nei primi sei mesi di osservazione sono stati analizzati tramite 13 *linear mixed model* ognuno avente come criterio una delle scale dei questionari che valutano le funzioni abilità cognitive (RBANS) e l'IE (SREIS), come descritto nel paragrafo 3.4. non è stato possibile indagare tutte le variabili dipendenti (VD) contemporaneamente (analisi multivariata) a causa della scarsa numerosità campio- naria.

Di seguito sono riportati i grafici con i punteggi alle scale della CBA per ogni gruppo nel corso di sei mesi di osservazioni; i punteggi relativi alle scale si stato (CBA A) rimangono al di sotto dei *cut off* indicati nello strumento (Figura 4.1, Figura 4.2, Figura 4.3).

Nei grafici successivi (Figura 4.4, Figura 4.5, Figura 4.6) sono invece illustrati i dati relativi alla scala di tratto (CBA B); relativamente alla scala del tono dell'umore non emergono dati oltre i *cut off* individuati nello strumento, i valori di percezione di vita stressante sono lievemente sopra il *cut off* nelle prime due osservazioni, cosa che indica una maggiore percezione di stress in questo gruppo all'inizio. Infine nella scala del benessere, solo il gruppo delle partecipanti che fanno ormonoterapia presenta un punteggio lievemente sotto il *cut off*, indice percezione di benessere psicofisico lievemente basso.

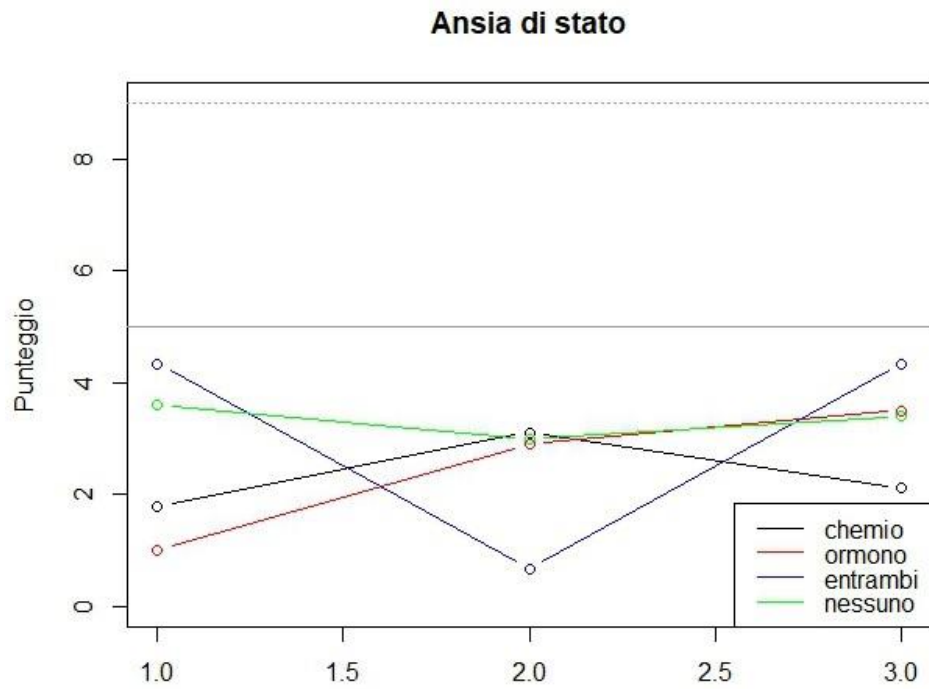


Figura 4.1: Grafico punteggi e *cut off* per la scala “ansia di stato” della CBA nei pri- mi sei mesi di osservazione (T0-T2) per i quattro gruppi.

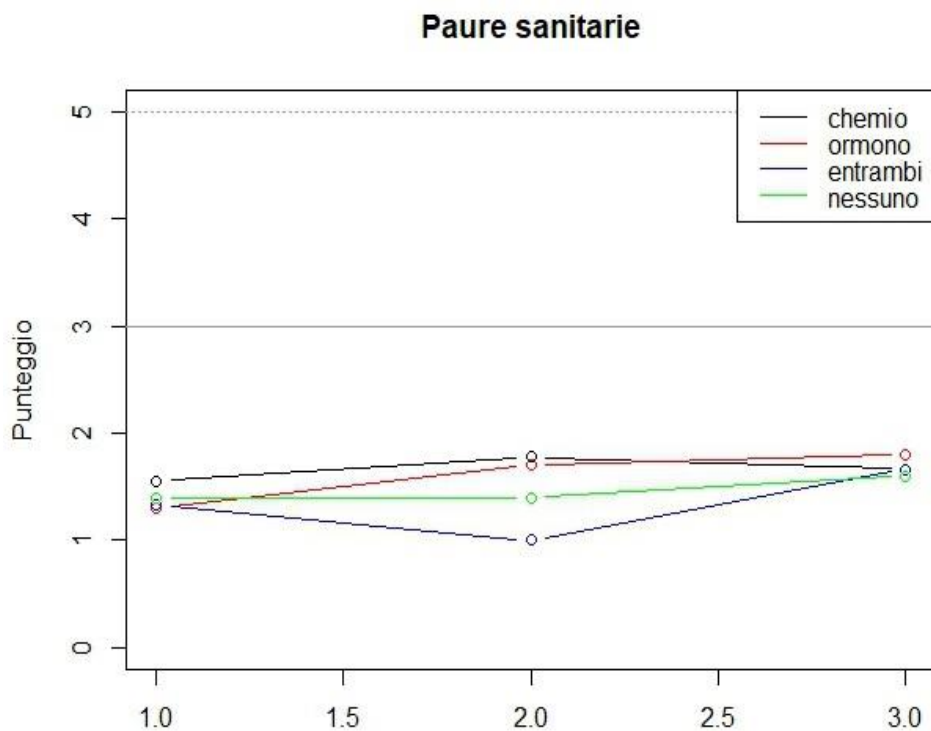


Figura 4.2: Grafico punteggi e *cut off* per la scala “paure sanitarie” della CBA nei primi sei mesi di osservazione (T0-T2) per i quattro gruppi

Reazioni depressive

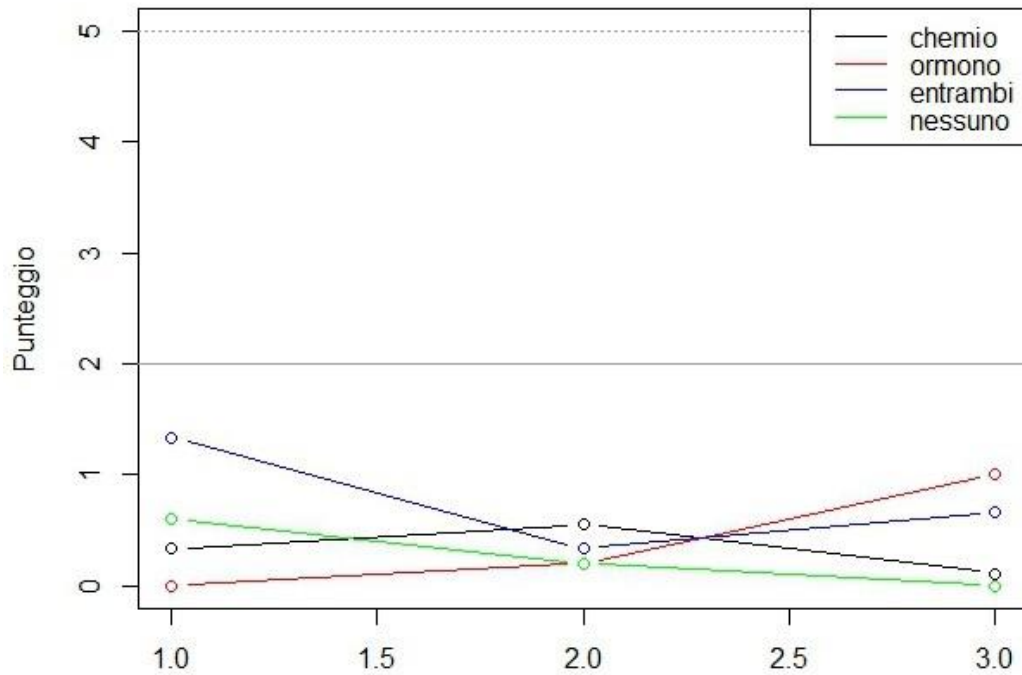


Figura 4.3: Grafico punteggi e *cut off* per la scala “reazioni depressive” della CBA nei primi sei mesi di osservazione (T0-T2) per i quattro gruppi

Tono dell'umore

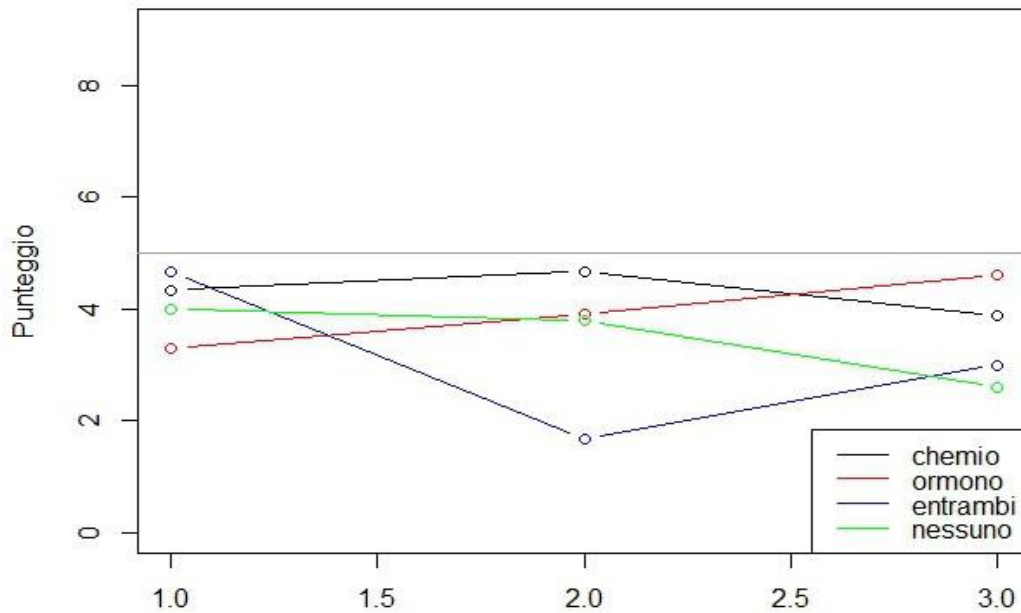


Figura 4.4: Grafico punteggi e *cut off* per la scala “tono dell’umore” della CBA nei primi sei mesi di osservazione (T0-T2) per i quattro gruppi

Benessere psicofisico

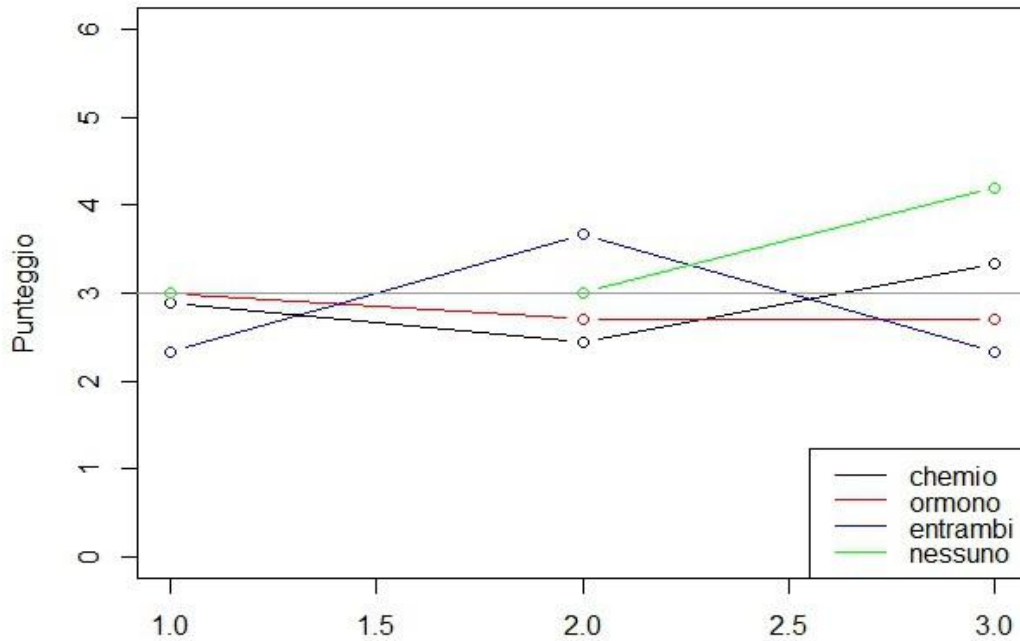


Figura 4.5: Grafico punteggi e *cut off* per la scala “benessere psicofisico” della CBA nei primi sei mesi di osservazione (T0-T2) per i quattro gruppi

Percezione di vita stressante

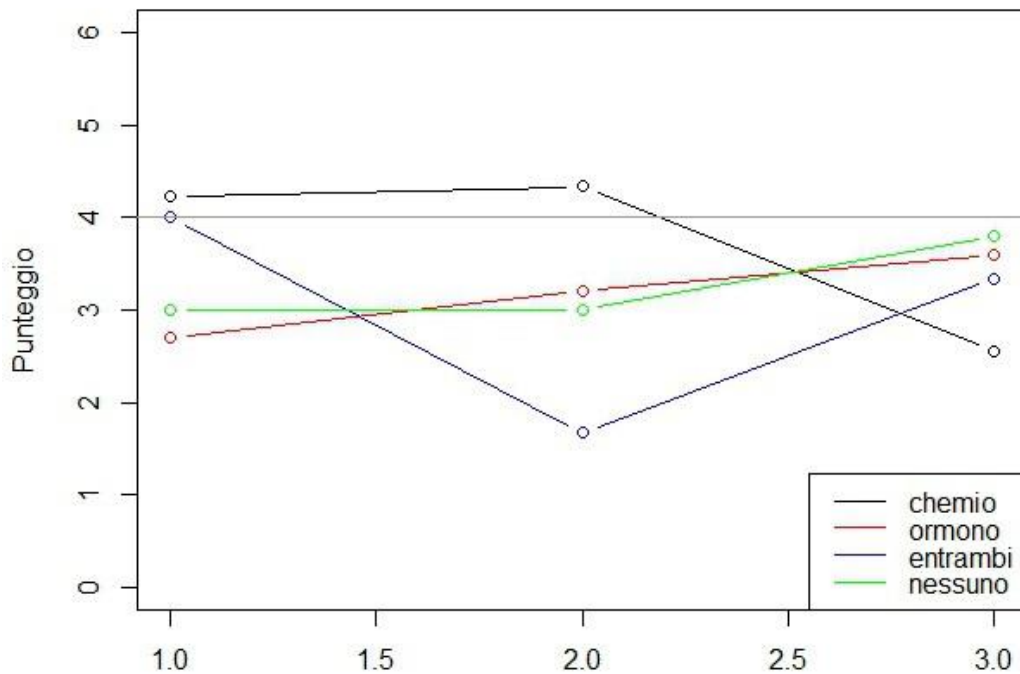


Figura 4.6: Grafico punteggi e *cut off* per la scala “paure sanitarie” della CBA nei primi sei mesi di osservazione (T0-T2) per i quattro gruppi

Per ogni modello viene riportato Ω^2 che, in accordo con la letteratura, è indice di bontà del modello stesso (Xu, 2003).

Le valutazioni effettuate al *follow-up* sono state confrontate tramite *t-test*, avendo suddiviso i partecipanti in due gruppi.

4.5.1 Trattamento farmacologico e abilità cognitive

I seguenti risultati riguardano l'impatto del trattamento farmacologico e del tempo sulle abilità cognitive misurate tramite RBANS.

Ipotesi 1: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nelle abilità di memoria rispetto a pazienti non trattati.

Lo strumento RBANS ha permesso di valutare memoria immediata, l'abilità di ricordare informazioni sia immediatamente dopo la loro presentazione sia in seguito a diverse ripetizioni, e memori differita, cioè la capacità di rievocare materiale verbale e visivo a distanza di tempo.

La tabella successiva (Tabella 4.3) mostra i risultati del *linear mixed model* con la variabile dipendente memoria immediata. L' Ω^2 del modello è 0.673.

Per quanto concerne la memoria immediata, si osservano con effetto negativo, al limite della significatività, le covariate età, benessere psicofisico (CBA_ben) e percezione di vita stressante (CBA_str).

Il test *post hoc* (Tabella 4.4) mostra un effetto positivo al limite della significatività dell'interazione trattamento per tempo, considerando i gruppi Chemio e Nessuno a sei mesi dall'inizio dell'osservazione (T2). I punteggi relativi alla memoria immediata per ciascun gruppo sono illustrati nel grafico sottostante (Figura 4.7).

Tabella 4.3: Risultati del modello lineare misto VD Memoria immediata.

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	52,82	17,607	3	32,265	0,199	0,896
TEMPO	524,243	262,121	2	64,427	2,965	0,059
ETA	358,447	358,447	1	29,46	4,055	0,053
CBA_anx	238,267	238,267	1	83,471	2,695	0,104
CBA_fea	0,09	0,09	1	88,417	0,001	0,975
CBA_dep	3,634	3,634	1	87,45	0,041	0,84
CBA_umo	31,602	31,602	1	87,959	0,358	0,551
CBA_ben	296,636	296,636	1	78,331	3,356	0,071
CBA_str	264,58	264,58	1	88,762	2,993	0,087
trattamento:TEMPO	552,227	92,038	6	61,179	1,041	0,41

Tabella 4.4: Risultati *post-hoc* modello lineare misto VD Memoria immediata.

Variabile	Stima	std. error	df	t	p
ETA	-0.601	0.299	29.460	-2.014	0.053 .
CBA_ben	-1.469	0.802	78.330	-1.832	0.071 .
CBA_str	-1.899	1.098	88.760	-1.730	0.087 .
Nessuno vs Chemio *TEMPO2	13.378	7.224	64.650	1.852	0.068 .

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Memo Immediata

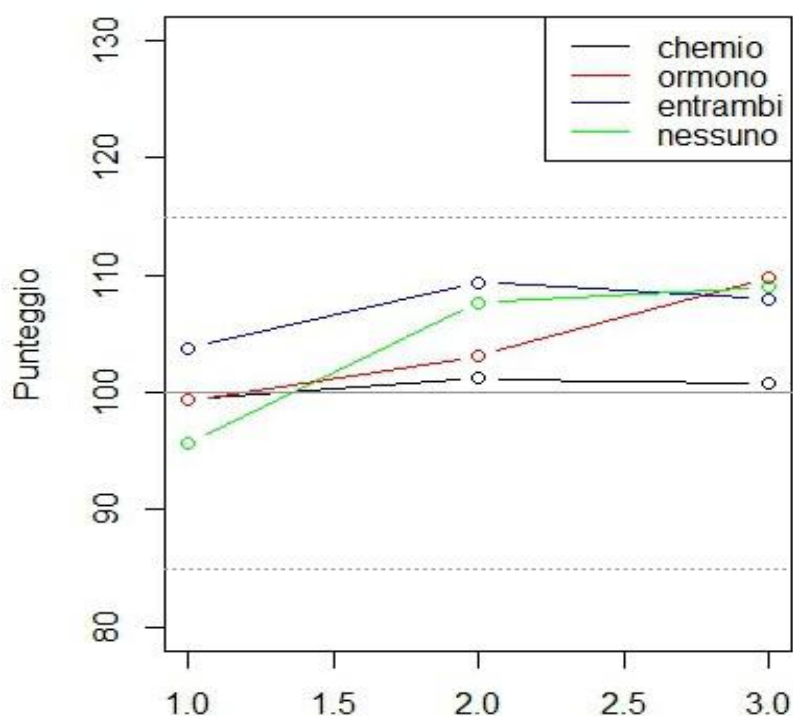


Figura 4.7: Grafico dei punteggi di memoria immediata per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2).

Dall'analisi del *t-test* al *follow-up* non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($t_{(9,206)} = -2.1071$ $p = 0.063$; media Nessuno = 100, media Trattati = 108.214).

I risultati del modello lineare misto (Tabella 4.5) mostrano un effetto principale fisso statisticamente significativo della variabile tempo sulla scala di memoria differita ($\Omega^2=0.828$).

Dalle analisi *post hoc* (Tabella 4.6) effettuate sul numero di ripetizioni emerge un effetto principale significativo tra T0 e T2 e al limite della significatività tra T1 e T2. Inoltre si osserva un miglioramento significativo tra T0 e T2 nel gruppo nessun trattamento. Si osserva inoltre un effetto di interazione significativo: il gruppo nessun trattamento mostra un miglioramento tra T0 e T2, mentre gli altri gruppi non mostrano un cambiamento significativo dal punto di vista statistico.

I punteggi relativi alla memoria differita per ciascun gruppo sono illustrati nel grafico sottostante (Figura 4.8).

Tabella 4.5: Risultati del modello lineare misto VD memoria differita

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	70,481	23,494	3	32,314	0,374	0,772
TEMPO	506,692	253,346	2	61,851	4,032	0,023*
ETA	2,144	2,144	1	30,206	0,034	0,855
CBA_anx	2,822	2,822	1	71,775	0,045	0,833
CBA_fea	167,267	167,267	1	83,312	2,662	0,107
CBA_dep	24,024	24,024	1	77,791	0,382	0,538
CBA_umo	12,939	12,939	1	75,696	0,206	0,651
CBA_ben	77,702	77,702	1	67,684	1,237	0,27
CBA_str	43,039	43,039	1	76,932	0,685	0,41
trattamento:TEMPO	178,829	29,805	6	59,866	0,474	0,825

Tabella 4.6: Risultati *post hoc* modello lineare misto VD memoria differita

Variabile	Stima	Std. error	df	t	p
T0 vs T2	-6.9	2.438	63.8	-2.83	0.006**
T1 vs T2	-3.7	2.139	60.8	-1.74	0.086.
trattamento:TEMPO	-11.03	4.930	63.1	-2.30	0.025*
Nessuno0-Nessuno2					

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

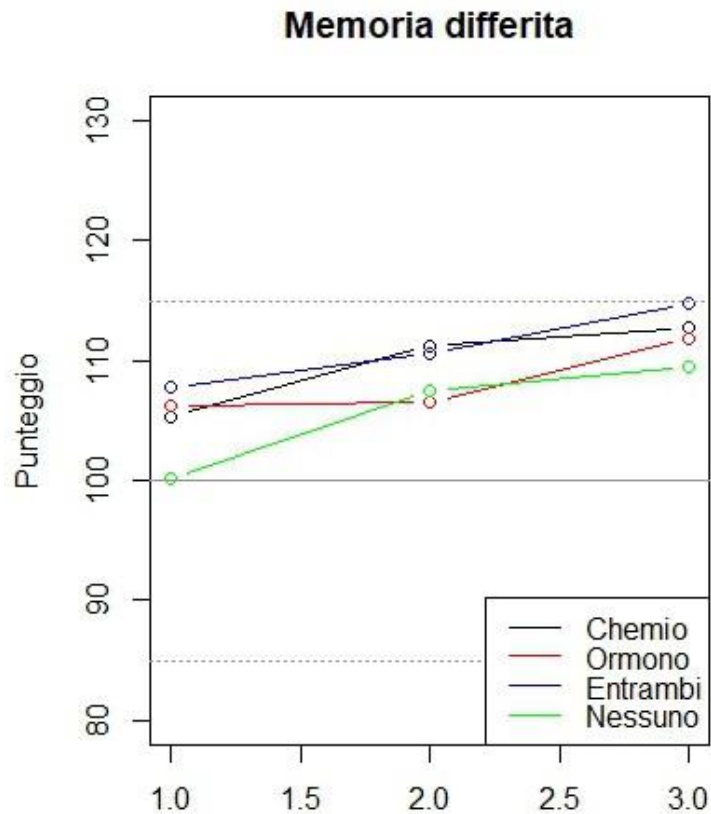


Figura 4.8: Grafico dei punteggi di memoria differita per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2).

Non emergono effetti statisticamente significativi sulla memoria differita dal *t-test* sul follow up ($t_{(5,398)} = -1.5923$ $p = 0.167$; media Nessuno = 108, media Trattati = 118).

Per ottenere ulteriori informazioni sulla gestione delle prove di memoria, è stato rilevato il numero di ripetizioni e di intrusioni sia nella memoria immediata sia in quella differita.

Il risultato del modello lineare misto sul numero di ripetizioni non mostra effetti statisticamente significativi (Tabella 4.7); vi sono però l'effetto principale del trattamento e quello di interazione trattamento*tempo che sono al limite del *cut off* ($\Omega^2=0.760$).

Tabella 4.7: Risultati modello lineare misto VD numero di ripetizioni.

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	17,492	5,831	3	32,77	2,662	0,064
TEMPO	2,081	1,04	2	63,743	0,475	0,624
ETA	0,031	0,031	1	30,164	0,014	0,907
CBA_anx	0,03	0,03	1	78,776	0,014	0,908
CBA_fea	0,576	0,576	1	88,675	0,263	0,609
CBA_dep	0,017	0,017	1	84,424	0,008	0,931
CBA_umo	0,86	0,86	1	83,889	0,392	0,533
CBA_ben	1,88	1,88	1	73,737	0,858	0,357
CBA_str	0,208	0,208	1	85,371	0,095	0,759
trattamento:TEMPO	26,577	4,429	6	61,005	2,022	0,076

I confronti a coppie (Tabella 4.8) mostrano un effetto al limite della significatività del tempo a sei mesi (T2 vs T0); risulta invece significativo l'effetto del trattamento nel confronto tra gruppo chemio, con punteggi più alti, e il gruppo ormono. infine risulta significativo l'effetto dell'interazione tra entrambi i trattamenti *versus* chemioterapia, e il tempo a sei mesi, con un aumento del punteggio nel gruppo Chemio.

I punteggi relativi al numero di ripetizioni per ciascun gruppo sono illustrati nel grafico sottostante (Figura 4.9).

Tabella 4.8: Risultati *post hoc* modello lineare misto VD numero di ripetizioni.

Variabile	Stima	Std. error	df	t	p
TEMPO 0 vs 2	1.266	0.682	61.840	1.858	0.068.
Chemio vs Ormono	2.0	0.8395	30.9	2.36	0.024*
Chemio vs Entrambi:TEMPO2	-2.738	1.154	59.890	-2.372	0.020*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

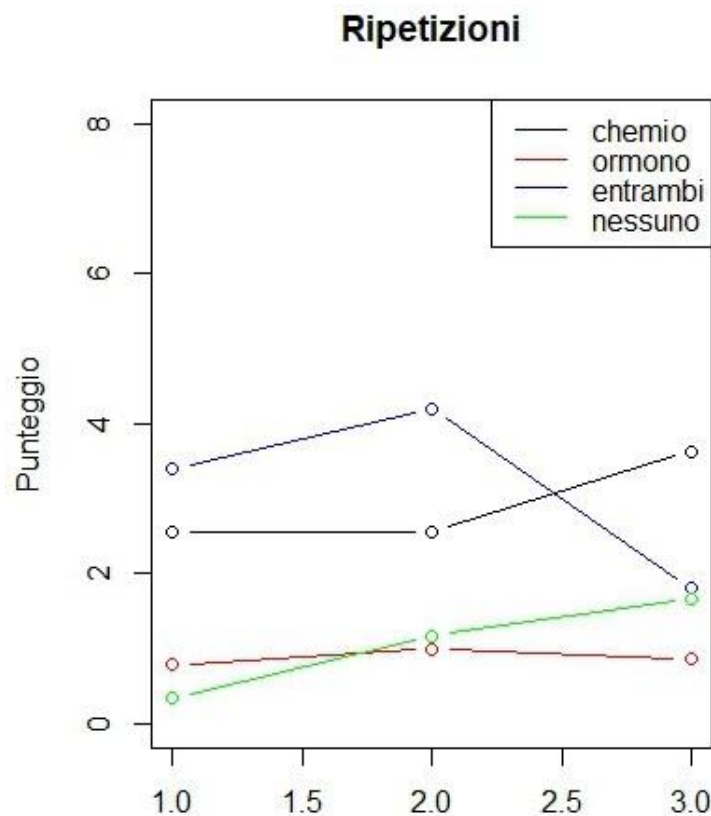


Figura 4.9: Grafico del numero di ripetizioni per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2).

Dal *t-test* effettuato al *follow-up* non emergono differenze statisticamente significative sul numero di ripetizioni tra i due gruppi considerati ($t_{(7.053)} = 0.012$ $p = 0.990$; media Nessuno = 1.400, media Trattati = 1.392).

Per quanto riguarda il numero di intrusioni, non emergono differenze statisticamente significative tra i gruppi né dalle analisi effettuate con *mixed model* né al *t-test* ($t_{(4.159)} = 1.328$ $p = 0.252$; media Nessuno = 2.200, media Trattati = 0.535).

La tabella successiva (Tabella 4.9) riporta i risultati del modello lineare misto con VD il numero di intrusioni. Ω^2 : 0.146.

Tabella 4.9: Risultati del modello lineare misto VD numero di intrusioni.

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	6,007	2,002	3	89	1,148	0,334
TEMPO	1,86	0,93	2	89	0,533	0,589
ETA	0,007	0,007	1	89	0,004	0,949
CBA_anx	3,513	3,513	1	89	2,015	0,159
CBA_fea	1,345	1,345	1	89	0,771	0,382
CBA_dep	0,995	0,995	1	89	0,571	0,452
CBA_umo	0,009	0,009	1	89	0,005	0,944
CBA_ben	0,125	0,125	1	89	0,071	0,79
CBA_str	2,308	2,308	1	89	1,323	0,253
trattamento:TEMPO	4,104	0,684	6	89	0,392	0,882

I punteggi relativi al numero di intrusioni per ciascun gruppo sono illustrati nel grafico sottostante (Figura 4.10).

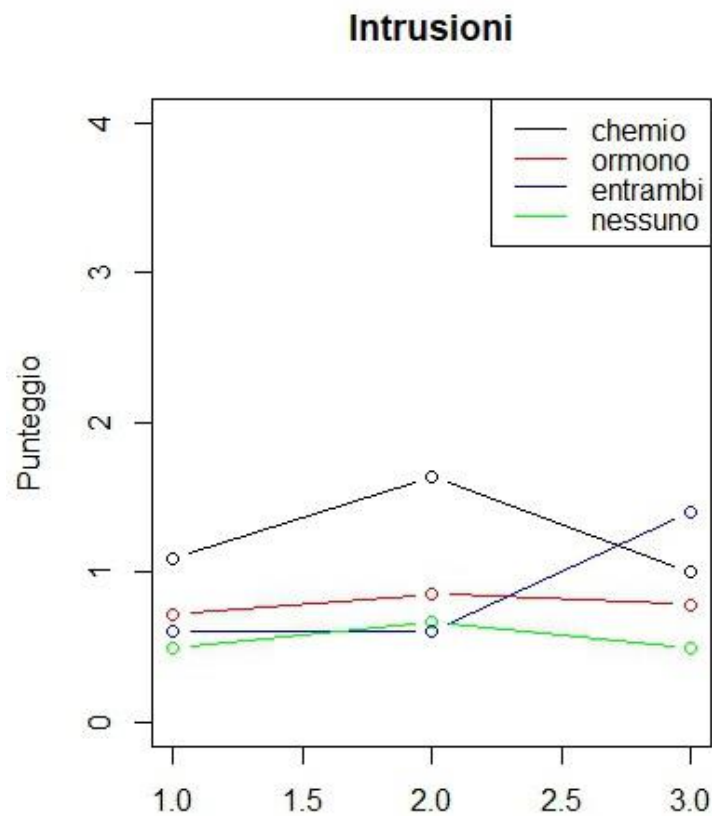


Figura 4.10: Grafico del numero di intrusioni per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2).

Ipotesi 2: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentano un peggioramento nelle capacità attentive rispetto a pazienti non trattati.

Relativamente alla prove di attenzione non emergono effetti statisticamente significativi né dalle analisi tramite *mixed model* (Ω^2 : 0.849) né dal *t-test* sul *follow up* ($t_{(4,668)} = 0.637$ $p = 0.554$; media Nessuno = 113.200, media Trattati = 107.107) .

Nella tabella successiva sono riportati i risultati del modello lineare misto (Tabella 4.11).

Tabella 4.11 Risultati del modello lineare misto VD attenzione

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	250,994	83,665	3	32,775	1,389	0,264
TEMPO	202,427	101,213	2	61,996	1,68	0,195
ETA	26,407	26,407	1	30,777	0,438	0,513
CBA_anx	42,058	42,058	1	70,822	0,698	0,406
CBA_fea	53,046	53,046	1	81,749	0,88	0,351
CBA_dep	25,326	25,326	1	76,514	0,42	0,519
CBA_umo	12,309	12,309	1	74,308	0,204	0,653
CBA_ben	17,987	17,987	1	67,068	0,299	0,587
CBA_str	8,22	8,22	1	75,4	0,136	0,713
trattamento:TEMPO	159,569	26,595	6	60,19	0,441	0,848

Nel grafico successivo sono illustrati i punteggi relativi alle prove di attenzione per ciascun gruppo di partecipanti nei primi sei mesi di osservazione (Figura 4.12).

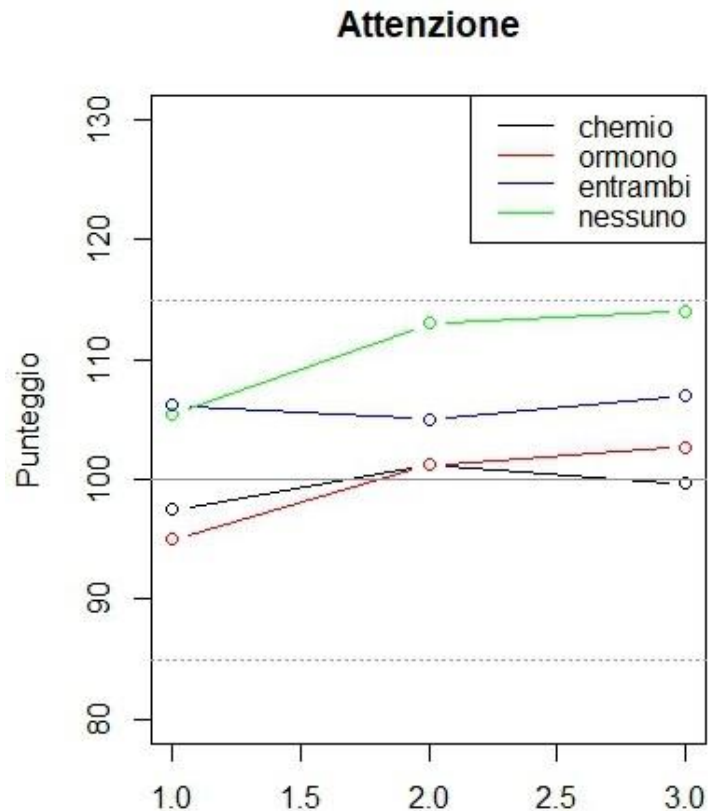


Figura 4.12: Grafico dei punteggi di attenzione per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2).

Ipotesi 3: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentino un peggioramento nelle capacità di linguaggio rispetto a pazienti non trattati

Non si evidenziano effetti significativi, né principali né di interazione, al test *omnibus* del *linear mixed model* con il punteggio alla prova di linguaggio come variabile dipendente (Tabella 4.12). $\Omega^2 = 0.115$.

Alle analisi *post hoc* (Tabella 4.13) emerge un effetto al limite della significatività

dell'interazione trattamento per tempo, considerando i gruppi Chemio vs Nessuno e Chemio vs Entrambi a sei mesi dall'inizio dell'osservazione (T2) dove il gruppo Nessuno presenta punteggi maggiori.

Nel grafico seguente (Figura 4.13) sono illustrati i punteggi di linguaggio per i gruppi di partecipanti nel corso dei primi sei mesi di osservazione.

Tabella 4.12: Risultati del modello lineare misto VD linguaggio

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	303,865	101,288	3	89	0,511	0,676
TEMPO	353,851	176,926	2	89	0,893	0,413
ETA	58,281	58,281	1	89	0,294	0,589
CBA_anx	142,057	142,057	1	89	0,717	0,399
CBA_fea	2,531	2,531	1	89	0,013	0,91
CBA_dep	240,436	240,436	1	89	1,214	0,274
CBA_umo	23,279	23,279	1	89	0,117	0,733
CBA_ben	389,089	389,089	1	89	1,964	0,165
CBA_str	6,668	6,668	1	89	0,034	0,855
trattamento:TEMPO	1152,95	192,158	6	89	0,97	0,450

Tabella 4.13: Risultati *post hoc* modello lineare misto VD linguaggio

Variabile	Stima	std error	df	t	p
Nessuno vs Chemio *TEMPO2	-12.8	7.441	89.000	-1.72	0.09.
Nessuno vs Entrambi *TEMPO2	-17.1	8.979	89.0	-1.90	0.06.

Signif. codes: 0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

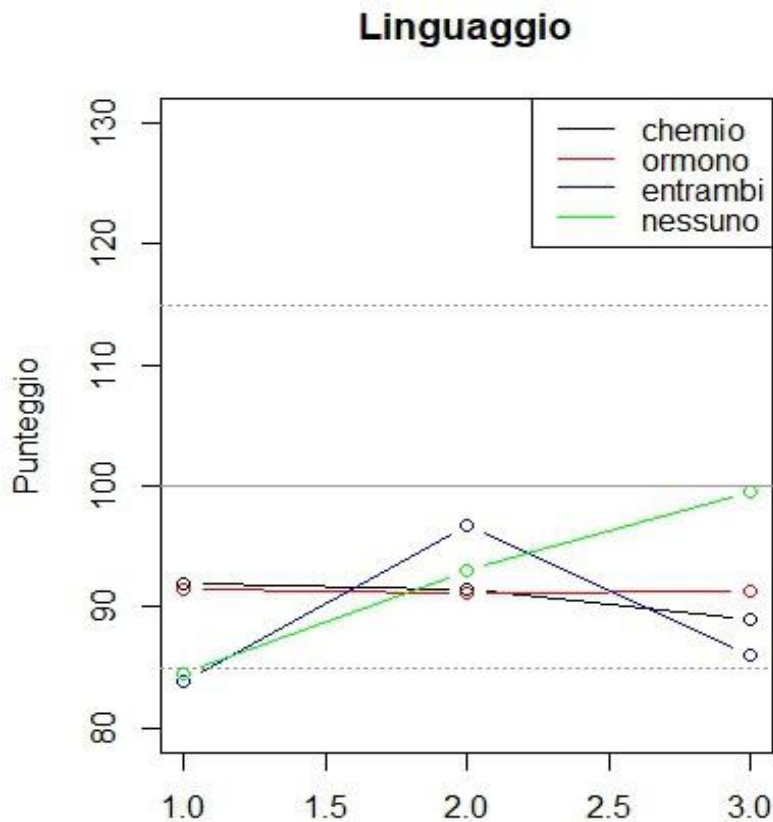


Figura 4.13: Grafico del punteggio di linguaggio per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2)

Al *follow-up*, il *t-test* non risulta significativo ($t_{(5,977)} = -1.704$ $p = 0.139$; media Nes- suno=87, media Trattati=94.714).

Ipotesi 4: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentano un peggioramento nelle capacità visuospatiali rispetto a pazienti non trattati.

La tabella successiva (Tabella 4.14) mostra i risultati al test *omnibus* (modello lineare misto) dove si evidenzia un effetto significativo delle covariate età e al limite della significatività della scala delle paure sanitarie (CBA_fea) ($\Omega^2 = 0.522$).

Le analisi dei confronti a coppie (Tabella 4.15) dei dati relativi alle abilità visuospatiali rilevano un effetto al limite della significatività dell'assenza del trattamento rispetto al trattamento chemioterapico, dove il gruppo chemio presenta punteggi più bassi.

Tabella 4.14: Risultati del modello lineare misto VD capacità visuospatiali

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	513,974	171,325	3	26,01	1,742	0,183
TEMPO	321,593	160,796	2	59,946	1,635	0,204
ETA	502,039	502,039	1	23,403	5,103	0,033*
CBA_anx	89,464	89,464	1	87,963	0,909	0,343
CBA_fea	358,661	358,661	1	81,479	3,646	0,06
CBA_dep	31,77	31,77	1	88,999	0,323	0,571
CBA_umo	35,328	35,328	1	87,882	0,359	0,551
CBA_ben	33,324	33,324	1	83,247	0,339	0,562
CBA_str	91,579	91,579	1	85,326	0,931	0,337
trattamento:TEMPO	297,472	49,579	6	55,778	0,504	0,803

Tabella 4.15: Risultati *post hoc* modello lineare misto VD capacità visuospatiali

Variabile	Stima	std. error	df	t	p
Chemio vs Nessuno	11.538	6.5233	72.960	1.769	0.081 .
ETA	0.564	0.250	23.400	2.259	0.033*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Il grafico sottostante (Figura 4.14) riporta i punteggi delle capacità visuospatiali per ciascun gruppo nel corso dei primi sei mesi di osservazione.

Visuospaziale

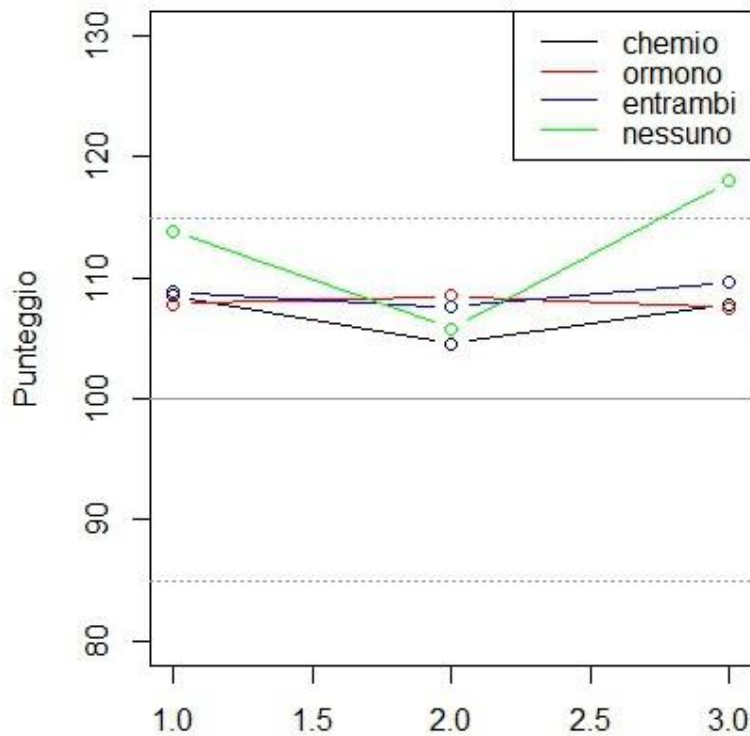


Figura 4.14: Grafico del punteggio di capacità visuospaziale per ciascun gruppo nel corso di sei mesi (T0-T2)

Il *t-test* non rileva differenze statisticamente significative tra il gruppo Trattati e Nessuno, al *follow-up* ($t_{(4,955)} = -0.32627$ $p = 0.757$; media Nessuno = 110, media Trattati = 112.5).

Ipotesi 5: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentano un peggioramento nelle prove cognitive rispetto a pazienti non trattati.

Le analisi svolte tramite *mixed model* (Tabella 4.16) non riportano effetti significativi del trattamento sulle abilità cognitive come misurate dal punteggio totale dell'RBANS; risulta invece significativo l'effetto principale della variabile tempo, mostrando un generale miglioramento nel punteggio ($\Omega^2 = 0.813$).

Il test *post hoc* evidenzia effetti di interazione gruppo*tempo significativi all'interno dei singoli gruppi Ormono e Nessuno. Mentre non migliorano i punteggi nel gruppo Chemio e Entrambi. (Tabella 4.17).

Tabella 4.16: Risultati del modello lineare misto VD punteggio totale RBANS

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	62,684	20,895	3	32,497	0,397	0,756
TEMPO	450,596	225,298	2	62,403	4,284	0,018*
ETA	7,694	7,694	1	30,232	0,146	0,705
CBA_anx	76,792	76,792	1	73,661	1,46	0,231
CBA_fea	11,5	11,5	1	85,36	0,219	0,641
CBA_dep	9,619	9,619	1	79,82	0,183	0,67
CBA_umo	8,894	8,894	1	78,038	0,169	0,682
CBA_ben	0,101	0,101	1	69,239	0,002	0,965
CBA_str	39,81	39,81	1	79,416	0,757	0,387
trattamento:TEMPO	216,313	36,052	6	60,208	0,686	0,662

Tabella 4.17: Risultati *post hoc* del modello lineare misto VD punteggio totale RBANS

Variabile	Stima	std. error	df	t	p
TEMPO 0 - 2	-6.4	2.222	64.6	-2.90	0.005**
Nessuno 0 - Nessuno 2	-9.7	4.496	63.6	-2.170	0.034*
Nessuno 1 - Nessuno 2	-8.8	4.353	61.5	-2.03	0.047*
Ormono 0 - Ormono 2	-7.8	3.269	63.0	-2.380	0.020*

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Nel seguente grafico (Figura 4.15) sono illustrati i punteggi totali all'RBANS per ciascun gruppo nel corso dei primi sei mesi di osservazione (T0-T2).

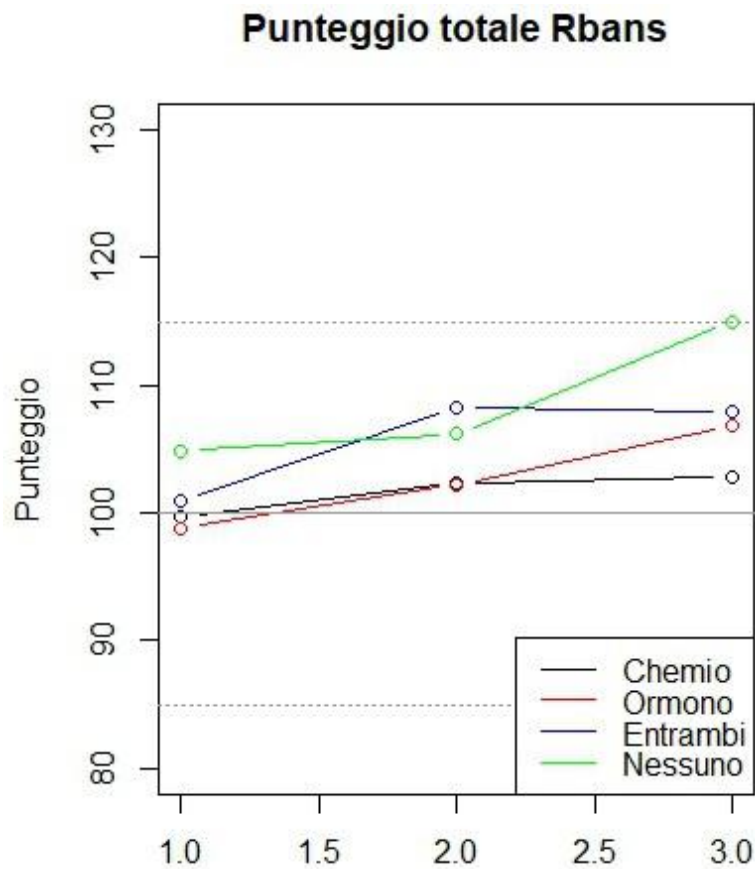


Figura 4.15: grafico dei punteggi totali dell'RBANS per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2).

Il *t-test* al *follow-up* non risulta significativo ($t_{(5,212)}=-1.212$ $p=0.277$; media Trattati=104, media Nessuno=111.535).

4.5.2 Trattamento farmacologico e autovalutazione intelligenza emotiva

I risultati presentati di seguito riguardano l'impatto del trattamento farmacologico e del tempo sull'autovalutazione delle abilità di intelligenza emotiva misurate tramite le scale della SREIS.

Ipotesi 6: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentano un peggioramento nella capacità di percezione delle emozioni, rispetto a pazienti non trattati.

Per quanto concerne la capacità di percepire le emozioni, sebbene il test *omnibus* relativo al *linear mixed model* non mostri risultati significativi, si evidenziano risultati statisticamente significativi nei confronti a coppie: l'effetto positivo del tempo, a sei mesi dall'inizio del trattamento, l'effetto dell'interazione di nessun trattamento a sei mesi e l'effetto dell'interazione del trattamento ormonoterapico e tempo a sei mesi.

Tabella4.18: Risultati del modello lineare misto VD percezione delle emozioni

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F.value	p
trattamento	3,604	1,201	3	30,833	0,93	0,438
TEMPO	0,369	0,185	2	60,253	0,143	0,867
ETA	2,37	2,37	1	28,86	1,835	0,186
CBA_anx	1,714	1,714	1	69,77	1,326	0,253
CBA_fea	0,04	0,04	1	81,605	0,031	0,861
CBA_dep	0,093	0,093	1	75,901	0,072	0,789
CBA_umo	0,021	0,021	1	73,58	0,016	0,899
CBA_ben	0,123	0,123	1	65,734	0,095	0,759
CBA_str	0,983	0,983	1	74,782	0,761	0,386
trattamento:TEMPO	10,09	1,682	6	58,339	1,302	0,271

Risultano al limite della significatività gli effetti negativi dell'interazione del trattamento ormonale con il tempo a tre mesi (T1) e dell'interazione di entrambi i trattamenti chemioterapia e ormonoterapia con il tempo a sei mesi. I dati sono illustrati nel grafico sottostante (Figura 4.16). L' Ω^2 del modello è 0.844.

La tabella sottostante (Tabella 4.19) mostra i risultati statisticamente significativi dei confronti a coppie.

Tabella 4.19: Risultati *post hoc* del modello lineare misto VD percezione delle emozioni

Variabile	Stima	Std. error	df	t	p
TEMPO 0 vs 2 nel gruppo Chemio	1.068	0.526	58.750	2.029	0.047 *
Ormono vs Chemio*TEMPO1	-1.207	0.682	58.250	-1.770	0.082 .
Entrambi vs Chemio *TEMPO2	-1.508	0.887	7.530	-1.699	0.095 .
Nessuno vs Chemio *TEMPO2	-2.005	0.891	60.930	-2.249	0.028 *
Ormono vs Chemio *TEMPO2	-1.478	0.704	58.480	-2.099	0.040 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

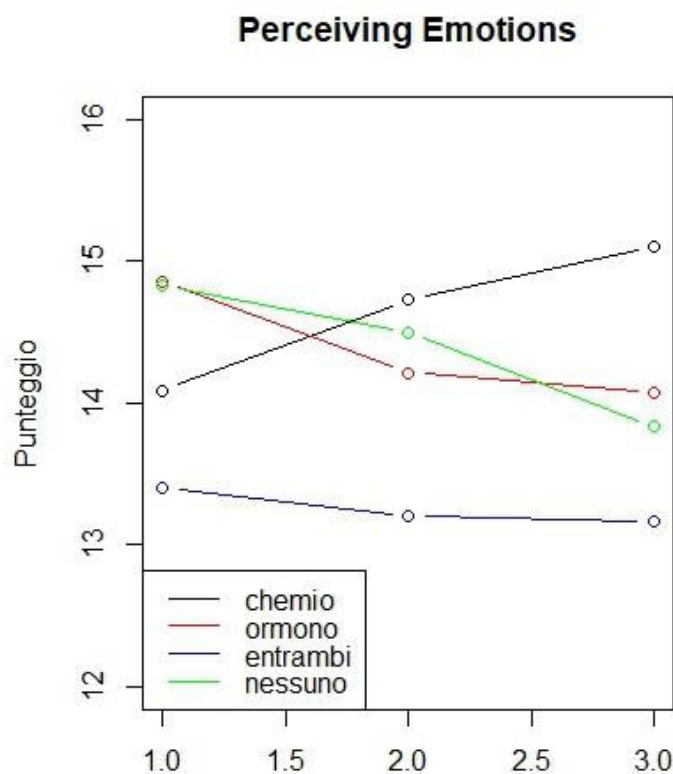


Figura 4.16: Grafico del punteggio di percezione delle emozioni (*Perceiving Emotions*) per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2)

Dal *t-test* eseguito al *follow-up* non sono emerse differenze statisticamente significative ($t_{(73,495)}=1.049$ $p=0.326$; media Nessuno=14.800, media Trattati=13.892).

Ipotesi 7: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentano un peggioramento nella capacità di uso delle emozioni, rispetto a pazienti non trattati
Il risultato del *linear mixed model* mostra un risultato al limite della significatività

dell'effetto fisso principale del trattamento (Tabella 4.20).

Tabella 4.20: Risultati del modello lineare misto VD uso delle emozioni

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	16,329	5,443	3	29,732	2,674	0,065
TEMPO	4,384	2,192	2	62,034	1,077	0,347
ETA	2,667	2,667	1	27,056	1,31	0,262
CBA_anx	0,683	0,683	1	82,342	0,336	0,564
CBA_fea	0,113	0,113	1	88,519	0,056	0,814
CBA_dep	2,348	2,348	1	87,018	1,154	0,286
CBA_umo	4,797	4,797	1	87,54	2,357	0,128
CBA_ben	2,314	2,314	1	76,624	1,137	0,29
CBA_str	0,012	0,012	1	88,567	0,006	0,94
trattamento:TEMPO	14,338	2,39	6	58,664	1,174	0,333

I risultati ai confronti a coppie (Tabella 4.21) mostrano che nell'uso delle emozioni, viene rilevato una differenza significativa tra il gruppo dei trattamenti farmacologici (Entrambi) sia rispetto al gruppo Chemio sia rispetto quello delle partecipanti ormonotratate e del tempo a sei mesi nel gruppo dei chemioterapici, entrambi statisticamente significativi. Risultano al limite della significatività l'effetto di nessun trattamento e l'effetto dell'interazione tra nessun trattamento e tempo a sei mesi.

I dati sono illustrati nel seguente grafico (Figura 4.17). $L^2\Omega^2$ del modello è 0.695.

Al follow-up non emergono differenze statisticamente significative tra i gruppi trattati e non trattati ($t_{(7,289)}=-0.908$, $p=0.392$, media Nessuno=10, media Trattati=10.750).

Tabella 4.21: Risultati del modello lineare misto VDusodelleemozioni

Variabile	Stima	Std. error	df	t	p
Chemio vs Entrambi	-2.730	1.133	60.610	-2.409	0.019 *
Ormono vs Entrambi	-2.300	0.8757	31.8	-2.67	0.012 *
Chemio vs Nessuno	-1.924	1.080	62.810	-1.782	0.079 .
TEMPO 0 vs 2 (gruppo chemio)	-1.454	0.654	59.880	-2.224	0.029 *
Nessuno vs Chemio *TEMPO2	2.144	1.097	62.300	1.955	0.055 .

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

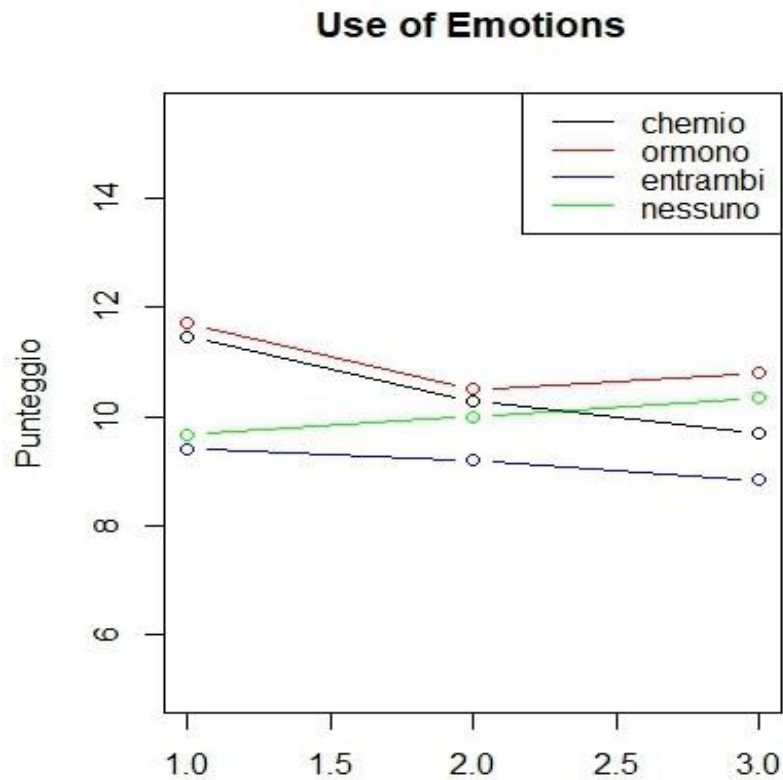


Figura 4.17: Grafico del punteggio uso delle emozioni (*use of emotions*) nei gruppi nel sei mesi di osservazione (T0-T2)

Ipotesi 8: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentano un peggioramento nella capacità di comprensione delle emozioni rispetto a pazienti non trattati.

I risultati del test *omnibus* del modello misto (Tabella 4.22) mostrano un effetto significativo dell'età e un effetto al limite della significatività del tempo.

Tabella 4.22: Risultati del modello lineare misto VD comprensione delle emozioni

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	7,089	2,363	3	30,474	1,26	0,306
TEMPO	10,897	5,448	2	59,917	2,905	0,062
ETA	14,951	14,951	1	28,507	7,971	0,009*
CBA_anx	0,397	0,397	1	69,56	0,212	0,647
CBA_fea	2,086	2,086	1	81,569	1,112	0,295
CBA_dep	5,479	5,479	1	75,774	2,922	0,091
CBA_umo	0,403	0,403	1	73,431	0,215	0,645
CBA_ben	2,626	2,626	1	65,472	1,4	0,241
CBA_str	4,263	4,263	1	74,654	2,273	0,136
trattamento:TEMPO	20,704	3,451	6	57,984	1,84	0,107

Dalle analisi *post hoc* (Tabella 4.23) sui dati relativi alla comprensione delle emozioni risultano statisticamente significativi: l'effetto principale del tempo a sei mesi (T0 vs T2), l'effetto positivo del tempo a sei mesi rispetto al T0 nel gruppo dei chemioterapici, l'effetto negativo dell'età e l'effetto di interazione tempo per trattamento tra terapia ormonale e chemioterapia dove i pazienti chemioterapici mostrano un incremento maggiore rispetto agli ormono trattati.

Risulta al limite della significatività l'effetto positivo della covariata reazioni depressive. Nel grafico successivo (Figura 4.18) sono illustrati i dati; l' Ω^2 del modello è 0.881.

Al *follow-up* il *t-test* non risulta statisticamente significativo ($t_{(6,262)} = 0.918$ $p = 0.392$; media Nessuno = 12.800, media Trattati = 11.607).

Tabella 4.23: Risultati *post hoc* modello lineare misto VD comprensione delle emozioni

Variabile	Stima	std. error	df	t	p
TEMPO 0 vs 2	1.0	0.4220	61.8	2.37	0.021 *
TEMPO 0 vs 2 (gruppo chemio)	2.066	0.634	58.400	3.256	0.002 **
ETA	-0.204	0.072	28.510	-2.823	0.008**
Chemio vs Ormono:TEMPO2	-2.630	0.849	58.130	-3.097	0.003**

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

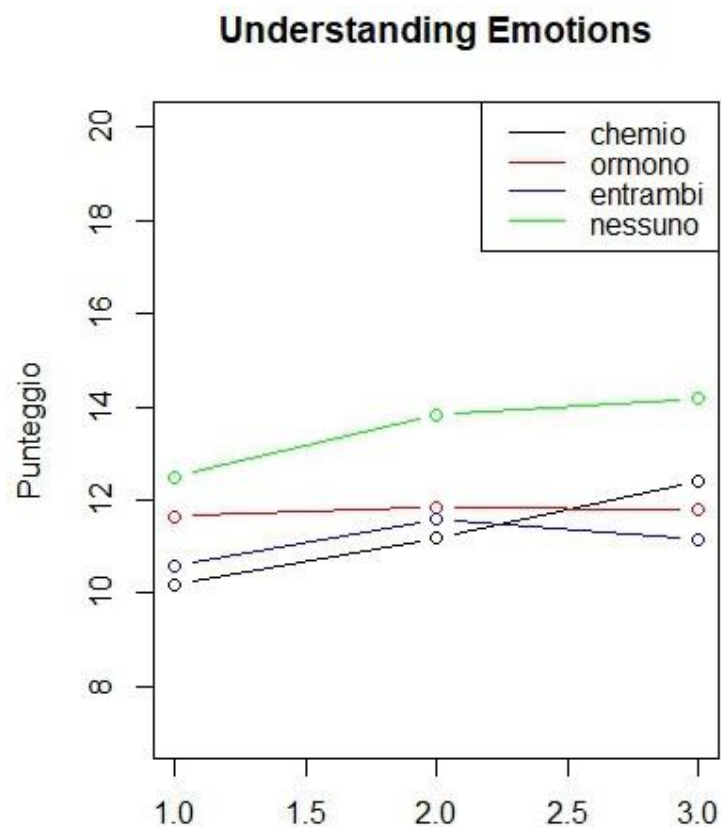


Figura 4.18: Grafico del punteggio di comprensione delle emozioni (*understanding emotions*) per ciascun gruppo nel corso dei sei mesi (T0-T2)

Ipotesi 9: Pazienti trattati con chemioterapici e ormonoterapici presentano un peggioramento nella capacità di gestione delle emozioni, rispetto a pazienti non trattati.

Relativamente alla capacità di gestione delle emozioni, la SREIS individua due scale: automonitoraggio delle emozioni e gestione sociale delle emozioni.

Di seguito sono riportati i risultati del *mixed model* (Tabella 4.24) relativo alla scala di automonitoraggio delle emozioni.

I risultati in questa scala riportano un effetto negativo della covariata ansia di stato sull'automonitoraggio delle emozioni (Tabella 4.25). I dati sono illustrati nel grafico sottostante (Figura 4.19).

L' Ω^2 del modello è 0.725.

Tabella 4.24: Risultati del modello lineare misto VD gestione delle emozioni

Variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F	p
trattamento	16,341	5,447	3	24,379	1,871	0,161
TEMPO	1,017	0,509	2	56,756	0,175	0,84
ETA	0,54	0,54	1	21,969	0,185	0,671
CBA_anx	12,938	12,938	1	82,141	4,443	0,038*
CBA_fea	0,322	0,322	1	87,475	0,111	0,74
CBA_dep	0,067	0,067	1	87,29	0,023	0,88
CBA_umo	6,884	6,884	1	88,139	2,364	0,128
CBA_ben	4,105	4,105	1	75,134	1,41	0,239
CBA_str	0,174	0,174	1	88,945	0,06	0,807
trattamento:TEMPO	10,214	1,702	6	52,951	0,585	0,741

Tabella 4.25: Risultati *post hoc* modello lineare misto VD gestione delle emozioni

Variabile	Stima	std. error	df	t	p
CBA_anx	-0.215	0.102	82.140	-2.108	0.038 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

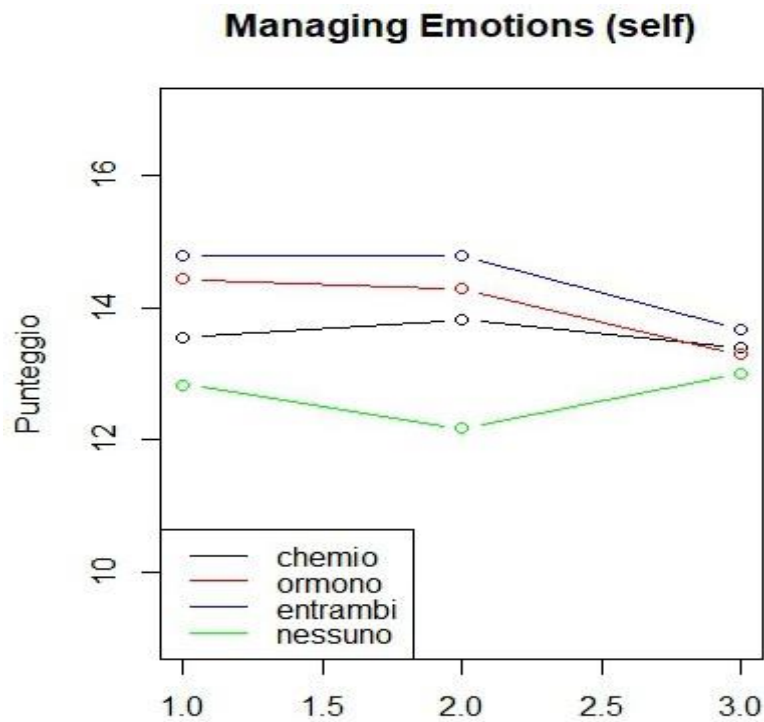


Figura 4.19: Grafico del punteggio di gestione delle emozioni (*managing emotions self*) di ciascun gruppo per sei mesi (T0-T2)

Il *t-test* al *follow-up* non rileva differenze statisticamente significative tra i gruppi trattati e non trattati ($t_{(4,899)}=-0.966$ $p=0.378$, media Nessuno=12.400, media Trattati=13.750).

Per quanto concerne la gestione sociale delle emozioni, dalle analisi con *mixed model* si evidenzia un effetto principale statisticamente significativo del trattamento. Inoltre, le covariate età, paure sanitarie e reazioni depressive hanno effetti significativi. Risulta al limite della significatività l'effetto negativo della covariata ansia di stato (Tabella 4.26).

I confronti a coppie mostrano come significativa la differenza tra i trattamenti chemioterapico vs entrambi e ormonoterapia vs entrambi, il gruppo Entrambi ha punteggi più bassi rispetto agli altri due gruppi (Tabella 4.27).

Nel grafico di seguito sono illustrati i dati (Figura 4.20); l' Ω^2 del modello è 0.765.

Tabella 4.26: Risultati del modello lineare misto VD gestione sociale delle emozioni

variabile	Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F.value	Pr(>F)
trattamento	35,079	11,693	3	31,966	5,536	0,004*
TEMPO	5,815	2,907	2	63,882	1,377	0,260
ETA	14,992	14,992	1	29,218	7,098	0,012*
CBA_anx	7,039	7,039	1	82,191	3,333	0,072
CBA_fea	8,94	8,94	1	88,811	4,233	0,043*
CBA_dep	9,661	9,661	1	86,784	4,574	0,035*
CBA_umo	4,555	4,555	1	87,127	2,157	0,146
CBA_ben	0,856	0,856	1	76,912	0,406	0,526
CBA_str	1,087	1,087	1	88,231	0,515	0,475
trattamento:TEMPO	10,232	1,705	6	60,728	0,807	0,568

Tabella 4.27: Risultati *post hoc* modello lineare misto VD gestione sociale delle

emozioni

Variabile	stima	std. error	df	t	p
Chemio vs Entrambi	-4.374	1.176	61.340	-3.716	<0.001 ***
Ormono vs Entrambi	-3.2	0.9172	34.2	-3.44	0.002**
ETA	-0.128	0.048	29.220	-2.664	0.012*
CBA_anx	-0.161	0.088	82.190	-1.826	0.072 .
CBA_fea	-0.489	0.237	88.810	-2.057	0.043 *
CBA_dep	0.625	0.292	86.780	2.139	0.035 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

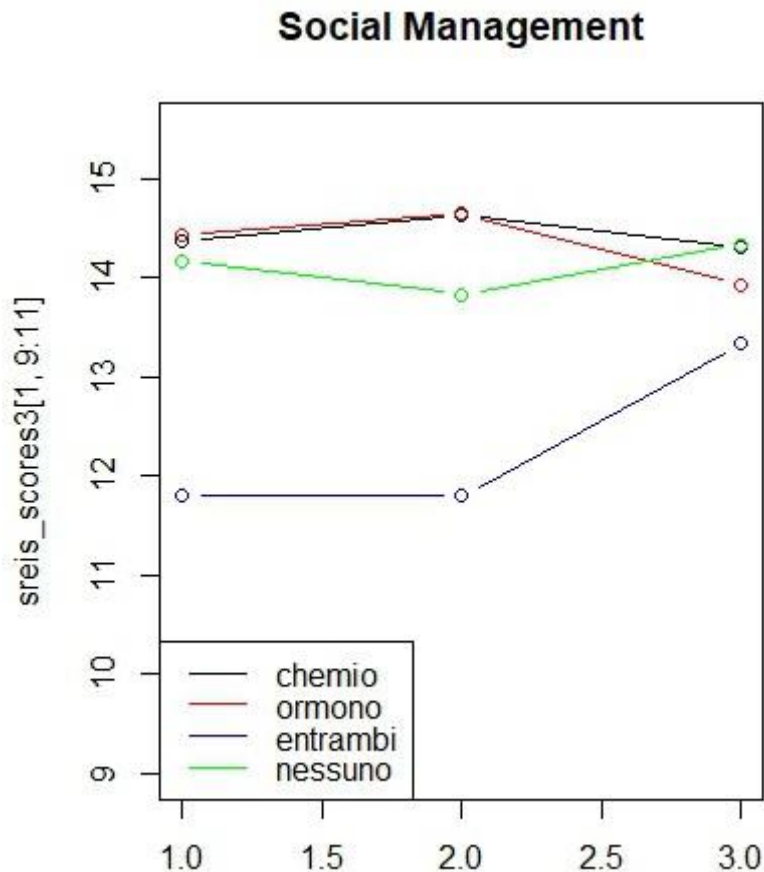


Figura 4.20: Grafico del punteggio di gestione sociale delle emozioni (*Social management*) per ciascun gruppo nei sei mesi (T0-T2)

Al *follow-up* il *t-test* non risulta significativo ($t_{(14,528)}=0.324$ $p=0.750$; media Nessu- no=14.200, media Trattati=13.928).

4.6 Discussione dei risultati

In generale, il lavoro ha avuto un buon tasso di adesione da parte delle partecipanti, il gruppo è uniforme in base all'età, dalla valutazione degli aspetti emotivi e psicologici di stato e di tratto non appare caratterizzato da particolari problematiche di rilevanza clinica.

Per quanto riguarda le ipotesi di effetti della chemioterapia e dell'ormonoterapia sulle abilità cognitive, i risultati di questo studio non sono così netti, ma non si discostano in modo sostanziale da quanto riportato in letteratura riguardo al numero di aree cognitive e al tipo di effetto (ICCTF, 2015; Dietrich, Prust & Kaiser, 2015).

I domini cognitivi che risultano interessati da qualche effetto sono: memoria, in particolare quella differita, abilità di linguaggio, abilità visuospaziale e la performance neuropsicologica globale, dato in accordo con la metanalisi di Jim e colleghi (2012).

Nelle prove di memoria differita emerge un miglioramento in tutti i gruppi, ma risulta particolarmente evidente nel gruppo delle donne che non fanno alcuna terapia farmacologica; questo dato potrebbe essere dovuto al fatto che queste partecipanti presentano un effetto di apprendimento migliore e che quindi i trattamenti, sia chemioterapico sia ormonoterapico, interferiscono con il normale effetto di apprendimento nelle prove riducendone l'efficacia.

La valutazione del numero di errori di ripetizione effettuate dalle partecipanti evidenzia come le pazienti sottoposte a chemioterapia ne commettano in misura maggiore rispetto a chi fa solo ormonoterapia o una combinazione di entrambi i trattamenti. Sarebbe interessante approfondire questo dato valutando la memoria di lavoro o le funzioni esecutive.

Le abilità di linguaggio sembrano negativamente influenzate dal trattamento chemioterapico e dalla combinazione dei due trattamenti: anche in questo caso, non si osserva un decremento dei punteggi dei gruppi trattati, quanto piuttosto un mancato miglioramento, cosa che è evidente e significativa nel gruppo dei non trattati. Anche in questo caso si potrebbe ipotizzare un effetto negativo sull'apprendimento.

Nelle abilità visuospaziali il gruppo di partecipanti che non fa nessuna terapia ha punteggi migliori rispetto a chi fa chemioterapia, suggerendo un effetto negativo di questo trattamento; non emergono effetti dei trattamenti di ormonoterapia o della combinazione di entrambi.

In relazione al funzionamento cognitivo globale, si conferma il *trend* osservato per gran parte dei domini indagati: emerge un generale effetto del tempo, per cui tutti i punteggi totali migliorano nel tempo in tutti i gruppi considerati, probabilmente per un generale effetto di apprendimento; in particolare migliorano le partecipanti che non fanno nessun trattamento e chi fa terapia ormonale, quindi è probabile che sia la chemioterapia ad avere un effetto negativo sul miglioramento nel tempo.

I risultati relativi all'automonitoraggio delle competenze di intelligenza emotiva riportano diversi interessanti effetti significativi, anche se alcuni di essi risultano contrari a quanto ipotizzato.

Per quanto concerne l'abilità di percepire le emozioni a livello fisiologico, emerge un generale effetto del tempo sul gruppo di pazienti chemiotratte, per cui i loro punteggi, quindi l'autovalutazione della loro abilità di percepire gli stati emotivi, migliorano. Tutti gli altri gruppi presentano un peggioramento del punteggio quando confrontati con chi fa chemioterapia, come se avessero maggiori difficoltà nel percepire le attivazioni fisiologiche correlate alle emozioni. Questa discrepanza non attesa potrebbe anche essere dovuta al fatto che le donne che affrontano una chemioterapia, vadano incontro a vissuti emotivi più intensi.

Relativamente all'abilità di utilizzare le emozioni per facilitare i processi di *problem solving* e *decision making* emerge una riduzione del punteggio nel corso dei sei mesi di osservazioni nel gruppo di chemiotratte; inoltre, le partecipanti che fanno sia chemioterapia sia ormonoterapia percepiscono un peggioramento di questo tipo di abilità rispetto a chi fa solo chemioterapia. Nel gruppo di partecipanti che non fanno alcun trattamento viene rilevato un andamento curioso nel punteggio relativo all'uso delle emozioni, infatti inizialmente presentano un punteggio più basso rispetto a chi fa chemioterapia, per poi migliorare significativamente nel corso dei sei mesi rispetto a quest'ultimo gruppo. Complessivamente questi risultati sono in linea con le ipotesi formulate, sembrano, infatti, indicare che fare un qualche tipo di trattamento farmacologico comporti una percezione di peggioramento nella capacità di usare le emozioni per fronteggiare i problemi.

L'abilità di comprendere le emozioni e riconoscere tra stati emotivi differenti, sembra aver in generale punteggi migliorativi nel corso del tempo, in particolare nel gruppo delle donne chemiotratte; questo dato sembra coerente con quanto emerso nella scala di percezione delle emozioni.

Le partecipanti che riferiscono presenza di ansia di stato hanno anche punteggi più bassi nell'abilità di automonitoraggio e gestione interna delle emozioni; capacità questa che non viene influenzata da nessun'altra variabile valutata.

Infine le partecipanti sottoposti ad entrambi i trattamenti hanno punteggi più bassi nella percezione di capacità di gestione delle emozioni rispetto a coloro che fanno solo ormonoterapia o solo chemioterapia, in questo caso si potrebbe ipotizzare un effetto sommativo dei due trattamenti.

Al *follow-up*, che consentirebbe di valutare un eventuale effetto tardivo dei trattamenti, non emergono mai dati significativi, molto probabilmente per la forte disparità numerica tra il gruppo delle pazienti trattate farmacologicamente e il gruppo di partecipanti che non fanno alcun trattamento, quest'ultimo infatti è composto da sole cinque donne. Inoltre il cambiamento della tipologia di trattamento non permette di indagare una differenza tra l'ormonoterapia e la chemioterapia a 12 mesi.

Un principale limite dello studio è dovuto alla numerosità campionaria, limitata sia per via dei criteri di inclusione e esclusione individuati, sia per il limite del tempo dato dalla necessità di concludere per tutte le partecipanti i 12 mesi di osservazione nei tempi previsti per la conclusione del ciclo di dottorato. Questo limite si è avvertito in particolar modo al momento della suddivisione in sottogruppi in base al trattamento, cosa che si è rivelata importante alla luce dei nuovi dati in letteratura riguardanti gli effetti dell'ormonoterapia sulle performance cognitive. Nonostante ciò i modelli statistici utilizzati per le analisi si sono dimostrati buoni, per cui le differenze emerse, anche quelle al limite della significatività, possono essere considerate valide.

4.7 Conclusioni

In generale i risultati di questo lavoro confermano quanto riportato in letteratura circa gli effetti negativi di chemioterapia e ormonoterapia solo su alcune capacità cognitive; si evidenzia in particolare non tanto un deficit sulle capacità cognitive, quanto un'interferenza sull'effetto di apprendimento.

Interessanti sono i risultati emersi dalla percezione delle capacità relative all'intelligenza emotiva, aspetto innovativo dello studio che, complessivamente, sembrano avere un andamento peggiorativo nelle pazienti che fanno trattamenti chemioterapici, ormonoterapici o una combinazione di entrambi i farmaci.

Sempre relativamente alle competenze di intelligenza emotiva è emerso come le pazienti chemiotratte riferiscano di percepire maggiormente le emozioni e di saperle meglio comprendere rispetto alle altre partecipanti. Potrebbe essere interessante approfondire questi aspetti utilizzando uno strumento standardizzato di prestazione massima.

L'attenzione all'Intelligenza Emotiva può aprire un ulteriore ambito di studio e approfondimento nell'ottica di poter proporre interventi a sostegno di queste pazienti che già affrontano uno stress emotivo notevole derivato da quanto la diagnosi di malattia oncologica comporta. L'intervento potrebbe essere focalizzato sulla riabilitazione o potenziamento delle abilità cognitive di riconoscimento e gestione delle emozioni, oltre che sul supporto alla verbalizzazione ed elaborazione degli effetti. Inoltre potrebbe essere utile impostare dei trattamenti di riabilitazione o potenziamento delle abilità cognitive risultate deficitarie.

Un limite di questo lavoro consiste nella ridotta numerosità di partecipanti, per cui sarebbe interessante poter riprodurre il lavoro per aumentare tale numerosità, magari utilizzando un approccio multicentrico, prevedendo più tempo a disposizione per il reclutamento o modificando i criteri di inclusione provando ad inserire anche pazienti oltre i 60 anni, avendo cura di considerare le possibili variabili confusive, quali ad esempio la presenza di comorbidità ed eventuali loro trattamenti farmacologici. Inoltre potrebbe essere utile riuscire, in ulteriori lavori, ad affiancare alle rilevazioni con strumenti carta-matita, anche degli esami strumentali dell'encefalo, quali la risonanza magnetica funzionale, per ottenere dati più completi, considerando anche i correlati anatomici.

Infine questo lavoro è stato focalizzato sulla terapia adiuvante della neoplasia della mammella per evitare di inserire troppe variabili confusive - quali, ad esempio, pregressi trattamenti farmacologici, discrepanza nelle fasi di malattia e nelle prognosi - e per avere uniformità di schemi terapeutici; sarebbe tuttavia altrettanto utile indagare altre fasi di terapia di questa patologia o replicare lo studio considerando altri tipi di tumori solidi o ematologici.

BIBLIOGRAFIA

Ahles, T. A., & Saykin, A. (2007). Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 192-201.

AIOM (2015). Neoplasie della mammella. Sito dell'associazione Italiana di Oncologia Medica. Retrived from www.aiom.it

AIOM-AIRTUM (2014). I numeri del cancro in Italia. Sito dell'associazione Italiana di Oncologia Medica. Retrived from www.aiom.it

Bellani, M. L. (Ed.) (2003). *Psiconcologia*. Masson.

Bender, C. M., Sereika, S. M., Berga, S. L., Vogel, V. G., Brufsky, A. M., Paraska, K. K., et al. (2006). Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology*, 15(5), 422-430.

Berrino F, Micheli A. (2005). Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario. *Attualità in Senologia*, 44, 12-21

Boykoff, N., Moieni, M., & Subramanian, S. K. (2009). Confronting chemobrain: An in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *Journal of Cancer Survivorship : Research and Practice*, 3(4), 223-232.

Brackett, M. A., Rivers, S. E., Shiffman, S., Lerner, N., & Salovey, P. (2006). Emotion-related abilities and social functioning: A comparison of self-report and performance measures of EI. *Journal of Personality and Social Psychology*, 91(4), 780-795.

Chen, S., & Parmigiani, G. (2007). Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology*, 25(11), 1329-1333.

Cheung, Y. T., Ng, T., Shwe, M., Ho, H. K., Foo, K. M., Cham, M. T., ... & Madhukumar, P. (2015). Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Annals of Oncology*, 26(7), 1446-1451.

Dietrich, J., Prust, M., & Kaiser, J. (2015). Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience*, 309, 224-232.

Hodgson, K. D., Hutchinson, A. D., Wilson, C. J., & Nettelbeck, T. (2013). A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*, 39(3), 297-304.

Hurria, A., Goldfarb, S., Rosen, C., Holland, J., Zuckerman, E., Lachs, M. S., et al. (2006). Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Research and Treatment*, 98(3), 343-348.

Jenkins, V., Shilling, V., Fallowfield, L., Howell, A., & Hutton, S. (2004). Does hor-

mone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psycho-Oncology*, 13(1), 61-66

Jim, H. S., Phillips, K. M., Chait, S., Faul, L. A., Popa, M. A., Lee, Y. H., ... & Small, B. J. (2012). Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(29), 3578-3587.

Joly, F., Giffard, B., Rigal, O., De Ruiter, M. B., Small, B. J., Dubois, M., ... & Vardy, J. L. (2015). Impact of cancer and its treatments on cognitive function: advances in research from the Paris International Cognition and Cancer Task Force symposium and update since 2012. *Journal of pain and symptom management*, 50(6), 830-841.

Kaiser, J., Bledowski, C., Dietrich, J. (2014) Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*, 54, 33-50.

Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E* (Vol. 1 & Vol. 2). McGraw Hill Professional.

Kesler, S., Hosseini, S. H., Heckler, C., Janelins, M., Palesh, O., Mustian, K., & Morrow, G. (2013). Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clinical breast cancer*, 13(4), 299-306.

Kil, K. E., Biegon, A., Ding, Y. S., Fischer, A., Ferrieri, R. A., Kim, S. W., ... & Fowler, J. S. (2009). Synthesis and PET studies of [11C-cyano] letrozole (Femara), an aromatase inhibitor drug. *Nuclear medicine and biology*, 36(2), 215-223.

Knobf, M. T. (1986). Physical and psychologic distress associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 4(5), 678-684.

Linee Guida Neoplasie della mammella 2014. pdf on-line in www.aiom.it

Meyerowitz, B. E. (1980). Psychosocial correlates of breast cancer and its treatments. *Psychological Bulletin*, 87(1), 108.

Modafferi, C., Chiorri, C., & Rosso, A. (2012). Adattamento italiano di una misura multidimensionale per l'auto-valutazione dell'intelligenza emotiva. Poster presentato al Congresso AIP Sezione Sperimentale, Chieti, 20-22 Settembre.

Morasso, G., & Tomamichel, M. (Eds.). (2005). *La sofferenza psichica in oncologia: modalità di intervento*. Carocci Faber.

Morean, D. F., O'Dwyer, L., & Cherney, L. R. (2015). Therapies for cognitive deficits associated with chemotherapy for breast cancer: a systematic review of objective outcomes. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(10), 1880-1897.

Morean, D. F., O'Dwyer, L., & Cherney, L. R. (2015). Therapies for cognitive deficits associated with chemotherapy for breast cancer: a systematic review of objective outcomes. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 96(10), 1880-

1897.

O'Farrel, E., MacKenzie, J., Collins, B. (2013). Clearing the air: a review of our current understanding of "chemofog". *CurrOncolRep*, 15, 260-269

Pereira, J., Hanson, J., Bruera, E. (1997). The Frequency and Clinical Course of Cognitive Impairment in Patients with Terminal Cancer. *Cancer*, 79(4), 835-842.

Petracci, E., Decarli, A., Schairer, C., Pfeiffer, R. M., Pee, D., Masala, G., ... & Gail, M. H. (2011). Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(13), 1037-1048

Phillips, K. A., Aldridge, J., Ribl, K., Sun, Z., Thompson, A., Harvey, V., ... & Goldhirsch, A. (2011). Cognitive function in postmenopausal breast cancer patients one year after completing adjuvant endocrine therapy with letrozole and/or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Breast cancer research and treatment*, 126(1), 221-226.

Piccirillo, J. F., Hardin, F. M., Nicklaus, J., Kallogjeri, D., Wilson, M., Ma, C. X., ... & Schlaggar, B. L. (2015). Cognitive impairment after chemotherapy related to atypical network architecture for executive control. *Oncology*, 88(6), 360-368.

Quesnel, C., Savard, J., & Ivers, H. (2009). Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: Results from a longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 116(1), 113-123.

Randolph C., (2007). *RBANS Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status*. Versione Italiana. O.S. Giunti, Firenze.

Roger, P., Sahla, M. E., Mäkelä, S., Gustafsson, J. Å., Baldet, P., & Rochefort, H. (2001). Decreased expression of estrogen receptor β protein in proliferative preinvasive mammary tumors. *Cancer research*, 61(6), 2537-2541.

Schagen, S. B., Klein, M., Reijneveld, J. C., Brain, E., Deprez, S., Joly, F., ... & Wefel, J. S. (2014). Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: present knowledge and future directions. *European Journal of Cancer Supplements*, 12(1), 29-40.

Schilder, C. M., Seynaeve, C., Beex, L. V., Boogerd, W., Linn, S. C., Gundy, C. M., ... & Schagen, S. B. (2010). Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(8), 1294-1300.

Schover, L. R., Yetman, R. J., Tuason, L. J., Meisler, E., Esselstyn, C. B., Hermann, R. E., ... & Dowden, R. V. (1995). Partial mastectomy and breast reconstruction. A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality. *Cancer*, 75(1), 54-64.

- Simò, M., Rifà-Ros, X., Rodriguez-Farrels, A., Bruma, J. (2013) Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1311-1321.
- Tjemsland, L., Søreide, J. A., & Malt, U. F. (1996). Traumatic distress symptoms in early breast cancer I: Acute response to diagnosis. *Psycho-Oncology*, 5(1), 1-8.
- Vallar, G., & Papagno, C. (2011). *Manuale di neuropsicologia*. Il Mulino Manuali.
- Vardy, J.; Wefel, J.S.; Ahles, T.; Tannock, I.F.; Schagen, S.B. (2008) Cancer and Cancer-Therapy Related Cognitive Dysfunction: an International Perspective from the Venice Cognitive Workshop. *Annals of Oncology*, 19, 623-629.
- Wang, X. M., Walitt, B., Saligan, L., Tiwari, A. F., Cheung, C. W., & Zhang, Z. J. (2015). Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine*, 72(1), 86-96.
- Wefel, J. S., Kesler, S. R., Noll, K. R., & Schagen, S. B. (2015). Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 123-138.
- Wolf, T. J., Doherty, M., Kallogjeri, D., Coalson, R. S., Nicklaus, J., Ma, C. X., ... & Piccirillo, J. (2016). The Feasibility of Using Metacognitive Strategy Training to Improve Cognitive Performance and Neural Connectivity in Women with Chemotherapy-Induced Cognitive Impairment. *Oncology*, 91(3), 143-152.
- Xu, R. 2003. Measuring explained variation in linear mixed effects models. *Statist. Med.* 22, 3527-3541.
- Zotti A.M., Bertolotti G., Michielin P., Sanavio E., Vidotto G. (2010) *CBA-H Cognitive Behavioural Assessment- forma Hospital*. O.S. Giunti, Firenze.
- Zwart, W., Terra, H., Linn, S. C., & Schagen, S. B. (2015). Cognitive effects of endocrine therapy for breast cancer: keep calm and carry on?. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(10), 597-606.