



L'INTRECCIO: MENTE, STRESS E CANCRO THE NETWORK: MIND, STRESS AND CANCER

PsicoOncologia e PsicoNeuroEndocrinolImmunologia
Psycho-Oncology and PsychoNeuroEndocrinolImmunology



Brescia 21-22-23 Novembre 2013
Brescia November 21st-22nd-23rd 2013

A T T I

a cura di

Marco Bellani, Francesco Bottaccioli, Diana Lucchini, David Lazzari

*Società Italiana di Psico Oncologia
sezione Regione Lombardia
Società italiana di Psico Neuro Endocrino Immunologia
Associazione Priamo
Associazione "Memorial Marilena"
in collaborazione con - In collaboration with
Istituto Minotauro
Liceo Scientifico "Leonardo"
Fondazione ENAC Lombardia C.F.P. Canossa*

Presentano

L'INTRECCIO: MENTE, STRESS E CANCRO
PsicoOncologia e PsicoNeuroEndocrinoImmunologia
THE NETWORK: MIND, STRESS AND CANCER
Psycho-Oncology and PsychoNeuroEndocrinoImmunology

Presidenti del Convegno / Presidents

Marco Bellani, Diana Lucchini (SIPO Lombardia), Francesco Bottaccioli, David Lazzari (SIPNEI)

Comitato Scientifico / Scientific Committee

Marco Bellani, Tiziana Bolis, Francesco Bottaccioli, Pierluigi Chiodera, Andrea Delbarba, Paola Gabanelli, Stefano Gastaldi, Margherita Greco, David Lazzari, Walter Legnani, Diana Lucchini, Luciana Murru, Michela Palermo, Claudia Parazzi, Adele Patrini, Milena Raimondi, Enrico Sartori, Francesco Scanzi, Raffaella Speranza, Luigi Valera.

Comitato Organizzatore / Executive Committee

Ornella Archetti, Elena Baratti, Luciana Besenconi, Fedora Brignoli, Wilma Boccingher, Gianni Corbetta, Dario Geraci, Renato Krug, Ivonne Locatelli, Monica Lombardi, Angiolino Massolini, Vittoria Mutti, Carmela Nicosia, Emma Tonini, Claudia Parazzi, Maria Cecilia Poli, Giovanna Rubessi, Letizia Tognoli, Fabio Tosoni.

Patrocini / Patronages

Alto Patronato del Presidente della Repubblica
Regione Lombardia, Comune di Brescia, Provincia di Brescia, Azienda Sanitaria Locale di Brescia,
Società Italiana di Psico Oncologia, Ordine degli Psicologi Regione Lombardia,
Ordine Medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Brescia, Ordine dei Farmacisti,
Associazione Italiana Oncologia Medica AIOM, Società Italiana di Cure Palliative SICP, CIPOMO,
Federazione Nazionale Collegi IPASVI, Collegio IPASVI della Provincia di Brescia
Provincia di Brescia Assessorato Associazionismo e Volontariato, Ufficio Scolastico Provinciale di Brescia
Provincia di Brescia Assessorato Pubblica Istruzione
Provincia di Brescia Assessorato alla Famiglia e Attività Socio-Assistenziali
Comune di Brescia Pari Opportunità, Provincia di Brescia Pari Opportunità
ANFASS Brescia Onlus, C.A.O.S. Centro Ascolto Operate al Seno Onlus Varese

Segreteria Organizzativa / Congress Secretary

S.G.C. Via XX Settembre, 48 - 25121 Brescia, Tel. 030.292173,
Fax 030.292231, e-mail congress@sgc.it

Rielaborazione grafica di copertina Davide Buncuga Classe V H
indirizzo artistico Liceo Scientifico Leonardo, Brescia
coordinamento: Prof. Franco Dagani

Coffee break e colazioni di lavoro a cura di alunni e insegnanti
"Fondazione ENAC Lombardia C.F.P. CANOSSA"

Servizio Hostess I.P.S.S.C.S. "Piero Sraffa"

Composizione testi: Dario Geraci

Indice

| | |
|--|------------|
| L'INTRECCIO: MENTE STRESS E CANCRO | 10 |
| Neurobiologia della Relazione Terapeutica | 12 |
| Corpo e Mente Oggi | 14 |
| Biobehavioral Factors and Cancer Progression: Physiological Pathways and Mechanisms | 17 |
| Does mind influence tumor biology? | 27 |
| La psicosomatica in oncologia come espressione dell'approccio integrato centrato sulla persona | 28 |
| Stress e cancro..... | 34 |
| La psiconeuroendocrinoimmunologia e il cancro. Evidenze cliniche e meccanismi..... | 37 |
| Una nuova linea di prevenzione: misurare il peso dello stress sui sistemi biologici..... | 46 |
| Un modello di valutazione e gestione dello stress in ambito oncologico | 50 |
| Effects of Complementary and Alternative Medicine on Immune Function in Cancer Patients..... | 58 |
| Mind–Body Interventions in Oncology..... | 60 |
| WORKSHOP | 67 |
| Psychological Interventions for Ovarian Cancer Patients | 69 |
| The Effect of a Mindfulness Meditation-Based Stress Reduction Program on Mood and Symptoms of Stress in Cancer Outpatients | 70 |
| Terapie integrate in oncologia:basi scientifiche ed esperienze..... | 71 |
| Il contributo dell'agopuntura alla terapia del cancro..... | 79 |
| Gli interventi palliativi..... | 85 |
| Il cancro come malattia epigenetica..... | 100 |
| STRESS A SCUOLA COMPITI EVOLUTIVI E OBBLIGHI SCOLASTICI: QUALE DISAGIO? | 105 |
| Scuola, stress e crescita | 109 |
| Nuove forme di aggressività in adolescenza..... | 110 |
| Non l'ultimo della classe, non l'ultimo nella classe..... | 112 |
| Non interrompere il viaggio: i traumi in adolescenza | 113 |
| Il punto di vista degli insegnanti: benessere scolastico tra risorse e necessità | 114 |
| LABORATORI PRATICO ESPERIENZIALI | 116 |
| Imparare a modulare le emozioni..... | 118 |
| Laboratorio di psicodramma: Le relazioni e lo stress sulla scena..... | 119 |
| Laboratorio di cinema: Immagini e parole | 120 |
| L'approccio psicocorporeo per ridurre lo stress tra i banchi di scuola | 122 |
| Lo stress nell'ambiente di lavoro: riconoscerlo e affrontarlo | 123 |
| Laboratorio di Musicoterapia: "Ascoltare e ascoltarsi nella relazione di aiuto" | 124 |
| COMUNICAZIONI | 127 |
| Musicoterapia in Oncologia | 129 |
| Individuazione dei bisogni del caregiver: Studio preliminare presso l'Unità Operativa di Oncologia Medica Fondazione Poliambulanza di Brescia | 130 |
| Progetto Arcobaleno: studio osservazionale sulla comunicazione della malattia oncologica in famiglia .. | 131 |
| Stili di vita e cancro: Come curare chi mantiene una dipendenza? | 132 |
| Migliorare gli stili di vita nei preadolescenti a scuola e la consapevolezza delle famiglie – progetto "Vivi la Vita" | 133 |

| | |
|--|-----|
| Yoga in Oncologia: studio osservazionale sui benefici della pratica Yoga nel paziente oncologico. | 134 |
| La gestione dello stress emozionale nel trattamento del cancro secondo il metodo Simonton: beliefwork e terapia della gioia | 135 |
| Rilevazione dello stress nella paziente con carcinoma mammario: ruolo della ricerca in psico-oncologia nel gruppo di lavoro multidisciplinare di un'unità di senologia | 136 |
| Acceptance and commitment therapy (act) per la gestione dello stress nel paziente oncologico..... | 139 |
| La connessione tra lo stress e le esperienze ottimali la resilienza ed il cortisolo | 140 |
| The Breathing Tree Project L'utilizzo del biofeedback per la riduzione dell'ansia in bambini ed adolescenti con malattie oncologiche..... | 142 |
| Laboratorio artistico in oncologia: L'esperienza promossa dalla LILT - Milano presso la Fondazione IRCCS Istituto Tumori di Milano | 143 |
| Oncologia muscolo-scheletrica, stress e navigazione in barca a vela: non promesse da marinaio, ma come strutturare future ricerche? | 144 |

Presentazione

Sono decenni che nella comunità scientifica si discute sulla relazione mente-corpo.

Il cancro è una malattia multifattoriale con predominante base epigenetica; è una patologia che può dipendere da svariate cause, e la sua genesi (cancerogenesi) attraversa più stadi. Oltre ai geni, all'ambiente, all'alimentazione e agli stili di vita, tra i fattori scatenanti, vanno annoverati anche gli eventi della vita e la capacità di saperli gestire. All'interno di questi processi acquista particolare rilevanza lo stress. Lo stress è un sistema di allarme naturale, è il modo in cui il cervello ci avverte che qualcosa non va e che deve essere affrontato.

Quando il disagio comincia a farsi sentire ci si sente sopraffatti da una moltitudine di concause differenti, che provocano la paura di perdere il controllo e il timore di deludere le aspettative che gli altri hanno riposto su di noi.

Ricerche italiane e internazionali hanno dimostrato che le tecniche antistress sono in grado di ridurre fortemente la sintomatologia ansioso-depressiva, portando così benefici al nostro sistema immunitario.

Partendo da questi presupposti, il congresso si è posto i seguenti obiettivi:

- *Offrire agli operatori del settore un'opportunità formativa teorico-pratica particolarmente qualificata, offrendo un repertorio di conoscenze e strumenti che permettano di far luce su come può influire lo stress nella genesi e nella progressione del cancro*
- *Stimolare i partecipanti ad individuare strategie comportamentali e terapeutiche che possano essere utilizzate per controllare gli aspetti negativi dello stress emozionale ed identificare livelli di efficacia scientificamente associati*
- *Promuovere presso i giovani delle scuole e i loro insegnanti una cultura di prevenzione dello stress attraverso l'individuazione di comportamenti funzionali che migliorino la qualità della vita sul piano fisico, emozionale e sociale*
- *Proporre alla popolazione l'occasione per riflettere sulle tematiche del disagio quando si è colpiti direttamente o indirettamente da un evento improvviso destabilizzante e come riuscire a soddisfare le pressanti richieste a cui si è sottoposti senza cadere nello stress.*

Il volume è suddiviso in diverse parti.

La *prima parte* raccoglie i contributi teorici che concorrono a definire la clinica dello stress nella malattia oncologica.

La *seconda parte* è dedicata a workshop: riporta i resoconti dei gruppi di lavoro che, sulla base di una consolidata modalità didattica di tipo teorico-pratica, hanno affrontato alcune delle tematiche più rilevanti della gestione dello stress da cancro.

La *terza parte* riguarda il tema dello stress che irrompe nella vita quotidiana, e raccoglie i contributi che i vari esperti hanno proposto a studenti ed insegnanti delle scuole superiori. Un percorso che, partendo da riflessioni sul disagio legato a fenomeni di cyberbullismo fino ad arrivare ad affrontare il disagio provocato dalla malattia oncologica, si è concluso con interessanti proposte di educazione alla salute e di prevenzione dello stress.

L'*ultima parte* raccoglie i contributi relativi alla sessione delle comunicazioni orali.

Il convegno ha rappresentato per chi l'ha organizzato un'esperienza unica molto intensa dal punto di vista umano, culturale e professionale, e ci auguriamo che le forti emozioni da noi provate siano state vissute e condivise anche da chi vi ha partecipato.

Un sentito ringraziamento lo rivolgiamo ad insegnanti ed allievi della Fondazione ENAC Lombardia C.F.P. *Canossa* che hanno saputo preparare con gusto e delicata maestria le colazioni di lavoro ed i coffee break, al IPSSCS *Piero Sraffa* per il servizio hostess di sala, alla dirigente Prof ssa Donatella Preti, ai docenti ed al personale del *Liceo Scientifico Leonardo di Brescia* per la squisita ospitalità che ci hanno riservato e un grazie anche a Davide Buncuga della classe V H ad indirizzo artistico e al Prof Franco Dagani del Liceo Scientifico Leonardo per la rielaborazione grafica del logo di copertina.

Infine un ringraziamento particolare a chi ha creduto in questo convegno sostenendolo economicamente.

I Presidenti

Marco Bellani, Francesco Bottaccioli, Diana Lucchini, David Lazzari

Questo Convegno e questi Atti rappresentano un evento culturale di estrema attualità e di primaria importanza per la gestione complessiva del malato in generale e del malato oncologico in particolare.

La tendenza della medicina è stata da sempre quella di valorizzare i dati empirici, corporei e anatomici (esame dei tessuti, asportazione di organi, esame dei sintomi somatici) e molto meno di porre attenzione al contesto soggettivo razionale ed emozionale del malato.

L'antico dualismo mente-corpo è stato da sempre trascurato a favore di un monismo strettamente corporeo ignorando l'importanza dei fattori emozionali e relazionali e soprattutto in che misura emozioni e relazioni, espresse o inesprese, potessero ripercuotersi sugli aspetti patologici sia del corpo che della mente. In realtà mente e corpo fanno parte di un'unica entità che pone al vertice centrale del tutto la persona che declina se stessa in modi distinti sia corporei che mentali (la risonanza magnetica del cervello coglie un dato corporeo mentre, il colloquio coglie emozioni, stress, sofferenza, gioia).

Le articolazioni di questi due sistemi riassunti nell'unica entità della persona è la sintesi del corpo che pensa ed entrambi corpo e mente, si aprono alla comunicazione somatica ed emozionale.

La "bocca somatica" si apre e si chiude attivando nervi e muscoli ma ciò che esprime è prodotto mentale ("la bocca razionale") ovvero comunicazione di emozioni.

Non solo una bocca "corporea" che mangia e che respira ma anche una bocca "mentale" che parla e che pensa.

La convergenza dei due sistemi è la ben nota sintesi psicosomatica di molte malattie (fobie, panico, tachicardia, colon irritabile o addirittura il cancro).

Tuttavia quando i due sistemi perdono l'equilibrio uno a sfavore dell'altro accade spesso che il blocco comunicativo emozionale provocato da innumerevoli variabili, disagi sociali e familiari, si sfoghi solo a livello corporeo non trovando lo spazio necessario per la elaborazione mentale o alla comunicazione mentale dell'elaborato (le parole "inghiottite" di Cesare Pavese). Ne consegue che infiniti sintomi e malattie, non ultimo il cancro, consistano nella esternazione del contenuto interiore nascosto, chiuso ed inespresso concretizzato in un danno somatico reale, visibile e sperimentale.

Il Convegno accende l'attenzione su questo "inespresso" da riattivare, adattare e comunicare come valore occulto e possibile strumento di futura e progressiva efficacia terapeutica di malattie altrimenti vissute nella rassegnazione o nella disperazione.

A questo proposito l'evidenza epidemiologica supporta (ancorchè in questo ambito gli studi siano limitati e in divenire) la possibile relazione fra i fattori psicologici biocomportamentali con l'insorgenza e la progressione della malattia neoplastica.

Gli infiniti meccanismi interattivi immunologici e neuro-fisiologici fra corpo-neoplastico e mente-neoplastica pare siano sensibilmente influenzati, per eccesso o per difetto, dal livello di equilibrio psicologico del malato.

Risulta infatti che lo stress e il distress (sociale, scolastico, familiare, affettivo, relazionale, lavorativo), la depressione e l'isolamento sociale (la solitudine) giochino un ruolo sfavorevole sia nella genesi che nella recidiva e progressione del tumore attraverso l'abbattimento o la depressione delle difese immunitarie in un singolare e drammatico dualismo sinergico "depressione psichica/depressione immunitaria" dagli effetti spesso devastanti.

Gli Atti illustrano gli studi più recenti di interazione fra corpo e mente a livello cellulare e biomolecolare (genico, metabolico e immunitario) specie in pazienti con neoplasia ovarica e mammaria ma con intenti analitici proiettati verso altre neoplasie (leucemie, linfomi).

Il messaggio cruciale della seconda parte degli Atti è rivolto al futuro ed è quello di amplificare studi e rilievi statistici mirati al braccio "mentale" della malattia neoplastica nel contesto del sistema unitario corpo-mente. Ne è riprova innovativa la promozione e la esemplificazione, durante il Convegno, di laboratori pratico-esperienziali di modulazione delle emozioni; del rapporto immagine-parole; di come riconoscere ed affrontare lo stress di variabile eziologia e come ascoltare e ascoltarsi con l'ausilio della Musicoterapia. Gestire, correggere, elaborare, affrontare e possibilmente sconfiggere lo stress sono le nuove bandiere della medicina oncologica moderna, sia essa preventiva che curativa. Credere in se stessi come "corpi pensanti" e credere nell'uso più alto della libertà: migliorare sempre e talvolta guarire.

Pierluigi Chiodera

Presidente Comitato Scientifico Associazione PRIAMO

Associazione PRIAMO

L'Associazione PRIAMO è nata nel 2011 con l'obiettivo di fornire al malato oncologico ed ai suoi familiari un supporto psicologico, sociale e riabilitativo durante le diverse fasi del percorso di cura. Il punto di forza di PRIAMO è permettere alla persona malata e alla sua famiglia di affrontare in modo consapevole e attivo il trauma della malattia per riappropriarsi così di una buona qualità di vita.

PRIAMO è costituito dai soci, dal comitato scientifico e dai volontari, un gruppo di persone di diversa provenienza lavorativa, culturale e sociale, con l'interesse comune di diffondere la cultura, il sapere e l'informazione in ambito psiconcologico.

Il comitato scientifico è composto da diversi professionisti di varie discipline che operano in ambito oncologico e mettono competenza e professionalità a disposizione dell'Associazione per la realizzazione di progetti di ricerca e di cura ad approccio integrato.

Associazione Memorial Marilena

Memorial Marilena è una associazione nata pochi giorni dopo la morte di Marilena Pedroni. È stata fondata dal marito Angiolino e dai figli Gianluca e Ramona: un modo semplice per ricordarla e per continuare a farla vivere.

Lei che amava la vita come nessuna altra persona al mondo, ha lottato strenuamente per 44 mesi e 17 giorni prima di cedere al cancro. Nonostante l'avanzare della malattia il suo desiderio era di aiutare le persone sfortunate, per questo il marito e i figli hanno proseguito sulla strada da lei tracciata.

Nata nel 1996, l'Associazione con il tempo ha allargato i suoi orizzonti collaborando con numerose altre associazioni, Priamo in particolare, con l'obiettivo di diffondere il messaggio di solidarietà attraverso manifestazioni culturali, sportive, convegni e quant'altro. Grazie alla generosità di molti sostenitori l'associazione si è impegnata in questi anni ad erogare borse di studio per medici e psiconcologi offrendo sostegno a malati, familiari, ed associazioni impegnate nel terzo settore. Quello che sembrava dovesse essere un impegno per ricordare una persona di grande spessore, con il tempo è diventato un preciso dovere, e ora siamo impegnati su più fronti con diverse associazioni.

Siamo consapevoli che quello che siamo riusciti a realizzare è davvero molto poco, ma se anche per un solo attimo, un malato di cancro grazie al nostro modesto impegno ritroverà il sorriso, vorrà dire che avremo centrato il nostro obiettivo: essere al fianco di chi lotta per sconfiggere il cancro.

Fondazione Guido Berlucchi

La Fondazione Guido Berlucchi Onlus nasce il 14 ottobre del 2000 con la scomparsa di Guido Berlucchi, che già negli ultimi anni della propria vita l'aveva concepita allo scopo di potenziare la ricerca scientifica sul cancro.

Negli anni la Fondazione, che ha sede a Borgonato di Corte Franca in Franciacorta (Brescia), ha elargito circa 7 milioni di euro a sostegno della ricerca, assegnando premi e finanziamenti a medici e giovani ricercatori, cui vanno ad aggiungersi 3 milioni e 600mila euro donati alla clinica bresciana Poliambulanza e agli Spedali Civili di Brescia per l'acquisto di sofisticate apparecchiature terapeutiche e diagnostiche.

Di recente, la Fondazione Berlucchi ha scelto di essere soggetto attivo per far crescere la cultura della medicina palliativa a livello locale e sull'intero territorio nazionale, dapprima collaborando con l'ASL di Brescia per un periodo di 3 anni e un contributo di 340.000 euro, successivamente dando la propria disponibilità e risorse per 300.000 euro per partecipare a un progetto dell'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Age.Na.S).

Significativa, infine, la collaborazione con la prestigiosa università statunitense di Yale. La Fondazione, presieduta da Alessandro Paterlini, finanzia infatti con 150.000 euro annui per due anni un progetto di collaborazione tra l'ateneo americano e la Statale di Brescia per lo studio di nanoparticelle per la diagnosi precoce e la terapia del cancro all'ovaio.

L'INTRECCIO: MENTE STRESS E CANCRO

Neurobiologia della Relazione Terapeutica

Fabrizio Benedetti

Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino
Istituto Nazionale di Neuroscienze, Torino

La “relazione medico-paziente”, o “interazione paziente-terapeuta”, è stata sempre affrontata nel corso dei secoli da prospettive differenti, incluse la psicologia, sociologia, filosofia, la pratica medica, così come l'economia e la politica sanitaria. Non c'è bisogno di sottolineare che tutte queste prospettive hanno contribuito a dare importanti informazioni a medici, psicologi, filosofi e amministratori della sanità. Ciò che fondamentalmente è emerso nel corso degli anni non riguarda solo la conoscenza e l'acquisizione delle diverse abilità tecniche da parte degli operatori sanitari, ma anche la migliore comprensione, acquisizione e potenziamento delle capacità di interazione e comunicazione con il paziente. Sebbene questo possa sembrare abbastanza ovvio, una grande quantità di lavori sull'argomento ha dimostrato che una buona interazione fra medico e paziente è non solo auspicabile perché la gentilezza e la cordialità sono meglio della maleducazione, ma anche perché una interazione positiva può avere effetti benefici sulla salute e sulla risposta ad una terapia, mentre un'interazione negativa può portare al peggioramento della malattia.

Con i recenti progressi delle scienze biomediche, della fisiologia e delle neuroscienze, oggi siamo nella posizione di potere affrontare e discutere l'interazione medico-paziente da una prospettiva biologica. Nessun tentativo di questo tipo è stato fatto finora, e il compito non è facile. Molte conoscenze biomediche, fisiologiche e neuroscientifiche e molte scoperte recenti devono essere messe all'interno del contesto clinico, della pratica medica di routine, delle teorie psicologiche e sociologiche, al fine di fornire evidenza scientifica che la relazione medico-paziente può davvero essere affrontata in termini neurobiologici.

In particolare, le neuroscienze sembrano essere l'approccio più appropriato per affrontare questa sfida. Infatti, è oggi possibile esplorare e studiare il cervello del paziente durante questa speciale interazione sociale. Ovviamente le neuroscienze rappresentano una disciplina vasta, costituita da differenti sottodiscipline, come le neuroscienze molecolari e cellulari, oppure le neuroscienze cognitive. Le neuroscienze sociali e cognitive possono analizzare l'interazione paziente-terapeuta in termini biologici poiché oggi conosciamo molto sui meccanismi cerebrali del comportamento sociale. Per esempio, oggi conosciamo alcuni dei meccanismi fisiologici e biochimici di funzioni complesse quali fiducia, speranza, empatia e compassione, che rappresentano elementi essenziali nel rapporto fra medico e paziente.

Se da una parte il paziente deve avere fiducia e speranza, dall'altra il terapeuta deve essere empatico e umano.

Le recenti acquisizioni nell'ambito della fisiologia e delle neuroscienze devono essere anche considerate in un contesto evuzionistico. La fisiologia e le neuroscienze studiano diversi sistemi biologici, ed ogni sistema biologico, sia esso semplice o complesso, è un prodotto dell'evoluzione che è emerso per un preciso scopo. Per esempio, i circuiti cerebrali implicati nella fiducia sono emersi nel corso dell'evoluzione al fine di rafforzare le interazioni sociali. La fiducia è un comportamento che favorisce i contatti sociali, e se un paziente che cerca sollievo non ha fiducia nei terapeuti e nelle terapie, l'interazione medico-paziente non ha alcun senso di esistere. Perciò, una corretta comprensione di come siano emersi i circuiti nervosi coinvolti nelle interazioni sociali è di fondamentale importanza, poiché ci permette di acquisire quelle informazioni necessarie per comprendere come funzioni complesse quali l'altruismo e le cure mediche siano emerse durante l'evoluzione.

Nel mio recente libro *The patient's brain: the neuroscience behind the doctor-patient relationship* (Oxford University Press 2010), disponibile anche in Italiano (*Il cervello del paziente*, Fioriti Editore 2012), cerco di dare evidenza scientifica al fatto che la relazione medico-paziente può essere affrontata in termini evuzionistici, fisiologici e neuroscientifici, alla luce delle recenti scoperte nell'ambito delle neuroscienze. Il concetto alla base consiste nel fatto che, da una prospettiva fisiologica e neurobiologica, l'interazione medico-paziente può essere suddivisa in almeno quattro fasi.

La prima è la fase del “*sentirsi male*”, che rappresenta un punto di partenza essenziale per il successivo repertorio comportamentale. Le neuroscienze hanno molto da dire su questa fase, poiché diversi sistemi sensoriali e diverse regioni cerebrali risultano coinvolti, e questi portano all'esperienza globale e cosciente del “sentirsi male”. Per esempio, la percezione di un sintomo come il dolore è modulata sia da sistemi ascendenti che da sistemi discendenti di controllo.

La seconda fase è rappresentata da ciò che determina nel paziente il “*cercare sollievo*”, un tipo di comportamento che serve per sopprimere disagio e sofferenza. Questa fase non è diversa da ciò che succede quando si cerca di sopprimere fame e sete, e a questo riguardo i meccanismi di ricompensa giocano qui un ruolo chiave.

La terza fase è rappresentata da quando il paziente “*incontra il terapeuta*”, un’interazione sociale unica e speciale in cui il medico rappresenta il mezzo che permetterà di eliminare disagio e sofferenza, quindi egli stesso rappresenta una potentissima ricompensa. Durante questa interazione, sono coinvolte molte funzioni complesse, come fiducia e speranza da una parte e empatia e compassione dall’altra. Le neuroscienze cominciano a comprendere queste funzioni e, inoltre, possibile studiare non solo il cervello del paziente, ma anche quello del terapeuta, con il suo comportamento empatico e umano. Infine, nella quarta fase il paziente “*riceve la terapia*”, che è l’atto finale, e sicuramente il più importante, nel rapporto paziente-terapeuta. In questa fase, il semplice rituale dell’atto terapeutico genera risposte positive di miglioramento dovute alle aspettative del paziente di beneficio (risposta placebo), che a volte possono essere efficaci quanto le terapie vere.

Queste quattro fasi, così come descritte sotto questa prospettiva neurobiologica, rappresentano nella loro globalità un sistema sociale-neuronale che è evoluto come meccanismo di difesa nel corso dell’evoluzione. Così come le risposte immunitarie cellulari sono evolute per proteggere l’organismo da microinvasori esterni, e la reazione di lotta-fuga per affrontare un pericolo, così la relazione “*guaritore-malato*” si è evoluta per fornire supporto psicologico e sociale al debole, al sofferente, all’anziano, e per garantire la soppressione del disagio e della sofferenza al semplice contatto sociale, cioè l’incontro con il “*guaritore*”. Un individuo con un cervello capace di bloccare il dolore quando viene rilevata la presenza di un aiuto medico ha un vantaggio evolutivo rispetto ad un cervello che non possiede tale capacità. Questo sistema è sempre presente, indipendentemente dall’efficacia di una terapia fornita dalla medicina moderna. Anche se la terapia è totalmente inefficace, l’aspettativa di beneficio del paziente (la risposta placebo) può essere sufficiente a sopprimere la sofferenza e anche ad influenzare il decorso della malattia. La vera differenza fra sciamani e medici moderni consiste nel fatto che, mentre è probabile che le procedure dei primi siano del tutto inefficaci, le procedure terapeutiche dei secondi sono spesso efficaci ed agiscono mediante meccanismi specifici. Tuttavia, questo sistema sociale-neuronale è sempre al lavoro, come un sistema ancestrale pronto ad entrare in azione, che si tratti dello sciamano o del medico moderno.

C’è un vantaggio ad affrontare l’interazione paziente-terapeuta da una prospettiva fisiologica e neuroscientifica? Io penso di sì, per diverse ragioni.

La prima è ovvia. È inutile dire che le neuroscienze sono interessate a comprendere il funzionamento del cervello, e questo speciale rapporto sociale può rivelare alcuni complessi meccanismi di funzioni cerebrali superiori quali fiducia, speranza, empatia, compassione. La seconda ragione è che medici, psicologi e operatori sanitari possono meglio capire che tipo di cambiamenti possono indurre nel cervello dei loro pazienti. Con questa conoscenza fisiologica e neurobiologica nelle loro mani, coloro che operano in ambito sanitario possono “*vedere*” direttamente come le loro parole, i loro atteggiamenti e i loro comportamenti possono modulare e cambiare il cervello dei loro pazienti. Io penso che questa “*visione diretta*” del cervello del paziente possa stimolare ulteriormente il comportamento empatico e umano degli operatori sanitari. La terza ragione è correlata alla seconda. Credo che gli studenti di medicina e psicologia, così come gli infermieri, possano beneficiare di un corso di insegnamento del tipo *Le Neuroscienze della Relazione Medico-Paziente* nella Facoltà di Medicina e Chirurgia e nei corsi di Psicologia. L’inclusione di questo tipo di insegnamento nell’educazione degli operatori sanitari condurrebbe ad una migliore coscienza della potente influenza che il comportamento del terapeuta ha sul comportamento del paziente e sulla sua capacità di reagire positivamente alla malattia. Comprendere i meccanismi neurobiologici dell’interazione medico-paziente può condurre ad una migliore pratica medica e professione clinica, così come ad una migliore comunicazione, interazione sociale e politica sanitaria. Perciò, un complesso argomento come questo, un tempo dominio della Psicologia e della Sociologia, può essere oggi affrontato dalla Fisiologia e dalle Neuroscienze.

Bibliografia

- Benedetti F (2008) *Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease*. Oxford University Press. Seconda Edizione disponibile nel corso del 2014.
- Benedetti F (2010) *The patient’s brain: the neuroscience behind the doctor-patient relationship*. Oxford University Press. Disponibile in Italiano (Il cervello del paziente, Fioriti Editore 2012).
- Benedetti F (2012) *L’effetto placebo: breve viaggio fra mente e corpo*. Carocci Editore.
- Benedetti F (2013) *Il caso di G. L.* Carocci Editore.

Corpo e Mente Oggi

Luigi Solano

Dipartimento di Psicologia Dinamica e Clinica dell'Università Sapienza di Roma.
Società Psicoanalitica Italiana

Nella cultura filosofica e scientifica occidentale la dimensione corpo/mente ha oscillato dall'antica Grecia ai nostri giorni tra un *dualismo* dalle connotazioni metafisiche di rapporto tra due sostanze distinte (*res cogitans/res extensa*) e un *monismo* spesso tendente ad una riduzione al corporeo.

Questo ultimo aspetto è prevalso nel Positivismo della seconda metà del 1800, tuttora alla base della Medicina contemporanea, che ha finito per espellere dalla scienza qualunque riferimento a fattori relazionali ed emozionali nel determinare la salute e la patologia dell'essere umano, e per concentrarsi sugli aspetti comuni tra le diverse situazioni cliniche – le malattie – dimenticando la specificità della persona.

Quella che chiamiamo psicosomatica è nata proprio nel tentativo di riportare in primo piano l'importanza di fattori emozionali, relazionali, sociali. Nella maggior parte delle sue correnti iniziali, che partono dagli anni 1930 ed esercitano a tutt'oggi una notevole influenza, questo movimento ha finito per ripristinare un dualismo, a cominciare dal termine "psico-somatica" che suggerisce che qualcosa che accade nella "mente" si possa ripercuotere sul "corpo".

A partire dagli anni 1940, sull'onda dello sviluppo di una psicoanalisi relazionale (Fairbairn, Winnicott), si sviluppano però filoni di ricerca che piuttosto che ricercare gli effetti della mente sul corpo si concentrano sullo studio degli *effetti di esperienze relazionali allo stesso tempo su aspetti corporei e mentali*, sia in bambini (Spitz, Harlow, Hofer) che in adulti.

Il clima culturale diviene quindi favorevole a una proposta che consideri mente e corpo come due aspetti, seppure differenziati, di una stessa entità: una posizione che possiamo chiamare *Monismo articolato*, o dualismo funzionale (Varela, Grotstein). Ancora più radicalmente viene ripresa una proposta che risale a Spinoza, di considerare corpo e mente come due categorie che hanno a che fare essenzialmente con *il vertice da cui si pone l'osservatore*. Il lampo e il tuono appaiono ad un osservatore ingenuo come due fenomeni diversi e distanziati nel tempo, uno registrato con la vista e l'altro con l'udito, mentre in realtà originano da un unico fenomeno fisico, una scarica elettrica (Matthis, 2000). Così se esaminiamo un organismo con la risonanza magnetica vedremo delle aree cerebrali in funzione, o anche uno stomaco contratto; se invece lo esaminiamo attraverso un colloquio o un test psicologico, coglieremo delle emozioni, dei pensieri, delle modalità di porsi in relazione. Questa posizione è stata denominata *Monismo non riduzionista unito ad un dualismo conoscitivo* e si sta ampiamente diffondendo (vv. De Toffoli, 1991, 2007; Solano 2013)

L'adozione di una prospettiva unitaria comporta però una serie di corollari piuttosto problematici:

a) è necessario trovare un modo di *ristabilire una distinzione, una dialettica* tra diversi livelli di funzionamento dell'organismo, che potranno essere viste come operanti in parallelo, ignorarsi a vicenda, influenzarsi reciprocamente ecc.

Una possibile soluzione è quella di sostituire alla dialettica mente/corpo *il rapporto tra diversi sistemi*. Possono venirci in aiuto diverse formulazioni psicoanalitiche che hanno preso in considerazione più sistemi in interazione, come primario/secondario (Freud), simmetrico/asimmetrico (Matte Blanco) protomentale/elementi beta, funzione alfa, apparato per pensare i pensieri (Bion). È necessario però che ogni sistema venga considerato come comprendente *un aspetto sia corporeo che mentale, a seconda del vertice da cui li consideriamo*.

Questo aspetto non è così definito nei diversi autori della tradizione psicoanalitica. Per questo motivo può risultare utile la Teoria del Codice Multiplo di Wilma Bucci (1997, 2009), che prevede un Sistema Subsimbolico e due Sistemi Simbolici, uno Non Verbale (per immagini) e uno Verbale: in questa teoria viene chiaramente esplicitato *il doppio aspetto, mentale e corporeo, di ciascuna entità componente*. I sistemi Simbolici sul piano dell'osservazione a livello somatico si manifestano come corteccia cerebrale (soprattutto prefrontale e limbica) e ippocampo; il sistema Subsimbolico si manifesta come amigdala, tronco encefalico, aree motorie involontarie, sistema nervoso vegetativo, tutti gli altri apparati e sistemi del corpo. Possiamo quindi pensare di ridefinire *il rapporto mente/corpo come il rapporto tra i sistemi simbolici e il sistema subsimbolico*, ricordando come ciascun sistema può essere visto a seconda del vertice da cui lo osserviamo come mente o come corpo, e quindi senza ricadere in un dualismo (Solano, 2009; 2010).

b) Se corpo e mente sono "una sola e stessa cosa" (Spinoza) diviene necessario attribuire a ciò che si è soliti chiamare corpo le stesse qualità che siamo soliti attribuire al mentale, considerare cioè *un corpo che pensa, che sente, che risponde, che soffre, che gioisce*; che presenta dei movimenti relazionali, fino a concettualizzare un *transfert corporeo e un controtransfert corporeo*.

Il Sistema Subsimbolico è a mio avviso l'aspetto più originale della Teoria del Codice Multiplo. Comprende funzioni che siamo soliti chiamare funzionamento corporeo, memoria procedurale, memoria implicita, livelli fisiologici dell'emozione. Coordina le azioni motorie anche più raffinate, come guidare un'auto, giocare a tennis, giocare a calcio. Come i sistemi simbolici, ha dignità di *pensiero organizzato*, anche se non simbolico e in genere non volontario o consapevole. È il canale lungo il quale viaggia la comune comunicazione emozionale. A differenza di altri concetti, come quello di Processo Primario, o anche quello di elementi beta in Bion, il suo destino non è quello di essere auspicabilmente trasformato quanto prima in qualcos'altro, ma *presenta piena dignità autonoma*. Sotto questo aspetto può essere forse piuttosto avvicinato al simmetrico di Matte Blanco.

Il suo funzionamento corrisponde quindi a quello che nella tradizione psicosomatica viene in genere chiamato corpo. Un corpo però che non è quello "solo biologico" costruito su salme prive di vita e gatti in anestesia: una *res extensa* priva di senso, funzione, intenzionalità, caratteristiche che dovrà ricevere dalla *res cogitans*, cioè la mente, l'anima del pensiero religioso. *È un corpo, invece, che si costituisce come un precipitato di relazioni, esattamente come ciò che siamo soliti chiamare mente, e i cui movimenti sono direzionati non solo all'interno del soggetto, ma mostrano anche una componente relazionale, esattamente come i movimenti mentali* (Solano, 2000; De Toffoli, 2001). Un corpo che sente, risponde, soffre, gioisce. Un corpo molto mentale che, come nella formulazione di Freud del 1938 ("il vero e proprio psichico"), corrisponde anche a quello che in genere viene chiamato Inconscio.

Carla De Toffoli, psicoanalista di Roma purtroppo recentemente scomparsa, è a mia conoscenza l'autrice che nel panorama teorico-clinico attuale è riuscita, all'interno di una prospettiva corpo/mente unitaria, a cogliere come il corpo, sia del paziente che dell'analista, possa entrare nella comunicazione di vissuti personali; comunicazione che possiamo leggere in termini di *transfert/controtransfert* o di sviluppo di un campo di conoscenza comune: "eventi vissuti dall'uno come psichici, possono passare all'altro come somatici, e ritornare nuovamente psichici attraverso l'immaginazione speculativa e l'elaborazione emotiva. In questo modo gli eventi divengono condivisibili in una interpretazione, e quindi parte di uno sviluppo comune ad analista ed analizzando" (De Toffoli, 2011).

c) È necessario *riconcettualizzare l'origine e il significato del sintomo somatico*.

Se accettiamo una prospettiva unitaria, non possiamo più pensare in termini di influsso della mente sul corpo, come se fossero due sostanze: non possiamo più pensare che l'ansia, fenomeno mentale, produca una secrezione di adrenalina, fenomeno corporeo, né tanto meno viceversa. Pensiamo piuttosto che *la condizione relazionale, la situazione di vita del soggetto* siano tali da innescare una reazione nell'organismo che a livello della coscienza registriamo come ansia, a livello fisiologico come aumento di adrenalina (di cortisolo ecc.). Dovremo cercare di capire a questo punto in quali condizioni la risposta assuma i caratteri della patologia.

A questo proposito possono tornare utili i modelli che hanno visto quest'ultima come *legata ad una disconnessione tra diversi sistemi dell'organismo*. Così nella Teoria del Codice Multiplo (Bucci 2009) la mancata creazione, o l'interruzione delle connessioni, tra la memoria subsimbolica (implicita) di una situazione traumatica e i sistemi simbolici, lascia dietro di sé un'attivazione subsimbolica "senza nome" che potrà trovare connessioni simboliche spurie, dando origine a disturbi mentali come fobie o deliri, oppure non trovarne alcuna e disturbare il funzionamento di un organo o di un apparato, dal livello solo funzionale (colon irritabile, extrasistoli) fino alle più gravi patologie organiche, in interazione con la fragilità costituzionale. Analogamente la condizione alestitimica, noto fattore di rischio per la patologia somatica ed anche mentale, viene vista (es. Taylor et al., 1997) come una condizione di disconnessione tra livello fisiologico e cognitivo-esperienziale dell'emozione (tra livelli non simbolici e simbolici).

Di fronte ad un disturbo somatico la nostra visione non sarà più qualcosa nella mente che si esprime nel corpo, ma piuttosto che *problemi inerenti la relazione dell'individuo con il suo mondo, non trovando uno spazio adeguato di elaborazione mentale (simbolica), trovano espressione soltanto a livello del corpo (del sistema subsimbolico)*.

Questo approccio presenta anche il vantaggio di evitare il rischio di colpevolizzare i pazienti o di etichettarli come "malati di mente", "malati immaginari" ecc. .

I disturbi somatici non appaiono più come qualcosa da inquadrare a parte, come nel maldefinito e confuso concetto di "psico-somatica": compaiono invece come una delle tante forme che può assumere il disagio dell'individuo, in un continuum che comprende disturbi comunemente classificati come psichici, come somatici funzionali, come somatici organici. Non c'è da spiegare nessun "misterioso salto dalla mente al corpo", che appare come un problema costruito da una visione dualista.

Su questa strada giungiamo anche all'idea di un *possibile valore evolutivo del sintomo somatico*. Se da una parte infatti l'emergenza di un sintomo somatico testimonia la presenza di una disconnessione, è possibile d'altra parte valutare che quella espressione possa essere comunque preziosa, rispetto ad una totale mancanza di espressione, come avviene nell'evitamento generalizzato dell'esperienza. La Teoria del codice multiplo, nel conferire piena "dignità" e funzione al sistema di elaborazione subsimbolica, offre la possibilità di vedere e teorizzare *il sintomo somatico come una prima espressione, subsimbolica, di un contenuto che non ha trovato fino a quel momento nessuna possibilità di espressione*, e non come effetto di una difesa contro l'emergenza di quel contenuto. In questa visione, i sintomi somatici (come gli agiti) *possono essere visti in alcune circostanze come comunicativi, adattivi e progressivi*, piuttosto che sempre regressivi, come è stato spesso assunto. Questo valore comunicativo ed evolutivo si può però esprimere soltanto se il sintomo trova un contenitore adeguato. Quest'ultimo concetto è stato illustrato al Convegno mediante l'illustrazione di un caso clinico che si è presentato all'interno di una sperimentazione (Solano et al., 2011) che prevede la presenza di uno psicologo nell'ambulatorio di un medico di medicina generale e che ha potuto quindi dare un senso al sintomo.

Bibliografia

- BUCCI W. (1997). *Psychoanalysis and Cognitive Science. A Multiple Code Theory*. New York, Guilford Press. Trad. it. *Psicoanalisi e scienza cognitiva*, Fioriti, Roma, 2000.
- BUCCI W. (2009): Lo spettro dei processi dissociativi. Implicazioni per la relazione terapeutica. In: G. Moccia, L. Solano (a cura di) *Psicoanalisi e Neuroscienze: risonanze interdisciplinari*. Franco Angeli, Milano, pp. 29-53.
- DE TOFFOLI C. (1991): L'invenzione di un pensiero dal versante somatico. *Rivista di Psicoanalisi*, **38**: 563-597.
- DE TOFFOLI C. (2001). Psicosoma. Il sapere del corpo nel lavoro psicoanalitico. *Rivista di Psicoanalisi*, **47**: 465-486.
- DE TOFFOLI C. (2007), Il sapere inconscio inscritto nel corpo, *Psiche*, 15:87-102.
- DE TOFFOLI C. (2011), The living body in the psychoanalytic experience. *Psychoanalytic Quarterly*, 80: 595-618, 2011.
- FIGUEREDO V. M (2009): The time has come for physicians to take notice: the impact of psychosocial stressors on the heart. *The American Journal of Medicine*, 122: 704-712.
- FREUD S. (1938): *Compendio di Psicoanalisi*. OSF vol. XI.
- MATTHIS I. (2000): Sketch for a metapsychology of affect. *International Journal of Psychoanalysis*, 81: 215-227. Trad. it. Per una metapsicologia dell'affetto. *Ricerca Psicoanalitica* 2002; 13: 235-54.
- SOLANO L. (2000): Glycemic dysregulation and relational/affective dysregulation in a patient with diabetes mellitus. *International Journal of Psychoanalysis*, 81, 291-305.
- SOLANO L. (2009). Teoria del codice multiplo e psicosomatica di ispirazione psicoanalitica. In: G. Moccia, L. Solano (a cura di) *Psicoanalisi e Neuroscienze: risonanze interdisciplinari*. Franco Angeli, Milano, pp. 125-143.
- SOLANO L. (2010): Some thoughts between body and mind in the light of Wilma Buccis Multiple Code Theory. *International Journal of Psychoanalysis*, 2010, 91, pp. 1445-1464.
- SOLANO L. (2011) (a cura di): *Dal Sintomo alla Persona: Medico e Psicologo insieme per l'assistenza di base*. Franco Angeli, Milano, 2011.
- SOLANO L. (2013): *Tra Mente e Corpo*, Raffaello Cortina, Milano
- TAYLOR G. J., BAGBY R. M., PARKER J. D. A. (1997): *Disorders of affect regulation: alexithymia in medical and psychiatric illness*. Cambridge University Press, Cambridge, trad. it. *Disturbi della regolazione affettiva*. Fioriti, Roma, 2000.

Biobehavioral Factors and Cancer Progression: Physiological Pathways and Mechanisms

Susan K. Lutgendorf, Phd And Anil K. Sood, Md

Epidemiologic evidence increasingly has supported the role of biobehavioral risk factors such as social adversity, depression, and stress in cancer progression. This review describes in vitro, in vivo, and clinical studies demonstrating relationships between such processes and pathways involved in cancer progression. These include effects on the cellular immune response, angiogenesis, invasion, anoikis, and inflammation. Biobehavioral factors have been shown to contribute to the cross talk between tumor and host cells in the tumor microenvironment, and stress effects on host cells such as macrophages seem to be critical for many pathways involved in tumor progression. Some effects are bidirectional in that tumor-derived inflammation seems to affect central nervous system processes, giving rise to vegetative symptoms and contributing to dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with downstream effects on inflammatory control. Findings to date are reviewed, and fruitful areas for future research are discussed. Key words: biobehavioral, stress, cancer, social support, angiogenesis.

HPA = hypothalamic-pituitary-adrenal; ECM = extracellular matrix; MMP = matrix metalloproteinase; CNS = central nervous system; NK = natural killer; TIL = tumor-infiltrating lymphocyte; VEGF = vascular endothelial growth factor; IL = interleukin; NE = norepinephrine; TAM = tumor-associated macrophage; FAK = focal adhesion kinase.

INTRODUCTION

Ever since the time of the ancient Greeks, there has been an interest in the relationship between psychological states and cancer (1). Epidemiologic studies have highlighted several key psychological factors related to both cancer initiation (development of cancer in patients with no previous tumor) and progression (expansion of disease in patients with existing cancers). The most commonly studied factors have been chronic stress, depression/distress, and social support/isolation. Epidemiologic data supporting a potential role of psychological factors as related to cancer initiation have been relatively equivocal (2Y4), with the most consistent evidence pointing to a relationship of cancer incidence with severe life events, severe distress, or long-term depression (5,6). A more consistent association has been observed between psychosocial risk factors such as depression (7Y9), distress (10), trauma history (11), social isolation (12Y14), and more rapid cancer progression.

Recent meta-analyses have linked depression (15), stressful life events (10,16), and social isolation (17) with poorer survival in patients with cancer. Although not all findings are consistent (18,19), the predominance of epidemiologic evidence supports a relationship between psychosocial factors and cancer progression.

Thus, this review will focus on data related to cancer progression.

MODEL OF THE SOCIOENVIRONMENTAL MACROENVIRONMENT AND CANCER PROGRESSION

A conceptual model has been proposed linking socioenvironmental factors in the "macroenvironment" and cancer progression (20). According to this model, central nervous system (CNS) perceptions of threat from environmental stressors, such as negative life events, socioeconomic burden, relationship difficulties, social isolation, and so on, interact with an individual's characteristic attitudes, perceptions, and coping abilities, resulting in conditions such as perceived stress, distress, loneliness, and the like. These states, particularly when experienced chronically, lead to downstream activation of neuroendocrine pathways including the autonomic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.

Catecholamines, glucocorticoids, and other stress hormones and neuropeptides (e. g., oxytocin, dopamine) are released via the brain, the sympathetic nervous system, and/or the HPA axis.

Neuroendocrine stress hormones in the tumor microenvironment assert a systemic influence on tumor growth. Psychosocial factors such as active coping, resilience, optimism, and social support may act to buffer the elicitation of the stress response.

It should be noted that, although psychology has elaborated definite distinctions between constructs such as “stress,” “distress,” “depression,” and “social isolation” at this point in the development of biobehavioral oncology research, the biological signatures of these various constructs have not been well differentiated with respect to processes at the tumor level. The preclinical studies generally use stress-related paradigms. Thus, we have adopted the relatively imprecise approach of describing constructs such as depression and social isolation along with stress as “biobehavioral risk factors” to convey the general phenomenon that biobehavioral processes seem to systematically affect a variety of important hallmarks of cancer biology.

Because most of the emerging work described later has involved the sympathetic nervous system and the HPA axis, discussion will focus on these two stress response systems; however, it is likely that a variety of other neuroendocrine hormones may also influence the biological processes described later.

Early research examining CNS effects on cancer predominantly focused on downregulation of the immune response as a potential mediator of impaired surveillance for metastatic spread (21Y25). Other work focused on stress effects on DNA repair (26,27). Given the unlikely role of a singular system in explaining the biological effects of stress pathways on cancer progression, during the last 10 years, the focus of mechanistic biobehavioral oncology research has broadened to include examination of the effects of stress on a) tumor angiogenesis, b) invasion and anoikis, c) stromal cells in the tumor microenvironment, and d) inflammation.

BIOBEHAVIORAL FACTORS AND THE CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN CANCER PROGRESSION

Substantial evidence has demonstrated that negative psychosocial states, such as chronic stress, depression, and social isolation, are associated with downregulation of the cellular immune response, mediated largely by adrenergic and glucocorticoid signaling (28Y30). For example, among patients with breast cancer, after surgery, low levels of social support and distress have been linked with decrements in indicators of cellular immunity, including impaired natural killer (NK) cell cytotoxicity (31Y33), blunted T-cell production of T helper 1 versus T helper 2 cytokines (34), and decreased T-cell proliferative response to mitogens (33). Depression has also been associated with a poorer cellular immune response to specific antigens in patients with breast cancer (35). It should be noted, however, that not all findings have been consistent in this literature (e. g., Von et al. (36)).

Tumors have well-developed escape mechanisms by which they interfere with immune cell signaling and thus evade recognition and destruction by the immune response (37,38).

Thus, the immune response in the tumor microenvironment is substantially downregulated compared with that in peripheral blood. We therefore considered whether stress-related influences would operate within the tumor microenvironment. Among patients with ovarian cancer at the time of surgery, NK cell

activity in tumor-infiltrating lymphocytes (TIL s) was diminished by more than 50%, compared with NK cell activity in lymphocytes isolated from peripheral blood, reflecting substantial downregulation. Nevertheless, biobehavioral factors were related to the cellular immune response in TIL. Specifically, social support was related to greater NK cell activity in both peripheral blood and TIL, whereas distress was associated with blunted NK cell activity in TIL and poorer T-cell production of T helper 1 versus T helper 2 cytokines in peripheral blood, ascites, and TIL (39,40). These findings suggest that biobehavioral risk factors do have some association with immune activity in the tumor microenvironment and underscore the importance of examining associations between biobehavioral factors and immune cells directly in the tumor microenvironment.

One issue that bears further comment is the extent to which relationships with markers of the immune response are predictive of disease recurrence and survival. This question has been difficult to investigate because of the large sample size and the relatively extensive follow-up required. One study reported that depressed patients with hepatobiliary carcinoma had lower NK cell numbers and shorter survival compared with their nondepressed counterparts and that NK cell count mediated the relationship between depression and survival (7). However, in general, the extent to which stress-related changes in the immune response are relevant for recurrence and survival is still unclear, and biobehavioral survival studies among patients with breast cancer have not reported a mediating role for NK cell activity (23,41).

Preclinical experimental studies with animal models have demonstrated similar patterns. For example, stress-induced release of catecholamines and prostaglandins, particularly in the perisurgical period, have been shown to suppress key components of the cellular immune response, including NK cell activity, which may allow for more aggressive course of disease (42Y47).

ANGIOGENESIS AND INVASION

Cancer-related mortality largely results from the spread of cancer cells from the primary tumor to other sites in the body, a process called metastasis. Successful metastatic spread requires several sequential steps, including angiogenesis, proliferation, invasion, embolization, and colonization of a new secondary site (48). Many of these steps involve complex signalling interactions with surrounding cells. Stress response pathways have now been shown to influence many parts of this cascade including activities of both stromal and tumor cells (Fig. 1).

Tumor growth and metastatic spread are dependent on the development of adequate vascularization, a process called angiogenesis. This process is tightly controlled by a variety of positive and negative factors secreted by both tumor and host cells in the tumor microenvironment (49,50). Angiogenesis-promoting factors include vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin (IL) 6, IL-8, tumor necrosis factor α , and a variety of other molecules (51,52). In vitro, in vivo, and clinical studies have demonstrated links between biobehavioral factors and angiogenic pathways. For example, among patients with ovarian cancer at the time of surgery, higher levels of social support were associated with lower levels of VEGF both in serum (53) and in tumor tissue (54). Similarly, among patients with colon cancer, loneliness was related to higher levels of tumor VEGF at the time of surgery (55), and depression and poor quality of life were associated with higher level of serum VEGF both before and 6 weeks after surgery (56). Each of these studies controlled for relevant clinical variables. In vitro experiments in ovarian, melanoma, myeloma, and nasopharyngeal cancer cell lines have demonstrated that norepinephrine (NE) and the α -agonist isoproterenol profoundly stimulated expression of VEGF, which was blocked by the α -blocker propranolol (57Y61). Further support for these pathways has come from preclinical experiments with orthotopic mouse models of ovarian cancer. Both chronic restraint stress and surgical stress have been shown to increase ovarian tumor weight and invasiveness—changes that were mediated by NE-driven increases in VEGF and angiogenesis (61,62). These effects were completely blocked by propranolol, a nonspecific α -blocker, thus confirming the role of adrenergic signalling underlying these effects. Social isolation has been shown to have similar effects on tumor weight and invasiveness (61).

IL-6 is another cytokine that plays a key role in tumor angiogenesis, attachment, and invasion. It is produced by tumor cells and tumor-associated macrophages (TAMs) (63,64). Elevated IL-6 levels were observed in both plasma and ascites (the malignant effusions surrounding tumors) in patients with advanced stage ovarian cancer with low levels of social support, thus paralleling the VEGF findings described previously (65).

Stress hormones such as NE have been shown to induce production of IL-6 and IL-8 by ovarian cancer and melanoma cells (59,63), demonstrating effects of stress response pathways on tumor-signaling mechanisms. Consistent with these findings, we have observed elevated levels of tumor, but not plasma, NE among patients with low levels of social support, suggesting the possibility that these social support findings may be adrenergically mediated at the tumor level (66).

The ability of tumor cells to detach from the primary tumor, invade through the basement membrane, and enter the vascular system is another critical step in the metastatic cascade. Matrix metalloproteinases (MMPs) are enzymes secreted by both tumor and stromal cells that facilitate the breakdown and remodeling of the extracellular matrix (ECM), thus enabling both local and distal tumor spread (67). Stress hormones promote the migration and invasion of tumor cells in multiple ways, including stimulation of MMP production by both stromal and tumor cells. Levels of NE commensurate with those that would be observed during the stress response have been shown to increase the in vitro invasive potential of ovarian cancer cells by 89% to 198%, a process that was blocked by propranolol (68). This effect was mediated by increased MMP-2 and MMP-9 levels in response to NE (68). Similar biological effects have been reported in several other tumor types including colon and head and neck cancers (58,69Y71).

STRESS EFFECTS ON ANOIKIS

Cells other than hematopoietic cells are anchorage dependent and normally survive only when adhering to the ECM.

Anoikis is the normal process of programmed cell death (apoptosis) occurring when anchorage-dependent cells become separated from the ECM. Cancer cells acquire the ability to resist anoikis, thus enhancing their ability to migrate, reattach, and establish themselves in secondary sites (72,73). Catecholamines were found to protect ovarian cancer cells from anoikis, both in vitro and in vivo. These effects were mediated by focal adhesion kinase (FAK), a tyrosine kinase that promotes cell adhesion, which demonstrated increased activation (phosphorylation of pFAKY397) in response to NE. Clinically, elevated levels of pFAKY397 were observed in the tumor tissue of patients with ovarian cancer reporting depression and those with higher levels of tumor NE. Furthermore, phosphorylated FAK was linked to poorer overall survival in these patients (74). These data demonstrate another pathway by which A-adrenergic signalling can promote metastatic progression of cancer.

STRESS EFFECTS ON STROMAL CELLS IN THE TUMOR MICROENVIRONMENT

Tumor growth is, to a large extent, shaped and promoted or inhibited by signaling between tumor cells and the cells of the microenvironment. In addition to the effects of stress hormones on tumor cells, there are marked effects on host cells such as macrophages in the tumor microenvironment. Monocytes are drawn to the tumor microenvironment by tumor-derived chemotactic factors and then differentiate into macrophages.

However, under the influence of the proinflammatory microenvironment, macrophages are induced to shift from their phagocytic phenotype to a protumor phenotype that produces tumor-promoting factors such as VEGF and MMPs, while simultaneously downregulating the cellular immune response by production of immunosuppressive cytokines such as IL-10 and tumor growth factor A (75Y78). TAMs are thus directly involved in promoting angiogenesis, tumor proliferation, invasion, metastases, and downregulation of adaptive immunity.

TAM infiltration is also associated with poorer survival (79Y81). Both NE and cortisol have been shown to increase production of MMP-9 from monocyte-derived macrophages (54). In a preclinical orthotopic model of mammary cancer, stress-induced neuroendocrine activation had minimal effects on the primary tumor but showed profound effects on metastatic spread of the tumor to distant sites. These effects were mediated by A-adrenergic effects on macrophages, which induced changes in tumor gene expression supporting metastasis along with macrophage differentiation to a tumor-supporting phenotype (M2). These effects were blocked by propranolol and by suppression of macrophage activities. These findings demonstrate stress effects on tumor metastatic spread via tumor-macrophage signaling (82). In patients with ovarian cancer, biobehavioral risk factors that have been associated with higher NE levels, such as depression and stress (83), have been related to increased TAM secretion of MMP-9 (54). Thus, stress-related effects on TAM may have important implications for tumor progression by promoting a microenvironment that favors tumor growth.

BIOBEHAVIORAL RISK FACTORS AND TUMOR GENE EXPRESSION

Biobehavioral profiles have been linked to modulation of gene expression in pathways related to tumor progression in ovarian cancer. Tumors from patients with ovarian cancer with high levels of depression and low levels of social support (high risk) were compared with those patients reporting low levels of depression and high levels of social support (low risk) and matched for histologic diagnosis, stage, grade, and age. Compared with their low-risk counterparts, tumors from high-risk patients showed more than 200 upregulated gene transcripts, many of which are involved in tumor progression pathways (e. g., cyclic adenosine monophosphate response element binding, nuclear factor- κ B, STAT, ELK1). Furthermore, high-risk patients demonstrated elevated levels of intratumoral, but not plasma, NE. These findings point to a distinctive gene expression fingerprint in primary ovarian tumors of patients with high levels of depression and low levels of social support, with A-adrenergic signal transduction as a likely mediator of these relationships (84).

GLUCOCORTICOID DYNAMICS AND CANCER PROGRESSION

The previous sections highlight the role of adrenergic pathways in tumor progression. However, glucocorticoids can directly mediate processes promoting tumor growth as well.

Cortisol has been shown to stimulate growth of prostate cancer cells (85) and enhance proliferation of human mammary cancer cells by nearly two-fold (86). In addition, glucocorticoids have been shown to directly enhance a survival pathway in mammary cancer cells (87) and downregulate expression of DNA repair genes (88). Glucocorticoids are also known to activate survival genes in cancer cells, which could inhibit chemotherapy-induced apoptosis (89-91). These effects may be relevant in the context of pharmacological glucocorticoids that are given as a part of many chemotherapy regimens. In a murine breast cancer model, social isolation induced an elevated corticosterone stress response, greater tumor burden, and alterations in gene expression in metabolic pathways that are known to contribute to increased tumor growth (92). Glucocorticoids are also known to inhibit the cellular immune response and thus are thought to decrease immunosurveillance in the context of cancer (93-95). Thus, glucocorticoids have direct effects on tumor growth and development, resistance to chemotherapy, and effects on immunosurveillance.

BIOBEHAVIORAL FACTORS AND INFLAMMATION

Inflammatory processes are common in epithelial tumors, and inflammation serves as a tumor initiator and promoter (96,97). Both tumor cells and TAMs produce substantial levels of inflammatory cytokines, particularly IL-6 (97). Inflammatory cytokines are also produced after cancer treatments such as radiation. Such tumor- or treatment-derived proinflammatory cytokines can potentially activate CNS pathways, evoking a syndrome of "sickness behaviors" comprising behavioral and affective responses that mimic flu-like vegetative symptoms (98-100). Preclinical studies have now shown that presence of tumor in itself can induce elevations in peripheral and central proinflammatory cytokines, as well as vegetative depressivelike behaviors (101,102). In clinical samples, fatigued breast cancer survivors have been shown to have chronic elevations in peripheral inflammatory markers accompanied by lower levels of serum cortisol and flatter diurnal cortisol slopes (103-106).

Fatigue and debility in patients with ovarian cancer have been associated with cortisol dysregulation, in particular, with elevated levels of nocturnal cortisol (106). These findings suggest a tumor-to-brain pathway, in which tumor- and treatment-derived proinflammatory cytokines may contribute to chronic inflammation, ultimately resulting in sickness behaviors. It is also quite possible that chronic inflammation elicits increased cortisol production for inflammatory control, thereby contributing to HPA axis dysregulation (107-109).

CONCLUSIONS AND FUTURE DIRECTIONS

There is converging evidence from *in vitro*, *in vivo*, and clinical studies, reviewed in brief above, that biobehavioral and stress-related processes are linked with critical elements of the metastatic cascade in both animal and human models.

Contributions of systemic factors such as stress hormones to the signaling between tumor and stromal cells seem to be a key factor in modulating downstream pathways, with important implications for progression. This burgeoning area of research is beginning to reveal a coherent picture of physiological pathways implicated in cancer progression that are sensitive to modulation by neuroendocrine and stress-related pathways.

However, there are many important questions that still need to be addressed. Much of the research described previously has focused on patients with ovarian or breast cancer and preclinical models of ovarian and mammary cancer. It will be important to determine whether similar processes are evidenced in other cancers, for example, in nonsolid tumors such as leukemia and lymphomas. In addition, further specification of the downstream effects of particular psychological constructs is needed at the tumor level. In the clinical literature, lack of perceived social support is a factor that emerges repeatedly in associations with biological variables related to cancer progression, and social isolation has shown similar effects in the preclinical literature. Understanding what it is about social relationships that underlie these associations will be important in future research.

Additional questions include the following: How much stress, in terms of thresholds or chronicity, is needed to modulate tumor-related pathways? Are there windows of treatment (e. g., after surgery, after completion of treatment, after recurrence) when effects of biobehavioral risk factors might be most important? What are interactions of biobehavioral factors with diet, toxins, and metabolic factors or factors related to sex, race, and ethnicity? Do biobehavioral risk factors promote conditions that favor cancer recurrence? To what extent do effects of biobehavioral factors on the tumor microenvironment influence disease progression and survival? The relationship between

depression and FAK in light of the link between high level of FAK and poor ovarian cancer survival discussed previously is suggestive in this respect. However, further examination of the clinical implications of these biobehavioral-disease marker relationships will be important in future research.

These findings highlight the importance of translational research to identify pathways relevant for biobehavioral influences on cancer biology. Understanding the mechanisms by which biobehavioral signaling can modulate fatigue, pain, and cognitive symptoms and influence the effectiveness of conventional therapies is an important direction for future research.

Pharmacological approaches including A-blockers, antidepressants, and anti-inflammatory agents are potentially reasonable candidates for testing in light of the findings discussed previously.

Psychosocial, mind-body, and complementary interventions may also modulate stress-related pathways implicated in tumor progression. A better understanding of biobehavioral mechanisms involved in cancer progression may help the development of personalized therapy by helping to characterize patients most likely to benefit from innovative intervention strategies.

References

1. Brock AJ. Greek Medicine: Being Extracts Illustrative of Medical Writers From Hippocrates to Galen. London, England: JM Dent and Sons; 1929.
2. Bleiker EMA, van der Ploeg HM, Hendriks JHCL, Ade'r HJ. Personality factors and breast cancer development: a prospective longitudinal study. *J Natl Cancer Inst* 2008;88:1478Y82.
3. Cassileth BR. Stress and the development of breast cancer: a persistent and popular link despite contrary evidence. *Cancer* 1996;77:1015Y6.
4. Duijts SFA, Zeegers MPA, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107:1023Y9.
5. Penninx BW, Guralnik JM, Pahor M, Ferrucci L, Cerhan JR, Wallace RB, Havlik RJ. Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1888Y93.
6. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003;157:415Y23.
7. Steel JL, Geller DA, Gamblin TC, Olek MC, Carr BI. Depression, immunity, and survival in patients with hepatobiliary carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2397Y405.
8. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer* 2009;115:5349Y61.
9. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KMS, Neri E, Kraemer HC, Spiegel D. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:413Y20.
10. Hamer M, Chida Y, Molloy GJ. Psychological distress and cancer mortality. *J Psychosom Res* 2009;66:255Y8.
11. Palesh O, Butler LD, Koopman C, Giese-Davis J, Carlson R, Spiegel D. Stress history and breast cancer recurrence. *J Psychosom Res* 2007;63: 233Y9.
12. Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES, Holmes MD, Kawachi I. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:1105Y11.
13. Sprehn GC, Chambers JE, Saykin AJ, Konski A, Johnstone PA. Decreased cancer survival in individuals separated at time of diagnosis: critical period for cancer pathophysiology? *Cancer* 2009;115:5108Y16.
14. Kravdal O. The impact of marital status on cancer survival. *Soc Sci Med* 2001;52:357Y68.
15. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a metaanalysis. *Psychol Med* 2010;40:1797Y810.
16. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:466Y75.
17. Pinquart M, Duberstein PR. Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;75:122Y37.
18. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54:269Y82.
19. Petticrew M, Bell R, Hunter D. Influence of psychological coping on survival and recurrence in people with cancer: systematic review. *BMJ* 2002;325:1066Y76.
20. Antoni M, Lutgendorf S, Cole S, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, Stefanek M, Sood AK. The influence of biobehavioural factors on tumor biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2006;6: 240Y8.
21. Levy S, Herberman R, Lee J, Whiteside T, Kirkwood J, McFeeley S. Estrogen receptor concentration and social factors as predictors of natural killer cell activity in early-stage breast cancer patients. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1990;9:313Y24.

22. Levy S, Herberman R, Lippman M, D'Angelo T. Correlation of stress factors with sustained depression of natural killer cell activity and predicted prognosis in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1987;5:348Y53.
23. Levy S, Herberman R, Lippman M, D'Angelo T, Lee J. Immunological and psychosocial predictors of disease recurrence in patients with early stage breast cancer. *Behav Med* 1991;17:67Y75.
24. Levy S, Herberman R, Maluish A, Schlein B, Lippman M. Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioral and immunological parameters. *Health Psychol* 1985;4:99Y113.
25. Levy SM. Behavioral and immunological host factors in cancer risk. In: McCabe PM, Schneiderman N, Field TM, Skyler JS, editors. *Stress, Coping and Disease*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1991:237Y53.
26. Glaser R, Thorn B, Tarr K, Kiecolt-Glaser J, D'Ambrosio S. Effects of stress on methyltransferase synthesis: an important DNA repair enzyme. *Health Psychol* 1985;4:403Y12.
27. Kiecolt-Glaser JK, Stephens RE, Lipetz PD, Speicher CE, Glaser R. Distress and DNA repair in human lymphocytes. *J Behav Med* 1985; 8:311.
28. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:617Y25.
29. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001;15:199Y226.
30. Irwin M. Psychoneuroimmunology of depression: clinical implications. *Brain Behav Immun* 2002;16:1Y16.
31. Thornton LM, Andersen BL, Crespin TR, Carson WE. Individual trajectories in stress covary with immunity during recovery from cancer diagnosis and treatments. *Brain Behav Immun* 2007;21:185Y94.
32. Varker KA, Terrell CE, Welt M. Impaired natural killer cell lysis in breast cancer patients with high levels of psychological stress is associated with altered expression of killer immunoglobulin-like receptors. *J Surg Res* 2007;139:36Y44.
33. Andersen B, Farrar WB, Golden-Kreutz D, Kutz LA, MacCallum R, Courtney ME, Glaser R. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:30Y6.
34. Blomberg BB, Alvarez JP, Diaz A, Romero MG, Lechner SC, Carver CS, Holley H, Antoni MH. Psychosocial adaptation and cellular immunity in breast cancer patients in the weeks after surgery: an exploratory study. *J Psychosom Res* 2009;67:369Y76.
35. Sephton SE, Dhabhar FS, Keuroghlian AS, Giese-Davis J, McEwen BS, Ionan AC, Spiegel D. Depression, cortisol, and suppressed cell-mediated immunity in metastatic breast cancer. *Brain Behav Immun* 2009;23: 1148Y55.
36. Von AD, Kang D, Carpenter J. Stress, optimism, and social support: impact on immune responses in breast cancer. *Res Nurs Health* 2007;30: 72Y83.
37. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol* 2002;3:999Y1005.
38. Garcia-Lora A, Algarra I, Garrido F. MHC Class I antigens, immune surveillance, and tumor escape. *J Cell Physiol* 2003;195:346Y55.
39. Lutgendorf S, Sood AK, Anderson B, McGinn S, Maiseri H, Dao M, Sorosky JI, De Geest K, Ritchie J, Lubaroff DM. Social support, psychological distress, and natural killer cell activity in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7105Y13.
40. Lutgendorf SK, Lamkin D, DeGeest K, Anderson B, Dao M, McGinn S, Zimmerman B, Maiseri H, Sood AK, Lubaroff DM. Depressed and anxious mood and T-cell cytokine producing populations in ovarian cancer patients. *Brain Behav Immun* 2008;22:890Y900.
41. Andersen BA, Yang H-C, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LF, Young, DC, Carson WE. Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients. *Cancer* 2008;113:3450Y8.
42. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003;17:27Y36.
43. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yimira R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999;80:880Y8.
44. Glasner A, Avraham R, Rosenne E, Benish M, Zmora O, Shemer S, Meiboom H, Ben-Eliyahu S. Improving survival rates in two models of spontaneous postoperative metastasis in mice by combined administration of a beta-adrenergic antagonist and a cyclooxygenase-2 inhibitor. *J Immunol* 2010;184:2449Y57.
45. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Page GG, Stefanski V, Shakhar K. Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and beta-adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation* 2000;8:154Y64.
46. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, Ben-Eliyahu S. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2042Y52.
47. Shakhar G, Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol* 2003;10:972Y92.

48. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003;3:453Y8.
49. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990;82:4Y6.
50. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442Y7.
51. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983Y5.
52. Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:194Y204.
53. Lutgendorf SK, Johnsen EL, Cooper B, Anderson B, Sorosky JI, Buller RE, Sood AK. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2002;95:808Y15.
54. Lutgendorf SK, Lamkin DM, Jennings NB, Arevalo JM, Penedo F, DeGeest K, Langley RR, Lucci JA 3rd, Cole SW, Lubaroff DM, Sood AK. Biobehavioral influences on matrix metalloproteinase expression in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:6839Y46.
55. Nausheen B, Carr NJ, Peveler RC, Moss-Morris R, Verrill C, Robbins E, Nugent KP, Baker AM, Judd M, Gidron Y. Relationship between loneliness and proangiogenic cytokines in newly diagnosed tumors of colon and rectum. *Psychosom Med* 2010;72:912Y6.
56. Sharma A, Greenman J, Sharp DM, Walker LG, Monson JR. Vascular endothelial growth factor and psychosocial factors in colorectal cancer. *Psychooncology* 2008;17:66Y73.
57. Lutgendorf SK, Cole S, Costanzo E, Bradley S, Coffin J, Jabbari S, Rainwater K, Ritchie JM, Yang M, Sood AK. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2003;9:4514Y21.
58. Yang EV, Sood AK, Chen M, Li Y, Eubank TD, Marsh CB, Jewell S, Flavahan NA, Morrison C, Yeh PE, Lemeshow S, Glaser R. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase MMP-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells. *Cancer Res* 2006;66:10357Y64.
59. Yang EV, Kim SJ, Donovan EL, Chen M, Gross AC, Webster Marketon JI, Barsky SH, Glaser R. Norepinephrine upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav Immun* 2009;23: 267Y75.
60. Yang EV, Donovan EL, Benson DM, Glaser R. VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine. *Brain Behav Immun* 2008;22:318Y23.
61. Thaker P, Han LY, Kamat AA, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, Bankson JA, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, Newman RA, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK. Chronic stress promotes tumor growth and metastasis in ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006;12:939Y44.
62. Lee J, Shahzad MM, Lin YG, Armaiz-Pena G, Mangala LS, Han HD, Kim HS, Nam EJ, Jennings NB, Halder J, Nick AM, Stone RL, Lu C, Lutgendorf SK, Cole SW, Lokshin AE, Sood AK. Surgical stress promotes tumor growth in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15: 2695Y702.
63. Nilsson MB, Armaiz-Pena G, Takahashi R, Lin YG, Trevino J, Li Y, Jennings N, Arevalo J, gendorf SK, Gallick GE, Sanguino AM, Lopez-Berestein G, Cole SW, Sood AK. Stress hormones regulate IL-6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2007;282:29919Y26.
64. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufield G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1996;271:736Y41.
65. Costanzo ES, Lutgendorf SK, Sood AK, Anderson B, Sorosky J, Lubaroff DM. Psychosocial factors and interleukin-6 among women with advanced ovarian cancer. *Cancer* 2005;104:305Y13.
66. Lutgendorf SK, DeGeest K, Dahmouh L, Farley D, Penedo F, Bender D, Goodheart M, Buekers TE, Mendez L, Krueger G, Clevenger L, Lubaroff DM, Sood AK, Cole SW. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients. *Brain Behav Immun* 2011;25:250Y5.
67. Hagemann T, Robinson SC, Schulz M, Tru'mper L, Balkwill FR, Binder C. Enhanced invasiveness of breast cancer cell lines upon co-cultivation with macrophages is due to TNF-alpha dependent up-regulation of matrix metalloproteases. *Carcinogenesis* 2004;25:1543Y9.
68. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, Li Y, Gershenson DM, Lutgendorf S, Cole SW. Stress hormone mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006;12:369Y75.
69. Masur K, Niggemann B, Zanker KS, Entschladen F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by betablockers. *Cancer Res* 2001;61:2866Y9.
70. Drell TL, Joseph J, Lang K, Niggemann B, Zaenker KS, Entschladen F. Effects of neurotransmitters on the chemokinesis and chemotaxis of MDA-MB-468 human breast carcinoma cells. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:63Y70.

71. Yang E, Bane CM, MacCallum RC, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Glaser R. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression. *J Neuroimmunol* 2002;133:144Y50.
72. Shanmugathan M, Jothy S. Apoptosis, anoikis and their relevance to the pathobiology of colon cancer. *Pathol Int* 2000;50:273Y9.
73. Yawata A, Adachi M, Okuda H, Naishiro Y, Takamura T, Hareyama M, Takayama S, Reed JC, Imai K. Prolonged cell survival enhances peritoneal dissemination of gastric cancer cells. *Oncogene* 1998;16:2681Y6.
74. Sood AK, Armaiz-Pena GN, Halder J, Nick AM, Stone RL, HuW, Carroll AR, Spanuth WA, Deavers MT, Allen JK, Han LY, Kamat AA, Shahzad MM, McIntyre BW, Diaz-Montero CM, Jennings NB, Lin YG, Merritt WM, DeGeest K, Vivas-Mejia PE, Lopez-Berestein G, Schaller MD, Cole SW, Lutgendorf SK. Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis. *J Clin Invest* 2010;120: 1515Y23.
75. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:71Y8.
76. Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett* 2008;267:204Y15.
77. Sica A, Rubino L, Mancino A, Larghi P, Porta C, Rimoldi M, Solinas G, Locati M, Allavena P, Mantovani A. Targeting tumour-associated macrophages. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:1219Y29.
78. Sica A, Schioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour. *Eur J Cancer* 2006;42:717Y27.
79. Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol* 2002;196:254Y65.
80. Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer* 2005;7:211Y7.
81. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, Tahara K, Higashi H, Era S. Macrophage infiltration and its prognostic implications in breast cancer: the relationship with VEGF expression and microvessel density. *Oncol Rep* 2005; 14:425Y31.
82. Sloan EK, Priceman SJ, Cox BF, Yu S, Pimentel MA, Tangkanangkul V, Arevalo JM, Morizono K, Karanikolas BD, Wu L, Sood AK, Cole SW. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. *Cancer Res* 2010;70:7042Y52.
83. Hughes JW, Watkins L, Blumenthal JA, Kuhn C, Sherwood A. Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among healthy middle-aged women. *J Psychosom Res* 2004;57:353Y8.
84. Lutgendorf SK, DeGeest K, Sung CY, Arevalo JMG, Penedo F, Lucci JA III, Goodheart M, Lubaroff D, Farley D, Sood AK, Cole SW. Depression, social support, and beta-adrenergic transcription control in human ovarian cancer. *Brain Behav Immun* 2009;23:176Y83.
85. Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM, Feldman D. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med* 2000;6:703Y6.
86. Simon WE, Albrecht M, Trams G, Dietel M, Holzel F. In vitro growth promotion of human mammary carcinoma cells by steroid hormones, tamoxifen, and prolactin. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:313Y21.
87. Moran TJ, Gray S, Mikosz CA, Conzen SD. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 2000;60:867Y72.
88. Antonova L, Mueller CR. Hydrocortisone down-regulates the tumor suppressor gene BRCA1 in mammary cells: a possible molecular link between stress and breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2008;47:341Y52.
89. Herr I, Ucur E, Herzer KEA. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. *Cancer Res* 2003; 63:3112Y20.
90. Wu W, Chaudhuri S, Brickley DR. Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. *Cancer Res* 2004;64:1757Y64.
91. Pang D, Kocherginsky M, Krausz T, Kim SY, Conzen SD. Dexamethasone decreases xenograft response to paclitaxel through inhibition of tumor cell apoptosis. *Cancer Biol Ther* 2006;5:933Y40.
92. Williams JB, Pang D, Delgado B, Kocherginsky M, Tretiakova M, Krausz T, Pan D, He J, McClintock MK, Conzen SD. A model of gene-environment interaction reveals altered mammary gland gene expression and increased tumor growth following social isolation. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009;2:850Y61.
93. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the TH1/TH2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:138Y46.
94. Holbrook N, Cox W, Horner H. Direct suppression of natural killer activity in human peripheral blood leukocyte cultures by glucocorticoids and its modulation by interferon. *Cancer Res* 1983;43:4019Y25.
95. Zhou J, Olsen S, Moldovan J, Fu X, Sarkar FH, Moudgil VK, Callewaert DM. Glucocorticoid regulation of natural cytotoxicity: effects of cortisol on the phenotype and function of a cloned human natural killer cell line. *Cell Immunol* 1997;178:108Y16.
96. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539Y45.

97. Hagemann T, Balkwill F, Lawrence T. Inflammation and cancer: a double-edged sword. *Cancer Cell* 2007;12:300Y1.
98. Maier S, Watkins L. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 1998;105:83Y107.
99. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 2003;17:S119Y24.
100. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24Y31.
101. Pyter LM, Pineros V, Galang JA, McClintock MK, Prendergast BJ. Peripheral tumors induce depressive-like behaviors and cytokine production and alter hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9069Y74.
102. Lamkin DM, Lutgendorf SK, Lubaroff DM, Sood AK, Beltz TG, Johnson AK. Cancer induces inflammation and depressive-like behavior in the mouse: modulation by social housing. *Brain Behav Immun* 2011;25:555Y64.
103. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002;64: 604Y11.
104. Collado-Hidalgo A, Bower ME, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2006;12:2759Y66.
105. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:92Y100.
106. Weinrib A, Sephton SE, DeGeest K, Penedo F, Bender D, Zimmerman B, Kirschbaum C, Sood AK, Lubaroff DM, Lutgendorf SK. Diurnal cortisol dysregulation: links with depression and functional disability in women with ovarian cancer. *Cancer* 2010;116:4410Y9.
107. Lutgendorf SK, Weinrib AZ, Penedo F, Russell D, DeGeest K, Costanzo ES, Henderson PJ, Sephton SE, Rohleder N, Lucci JA 3rd, Cole S, Sood AK, Lubaroff DM. Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2008;26:4820Y7.
108. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, Pearce BD, Landry J, Glover S, McDaniel JS, Nemeroff CB. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252Y7.
109. Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC. Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer* 2006;107:2723Y9.

Does mind influence tumor biology?

Giovanni Ucci

Direttore Dipartimento Oncologico Azienda Ospedaliera Provincia di Lodi

A comment to: Biobehavioral Factors and Cancer Progression: Physiological Pathways and Mechanisms (S. K. Lutgendorf, A. K. Sood).

La realtà è un'ipotesi che può essere interpretata con strumenti differenti: la religione, la filosofia o il ragionamento scientifico. Nell'epoca moderna la modalità più comunemente accettata per interpretare la realtà è il metodo scientifico, ovunque applicabile, ma le conclusioni restano pur sempre ipotesi, vere finché non viene dimostrato il contrario.

L'ipotesi della Prof. Lutgendorf è che fattori psicosociali quali il mancato radicamento sociale, l'ansia, la depressione e lo stress contribuiscono alla progressione della malattia neoplastica attraverso meccanismi neuro-fisiologici che coinvolgono l'asse ipotalamo-ipofisario. A sostegno di questa ipotesi vengono riportati una messe di dati epidemiologici e numerosi studi prospettici.

L'ipotesi è accettabile? e soprattutto, è veramente necessario confermarla al di là di ogni ragionevole dubbio? con quale finalità, forse quella di convincere potenziali stake-holders ad investire in una medicina olistica piuttosto che in una medicina organicista?

Ad ogni modo, se si intende percorrere questa strada occorre accettare le regole della scienza moderna e della statistica che impone una numerosità campionaria adeguata, la standardizzazione dei metodi e la riproducibilità dei risultati. A queste condizioni fanno riferimento i medici quando giudicano il valore e l'impatto dei risultati di una ricerca per la loro attività professionale. L'ipotesi che la polichemioterapia sia vantaggiosa per una donna operata per un tumore della mammella è ritenuta al oggi ragionevolmente verificata perché sono stati considerati i dati di oltre 100 studi prospettici randomizzati con una numerosità campionaria di oltre 100.000 pazienti (1); mentre altre ipotesi come il vantaggio derivante dallo screening mammografico per la diagnosi precoce del tumore al seno, confermate da più studi, considerate ormai buona pratica medica e una consuetudine sia pur fastidiosa per tante donne, vengono messe seriamente in discussione sulla base degli stessi strumenti e metodi scientifici (2-4).

Fatte queste premesse mi chiedo se si debba trovare una giustificazione razionale ad ogni fatto della nostra vita e se sia proprio necessario applicare il metodo scientifico per spiegare gli stati dell'animo con un meccanismo neurofisiologico o giustificare la ricerca della serenità e di un equilibrio interiore come un potenziale rimedio per il cancro.

1. Early breast cancer trialists' group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-44.
2. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012; 380:1778-86.
3. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001877.
4. Biller-Andorno N, Jüni P. Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board. *N.Engl.J.Med* 2014 370;1965-7

La psicosomatica in oncologia come espressione dell'approccio integrato centrato sulla persona

Luigi Grassi

Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgico Specialistiche, Università di Ferrara
Past-President Società Italiana di Psiconcologia (SIPO)
Chair International Federation Psycho-Oncology Societies

1. Introduzione

La nascita della psiconcologia si è caratterizzata, come grande parte della medicina psicosomatica, per un'attenzione molto specifica alle variabili psicologiche e sociali nella insorgenza e nella progressione delle patologie oncologiche (Holland, 2002; Grassi, 2013).

In linea con il paradigma psicogenetico in psicosomatica, l'interesse verso i fattori psicologici in oncologia è stato centrato nel valutarne l'influenza nell'etiopatogenesi del cancro come di altre malattie mediche. Ciò parallelamente a quanto si era andato sviluppando nella ricerca e nella identificazione dei fattori psicologici nell'etiopatogenesi di diversi altri disturbi psichici, quali le nevrosi, in particolare l'isteria. Le ipotesi a questo livello hanno preso spunto da alcune teorie di matrice psicoanalitica che consideravano come ogni malattia avesse lo scopo principale di rappresentare simbolicamente un conflitto inconscio o che un conflitto nucleare e le difese a questo associato portassero specifici stati vegetativi responsabili dell'insorgenza di specifiche malattie ("nevrosi d'organo") o che particolari tipologie personologiche fossero alla base di alcune malattie, tra cui il cancro (Le Shan, 1959). In ambito oncologico, l'ipotesi della complementarità psicofisiologica di Bahnsen (1969) ha in specifico postulato che, in funzione delle difese psichiche e del grado di regressione le malattie somatiche si ponessero come alternativa alla comparsa di patologie psichiatriche (teoria della complementarità psicofisiologica). Il cancro in particolare, in tale concezione, rappresenterebbe l'equivalente somatico delle patologie psichiatriche maggiori, quali schizofrenia e psicosi in senso lato. La ricerca di una tipologia personologica o di tratti psicologici e comportamentali favorevoli al rischio dello sviluppo di cancro attraverso indagini retrospettive condotte in pazienti colpiti da malattie neoplastiche e, in seguito, alcuni studi semi-prospettivi o prospettivi su persone o a rischio per cancro o sulla popolazione sana, hanno portato allo sviluppo più definito di un modello psicosomatico del cancro. Secondo tale ipotesi alcune variabili psicosociali, in particolare, la tendenza a reprimere la rabbia, nucleo centrale della cosiddetta Type C – cancer-prone personality sono stati posti come possibili cofattori, nell'etiopatogenesi del cancro. Tali ipotesi, in parte per la difficoltà marcate nella impostazione metodologica e in parte per la notevole contraddittorietà dei risultati hanno sollevato notevoli discussioni e riflessioni sull'inconsistenza dei dati raccolti in quegli anni (Fox, 1978; Dalton et al., 2002; Garssen, 2004).

Un secondo movimento (paradigma dello stress) ha riguardato più specificamente la ricerca sugli eventi stressanti e sulle conseguenze biologiche dello stress. Da un lato, il pionieristico lavoro di Selye sulla risposta allo stress (intesa come condizione aspecifica in cui si trova l'organismo quando deve adattarsi alle esigenze imposte dall'ambiente) e successivamente di altri autori ha certamente creato i presupposti per identificare e rendere più espliciti i meccanismi psicofisiologici coinvolgenti la risposta di diversi sistemi biologici allo stress. A questo livello un numero elevato di dati sono stati raccolti negli anni '70 del secolo scorso relativamente al rischio di sviluppo di cancro sperimentalmente indotto in animali esposti a stress (Fox e Newberry, 1984). Dall'altro lato molti dati si sono accumulati relativamente al ruolo degli eventi stressanti di vita, in particolare se precoci, nel predisporre l'individuo ad una vulnerabilità specifica per lo sviluppo di cancro nel corso della vita (Le Shan, 1966).

Tali studi e i dati da questi derivati si sono posti come primi elementi costitutivi del primo movimento storico a carattere "scientifico" della psicosomatica oncologica che, nella ricerca di quei mediatori sia psichici che biologici collegati alle patologie neoplastiche, ha contribuito alla necessità di comprendere in un'ottica più globale i processi chiamati in causa nelle condizioni di salute e malattia e i correlati psicobiologici delle risposte emotive delle persone affette da cancro.

2. Il moderno approccio psicosomatico come parte integrante della psiconcologia

Le note storiche succitate sono infatti testimonianza del fatto che quanto oggi la psiconcologia esprime in senso clinico, di ricerca e formativo sicuramente trova nella psicosomatica una

dimensione estremamente significativa. L'attenzione allo stress (e agli eventi stressanti), alle modalità con cui lo stress viene affrontato dall'individuo e il grado con cui lo stesso individuo può essere sostenuto in questo, rappresentano parti centrali della più moderna psicosomatica in oncologia e, in senso più ampio, della psiconcologia clinica.

2.1. Eventi stressanti e cancro

Lo studio degli eventi stressanti ha portato a comprendere come le variabili relazionali intervengano nel modulare massicciamente e rendere stabili diversi sistemi biologici implicati nella risposta allo stress. Diverse ricerche sperimentali condotte su animali (ad es. topi, primati) ha messo in evidenza come, assai precocemente, la relazione madre-piccolo rappresenti un vero e proprio programmatore nei processi di sviluppo psicobiologico. Esperienze traumatiche di separazione dalla figura materna hanno importanti e talora permanenti conseguenze sulle risposte di diversi sistemi fisiologici sia a livello periferico (ad es. termoregolazione, frequenza ritmo cardiaco), sia centrale (ad es. alterazione recettori glucorticoidi e alterazione della risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene allo stress, alterazioni della sensibilità dei recettori noradrenergici e serotoninergici cerebrale, modulazione della risposta immunologica agli antigeni, alterazione delle capacità di simbolizzazione). La vulnerabilità individuale alla malattia avrebbe dunque a che fare più che con conflitti inconsci (come teorizzato dai primi modelli psicoanalitici), con precoci difetti della relazione madre-bambino e, conseguentemente, con difetti dello sviluppo sia in senso psicologico che biologico. Diversi recenti dati indicano infatti che stressors precoci (ma non solo) e/o ambienti psicosociali avversi possono influenzare l'espressione genica alterando il pattern epigenetico della metilazione del DNA e/o della struttura cromatinica (Mathews e Janusek, 2011).

Eventi stressanti che occorrono successivamente nell'arco della vita si pongono poi come ulteriori possibili fattori precipitanti la comparsa di malattia o modulanti il suo decorso. A questo proposito è possibile che tali eventi riattivino sequenze psicobiologiche e comportamentali primitive "apprese" in età precoce, con perdita dell'equilibrio dell'organismo. D'altra parte è noto che l'incidenza ripetuta di eventi può comportare il superamento di un livello soglia individuale di tolleranza con perdita dell'equilibrio psicobiologico e rischio conseguente di malattia. È accertato inoltre che eventi che vengono percepiti come minacciosi per la sopravvivenza individuale e che attivano risposte di inermità, impotenza o disperazione hanno conseguenze più marcate di eventi che, oggettivamente identici, vengono percepiti come sfida o come possibilità di crescita individuale (Ellis et al., 2006).

Di nuovo l'ampia letteratura sullo stress ha identificato come le condizioni di stress cronico portino ad una alterazione diffusa delle risposte psiconeuroendocrine e immunitarie (ad es. eccessiva produzione di glucorticoidi con riduzione della produzione di *brain-derived neurotrophic factor* e influenza diretta sul sistema nervoso centrale; indebolimento della risposta immunitaria, in particolare riduzione dell'attività cellulare NK, dei subset cellulari NK e T, del rapporto CD4+/CD8+, e incremento dei markers infiammatori).

Su tali aspetti si basa molta della letteratura psiconeuroendocrinoimmunologica degli ultimi anni (Ader, 2006), che indica in maniera chiara come esista una relazione tra stress e fenomeni infiammatori induttori di depressione e, dall'altra parte tra depressione e induzione di infiammazione e minor resistenza allo stress, con incremento della vulnerabilità individuale alle malattie mediche (Jaremka et al., 2013), incluso il cancro, in particolare quanto questo si è manifestato, modulando di conseguenza la prognosi.

Molti dati sono inoltre disponibili su come i markers infiammatori attivati dallo stress, networks delle citochine e le interazioni tra sistema immunitario, cervello e comportamento, possano permettere l'identificazione di profili psiconeuroimmunologici atti ad identificare target potenziali per interventi personalizzati in popolazioni con patologie mediche (Yan, 2012a; 2012b). In generale, il cervello e i sistemi psiconeuroendocrinoimmunologici attivati dallo stress tendono a modulare, nel breve periodo di sollecitazione, le proprie risposte in maniera dinamica e plastica al fine di adattarsi allo stesso stress (allostasi) ma con possibilità, sulla distanza e per stress di lunga durata, di superamento delle capacità di adattamento (carico allostatico) Quindi, stressors frequenti, l'incapacità di spegnere le risposte allostatiche una volta cessato l'evento, il fallimento dell'adattamento a stress ripetuti dello stesso genere, e risposte inadeguate che stimolano risposte compensatorie di altri sistemi allostatici, porta gradualmente ad una erosione delle difese psicobiologiche individuali rendendolo maggiormente vulnerabile ad agenti patogeni e quindi a

processi di malattia (McEwen e Gianaros, 2011; Karatsores e McKewen, 2011; Ellis e Del Giudice, 2013).

In ambito oncologico, l'ampia recente ricerca sui correlati psiconeuroendocrini e psiconeuroimmunologici dello stress (ad es. studi su animali relativamente all'effetto dello stress sull'insorgenza di cancro sperimentalmente indotto, studi epidemiologici sul rischio di ammalare di cancro in pazienti affetti da disturbi depressivi o esposti ad eventi stressanti cronici nel corso della vita) ha portato a sostenere un possibile ruolo delle variabili psicosociali e comportamentali nel modulare l'andamento del cancro, ove, tuttavia, le variabili di natura psicosociale hanno un ruolo sia indiretto (ad es. comportamenti a rischio di malattia) sia diretto (modulazione psiconeurobiologica), di peso certamente diverso da individuo ad individuo rispetto a variabili chiave di tipo genetico ed ambientale (Reiche et al., 2005; Antoni et al., 2006; Green et al., 2013; Nagaraja et al., 2013). In particolare, condizioni di depressione e *hopelessness-helplessness* hanno dimostrato un ruolo nel modulare la prognosi della malattia, attraverso meccanismi neuroimmunologici con azione sia periferica, sia nel microambiente tumorale (Lutgendorf et al., 2010; Lutgendorf e Sood, 2011). È probabile che tali dati siano correlati alle osservazioni epidemiologico-clinico degli studi che indicano come quadri di *hopelessness* e depressione siano cofattori nell'influenzare negativamente la prognosi di persone affette da cancro (Spiegel and Giese-Davis, 2003; Spiegel, 2012; Armaiz-Pena et al., 2013).

In questo senso, affinché gli eventi assumano un significato "stressante", superando le capacità di adattamento del soggetto, è chiaro che il significato soggettivo dato dalla persona all'evento e le risorse disponibili per far fronte all'evento stesso sono punti cardine nella comprensione del rapporto stress-cancro.

2.2 Stili personologici e coping

Relativamente all'aspetto degli stili di coping in oncologia, una dimensione da tempo considerata chiave nell'ambito della psicosomatica oncologica e della relazione stress-malattia è data dal costrutto dell'*alexithymia* (dall'etimo *al-* *lexi* –*thymos*, incapacità a verbalizzare ed esprimere le emozioni associata a pragmatismo e a povertà della vita simbolica e fantastica) (Sifneos, 1973). Allo stato attuale delle conoscenze, il costrutto viene inteso come una modalità trasversale che può essere rintracciabile in diverse patologie mediche e psichiatriche e riguarda un disturbo della regolazione affettiva e delle reciproche interazioni tra i sistemi di risposta emotiva (sistema neurovegetativo, sistema comportamentale, sistema elaborativo cognitivo) (Todarello e Porcelli, 2002). Questi aspetti sono stati approfonditi con precisione anche in ambito oncologico (De Vries et al., 2012) con dati in linea con quanto riportato agli inizi degli anni '70 del secolo scorso relativamente al fenomeno della repressione emozionale come aspetto "specifico" nel rapporto tra stress e vulnerabilità alla malattia.

Ugualmente il costrutto *Type D (distressed)* è stato identificato come variabile personologica associata alla vulnerabilità alla malattia, con alcuni recenti dati anche in ambito psiconcologico (Mol et al., 2012). La concettualizzazione del Tipo D prevede che l'influenza negativa sulla salute non sia legata allo sperimentare emozioni negative in quanto tali, ma piuttosto al distress psicologico cronico che risulta dal trattenere le emozioni negative. Un'alta affettività negativa (intesa come tendenza a provare emozioni negative nel tempo e nelle diverse situazioni) e un'alta inibizione sociale (intesa come tendenza ad inibire emozioni e comportamenti nelle interazioni sociali) si sono correlate a diverse alterazioni a livello psicofisiologico e a rischi di malattia medica sia nel senso di cofattorialità etiopatogenetica sia, soprattutto, nel senso di modulazione della prognosi.

Attualmente, sulla base di quanto verificato sperimentalmente sugli animali (Koolhaas, 2008; Koolhaas et al., 2010) e considerata la enorme complessità dei meccanismi della risposta degli esseri umani, si postula che, indipendentemente dalla possibile specificità delle singole dimensioni personologiche, le diverse strategie di coping e di risposta di adattamento allo stress sono comunque inserite in complessi circuiti sia di ordine psiconeuroendocrinoimmunitario che influenza l'andamento delle patologie mediche e oncologiche in particolare, oltre che la qualità di vita. (Zozulya et al., 2008).

2.3 Supporto sociale

La possibilità di ricevere sostegno da parte di figure di riferimento del proprio contesto ambientale sia intimo (famiglia, amici stretti) sia allargato (lavoro, associazionismo, gruppi di auto-aiuto, servizi

del contesto sociale in senso lato) rappresenta un'ulteriore significativa variabile di modulazione nel rapporto tra eventi stressanti e malattie mediche, incluso il cancro. Tali risorse, note col termine di supporto sociale, variano ovviamente da persona a persona in funzione e del contesto in cui si vive (disponibilità oggettiva di supporto) e delle capacità individuali di creare legami (disponibilità soggettiva di supporto). È dimostrato da tempo che uno scarso livello di supporto sociale influenza in senso negativo le difese biologiche dell'organismo (ad es. difese immunitarie) e si associa ad una maggiore morbilità per patologie mediche e psichiatriche, nonché ad una più elevata mortalità (Seeman, 1996). Per molti autori il supporto sociale è ovviamente influenzato dalle esperienze precoci di vita e dal senso specifico che le relazioni interpersonali chiave hanno avuto ed hanno per la persona. Il supporto sociale assume il valore di uno strumento di coping esterno, in grado di interagire con le modalità soggettive di far fronte agli eventi e di tamponarne (*buffering effect*) le conseguenze negative. Molto vasta è oggi la letteratura inerente il maggior rischio di morbilità per patologie psichiche e somatiche e di mortalità in persone che hanno scarsi supporti a livello interpersonale. La resilienza, intesa come le capacità dell'uomo di affrontare le avversità della vita e di superarle grazie alla presenza di variabili interne (ad es. percezione di auto-efficacia e auto-stima, ottimismo, speranza, determinazione) si correlano alla presenza di supporto nel proprio contesto familiare e sociale, favorendo, come conseguenza, la cura di sé, l'aderenza ai trattamenti, la qualità della vita correlata alla salute, la percezione di malattia e la sintomatologia fisica (Stewart e Yeun, 2011). Di fatto, le relazioni sociali, in quanto strumenti di integrazione e di percezione di intimità e accudimento, si collegano alla incentivazione di comportamenti orientati verso la salute (ad es. dieta, attività fisica, riduzione abitudini voluttuarie, aderenza alle cure) che sicuramente sono risultati favorire l'andamento delle malattie croniche (Tay et al., 2013).

3. Conclusioni

Quanto detto è certamente oggi in linea con la più moderna concezione della psicosomatica oncologica e con la necessità di un approccio totale alla persona affetta da cancro. Secondo questa prospettiva è necessario considerare il cancro, e in generale ogni malattia, come entità non omogenea in senso multi-causale e multifattoriale, partendo dal presupposto che non vi è processo possibile in cui le dimensioni biologiche, psicologiche, sociali-interpersonali e spirituali non interagiscano variamente tra loro.

Benché le modalità di risposta individuale alla malattia e ai trattamenti siano soggettive, alcuni denominatori comuni caratterizzano tali risposte sia nel senso di un adattamento graduale agli eventi correlati alla malattia sia di comparsa di condizioni cliniche che indicano, al contrario, difficoltà di adattamento e lo sviluppo di distress e di sofferenza psichica.

Il panel di psiconcologia che fa riferimento al National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (www.nccn.org) ha standardizzato per questo alcune linee-guida di assessment e gestione delle dimensioni psicosociali secondari al cancro (*Distress Management*). Tra queste viene considerata necessaria la diffusione del Termometro sul Distress e della Lista dei Problemi, quali strumenti di screening e di impiego di routine nei contesti oncologici, che gradualmente si sta diffondendo in Italia (Grassi et al., 2013).

Per quanto riguarda il NCCN, le linee guida sul distress sono state sviluppate a partire dal 1997 e vengono regolarmente aggiornate in funzione dell'incremento esponenziale di dati da parte della ricerca scientifica ambito psiconcologico (Holland, 2013). Altri algoritmi diagnostico-terapeutico, sono stati sviluppati da altri gruppi di lavoro, in particolare in Canada (Howell et al., 2009; 2010; 2012) con indicazioni rispetto agli standard assistenziali in psiconcologia ripresi anche dalla Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO, 2011).

Di fatto le ripercussioni sul piano psicologico e interpersonale che la diagnosi di cancro e i successivi trattamenti comportano sono al centro di quanto la psiconcologia moderna pone al centro del proprio mandato. L'obiettivo principale è che tutti i pazienti affetti da patologie neoplastiche siano valutati rispetto al loro livello di distress, che viene considerato come 6° parametro vitale, in associazione a frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, temperatura corporea e dolore (Bultz e Carlson, 2006; Bultz e Johansen, 2011). Il distress come 6° parametro vitale è oggi uno dei punti chiave delle position statement della International Psycho-Oncology Society (IPOS) rispetto alle cure psicosociali in oncologia (Holland et al., 2011), condiviso anche dalla Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO), come membro della Federazione internazionale delle società di psico-oncologia (<http://www.ipos-society.org/about-ipos/ipos-standard-of-care-endorsements>).

In questo senso, all'interno della psiconcologia come area specialistica, l'area psicosomatica si muove con l'obiettivo di integrare quanto la psiconcologia stessa si pone: garantire a tutti i pazienti con cancro e alle loro famiglie un'assistenza psicosociale globale e ottimizzata in tutti le fasi di malattia, incluse la guarigione e la fase avanzata, secondo il principio che le dimensioni psicosociali devono essere parte mandatoria delle cure oncologiche.

Bibliografia

- Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, Stefanek M, Sood AK.: The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:240-8.
- Antoni MH.: Psychosocial intervention effects on adaptation, disease course and biobehavioral processes in cancer. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl:S88-98
- Armaiz-Pena GN, Cole SW, Lutgendorf SK, Sood AK.: Neuroendocrine influences on cancer progression. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl:S19-25.
- Bahnson C.B., Psychophysiological complementary in malignancies. Past work and future vistas. *Ann NY Academy Sci* 1969; 164: 319-334.
- Bultz BD, Carlson LE. Emotional distress: the sixth vital sign--future directions in cancer care. *Psychooncology*. 2006;15:93-5.
- Bultz BD, Johansen C. Screening for distress, the 6th vital sign: where are we, and where are we going? *Psychooncology*. 2011;20:569-71.
- Dalton SO, Boesen EH, Ross L, Schapiro IR, Johansen C. (2002) Mind and cancer. do psychological factors cause cancer? *Eur J Cancer* 38:1313-1323.
- De Vries AM, Forni V, Voellinger R, Stiefel F.: Alexithymia in cancer patients: review of the literature. *Psychother Psychosom*, 2012; 81:79-86.
- Ellis B.J., Jackson J.J., Boyce W.T.: The stress response systems: Universality and adaptive individual differences. *Dev Rev*, 2006; 26: 175-212
- Ellis BJ, Del Giudice M. Beyond allostatic load: Rethinking the role of stress in regulating human development. *Dev Psychopathol*. 2013 26:1-20
- Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31:782-93.
- Fox B.H. Premorbid psychological factors as related to cancer incidence. *Journal of Behavioral Medicine* 1978; 1: 45-133.
- Fox BH, Newberry BH, eds. *Impact of psychoendocrine systems in cancer and immunity*. Toronto : Hogrefe, 1984.
- Garssen B. Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clin Psychol Rev*. 2004;24:315-38.
- Girgis A, Lambert S, Johnson C, Waller A, Currow D. Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. *J Oncol Pract*. 2013;9:197-202.
- Grassi L., Johansen C., Annunziata M.A., Capovilla E., Costantini A., Gritti P., Torta R., Bellani M., on behalf of the Italian Society of Psycho-Oncology Distress Thermometer Study Group Coauthors: Screening for distress in cancer patients: a multicentre nationwide study in Italy. *Cancer*; 2013;119:1714-1721
- Grassi L., Riba M. *Clinical Psycho-Oncology: an international perspective*. Wiley, Chichester, 2012
- Grassi L.: *Quam bene vivas referre: curing and caring in psycho-oncology*. *Psychooncology*, 2013;22:1679-87
- Green McDonald P, O'Connell M, Lutgendorf SK. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl:S1-9.
- Holland J, Watson M, Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psychooncology*. 2011;20:677-80.
- Holland JC.: History of psycho-oncology: overcoming attitudinal and conceptual barriers. *Psychosomatic Medicine*, 2002; 64:206-221
- Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Buchmann LO, Compas B, Deshields TL, Dudley MM, Fleishman S, Fulcher CD, Greenberg DB, Greiner CB, Handzo GF, Hoofring L, Hoover C, Jacobsen PB, Kvale E, Levy MH, Loscalzo MJ, McAllister-Black R, Mechanic KY, Palesh O, Pazar JP, Riba MB, Roper K, Valentine AD, Wagner LI, Zevon MA, McMillian NR, Freedman-Cass DA. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:190-209
- Howell D, Keller-Olaman S, Oliver T, Hack T, Broadfield L, Biggs K, Chung J, Esplen M-J, Gravelle D, Green E, Gerin-Lajoie C, Hamel M, Harth T, Johnston P, Swinton N, Syme A. *A Pan-Canadian Practice Guideline: Screening, Assessment and Care of Psychosocial Distress (Depression, Anxiety) in Adults with Cancer*, Toronto: Canadian Partnership Against Cancer (Cancer Journey Action Group) and the Canadian Association of Psychosocial Oncology, August 2010.

- Howell D, Mayo S, Currie S, Jones G, Boyle M, Hack T, Green E, Hoffman L, Collacutt V, McLeod D, Simpson J; Canadian Association of Psychosocial Oncology (CAPO); Cancer Journey Action Group of the Canadian Partnership Against Cancer (CPAC). Psychosocial health care needs assessment of adult cancer patients: a consensus-based guideline. *Support Care Cancer*. 2012;20:3343-54
- Howell, D., Currie, S., Mayo, S., Jones, G., Boyle, M., Hack, T., Green, E., Hoffman, L., Simpson, J., Collacutt, V., McLeod, D., and Digout, C. A Pan-Canadian Clinical Practice Guideline: Assessment of Psychosocial Health Care Needs of the Adult Cancer Patient, Toronto: Canadian Partnership Against Cancer (Cancer Journey Action Group) and the Canadian Association of Psychosocial Oncology, May 2009.
- Jaremka LM, Lindgren ME, Kiecolt-Glaser JK. Synergistic relationships among stress, depression, and troubled relationships: insights from psychoneuroimmunology. *Depress Anxiety*. 2013;30:288-296.
- Karatsoreos IN, McEwen BS. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:576-84.
- Koolhaas JM, de Boer SF, Coppens CM, Buwalda B.: Neuroendocrinology of coping styles: towards understanding the biology of individual variation. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31:307-21
- Koolhaas JM.: Coping style and immunity in animals: making sense of individual variation. *Brain Behav Immun*. 2008;22:662-667
- Le Shan L, Psychological states as factors in the development of malignant disease : a critical review. *JNCI* 1959; 22: 1-18
- Le Shan L. An emotional life-history pattern associated with neoplastic disease. *Annals of the New York Academy of Science* 1966; 125: 780-793.
- Lutgendorf SK, Sood AK, Antoni MH. Host factors and cancer progression: biobehavioral signaling pathways and interventions. *J Clin Oncol*. 2010;28:4094-9.
- Lutgendorf SK, Sood AK.: Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms. *Psychosom Med*. 2011;73:724-730
- Mathews HL, Janusek LW. Epigenetics and psychoneuroimmunology: mechanisms and models. *Brain Behav Immun*. 2011;25:25-39.
- McEwen BS, Gianaros PJ.: Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annu Rev Med*. 2011;62:431-45.
- Mols F, Thong MS, van de Poll-Franse LV, Roukema JA, Denollet J.: Type D (distressed) personality is associated with poor quality of life and mental health among 3080 cancer survivors. *J Affect Disord*. 2012;136:26-34.
- Nagaraja AS, Armaiz-Pena GN, Lutgendorf SK, Sood AK.: Why stress is BAD for cancer patients. *J Clin Invest*. 2013;123:558-60.
- Raison CL, Miller AH: Depression in cancer: new developments regarding diagnosis and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54:283-294.
- Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17:515-27.
- Seeman TE. Social ties and health: the benefits of social integration. *Ann Epidemiol* 1996;6:442-51.
- Sifneos P.: The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom*, 1973; 22:255-262.
- Società Italiana di Psiconcologia (SIPO): Standards, opzioni e raccomandazioni per una buona pratica psiconcologica. II edizione, Roma, CIC Edizioni Internazionali, Roma, 2011
- Spiegel D, Giese-Davis J.: Depression and cancer: mechanisms and disease progression *Biol Psychiatry*. 2003;54:269-82
- Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *Psychooncology*. 2012;21:588-93.
- Stewart DE, Yuen T. A systematic review of resilience in the physically ill. *Psychosomatics*. 2011;52:199-209
- Tay L, Tan K, Diener E, Gonzalez E. Social relations, health behaviors, and health outcomes: a survey and synthesis. *Appl Psychol Health Well Being*. 2013;5:28-78.
- Todarello O. Porcelli P.: Il costrutto di alexithymia. In Todarello O. Porcelli P (a cura di) *Medicina Psicosomatica*. Franco Angeli, Milano, 2002
- Yan Q.: The role of psychoneuroimmunology in personalized and systems medicine. *Methods Mol Biol*. 2012;934:3-19
- Yan Q.: Translational implications of inflammatory biomarkers and cytokine networks in psychoneuroimmunology. *Methods Mol Biol*. 2012;934:105-20
- Zhang JM, Wang P, Yao JX, Zhao L, Davis MP, Walsh D, Yue GH.: Music interventions for psychological and physical outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2012;20:3043-53.
- Zozulya AA, Gabaeva MV, Sokolov OY, Surkina ID, Kost NV. Personality, coping style, and constitutional neuroimmunology. *J Immunotoxicol*. 2008;5:221-5.

Stress e cancro

Maria Rosa Strada

Oncologo Medico U.O. di Oncologia Istituto Clinico Città di Pavia Gruppo San Donato

La sessione così titolata si è sviluppata intorno alle tematiche relative al rapporto fra stress e cancro, in particolare sono stati illustrati e discussi il paradigma sostenuto dalla psiconeuroendocrinoimmunologia a proposito dell'influenza dello stress sulla malattia oncologica, la proposta di misurare il peso dello stress sui sistemi biologici, i diversi modelli di valutazione e di gestione dello stress in oncologia, le connessioni fra stress, genere e cancro.

Il commento alla sessione è stato articolato partendo dalla definizione di stress nel paziente oncologico e dai dati reperibili in letteratura sul reale ruolo dello stesso nella genesi e nella progressione del cancro.

Lo stress in oncologia (da NCCN "National Comprehensive Cancer Network" e da Foundation for woman's cancer) si definisce come un'esperienza emozionale spiacevole di natura psicologica, sociale e spirituale che viene ad interferire con le capacità di far fronte efficacemente alla malattia, ai sintomi che l'accompagnano e ai trattamenti da questa richiesti.

Il "distress" in esame è di tipo cronico e si snoda lungo tutta la storia di malattia con oscillazioni continue fra senso di vulnerabilità, paura, depressione, isolamento sociale e crisi esistenziale.

Lo stress è quindi la risposta individuale alla sensazione di una minaccia imminente e alla difficoltà di affrontare una sfida per una battaglia che non si è sicuri di vincere.

Mentre vi sono molte evidenze sul legame dello stress e la progressione di malattia in quanto elemento capace di influire sulle capacità di coping, pochissimi e molto controversi sono i riscontri reperibili nella letteratura specifica nazionale e internazionale a proposito del ruolo dello stress sulla genesi del cancro.

E questa è la ragione per cui è necessario approfondire la problematica per ricercare le reali connessioni ad oggi documentabili sul piano scientifico e clinico.

Il punto cruciale che spiega l'intreccio fra stress e cancro risiede concordemente nella attivazione del sistema nervoso autonomo e dell'asse HPA. Gli ormoni rilasciati da questi sistemi vengono ad agire sul microambiente cellulare che, con il concorso di determinati fattori di crescita, favorisce la proliferazione tumorale.

Gli eventi cosiddetti stressogeni stimolano le corticotropine (prolattina, ossitocina, dopamina) e in particolare l'ACTH che a sua volta, agisce sulle ghiandole surrenali innescando la produzione di cortisolo. Un'azione parallela esercita il sistema nervoso autonomo con il rilascio di epinefrina, norepinefrina e di altri neuropeptidi. Tutti questi fattori sono in grado di condurre un'azione stimolante sui macrofagi, le T cell, le cellule tumorali stesse, i vasi, i fibroblasti che insieme concorrono a formare il microambiente tumorale.

In questo modo lo stress verrebbe a manifestare legami con molti settori connessi con la proliferazione cellulare.

Fra questi, importante è quello dell'angiogenesi: il tumore per crescere ha bisogno di nutrirsi, infatti una delle caratteristiche della cellula tumorale è quella di autoprodurre fattori angiogenetici e proangiogenetici (VEGF "Vascular Endothelium Growth Factor", Interleuchina 6, TNF "Transforming Growth Factor alfa e beta", TNF "Tumor Necrosis Factor").

Uno studio condotto su donne con carcinoma ovarico ha documentato che la presenza di bassi livelli di VEGF nella fase prechirurgica, è in grado di correlare con il supporto sociale offerto alle pazienti.

Ancora più interessante, alla luce delle nuove acquisizioni sul tema, è il rapporto fra stress e immunità: lo stress cronico sembra correlare con una riduzione dei marcatori dell'immunità. Studi sul tumore della mammella documentano che bassi livelli di fattori di soppressione come TH1 e NK suppressor sono presenti in fase prechirurgica e metastatica. Il meccanismo d'azione si riconosce nella soppressione di cellule immuni competenti T helper 1 e nell'attivazione di citochine e quindi della citotossicità cellulo mediata da T cell e NK (Natural Killer).

Da sottolineare che le citochine infiammatorie sono implicate anche nei processi della fatigue e della depressione.

La secrezione dei glicocorticoidi esercita un'azione diretta inibente l'apoptosi, come dimostrato in alcuni modelli animali e confermato dal fatto che lo stress può regolare la produzione giornaliera di ormoni neuro endocrini come il cortisolo.

Da ultimo è da ricordare la relazione fra i suddetti ormoni (cortisolo, epinefrina e norepinefrina) con i fenomeni della migrazione cellulare, responsabile della metastatizzazione tumorale che avviene anche attraverso il sistema delle metalloproteinasi. La secrezione di MMP 9 da parte dei macrofagi associati al tumore, in alcuni studi su tumori del distretto cervico-cefalico, dell'ovaio e del colon, sembrerebbe correlare con depressione e stress: gli ormoni dello stress, attraverso l'aumento della matrice delle cellule tumorali, potenziano la chemiotassi e quindi la capacità di migrare.

In considerazione di quanto finora detto, ci sembra di poter assumere il concetto che sono due i momenti della relazione fra stress e cancro. Il primo riconosce una qualche modulazione della progressione di malattia da parte dello stress attraverso una sottoregolazione delle pathways di segnale. L'altro è più strettamente legato ai processi dell'infiammazione, in particolare dell'infiammazione cronica.

Interessante la segnalazione della letteratura sull'esistenza di un qualche rapporto fra la disregolazione del sistema simpatico e dell'asse HPA e l'attivazione/disattivazione dei recettori per i glucocorticoidi che sarebbe alla base del miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva riportato nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante per carcinoma della mammella "triplo negativo" (con assenza di recettori per gli estrogeni, per il progesterone e per l'oncogene c Erb B2) e trattate con betabloccante. Le donne considerate nello studio, che ha carattere retrospettivo, erano prevalentemente obese, diabetiche o portatrici comunque di sindrome metabolica (MD Anderson, 2011). Mentre nel passato si riteneva che l'azione dei betabloccanti si esercitasse solo a livello del sistema cardiovascolare, in realtà oggi si presuppone un effetto diretto cancro-correlato attraverso l'attivazione dei recettori dei glucocorticoidi (come peraltro ipotizzabile nelle pazienti obese) che promuovono la crescita tumorale. Anche nell'animale è stato dimostrato che lo stress cronico, mentre aumenta di poco la crescita del tumore in loco, incrementa di molto la capacità di dare metastasi perché i segnali beta-adrenergici stimolano l'infiltrazione dei macrofagi e il trattamento con beta-antagonisti come il propranololo sembra in grado di **revertare** l'infiltrazione macrofagica inibendo la migrazione cellulare.

Una metanalisi non recente (Darnall B.D., 2009), che ha preso in esame più di 300 lavori dedicati all'interazione fra stress psicologico e sistema immune, conclude che lo stress acuto sembra interagire prevalentemente con l'immunità cellulare (immunità naturale e sottoregolazione di alcune funzioni specifiche), quello cronico con l'immunità sia cellulo-mediata, sia umorale.

Allora quale il ruolo oggi degli interventi psico-sociali in questo settore? In letteratura, a partire soprattutto dagli anni duemila, sono reperibili alcuni studi (peraltro non randomizzati) che riconoscono un effetto favorevole con l'applicazione delle tecniche basate sul rilassamento, delle strategie cognitive, della meditazione tipo mindfulness per ridurre lo stress a diversi livelli e migliorare le capacità di coping, attraverso variazioni della produzione di cortisolo, aumento di T cell e produzione di citochine.

Ma come misurare il reale peso dello stress sui sistemi biologici?

Uno dei modelli proposti nella sessione si basa sulla valutazione del "carico allostatico", carico esercitato da alcune variabili biologiche in relazione ai mediatori disfunzionali. Questo sarebbe finalizzato ad identificare i segni dello stress cronico fino ad assumere il ruolo di predittore di rischio clinico e a mostrare una potenziale utilità negli interventi di prevenzione. I processi di adattamento allostatico coinvolgerebbero molteplici mediatori biologici come gli ormoni e i neurotrasmettitori dello stress e le citochine pro-infiammatorie (di cui abbiamo già detto in precedenza) e rappresenterebbero la risposta adattativa dell'organismo ad eventi perturbanti fisici e/o psicologici che vengono a minacciare l'integrità del singolo soggetto.

Il metodo proposto presenta senza dubbio un risvolto speculativo interessante per meglio capire i due aspetti della problematica, ma avrà bisogno di una verifica approfondita per dimostrarne le reali possibilità di applicabilità e soprattutto di trasferibilità nella pratica clinica.

Ricordiamo che negli studi disegnati per evidenziare l'impatto delle tecniche psico-sociali nella storia del paziente oncologico, è necessario pesare attentamente l'influenza dei tanti altri outcomes che possono influire sulla sopravvivenza globale, sulla sopravvivenza libera da malattia e sulla progressione di malattia fra cui i trattamenti antineoplastici, l'impiego degli steroidi e delle terapie di supporto, le infezioni, le patologie concomitanti e non da ultimo l'età, il sesso, le condizioni socio economiche, lo stato culturale, il grado di consapevolezza.

Un metodo di valutazione e di gestione dello stress presentato in sessione ha considerato il concetto di "rappresentazione di malattia" che il soggetto costruisce, elabora ed applica alla sua situazione e che modula il comportamento in relazione alla sensazione di vulnerabilità individuale.

La costruzione della realtà di malattia scaturisce dunque da due processi, uno cognitivo ed uno emotivo, che si fondono e intrecciano fra loro in misura diversa ed è comunque determinante per i processi di adattamento alla malattia ed alle cure.

Il modo di vivere la malattia viene a correlare con il grado di stress: a tale proposito è stato presentato uno strumento di misura sotto forma di questionario che esplora quattro fattori: le richieste (esterne ed interne) e le risorse (esterne ed interne). L'elaborazione statistica dei punteggi ottenuti sembra mostrare una buona correlazione con il livello di distress.

Questo ci rimanda ancora una volta alla necessità di trovare, sperimentare e identificare metodi di valutazione adeguati, scientificamente provati, capaci davvero di dare un contributo sul piano clinico da applicare al paziente oncologico anche in maniera routinaria. Sulla problematica della scelta degli strumenti da impiegare viene reperita in letteratura una ampia metanalisi (2009) che riporta 1418 lavori selezionati in base alle metodiche di screening per il distress con caratteristiche di validità, qualità, specificità e disponibilità. In conclusione solo 106 lavori sono stati considerati valutabili con 33 strumenti di misura classificabili come adeguati e riproducibili. È evidente come sia necessario dare un corpo "sistematico" a questo settore e incoraggiare uno standard di lavoro che consenta il confronto nella letteratura.

Ultimo argomento della sessione riguarda stress, genere e cancro, una tematica molto attuale non solo in oncologia.

Alcune considerazioni fra tutte: esistono differenze di tipo funzionale, strutturale e neurochimica documentabili con RMN morfologica e dinamica fra il cervello maschile e quello femminile in termini di volume e complessità della corteccia cerebrale.

Anche gli steroidi sessuali hanno azione diversa sulla cascata immunitaria: ad esempio il testosterone riduce l'attività dei macrofagi agendo come immunosoppressore, mentre gli estrogeni aumentano la produzione di citochine agendo come immunostimolante.

Le differenze di genere si ritrovano anche a proposito di altre tematiche come i comportamenti a rischio, lo stato socioeconomico, la risposta ai fattori stressogeni e soprattutto la diversa tolleranza allo stress e la diversa aderenza terapeutica.

Inoltre l'asse HPA è diversamente attivato in relazione agli ormoni sessuali in quanto influenzato da vari fattori come ad esempio la vita mestruale: la risposta dell'asse HPA aumenta in menopausa, si riduce durante la terapia ormonale sostitutiva e dipende dal tipo di agente produttore di stress.

Ancora sul diverso rapporto fra immunità e citochine: nelle donne si verifica una risposta cellulare e umorale maggiore davanti allo stress acuto (trauma, emorragie, ...) e, per contro, le donne si ammalano più frequentemente di malattie autoimmuni; estrogeni e progesterone influenzano la risposta immune e il rilascio di mediatori cellulari come T helper 1 e 2; i recettori per gli estrogeni sono presenti in molte cellule competenti dal punto di vista immunologico (B e T linfociti, cellule dendritiche, NK); le citochine proinfiammatorie sono quantitativamente e qualitativamente diverse nei due sessi e si differenziano anche nei tempi di rilascio e di durata.

Comprendere e tener conto delle differenze anche biologiche di genere certamente aiuta a scegliere percorsi diagnostici e terapeutici maggiormente personalizzati.

Le conclusioni che possiamo trarre da questa sessione sono complessivamente positive: sono stati portati tanti spunti di riflessione, si sono gettate le basi per conoscere meglio alcune tematiche di particolare interesse che meritano di essere sottoposte al vaglio di una ricerca corretta, rigorosa, capace di dare risposte concrete in ambito clinico. Soprattutto è stato importante avere dato spazio al confronto ed alla collaborazione fra tutte le competenze che ruotano intorno al paziente oncologico e al suo mondo psicologico che senz'altro è strettamente legato al suo "essere biologico".

La psiconeuroendocrinoimmunologia e il cancro. Evidenze cliniche e meccanismi

PNEI and Cancer. Clinical evidence and biological mechanisms

Francesco Bottaccioli

Docente di Psiconeuroendocrinoimmunologia nella formazione post-laurea,
Fondatore e Presidente onorario della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

Cancer is a multifactorial and epigenetic-based disease. This pathology may depend on more factors and its genesis (carcinogenesis) is characterized by different stages. Beside genes, environment, diet, lifestyle, the list of causes includes also events happening in our life and how we manage them. Among the individual factors that determine the response to carcinogens (individual susceptibility) we can count in stress and the psychological characteristics of a person. How can stress affect the genesis and progression of cancer?

On one side an increment in the production of neurotransmitters and stress hormones may lead to a higher cell proliferation mediated by the increase of growth factors particularly induced by Norepinephrine and Epinephrine.

On the other side a higher levels of cortisol may cause a dysregulation of the immune response with an increased activity of TH2 and TH17 which are not suited to destroy malignant cells. In fact an imbalance in the immune response towards TH2-TH17 causes a ineffective inflammation leading to the development of metastasis which are usually the cause of death.

This article examine the evidences on the relationship between stress and cancer considering both the pathogenesis and the prognosis. It present data and considerations on the role of post-diagnosis stress management related to the restoring of the immune system.

La PNEI (Ader 2007, Bottaccioli 2005) è una disciplina che, in virtù della sua capacità integrativa delle conoscenze provenienti da campi storicamente diversi e separati, ha un approccio sistemico allo studio dell'organismo umano in salute e in malattia, ma è anche qualcosa di più.

Con la psiconeuroendocrinoimmunologia viene a profilarsi un modello di ricerca e di interpretazione della salute e della malattia che vede l'organismo umano come una unità strutturata e interconnessa, dove i sistemi psichici e biologici si condizionano reciprocamente. Ciò fornisce la base per prospettare nuovi approcci integrati alla prevenzione e alla terapia delle più comuni malattie, soprattutto di tipo cronico e, al tempo stesso, configura la possibilità di andare oltre la storica contrapposizione filosofica tra mente e corpo nonché quella scientifica, novecentesca, tra medicina e psicologia, superandone i rispettivi riduzionismi, che assegnano il corpo alla prima e la psiche alla seconda (Bottaccioli 2010).

PNEI quindi come modello teorico capace di leggere in modo nuovo vecchie e nuove malattie, cancro incluso.

Iniziamo con un'operazione verità. Quanto si muore di cancro? Qual è il contributo delle terapie oncologiche alla sopravvivenza dei malati?

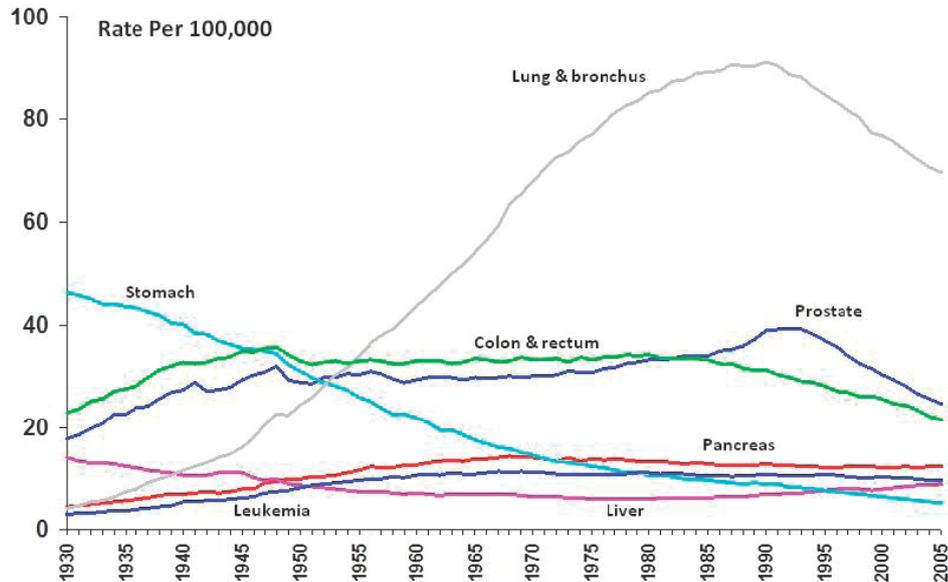
Il "Rapporto annuale alla nazione sullo Stato del cancro"(2008) documenta una diminuzione della mortalità negli USA dovuta alla diminuzione della mortalità nei maschi per polmone, colon retto e prostata e, nelle femmine, per seno e colon retto.

Risultati ottenuti in larga misura dalla prevenzione: abbattimento del numero dei maschi che fumano, screening e per le donne abbattimento della terapia ormonale sostitutiva. Quindi possiamo dire che i principali fattori che hanno determinato l'abbassamento della mortalità per alcuni tumori sono da riferirsi non tanto a progressi nelle terapie quanto a progressi negli stili di vita e nella prevenzione.

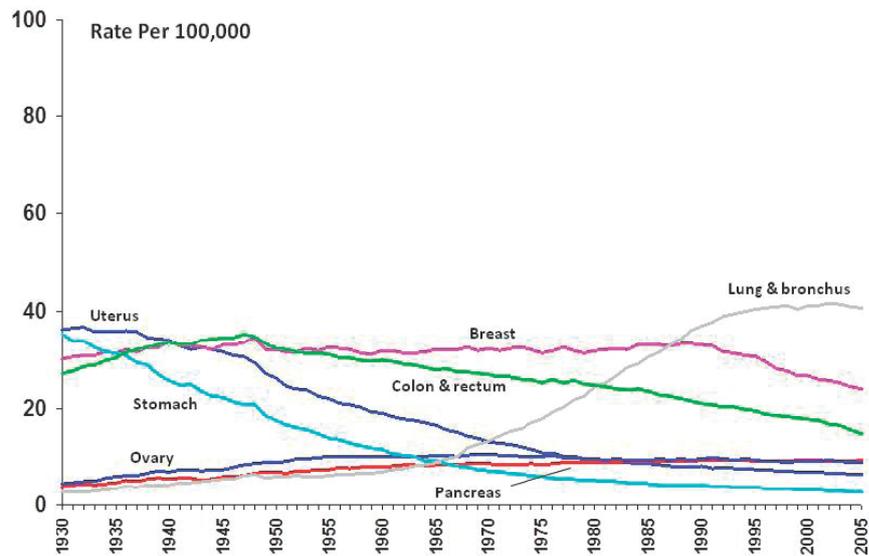
Al riguardo, rilevante è la lezione che viene dalla terapia ormonale sostitutiva.

Ecco cosa scrive il citato Rapporto del Governo americano "Si è registrato un brusco declino nell'incidenza del cancro al seno negli anni 2002-2003 in conseguenza della riduzione dell'uso della terapia ormonale sostitutiva. Il declino del cancro al seno attribuito all'uso della terapia ormonale è particolarmente significativo a causa del breve lasso di tempo tra i cambiamenti nell'esposizione e i correlati cambiamenti nell'incidenza del cancro. Un simile rapido cambiamento in un cancro endocrino correlato era stato visto negli anni '70 quando l'incidenza del cancro all'endometrio era prima aumentata e poi diminuita con l'aumento e la diminuzione dell'uso delle formulazione ormonali sostitutive contenenti estrogeni". (JNCI 2008; 23, p. 1684).

Cancer Death Rates* Among Men, US, 1930-2005



Cancer Death Rates* Among Women, US, 1930-2005

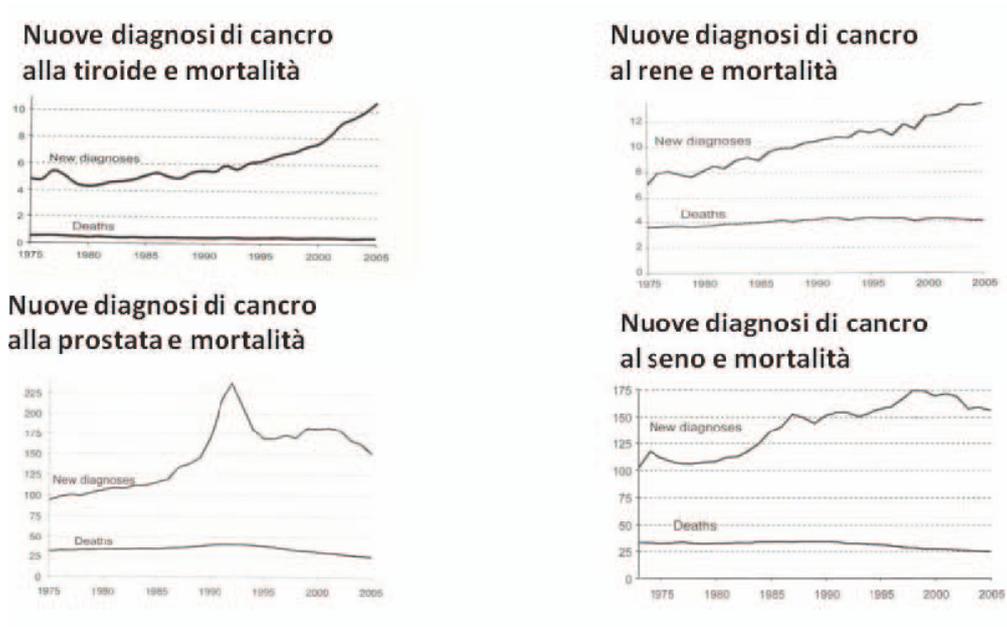


Figg. 1 e 2 - I due grafici mostrano l'andamento della mortalità nei maschi e nelle femmine negli USA nel periodo 1930-2005. Queste tendenze sono state recentemente confermate anche per l'Italia

Successivamente abbiamo avuto altre conferme dagli Stati Uniti (Farhat GN 2010) e, a contrario, dalla Cina, dove l'incremento della occidentalizzazione dello stile di vita ha portato a un aumento dell'uso della terapia ormonale sostitutive e a un parallelo aumento dell'incidenza del cancro al seno (Jung-Nien Lai 2011) Per quanto riguarda l'Europa, abbiamo avuto recenti conferme di un analogo andamento sia riguardo al declino della mortalità sia riguardo alle sue cause (La Vecchia C e al. 2009). Infine, anche le più recenti statistiche italiane confermano la persistenza delle tendenze descritte negli anni scorsi.

Quindi, avendo stabilito che i principali progressi nella riduzione della mortalità dipendono in larga misura dai cambiamenti di stili di vita (fumo, riduzione del consumo di cibo conservati con il sale) e

dalla diagnosi precoce (colon, utero e mammella), si pone una questione di non piccolo peso, che ha recentemente mobilitato oncologi ed epidemiologi di rilievo internazionale: la questione della sovradiagnosi come conseguenza dell'uso massiccio dello screening e della diagnostica per immagini che scopre tumori "cl clinicamente indolenti". Come mostrano le tabelle di uno studio ormai classico (Welch 2011), recentemente tradotto anche in italiano, la capacità di identificare tumori è cresciuta notevolmente, ma la mortalità o è rimasta la stessa (come nel caso del tumore al rene e alla tiroide) o la sua flessione non è paragonabile all'incremento dell'incidenza dei tumori (come nel caso della prostata e della mammella).



Una recente raccomandazione del *working group del National Cancer Institute* sostiene che in particolare lo screening per seno, prostata, tiroide e melanoma, può incrementare l'identificazione di tumori che sono "cl clinicamente insignificanti" con un aumento di un trattamento inappropriato (Esserman 2013).

Ma quanto è grande la sovradiagnosi?

Riguardo al cancro al seno, il numero di donne oggetto di sovradiagnosi, che quindi saranno poi trattate inutilmente per lesioni o tumori che non sarebbero mai evoluti nel corso della loro vita, è di circa 1 a 10 secondo una recente Cochrane Review (Gøtzsche, Jørgensen 2013).

Questo significa che per una donna a cui è stato evitato il decesso altre 10 sono invece state trattate inutilmente con interventi chirurgici, radioterapia e chemioterapia. Più recentemente, un rapporto, commissionato congiuntamente dal Cancer Research and the Department of Health britannici a Sir M. G. Marmot e a un Panel di alto livello sul Breast Cancer Screening, ha concluso che la relazione è 1 a 3 (Marmot 2013). L'unico studio che invece addirittura capovolge i dati è quello di Paci-Euroscreen (2012), che è anche l'unico studio citato nel sito del Ministero della Salute italiano, il che è davvero deprimente!

Secondo questo studio, il rischio di sovradiagnosi sarebbe inferiore alla capacità di individuazione di tumori maligni. Questa sorprendente conclusione, che non ha appoggi in altre ricerche recenti, è stata smontata da Peter Gøtzsche, direttore del Nordic Cochrane Center, che, alla fine di un articolato esame di questo "Summary" italiano, ha semplicemente dichiarato false le sue conclusioni (Gøtzsche 2012).

Purtroppo non è oggi possibile distinguere le lesioni, in particolare quelle "intraduttali in situ", che rimarranno silenti nel corso della vita da quelle che evolveranno. Resta il fatto che negli ultimi 20 anni, proprio in ragione dello screening mammografico, il Carcinoma intraduttale in situ è aumentato del 500% in donne sopra i 50 anni, con una mortalità a 10 anni bassissima: solo l'1-2%. In questo notevole risultato non è chiaro quanto influisca il trattamento in quanto è noto che la gran parte dei carcinomi intraduttali in situ non è associato a invasività metastatica (Kerlikowske 2010).

Questo ovviamente non significa che occorre abolire lo screening. Occorre un suo ripensamento e razionalizzazione, evitando gli screening i cui svantaggi superano chiaramente i vantaggi come nel caso della prostata, della tiroide, e per gli altri, tenere aperta la ricerca e non occultare i problemi ai

cittadini. “È importante riconoscere che lo screening non ha solo effetti positivi, ma anche effetti negativi significativi e che essi dovrebbero essere menzionati e quantificati in modo comprensibile nei rapporti informativi al fine di permettere una presa di decisione informata che rispetti la libertà di scelta individuale” (Domenighetti 2013).

In conclusione quindi, alle domande iniziali (*Quanto si muore di cancro? Qual è il contributo delle terapie?*) si può rispondere in modo articolato evitando l'ottimismo di maniera o interessato, che è alla base di campagne emozionali che diffondono false idee.

Pur registrando progressi nella riduzione della mortalità per cancro, su cui è difficile quantificare il contributo apportato dal miglioramento delle terapie, restano pesanti problemi anche laddove va meglio, come nel cancro al seno.

Il primo studio europeo che ha valutato la sopravvivenza a 10 anni, documenta che se il tumore ha un interessamento linfonodale ascellare la sopravvivenza è attorno al 60%, se invece sono presenti metastasi a distanza la sopravvivenza è meno del 10% (Allemani 2013). Pare evidente quindi che la capacità della farmacologia di combattere la malattia pienamente manifesta è molto scarsa.

La patogenesi del cancro

Il cancro è una malattia multifattoriale a predominante base epigenetica. È ormai assodato che i cambiamenti nel genoma non riguardano semplicemente le classiche mutazioni nella sequenza delle basi, ma anche l'espressione di questa o quella sequenza genica (epigenesi). In sostanza, per cambiare l'informazione genica non necessariamente bisogna cambiare la scrittura fondamentale del genoma, basta anche cambiare il programma di espressione delle informazioni contenute in quelle sequenze. Con una metafora, possiamo dire che la vita è la sovrascrittura sul testo di base, usando una simbologia che inibisce e attiva questa o quella sequenza genica. Questa sovrascrittura (epigenoma) viene ereditata dalla cellula quando si divide (mitosi), ma ci sono dati che dimostrano che, almeno in parte l'epigenoma può trasmettersi tramite le cellule seminali (meiosi) e quindi per via ereditaria transgenerazionale (Bottaccioli 2014).

Nella visione tradizionale, la cancerogenesi è il frutto di alterazioni genomiche e di anomalie cromosomiche. Oggi sappiamo che, accanto ad alterazioni del genoma, svolgono un ruolo fondamentale alterazioni epigenetiche e cioè che non comportano la modificazione della struttura del DNA bensì una sua modulazione in senso carcinogenetico (Riley, Anderson 2011). Per esempio, la metilazione di geni oncosoppressori impedisce la produzione di proteine che hanno un ruolo antiproliferativo, come nel caso della p53, oppure della p16 nel cancro al colon o della p15 nella leucemia, oppure la metilazione del gene BRCA-1 nel caso del cancro al seno. Rilevante è quindi il cambiamento di ottica nella cancerogenesi: fino ad ora si guardava a una mutazione nei geni oncosoppressori e nei geni deputati al riparo e all'apoptosi come nel caso del famoso BRCA. Oggi, con l'epigenetica scopriamo che si può avviare la cancerogenesi senza alterazione strutturale del genoma, ma con modificazioni funzionali stabili che, ovviamente, alla lunga produrranno anche un'instabilità del genoma e una sua alterazione.

Il cancro è quindi una patologia che può dipendere da più fattori e la sua genesi attraversa più stadi. Oltre a geni, ambiente, alimentazione, stili di vita, tra le cause vanno annoverati anche gli eventi della vita e la nostra capacità di gestirli al meglio.

Tra i fattori individuali che determinano la risposta ai carcinogeni (suscettibilità individuale) va quindi anche annoverato lo stress.

Come può influire lo stress nella genesi e nella progressione del cancro?

Le attuali conoscenze ci suggeriscono i seguenti meccanismi (vedi Fig 3).

Un incremento della produzione di neurotrasmettitori e ormoni dello stress può causare un aumento della proliferazione cellulare, mediata dall'incremento dei fattori di crescita indotto da noradrenalina e adrenalina (Lutgendorf S K, Sood A K 2011), ma anche il cortisolo ha un effetto proliferativo sia perché stimola produzione di insulina e dei metaboliti collegati (IGF-1) sia perché inibisce l'espressione di p53 (Feng 2012) e di BRCA1 (Antonova 2011) che regolano l'apoptosi cellulare, grande risorsa contro la proliferazione incontrollata. Inoltre l'aumento del cortisolo, e soprattutto l'alterazione del suo ritmo circadiano (Sephton 2013), può provocare una disregolazione della risposta immunitaria con aumento delle attività TH2 e TH17 che risultano essere inadatti a distruggere le cellule maligne. Anzi, lo sbilanciamento della risposta immunitaria verso il TH2-TH17 causa un'inflammazione inefficace che porta allo sviluppo delle metastasi, che,

come è noto, di regola sono la causa della morte. Infine, un altro meccanismo studiato è quello che lega lo stress alla riduzione della lunghezza dei telomeri, che sono le porzioni finali di eterocromatina compatta, "cappucci" dei cromosomi che conferiscono loro stabilità. Un accorciamento dei telomeri rende il genoma instabile e più soggetto ad alterazione in senso cancerogenetico (Martinez, Blasco 2011). Abbiamo diverse prove sperimentali e cliniche che lo stress cronico causa un accorciamento dei telomeri fin dalle prime fasi della vita (Drury 2012).

Stress, immunità e cancro: lo stato delle evidenze

La questione delle evidenze cliniche sul rapporto tra stress e cancro va divisa in due: la relazione tra stress e insorgenza del cancro e quella tra stress post-diagnosi e mortalità per cancro.

Sul rapporto tra stress e insorgenza del cancro abbiamo forti evidenze dalla sperimentazione animale, (Thaker 2006) più deboli anche se in rafforzamento dagli studi su umani.

Le ricerche con l'animale dimostrano un coinvolgimento del sistema immunitario nel controllare l'inizio, la crescita e la metastatizzazione del tumore coinvolgendo in particolare l'immunità mediata da linfociti T citotossici e NK che compongono il cosiddetto circuito TH1, l'unico capace di una risposta antitumorale efficace.

Per quanto riguarda gli umani fino a qualche tempo fa le evidenze erano deboli.

Un certo grado di evidenza era rintracciabile in una meta-analisi solo per lutti che coinvolgono il coniuge (Duijts 2003). Altre evidenze riguardavano donne con cancro al seno, dove uno studio finlandese su oltre 10.000 donne ha messo in luce che divorzio/separazione e morte del coniuge raddoppiano il rischio di tumore al seno (Lillberg 2003). Poi una meta-analisi del gruppo di psicobiologia dell'Università di Londra (Chida et al. 2008), realizzata su 165 studi controllati, pur con tutte le cautele del caso, ha concluso che lo stress psico-sociale è correlato a un aumento dell'incidenza di cancro, a una peggiore prognosi e a un aumento della mortalità. Più recentemente, il National child development study, uno studio prospettico che ha coinvolto una coorte di oltre 6000 persone nate negli stessi giorni 50 anni prima, ha potuto stabilire che le donne che hanno subito una o più esperienze avverse nell'infanzia hanno anche avuto un'incidenza del cancro doppia rispetto a chi da piccola non ha subito traumi (Kelly-Irving 2013).

In particolare, la depressione sembra essere un fattore chiave nell'aprire le porte alla malattia.

Evidenze più forti le abbiamo invece nella fase post-diagnosi.

Due meta-analisi legano la depressione (Satin 2009) e l'isolamento sociale (Pinquart, Duberstein 2010) al peggioramento della sopravvivenza in malati di cancro. Un altro recente lavoro del gruppo di David Spiegel dimostra che donne con cancro al seno metastatico, che nel primo anno di post-trattamento sono state efficacemente curate per la depressione, hanno un tempo di sopravvivenza media che è il doppio di quelle non trattate: 53,6 mesi di sopravvivenza contro 25,1 (Giese-Davis J et al. 2011).



Fig. 3 I meccanismi con cui lo stress può influenzare la formazione di tumori e la diffusione di metastasi.

Conclusione: “Benché non tutti i dati siano coerenti, l'evidenza epidemiologica predominante supporta la relazione tra fattori psicosociali e progressione del cancro” (Lutgendorf SK, Sood AK, 2011). Ma per apprezzare appieno la portata di questa conclusione e presentare altri lavori controllati, mi si consenta una premessa di inquadramento storico.

Una storia pluridecennale

Sono decenni che nella comunità scientifica si discute sulla relazione mente-cancro.

Per molti anni, i “negazionisti” (del ruolo della psiche nella genesi ma anche nella cura del cancro) hanno avuto buon gioco nel contrastare posizioni naïf o pseudoscientifiche secondo le quali il cancro è tutto nella testa ed è da qui che bisogna cacciarlo per guarire. Una stupidaggine o, se volete una mezza verità, che periodicamente riappare, che ha prestato il fianco a chi concepisce il cancro come un semplice fenomeno di genetica molecolare per sferrare il suo attacco contro chi invece vede la malattia collocata in una persona e quindi in una rete psicofisica.

Poi sono comparsi gli studi di David Spiegel, psichiatra della Stanford University (Usa), che hanno rimesso la questione del ruolo della psiche sui giusti binari.

Il clinico ricercatore, alla fine degli anni ottanta del Novecento, per la prima volta dimostrò che un programma integrato di gestione dello stress, in donne trattate per cancro al seno, era in grado non solo di dare una buona qualità di vita alle pazienti, ma ne migliorava anche la sopravvivenza.

Qualche anno dopo, un altro psichiatra americano, Fawzy I. Fawzy, dimostrò che un trattamento psicologico breve aveva l'effetto di ridurre le recidive e aumentare la sopravvivenza di persone operate per melanoma.

Successivamente, negli anni novanta, sono stati realizzati altri studi per rispondere alla domanda cruciale: la psicoterapia e la gestione dello stress in generale possono aumentare la sopravvivenza dei malati di tumore? Le conclusioni non furono univoche, anzi, possiamo dire che all'epoca la ricerca si spaccò in due come una mela: su dieci studi realizzati, cinque favorevoli e cinque contrari.

Nel 2002, Spiegel su *Nature Reviews Cancer* (Spiegel 2002) ha provato a fare un bilancio e a tracciare linee guida per le future sperimentazioni. Perché la ricerca ha dato risultati così contraddittori, si è chiesto lo scienziato?

Perché gli studi erano molto disomogenei tra loro: alcuni avevano usato la psicoterapia individuale, altri quella di gruppo, altri ancora avevano messo insieme persone con tumori diversi e a diverso stadio della malattia. Occorrevano dei criteri omogenei. Eccoli.

Innanzitutto è importante il gruppo, che funge da costruttore di solidarietà, da luogo sicuro dove esprimere le proprie emozioni, ridurre l'ansia e ricevere un aiuto, sia dagli operatori sia dagli altri membri. In secondo luogo, il gruppo deve essere omogeneo e cioè composto da persone con la stessa malattia, allo stesso stadio di evoluzione. Inoltre è fondamentale abbinare la percezione esatta della malattia, tramite una corretta e soddisfacente informazione scientifica, all'apprendimento di tecniche di gestione dello stress.

Spiegel e collaboratori insegnano ai pazienti tecniche di autoipnosi e di rilassamento, che consentono una riduzione dello stress, la qual cosa permette anche una maggiore disponibilità a cambiare abitudini che possono influire sull'andamento della malattia, come il sonno, l'alimentazione e l'attività fisica.

La psiche che cura: uno studio esemplare

Lo studio di Barbara L. Andersen (Andersen 2008) è in linea con questi criteri. 227 persone operate per cancro al seno, prima di iniziare chemio, radio e le altre terapie previste, sono state divise casualmente in due gruppi: uno di controllo medico e l'altro di controllo medico con aggiunta la partecipazione a un programma di gestione dello stress, realizzato in piccoli gruppi (8-12 persone a gruppo) e condotto da due psicologi. Il programma ha previsto una seduta a settimana di un'ora e mezza per i primi quattro mesi e poi una seduta mensile per i successivi otto mesi. In totale 26 sedute per 39 ore di lavoro. In ogni seduta venivano praticate tecniche di rilassamento profondo, venivano discusse strategie di soluzione dei problemi, sia di natura psicologica sia di natura pratica (dolore, fatica).

Gli operatori hanno dato molto peso al cambiamento degli stili di vita delle persone sollecitando l'inserimento nella quotidianità dell'attività fisica, della buona alimentazione, dell'uso delle tecniche antistress.

La verifica è stata fatta a distanza di 11 anni dall'inizio della malattia. I risultati sono chiari: le persone che avevano frequentato il programma di gestione dello stress hanno avuto una minore frequenza di recidive e una maggiore sopravvivenza rispetto al gruppo che aveva fatto solo i classici controlli medici.

Più dell'80% del gruppo che aveva imparato a gestire lo stress non era morto di tumore contro il 60% dell'altro gruppo.

La gestione dello stress riduce le recidive e aumenta la sopravvivenza. Risultati rilevanti che vengono da uno studio molto accurato: tutti i partecipanti allo studio infatti sono stati sottoposti a esami del sangue, mammografia e visite mediche ogni sei mesi per i primi cinque anni e poi ogni anno.

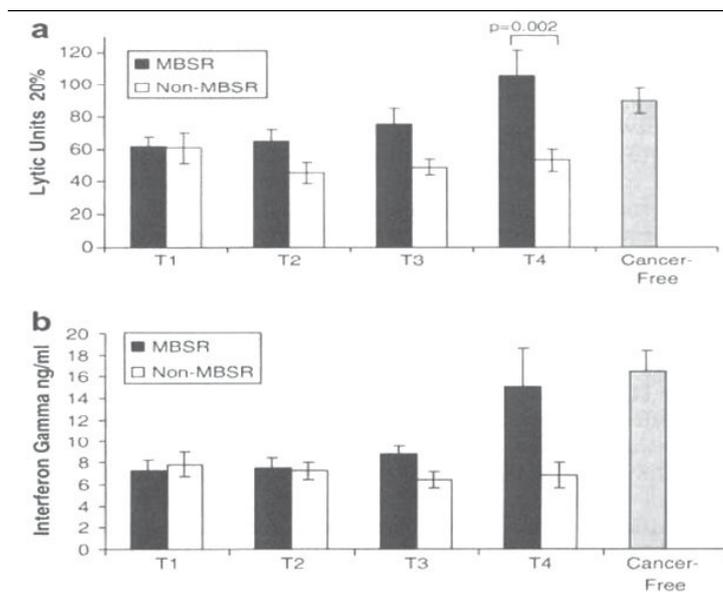
Ciò ha consentito ad Andersen e colleghi di monitorare passo passo l'evoluzione di ogni singolo caso e verificare, per esempio, che, già parecchi mesi prima della comparsa della recidiva, era possibile notare un'alterazione in senso infiammatorio del sistema immunitario.

Il sistema immunitario, il suo assetto, infatti è il fattore chiave dell'evoluzione della malattia tumorale.

Le tecniche antistress cambiano il sistema immunitario

E qui veniamo ad un altro studio che voglio segnalare. È della Loyola University of Chicago realizzato con 75 donne a cui era stato diagnosticato un tumore al seno e che erano state operate (Witek-Janusek L. e al. 2008). Il campione è stato diviso in due gruppi: uno ha seguito un corso di 8 settimane, con una seduta settimanale di due ore e mezza ciascuna, di apprendimento di tecniche antistress e meditative; l'altro invece ha funto da controllo.

Dopo l'intervento chirurgico e prima di iniziare l'esperimento, tutte le donne sono state studiate con vari strumenti per valutare la qualità della vita, il loro livello di stress (tramite l'analisi del cortisolo, principale ormone dello stress) e il livello del loro sistema immunitario (misurando alcune citochine e l'attività di alcune cellule).



1. Fonte: Witek-Janusek L. et al, *Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer*, *Brain Behavior and Immunity* 2008; 22: 969-981. MBSR e Non-MBSR, indicano il gruppo dei meditanti e dei non meditanti. T1, T2, T3, T4, segnano il tempo del prelievo, che è, rispettivamente: 10 giorni dopo diagnosi; a 4 settimane; a fine corso; 1 mese dopo la fine corso.

2. Nella parte superiore (a) viene indicata l'attività delle natural killer, fondamentali cellule anticancro, che cresce nel gruppo delle meditanti fino a diventare simile a quella di persone non ammalate di cancro, mentre nel gruppo di controllo tende a calare.

Nella parte inferiore (b) viene misurata la concentrazione di Interferone-gamma, principale segnale del circuito anticancro

detto Th1, che cresce nel corso dello studio fino ad equipararsi al livello delle persone libere da cancro, mentre nel gruppo di controllo diminuisce.

In questa fase tutte le partecipanti avevano un basso punteggio relativo alla qualità della vita, alti livelli di stress e un sistema immunitario complessivamente depresso.

A metà del corso di meditazione erano già visibili cambiamenti importanti che si sono poi consolidati alla fine del corso e nel successivo controllo a tre mesi.

Come la meditazione migliora il sistema immunitario dei malati di cancro

Le donne che avevano imparato a meditare avevano un punteggio più alto relativamente alla qualità della vita mentre i livelli di cortisolo erano nettamente più bassi delle altre. Di notevole

interesse è poi lo studio sull'immunità che ha mostrato nelle "meditanti" una rapidissima capacità di recupero di un profilo immunitario da persona sana. O, meglio, di una persona che è in grado di tenere a bada, tramite il circuito immunitario TH1, la spontanea formazione delle cellule neoplastiche (Bottaccioli 2008).

Quando è attiva questa immunità protettiva, nel sangue ci sono alcune molecole alte (interferone-gamma) e altre basse (interleuchina-10 e interleuchina-4).

Ebbene le donne che partecipavano al gruppo della meditazione avevano esattamente questo profilo, a differenza delle altre che invece avevano quei valori capovolti.

La psiche quindi influenza in modo potente l'assetto del sistema immunitario, nel bene e nel male.

Conclusioni

David Spiegel molto recentemente (2013) ha di nuovo fatto il punto su tutta la materia rivedendo i 15 trial controllati, fino ad oggi pubblicati, sugli effetti della psicoterapia e del supporto psicosociale sulla sopravvivenza di persone affette da cancro. Rispetto a 11 anni fa i risultati sono più chiari: la maggioranza degli studi (8 su 15) indica che il supporto psicosociale migliora sia la qualità che la durata della vita e che grande attenzione va data alla cura della depressione delle persone con diagnosi di cancro.

Mi pare quindi si possa concludere che la psiconeuroendocrinoimmunologia fornisce il quadro concettuale entro cui spiegare la genesi e la progressione del cancro e, al tempo stesso, indica le vie per un efficace contrasto alla malattia, facendo perno su una psiche serena e un mente consapevole delle importanti risorse, interne ed esterne, da mettere in campo in modo integrato.

Bibliografia

- Ader, R. (2007) Psychoneuroimmunology, IV ed., vol. 1 e 2, Academic Press, Amsterdam
- Allemani c. et al (2013) Predictions of survival up to 10 years after diagnosis for European women with breast cancer in 2000-2002. *Int J Cancer*. 2013 May 15;132(10):2404-12
- Andersen B. L. et al. (2008) Psychological intervention improves survival for breast cancer patients, *Cancer* 113:3450-8
- Antonova L et al (2011) Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology, *Breast Cancer Research* 13; 208. doi:10. 1186/bcr2836
- Bottaccioli, F. (2005) Psiconeuroendocrinoimmunologia, II ed., RED Milano
- Bottaccioli, F. (2008) Il sistema immunitario, la bilancia della vita, II ed., Tecniche Nuove, Milano
- Bottaccioli F (2010) Psiconeuroendocrinoimmunologia, Voce del Dizionario Medico Treccani, vol. 3, Cervello Mente Psiche, Roma
- Bottaccioli F (2014) Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia. Le due facce della rivoluzione in corso nelle scienze della vita. Saggio scientifico e filosofico, Edra, Milano
- Carosella, A. Bottaccioli, F. (2012) Meditazione, psiche e cervello, II ed., Tecniche Nuove Milano
- Chida Y, Hamer M., Wardle J., Steptoe A., (2008) Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nature Clinical Practice Oncology* 5:466-475
- Domenighetti G. (2013) in Welch Sovradiagnosi. Come gli sforzi per migliorare la salute possono renderci malati, *Il Pensiero scientifico*, Roma 2013, Presentazione, p. XIII
- Drury SS et al. (2012) Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging, *Molecular Psychiatry* 17;719-727
- Duijts (2003) The association between stressful life events and breast cancer risk: a metaanalysis *Int J Cancer* 107: 1023-9
- Esserman L. J., Thomposn I. M., Reid B. (2013) Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement, *JAMA* 310(8):797-8
- Farhat GN. et al. (2010) Changes in Invasive Breast Cancer and Ductal Carcinoma In Situ Rates in Relation to the Decline in Hormone Therapy Use, *J Clin Oncol* 28:5140-5146.
- Feng Z. et al (2012) Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109(18):7013-8
- Giese-Davis J et al. (2011) Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis, *J Clin Oncol*. 29(4):413-20
- Gøtzsche PC (2012) Why the results from the EUROSCREEN Working Group are false. *Nordic Cochrane*, 11 October 2012: www.cochrane.dk/screening/EuroScreen-2012-critique.pdf
- Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. (2013) Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 6*. Art. No.: CD001877. DOI: 10. 1002/14651858. CD001877. pub5

- Jung-Nien Lai et al. (2011) Increased Risk for Invasive Breast Cancer Associated with Hormonal Therapy: A Nation-Wide Random Sample of 65,723 Women Followed from 1997 to 2008, PLoS ONE 6(10): e25183. October 6
- Kelly-Irving et al Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study BMC Public Health 2013;13:76-80
- Kerlikowske K. (2010) Epidemiology of Ductal Carcinoma in Situ, J Natl Cancer Inst Monographs, 41: 139-141
- La Vecchia C e al. (2009) Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975, Annals of Oncology Nov 30, 2009
- Lillberg K et al. (2003) Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study, Am J Epidemiol 157(5):415-23
- Lutgendorf S K, Sood A K., (2011), Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms Psychosom Med 73:724-730
- Marmot MG et al (2013) The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review, British Journal of Cancer 108, 2205–2240 | doi: 10. 1038/bjc. 2013. 177
- Martinez P., Blasco MA. (2011) Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins, Nature Review Cancer 11; 161-176
- Paci E-Euroscreen working group (2012) Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. J Med Screen. 2012;19 Suppl 1:5-13
- Pinguat M, Duberstein PR (2010), Associations of social networks with cancer mortality: a meta-analysis Crit Rev Oncol Hematol. 75(2):122-3
- Riley L. B., Anderson D. W. (2011) Cancer epigenetics, in Tollefsbol T (ed.) Handbook of Epigenetics, Academic Press, San Diego, cap. 32
- Satin JR et al. (2009) Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis, Cancer 115: 5349-5361
- Spiegel D. (2002) Effects of psychotherapy on cancer survival, Nature Reviews Cancer, may, vol. 2: 1-7
- Spiegel D. (2013) Minding the body: Psychotherapy and cancer survival, British Journal of Health Psychology Aug 26. doi: 10. 1111/bjhp. 12061
- Thaker PH et al. (2006) Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma Nature Medicine 12:939-94)
- Welch G. (2011) Over-diagnosed. Making people sick in the pursuit of health, Boston, trad. it. Sovradiagnosi. Come gli sforzi per migliorare la salute possono renderci malati, Il Pensiero scientifico, Roma 2013
- Witek-Janusek L. et al (2008) Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer, Brain Behavior and Immunity, 22: 969-981

Una nuova linea di prevenzione: misurare il peso dello stress sui sistemi biologici.

Andrea Minelli

Università di Urbino Carlo Bo

Fino a qualche decade fa, il problema principale che il sistema medico-sanitario doveva affrontare era quello delle malattie infettive nei bambini e nei giovani; oggi, dato anche il progressivo invecchiamento della popolazione, la sfida riguarda soprattutto le patologie croniche multifattoriali, divenute la maggior causa di morbosità e di morte nel mondo ricco. Tale evoluzione epidemiologica richiede una profonda riflessione nel campo della sanità pubblica: occorre sostituire il modello di cura basato sull'approccio acuto alla malattia, certamente efficace in passato, con un modello incentrato sulla prevenzione, capace di anticipare la genesi delle patologie e di rallentarne la progressione verso le manifestazioni cliniche. Purtroppo si continua a sottovalutare, se non ad ignorare, le fasi subcliniche delle patologie, a meno che i vari fattori di rischio non vengano "medicalizzati", e soggetti asintomatici riclassificati come "ammalati" (quindi passibili di trattamenti farmacologici). Ovvie ragioni economiche e di mercato hanno il loro peso: pur se efficaci da un punto di vista del rapporto costi/benefici, le strategie di prevenzione sono poco interessanti, e quindi poco adottate, perché non brevettabili e poco remunerative.

C'è un secondo aspetto da sottolineare, più culturale. Nel secolo scorso, la fiducia nel paradigma riduzionista ha indotto la ricerca medica a considerare la malattia in una cornice squisitamente biologico-molecolare, e ad affrontare singoli problemi isolatamente, con lo scopo principale di scovare soluzioni immediate. Oggi sta crescendo la consapevolezza, sostenuta da un'ampia mole di evidenze scientifiche, che alla base della salute si debbano riconoscere determinanti fondamentali di natura psico-sociale, economico e ambientale; comincia così a farsi strada, sia nella ricerca biomedica che nella cura, un approccio di tipo più sistemico. Ad esempio, numerosi studi clinici ed epidemiologici ci dimostrano che lo stress cronico rappresenta un rischio per la nostra salute; il ventaglio di patologie stress-correlate è infatti estremamente ampio, e va dalle malattie infettive a quelle croniche metaboliche e cardiovascolari, fino ai tumori (Chrousos, 2009). Da quanto detto, emerge che un'accurata valutazione delle ricadute dello stress cronico sui sistemi biologici, condotta già in fase preclinica e asintomatica, potrebbe rappresentare un'utile strategia di *screening* in ottica di prevenzione primaria e secondaria.

Stress e carico allostatico

Per "stress" si intende la risposta adattativa di un organismo ad eventi perturbanti di varia natura, fisici e psichici, che rappresentano una minaccia reale o presunta alla sua integrità e al suo benessere psico-fisico. Tale risposta (*accomodazione allostatica*), implica lo spostamento del *range* di operatività di una varietà di parametri fisiologici, al fine di mettere temporaneamente l'organismo nelle migliori condizioni per affrontare le richieste ambientali. Per fare alcuni esempi: negli atleti, la glicemia si alza già nei momenti immediatamente precedenti una gara; i valori della pressione arteriosa aumentano negli stati di allerta. L'accomodazione allostatica ha però un costo, il *carico allostatico* (*allostatic load*, AL). In condizioni di stress ripetuto o cronico, le modificazioni fisiologiche divengono meno "elastiche", non più completamente reversibili; adattative a breve termine, possono avere conseguenze negative se mantenute a lungo termine. Tornando all'esempio della risposta pressoria, con il tempo può determinarsi un ispessimento della tonaca muscolare delle arteriole; anche in condizione di rilassamento, la pressione arteriosa non scende più ai valori iniziali, perché il flusso ematico deve vincere una resistenza vascolare aumentata (con conseguenze a lungo termine su cuore e vasi potenzialmente molto dannose).

Noi siamo particolarmente a rischio di carico allostatico. La nostra vita è quotidianamente costellata di eventi e situazioni che hanno una valenza motivazionale, cioè possono comportare successi o insuccessi, perdite o guadagni, che riguardano la nostra immagine sociale e la nostra autostima, e possono quindi incidere profondamente sulla qualità della nostra vita e sul nostro benessere personale; tutte fonti potenziali di stress. Certamente, le situazioni stressanti non sono le stesse per tutti; è il cervello che, tramite il sistema limbico, codifica, filtra e immagazzina le informazioni ambientali in accordo con la storia personale, le esperienze di vita, la personalità e il corredo genetico che costituiscono l'unicità del singolo, e decide cosa è stressante e cosa non lo è. Ma una volta che il cervello interpreta una certa situazione come una minaccia, allora si verifica una risposta di stress. Dobbiamo quindi pensare che le nostre fonti di stress siano potenzialmente

molteplici, per alcuni quasi continue. E che le risposte siano spesso "inappropriate", siccome le situazioni che le inducono non sono tali da necessitare davvero una mobilitazione energetico-metabolica e cardiovascolare.

Una rete di mediatori

I processi di adattamento allostatico coinvolgono una molteplicità di mediatori biologici, interconnessi in una complessa rete di regolazione reciproca; ogni mediatore produce effetti bifasici sui sistemi che controlla, ed è regolato dagli altri mediatori, spesso in maniera reciproca, determinando effetti non-lineari sull'attività dei nostri organi (McEwen, Wiengfield, 2003). Ormoni e neurotrasmettitori dello stress, in particolare adrenalina, noradrenalina e cortisolo, insieme a mediatori dell'infiammazione quali le citochine (IL-1, IL-6, TNF-alfa), rappresentano i *mediatori primari* di allostasi; l'azione sinergica di queste molecole esercita importanti effetti regolatori sull'attività cellulare (modulando enzimi, recettori, canali ionici, espressione genica). Disfunzioni croniche di questa rete di mediatori possono causare una molteplicità di *effetti secondari* su vari sistemi fisiologici: alterazioni metaboliche (intolleranza al glucosio e insulino-resistenza, alterazioni del profilo lipemico, aumento ponderale) e cardiovascolari (ipertensione, aterosclerosi); danni ai neuroni corticali e ippocampali e inibizione della neurogenesi (con conseguenze sui processi di neuroplasticità alla base delle funzioni mnestiche e cognitive); compromissione della funzione immunitaria (aumento dei fattori infiammatori e riduzione della sorveglianza immunitaria). Se non corretta, tale situazione prodromica può evolvere clinicamente verso stadi francamente patologici, o *outcome terziari*, quali malattie croniche metaboliche e neuro-psichiatriche, cardiovascolari e infettive, allergiche e autoimmunitarie, fino a quelle oncologiche. Non è un caso che stiano crescendo le evidenze di co-morbidità, cioè di simultanea presenza di patologie multifattoriali diverse negli stessi soggetti (Quaderni Ministero Salute, 2013).

Gli indici multisistemici di carico allostatico

I medici già da tempo utilizzano come indicatori di rischio clinico alcune delle variabili biologiche che compaiono nel modello AL, ma l'attenzione è spesso focalizzata sui singoli parametri, e le contromisure generalmente scattano quando tali parametri raggiungono i *cut-point* di rischio convenzionali; si è visto, inoltre, che le deviazioni di singoli biomarcatori presi individualmente (es. pressione arteriosa) sono associate solo modestamente (e talvolta in maniera controversa) agli *end-point* clinici (es. malattie cardiovascolari o coronariche).

Il modello AL propone invece che, per avere un quadro più accurato degli effetti biologici e del rischio clinico correlati allo stress cronico, occorre valutare la funzionalità dell'intero network nel suo complesso, misurando "collettivamente", già in fase subclinica, le disfunzioni dei mediatori primari insieme ai loro effetti secondari. Sarebbe quindi opportuno utilizzare indici aggregati di carico allostatico, capaci di integrare informazioni riguardanti i diversi sistemi fisiologici funzionalmente intercorrelati nei processi allostatici.

Nel 2001, il gruppo di Seeman e McEwen pubblicava un lavoro sull'autorevole rivista PNAS (Seeman et al, 2001) in cui, utilizzando dati provenienti dalla coorte di anziani del McArthur Successful Aging Study, prendeva in esame 10 parametri fisiologici e studiava la loro associazione a 7 anni con alcuni *end-point* clinici: mortalità, eventi cardiovascolari, declino funzionale fisico e psichico. I parametri inclusi erano sia mediatori primari (cortisolo, catecolamine, DHEA) che fattori cardiovascolari e metabolici (pressione arteriosa, rapporto circonferenza vita/fianchi, HDL e colesterolo totale, emoglobina glicosilata), aggregati in un indice cumulativo di AL calcolato come semplice sommatoria, assegnando per ogni biomarcatore un punteggio, 1 o 0, in base al fatto che i valori rientrassero o no nel quartile a rischio più elevato. I risultati dimostravano che, mentre nessun parametro preso singolarmente era associato agli *end-point* considerati, l'indice aggregato correlava linearmente con il rischio di mortalità; inoltre, elevati indici di AL si associavano ad un maggiore declino funzionale fisico e cognitivo.

Successivamente, studi condotti sia dal gruppo di Seeman che da altri gruppi di ricerca, utilizzando coorti diverse, approfondivano l'indagine facendo emergere dati interessanti:

- i) per alcune delle variabili biologiche, ad esempio DHEA, pressione arteriosa ed emoglobina glicosilata, deviazioni valoriali sia verso l'alto che verso il basso possono associarsi ad un aumento del rischio clinico (Karlman et al, 2006). Da ciò emerge l'importanza di includere nell'indice integrato le deviazioni ai due estremi del *range* operativo dei parametri;

- ii) l'evoluzione temporale dell'indice di AL comporta modificazioni parallele del rischio clinico; infatti, la direzione e l'entità della variazione nel tempo dello score aggregato si associano a variazioni conseguenti del tasso di mortalità (Karlman et al, 2006). Questo dato suggerisce l'importanza di monitorare nel tempo le modificazioni dell'indice aggregato;
- iii) aggiungere al modello altre variabili biologiche, sia mediatori primari (fattori immunitari, come IGF-1 e citochine) che fattori di rischio clinico-metabolico, migliora il potere predittivo dell'indice aggregato rispetto ad esiti fisici e psico-cognitivi (Seplaki et al, 2005) e di mortalità (Goldman et al, 2006). Si è visto che il pacchetto AL che includeva solo i marcatori neuro-endocrini e immunitari/infiammatori si rivelava un predittore più efficace del tasso di mortalità rispetto a quello contenente solo i fattori cardiovascolari e metabolici (i tradizionali fattori di rischio clinico). Queste evidenze, oltre ad avvalorare la scelta di includere i mediatori primari nell'indice aggregato di rischio clinico, suggeriscono che la disfunzione di questi mediatori possa indurre un ventaglio molto ampio di fattori secondari, alcuni dei quali evidentemente non rientrano fra i convenzionali fattori cardiovascolari e metabolici di rischio normalmente inclusi nelle analisi di routine.

Un indice aggregato per misurare gli effetti biologici dello stress

Correlazioni fra singoli parametri biologici e stress cronico sono state descritte, ma il quadro non è del tutto chiaro. Ad esempio, livelli elevati, ma anche ridotti, di cortisolo e di attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sono stati osservati in diversi contesti di stress cronico; in altri casi, l'associazione fra livelli di stress e variazione dei parametri biologici è molto debole, o non rilevabile. Forse il carico di stress, almeno quello percepito, cioè la sua componente soggettivabile in una dimensione esplicita e riferibile, è più efficacemente correlabile con un indice aggregato multi-sistemico.

Sono sorprendentemente pochi gli studi a porsi specificamente questa domanda. Uno è del gruppo di Goldman e Seplaki (Goldman et al, 2005), che indaga: i) se lo score cumulativo di AL mostra effettivamente un grado di correlazione con i livelli di stress percepito più elevato rispetto a quello dei singoli biomarcatori inclusi nel modello; ii) se gli effetti dello stress sui sistemi biologici si accumulassero nel tempo, in relazione alla durata dell'esposizione allo stress. Lo stress percepito veniva misurato valutando scale diverse, e il questionario era ripetuto in occasione di 3 interviste in anni successivi; i punteggi si sommano, in modo da avere un quadro utile a rilevare la continuità e il perdurare dello stress. Per il computo dell'indice aggregato, veniva utilizzato un algoritmo basato sui quartili di distribuzione e considerando le deviazioni ai due estremi del *range*. I risultati dello studio confermavano la validità del modello integrato di AL. L'analisi dei singoli parametri rivelava infatti che solo pochi biomarcatori mostravano un'associazione significativa, per almeno una coda di deviazione, con l'indice di stress percepito, mentre l'associazione fra stress e indice multi-sistemico era forte sia per i livelli di stress misurati solo nella terza intervista e sia, ancora più convincente, per i livelli cumulativi di stress ottenuti sommando i punteggi delle tre interviste successive.

A conferma di questi dati, i risultati di uno studio condotto su una popolazione di 30 donne sane, madri di bambini con problemi gravi di salute (Glover et al, 2008). In relazione al tempo intercorso dalla diagnosi della malattia dei figli, gli autori valutavano nelle mamme il carico allostatico con un indice composito a 8 biomarcatori cardiovascolari, metabolici e neuro-endocrini, e misuravano il volume dell'ippocampo con la risonanza magnetica. Ebbene, il volume dell'ippocampo si riduceva e lo score multisistemico di AL cresceva in maniera linearmente correlata alla durata dello stress. Quindi, non solo l'indice di AL aumentava con il perdurare dello stress, ma il suo incremento era ben correlato ai danni degenerativi a livello di strutture cerebrali fondamentali per la risposta allo stress, come l'ippocampo.

Conclusioni.

Pur nell'eterogeneità degli algoritmi utilizzati nel computo dell'indice aggregato e dei parametri biologici inclusi nel modello, abbiamo solide evidenze che un indice multisistemico di carico allostatico possa fornire un quadro più fedele delle ricadute biologiche dello stress e costituisca un predittore più efficace di rischio clinico stress-correlato (Juster et al, 2010). Con implicazioni evidenti nel campo dello *screening* e della prevenzione primaria e secondaria.

Bibliografia

- Chrousos GP (2009) Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 5: 374
- Glover DA et al (2008) Peripheral biomarker composite associated with smaller hippocampal volume. *NeuroReport* 19: 1313
- Goldman N et al (2005) Perceived stress and physiological dysregulation in older adults. *Stress* 8: 95
- Goldman N et al (2006) Predicting mortality from clinical and nonclinical biomarkers. *J Gerontol* 61: 1070
- Juster R-P et al (2010) Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Behav Rev* 35: 2
- Karlamangla AS et al (2006) Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-causes mortality: MacArthur studies of successful aging. *Psychosom Med* 68: 500
- McEwen BS, Wingfield JC (2003) The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormon Behav* 43: 2
- Ministero della Salute (2013). *Epidemiologia delle patologie croniche e della loro combinazione*. Quaderni del Ministero della Salute, settembre-ottobre 2013, pag. 13-21.
- Seeman TE et al (2001) Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur Study of Successful Aging. *PNAS* 98: 4770
- Seplaki CL et al (2005) A comparative analysis of measurement approaches for physiological dysregulation in an older population. *Exp Gerontol* 40: 438

Un modello di valutazione e gestione dello stress in ambito oncologico

David Lazzari

Presidente SIPNEI, Dir. Serv. Psicologia Az. Osp. Terni, Docente a c. Univ. di Perugia.

La letteratura ha da tempo evidenziato il ruolo di quell'insieme di elementi che possono essere contrassegnati come "fattori soggettivi" o psicosociali nella persona con patologia oncologica (Lazzari 2011). In questo ambito incidono soprattutto due aspetti: 1) le modalità - cognitive ed emotive, consapevoli e non - con le quali l'individuo si rappresenta la sua condizione (la "rappresentazione di malattia" o RM); 2) il distress e disagio-disturbi psicologici (DP) (depressione, ansia, ecc.) in parte dipendenti dagli aspetti di cui al punto 1. Il dato cruciale è che l'uomo costruisce la propria realtà anche nel caso della malattia e congruentemente a tale costruzione si pone obiettivi e attua comportamenti (processo di "autoregolazione"), e tali comportamenti influiscono a loro volta sulla malattia (Maes e Karoli 2005; Leventhal et al. 2008). È stato evidenziato il peso di questi fattori sulle cure (aderenza, alleanza terapeutica, soddisfazione), la gestione e le complicanze della malattia, la qualità della vita (QdV), i costi. Ad esempio, al di là della severità del tumore e delle condizioni cliniche e demografiche, le condizioni psicologiche negative (RM e DP) comportano un aumento medio significativo dei costi, così come interventi mirati ne comportano una riduzione (Melek & Norris 2008, Hutter et al. 2010, Naylor et al. 2012).

Rappresentazione di malattia ed autoregolazione

La ricerca per definire gli attributi della rappresentazione della malattia ha seguito due vie. La prima ha comportato una serie di studi per esaminare come la preparazione ad una esperienza negativa influisce sulle reazioni emotive dei soggetti e sulle procedure di coping. Questi studi si sono concentrati: a) sul rapporto tra le rappresentazioni ed i piani di azione; b) sugli effetti dei significati assegnati alle esperienze negative sul comportamento emotivo. La seconda strada si è interessata alle risposte verbali dei soggetti per valutare i significati che essi assegnavano agli stimoli somatici. I risultati di questi studi indicarono che gli attributi delle rappresentazioni di malattia erano sia percettivi che concettuali e che tutto ciò gioca un ruolo chiave nelle risposte emotive. I dati portarono all'ipotesi che il legame tra il livello percettivo e quello concettuale è il prodotto di una pressione simmetrica: ad esempio, gli eventi percettivi creano una spinta alla classificazione di sensazioni ed eventi, e la classificazione genera, a sua volta, una pressione per un referente percettivo. In altre parole si tende a dare un nome a ciò che si percepisce e poi si organizza la realtà sulla base di queste "etichette".

Il potenziale impatto emotivo nell'unire i sintomi con una etichetta di malattia venne chiaramente dimostrato in uno studio di Easterling e Leventhal (1989). Questi autori trovarono che le donne che si considerano come vulnerabili al tumore al seno riportavano livelli di ansia relativamente al tumore al seno in modo significativamente correlato al numero di sintomi somatici riferiti, sebbene nessuno di questi sintomi erano specificamente legati al tumore. Così quando la sensazione di vulnerabilità si unisce ai sintomi si genera un livello di ansia molto più forte. Pur con differenze nella metodologia e nella terminologia, gli studi sulla struttura dello schema della malattia sono convergenti nel mostrare che le esperienze di malattia sono cognitivamente organizzate in base a quella che viene definita "*rappresentazione di malattia*" (le caratteristiche cruciali, consapevoli e non, che il soggetto attribuisce alla sua situazione).

Le ricerche mostrano che queste idee in relazione alla propria malattia sono importanti perché gli individui regolano i loro comportamenti in accordo a queste idee. In questo contesto uno dei modelli più noti è quello proposto da Leventhal con il nome di "Common sense model of illness representation" (Leventhal et al. 1998). Esso rappresenta il tentativo di identificare i fattori coinvolti nell'elaborazione, da parte del paziente, delle informazioni sulla malattia e nella loro integrazione in una visione cognitivamente ed emotivamente congruente, in grado non solo di guidare il comportamento (coping) ma anche di influire sul decorso della malattia (Lazzari 2011).

La costruzione della realtà della malattia è il risultato di due processi paralleli, uno cognitivo ed uno emotivo, attraverso i quali tutte le informazioni raccolte da diverse fonti vengono sintetizzate in una rappresentazione della malattia, che contestualmente la spiega e le dà un senso, un significato esistenziale soggettivo. E che gioca un ruolo cruciale nei processi di adattamento e di adesione alle cure. La rappresentazione che la persona costruisce della propria malattia risulta un "insieme"

dotato di coerenza, cioè di un proprio senso e significato, che è composto da diversi elementi ma li trascende.

Le modalità soggettive con le quali l'individuo legge e vive la sua malattia sono direttamente correlate ai livelli di stress (che dipendono in buona misura dalla valutazione individuale della situazione) e guidano i processi di autoregolazione, cioè i fattori in base ai quali il sistema-individuo regola il suo comportamento (Maes e Karoli 2005; De Ridder e De Wit 2006, Lazzari et al. 2009).

Valutazione e gestione dello stress: una bilancia autoregolatoria

Il nostro lavoro di ricerca si è quindi incentrato sulla ricerca dei fattori che guidano i processi autoregolatori di fronte alla malattia, arrivando alla definizione di un modello a quattro fattori (richieste esterne ed interne, risorse interne ed esterne), che – nel caso della malattia – possono essere così specificate:

- le richieste esterne (es. percezione della pressione ambientale, dell'impegno legato alla malattia ed alle cure)
- le richieste interne (es. aspettative e bisogni rispetto alla malattia)
- le risorse interne (es. valutazione delle capacità ed abilità personali nel gestire il carico fisico ed emotivo della malattia)
- le risorse esterne (es. valutazione del sostegno e dell'aiuto ricevuto dai parenti, amici ed operatori sanitari)

Il modello consente di evidenziare e valutare il ruolo di ciascun fattore e come questo contribuisce agli equilibri complessivi, fare confronti orizzontali tra richieste e risorse, assegnare un "peso" ai fattori (dinamica verticale), mettere in luce il "bilancio interno" tra richieste interne e risorse interne e quello "esterno" tra richieste esterne e risorse esterne (confronti in diagonale).

Il quadro che ne risulta consente di far emergere i principali fattori che caratterizzano il rapporto tra il soggetto e la malattia (tenendo conto delle variabili di contesto e relazionali), gli squilibri nella dinamica adattativa e quindi situazioni di stress potenzialmente eccessivo (squilibrio tra risorse e richieste), di strategie autoregatorie disfunzionali.

Questa bilancia individuale viene valutata mediante la somministrazione di un questionario (BIAS), del quale è stata validata nel tempo una versione principale a 24 items e derivate versioni più brevi o adattate per specifiche situazioni di patologia. Lo screening psicologico di base dei pazienti oncologici viene effettuato con questo strumento, affiancato da brevi strumenti standard che rilevano il distress del paziente (depressione, ansia, stress).

Le elaborazioni statistiche evidenziano una significativa correlazione tra gli squilibri richieste-risorse rilevati dal test della bilancia e i punteggi di distress e le valutazioni longitudinali mostrano un buona efficacia dell'intervento psicologico basato sul modello della bilancia.

Bibliografia

- De Ridder D, De Wit J. Self-regulation in health behaviour. Wiley 2006, Chichester UK.
- Easterling D. e Leventhal H. (1989), "The contribution of concrete cognition to emotion", *Journal of Applied Psychology*, 74: 787-796.
- Lazzari D (2009) *La Bilancia dello Stress*. Liguori, Napoli.
- Lazzari D, Conversano C, Pisanti R, Lensi E, Picchianti D, D'Amario M, Marini C, Crispo C (2009). Living with diabetes: The role of illness perceptions on the disease-related strains. In: AA. VV. "From Knowledge to interventions". *PSYCHOLOGY & HEALTH*, Taylor & Francis Group
- Lazzari D. (2011) *Psicologia Sanitaria e Malattia Cronica*. Pacini Medicina, Pisa.
- Lazzari D. (2012) *La Bilancia dello Stress: un modello autoregulatorio biopsicosociale*. In Bottaccioli F (a cura di) (2012) *Stress e Vita*. Tecniche Nuove, Milano.
- Lazzari D. (a cura di) (2013) *Psicoterapia: effetti integrati, efficacia e costi-benefici*, Tecniche Nuove, Milano
- Leventhal H. e Leventhal E. e Contrada R. J. (1998), "Self-regulation, health and behaviour: a perceptual-cognitive approach", *Psychology and Health*, 13: 717-733.
- Leventhal H, Weimann J, Leventhal EA, Phillips LA, *Health Psychology: The search for Pathways between Behavior and Health*, *Annual Review of Psychology*, 2008, 29:477-505.
- Maes S., Karoly P. (2005), *Self-Regulation Assessment and Intervention in Physical Health and Illness: A Review*, *Applied Psychology*, 54, 2: 267-299

Stress, Genere e Cancro

Stress, Gender, and Cancer

Marina Risi

Medico ginecologo, vicepresidente SIPNEI

Sexual and gender differences are now recognized as determinants of health. The evidence is increasing: women and men differ in physiology, susceptibility and progression of the most common diseases such as hypertension, cardiovascular disease, metabolic, autoimmune diseases, cancer and response to drug therapies. In clinical and experimental studies, males are more studied than females and are often not put into relief the different results observed in both sexes. Epidemiological data show an increased incidence of tumors and a lower prevalence in men, but this raw data do not account for the complex diversity of sexual and gender of the course and the location of the cancer. Differences in location, symptoms, style of presentation of symptoms, response to drugs, adherence to screening, stress responses related to the disease are not taken into account in clinical practice. The scientific literature is controversial with respect to the relationship between chronic stress and the onset of malignant disease, it is certain that the disease itself is a source of stress. The stress axis is closely related to the immune system, with two-way communication and male and female sex steroids influence at various levels and in different ways the immune regulation. The PNEI paradigm allows to better understand the complexity of the network of physiological regulation of biological systems and thus the complexity of the dysregulation of the cancer, allowing a better therapeutic strategy. We know that age and gender are the factors that most influence the susceptibility to disease and treat women and men the same way that it is equally inappropriate to treat a child as an adult. Inclusion of biological and psychosocial differences of the two sexes could point the way to new therapeutic pathway.

Perché una medicina di genere

Dal momento del nostro concepimento ognuno di noi ha un sesso. Il sesso determina non solo gli attributi fisici del nostro corpo, ma anche la suscettibilità e le modalità di reazione alle malattie. Le differenze sessuali sono alla base delle differenze di genere, percezione di sé e ruolo sociale, contribuendo alla formazione di una inestricabile interazione tra elementi biologici e ambientali che rappresentano inequivocabili determinanti di salute. Nei vari campi delle ricerche biomediche il sesso maschile è stato ed è molto più studiato, sia che si tratti di studi su animali che sugli umani (Beery, 2011); ne possiamo dedurre che i libri di testo utilizzati nelle scuole di medicina riflettano più la biologia maschile che quella femminile; quindi le linee guida diagnostiche e i protocolli terapeutici soffrono di un'elevata percentuale di bias. Una convincente prova del nove è rappresentata dal caso dell'osteoporosi maschile, patologia poco conosciuta e studiata, perché storicamente assegnata al sesso femminile. I dati epidemiologici mostrano che un terzo delle persone affette da fratture femorali sono uomini (Banu,2013), che le terapie standard sono meno efficaci e inducono maggiori effetti collaterali e che il rischio di mortalità correlato alla frattura è maggiore che nelle donne. E' questo un esempio paradigmatico del senso della medicina di genere; non si tratta di un'ottica femminile o femminista della cura, ma di un modello che tenga oggettivamente conto delle differenze della fisiopatologia dei due sessi, delle diverse vulnerabilità alle stesse malattie e della conseguente attenzione alle strategie preventive e terapeutiche. In sintesi, applicare criteri diagnostici e di terapia ad una donna come se fosse un uomo equivale a curare un bambino come se fosse un adulto; le differenze sessuali e di genere sono ormai state ampiamente dimostrate nelle malattie non trasmissibili: cardiovascolari, metaboliche e oncologiche. In realtà, ogni specialista dovrebbe essere formato in ottica di genere; sarebbe sufficiente leggere i dati statistici stratificati per sesso per rendersi conto che nessuna area della medicina è esente da diverse incidenza, prevalenza e risposta ai farmaci. Un'ampia letteratura ci informa sulle differenze di genere in oncologia. Sono differenti i numeri del cancro, le sedi maggiormente colpite dello stesso organo, la prognosi, l'attitudine ai vari tipi di screening e la percentuale di care givers dei malati oncologici, mentre ancora poco si sa delle diverse reazioni ai farmaci antitumorali.

I numeri del cancro

L'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) in collaborazione con l'Associazione Italiana Oncologia medica (AIOM) ha pubblicato il rapporto sui numeri del cancro 2013 (<http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2013>). La premessa è che l'incidenza del cancro sta aumentando anche per effetto dell'invecchiamento della popolazione; dobbiamo considerare che circa il 50% delle diagnosi oncologiche riguardano le persone con più di 70 anni. Come evidenziato nella figura 1 l'incidenza tumorale è maggiore negli uomini; infatti la frequenza con cui vengono diagnosticati i tumori (escludendo i carcinomi della cute) è in media di circa 7 nuovi casi ogni 1.000 uomini ogni anno e circa 5 nuovi casi ogni 1.000 donne. Quindi, il peso dei tumori è più rilevante tra gli uomini, dove causano un numero leggermente superiore a quello dei decessi delle malattie cardio-circolatorie (35%), mentre tra le donne i tumori determinano il 26% dei decessi. I dati di prevalenza ci mostrano come anche la prognosi tumorale negli uomini sia peggiore: in Italia vi sono circa 2.250.000 persone (che rappresentano oltre il 4% della popolazione residente), che vivono avendo avuto una precedente diagnosi di tumore. Di tali soggetti, quasi 1.000.000 sono di sesso maschile, che rappresenta il 44% e circa 1.250.000 sono di sesso femminile, ovvero il 56% (Fig 2). Come per l'incidenza e la prevalenza, anche per la mortalità il sesso maschile è svantaggiato; per il complesso dei tumori il tasso di mortalità è di un uomo su 3 e di una donna su 6. Questi i dati numerici e, se consideriamo che il tumore è la prima causa di morte negli uomini e la seconda nelle donne, ci rendiamo conto che stiamo parlando di un numero cospicuo di persone.

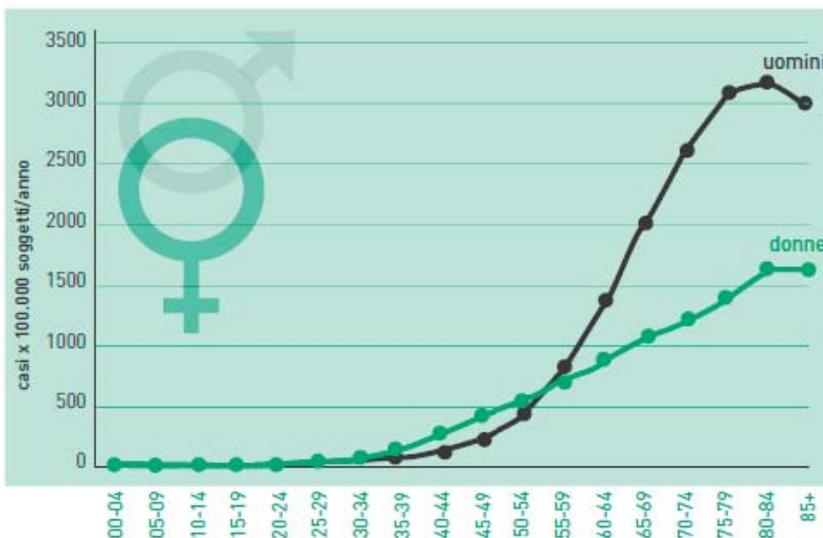


Fig 1 Tassi età specifici per sesso di tutti i tumori (AIRTUM 2006-2009)

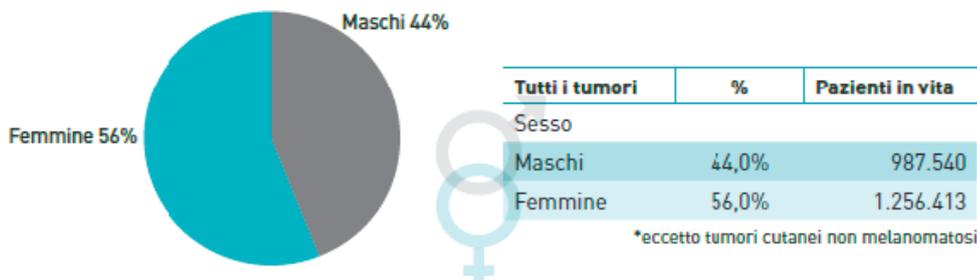


Fig 2 Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per sesso: dati numerici e percentuali

Ma di queste differenze di genere della popolazione mondiale così evidente l'oncologia clinica non sembra prendere atto, mentre la ricerca scientifica da più di 10 anni ci fornisce dati di evidenza di notevole interesse e approfondimento; eppure sarebbe logico pensare che se esiste una differenza epidemiologica è altamente probabile che i fattori di rischio, i parametri diagnostici e le terapie dovrebbero essere studiati alla luce della medicina di genere. L'origine delle ricerche sulla stima dei fattori di rischio del cancro può essere identificata con la pubblicazione del lavoro di Doll e Peto (Doll 1981); da allora sono state compiute molte indagini in proposito, ma solo nelle ultime due

decadi è stato inserito un criterio di genere e lo stesso discorso vale per i parametri genetici diagnostici e prognostici dei tumori. L'auspicio è che in un prossimo futuro gli specialisti abbiano accesso ad uno studio organico delle notevoli differenze di genere ai fini di una appropriatezza della cura in relazione al sesso del paziente e di una prevenzione orientata dalle vulnerabilità preminenti delle donne e degli uomini. Per ora ci limitiamo a riportare alcuni esempi sul melanoma, sui tumori del colon-retto, cerebrali e polmonari.

Melanoma: in questo studio (Fridberg 2013) è stato rilevato che la sede dorsale anteriore negli uomini era un fattore prognostico negativo rispetto alla sede dorsale posteriore, mentre per le donne non c'era differenza prognostica in relazione alla sede tumorale. Inoltre l'espressione di Ki67, una proteina nucleare marker di proliferazione cellulare, è positivamente associata con riduzione di sopravvivenza negli uomini, ma non nelle donne.

Colon-retto: la maggior parte della letteratura concorda sulla correlazione positiva tra obesità e rischio tumorale per alcuni tipi di cancro e in particolare per quello mammario (in particolare sovrappeso e obesità in post-menopausa) e del colon-retto. Fattori antropometrici come il peso, il rapporto vita-fianchi e l'indice di massa corporea sono associati in modo significativo al rischio di cancro coloretale. Ma la differenza è che gli uomini presentano un maggior rischio per il tumore del colon, mentre per le donne è maggiore il rischio di tumore rettale (Brändstedt 2012).

Il sovrappeso e l'obesità sono associati positivamente negli uomini negli stadi più avanzati del tumore, con linfonodi positivi, mentre nelle donne il rischio è significativo anche in assenza di linfonodi positivi.

Cervello: l'incidenza di tumori cerebrali maligni è predominante nel sesso maschile, con una ratio donna/uomo che va da 1 a 3. 5 per i più rappresentati sottotipi istologici del sistema nervoso centrale: astrocitoma, glioblastoma multiforme, medulloblastoma, ependimoma e oligodendroglioma (Sun 2013); unica eccezione il meningioma, che colpisce un numero di donne doppio, ma che raramente assume caratteri di malignità. Questi dati sono uniformemente riportati da 15 diversi Paesi in tutto il mondo, quindi indipendentemente dalle differenze di razza e di esposizione a fattori ambientali. E non solo i tumori primitivi sono predominanti nel sesso maschile, anche le metastasi cerebrali, soprattutto a partenza dal tumore polmonare o dal melanoma, sono più frequenti negli uomini. È evidente che il sesso abbia influenza sulla tumorigenesi, sulla progressione e diffusione del cancro. Nell'articolo sopracitato, gli Autori presentano una interessante ipotesi di sovrapposizione tra i meccanismi della differenziazione sessuale e della tumorigenesi; in effetti la tendenza alla crescita cellulare è maggiore nello sviluppo di un feto maschile; fin dallo stadio di blastocisti, al secondo giorno di fecondazione e quindi molto prima dell'influenza degli ormoni sessuali, il numero di cellule è maggiore del 17% e il metabolismo glucidico negli embrioni maschi è 50% in più rispetto alle femmine (Ray, 1995).

Polmone: negli uomini rappresenta il terzo tumore per incidenza, dopo i carcinomi della prostata e del colon-retto, nei soggetti fra i 50 ed i 69 anni (14%) ed è al secondo posto, preceduto dal cancro prostatico, in quelli al di sopra dei 70 anni (17%). Nelle donne, molto raro prima dei 49 anni, è la quarta neoplasia fra i 50 ed i 69 anni (6%) e la terza (7%) al di sopra dei 70 anni. Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione, si registra una modesta diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione ad una altrettanto modesta riduzione dell'abitudine al fumo); a questa tendenza fa invece riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+1,8%/anno nell'ultimo ventennio). Nelle donne l'adenocarcinoma è la forma tumorale più comune e sebbene il fumo di tabacco rimanga il fattore di rischio primario per lo sviluppo del tumore polmonare, il 20% dei pazienti non ha mai fumato. Fra le differenze di genere vanno annoverate la possibile diversità in termini di suscettibilità agli agenti cancerogeni e di storia naturale della malattia: studi caso-controllo suggeriscono che le donne siano più vulnerabili alle sostanze cancerogene del tabacco rispetto agli uomini. Negli ultimi anni si è assistito ad un drammatico incremento del tumore polmonare in Cina, dove le donne non fumatrici e affette dalla patologia sono in aumento, evidentemente a causa di inquinanti ambientali. Ed è cinese una meta-analisi (Fey, 2006) che evidenzia una correlazione positiva tra tumore polmonare e Human Papilloma Virus (HPV). E, sebbene le donne rispondano mediamente meglio alle terapie (chirurgia, chemioterapia,

radioterapia), alcuni recenti studi dimostrano una ridotta risposta femminile ai farmaci biologici (Brahmer 2011).

L'origine

Il paradigma biologico che attribuisce alla genetica la causa preminente delle malattie è stato messo in crisi dalle evidenze degli studi clinici e sperimentali dell'influenza di vari fattori durante lo sviluppo; la teoria dell'origine della salute e delle malattie durante lo sviluppo (Developmental Origin of Health and Disease – DOHaD) è ormai una consolidata realtà scientifica (Hanson 2011). Questi studi hanno dimostrato che la suscettibilità alle malattie è influenzata da fattori endogeni ed esogeni, per es. la nutrizione e lo stress materni e gli inquinanti ambientali, durante periodi critici dello sviluppo fetale (programmazione fetale) e che le differenze dei cromosomi sessuali e degli steroidi sessuali giocano un ruolo determinante (Bale 2011). La comunicazione materno fetale avviene tramite la placenta, organo per lungo tempo considerato un semplice tramite vascolare di nutrienti dalla madre al feto e di rifiuti tossici dal feto alla madre, ma che ormai è riconosciuto anche come una struttura cruciale per l'adattamento e l'ottimizzazione del feto. E la placenta ha un sesso: quello del feto. Abbiamo visto come l'impulso alla crescita e il metabolismo glucidico siano maggiori nel prodotto di concepimento di sesso maschile, sin dai primi giorni dalla fecondazione e quindi prima dell'impianto in utero; questo trend verrà mantenuto fino alla nascita e la placenta dei neonati maschi avrà dimensioni superiori a quella delle neonate di stesso peso corporeo. Le differenze sessuali di capacità adattative dell'unità composta da madre-placenta-feto sono state evidenziate in due patologie relativamente frequenti in ostericia: la preclampsia e l'asma materna. Nel caso della pre-eclampsia, la placenta tende a mettere in atto una compensazione inducendo aumento della dilatazione del microcircolo materno: tale compenso è ridotto nel caso di feto maschio. In caso di esacerbazione dell'asma materno, la placenta dei feto di sesso femminile è in grado di rallentare la crescita, riducendo in tal modo il fabbisogno di ossigeno, mentre nei maschi questo meccanismo adattativo è meno efficiente. Questa strategia di crescita a tutti i costi rappresenta uno dei cardini della maggiore vulnerabilità dei piccoli maschi per varie patologie (Eriksson 2010) ed è alla base di una interessante ipotesi sulla maggiore predisposizione maschile al cancro. In altre parole, una maggiore efficienza dei fattori di crescita e un aumentato metabolismo glucidico fin dai primi momenti della vita potrebbero significare una più alta probabilità di ammalarsi di cancro (Koppensol 2011).

Stress e cancro

Ampi studi epidemiologici retrospettivi e prospettici sono stati svolti per ricercare una correlazione fra stress psicosociale e induzione del cancro, con risultati decisamente conflittuali. Certo è che la varietà dei disegni degli studi, dei tipi e dei tempi e di misurazione di esposizione allo stress influiscono sulla conflittualità dei risultati; inoltre, alcuni studi non tengono conto dei molteplici fattori di confondimento, quali lo stato socioeconomico, la nutrizione e l'attività fisica. Manca anche un'uniformità sui tempi di latenza osservati, ovvero il periodo che intercorre tra l'esposizione allo stress e la rilevazione di un eventuale cancro; alcuni Autori affermano che questo tempo corrisponde a circa 11 anni (Lillberg 2003). Un altro fattore tempo di cruciale importanza è l'età a cui si viene esposti allo stress: fasi più precoci dello sviluppo possono ovviamente avere un maggiore impatto negativo sulla regolazione della crescita cellulare. Uno studio di coorte inglese, in cui circa 10.000 neonati nati nel 1958 sono stati osservati fino ai 50 anni, riporta un'incidenza di cancro di 2 volte superiore nelle donne che hanno subito traumi o abusi di vario genere durante l'infanzia (Kelly-Irving, 2013). I soggetti sono ancora in corso di osservazione ed è probabile che nei prossimi anni questa proporzione possa cambiare, poiché è proprio dai 50 anni in poi che l'incidenza di cancro tende ad aumentare esponenzialmente. Decisamente più univoci sono i risultati degli studi sugli animali: un'ampia letteratura ci informa che l'esposizione allo stress è positivamente correlata con l'iniziazione e la progressione tumorali in studi sperimentali. A titolo di esemplificazione, analizzeremo i dati della letteratura riguardanti lo stress ed il tumore mammario. Anche in questo caso i risultati degli studi epidemiologici sono contrastanti (Nielsen, 2008 – Kroenke, 2004) ma abbiamo ormai a disposizione importanti elementi di fisiologia per poter meglio comprendere l'azione dei glucocorticoidi sul seno. Il cortisolo gioca un ruolo essenziale nello sviluppo e nella funzione della ghiandola mammaria, rendendola quindi sensibile alle variazioni endogene dell'ormone dello stress. Nell'ultimo trimestre di vita endouterina, il cortisolo induce lo sviluppo delle cellule duttali e stimola la formazione di reticolo endoplasmatico rugoso, in cui

verranno sintetizzate le proteine del latte: rappresenta perciò un segnale di crescita precocemente acquisito. Inoltre, il cortisolo può partecipare indirettamente alla formazione e alla progressione del tumore mammario tramite l'attivazione dell'aromatasi, enzima che converte gli androgeni in estrone; tale attività enzimatica è aumentata nelle cellule tumorali mammarie. E ancora: la terapia cortisonica ha dimostrato di sottoregolare BRCA1 (Breast Cancer Susceptibility gene 1), gene oncosoppressore che riduce la crescita delle cellule mammarie indotta dagli estrogeni (Antonova 2011).

Stress e genere

Da molti anni la ricerca scientifica è interessata allo studio delle differenze di genere della risposta allo stress e come diverse risposte fisiologiche possano influire sullo stato di salute e suscettibilità alle malattie e nelle donne e negli uomini. Il dato quasi uniformemente rilevato è che il sesso femminile gestisca meno efficacemente il feed back negativo dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene e le cause di questa caratteristica femminile sono correlate con fattori non solo ormonali, ma anche socio-culturali. Certamente, i livelli basali di glucocorticoidi sono mediamente più elevati nelle femmine, le molecole dello stress permangono per un tempo più lungo nel sangue femminile a parità di evento stressante, gli estrogeni contrastano l'azione del GABA (acido gamma-amino butirrico, neurotrasmettitore inibitore del SNC), ma non è solo la biologia ad improntare la minore resilienza allo stress nelle donne. L'influenza della cultura rinforza l'attivazione della paura nella formazione della personalità della donna, i traumi e gli abusi psicologici, fisici e sessuali, che sono purtroppo esperienza precoce di molti bambini, sono comunque maggiormente vissuti dalle bambine, le ineguaglianze socio-economiche e razziali sono numericamente superiori nelle donne. Tutto questo non può non influire sui meccanismi regolatori dell'asse che gestisce la sopravvivenza, anche tenendo conto che, dal punto di vista dell'evoluzione, le donne, a differenza degli uomini, a cui è culturalmente richiesto lo sprezzo del pericolo, hanno appreso l'arte della prudenza. Differenze sessuali dei recettori al CRF (Corticotropin Releasing Factor) sono state trovate nell'amigdala: nelle femmine predomina l'azione dei CFR1, che stimolano la risposta di stress, e una ridotta attività dei CRF2, che modulano la risposta allo stress e tale differenza è evidente solo dopo la pubertà (Weathington 2012).

Trattamento con CRF agonisti e prova da stress acuta inducono internalizzazione dei CRF1 nei neuroni del Locus Coeruleus dei topi maschi, riducendo l'esposizione a livello sinaptico dei recettori stessi e di fatto contenendo la risposta neuronale al CRF; nelle femmine non è stato osservato questa azione modulante (Bangasser 2013). Ulteriori determinanti di salute sono il dolore e il sonno ed in questi ambiti le differenze di genere sono evidenti e ben dimostrate. Il dolore acuto e cronico mostra una maggiore incidenza, prevalenza, severità e durata nelle donne, anche escludendo condizioni dolorose specifiche del sesso femminile associate a stati fisiologici quali mestruazioni, gravidanza, parto, allattamento. Gli ormoni gonadici influenzano la soglia nocicettiva (Aloisi, 2003). Il meccanismo di protezione degli androgeni e di amplificazione degli estrogeni della risposta al dolore si attua sia tramite una modificazione diretta sulla soglia dolorosa che sulla diversa modulazione endogena; ovvero nelle donne il sistema oppioide endogeno e le altre vie inibitorie del dolore sono meno efficaci. Infine, è nota da anni la migliore predisposizione da parte del personale sanitario a somministrare antidolorifici agli uomini anche nel dolore oncologico (Cleeland 1994). L'incidenza di insonnia è 1.5-2 volte maggiore nelle donne e, se prendiamo in considerazione altre condizioni che correlano con disturbi del sonno (dalla sindrome climaterica alla sindrome delle gambe senza riposo, all'accudimento dei piccoli e degli anziani) la ratio aumenta. In conclusione, lo stress cronico, il dolore e i disturbi del sonno inducono direttamente la disregolazione dell'equilibrio immunitario, che a sua volta, rappresenta uno degli elementi fondamentali che costellano la multifattorialità del cancro. Come non tenere conto della diversa vulnerabilità alla tumorigenesi negli uomini e nelle donne? La cura oncologica, infine, dovrebbe includere anche l'attenzione preventiva a quel grande serbatoio di malattia che è il vissuto dei care givers: sostenere e gestire un malato di cancro si traduce in un enorme carico di paura, stanchezza, dolore e cattive abitudini di vita che spesso è molto prolungato nel tempo e mediamente tale carico è declinato al femminile. Studi hanno dimostrato che il semplice ascolto alle istanze dei care givers migliora la loro percezione di benessere e di salute (Bevans-Sternberg 2012).

Bibliografia

- Aloisi AM Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity Clin J Pain 2003;19:168-74
- Antonova L et al Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology Breast Cancer Res 2011;13:20-22
- Bale T Sex differences in prenatal epigenetic programming of stress pathways Stress 2011; 14:348-56.
- Bangasser D Sex differences in stress-related receptors: "micro" differences with "macro" implications for mood and anxiety disorders Biol Sex Differ 2013;4:2-14
- Bangasser D et al Increased vulnerability of the brainnorepinephrine system of females to corticotropin-releasing factor overexpression Mol Psychiatry 2012;
- Banu J Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men Drug Des Devel Ther. 2013; 7: 849-60
- Beery AK et al Sex bias in neuroscience and biomedical research Neurosci Biobehav Rev 2011;35:565-72
- Bevans RM-Sternberg E Caregiving burden, stress and health effects among family caregivers of adult cancer pain JAMA, 2012
- Brahmer JR et al Sex differences in outcome with bevacizumab therapy J Thorac Oncol 2011;6:103-8
- Brändstedt J Gender, anthropometric factors and risk of colorectal cancer with particular reference to tumour location and TNM stage: a cohort study Biol Sex Differ. 2012; 3: 23
- Cleeland CS et al Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer N Engl Med J 1994;330:592-96
- Doll R, Peto R The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today J Natl Cancer Inst 1981;66:1191-308
- Eriksson JG et al Boys live dangerously in the womb Am J Human Biol 2010;22:330-5
- Fei Y, et al. Different human papillomavirus 16/18 infection in Chinese non-small cell lung cancer patients living in Wuhan, China J Clin Oncol 2006;36:274-79.
- Fridberg M Modifying effect of gender on the prognostic value of clinicopathological factors and Ki67 expression in melanoma: a population-based cohort study Biol Sex Differ 2012;3):16-25
- Gabory A et al Placental contribution to the origins of sexual dimorphism in health and diseases: sex chromosomes and epigenetics Biol Sex Differ 2013;4:5-18
- Hanson M et al Developmental plasticity and developmental origins of noncommunicabledisease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms Prog Biophys Mol Biol 2011:272-80
- Kelly-Irving et al Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study BMC Public Health 2013;13:76-80
- Koppenol WH et al Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism Nat Rev Cancer 2011, 11:325-37
- Kroenke C et al 2004 Caregiving stress, endogenous sex steroid hormone levels, and breast cancer incidence. Am J Epidemiol 2004, 159:1019-27.
- Lillberg K et al Stressful life events and risk of breast cancer in 10. 008 women: a cohort study Am J Epidemiol 2003:157:415
- Nielsen N et al Are work-related stressors associated with diagnosis of more advanced stages of incident breast cancers? Cancer Causes Control 2008,19:297-303
- Ray PF et al Increased number of cells and metabolic activity in male human preimplantation embryos following in vitro fertilization J Repr Fert 1995;104:165-71
- Sun T et al Why does Jack, and not Jill, break his crown? Sex disparity in brain tumors Biol Sex Differ 2012;3:3-12
- Weathington JM et al Corticotropin-releasing factor receptor binding in the amygdala changes across puberty in a Sex-specific manner Endocrinology 2012:153:5701-5
- Wong MP, Fung LF, Wang E et al. Chromosomal aberrations of primary lung adenocarcinomas in nonsmokers. Cancer 2003;97:1263-70

Effects of Complementary and Alternative Medicine on Immune Function in Cancer Patients

Susan Lutgendorf PhD And Anil K. Sood, Md

Complementary and alternative medicine (CAM) therapies are commonly used by cancer patients. I will be discussing the most controversial type of Complementary and alternative medicine (CAM) therapies used by cancer patients, that is the use of energy or biofield therapies. These include therapies such as Reiki, Healing Touch, Therapeutic Touch, external Qi Gong, etc. This talk will discuss the theory behind the use of energy therapies in oncology settings and some of the evidence-based literature on preclinical and clinical findings. According to the National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), there are two types of energy fields that are included in energy medicine-- those that can be measured (called *veritable*) and those that have yet to be measured (called *putative*). Veritable energy fields include vibrations that can be measured, such as sound, visible light, laser beams, etc. Putative energy fields are harder to measure. It is thought that the energy that healers use includes both veritable and putative energies. Measurable (veritable) electromagnetic fields have had substantial use in medicine, such as in healing bone fractures. Energy therapies conceptualize the physical body as an energy field filled and surrounded with a "life force." When this life force can flow freely through the body, it is thought to support health. Blockages in the flow of life force (chi, or prana) cause illness. Energy healers modulate a patient's energy field to remove blocks and allow free flow of energy. This is thought to relieve various symptoms of illness, as well as to prevent emergence of illness.

Professor Harold Saxton Burr, a renowned professor of anatomy at Yale University in the first half of this century, was a pioneer in trying to characterize energy fields around living organisms. Burr proposed that there were electrodynamic fields, which he called "fields of life" or "L-fields," which were the organizing template of living organisms. He developed a methodology of measuring and mapping these fields with standard voltmeters. He mapped the fields of many of the trees on the Yale University campus and in the Yale forest. Using this technology he demonstrated that changes in the electrical potential of the L-field preceded changes in the health of the organism.

Burr's voltmeter technology was extended to gynecologic cancer populations in two publications in the 1940's where he reported that gynecologic cancer patients had reversed voltage polarities between their cervix and ventral abdominal wall as compared to healthy patients. However this line of research died out suddenly in the 1950's.

Today we still know very little about the role of electromagnetic patterns or fields in maintaining health. However, there is some documentation that the physiological processes of a living system such as plant growth, enzyme activation, or hemoglobin production can be positively influenced by nontouch influences thought to work by "exchange of energy".

Biofield Therapies are frequently sought out by cancer patients, but there is little information on efficacy, safety, dose or how they work. There is a high level of both interest and misconceptions.

I will be talking about a biofield therapy study with cervical cancer patients at the University of Iowa. Cervical cancer is the leading cause of cancer death in women in developing countries. In US there were 12,170 new cases of invasive cervical cancer and 4220 deaths in 2012. Patients diagnosed in advanced stages receive 6 weeks of daily radiation with chemotherapy (cisplatin) 1x/week followed by brachytherapy or high dose radiation. Common early side effects include diarrhea, nausea, lack of appetite, urinary and gynecologic symptoms, fatigue, immunosuppression. Late side effects are also common. Natural Killer (NK) cells are important in the immune response to cervical cancer. We used a type of biofield therapy called Healing Touch. This was developed as a nursing intervention in the 1980's. Healing Touch uses gentle touch and work in the patient's energy field to balance the patient's energy system" and strengthen the patient's "healing capacity". There are 30 specific techniques for modulation of energy. Practitioners train using a specific curriculum and certification developed by Healing Touch International.

Our University of Iowa Cervical Cancer Healing Touch research was funded by the National Institutes of Health. We included 60 (Ib1 to Iva) cervical cancer patients. All patients received 6 weeks of chemoradiation. Before their treatment they were randomized to HT, relaxation, usual care. Patients received HT or relaxation four days a week immediately after radiation in the clinical research center for the 6 weeks of their chemoradiation. Sessions lasted approximately 20-30 minutes. The outcome variables were NK cell activity, chemotherapy related toxicities, depression,

fatigue, and quality of life. Four specific Healing Touch techniques were used in every session to “unblock and modulate energy flow.” The Providers were College of Nursing faculty who were certified HT practitioners. The goal of relaxation therapy, one of the control conditions, was to provide a credible alternative therapy including social contact. For this we used a manualized intervention including passive progressive muscle therapy, autogenic training and relaxing imagery. The providers were trained research assistants. The second control group was a usual care group. Before randomization we asked patients a question about their expectations, and there was very little difference between groups.

The first thing we noted was that there was a significant difference between groups in the effects of the intervention on natural killer (NK) cell activity. The HT group maintained their NK activity quite well, while there were significant drops in the NK activity of both the relaxation group (43% decrease) and the usual care group (68% decrease). For depression (CES-D depressed mood subscale), there was a significant difference between HT vs. relaxation and usual care over time, in which the HT group showed a significant decrease in depressed mood over time whereas the RT and UC groups showed no drop in depressed mood. Similar findings were seen on the POMS depression subscale, where the HT group showed a significant decrease in POMS depression over time whereas the RT and UC groups showed no drop in depressed mood. There were no differences between the groups in physician-rated treatment toxicities, fatigue, QOL or days of treatment delay. In summary, the HT intervention preserved immune function, decreased depressed mood, but did not affect QOL, fatigue, treatment toxicities, days of treatment delay.

A second study, done at the University of California, San Diego, investigated the effectiveness of 8 one-hour sessions of biofield healing versus “mock” healing vs. waitlist control in 76 fatigued breast cancer survivors (stages I-IIIa). The “mock” healing was performed by skeptical individuals who performed the identical hand placements as the biofield practitioners but were instructed to refrain from any thoughts of healing the patient. Instead, they were told to think about upcoming research studies and grants. In both patients receiving biofield healing and mock healing, fatigue was significantly diminished as compared to controls; there was no difference in fatigue between these groups. Patients in the biofield healing groups showed a significantly more normalized pattern of diurnal cortisol variation than patients in either of the two other groups- this finding is important because cortisol patterns have been shown to be related to fatigue and to survival in cancer patients.

Potential mechanisms behind these results will be discussed. They include stress reduction, expectation, expertise of practitioners, effects of touch, and effects on the biofield. A number of in vitro studies, which will be discussed, have shown effects of biofield therapies on growth of various cells including bone cells and a variety of types of cancer cells. Methodological issues and recommendations for future research will be discussed.

Mind–Body Interventions in Oncology

Linda E. Carlson PhD*, Barry D. Bultz, PhD

Opinion statement

A number of mind–body interventions have been studied for use with cancer patients, primarily measuring outcomes relating to pain control, anxiety reduction, and enhancing quality of life. This chapter defines the scope and characteristics of mind–body interventions, followed by a selective review of research indicating their appropriate use or cautions in cancer care. Mind–body interventions included are hypnosis, imagery/relaxation, meditation, yoga, and creative therapies. Current evidence supports the efficacy of hypnosis and imagery/relaxation for control of pain and anxiety during cancer treatments. Meditation is supported for reductions in stress and improvements in mood, quality of life, and sleep problems. There is a growing body of support for yoga from randomized controlled trials for improving quality of life, sleep, and mood. Creative therapies such as visual arts, dance, and music may help cancer patients express their feelings and cope with the demands of a cancer experience.

Research on biological marker effects of mind–body therapies remains inconclusive. Study of mind–body interventions generally requires additional, methodologically rigorous investigation of how various interventions best assist patients during various phases of cancer survivorship, although a major benefit of these therapies lies in the opportunity for patients to self-select them.

Introduction

The National Institutes of Health Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) defines mind–body medicine as “a variety of techniques designed to enhance the mind’s capacity to affect bodily function and symptoms” [1•]. For purposes of this paper, “mind–body interventions” are defined as any treatment that addresses the interaction between the mind (thoughts, feelings) and body (physical processes).

A 2004 survey of American households found that 19% of respondents had used a mind–body therapy in the preceding year [2]. For cancer patients, that number ranges widely depending on type of therapy, diagnoses, year, and geographic region. Values range from a low of 16.9% use of relaxation in an Israeli sample [3] and 28% use of relaxation/meditation in an American breast cancer sample [4], to a high of 81.6% use of “mind–body” therapies in Hawaii [5•] and 60.6% in Taiwan [6]. A 2006 survey of over 2,000 breast cancer patients from the Nurses’ Health Study cohort found that 32% used relaxation or imagery and 12% practiced yoga [7].

Therapies commonly used by cancer patients, including hypnosis, imagery, relaxation, meditation, and yoga, plus “creative therapies” (art, music therapy, and the like) [8], define the scope of this review.

Psychotherapy and support groups are not included, as these well-documented interventions lie outside the purview of Integrative Oncology. The recent literature, addressing research results and indicating appropriate use of mind–body interventions, is summarized in this chapter for each major mind–body intervention reviewed.

Hypnosis

- Hypnosis is a natural state of aroused, attentive focal concentration coupled with a relative suspension of peripheral awareness and aimed at achieving symptom relief [9]. Techniques most often used for symptom reduction involve physical relaxation coupled with imagery that redirects attention from the distressing symptom. In this sense, it is sometimes difficult to distinguish, methodologically, hypnosis from imagery or relaxation, although hypnosis typically includes greater regulation of attention. Hypnosis works through physical relaxation plus attention control.
- In cancer care, hypnosis appears to be effective primarily for pain relief, analgesia, and anxiety reduction and for the control of nausea and vomiting [10–12]. Surgical and procedural pain also can be effectively controlled with hypnosis. In a randomized controlled trial, hypnosis was more effective in relieving pain and anxiety, and in improving hemodynamic stability, than standard care or structured attention [13]. Reviews of cancer pain in 2004, 2005, and 2006 [14–16•] conclude that there is evidence for the efficacy of hypnosis in controlling procedural-related pain and distress.

- Hypnosis may control anticipatory nausea and vomiting in pediatric cancer patients [17•] as well as adults. A recent review of hypnosis for emesis control covering six RCTs, five in children, indicated clinically significant reductions in anticipatory and conditioned nausea and vomiting [12]. Recent research documents the ability of hypnosis to improve depression and enhance natural killer cell counts in women with breast cancer [18], although the duration and clinical significance of such immune enhancement is questionable. A review of all studies of hypnosis for cancer patients published between 1999 and 2006 similarly concluded that hypnosis is a viable means of reducing pain and anxiety without side effects, while allowing patients to play an active role in their comfort and well-being [11••].

Guided imagery/relaxation

- Guided imagery involves engaging the imagination to create a sensory experience to achieve a clinical goal. The goal may be specific, such as to slow heart rate, stimulate immune function, or reduce pain or stress. More general goals include efforts to promote physical and psychic well-being. Imagery often is combined with progressive or passive muscle relaxation, which triggers what Herbert Benson termed the “relaxation response,” a set of physiologic reactions to disengaging the automatic fight or flight system. The resulting cascade of physiologic events decreases heart rate, respiration, and blood pressure [19].
- As is known also for hypnosis, relaxation and guided imagery can help control nausea and vomiting associated with chemotherapy, and treat conditioned anticipatory nausea that some patients develop even at the sight of their treatment center [17•]. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for the treatment of anticipatory nausea and vomiting include relaxation/systematic desensitization, hypnosis/guided imagery and music therapy [20].
- Recent guided imagery studies for cancer patients generally focus on pain management, improving surgical outcomes, and enhancing quality of life. Guided imagery combined with music therapy successfully decreased mood disturbance and improved quality of life (QL) in cancer survivors [21••]. Another study investigating the effect of progressive muscle relaxation on anxiety and quality of life after stoma surgery in colorectal cancer patients found significant decreases in anxiety and social concerns, and improved QL in the domains of physical and psychological health [22]. Similarly, in 96 women randomly assigned to progressive relaxation plus imagery treatment group or to a usual care control during chemotherapy, mood and quality of life improved significantly in the treatment group as compared to controls [23].
- In an attempt to isolate the effects of imagery alone, a review of the 103 published imagery studies revealed only 6 RCTs that compared imagery to either a no-treatment control or to another active intervention such as relaxation or hypnosis. Overall, imagery was more effective than no treatment for reducing depression, anxiety, and discomfort and for improving quality of life, but its effects were comparable to other mind-body interventions such as relaxation or hypnosis [21••]. This suggests that patients’ preference is as good a selection criterion as any other for mind–body therapies, and that the relative effectiveness of the individual therapies is similar across specific cancer diagnoses or age groups.

Meditation

- Once viewed by Western science as an esoteric Eastern novelty, meditation has become a worldwide practice and a topic of substantial research over the last three decades. Meditation is a family of techniques that intentionally train the mind in awareness and attention through mental focus on an object, sound, word, or phrase. Meditation’s primary benefits include relaxation, psychological insight, and decreased stress and pain.
- Despite common features, there are many variations on the basic theme, such as mantra meditations, which involve repetition of a word or phrase to focus the mind, sometimes with a string of beads to count the number of mental repetitions; breath awareness meditations; and contemplative meditation, where a word or phrase is repeated in a thoughtful manner in an effort to fully understand the deeper meaning of the word or phrase. The emphasis in contemplative meditation is on the underlying meaning of the word or phrase, in contrast to mantra meditation where the emphasis is on the systematic repetition of the word and not on its philosophical significance.
- “Mindfulness Based Stress Reduction” (MBSR) [24•] may be the most studied type of meditation for cancer patients. MBSR combines the mindfulness-meditation practice of focused

mental attention directed primarily on breath-awareness with gentle Hatha yoga in an 8-week group format. Attitudes of patience, acceptance, nonstriving, and the nonjudging of experience are consciously applied to the practice. The body of work investigating the efficacy of MBSR for patients with cancer has been reviewed in several publications since 2005 [25•–27].

- The bulk of the experimental work with MBSR has been conducted at the Tom Baker Cancer Centre (TBCC), where approximately 1,500 patients and caregivers have participated in related research since 1996. The work began with a study of 90 patients with various cancer diagnoses who were randomized to MBSR or to a wait-list control group. Patients randomized to MBSR improved significantly more on mood states and symptoms of stress when compared to controls. They reported less tension, depression, anger, concentration problems, and more vigor, as well as fewer peripheral manifestations of stress (e. g., tingling in hands and feet), cardiopulmonary symptoms of arousal, central neurological symptoms (e. g., dizziness, faintness), gastrointestinal symptoms, habitual stress behavioral patterns (e. g. smoking, grinding teeth, overeating, insomnia), anxiety/fear, and emotional instability compared to wait-list controls [28•].
- At six-month follow-up, similar benefits were seen, with more home meditation practice associated with greater decreases in overall mood disturbance, anxiety, depression, and irritability [29]. Later studies at TBCC and elsewhere substantiated these results. Bauer-Wu and Rosenbaum adapted MBSR for individual use in isolated hospitalized bone-marrow transplant (BMT) patients, finding immediate effects on levels of pain and anxiety [30]. The TBCC group also investigated the effects of MBSR on biological outcomes in a pre-post MBSR intervention with 59 early-stage breast and prostate cancer survivors [31–34]. T cell production of interleukin (IL)-4 increased and interferon gamma (IFN- γ) decreased, whereas NK cell production of IL-10 decreased. These results are consistent with a shift in immune profile from one associated with depressive symptoms to a more normal profile.

Yoga

- “Yogà” is derived from the Sanskrit word *yug*, meaning “to yoke” or “union” [35]. The yogis viewed the ultimate intent of yoga practice as uniting the individual with the universe, giving the individual a deeper awareness of life, where one no longer experiences living as separate, but instead as part of a larger whole [35]. In the Western world, yoga tends to be understood in terms of physical postures, which do indeed provide a static and active stretching, and isometric and dynamic strengthening, which improve flexibility, stability, strength and balance [36]. But yoga actually is a combination of meditation and physical postures.
- A Tibetan yoga intervention incorporating controlled breathing and visualization, mindfulness techniques, and low-impact postures in patients with lymphoma was evaluated in a randomized study. Patients in the yoga group reported significantly lower sleep disturbance scores compared with patients in the wait-list control group, including better subjective sleep quality, faster sleep latency, longer sleep duration, and less use of sleep medications [37].
- A recent randomized study compared six weeks of yoga classes to individual supportive counseling in a sample of 58 women with breast cancer undergoing radiation therapy [38]. Major improvement was found in the yoga group compared to the supportive care group for anxiety, depression, and stress, representing effect sizes well in the clinically significant range. In another RCT, 128 patients were randomly assigned to either a 7-week yoga intervention consisting of physical poses, breathing, and meditation exercises or a 12-week wait-list control [39•]. Changes in quality of life parameters were assessed at baseline and at 3 months postintervention. The yoga group had significantly improved overall quality of life, emotional well-being, social well-being, and decreased distressed mood. Over 69% of the participants attended at least half of the yoga sessions, which suggests that significant benefit can be achieved even with intermittent attendance.

Creative therapies

- Mind–body interventions known collectively as creative therapies include art, music, dance, and writing therapy, or journaling. For cancer patients, creative therapies typically are intended to integrate physical, emotional, and spiritual care by facilitating creative ways for patients to respond to their cancer experience [40].

- There are many program descriptions in the literature that address the visual arts [41], music therapy [42], creative writing [41], and mixedmodality programs [43, 44]. With the exception of music therapy, few have been subjected to systematic evaluation. Music therapy is provided by professional musicians who received additional training in the use of music, rather than words, to facilitate communication and to achieve therapeutic goals. Many major medical institutions offer music therapy programs as well as internships for music therapists. Such programs tend to be well received by patients, family members, and oncology staff. Music therapy is especially beneficial at the end of life when patients may no longer be able to access words with facility. Music provides an outlet for the emotions.
- A randomized controlled study evaluating music therapy for patients undergoing autologous stem cell transplantation collected serial measurements of anxiety, depression, pain, and total mood disturbance. The music therapy group had significant decreases in their anxiety, depression and total mood disturbance compared with the standard-care control group [45]. Randomized trial methodologies have been applied in a few efforts to evaluate art therapy programs. Women with nonmetastatic breast cancer undergoing radiotherapy were randomized to individual weekly art therapy sessions or to usual care. Women in the art program evidenced greater increases in coping resources than those assigned to the control group [46]. Finally, a unique modification of MBSR called Mindfulness-Based Art Therapy (MBAT) combines the principles of MBSR with other creative modalities. In a trial of 111 patients, researchers compared the eightweek MBAT intervention to a wait-list control in a cohort of women with mixed cancer types undergoing standard oncology care. Compared to the usual care group, the MBAT participants were found to have less depression, anxiety, somatic symptoms of stress, and less hostility [47].
- Studies of expressive writing techniques such as maintaining a journal show mixed results. Benefits were found in groups of general medical patients [48], and in a randomized study of cancer patients who wrote about their cancer journey or about a neutral experience, patients in the experimental group reported significantly less sleep disturbance, better sleep quality and sleep duration, and less daytime dysfunction than the others [49]. However, another study of 71 individuals attending a community cancer support group reported increased distress when describing their cancer experience [50].

Conclusions

- Evidence for the usefulness of mind–body interventions in cancer care indicates that these noninvasive interventions effectively help patients cope with many common physical and emotional symptoms. Problems that can be effectively reduced include pain, nausea and vomiting, anxiety and depression, sleep disorders, and general decreased quality of life.
- Results found across the range of mind–body therapies indicate the utility of hypnosis, imagery and other relaxation therapies, meditation, yoga, and creative therapies.
- Overall, the outcome measures applied, rather than the specificity of the effect of the interventions themselves, may drive the conclusions drawn. While many mind–body interventions may affect similar change across a range of outcome measures, not all have been tested with broad outcome measures or compared to one another. Hence, in advising patients concerning the use of mind–body interventions, if the goal is to improve pain tolerance during medical treatments or procedures, hypnosis or relaxation/imagery have the most empirical support. If the goal is to decrease stress symptoms, MBSR has the largest evidence base thus far. If the intention is to assist coping and improve mood and quality of life, any of the interventions reviewed here are likely to be beneficial. But patient interest and preference, plus the opportunity to self-select, are paramount.
- Research in this area is still developing and often less than ideal. Future research might compare mind–body interventions to one another and to other active interventions, using larger sample sizes, a wider range of applicable outcome measures, broader sampling frames, and population-based recruitment methods of patients other than women with breast cancer who remain the target of most mind–body research. Longer follow-up periods also are needed.
- However, it is likely that patient interest, which drives the intensity of practice and its enjoyment, plays a major positive role. In theory, one might wish for studies that incorporate optimal research design, but such research also would have to include patient interest or selfselection criteria, as those may play the major role in research results. Meanwhile, these noninvasive,

inexpensive therapies work for many patients, and they offer the rare additional opportunity for cancer patients to play a role in their own care by selecting and pursuing a regimen that they find appealing and helpful.

Acknowledgments Dr. Linda E. Carlson holds the Enbridge Research Chair in Psychosocial Oncology, co-funded by the Canadian Cancer Society Albert/NWT Division and the Alberta Cancer Foundation. Thanks to Joshua Lounsberry for assistance with editing and reference management.

References and Recommended Reading

Papers of particular interest, published recently, have been highlighted as:

- Of importance
- Of major importance

1. •• What is CAM? [NCCAM CAM Basics]. Available at: <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam/>. Accessed 5/7/2008.
2. Wolsko PM, Eisenberg DM, Davis RB, Phillips RS: Use of mind-body medical therapies. *J Gen Intern Med* 2004, 19(1):43–50.
3. Paltiel O, Avitzour M, Peretz T, Cherny N, Kaduri L, Pfeffer RM, et al.: Determinants of the use of complementary therapies by patients with cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19(9):2439–2448.
4. Henderson JW, Donatelle RJ: Complementary and alternative medicine use by women after completion of allopathic treatment for breast cancer. *Altern Ther Health Med* 2004, 10(1):52–57.
5. • Shumay DM, Maskarinec G, Gotay CC, Heiby EM, Kakai H: Determinants of the degree of complementary and alternative medicine use among patients with cancer. *J Altern Complement Med* 2002, 8(5):661–671.
6. Yang C, Chien LY, Tai CJ: Use of complementary and alternative medicine among patients with cancer receiving outpatient chemotherapy in Taiwan. *J Altern Complement Med* 2008, 14(4):413–416.
7. Buettner C, Kroenke CH, Phillips RS, Davis RB, Eisenberg DM, Holmes MD: Correlates of use of different types of complementary and alternative medicine by breast cancer survivors in the nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat* 2006, 100(2):219–227.
8. Astin JA: Mind-body therapies for the management of pain. *Clin J Pain* 2004, 20(1):27–32.
9. Spiegel D, Moore R: Imagery and hypnosis in the treatment of cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 1997, 11(8):1179–1189; discussion 1189–1195.
10. Marcus J, Elkins G, Mott F: The integration of hypnosis into a model of palliative care. *Integr Cancer Ther* 2003, 2(4):365–370.
11. •• Neron S, Stephenson R: Effectiveness of hypnotherapy with cancer patients' trajectory: emesis, acute pain, and analgesia and anxiolysis in procedures. *Int J Clin Exp Hypn* 2007, 55(3):336–354.
12. Richardson J, Smith JE, McCall G, Richardson A, Pilkington K, Kirsch I: Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: a systematic review of the research evidence. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007, 16(5):402–412.
13. Lang EV, Benotsch EG, Fick LJ, Lutgendorf S, Berbaum ML, Berbaum KS, et al.: Adjunctive non-pharmacological analgesia for invasive medical procedures: a randomised trial. *Lancet* 2000, 355(9214):1486–1490.
14. Wild MR, Espie CA: The efficacy of hypnosis in the reduction of procedural pain and distress in pediatric oncology: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr* 2004, 25(3):207–213.
15. Rajasekaran M, Edmonds PM, Higginson IL: Systematic review of hypnotherapy for treating symptoms in terminally ill adult cancer patients. *Palliat Med* 2005, 19(5):418–426.
16. • Richardson J, Smith JE, McCall G, Pilkington K: Hypnosis for procedure-related pain and distress in pediatric cancer patients: a systematic review of effectiveness and methodology related to hypnosis interventions. *J Pain Symptom Manage* 2006, 31(1): 70–84.
17. • Newell SA, Sanson-Fisher RW, Savolainen NJ: Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94(8):558–584.
18. Hudacek KD: A review of the effects of hypnosis on the immune system in breast cancer patients: a brief communication. *Int J Clin Exp Hypn* 2007, 55(4):411–425.
19. Benson H: The relaxation response: therapeutic effect. *Science* 1997, 278(5344):1694–1695.
20. NCCN Physician Guidelines Index. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed 5/7/2008.
21. •• Roffe L, Schmidt K, Ernst E: A systematic review of guided imagery as an adjuvant cancer therapy. *Psychooncology* 2005, 14(8):607–617.
22. Burns DS: The effect of the bonny method of guided imagery and music on the mood and life quality of cancer patients. *J Music Ther* 2001, 38(1):51–65.

23. Cheung YL, Molassiotis A, Chang AM: The effect of progressive muscle relaxation training on anxiety and quality of life after stoma surgery in colorectal cancer patients. *Psychooncology* 2003, 12(3):254–266.
24. • Kabat-Zinn J: *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain and Illness*. New York: Delacourt, 1990.
25. •• Ott MJ, Norris RL, Bauer-Wu SM: Mindfulness meditation for oncology patients. *Integr Cancer Ther* 2006, 5:98–108.
26. Mackenzie MJ, Carlson LE, Specia M: Mindfulnessbased stress reduction (MBSR) in oncology: rationale and review. *Evid Based Integr Med* 2005, 2:139–145.
27. Carlson LE, Specia M: Managing daily and long-term stress. In *Handbook of Cancer Survivorship*. Edited by Feurstein M. New York: Springer; 2007:339–360.
28. • Specia M, Carlson LE, Goodey E, Angen M: A randomized, wait-list controlled clinical trial: the effect of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients. *Psychosom Med* 2000, 62(5):613–622.
29. Carlson LE, Ursuliak Z, Goodey E, Angen M, Specia M: The effects of a mindfulness meditation based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients: Six month follow-up. *Support. Care Cancer* 2001, 9:112–123.
30. Bauer-Wu SM, Rosenbaum E: Facing the challenges of stem cell/bone marrow transplantation with mindfulness meditation: a pilot study. *Psychooncology* 2004, 13:S10–S11.
31. Horton-Deutsch S, O'Haver Day P, Haight R, Babin-Nelson M: Enhancing mental health services to bone marrow transplant recipients through a mindfulness-based therapeutic intervention. *Complement Ther Clin Pract* 2007, 13(2):110–115.
32. Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey E: Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. *Psychosom Med* 2003, 65(4):571–581.
33. Carlson LE, Specia M, Patel KD, Goodey E: Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2004, 29:448–474.
34. Carlson LE, Specia M, Faris P, Patel KD: One year prepost intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients. *Brain Behav Immun* 2007, 21(8):1038–1049.
35. Iyengar BKS: *Light on Yoga*. New York: Allen and Irwin, 1976.
36. Raub JA: Psycho-physiologic effects of Hatha Yoga on musculo-skeletal and cardiopulmonary function: a literature review. *J Complement Med* 2002, 8:7–12.
37. Cohen L, Warneke C, Fouladi RT, Rodriguez MA, Chaoul-Reich A: Psychological adjustment and sleep quality in a randomized trial of the effects of a Tibetan yoga intervention in patients with lymphoma. *Cancer* 2004, 100(10):2253–2260.
38. Banerjee B, Vadiraj HS, Ram A, Rao R, Jayapal M, Gopinath KS, et al.: Effects of an integrated yoga program in modulating psychological stress and radiation-induced genotoxic stress in breast cancer patients undergoing radiotherapy. *Integr Cancer Ther* 2007, 6(3):242–250.
39. • Moadel AB, Shah C, Wylie-Rosett J, Harris MS, Patel SR, Hall CB, et al.: Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: effects on quality of life. *J Clin Oncol* 2007, 25(28):4387–4395.
40. Deane K, Carman M, Fitch M: The cancer journey: bridging art therapy and museum education. *Can Oncol Nurs J* 2000, 10(4):140–146.
41. Gabriel B, Bromberg E, Vandenbovenkamp J, Walka P, Kornblith AB, Luzzatto P: Art therapy with adult bone marrow transplant patients in isolation: a pilot study. *Psychooncology* 2001, 10(2):114–123.
42. Trauger-Querry B, Haghghi KR: Balancing the focus: art and music therapy for pain control and symptom management in hospice care. *Hosp J* 1999, 14(1):25–38.
43. Heiney SP, Darr-Hope H: Healing icons: art support program for patients with cancer. *Cancer Pract* 1999, 7(4):183–189.
44. Lane MT, Graham-Pole J: Development of an art program on a bone marrow transplant unit. *Cancer Nurs* 1994, 17(3):185–192.
45. • Cassileth BR, Vickers AJ, Magill LA: Music therapy for mood disturbance during hospitalization for autologous stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *Cancer* 2003, 98(12):2723–2729.
46. Oster I, Svensk AC, Magnusson E, Thyme KE, Sjodin M, Astrom S, et al.: Art therapy improves coping resources: a randomized, controlled study among women with breast cancer. *Palliat Support Care* 2006, 4(1):57–64.
47. Monti DA, Peterson C, Kunkel EJ, Hauck WW, Pequignot E, Rhodes L, et al.: A randomized, controlled trial of mindfulness-based art therapy (MBAT) for women with cancer. *Psychooncology* 2005, 15(5):363–373.
48. • Frisina PG, Borod JC, Lepore SJ: A meta-analysis of the effects of written emotional disclosure on the health outcomes of clinical populations. *J Nerv Ment Dis* 2004, 192(9):629–634.

49. de Moor C, Sterner J, Hall M, Warneke C, Gilani Z, Amato R, et al.: A pilot study of the effects of expressive writing on psychological and behavioural adjustment in patients enrolled in a Phase II trial of vaccine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Health Psychol* 2002, 21(6):615–619. 50. Owen JE, Giese-Davis J, Cordova M, Kroenwetter C, Golant M, Spiegel D: Self-report and linguistic indicators of emotional expression in narratives as predictors of adjustments to cancer. *J Behav Med* 2006, 29(4):335–345.

WORKSHOP

Psychological Interventions for Ovarian Cancer Patients

Susan Lutgendorf

Although ovarian cancer ranks second in incidence among gynecologic cancers, more women die annually from ovarian cancer than cancers of all other gynecologic sites combined. Patients tend to report elevated levels of anxiety, depression and poor sleep quality throughout the first year of survivorship, in part due to poor prognosis. Because of distress, compromised QOL, and low rates of survival for the majority of women with ovarian cancer, development of innovative approaches for improving quality of life and potentially slowing disease progression is of paramount importance. We have recently shown poorer survival in socially isolated ovarian cancer patients.

Psychosocial interventions for cancer have the goals of reducing stress, treating depressive symptoms, improving social support and quality of life. Such interventions exist for breast cancer patients but development of psychosocial interventions for ovarian cancer patients has been limited. Barriers to development of such interventions for ovarian cancer patients have included: 1) the population of ovarian cancer patients at any one center tends to be more limited than breast cancer patients; 2) patients come for treatment from extensive distances and travel to participate in an in-person group is difficult; and 3) patients may be too debilitated to travel to participate in an intervention.

Because of the high likelihood of recurrence and high levels of distress that accompany the disease, interventions that address psychosocial needs of ovarian cancer patients are important. An intervention will be discussed that incorporates aspects of cognitive behavioral stress management (CBSM), mindfulness based stress reduction (MBSR), and acceptance and commitment therapy (ACT). Each of these interventions has been shown to be efficacious, and each offers unique advantages for addressing the issues relevant to cancer survivors. For example, CBSM provides problem-focused and emotion-focused coping skills, and helps survivors reduce symptoms by recognizing and refuting distorted thoughts. ACT offers the opportunity for survivors to identify meaningful values and activities and prioritize valued activities in their survivorship. Both mindfulness and ACT teach the ability to live more fully in the present, to increase distress tolerance and emotional reactivity, to increase compassion for oneself and others, and to deepen the experience of the moment while decreasing avoidance. Since social support is positively related to survival in ovarian cancer patients, the intervention is group-based to enhance social connection. The format is modified from the University of Miami B-Smart Intervention for breast cancer patients developed by Dr. Mike Antoni and colleagues. The intervention is delivered in ten weekly 2-hour sessions with homework assignments. Each two hour session starts with a relaxation or meditation exercise, and then goes on to the material under discussion for the day.

The intervention was originally developed for patients during the period immediately following active treatment, which is a pivotal one for survivors in that they are readjusting to their normal lives. At this time, an intervention can provide skills to support an optimal trajectory of recovery. However, this intervention can be used at any time after diagnosis, as long as the patients have the energy to participate.

During the workshop the participants will get personal experience with some of the components of the group intervention, including components related to stress, relaxation, personal goals, spirituality and meaning.

Design of the Intervention

- Week 1 Introduction, Overview, and Rationale for Stress Management
- Week 2 Stress and Awareness
- Week 3 Automatic Thoughts and Cognitive Distortions
- Week 4 Rational Thought Replacement
- Week 5 Coping with Challenges
- Week 6 Mindfulness and Acceptance Strategies
- Week 7 Social Support
- Week 8 Effective Communication- Anger and Assertiveness
- Week 9 Making Peace with Mortality and Spirituality: Finding Meaning
- Week 10 Wrap up

The Effect of a Mindfulness Meditation-Based Stress Reduction Program on Mood and Symptoms of Stress in Cancer Outpatients

Linda E. Carlson

Emotional distress after receipt of a diagnosis of cancer is common. Doubts and fears about the future, changes in social roles, and physical symptoms or functional losses resulting from the disease or its treatment are among the precipitating factors. Compounding these difficulties, popular lore and equivocal scientific findings lead many patients to conclude that stress, including the very stress caused by their cancer experience, may contribute to recurrence or progression of their disease. As a consequence, persons diagnosed with cancer are increasingly seeking out supportive and complementary therapies as adjuncts to medical treatment in their efforts to cope with their illness and to promote healing. Growing interest in the use of these therapies reflects a desire for a more holistic approach to cancer treatment, which acknowledges our growing, albeit limited, understanding of the links between social, psychological, and physiological determinants of health. A variety of psychosocial interventions that effectively ameliorate the distress or improve the quality of life of cancer patients have been developed. Methods of promoting relaxation to self-regulate arousal and reduce distress, including various forms of meditation, make up one category of behavioral intervention of demonstrated utility across a spectrum of healthcare concerns. Derived from what were originally and primarily religious or spiritual practices, meditation has been adapted for secular purposes and is believed to bestow on its practitioners subjective benefits of personal transcendence, equanimity, and tranquility in addition to purported health benefits. There are several forms of meditation.

Mindfulness meditation has roots in Buddhist Vipassana and Zen practices. It involves moment-by-moment, detached awareness and observation of the continually changing field of perception and its contents, and has been evaluated in a number of clinical settings. Quasiexperimental studies suggest that mindfulness meditation may be useful in the treatment of anxiety disorders, chronic pain, and fibromyalgia. In a variety of samples of mostly healthy adults, the practice of meditation has also been associated with physical benefits, such as decreased heart rate, slowed respiration, decreased blood pressure, lowered lipid levels, decreased levels of circulating stress hormones, and enhanced immune function. Psychological effects, including lower levels of anxiety and stress, less substance abuse, and better overall psychological health, have also been reported.

We suspected that the practice of meditation and ancillary techniques could help cancer patients cope with their disease and treatment by providing a means of monitoring and regulating their own arousal, by allowing them to face and evaluate problems with greater emotional equilibrium, and by providing an avenue for them to assume an active role in pursuing personal health objectives. We began offering a pilot program that incorporated an evaluation component, revised the program on the basis of feedback from participants, and designed a clinical trial to evaluate the efficacy of our intervention. We hypothesized that a relatively brief meditation-based stress reduction program, delivered in a group format, would improve mood and reduce the stress experienced by cancer outpatients undergoing treatment or follow-up at our tertiary care cancer treatment facility.

Meditation for cancer patients

This workshop will focus more on the details of the Mindfulness-Based Cancer Recovery (MBCR) program, as well as research results from other groups studying meditation for cancer patients.

I will then summarize the MBCR curriculum week by week, with examples of exercises done in the class. The weekly themes of each class are:

1. Introduction to Mindfulness
2. Mindfulness Attitudes
3. Mindbody Wisdom and Healing (stress responding vs. reacting)
4. Balance (breathing)
5. Mindful Coping
6. Cultivating Beneficial States of Heart and Mind (Imagery)
7. Deepening and Expanding
8. Moving into the World

Experiential practices including breath awareness, simple standing yoga and loving-kindness meditation will be introduced and practiced by participants.

Terapie integrate in oncologia: basi scientifiche ed esperienze

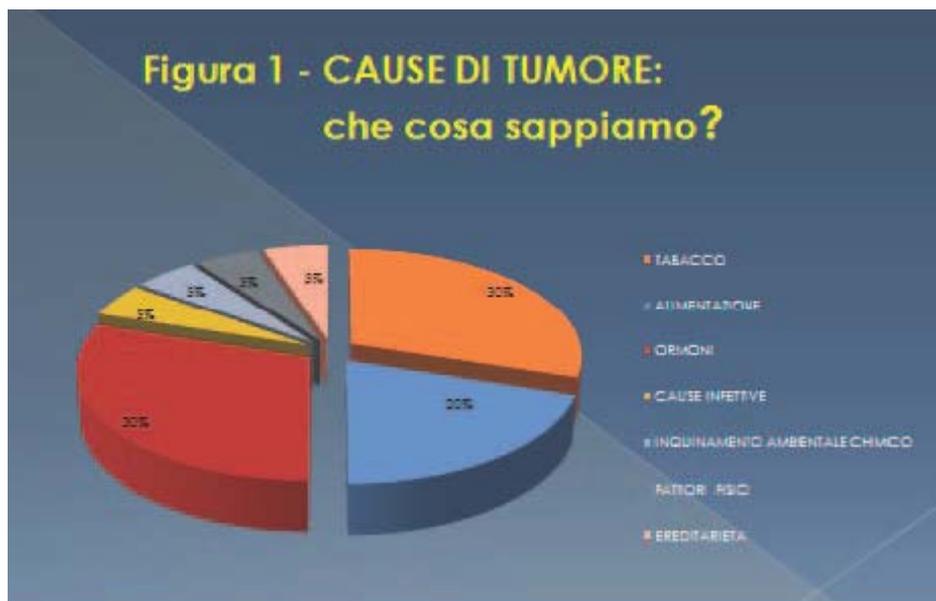
Integrative Oncology: scientific basis and experiences

Walter Legnani

Medico oncologo, socio SIPNEI Lombardia

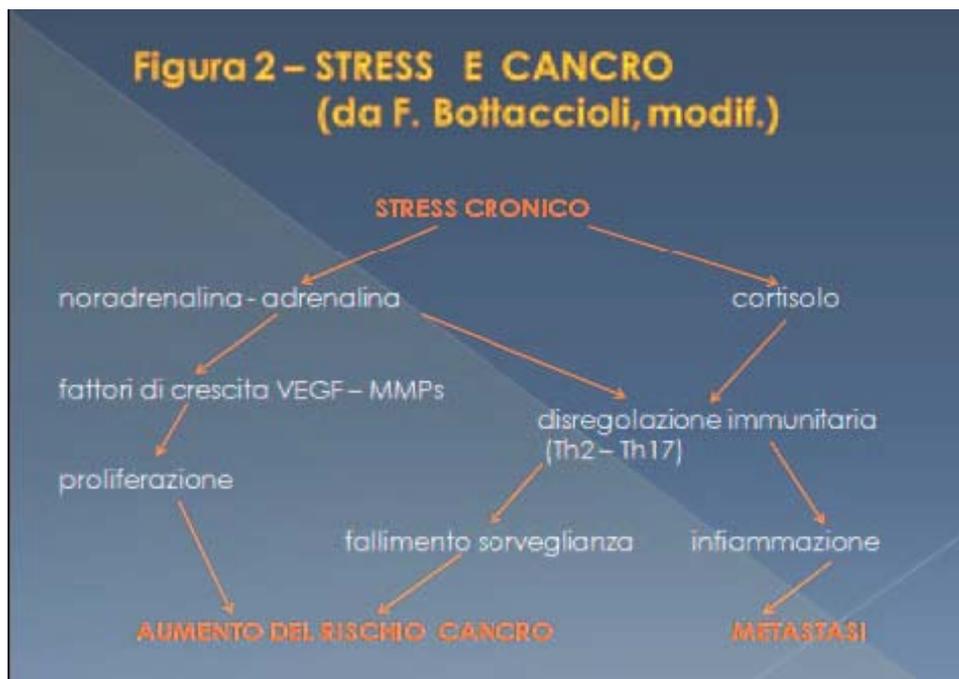
According to PNEI scientific pattern, cancer is a complex event, that consequently requires a multi-factorial approach. Besides the conventional therapy, and not in place of that, it is always more common to use some integrative kinds of treatment, in order to get the quality of life better, to improve the physical and psychological well being. These therapies can furthermore decrease the toxic effects of chemo and radiotherapy. We will emphasize in this article the importance of an appropriate diet, we want to mention the main kinds of care, for instance psychotherapy, acupuncture, movement therapies like tai chi and yoga, meditation, artistic therapies, herbs and homeopathy. The choice of one or more of these integrative therapies, together with conventional ones, can represent a tailored way of care for a patient with cancer. This may also be a possibility of a joint work of professions that is patient-centered.

L'interpretazione eziopatogenetica del tumore può essere definita oggi il grande rebus della ricerca medica. Solo pochi decenni fa si viveva la certezza che la causa o diverse cause sarebbero emerse prima o poi con chiarezza; oggi invece i nessi relazionali sono scomposti in una varietà di agenti, di cui nessuno totalmente determinante. Non causa dunque, ma fattori di rischio. Cosa sappiamo oggi di questi? Lo sintetizziamo con poche parole nella Figura 1.



Si parla del cancro come di un'alterazione della genetica cellulare. Questo non significa però una prevalenza di fattori ereditari, che determinerebbero solo il 5% circa degli eventi tumorali. È vero inoltre che all'inizio della genesi del cancro c'è un danno del DNA, ma questo danno non sempre porta al tumore. Perché poi a parità di esposizione di fattori mutageni (es. il fumo), non tutti gli individui sviluppano tumore? Ci sono in verità vari altri fattori che possono influenzare la carcinogenesi, quali la razza, il sesso, l'età, le abitudini dietetiche, la comorbidità, lo stress, la predisposizione genetica su cofattori (ad es. capacità di riparazione del danno del DNA). Questo stato di cose indica di logica la necessità di affrontare il complesso problema cancro in modo complesso, o meglio composito, prendendo in considerazione i diversi aspetti della persona che possono entrare in gioco nel processo. Nuovi paradigmi scientifici come il modello PNEI, supportato e confermato da quel recente capovolgimento interpretativo che chiamiamo "epigenetica", (letteralmente "controllo sul patrimonio genetico") condurrebbero, se ne teniamo conto, a un sostanziale cambiamento nell'approccio curativo ai malati di cancro, con implicazioni notevoli. Il primo punto è che gli stili di vita, influenzando il sistema endocrino, nervoso,

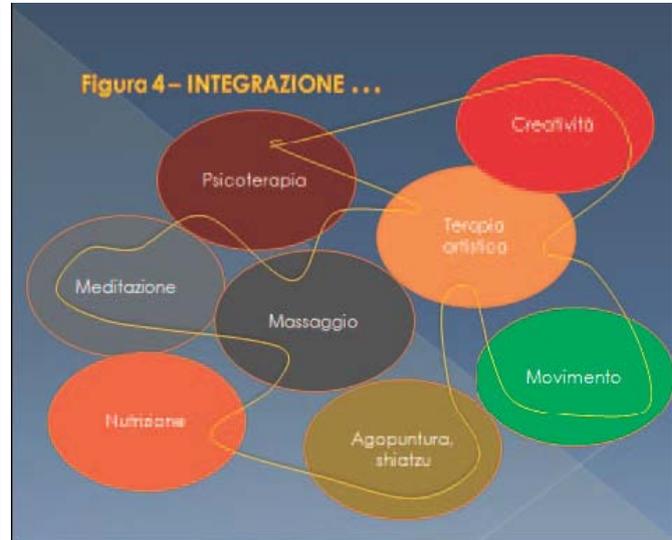
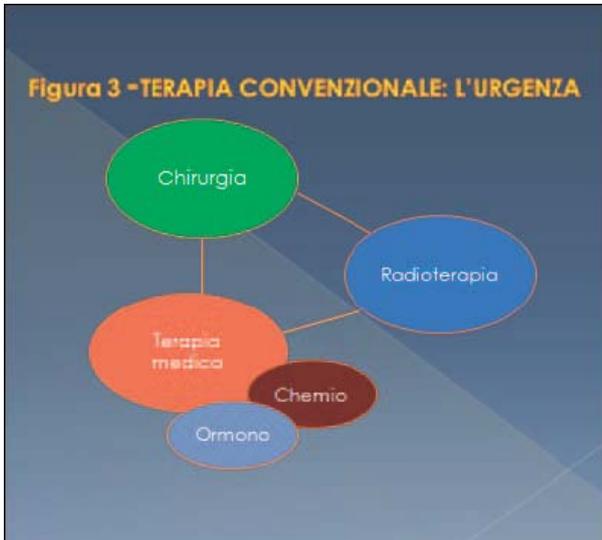
immunitario, possono influire sull'ambiente intrinseco intracellulare, come la membrana, i sistemi ossidativi, la riparazione del DNA. In secondo luogo è da ritenersi che intervenire sulla mente può indurre cambiamenti sul corpo e agire sul corpo può modificare la mente. Il primo fattore che può prevenire o modificare l'andamento della malattia tumorale è l'alimentazione. Un argomento talmente importante da meritare una trattazione a parte e, pur citandolo solo, lo mettiamo al primo posto. La dieta può essere un aiuto importante nella prevenzione primaria, ma anche nella prevenzione delle recidive e nelle varie fasi della malattia, gli studi indicano che è possibile evitare il 30 circa dei casi di tumore. Non deve peraltro essere un'alternativa ad altre forme di prevenzione e di cura e deve far parte di un adeguato stile di vita in generale (movimento, ritmo di vita, evitare sostanze tossiche come il fumo e l'alcool). La PNEI sostiene, sulla base di una vasta letteratura, che alterazioni immunitarie legate alla funzione linfocitaria, ma anche ad altri componenti come i macrofagi, intervengano a favore o a sfavore della patogenesi tumorale anche col tramite di linfocine correlate al processo di infiammazione cronica tissutale. Questo squilibrio del processo difensivo, ma più in generale del processo identificativo self – non self, è correlato ai livelli ormonali a loro volta legati allo stress. (7)(8)(9)(10). Lo stress protratto nel tempo, o uno stress acuto molto importante, che lascia una "ferita inguaribile", sopprimono la reattività del sistema immunitario tramite la produzione di cortisolo, adrenalina e noradrenalina (v. Fig. 2). In realtà la corrispondenza tra livello di stress e insorgenza e risposta al cancro non è così lineare. Altri studi hanno individuato come fattore discriminante il tipo di coping. Si intende con questo la capacità reattiva della persona, il suo essere in grado di mobilitare le proprie risorse in modo finalizzato per "farcela". È questo il significato di coping. Queste considerazioni indirizzerebbero a un approccio curativo che si preoccupi di correggere questi fattori psico-neuro-ormonali, ponte fra stress e assetto immunitario. In realtà l'approccio ufficiale oggi propone uno schema di terapie citoriduttive (chirurgia, radioterapia, chemioterapia, ormonoterapia) che contrastino l'aggressività di una crescita cellulare non controllata.



Una sorta di risposta bellica a un'invasione che minaccia l'integrità (cancro = una presenza interna tentacolare). I progressi delle recenti terapie, cosiddette biologiche (anticorpi monoclonali e piccole molecole agenti sulla trasmissione dei segnali di crescita) sono volti non a mettere in discussione l'aspetto bellico dell'intervento, ma a renderlo più selettivo verso le cellule alterate. Anticorpi monoclonali e tecniche radio-chirurgiche come "bombe intelligenti". Va detto che le terapie, se pure le più avanzate e costose, non sempre si rivelano decisive e corrispondenti alle attese. I risultati sono scarsi in proporzione allo sforzo scientifico ed economico impiegato: miglioramenti nella sopravvivenza di poche settimane, per di più con pessima qualità di vita. Di fronte a questo problema è importante oggi una visuale più ampia da parte dei terapeuti, quella che oltre all'obiettivo sopravvivenza guardi il presente, il qui e ora, la qualità della vita del paziente.

Coscienti che le due cose hanno la stessa dignità. Tutto questo presuppone la comunicazione col paziente con questa finalità:

- Cercare insieme se e quale terapia convenzionale (chirurgia RT, CT, OT, farmaci biologici).
- Cercare terapie complementari utili alla sua situazione specifica di malattia e di terapia.
- Rispondere alla richiesta di significati e di cambiamento che la malattia di per se stessa pone.
- Lavorare per una gestione dello stress (psicoterapia, terapie artistiche, meditazione, ...)
- Impostare insieme una giusta alimentazione e una pratica di movimento fisico fattibile e gradita al paziente.



Possiamo citare a questo riguardo un particolare modello curativo, quello della medicina antroposofica, nato un secolo fa in Germania dall'incontro tra le particolari intuizioni di Rudolf Steiner e un medico disponibile a sperimentare, la dr. ssa Ita Wegman. Un modello antico, ma ancora pienamente in atto in diverse cliniche svizzere e tedesche, pienamente inserite nel servizio sanitario di questi paesi. Una metodica che invero ha varcato molti confini, basta vedere la recentissima pubblicazione di Ben-Arye e coll. del Centro Oncologico di Haifa in Israele, del luglio 2013, dal titolo "Barriere e sfide nell'integrazione della medicina antroposofica nella terapia di supporto del tumore al seno" (4). La terapia prevedeva l'infusione di estratti di vischio, di altri rimedi naturali, di terapia artistica (modellaggio, pittura, arte della parola, musica, canto), terapia di movimento (euritmia), massaggio ritmico, lavoro sulla biografia. Da allora altri modelli stanno sempre di più prendendo forma in tutto il mondo. Il cambiamento metodologico è sostanziale: fermo restando il ruolo coordinativo dell'oncologo, fondamentale e allo stesso tempo non esaustivo,



diventa altrettanto importante il ruolo di altri operatori, che scendono in campo in quel connettivo tra psiche, ormoni e immunità che è la vita fisica e psichica dell'uomo-persona. Ecco pertanto che altre possibilità di cura si possono affiancare a quelle convenzionali, sono illustrate nelle Figure 3 e 4. Ne viene un modello di cura complessivo che è stato ben espresso da Stephan Sagar (Dipartimento di Oncologia

dell'Università di Hamilton, in Canada) presso l'Istituto Sup. di Sanità di Roma a un recente congresso internazionale ARTOI (Associazione Ricerca Terapie Oncologiche Integrate) proprio su questo argomento.

Consideriamo alcune delle modalità terapeutiche che possiamo mettere in atto nel campo della cura integrata. Scegliamo le più diffuse e le più studiate, consapevoli di come gli studi siano lontano dall'evidenza assoluta, e coscienti di svolgere un compito più esemplificativo che esaustivo.

Psicoterapia

Esiste una vasta letteratura in merito ed esperienze consolidate, per cui la presenza di un supporto psicologico all'interno di un servizio di cura oncologico, o comunque nel cerchio terapeutico del paziente, è ormai talmente accettato da non avere bisogno di dimostrazioni. Il motivo di differenziazione può essere di tipo epistemologico, quale ruolo e quali obiettivi attribuire a questo lavoro. In generale le esperienze possono essere così interpretate nella loro metodologia e finalità:

- esprimere ed elaborare l'emotività e lo stress legati alla malattia, elementi condizionanti l'affronto della terapia e la visione del futuro
- supporto nelle scelte pratiche legate alla malattia stessa e alla cura
- elaborazione della perdita fisica, della perdita funzionale, della paura del dolore e della morte
- migliorare la comunicazione all'interno del gruppo di appartenenza
- inquadrare il "messaggio" della malattia e il senso all'interno della propria biografia

Vi sono diversi tipi di psicoterapia, dall'analisi a lungo termine ai trattamenti brevi problem-oriented; la terapia può riguardare le esperienze emozionali, lavorare sugli stili di coping. Del vasto range esistente di tecniche psicoterapiche possiamo citare come esempi:

- terapie comportamentali (modificazione del comportamento)
- terapie centrate sul paziente (il paziente "dirige" la tipologia di sessione terapeutica)
- terapia centrate sul corpo (respirazione, movimento, pressioni manuali che aiutino il paziente a esprimere le sue emozioni)
- terapie cognitive o cognitivo-comportamentali (rimozioni di pensieri che influenzano negativamente il comportamento e riprogrammazione di messaggi interni)
- terapie di famiglia o di coppia (coinvolgimento del partner)
- terapia di gruppo (molto variabili nella composizione del gruppo e nella durata)
- terapie psico-dinamiche (analisi a lungo termine che pone in relazione i vissuti emozionali attuali con le esperienze dell'infanzia).

Dalle esperienze di Le Shan negli anni '50 sulle relazioni personalità – malattia, molte pubblicazioni sono avvenute nell'ultimo ventennio da nomi come Norman Cousins, Bernie Siegel, Carl Simonton, in particolare centrate sull'affronto dei vissuti di hopelessness, passività e depressione. In molti centri di molti paesi le modalità di approccio psichico derivanti dall'esperienza di questi autori sono diventate parte integrante del trattamento dei pazienti oncologici. Le ricerche hanno evidenziato che i benefici della psicoterapia per i malati di cancro avvengono in diverso modo, dal miglioramento del livello generale di ansia e depressione al superamento di problemi specifici, come la paura-fobia degli aghi o la claustrofobia della Risonanza Magnetica. Ma riguardano anche paure più importanti e con fondamento reale come nell'imminenza di chirurgia o chemioterapia, paure che non raramente conducono il paziente a rifiutare un trattamento giustificato se non supportato adeguatamente. Un accenno a parte merita l'ipotesi che all'interno del team di cure oncologiche si lavori sulla creatività come fattore terapeutico. Alla base di questo sta la constatazione che durante la diagnosi e la cura oncologica si vive una situazione che è l'antitesi della creatività:

- la malattia occupa tutto
- il presente è tempo di pena
- la progettualità futura è in crisi
- spesso si è immersi in un mondo estraneo che non manda messaggi positivi.

Un campo ancora inesplorato, che di per sé poco si presta alle metanalisi. La creatività da suscitare o resuscitare è quanto di più individuale, e la verifica della sua utilità è quanto mai soggettiva. Può trattarsi di arte, di scrittura narrativa o poetica, di musica ma anche di lavoro manuale e pratico. Questo non impedisce una verifica oggettivata da questionari validati sulla qualità della vita o sul benessere psichico, che possono essere alla base di una traccia di lavoro innovativa. Certamente tutto questo rappresenta un'esperienza che consente di riconnettersi con fasi positive del passato o di dare corpo a desideri non realizzati, in ogni caso di lavorare sul senso e sull'identità.

Terapie artistiche

L'arteterapia, in passato considerata efficace tecnica riabilitativa e di sostegno per malati affetti da disturbi psichici, si è rivelata un'arma in grado di migliorare la qualità di vita dei malati di cancro. Negli Stati Uniti e nel Canada l'esercizio artistico, insieme alle terapie spirituali, sono sempre più spesso affiancati ai trattamenti convenzionali. In Italia esistono laboratori artistici in alcuni importanti istituti, citiamo l'Istituto Tumori di Milano, il S. Giovanni Battista - Molinette di Torino, l'Istituto Regina Elena e San Gallicano di Roma. Le metodiche di terapia artistica possono andare come si è visto dalla pittura al modellaggio, dalla terapia musicale alla scrittura creativa. Una ricerca guidata da Judith Paice del 2006 ha coinvolto 50 pazienti del Northwestern Memorial Hospital di Chicago, per un tempo di quattro mesi e ha rivelato una riduzione di otto dei nove sintomi misurati attraverso la Scala di Edmonton, tra cui stanchezza, depressione, ansia e inappetenza (30). Da alcune ricerche risulta che i malati avvertono meno dolore durante l'attività artistica (31), vi sarebbe una riduzione della nausea anticipatoria da chemioterapia, in particolare la musicoterapia migliorerebbe l'umore e il rilassamento. Quello che è interessante è che anche nel personale medico-infermieristico si riducono i livelli di stress, e altrettanto nei familiari dei malati. Un lavoro di Gil Bar-Sela e coll., della Divisione di oncologia di Haifa (Israele) pubblicato su *Psycho-Oncology* (2007) dal titolo "L'arteterapia migliora la depressione e influenza i livelli di fatigue in pazienti oncologici in chemioterapia", deriva da uno studio su 60 pazienti che hanno praticato pittura con acquarello durante il periodo di terapia. Veniva seguito il modello antroposofico di terapia artistica, basato su alcuni precisi criteri di uso del colore, della forma, dei materiali. I pazienti eseguivano una seduta settimanale di pittura con acquarello. Veniva somministrato il test Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e Brief Fatigue Inventory (BFI) prima della seduta. Gli score dei due test passavano rispettivamente da una media di 9 a 7 e di 5,7 a 4,1. L'autore conclude che il vantaggio giustifica l'avvio di studi ulteriori, specie centrati sulla depressione e sulla fatigue, nei pazienti sottoposti a chemioterapia (3). Le donne che hanno subito il trattamento con radiazioni per il cancro al seno hanno sperimentato miglioramenti durevoli nella salute del corpo e della mente e nella qualità della vita dopo aver partecipato a cinque sessioni di arteterapia, secondo il rapporto dei ricercatori svedesi del 2012. Le conclusioni "di sostenere fortemente l'arteterapia come potente strumento per la riabilitazione di pazienti con cancro al seno e, presumibilmente, anche nella cura di pazienti con altri tipi di cancro", provengono dal Dr. J. Lindh della Umea University in Svezia. Le donne devono affrontare gravi stress dopo una diagnosi di cancro al seno e l'arteterapia potrebbe offrire loro un modo per esprimere ed elaborare le emozioni, dicono i ricercatori, migliorando così la qualità della loro vita.

Rispetto al gruppo controllo il gruppo di arteterapia aveva anche mostrato cambiamenti specifici nell'immagine del corpo, nelle prospettive sul futuro (riconoscendo limiti e confini imposti dai ruoli tradizionali) e sugli effetti collaterali delle radiazioni (20).

Rimedi naturali

Esiste una vasta letteratura in merito all'uso di rimedi naturali come terapia complementare, con studi di variabile qualità scientifica e ampiezza della casistica. Le review permettono raramente di raggiungere significativi livelli di evidenza (5). Prevalgono gli studi retrospettivi oppure studi prospettici fatti su casistiche non numerose e con difficoltà ad articolare il gruppo di controllo. Esiste invece una vastissima esperienza di casi clinici singoli dove il miglioramento è documentato. A chi credere? Può essere interessante a questo proposito citare un ripensamento metodologico come quello di Kiene e Kienle, dell'Università di Friburgo in Germania, che delineano un metodo di lavoro chiamato Clinical Based Evidence (26)(25)(23), con precisi criteri di valutazione; un sistema che permetterebbe una valutazione e una valorizzazione del caso singolo o di piccole casistiche. Come a dire non solo Evidence Based Medicine, non solo statistica e metanalisi. A complicare i sistemi di valutazione possono interferire altre variabili che avvengono nell'uso delle terapie complementari: pensiamo al tipo di relazione medico-paziente, al tempo e all'ascolto dedicato, al contesto spesso extra-ospedaliero meno ansiogeno, alla scelta attiva da parte del paziente basata sull'empatia e su un impatto emozionale positivo, all'immagine buona della terapia. Se l'epigenetica e quindi il rapporto mente-corpo hanno fondamento, tutto questo non è trascurabile. Senza entrare nei contenuti particolari della materia, che richiederebbe una lunga trattazione, possiamo dire che molti rimedi naturali si sono dimostrati utili nella cura di sintomi correlati alla malattia o alle terapie convenzionali, tutti gravate in qualche modo di tossicità. Le terapie naturali possono essere impiegate con intento:

- immunostimolante (viscum album, funghi, probiotici, altri fitoterapici)
- antiossidante (glutazione, acido lipoico, vitamina C, A ed E, flavonoidi, Coenzima Q 10, SOD, melatonina, quercetina, licopene, resveratrolo, tè verde, selenio, zinco, zeoliti e altri)
- sintomatico (vari fitoterapici, omeopatici).

Lo stress ossidativo viene favorito da numerosi fattori: in campo oncologico chemioterapici, radiazioni, infezioni, nonché ansia, stress e difficoltà di alimentazione. Dei diversi rimedi fitoterapici ci limitiamo a citare quelli più noti e più usati, con una letteratura sufficiente a motivare ulteriori studi (vedi Box):

BOX 1 - LA FITOTERAPIA NEL CANCRO

- aloe arborescens e aloe vera (proprietà antiossidanti e immunostimolanti, regolarizzazione intestinale, topico per la protezione della dermatite da radiazioni)
- astragalo (immunostimolante, minor tossicità chemioterapia)
- boswelina (anti-infiammatorio, edema cerebrale)
- cimicifuga racemosa (disturbi menopausali)
- curcuma (antiossidante, immunostimolante, secondo alcuni proprietà antitumorali dirette o almeno chemiosensibilizzante)
- echinacea (immunostimolante)
- ginkgo biloba (antiossidante)
- ginseng americano (tonico-adattogeno, energizzante)
- guaranà (tonico, antiastenico)
- iperico (antidepressivo, interferenza accertata con chemioterapici)
- lapacho (funzione depurativa, topico con studi significativi nella cura delle mucositi)
- soia (isoflavoni utile nei disturbi menopausali, possibile interferenza con antiestrogeni)
- tè verde (antiossidante, immunostimolante)
- zenzero (funzioni digestive, antinausea)

Nell'autorevole esperienza di B. B. Aggarwal, direttore del Department of Experimental Therapeutics dell'M. D. Anderson Cancer Center di Houston, vengono citati oltre a questi il cardamomo, il pepe nero, il cumino come elementi favorevoli (cfr. dello stesso autore il libro "Le spezie che salvano la vita") (1). L'esperienza del *Viscum Album* e dei rimedi omeopatici. Una parola particolare per il *viscum album*, farmaco cardine della medicina antroposofica, usato ampiamente nel mondo tedesco da quasi un secolo e studiato negli ultimi decenni con una vasta letteratura preclinica e clinica. Studi a dire il vero prevalentemente retrospettivi ad ampia casistica, ultimamente anche studi randomizzati prospettici. Esistono evidenze di un'azione favorevole sulla qualità della vita in pazienti sottoposti a terapie convenzionali, grazie a un'azione di stimolo su linfociti T e NK, con effetti sul performance status, sull'incidenza di infezioni e altra sintomatologia iatrogena, con benefici anche di tipo psichico, grazie probabilmente alla liberazione di neurotrasmettitori favorevoli. La revisione della Cochrane Library evidenzia probabili elementi di efficacia sulla qualità della vita, ma indica la necessità di ulteriori studi randomizzati. Per quanto riguarda la terapia omeopatica, Pub Med pubblica 45 review su un totale di 231 articoli, senza dubbio sproporzionatamente bassa rispetto alla diffusione di questo tipo di terapia. È evidente da sempre la difficoltà sia organizzativa, ma anche intrinsecamente metodologica, a effettuare studi randomizzati di controllo in questo campo. Significativo a questo riguardo il lavoro di Ernst del 2010, il quale, dopo un esame del Database Cochrane seleziona solo 6 articoli con criteri di inclusione soddisfacenti. I vantaggi sintomatici della terapia omeopatica, dice l'autore, discussi narrativamente, precludono la possibilità di metanalisi (20). Interessante invece a questo riguardo la revisione di Ben-Arye e coll. del centro Oncologico di Haifa in Israele, del 2012. La revisione di 143 articoli sulle CAM pubblicati in 12 paesi medio-orientali, di cui 85 correlati a terapia oncologica di supporto, più che concludere delle evidenze, invita alla possibilità di una ricerca multinazionale e multidisciplinare (6). Possiamo concludere che ognuno di questi interventi deve portare il paziente

alla consapevolezza che curare la sua malattia è costruire una storia sua, unica. Gli ingredienti di questa storia sono:

- la speranza: vedere concretamente una chance di uscita e di futuro vivibile
- la conoscenza e la fiducia delle proprie energie e forze
- percepire una relazione/alleanza terapeutica o più relazioni, meglio se coordinate
- avere la sicurezza di rimedi “amici” lungo il cammino: la terapia complementare ha il senso di curare, ricostruire, riequilibrare, rafforzare, difendere.

Sono questi passi a trasformare la storia terapeutica da un piano “statistica - tempo medio di sopravvivenza - paura” ad un piano di “possibilità di essere fuori dalla media statistica - sfida al di fuori del tempo - vivere l’oggi”, che dovrebbe essere la dimensione di tutti. A conclusione di questo va detto che terapia integrata non è solo la somma di tecniche terapeutiche o di cose che funzionino. Saremmo tentati di allungarne la lista da proporre al paziente, col rischio che piuttosto di alleviare il peso della situazione di malattia lo carichiamo di nuovi impegni e di costi sproporzionati a lui. Occorre che la scelta sul da farsi sia del tutto personalizzata, occorre che avvenga non la somma ma l’integrazione di figure terapeutiche. La strutturazione di luoghi terapeutici può essere auspicabile, anche sulla base di esperienze che già esistono. Ma lo è soprattutto in quanto rende più facile la comunicazione tra i terapeuti e la formulazioni di obiettivi e di verifica in corso d’opera. Tutto questo può avvenire anche tra persone che lavorano in luoghi diversi e in contesti diversi. Il filo conduttore in questa situazione, e questo è profondamente suggestivo e provocatorio di come il tempo e lo spazio sono relativi, è il paziente, al centro di questo lavoro col suo corpo, con le sue emozioni, coi suoi progetti, con la sua unicità.

Bibliografia

- 1) Aggarwal B. B., Yost D. – Le spezie che salvano la vita – Ed. Armenia (2011)
- 2) Albrecht T. A., Taylor A. G. – Physical activity in patients with advanced-stage cancer: a systematic review of the literature – Clin J Oncol Nurs (2012) 16(3): 293-300
- 3) Bar-Sela G., Atid L., Danos S., Gabay N., Epelbaum R. - Art therapy improved depression and influenced fatigue levels in cancer patients on chemotherapy - Psycho-Oncology (2007) 16(11): 980-984
- 4) Ben-Arye E., Schiff E., Levy M, Raz O. G., Barak Y., Bar-Sela G. – Barriers and challenges in integration of anthroposofic medicine in supportive breast cancer care – Springerplus (2013) 2:364
- 5) Ben-Arye E., Attias S., Tadmor T., Schiff E. – Herbs in hemato-oncological care: an evidence-based review of data on efficacy, safety, and drug interactions – Leuk Lymphoma (2010) 51(8): 1414-1423
- 6) Ben-Arye E., Ali-Shtayeh M. S., Nejmi M., Schiff E., Hassan E., Mutafoglu K., Affi F. U., Jamous R. M., Lev E., Silbermann M. - Integrative oncology research in the Middle East: weaving traditional and complementary medicine in supportive care – Support Care Cancer (2012) 20(3): 557-564
- 7) Bottaccioli F. (a cura di) – Mutamenti nelle basi delle scienze – Tecniche Nuove (2011)
- 8) Bottaccioli F. – Il sistema immunitario: la bilancia della vita - Tecniche Nuove (2008)
- 9) Bottaccioli F. – Psiconeuroendocrinoimmunologia – Red (2005)
- 10) Bottaccioli F., Carosella A. – Immunità, cibo e cervello – Tecniche Nuove (2009)
- 11) Buffart L. M., van Uffelen J. G., Riphagen I. I., Brug J., van Mechelen W., Brown W. J., Chinapaw M. J. – Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials – BMC Cancer (2012) 12:559
- 12) Carlson L. E., Garland S. N. - Impact of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on sleep, mood, stress and fatigue symptoms in cancer outpatients - Int J Behav Med (2005) 12(4):278-285.
- 13) Carlson L. E., Ursuliak Z., Goodey E., Angen M., Speca M. - The effects of a mindfulness meditation-based stress reduction program on mood and symptoms of stress in cancer outpatients: 6-month follow-up. Support Care Cancer (2001) 9(2):112-123.
- 14) Carosella A., Bottaccioli F. - Meditazione, passioni e salute - Tecniche Nuove (2005)
- 15) Carosella A., Bottaccioli F. – Meditazione, psiche e cervello - Tecniche Nuove (2012)
- 16) Cramer H., Lange S., Klose P., Paul A., Dobos G. – Yoga for breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis - BMC Cancer (2012) 12:412
- 17) Crew K. D., Capodice J. L., Greenlee H., Brafman L., Fuentes D., Awad D., Yann Tsai W., Hershman D. L. – Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer – J Clin Oncol (2010) 28(7): 1154-1160
- 18) Deng G., Vickers A., Yeung S., D’Andrea G. M., Xiao H., Heerdt A. S., Sugarman S., Troso-Sandoval T., Seidman A. D., Hudis C. A., Cassileth B. - Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. - J Clin Oncol. (2007) 25(35):5584-5590.

- 19) Deng G., Cassileth B. R., Cohen L., Gubili J., Johnstone P. A., Kumar N., Vickers A.; Society for Integrative Oncology Executive Committee, Abrams D., Rosenthal D., Sagar S., Tripathy D. - Integrative Oncology Practice Guidelines. - *J Soc Integr Oncol.* (2007) Spring 5(2):65-84.
- 20) Emilsson S., Svensk A. C., Tavelin B., Lindh J. – Support group participation during the post-operative radiotherapy period increases levels of coping resources among women with breast cancer – *Eur J Cancer* (2012) 21(5): 591-598.
- 21) Ernst E. – Homeopathy: what does the “best” evidence tell us? – *Med J Aust* (2010) 192(8): 458-460
- 22) Ezzo J., Vickers A., Richardson M. A., Allen C., Dibble S. L., Issell B., Lao L., Pearl M., Ramirez G., Roscoe J. A., Shen J., Streitberger K., Treish I., Zhang G. - Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting – *J Clin Oncol* (2005) 23(28): 7188-7198
- 23) Hamre H. J., Kiene H., Kienle G. S. – Clinical research in anthroposofic medicine – *Altern Ther Health Med* (2009) 15(6): 52-55
- 24) Harder H., Parlour L., Jenkins V. – Randomized controlled trials of yoga interventions for women with breast cancer: a systematic literature review – *Support Care Cancer* (2012) 20(12): 3055-3064
- 25) Kiene H. – Complementary methodology in clinical research – Springer (2001).
- 26) Kienle G. S., Kiene H. – Complementary cancer therapy: a systematic review of prospective clinical trials on anthroposofic mistletoe extracts – *Eur J Med Res* (2007) 12(3): 103-119
- 27) Levine A. S., Balk J. L. – Yoga and quality-of-life improvement in patients with breast cancer: a literature review – *Int J Yoga Therap* (2012) 22: 95-99
- 28) Mishra S. I., Scherer R. W., Geigle P. M., Berlanstein D. R., Topaloglu O., Gotay C. C., Snyder D. – Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors – *Cochrane Database Syst Rev* (2012) 15; 8
- 29) Naeim A., Dy S. M., Lorenz K. A., Sanati H., Walling A., Asch S. M. – Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting – *J Clin Oncol.* (2008) 26(23):3903-3910
- 30) Nainis N., Paice J. A., Ratner J., Wirth J. H., Lai J., Shott S. – Relieving symptoms in cancer: innovative use of art therapy – *J Pain Symptom Manage* (2006) 31(2): 162-169
- 31) Oster I., Svensk A. C., Magnusson E., Thyme K. E., Sjoedin M., Astroem S., Lindh J. – Art therapy improves coping resources: a randomized, controlled study among women with breast cancer - *Palliat Support Care* (2006) 4(1):57-64
- 32) Wu M. T., Hsieh J. C., Xiong J., Yang C. F., Pan H. B., Chen Y. C., Tsai G., Rosen B. R., Kwong K. K. – Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain-preliminary experience – *Radiology* (1999) 212(1):133-141

Il contributo dell'agopuntura alla terapia del cancro

Acupuncture and cancer therapy

Andrea Delbarba - Medico endocrinologo, socio SIPNEI Lombardia

A not insignificant number of oncological patients use remedies or practices deriving from complementary medicine in parallel with classic courses of treatment, predominantly to reduce the side-effects that result from these treatments. One such practice is acupuncture, which is undoubtedly backed up by the most scientific evidence. Vomiting and nausea following surgery and during the course of chemotherapy, post-surgery pain, vasomotor symptoms secondary to hormone treatments, asthenia and psycho-emotional disorders (depression, anxiety and insomnia) are the main areas in which this practice is applied to compensate for the drawbacks of standard approaches. However if, on the one hand, a great deal more research is required to confirm and broaden the opportunities acupuncture offers us, on the other it is necessary to train healthcare professionals appropriately in the hope of establishing integrated courses of treatment wherever possible.

Numerosi studi condotti in Europa rilevano che un malato di tumore su tre ricorre alle medicine complementari per contenere gli effetti avversi dei trattamenti standard, mentre in Italia la percentuale di pazienti oncologici che utilizzano queste terapie è stimata attorno al 15-25%. Spesso però accade che le terapie complementari, o non convenzionali che dir si voglia, vengano utilizzate dai pazienti sotto forma di automedicazione, indipendentemente dalle verifiche scientifiche o dai requisiti di qualità e sicurezza con ovvie, ma non scontate, conseguenze sulla gestione clinica dei pazienti (Vickers AJ., 2001). Anche l'agopuntura, pur essendo una pratica ormai abbastanza accettata dalla comunità scientifica e ben radicata nel tessuto sociale, rischia di essere mal gestita limitandone l'accessibilità alla maggior parte dei pazienti.

Diviene pertanto fondamentale attivare canali d'informazioni al fine di formare tutti gli operatori della salute sulle opportunità, indicazioni e strutture che dispongano di servizi di medicina complementare a supporto del malato oncologico per costruire strategie di percorsi integrati. In questa direzione si muove l'attività promossa dalla Joint Action European Partnership on Action Against Cancer (EPAAC) (www.epaac.eu). Si tratta di un'iniziativa della Commissione Europea avviata nel settembre del 2009 con il sostegno di numerosi partner e cofinanziata dal programma Salute dell'Unione Europea. La regione toscana partecipa al progetto ed è inserita nel gruppo di lavoro "Healthcare" che ha tra i suoi compiti l'identificazione e la promozione delle buone pratiche in ambito oncologico con l'obiettivo di fornire delle linee guida di riferimento per l'erogazione di servizi integrati nell'ambito dell'oncologia. Si stima, secondo un censimento ancora in fase di completamento, che circa il 45% delle strutture italiane ed europee di oncologia integrata offra ai pazienti servizi di omeopatia e agopuntura mentre il 33% pratici fitoterapia.

Calandoci operativamente sulle evidenze disponibili nell'utilizzo dell'agopuntura dobbiamo innanzitutto ribadire che l'ambito in cui vi sono le maggiori certezze è quello del controllo degli effetti collaterali derivanti dai trattamenti standard anche se, come vedremo, può essere di supporto ad un ben più ampio corollario sintomatologico. Inoltre è necessario precisare, al fine di rendere più comprensibile questa disciplina e le sue applicazioni, che l'agopuntura classica o somatica, cioè l'infissione di aghi in precise e codificate aree della superficie corporea, viene spesso abbinata ad altre pratiche quali l'auricoloterapia e l'elettroagopuntura (Lu W., 2013).

Mentre nell'elettroagopuntura vengono utilizzati gli stessi punti dell'agopuntura classica ma con l'applicazione aggiuntiva di uno stimolo elettrico variabile per intensità e frequenza, l'auricoloterapia rappresenta un microsistema a se stante in cui il corpo umano avrebbe una propria rappresentazione degli organi sul padiglione auricolare (tabella 1). In base ad una precisa mappatura e alla sintomatologia vengono di volta in volta selezionati i punti o le aree da trattare sempre grazie all'ausilio dei medesimi aghi, ma con dimensioni variabili.

| Technique | Device/tools | Skin penetration | Stimulation intensity | Practice features | Potential risks/contraindications |
|---|--|------------------|-----------------------|--|--|
| Manual acupuncture | Fine metal needles with hand manipulation | Yes | Varies | General population; traditional style; most commonly used | Infections, bleeding |
| Electroacupuncture | Fine metal needles with an electrostimulator | Yes | Strong | General population; strong stimulation; long and lasting effect | Infections, bleeding, cardiac arrhythmia |
| Ear acupuncture | Fine metal needles or metal implants | Yes | Medium | General population; quick and easy access; long-term stimulation | Infections, bleeding |
| Transcutaneous electrical acupoint stimulation (TEAS) | Rubber electrodes with an electrostimulator | No | Medium | Pediatric; needle phobia | Cardiac arrhythmia |
| Acupressure | Fingers with pressure | No | Weak | Pediatric; needle phobia | Bone metastases |

Tabella 1 (Lu W, Rosenthal DS. Acupuncture for cancer pain and related symptoms. *Curr Pain Headache Rep.* 2013 Mar;17(3):321.)

Dalla letteratura scientifica emerge che le principali problematiche oncologiche che possono usufruire razionalmente dell'agopuntura sono le seguenti (Garcia MK., 2013, O'Regan D., 2010):

- dolore post-operatorio, dolore da neuropatia secondaria a trattamento chemioterapico e dolore articolare secondario all'assunzione di inibitori delle aromatasi
- nausea e/o vomito indotti da agenti chemioterapici o conseguenti a intervento chirurgico
- prolungato ileo paralitico post-chirurgico
- xerostomia secondaria a trattamenti radioterapici locali per tumori di origine oro-facciale
- sintomi vaso-motori conseguenti a terapie ormonali che coinvolgono prevalentemente le donne (Tamoxifene, Anastrozolo, ecc...)
- astenia cronica, turbe dell'umore (ansia, depressione) e del ritmo sonno – veglia
- leucopenia iatrogena
- linfedema cronico post chirurgico

Senz'ombra di dubbio l'applicazione dell'agopuntura alle problematiche legate al controllo del dolore post chirurgico, della nausea e/o del vomito post chirurgico o in corso di chemioterapia non trovano oggi più nessun dubbio interpretativo in quanto solide e conclusive sono le evidenze disponibili in letteratura, sostenute da revisioni sistematiche e da cochrane (Ezzo J., 2005 e 2006, Towler P., 2013).

Tuttavia benché già nel 1998 il National Institutes of Health (NIH) ne avesse già chiaramente decretato l'utilità su tali sintomi, auspicandone diffusione e applicazione, questo non si è verificato (NIH Consensus Conference, 1998).

Se da un lato l'insufficiente diffusione capillare dell'acquisizione scientifica, probabilmente imputabile parzialmente al freno imposto dalle lobby farmaceutiche, rappresenta la principale causa alla limitazione di questa pratica, anche la mancata accessibilità a validate liste di agopuntori competenti ha contribuito a incrinare una realtà già di per se insoddisfacente. Anche delle recenti linee guida per la gestione del dolore nel paziente neoplastico adulto raccomandano l'utilizzo dell'agopuntura, in abbinamento alle terapie farmacologiche, specialmente nei pazienti fragili, pediatrici o che mal tollerato determinati trattamenti (www.nccn.org - 2012). Il controllo del dolore post chirurgico richiede poi una nota aggiuntiva in quanto non solo permette un recupero più rapido della cenestesi del paziente ma riduce il ricorso al consumo di oppioidi preservando il paziente da eventuali effetti collaterali quali la nausea, la sedazione, il prurito, la vertigini, la stitichezza e la ritenzione acuta d'urina (Lu W., 2013). Tra l'altro l'ileo paralitico post chirurgico, spontaneo o inficiato dall'uso degli antidolorifici maggiori, sembra poter giovare dall'utilizzo dell'agopuntura i cui benefici possono essere anche molto rilevanti, basti pensare alle conseguenze di un ridotto tempo di allettamento (Ng SS., 2013). Parliamo tra l'altro di una pratica facilmente attuabile e di facile gestione in quanto, per esempio, per la nausea si riconoscono in particolare due punti fondamentali (PC 6 Neiguan e ST 36 Zusanli) mentre quattro sono quelli in corso di verifica per l'ileo paralitico (ST 36 Zusanli, SP 6 Sanyinjiao, LI 4 Hegu, TE 6 Zhigou).

Inoltre, dato non trascurabile, l'agopuntura gode di una buona sicurezza e tollerabilità come confermato da un recente lavoro scientifico che ha valutato la percentuale di effetti avversi verificatisi in un campione di circa 100.000 pazienti reclutati nella stato della Germania. Come

visibile dalla tabella 2 i principali effetti avversi non critici segnalati sono stati il dolore durante l'infissione dell'ago (3,28%), la formazione di ematomi (3.19%) e il sanguinamento (1,38%).

| Event | No. | % of Total | 99% Confidence Interval |
|------------------------------|------|------------|-------------------------|
| Needling pain | 3202 | 3.28 | 3.13-3.43 |
| Hematoma | 3114 | 3.19 | 3.04-3.34 |
| Bleeding | 1346 | 1.38 | 1.28-1.48 |
| Orthostatic problems | 447 | 0.46 | 0.40-0.52 |
| Forgotten needles | 242 | 0.25 | 0.21-0.29 |
| Other | 674 | 0.69 | 0.62-0.76 |
| Local skin irritation | 173 | | |
| Deterioration of symptoms | 118 | | |
| Headache | 38 | | |
| Fatigue | 26 | | |
| Any nonserious adverse event | 6936 | 7.10 | 6.88-7.32 |

Tabella 2 (Melchart D, Weidenhammer W, Streng A, Reitmayr S, Hoppe A, Ernst E, Linde K., Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. Arch Intern Med. 2004 Jan 12;164(1):104-5.)

Tra i potenziali effetti collaterali maggiori troviamo invece la crisi acuta ipertensiva (un caso), la sincope da riflesso vaso-vagale (un caso), il pneumotorace (due casi).

Tutte evenienze di fatto più aneddotiche, anche se da conoscere e da tenere sempre in considerazione (Melchart D., 2004).

Il controllo delle vampate in donne trattate con antagonisti dei recettori per gli estrogeni e della loro sintesi. Un altro aspetto decisamente rilevante riguarda l'applicabilità dell'agopuntura per il trattamento delle vampate di calore, classico sintomo vasomotorio, nelle pazienti affette da carcinoma mammario e in terapia ormonale con gli antagonisti selettivi per il recettore degli estrogeni (Tamoxifene) o con gli inibitori delle aromatasi (Anastrozolo, Letrozolo e Exemestane). Il sintomo, che si manifesta come un'improvvisa e spesso fugace sensazione di calore accompagnata da vasodilatazione periferica e sudorazione profusa, incorre frequentemente nelle pazienti sottoposte a terapia ormonale in quanto sviluppano una sorta di menopausa iatrogena. Circa i 2/3 delle pazienti sottoposte a tale trattamento accusano questa spiacevole sensazione e in circa il 60% di queste, che rappresenta a sua volta il 40% di tutto il campione, il sintomo si manifesta con intensità moderata-severa e con ripercussioni su tutta la qualità di vita. Se poi contestualizziamo il sintomo alla luce della conferma che il tumore alla mammella è tra i più rappresentativi, risulta facile capire l'effettiva portata del problema. Inoltre tra le soluzioni tradizionalmente proposte troviamo gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) che recentemente sono stati per altro imputati di ridurre la biodisponibilità, e di conseguenza l'efficacia, della terapia ormonale antiestrogenica tramite un meccanismo di aumentato catabolismo per stimolo sull'isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 (Kelly CM., 2010). L'agopuntura invece sembra rappresentare una valida proposta terapeutica in quanto nei lavori scientifici ha mostrato di essere efficace, di non indurre effetti avversi come spesso accade per gli SSRI e di mantenere l'effetto anche a distanza di diverse settimane dal termine del trattamento (Deng G., 2007, Walker EM., 2010). Dati più limitati supportano l'eventualità che anche i pazienti affetti da tumore alla prostata possano beneficiare dell'agopuntura se in terapia con antiandrogeni in quanto, anche se in percentuale ben più limitata, possono sviluppare fenomeni vasomotori simili. Inoltre il sottogruppo dei pazienti che assumono gli inibitori delle aromatasi sono esposti a un ulteriore rischio che è quello di sviluppare dolore e rigidità articolare. Le principali sedi imputate sono l'area lombare, le ginocchia e le dita della mano. Fortunatamente è un'evenienza anch'essa gestibile tramite sedute di agopuntura con buoni risultati, anche se preliminari, sul dolore, sulla rigidità e sulla funzionalità articolare (Crew KD., 2010). Ricordiamo che il controllo dei sintomi e il conseguente minor ricorso a farmaci di sintesi rappresenta un indicatore indiretto e indipendente di

maggior aderenza terapeutica. Sempre restando nell'ambito femminile mi preme infine segnalare il risultato di un recente studio pilota che ha indagato l'efficacia dell'agopuntura nel linfedema cronico agli arti superiori secondario al trattamento chirurgico per neoplasia mammaria quando diviene necessaria l'asportazione di vaste aree di tessuto linfonodale. Sebbene il lavoro non sia un trial randomizzato e abbia arruolato un numero limitato di soggetti, i risultati sono decisamente confortanti, anche alla luce dell'elevato numero di pazienti che sviluppano la complicità, delle conseguenze in termini sanitari e psico-relazioni e dalla spesa sanitaria che ne deriva (Cassileth BR., 2013).

Un'altra applicazione che merita senz'altro di essere segnalata con attenzione è la possibile capacità dell'agopuntura di migliorare la neuropatia periferica indotta dai chemioterapici che non solo rappresenta anch'essa uno tra i più frequenti effetti collaterali dei chemioterapici, ma mina fortemente la qualità di vita dei pazienti.

Pertanto di fronte a un sintomo che fino a oggi era ritenuto un inalienabile problema, il suggerimento di sottoporsi a questa antica pratica medica può rappresentare una valida opportunità. Gli studi a tal riguardo sono ancora poco consistenti sia per casistica che per coerenza nei risultati, ma comunque i dati preliminari lasciano ben sperare (Franconi G., 2013).

Anche la xerostomia, meglio nota come secchezza delle fauci, che frequentemente compare nei pazienti sottoposti a radioterapia per neoplasie del tratto oro-faringeo e facciale può beneficiare dell'ausilio dell'agopuntura. L'effetto sembrerebbe realizzarsi attraverso l'aumento della produzione di saliva da parte delle ghiandole salivari e dalla parziale rigenerazione delle ghiandole stesse sotto stimolo nervoso.

L'effetto massimo lo si ottiene se le sedute di agopuntura vengono praticate consensualmente al trattamento radioterapico in quanto sembra esercitare anche un effetto protettivo sulla degenerazione delle ghiandole, che si mantiene anche a distanza di 6 mesi dal termine trattamento. I meccanismi fisiopatologici coinvolti sono molteplici e vanno dalla stimolazione delle vie sia simpatiche che parasimpatiche, al rilascio locale di neuropeptidi e di fattori di crescita.

Per esempio la stimolazione dell'agopunto LI 2 (Erjian) ha chiaramente dimostrato di incrementare la produzione di saliva grazie anche all'ausilio della risonanza magnetica funzionale che ne ha confermato i correlati neuronali completamente assenti nel gruppo di controllo (Meng Z., 2012; Simcock R., 2013).

Infine anche il grosso capitolo della stanchezza cronica e dei sintomi psico-emozionali, quali l'ansia generalizzata, la depressione e l'insonnia trovano una via di sostegno con l'agopuntura. Tuttavia mentre numerosi sono i lavori che ne decretano l'utilità nei pazienti non neoplastici, decisamente minoritari sono i lavori che ne riaffermano l'utilità anche per questa categoria di pazienti. Molto spesso variazioni positive in quest'ambito vengono segnalate negli studi che purtroppo non hanno come end point primario questo indicatore.

A tal proposito vale sottolineare che spesso il trattamento con agopuntura migliora la qualità complessiva dello stato di salute della persona, anche se l'outcome primario con cui i pazienti vengono arruolati e selezionati è ben circoscritto. Questo dato, senz'altro non nuovo per chi pratica questa disciplina, conduce inevitabilmente alla considerazione che questo approccio permette non solo un'ampia flessibilità di adattamento alle problematiche di salute ma anche di coprire contestualmente più aspetti della persona acquisendo, talvolta, i caratteri della personalizzazione nella cura. Proprio in questa direzione troviamo un recente articolo che ha provato a sfruttare quest'opportunità, decisamente innovativa, di utilizzo dell'agopuntura con risultati, che seppur limitati per estensione del campione, degni di nota.

Nello specifico i pazienti, in questo caso affetti da neoplasia mammaria in corso di chemioterapia, sono stati supportati con periodiche sedute di agopuntura che, nei limiti del razionale, hanno cercato di affrontare il susseguirsi dei sintomi sollevati durante il trattamento man mano che si presentavano. In questo modo, benché molte richieste erano di fatto sovrapponibili, i diversi trattamenti sono stati confezionati ad persona con ottimi e incoraggianti risultati (Prince S., 2013).

Segnalazioni positive giungono anche sulla frequentissima leucopenia che colpisce i pazienti in corso di chemioterapia e sull'utilità di estendere questa terapia anche ai pazienti che hanno varcato la soglia delle cure palliative. Sono lavori ancora limitati dal punto di vista statistico ma che in alcune zone d'Europa, almeno per quanto riguarda le cure terminali, rappresentano quasi la prassi, Regno Unito in primis (Standish LJ., 2008).

Non mancano infine, come ogni buona pratica che si rispetti, delle linee guida di riferimento stipulate, in questo caso, proprio per la gestione del malato oncologico al fine di fornire le dovute

attenzioni che questa specifica area richiede. In questi manuali, la cui data di pubblicazione risale già al 2006, oltre a segnalare i requisiti minimi che devono essere soddisfatti dai praticanti offre una serie di situazioni cliniche limite suggerendone di volta in volta attenzioni e controindicazioni.

Per esempio viene segnalata l'inadeguatezza a utilizzare gli aghi direttamente sulle aree tumorali, come pure sul torace nei pazienti cachettici, o dall'astenersi dalla pratica se compare una severa trombocitopenia o leucopenia. Inoltre l'elettroagopuntura non dovrebbe essere utilizzata in pazienti portatori di pacemaker cardiaco e una particolare attenzione deve essere infine riservata ai pazienti in stato di gravidanza, con anamnesi positiva per episodi epilettici o in stato confusionale (Filshie J., 2006).

Alla luce di quanto esposto non si può che essere in linea con le conclusioni di una recente revisione sistematica che da un lato lancia un monito sulla necessità di migliorare la qualità della metodologia dei lavori clinici ma dall'altra afferma che in alcuni ambiti l'agopuntura è senz'altro un importante strumento adiuvante di controllo di sintomi ricorrenti nei pazienti oncologici, con buona sicurezza e tollerabilità (Garcia MK., 2013).

Le esperienze riportate dai centri che propongono questo tipo di servizio, coadiuvato talvolta dal supporto di ulteriori pratiche non convenzionali, evidenziano un trend positivo conquistando successi non soltanto sul piano clinico ma anche sulla spesa economica, obiettivo tra l'altro prioritario del nostro specifico periodo storico-sociale. Il modello integrato di supporto al malato oncologico rappresenta in Italia una realtà ancora tendenzialmente utopistica, ma che nutre in questi ultimi anni una nuova speranza di riaffermarsi sulla scia delle avviate strutture internazionali, come per esempio l'Integrative Medicine Service del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, che rappresentano modelli di eccellenza e di riferimento costante (Deng G., 2013).

Benché la conferma scientifica dell'efficacia dell'agopuntura rappresenti la prerogativa all'accettazione e condivisione del metodo di cura integrato, credo sia utile nel frattempo fare tesoro dell'affermazione di Ernst, noto studioso della verifica scientifica nell'ambito delle terapie non convenzionali, che interrogato proprio su queste questioni concludeva che l'assenza dell'evidenza non sempre significa assenza di efficacia.

Bibliografia

- Andrew J Vickers, et. al. (2001) Unconventional therapies for cancer and cancer-related symptoms. *Lancet Oncol* 2001;2:226-32
- Cassileth BR, et. al. (2013) Acupuncture in the treatment of upper-limb lymphedema: results of a pilot study. *Cancer*. 2013 Jul 1;119(13):2455-61
- Crew KD, et al. (2010) Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1154-60.
- Deng G, et. al. (2007) Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5584-90
- Deng G, et. al. (2013) Complementary or alternative medicine in cancer care-myths and realities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Nov;10(11):656-64.
- Ezzo J, et. al. (2006) Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD002285.
- Ezzo J, et. al. (2005) Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7188-98. Review.
- Franconi G, et. al. (2013) A systematic review of experimental and clinical acupuncture in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:516916.
- Filshie J, et. al. (2006) Guidelines for providing acupuncture treatment for cancer patients-a peer-reviewed sample policy document. *Acupunct Med*. 2006 Dec;24(4):172-82.
- Garcia MK, et. al. (2013) Systematic review of acupuncture in cancer care: a synthesis of the evidence. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):952-60.
- Kelly CM, et. al. (2010) Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c693.
- Lu W, et. al. (2013) Acupuncture for cancer pain and related symptoms. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Mar;17(3):321.
- Melchart D, et. al. (2004) Prospective investigation of adverse effects of acupuncture in 97 733 patients. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 12;164(1):104-5.
- Meng Z, et. al. (2012) Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2012 Jul 1;118(13):3337-44.

- NIH Consensus Conference (1998) Acupuncture. *Jama* 1998;280:1518-1524 Ng SS, et. al. (2013) Electroacupuncture reduces duration of postoperative ileus after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2013 Feb;144(2):307-313
- O'Regan D, et. al. (2010) Acupuncture and cancer. *J. Auton Neurosci*. 2010 Oct 28;157(1-2):96-100.
- Price S, et. al. (2013) Exploring the Needs and Concerns of Women with Early Breast Cancer during Chemotherapy: Valued Outcomes during a Course of Traditional Acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:165891.
- Simcock R, et. al. (2013) ARIX: a randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer.; ARIX Steering Committee. *Ann Oncol*. 2013 Mar;24(3):776-83.
- Standish LJ, et. al. (2008) *J Hosp Palliat Care*. 2008 Aug-Sep;25(4):298-308. Acupuncture is underutilized in hospice and palliative medicine.
- Towler P, et. al. (2013) What is the evidence for the use of acupuncture as an intervention for symptom management in cancer supportive and palliative care: an integrative overview of reviews.. *Support Care Cancer*. 2013 Oct;21(10):2913-23.
- Walker EM, et. al. (2010) Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1;28(4):634-40. www.epaac.eu - 2009 (The European Partnership for Action Against Cancer - EPAAC) www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#pain (2012)

Gli interventi palliativi

Palliative Care

Claudio Cartoni - Unità di Cure Palliative e Domiciliari UOC Ematologia Policlinico Umberto 1, Sapienza Università di Roma, socio SIPNEI Lazio

According to the definition of the World Health Organization, "palliative care is an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life-threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of early identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual". In order to address these needs, the multiprofessional teams constituted by physicians, nurses, psychologists and social workers are the usual tools of intervention in palliative care, thus representing a holistic approach.

Palliative care does not identify only with the end of life care, since this approach could also be provided during the anticancer treatment. Complementary and alternative medicine (CAM) use by patients in the cancer setting is common, with many palliative care units are offering some form of CAM. There are increasing demands of integration of CAM into mainstream medical practice, with oncology and palliative care specifically nominated as appropriate arenas for integration. Integrative oncology has been specifically described as both a science and a philosophy that focuses on the complex health of people with cancer and proposes an array of approaches to accompany the conventional therapies of surgery, chemotherapy, molecular therapeutics, and radiotherapy to facilitate health.

Secondo la definizione codificata dalla legge 38 del 2010 le cure palliative sono "l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, che non risponde più a trattamenti specifici". Nell'accezione comune del termine, e soprattutto in Italia, il termine palliativo comunica un significato di limite, d'inadeguatezza, rispetto agli obiettivi che ci si prefiggono. E l'espressione: «quel rimedio è solo un palliativo» declassa quel tipo d'intervento al livello di soluzione transitoria che risolverà solo in parte il problema.

Anche nell'ambito della cultura medica contemporanea, tesa alla soluzione di tutti i problemi fisici e psicologici delle persone (quali gli interventi sulle fasi iniziali della vita o il suo allungamento temporale mediante l'uso di sofisticate tecnologie), per molto tempo l'approccio palliativo si è configurato come una pratica medica riduttiva in quanto incapace di risolvere alla radice un problema clinico, ma piuttosto orientata alla sola gestione delle manifestazioni di una malattia, peraltro inguaribile.

Il termine palliativo, invece, si può far risalire al verbo palliare, nel significato di riparare o coprire qualcuno, proteggendolo, con il pallio (pallium latino, ossia il «mantello»). In verità, al di là delle definizioni restrittive le cure palliative sono espressione di una concezione olistica della medicina che libera il termine curare dalla prospettiva totalizzante del guarire, assumendo il concetto ben più complesso del prendersi cura dell'individuo. Tale assunto determina ricadute corrette in termini d'impegno professionale, tempo, spazio, strutture, idee e ricerca.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce le cure palliative come «un approccio che migliora la qualità della vita dei malati e delle loro famiglie che si trovano ad affrontare le problematiche associate a malattie inguaribili, attraverso la prevenzione e il sollievo della sofferenza per mezzo di una identificazione precoce e di un ottimale trattamento del dolore e delle altre problematiche di natura fisica, psicosociale e spirituale» (World Health Organization 2002, p. 84).

Le cure palliative in Italia Secondo i dati ISTAT in Italia muoiono ogni anno oltre 159.000 persone a causa di una malattia neoplastica, il 90% (143.100) delle quali attraversa una fase terminale, necessitando quindi di un piano personalizzato di cura e assistenza in grado di garantire la migliore qualità di vita residua possibile durante gli ultimi mesi di vita.

Il Parlamento italiano ha approvato in via definitiva la legge 15 marzo 2010 n.38 - Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore - pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 65 del 19 marzo 2010. Tale legge segna un importante svolta nell'assetto del sistema sanitario

italiano, inserendo le cure palliative e la terapia del dolore nei livelli essenziali uniformi di assistenza sanitaria (LEA) da garantire a tutti i cittadini italiani. I punti salienti della legge possono essere così riassunti:

- a) L'obbligo per i professionisti sanitari (medici e infermieri) di rilevare, misurare e monitorare nella cartella clinica il dolore dei malati affetti da una qualsiasi condizione morbosa. Il dolore diviene quindi un parametro vitale paragonabile ad altri quali la pressione e a temperatura corporea.
- b) L'istituzione di due reti distinte di strutture sanitarie e professionisti: una per le cure palliative, l'altra per la terapia del dolore. Queste strutture metteranno in connessione diversi centri specializzati in questo tipo di cure, formando delle figure professionali specifiche. Questa distinzione appare assai importante in quanto le competenze dei professionisti e gli obiettivi delle cure palliative non coincidono necessariamente con quelle della terapia del dolore.
- c) La legge prevede una semplificazione ed una facilitazione della prescrizione dei farmaci oppiacei non iniettabili. I medici del sistema sanitario nazionale e i medici di medicina generale potranno prescrivere questo tipo di farmaci con la semplice ricetta del servizio sanitario nazionale.
- d) Al fine di ridurre le disparità in termini di costi e di qualità delle cure attualmente presenti tra le diverse regioni, la legge prevede un'omogeneità delle tariffe per le cure palliative su tutto il territorio nazionale.
- e) Inoltre è prevista l'istituzione di un master professionale per i professionisti impegnati nelle cure palliative e la terapia del dolore.
- f) La legge introduce infine la definizione del diritto per i pazienti minori di 18 anni di ricevere a livello domiciliare assistenza relativa alle cure palliative e alla terapia del dolore, primo provvedimento normativo di questo genere a livello mondiale. Oltre ai malati di cancro, altri pazienti necessitano di cure palliative, per es., quelli affetti da patologie di tipo cronico-degenerativo come le miocardiopatie dilatative, le malattie neurologiche degenerative come la sclerosi laterale amiotrofica e la sclerosi sistemica, demenze senili e presenili; le malattie respiratorie croniche con insufficienza respiratoria refrattaria; le malattie epatiche e renali in fase avanzata; le malattie infettive a prognosi infausta come l'AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Secondo uno studio condotto nel 1997 (Murray, Lopez), si prevede che nel 2020 le prime cinque cause di morte saranno: malattie cardiache, malattie cerebro-vascolari, malattie respiratorie croniche, infezioni respiratorie e cancro ai polmoni.

Non solo cure di fine vita "Le cure palliative intendono migliorare la qualità della vita, e possono anche influenzare positivamente il decorso della malattia. Sono applicabili precocemente nel corso della malattia, insieme ad altre terapie che hanno come obiettivo quello di prolungare la vita, quali la chemioterapia e la radioterapia, e comprendono quelle indagini diagnostiche necessarie a meglio comprendere e trattare le complicanze cliniche causa di sofferenza" (WHO 2002).

La fase terminale delle malattie oncologiche è stata definita come caratterizzata da un'aspettativa media di vita variabile intorno ai tre mesi, da una non idoneità del paziente a essere trattato con terapie specifiche mirate alla guarigione, in quanto inutili a questo fine, e da un variabile grado di gravità delle condizioni cliniche del malato con una conseguente marcata riduzione del livello di autosufficienza.

È essenziale distinguere le cure palliative dalle cure terminali: le cure terminali si riferiscono alla presa in carico del paziente nel periodo strettamente legato all'evento della morte (settimane, giorni, ore). Le cure terminali non si identificano con le cure palliative, ma le cure palliative comprendono le cure della terminalità. Questo grande equivoco provoca pesanti errori in merito alla definizione dei criteri di eleggibilità, dei bisogni e delle modalità di offrire risposte adeguate.

Sulla base delle circostanze e del setting clinico in cui sono nate, le cure palliative e la medicina palliativa sono state ritenute adeguate soprattutto alla fase terminale di malattie oncologiche.

La storia della malattia neoplastica viene tradizionalmente suddivisa in una fase diagnostica, in una fase terapeutica caratterizzata dalle cure specifiche antineoplastiche, che hanno come obiettivo principale la guarigione e quindi la sopravvivenza del paziente, e, in caso di insuccesso di queste ultime, in una fase terminale delle cure palliative, che hanno come obiettivo la qualità della vita restante del paziente. Secondo questa concezione schematica le cure palliative devono quindi intervenire al momento della formulazione di una prognosi di malattia terminale, successiva al trattamento con cure specifiche (fig. 1).

La conseguenza di questo approccio si manifesta abitualmente come una brusca discontinuità nella storia assistenziale del paziente, che si sente improvvisamente abbandonato dall'équipe di medici oncologi e affidato a nuove e quindi sconosciute figure mediche, con cui stabilire una nuova

relazione di cura. Un'altra conseguenza consiste invece nella mancanza o nel ritardo di affidamento del paziente alle cure palliative a causa di una difficoltà da parte dei medici oncologi a formulare una tecnica terapeutica e riabilitativa per la cura delle malattie oncologiche ha consentito di allungare l'aspettativa di vita media dei pazienti, così come si è andata imponendo sempre più la necessità di garantire una qualità di vita accettabile per i malati anche nelle fasi precoci della storia della loro malattia.



Modificata da Lynn J, Adamson DM

Fig. 1 Nella concezione tradizionale l'obiettivo delle cure attive specifiche è la guarigione ottenendo la maggiore sopravvivenza possibile mentre per le cure palliative l'obiettivo è condurre il paziente alla morte garantendo una buona qualità di vita.

Le terapie innovative antineoplastiche, anche di tipo biologico come la target therapy, consentono oggi di prolungare la vita del malato senza indurre eccessiva tossicità, attraverso il contenimento ma non l'eradicazione della malattia. Di conseguenza, la fase terminale di alcune malattie oncologiche, la cui durata è stimata per convenzione mediamente di tre mesi, può oltrepassare di molto questo tempo previsto; il paziente in questa fase può mantenere un certo grado di autosufficienza e convivere più o meno bene con una malattia inguaribile e i sintomi associati, a seconda che questi siano trattati in modo adeguato con un approccio palliativo. Un esempio tipico è il caso di una paziente con malattia metastatica da tumore del colon o della mammella non più guaribile, con unica lesione ossea trattata con terapie specifiche antineoplastiche e terapie contro il dolore. La sopravvivenza di tali pazienti può anche superare l'anno e la loro qualità di vita può essere assicurata dal controllo efficace di sintomi quali il dolore, la depressione o la stanchezza.

I malati e le famiglie si troveranno quindi ad affrontare molte criticità nei numerosi anni che trascorrono dal momento della diagnosi e hanno bisogno di aiuto costante, non solo in uno specifico momento cronologicamente collocabile subito prima della morte. La consapevolezza che tali bisogni si estendono anche a gruppi di pazienti che non si trovano vicini al decesso ha spinto quindi la medicina contemporanea a estendere l'approccio delle cure palliative anche nelle fasi più precoci delle malattie, cercando di assicurare in tal modo un'assistenza globale per i malati. Una nuova visione delle cure palliative, definita *simultaneous care* (fig. 2), tende a integrare queste cure in maniera incrementale in base al decorso di ciascuna malattia. Deve essere sempre più sviluppato e utilizzato il concetto secondo il quale le cure palliative sono un intervento che può essere offerto durante tutto il percorso clinico, quindi anche durante le fasi nelle quali vengono praticate cure specifiche della malattia di base (chemioterapia, radioterapia, terapie biologiche), per rispondere ai problemi dei malati.

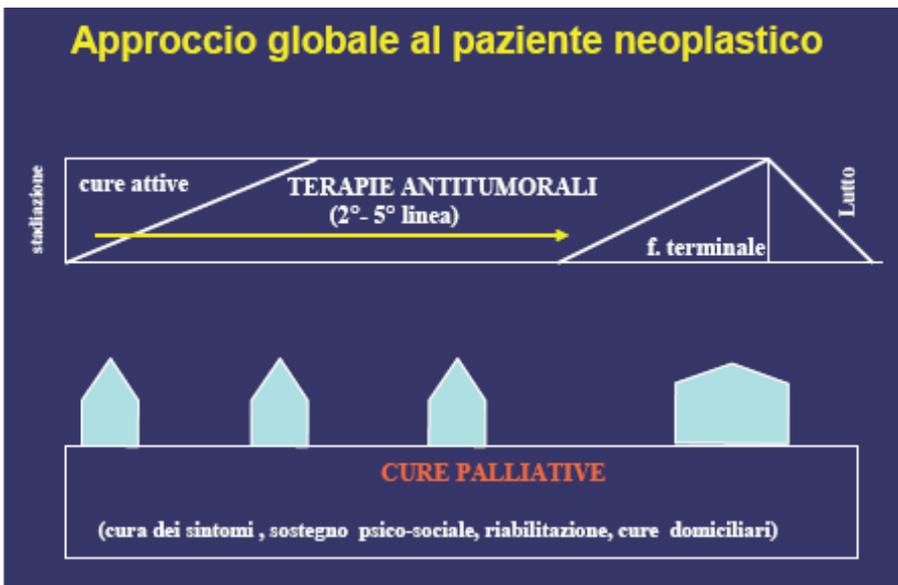


Fig.2 Nella nuova definizione di cure palliative data dall'OMS queste devono essere erogate in risposta ai problemi che si susseguono durante tutta la storia della malattia, durante le varie linee di chemioterapia e nella fase terminale

La fase terminale delle malattie oncologiche è stata definita come caratterizzata da un'aspettativa media di vita variabile intorno ai tre mesi, da una non idoneità del paziente a essere trattato con terapie specifiche mirate alla guarigione, in quanto inutili a questo fine, e da un variabile grado di gravità delle condizioni cliniche del malato con una conseguente marcata riduzione del livello di autosufficienza.

A differenza dei pazienti oncologici, in cui l'intervento palliativo può inserirsi in una fase terminale di durata prevedibile e limitata nel tempo, nelle altre condizioni caratterizzate da una lunga sopravvivenza e da un andamento di malattia variabile, le cure palliative specialistiche debbono intervenire in fase di aggravamento, quando il paziente presenta bisogni complessi.

Le infezioni da HIV, come l'AIDS, hanno un decorso intermittente e protratto nel tempo e spesso causano sintomi e problematiche multiple che richiedono programmi specifici e interventi efficaci che li risolvano e controllino.

Le malattie cronico-degenerative non neoplastiche sono caratterizzate infine da una serie di bisogni specifici tali da richiedere l'intervento palliativo. Si tratta, infatti, di malattie inguaribili che, a differenza di quelle oncologiche, in cui la durata della fase terminale è prevedibile con buona approssimazione, hanno comunque un decorso che può durare anni, con periodici peggioramenti o con un progressivo deterioramento delle funzioni di più organi. Le malattie croniche spesso sono presenti contemporaneamente nello stesso malato e quindi si sommano nel causare problemi che incidono sulla qualità della vita.

Ne deriva la considerazione che esiste una reale difficoltà a determinare con ragionevole attendibilità la prognosi a breve-medio termine in pazienti affetti da patologie croniche in fase terminale. L'accuratezza predittiva per una malattia terminale risulta ancor più difficile nei pazienti anziani, il target privilegiato delle cure palliative. Questi pazienti presentano infatti contemporaneamente molteplici problemi clinici, per es., la comparsa di una grave malattia cardiologica in un soggetto affetto da demenza senile o l'insorgenza di una neoplasia in un malato con nefropatia cronica. In questi casi non è agevole stabilire per quale malattia un soggetto possa essere definito in fase terminale. Per pazienti così complessi è pertanto opportuno utilizzare sistemi di valutazione che integrino le informazioni provenienti dagli specialisti delle varie problematiche cliniche, cognitive e sociali, attraverso l'uso di strumenti affidabili, quali le scale validate per stimare il livello di autosufficienza e di co-morbilità. È evidente che si tratta di un processo complesso, che deve inoltre permettere di osservare l'evoluzione delle condizioni del paziente e la risposta ai trattamenti, avvalendosi di varie figure coinvolte nell'assistenza.

L'aspetto critico per tali pazienti è appunto costituito dalla difficoltà di identificare un referente unico che sia capace di gestire il paziente nel suo percorso assistenziale, perché potrebbe essere il

medico di medicina generale, lo specialista di una delle specifiche patologie di cui il paziente è affetto, il geriatra o il team di cure palliative.

Anche per i pazienti pediatrici, quando si valuta la possibilità di accedere alle cure palliative, il criterio temporale (aspettativa di vita media pari a tre mesi) e quello del decadimento continuo delle condizioni cliniche e delle funzioni appaiono inadeguati e obsoleti. Si tratta, infatti, di assistere bambini affetti da malattie inguaribili: in alcuni casi, solo nei primi anni di vita (malattie congenite); in altri, per periodi decisamente maggiori (patologie neurologiche, cardiologiche, fibrosi cistica, malattie autoimmuni), con fasi di dimissione dai reparti e successiva ripresa in carico; in altri ancora nell'ultimo periodo di vita (malattie neoplastiche).

Quindi, in età pediatrica, non esiste una chiara distinzione fra intervento curativo per migliorare la qualità della vita e prolungarne la durata, e intervento puramente palliativo.

Partire dai sintomi per curare la persona I sintomi più comuni di cui il malato oncologico in fase avanzata soffre sono il dolore, la difficoltà di respiro (dispnea), la tosse, la nausea, la depressione e l'ansia, la stitichezza intrattabile, i disturbi del sonno, la perdita di appetito, la stanchezza cronica o fatigue. La frequenza e la tipologia dei sintomi associati a malattie di tipo cronico-degenerativo sono paragonabili a quelle delle malattie oncologiche, come dimostrato da una meta-analisi sistematica condotta da Solano e Higginson su 64 studi originali relativi alla prevalenza di undici sintomi comunemente presenti nella fase terminale di malattie oncologiche, cardiologiche, polmonari e renali croniche e AIDS. In particolare, tre sintomi – dolore, dispnea e fatigue – sono stati riscontrati in più del 50% dei pazienti affetti da ognuna delle cinque malattie (tabella 1).

| SINTOMI | NEOPLASIE | AIDS | CARDIOPATIE | INSUFFICIENZA RESPIRATORIA | MALATTIE RENALI |
|-------------|--------------------|-------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| Dolore | 35-96% N=10.379 | 63-80% N=942 | 41-77% N=882 | 34-77% N=372 | 47-50% N=370 |
| Depressione | 3-77% N=4.378 | 10-82% N=816 | 9-36% N=80 | 37-71% N=150 | 5-60% N=956 |
| Ansia | 13-79% N=3.274 | 8-34% N=346 | 49% N=80 | 51-75% N=1.008 | 39-70% N=72 |
| Confusione | 6-93% N=9.154 | 30-65% N=? | 18-32% N=343 | 18-33% N=309 | |
| Fatigue | 32-90% N=2.888 | 54-85% N=1.435 | 69-82% N=409 | 68-80% N=285 | 73-87% N=116 |
| Dispnea | 10-70% N=10.029 | 11-62% N=504 | 60-88% N=948 | 90-95% N=372 | 11-62% N=334 |
| Insonnia | 9-69% N=5.606 | 74% N=504 | 36-48% N=146 | 55-65% N=150 | 31-71% N=351 |
| Nausea | 6-68% N=9.140 | 43-49% N=689 | 17-48% N=146 | | 30-43% N=362 |
| Stipsi | 23-65% N=7.602 | 34-35% N=689 | 38-42% N=80 | 27-44% N=150 | 29-70% N=483 |
| Diarrea | 3-29% N=3.392 | 30-90% N=504 | 12% N=80 | | 21% N=19 |
| Anoressia | 30-92% N=9.113 | 51% N=504 | 21-41% N=146 | 35-67% N=50 | 25-64% N=395 |

Tabella 1 Presenza di sintomi nel corso di malattie oggetto di cure palliative

Fonte: Solano, Gomes, Higginson 2006. La percentuale si riferisce alla variazione del dato nei diversi gruppi di pazienti esaminati. N indica il numero totale di pazienti analizzati in relazione al sintomo considerato, per ciascuna malattia

Vi è ormai accordo che in questa fase di malattia una buona terapia di un sintomo non possa consistere soltanto in una corretta somministrazione di farmaci, ma anche in una gestione delle problematiche non mediche che il paziente presenta.

In altri termini, il sintomo, in quanto espressione di un disagio multifattoriale, diventa il problema clinico centrale attorno a cui ruota l'intervento palliativo.

Per la risoluzione del problema dolore sarà necessario, per es., dare la giusta dose di farmaci oppioidi, ma anche affrontare la depressione del paziente ed eseguire un counseling per preparare emotivamente e tecnicamente un familiare a gestire una terapia con oppioidi. Proprio per sottolineare l'importanza della componente psicologica nel determinismo dello stress a cui i pazienti con malattia inguaribile sono sottoposti, l'Associazione Europea di Cure Palliative (EAPC) ha predisposto delle raccomandazioni basate sull'evidenza per il riconoscimento e la gestione della depressione in cure palliative allo scopo di facilitare il compito dei professionisti coinvolti nella cura di tali pazienti. Gli operatori sanitari devono essere coinvolti nello screening attivo e al trattamento dei disturbi dell'umore che però, se mal inquadrati, possono portare a un trattamento eccessivo e alla medicalizzazione della normale tristezza. Tale dubbio diagnostico può essere accentuato perché i sintomi dell'umore possono essere correlati allo stress di affrontare la malattia nella fase terminale.

Quando il decorso della malattia diventa irreversibile e porta in un intervallo di tempo variabile il paziente alla morte, si evidenzia sovente un complesso quadro di problemi definito come dolore totale: oltre ai problemi fisici si possono manifestare sofferenza psicologica e spirituale, difficoltà nei rapporti interpersonali e sociali e non ultimi, problemi economici.

Prendersi cura del malato in fase terminale significa quindi affrontare tutti questi diversi aspetti della sofferenza umana. Per questo, le cure palliative prevedono un supporto di tipo psicologico, spirituale e sociale rivolto sia alla persona malata sia al nucleo, familiare o amicale, di sostegno al paziente.

Con l'intento di migliorare la qualità della vita del paziente, la risoluzione di un problema clinico che sembra solo l'epifenomeno di una malattia – il sintomo – offre la formidabile occasione di prendersi cura in modo globale del malato.

Partendo dalla periferia del problema, la cura del sintomo dolore, per arrivare al centro, ossia alla cura della persona con tutti i suoi bisogni, l'intervento palliativo quindi diviene espressione di qualcosa di risolutivo per il benessere del paziente. Con un significato proprio opposto a quello limitato e insufficiente comunemente attribuito al termine palliativo.

Oltre al dolore, vi sono altri sintomi che richiedono una strategia terapeutica complessiva. In particolare la fatigue, e cioè lo stato di grave stanchezza, di progressiva perdita di energia e delle capacità mentali che condiziona negativamente la vita dei malati in fase terminale; non risulta essere causata solo da cause organiche come, per es., l'anemia, la denutrizione, gli effetti collaterali di farmaci oppioidi o la progressione della malattia neoplastica. Tale condizione è determinata anche da stati di disagio sia psicologico (quali la depressione, l'ansia, la rabbia) sia di tipo sociale (quali la perdita di ruolo professionale, l'isolamento e la solitudine causati dallo stato di malattia). Così come per il dolore e altri sintomi, l'approccio terapeutico alla fatigue richiede pertanto un intervento farmacologico, di assistenza psicologica, sociale e spirituale che solo una concezione olistica di cura al malato può assicurare attraverso un approccio multidisciplinare integrato.

La vita e la morte nella storia del malato Le cure palliative affermano il valore della vita e considerano la morte come un processo naturale che non intendono accelerare né postporre.

La medicina tecnologica consente oggi di prolungare la vita dei pazienti, sia rendendo disponibili farmaci sempre nuovi, sia utilizzando tecniche di sostegno delle funzioni vitali. A causa della complessità di tali interventi, spesso il paziente si vede costretto a trascorrere l'ultima parte della vita in ospedale.

La morte avviene sempre più spesso in un contesto estraneo ed estraniante in cui, mentre si desidera affrontare con dignità il processo della conclusione della propria vita, la possibilità di stabilire un'intimità tra malato e parente appare fortemente condizionata dagli impedimenti logistici, organizzativi e culturali rilevabili in un ospedale. Spesso il malato muore in una condizione di solitudine sia fisica sia psicologica e di non accettazione sociale della morte come fatto prevedibile e naturale. Secondo molti rappresentanti di diverse linee di pensiero, negli ultimi decenni si è consolidato, infatti, un ideale dominante secondo il quale la nostra vita debba essere prolungata in una condizione di benessere e di piacere e quindi la malattia, il dolore e la morte debbano essere rifiutati in quanto privi di senso in una società impostata sul principio del piacere e della giovinezza protratta. In tale contesto culturale e sociale appare sempre più difficile per i parenti prestare aiuto ai malati inguaribili al momento del decesso. Sicuramente l'accettazione della morte è sempre stata un problema: chi è vivo s'identifica con difficoltà con un morente.

Ma se anche il significato spirituale e simbolico della morte di una persona assume per la società in cui vive una connotazione innaturale, estranea al ciclo della vita, allora la distanza tra chi muore e chi lo circonda rischia di divenire incolmabile.

A differenza del passato, infatti, oggi è molto ridimensionato il ruolo di quelle che sono state definite fantasie collettive istituzionalizzate, quali le convinzioni religiose, che consentivano di rafforzare la certezza di una immortalità al singolo in vista di una vita ultraterrena o gli ideali etici condivisi da una comunità che giustificavano la morte di una persona. La morte e i significati ad essa associati diventano oggi sempre più un fatto privato del singolo che, con sempre maggiore difficoltà, riesce ad affrontare il termine della vita senza angoscia e senso d'isolamento.

La morte rischia quindi di apparire come un danno estraneo al corso della vita e non un evento naturale che, in quanto tale, deve essere riconosciuto come realtà.

È essenziale poter dare a ciascuno la possibilità di ricevere cure di elevata qualità e di morire in modo dignitoso, senza dolore e altri sintomi intollerabili.

A tale proposito, alla base dei principi ispiratori delle cure palliative, vi sono il rispetto del principio di autonomia del malato e la considerazione dei valori etici e degli usi sociali delle persone che affrontano una grave malattia progressiva.

Di conseguenza, il coinvolgimento dei malati nelle scelte che riguardano la cura della loro malattia rappresenta uno degli obiettivi principali dell'operato di chi somministra le cure palliative.

Vi sono invece evidenze di come nel mondo, e in particolare in Italia, troppi malati muoiano, troppo spesso in ospedale, senza conoscere la diagnosi della malattia da cui sono affetti né la prognosi correlata. Da uno studio condotto sul territorio nazionale Costantini e altri hanno dimostrato che solo il 13% delle persone che muoiono di cancro ha ricevuto informazioni sulla prognosi. Altrettanto vero è che indagini retrospettive eseguite attraverso interviste a parenti di malati deceduti indicano che, al contrario di quanto accaduto, la sede desiderata dai pazienti per trascorrere le ultime fasi della vita fosse la casa e non l'ospedale.

Diverse sono le capacità culturali e le attitudini dei pazienti sia a discutere della propria malattia e della sua prognosi sia a stabilire con lo staff medico il luogo dove essere curati e il grado di controllo dei sintomi da cui sono affetti.

In aggiunta, la difficoltà ad affrontare i pregiudizi del paziente e dei familiari legati al timore per i trattamenti analgesici a base di farmaci oppioidi richiede che gli operatori sanitari abbiano sviluppato un percorso di formazione sulle capacità di comunicazione. Saper comunicare con il malato rappresenta dunque un momento strategico dell'assistenza, intesa come elemento qualificante del servizio offerto e come legittima aspettativa dei pazienti e di chi li assiste. Informare ed educare una persona che si ammala di cancro o di altra grave malattia non è un aspetto marginale delle cure: i pazienti hanno bisogno di chiare informazioni per conoscere e valutare in modo consapevole le conseguenze degli interventi terapeutici e diagnostici e reagire a esse.

Sono ancora numerosi gli ostacoli che medici e infermieri incontrano nella comunicazione della diagnosi o dell'eventuale progressione di malattia: il timore di ferire inutilmente la persona malata; la paura di vivere angosce e sentimenti di impotenza difficilmente gestibili; la percezione che il tempo sia sempre troppo limitato per discutere di temi difficili che provocano sofferenza; la convinzione che la competenza di alcune figure professionali riguardi solo la componente organica della malattia e non quella emozionale o psicosociale, demandate invece interamente a esperti come psicologi e psichiatri. È pertanto necessario avviare un percorso di formazione sul tema della comunicazione, rivolto a tutti gli operatori sanitari, a partire dai corsi universitari per medici e infermieri professionali, per poter arrivare a considerare il tempo e le risorse impiegate per la comunicazione come parte integrante della prestazione sanitaria stessa e non come un'azione che comporti una perdita di tempo rispetto alla prestazione stessa. È dimostrato che, rispetto alla mera prescrizione, avere tempo per spiegare gli obiettivi che ci si prefiggono nella pianificazione di una terapia con morfina, la possibile comparsa di effetti collaterali e il modo per contrastarli, e per coinvolgere anche i familiari nella somministrazione del farmaco, incrementa significativamente le possibilità di successo di una terapia antalgica.

L'approccio integrato ai bisogni dei malati e dei loro familiari.

Le cure palliative, per dare una risposta ai bisogni del malato e della famiglia, incluso il supporto durante il lutto, richiedono l'intervento integrato in équipe di diverse figure professionali competenti: infermieri, medici, fisioterapisti, psicologi, assistenti sociali e spirituali. Tali cure possono essere

realizzate a domicilio se il paziente lo desidera e la famiglia, supportata adeguatamente, può diventare parte integrante dell'assistenza. Possono inoltre essere realizzate in ospedale e in strutture di ricovero specializzate, chiamate hospices.

Nella logica dell'approccio integrato un ruolo sempre meno marginale è occupato dagli atti terapeutici inquadrati come interventi di medicine complementari (CAM).

Queste sono sempre più utilizzate dalla popolazione dei pazienti di tutto il mondo, anche in ambito oncologico. Nei paesi anglosassoni, nei centri di oncologia più importanti esistono unità operative di CAM. Negli USA la Società di Oncologia Integrata ha elaborato delle linee guida sull'impiego delle CAM in oncologia e in cure palliative basate sulla revisione sistematica di studi clinici, controllati e non.

In particolare, nell'ambito delle cure palliative, l'uso delle CAM trova una sua applicazione non solo per il controllo dei vari sintomi dei pazienti ma anche la gestione dello stress dei caregivers coinvolti nell'assistenza di un malato grave.

Come già sottolineato, una specifica caratteristica delle cure palliative è l'attenzione infatti nei confronti di quelle persone, familiari o amici, che si prendono cura del malato e che rappresentano il cosiddetto supporto informale.

Spesso chi assiste un malato deve rinunciare o ridimensionare i suoi impegni lavorativi con conseguente mancato guadagno e modificazione del suo ruolo sociale.

Vi è evidenza di come i caregiver abbiano un rischio elevato di incorrere in disturbi psicologici di tipo depressivo di diversa entità, sindromi ansiose, disturbi del sonno e calo ponderale. L'identificazione di categorie di caregiver ad alto rischio di tipo sia psicosociale sia medico consente alle équipes di cure palliative di sviluppare un piano di assistenza volto a evitare la perdita del sostegno fondamentale svolto dal sistema informale, senza il quale qualsiasi assistenza domiciliare non potrebbe essere svolta.

Il piano di supporto al caregiver deve completarsi con un piano di assistenza durante la fase del lutto, perché tale esperienza è associata ad alto rischio di malattia depressiva e a un'alta mortalità.

In conclusione, le cure palliative e la medicina palliativa, che costituiscono, rispettivamente, una modalità assistenziale e una disciplina della medicina nate nell'ambito della cura delle fasi estreme della vita, vedono l'applicazione delle loro modalità operative e dei loro principi in ambiti clinici sempre più ampi e per il trattamento di numerose malattie, comprese, ma non solo, quelle neoplastiche.

Il paradigma PNEI dell'approccio integrato ai bisogni del paziente può trovare ampia corrispondenza nella metodologia e multidisciplinare e multi professionale delle cure palliative.

Bibliografia

1. Amadori D, Corli O, De Conno F et al., (2007) Libro italiano di cure palliative, Vermezzo .
2. Baile WF, Buckman R, Lenzi R et al. (2000) SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist*, 5(4): 302-11.
3. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT et al., (2009) Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the project ENABLE II randomized controlled trial, *JAMA*; 302: 741-9.
4. Costantini M, Morasso G, Montella M et al. (2006) Diagnosis and prognosis disclosure among cancer patients. Results from an Italian follow-back survey, *Ann of Oncology*; 17: 853-9.
5. Davies E, Higginson IJ. *The solid facts. Palliative care*, Geneva 2004 (trad. it. 2004).
6. Deng GE, Frenke M, Cohen M, et al. (2009) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Integrative Oncology: Complementary Therapies and Botanicals, *Journal Soc. Integrative Oncol*, 3: 85–120
7. Grant M, Elk R, Ferrell B et al., (2009) Current status of palliative care-clinical implementation, education, and research. *J. Clin of Cancer*: 59: 327-35.
8. Murray CJ, Lopez AD. (1997) Alternative projections of mortality and disability by causes 1990-2020. Global burden of disease study. *Lancet* 349: 1498-504.
9. Lynn J, Adamson DM. *Living well at the end of life: adapting health care to serious chronic illness in old age*, Santa Monica (Cal.)-Arlington (Va.)-Pittsburgh (Pa.) 2003.
10. Murray SA, Kendall M, Boyd K, et al. (2005) Illness trajectories and palliative care, *BMJ*; 330: 1007-11.
11. Rayner L, Price A, Hotopf M, Higginson IJ. (2011). The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. *EJC* :47: 702712.
12. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ, (2006). A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease, *Journal of pain and symptom management* 31, pp. 58-69.

13. Timothy E. Quill, M.D., and Amy P. Abernethy, M.D. (2013) Generalist plus Specialist Palliative Care — Creating a More Sustainable Model. *N Engl J Med* 368:1173-1175
14. Venturiero V, Tarsitani P, Liperoti R et al., (2000) Cure palliative nel paziente anziano terminale, *Giornale di gerontologia* 48, 222-46.
15. World health organization (WHO), National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, Geneva 20022.
16. Zapparoli C, Adler Segre E, (1997) *Vivere e morire: un modello di intervento con i malat terminali*, Milano

Webgrafia

- Edmonton regional palliative care program, www.palliative.org
- European association for palliative care, www.eapcnet.org
- Osservatorio italiano cure palliative, www.oicp.org
- Società italiana di cure palliative, www.sicp.it
- Scuola italiana di medicina e cure palliative, www.simpascuola.org

La gestione dello stress in chirurgia

Surgical Stress management

Stefano Bartoli

Psychotherapist, Socio SIPNEI Umbria

Clinical trials and systematic reviews in the last ten years have shown the influence of psychosocial factors on clinical outcomes after surgery. Preoperative pain, anxiety, psychological distress, age, and type of surgery are the most significant predictors for postoperative pain, wound healing response and analgesic consumption. The article describes a clinical trial that investigate effects of a stress management intervention (including cognitive restructuring and relaxation) on a group of surgical patients compared with a control group that receive usual care and psychological tests interviews. Results show that anxiety, depression are significantly lower and coping skills are improved in experimental group still three months after surgery.

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad una notevole evoluzione delle tecniche chirurgiche, che vanno sempre più orientandosi verso l'utilizzo della robotica e di tecniche mininvasive. L'esperienza dei pazienti sottoposti a chirurgia permane, tuttavia, un'esperienza globale, caratterizzata da alterazioni psicofisiche complesse, non riconducibili al mero dato fisiopatologico per cui viene programmato l'intervento. Le più recenti evidenze scientifiche documentano ad esempio come, insieme all'età ed al tipo di chirurgia, i predittori più significativi del dolore postoperatorio risultano essere l'ansia, le aspettative relative al dolore, la paura dell'intervento chirurgico (Sommer M. 2010); proprio lo stress psicologico, inoltre, insieme al tipo di intervento ed all'età è uno dei predittori più significativi del consumo di analgesici (Ip HY et al. 2009). Consistenti metanalisi hanno evidenziato il fatto che fattori psicosociali, come l'umore e le attitudini, sono fortemente predittivi della durata del ricovero postoperatorio e degli esiti postchirurgici (Rosenberger 2006), mentre lo stress preoperatorio è associato con problemi nella cicatrizzazione e disregolazione dei relativi biomarker (Walburn J. et al. 2009). Gli studi sul placebo fanno meglio comprendere il ruolo della psiche nel dolore. Un ulteriore contributo alla comprensione dell'importanza dei fattori psicologici nella dinamica del dolore post-operatorio proviene dalle attuali ricerche sull'effetto placebo (Benedetti F. 2013), le quali mostrano, ad esempio, come nel dolore postoperatorio odontoiatrico, la somministrazione non dichiarata di 6-8 mg di morfina per via endovenosa ha la stessa efficacia analgesica della somministrazione in open di soluzione salina (placebo) cui venga attribuita funzione analgesica. Studi sistematici sulle differenze nell'efficacia di somministrazioni manifeste (open) versus nascoste (hidden) di cinque sostanze analgesiche tra le più utilizzate (morfina, buprenorfina, tramadol, ketorolac, metamizol) hanno inoltre dimostrato che la dose necessaria per ridurre il dolore del 50% nella situazione hidden sia significativamente superiore rispetto alla somministrazione open, e che la percezione del dolore si mantiene stabilmente elevata in condizioni hidden, mentre decresce nelle situazioni di somministrazione open.

Nel 2011 una ricerca condotta da Bingel ha mostrato come indurre la falsa aspettativa di interruzione del remifentanil (continuandone la somministrazione hidden) ne elimina l'effetto analgesico e tale aspettativa negativa si associa con attività dell'ippocampo, documentabile alla risonanza magnetica funzionale, mentre l'aumento dell'analgesia placebo ottenibile tramite induzione di aspettative positive si associa con l'attività della corteccia prefrontale dorsolaterale. Uno studio condotto in fase postoperatoria su pazienti con alti punteggi di ansia situazionale al questionario (STAI-S), ha dimostrato differenze altamente significative nel decremento dei punteggi dell'ansia a due ore di distanza dalla somministrazione di diazepam nei pazienti cui era stato somministrato in modalità open, rispetto ai pazienti che avevano ricevuto diazepam in modalità hidden (Benedetti F. 2003). Queste evidenze determinano, pertanto, la necessità di agire sulla dimensione psicobiologica dell'esperienza legata agli interventi chirurgici, attraverso modelli operativi di intervento psicologico di gestione dello stress, dell'ansia e del dolore. Alcune ricerche, nel panorama internazionale, hanno iniziato a documentare l'efficacia di tali interventi sul piano endocrino ed immunitario. Proseguendo le ricerche di Walburn, uno studio controllato randomizzato del 2012, condotto in Nuova Zelanda da un gruppo di studio capeggiato da Elizabeth Broadbent, ha verificato l'efficacia di un breve intervento psicologico sulla riduzione dello stress ed

i processi di cicatrizzazione delle ferite postoperatorie in pazienti chirurgici sottoposti a colecistectomia laparoscopica. I 60 pazienti che completarono lo studio vennero divisi in due gruppi che ricevettero rispettivamente le cure standard previste per questo tipo di pazienti (gruppo di controllo) e tali cure standard più 45 minuti di intervento psicologico che includeva rilassamento tramite immaginazione guidata da ripetere a casa tramite istruzioni impartite da un CD a partire da 3 giorni prima fino a 7 giorni dopo il giorno dell'intervento (gruppo sperimentale). Ai pazienti di entrambi i gruppi venne impiantato durante un dispositivo (ePTFE tube) per la misurazione dell'idrossiprolina, indicatore della sintesi del collagene e, conseguentemente, dei processi di cicatrizzazione. A sette giorni di distanza dall'intervento, i pazienti del gruppo sperimentale mostrarono, indipendentemente dall'età, una riduzione negli indicatori di misurazione dello stress percepito ed una sintesi significativamente maggiore dell'idrossiprolina rispetto al gruppo di controllo ($p = 0.03$). Un altro studio randomizzato controllato (Cohen L. et al. 2011) ha misurato come un intervento di stress management induca un aumento statisticamente significativo nell'azione citotossica delle cellule natural killer e nel livello di citochine infiammatorie (interleuchine IL-12p-70, IL-1 β , tumor necrosis factor- α) a 48 ore di distanza da un intervento di prostatectomia radicale in pazienti con tumore della prostata, documentandone l'efficacia sul sistema immunitario. Uno studio controllato randomizzato longitudinale, condotto su 128 donne sottoposte a mastectomia per cancro al seno, ha dimostrato una significativa diminuzione dei livelli di cortisolo, a 12 mesi di distanza dall'intervento, nelle pazienti che avevano ricevuto un intervento di stress management cognitivo-comportamentale composto da rilassamento, ristrutturazione cognitiva e coping skills training (Phillips M. K. et al 2008). Da notare il fatto che gli effetti misurati nei tre studi riportati erano indipendenti rispettivamente dalle valutazioni dei partecipanti rispetto allo stress percepito, ai livelli di umore rilevati ai test ed all'autovalutazione della propria capacità di rilassamento; ad indicare che gli effetti di tali interventi sulla fisiologia dell'organismo sono diretti e non dipendono dalla stessa percezione dei pazienti.

La Ricerca-Intervento di Gestione dello stress e del dolore chirurgico a Terni

Partendo da queste premesse cliniche, il Servizio di Psicologia Ospedaliera dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Maria" di Terni, a partire dal 2011, ha inteso sviluppare un intervento di Gestione dello stress e del dolore che coniugasse caratteristiche di efficacia ad agevole trasferibilità ed applicabilità, identificando tre momenti strategici del percorso chirurgico in cui intervenire con altrettanti incontri di empowerment e stress management. Tali fasi sono state il momento del ricovero e dell'accettazione in reparto (T1), le dimissioni dall'ospedale (T2) ed un follow-up a 3 mesi dall'intervento chirurgico (T3). In ciascuna di queste occasioni i pazienti hanno incontrato uno psicologo appositamente formato a somministrare i test di valutazione psicometrica ed effettuare l'intervento psicologico. Allo scopo di verificare l'efficacia di tale intervento, eliminando anche un eventuale effetto placebo dovuto al fatto stesso di dedicare attenzione ai pazienti del gruppo sperimentale, ad un gruppo di Controllo sono stati somministrati gli stessi test all'interno di brevi colloqui con lo psicologo, senza che venisse tuttavia effettuato l'intervento psicologico di empowerment e stress management. Di entrambi i gruppi facevano parte pazienti sottoposti ad intervento chirurgico programmato presso i Servizi di "Unità del Fegato e Chirurgia Digestiva" ed "Unità di Cardiochirurgia" dell'Azienda. Criteri di esclusione sono stati la presenza di patologie psichiatriche, l'assunzione di farmaci ansiolitici o antidepressivi, la presenza di grave deterioramento cognitivo e l'insorgenza di complicanze che abbiano richiesto nuove procedure chirurgiche o cure impreviste di significativo impatto sul decorso postchirurgico. Premessa concettuale di questo lavoro sono i filoni di ricerca nell'ambito delle dinamiche di funzionamento e di azione dello stress, con particolare riferimento al modello della "Bilancia dello Stress" (Lazzari 2007, 2011). Sinteticamente, il modello descrive come si sviluppi stress e disagio psicologico ogni volta si produca uno squilibrio tra le sfide al cambiamento poste da una situazione ("richieste") e le "risorse" che le persone ritengono possibile mettere in campo in quella data situazione (Figura 1). Per richieste si intendono tanto le richieste di adattamento poste, nella fattispecie, dalla programmazione di un ricovero e di un intervento chirurgico (richieste esterne), quanto le paure, le motivazioni ed i bisogni personali collegati a questi eventi (richieste interne). Specularmente, le risorse alludono da una parte al sostegno che un paziente chirurgico può mutuare dall'assistenza dei propri familiari, amici, care givers e, naturalmente, dall'assistenza del personale sanitario con i suoi strumenti (risorse esterne); per altro verso si riferiscono alle conoscenze, competenze e

capacità che i pazienti ritengono di poter mettere personalmente in campo per gestire lo stress ed il dolore derivanti dal sottoporsi al percorso chirurgico (risorse interne).

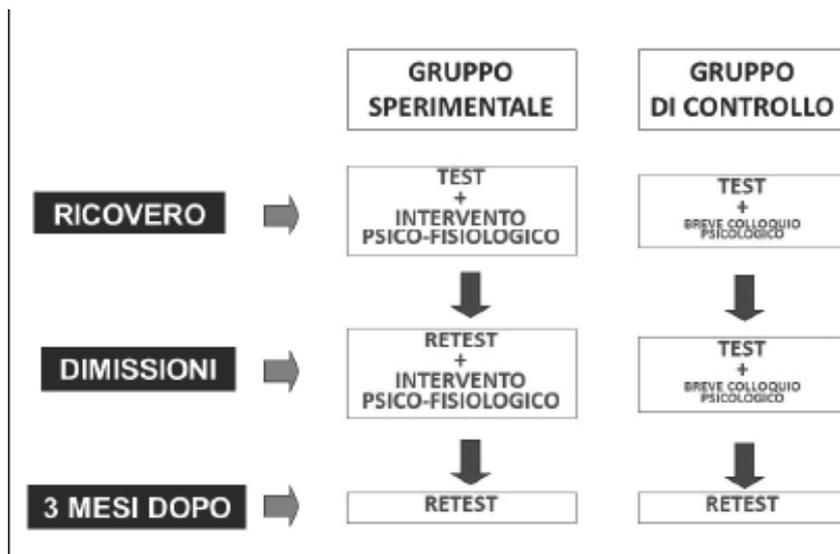


Figura 1

Metodo e Strumenti

Per la valutazione psicometrica sono stati utilizzati l' Hospital Anxiety and Depression Scale (H. A. D. S.) ed il Test della Bilancia dello Stress, in versione ridotta (Lazzari 2011), con lo scopo di misurare rispettivamente l'ansia, la depressione e l'evoluzione nel tempo degli equilibri soggettivi tra "richieste" e "risorse", sia "interne" che "esterne". Oltre che per lo specifico oggetto della loro misurazione, questi due test sono stati scelti anche per la rapidità di somministrazione e per il fatto di essere entrambi strumenti predisposti specificatamente per il contesto ospedaliero. L'intervento psicologico si componeva di una fase di empowerment e ristrutturazione cognitiva e di un addestramento alla tecnica psicofisiologica della "Risposta di Rilassamento (R. R.)" di Herbert Benson del Mind-Body Medical Institute di Harvard integrata e modificata (Lazzari 2007, p. 213). La prima componente dell'intervento mirava a fornire ai pazienti strumenti di analisi della dinamica dello stress (secondo il modello della Bilancia) e della sua dimensione bio-psico-sociale, promuovendo la consapevolezza della possibilità di agire un ruolo attivo nella gestione dello stress e del dolore, attraverso un uso equilibrato di risorse sia personali interne che informative, strumentali e relazionali esterne. La seconda componente era costituita da una fase di sensibilizzazione all'ascolto dei vissuti psicologici e dei livelli di tensione psicofisici ed un addestramento alla tecnica psicofisiologica di rilassamento e sospensione dei pensieri ricorrenti, spiacevoli ed intrusivi. Veniva fornito ai pazienti un diario su cui erano riportate le istruzioni al rilassamento, impartite dallo psicologo durante la seduta, e veniva chiesto di annotare il numero di ripetizioni della tecnica spontaneamente effettuate durante il ricovero, con l'indicazione suggestiva che gli effetti benefici di ogni tecnica psicofisiologica risultano proporzionali all'abilità che si acquisisce con l'esercizio.

Risultati

La Ricerca-Intervento è tuttora in corso di svolgimento e vede complessivamente 445 persone arruolate (rispettivamente 196 del gruppo sperimentale e 239 del gruppo di controllo). Nuovi soggetti vengono settimanalmente arruolati e l'aumento del campione, consentirà interpretazioni dei risultati sempre più specifiche ed analitiche. Il campione è equi-distribuito rispetto al genere con il 53% di uomini ed il 47% di donne in chirurgia digestiva ed il 57% di uomini e 43% di donne in cardiocirurgia. La chirurgia digestiva si caratterizza inoltre per un'ampia variabilità sia del tipo di patologia (di cui il 60% erano, comunque, diverse forme di neoplasie) che di intervento chirurgico, rispetto alla maggiore uniformità presente in cardiocirurgia. È importante tenere presente questo aspetto nell'interpretare l'andamento dei risultati della chirurgia digestiva, dove tale variabilità potrebbe aver attenuato la possibilità di rilevazione dell'impatto specifico dell'intervento, che potrà risultare ancora più evidente con un campione più ampio di pazienti, stratificati per patologia ed

intervento. Come vedremo, questa distorsione dei risultati sarà particolarmente evidente se confrontiamo la differenza nei tempi di degenza tra gruppo sperimentale e di controllo tra le due chirurgie.

Chirurgia Digestiva

Dall'analisi dei risultati della chirurgia digestiva emerge una significativa, progressiva, diminuzione

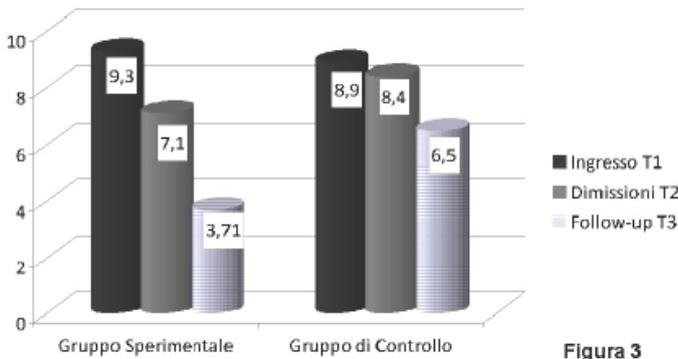


Figura 3

dei livelli di ansia nel gruppo sperimentale (figura 3) nel passaggio dal Ricovero (media di 9,3 a T1), alle Dimissioni (media di 7,1 a T2), al Follow-up a 3 mesi (media di 3,71 a T3), contrariamente a quanto avviene nel gruppo che non ha ricevuto alcun intervento psicologico (rispettivamente 8,9 in T1, 8,4 in T2 e 6,5 in T3). Sembra importante notare che i livelli di ansia al momento delle dimissioni dall'ospedale nel gruppo sperimentale non sono significativamente differenti da quanto rilevato nel gruppo di controllo a 3 mesi dall'intervento chirurgico. Da alcune linee di tendenza sembra emergere, inoltre, il fatto che le persone che utilizzano la tecnica con più continuità ed efficacia sembrano riceverne gli effetti maggiori in termini di gestione dell'ansia, particolarmente se essa è elevata al momento del ricovero (T1). Con le stesse caratteristiche dell'ansia decresce anche la percezione del dolore (figura 4) nel gruppo

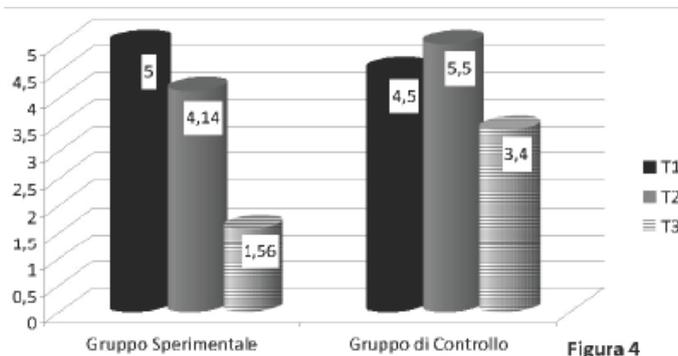


Figura 4

Sperimentale (5 in T1, 4,14 in T2 e 1,56 in T3) mentre nel gruppo di Controllo il dolore aumenta durante il ricovero, per poi diminuire solo alla rilevazione a 3 mesi (4,5 in T1, 5,5 in T2 e 3,4 in T3). Alla luce degli effetti nocivi degli stress prolungati sulla salute e sugli equilibri psicofisici, documentati dalla letteratura scientifica, sembra importante rilevare come, nelle persone che non hanno ricevuto alcun intervento specifico, sia i livelli di ansia che di percezione del dolore si mantengono elevati più a lungo nel tempo. Non stupisce, pertanto, che nel gruppo di controllo non diminuisca la richiesta di supporto psicologico (medie di 6,8 in T1, 7 in T2 e 6,4 in T3), come invece avviene nel gruppo sperimentale dopo le dimissioni (medie di 7 in T1, 6,7 in T2 e 4,6 in T3). Il confronto nei tempi di degenza vede una durata media di 6,65 giorni nei pazienti del gruppo sperimentale, rispetto ai 7,45 giorni del gruppo di controllo. Come anticipato, è possibile che la diminuzione dei tempi di ricovero dovuti all'intervento psicologico sarebbe più marcata se si disponesse di un campione più ampio o più omogeneo, come vedremo avvenire in cardiocirurgia.

Cardiocirurgia

I risultati della cardiocirurgia, aggiornati all'ottobre 2013, hanno confermato una progressiva

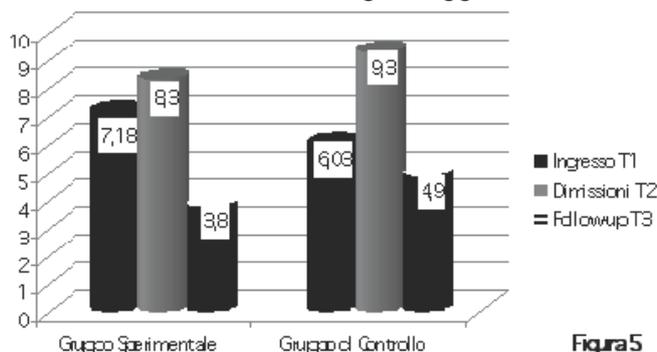
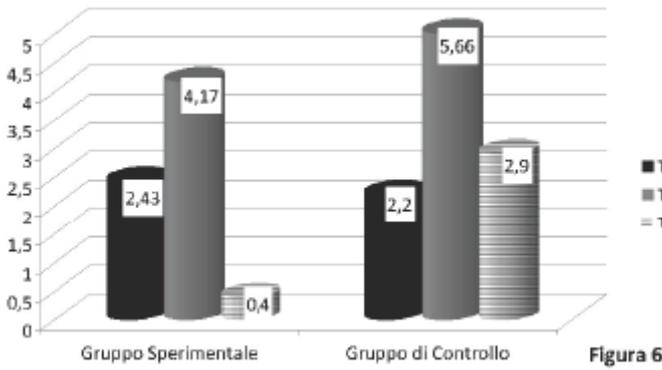


Figura 5

diminuzione dell'ansia nel gruppo sperimentale (medie di 7,88 in T1, 6,93 in T2 e 2,73 in T3), particolarmente significativa se confrontata con il gruppo di pazienti che non ha ricevuto alcun trattamento di stress management, la cui ansia addirittura aumenta durante il ricovero (medie di 6,94 in T1, 8,74 in T2 e 4,91 in T3). L'effetto dell'intervento psicologico risulta significativo anche sull'andamento della depressione (figura 5), che aumenta in misura più

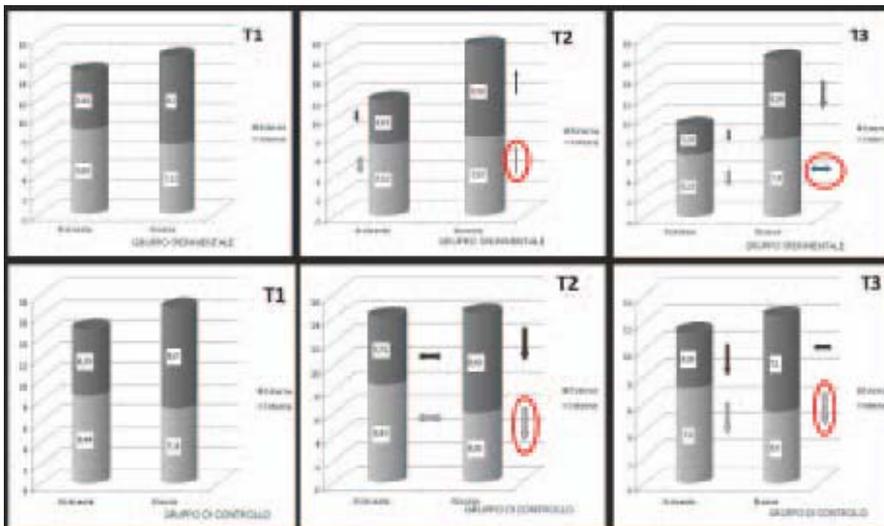
contenuta nel gruppo sperimentale durante il ricovero (medie di 7,18 in T1, 8,3 in T2 e 3,8 in T3)



rispetto al gruppo di controllo (medie di 6,03 in T1, 9,3 in T2 e 4,9 in T3). A tre mesi dall'intervento, inoltre, i livelli di depressione sperimentati da chi ha ricevuto l'intervento psicologico sono significativamente più bassi, sebbene partissero da livelli casualmente più elevati al ricovero. Rispetto alla chirurgia digestiva, la percezione del dolore aumenta in entrambi i gruppi (figura 6), ma in misura minore nel gruppo sperimentale, durante il ricovero, per poi arrivare quasi a

scompare nel follow-up a tre mesi (2,43 in T1, 4,17 in T2 e 0,4 in T3), mentre nel gruppo di controllo a 3 mesi dall'intervento chirurgico il dolore è addirittura più elevato di quello sperimentato dai pazienti di entrambi i gruppi al momento del ricovero in ospedale (2,2 in T1, 5,66 in T2 e 2,9 in T3). L'effetto sui tempi di degenza dei pazienti cardiocirurgici risulta notevole, se confrontiamo la media di 11,9 giorni di ricovero postchirurgico dei pazienti del gruppo di controllo, con i 7,96 giorni di ricovero medio dei pazienti che hanno ricevuto un intervento psicologico, con evidenti ricadute in termini di riduzione dei costi sia umani che economico-organizzativi. I tempi medi di degenza si sono progressivamente abbassati nel corso del tempo, perché alla prima analisi dei dati, effettuata nel marzo 2011, la degenza media dei due gruppi di pazienti era rispettivamente di 12,33 e 9,08 giorni. È significativo sottolineare che tale fenomeno, sicuramente dovuto a cambiamenti nelle procedure e nelle tecniche chirurgiche, non solo non attenua l'effetto dell'intervento di stress management, ma addirittura ne accresce la misura, portando il "risparmio" dei giorni di degenza da 3,25 a 3,94.

La Bilancia dello Stress



Come anticipato nella premessa, la Ricerca-Intervento aveva l'obiettivo di verificare non solo se un intervento psicologico, così concepito, potesse essere efficace nella gestione dello stress e del dolore chirurgico, ma anche quello di comprenderne i motivi. A questo scopo, passiamo dunque ad analizzare i risultati del Test della Bilancia dello Stress (figura 7). Riguardo al gruppo sperimentale, il test ci

mostra come, durante il ricovero, i pazienti aumentino il ricorso tanto alle proprie risorse personali, quanto alle risorse esterne, riuscendo così ad aumentare la percezione delle risorse disponibili, in rapporto al peso delle richieste poste dalla situazione chirurgica, ed è presumibilmente proprio questo il motivo per cui assistiamo ad una diminuzione tanto dell'ansia che del dolore percepito. A tre mesi dall'intervento questi pazienti mostrano una diminuzione del ricorso alle risorse esterne, riuscendo a mantenere stabile l'aumento nella percezione delle proprie risorse personali. Per contro, i pazienti che non hanno ricevuto alcun intervento specificatamente rivolto alla gestione dello stress e del dolore evidenziano una percezione di diminuzione nella possibilità di ricorrere a risorse personali o esterne per controbilanciare il peso della situazione chirurgica, che rimane immutato per tutto il periodo del ricovero, andando presumibilmente, in questo modo, ad incrementare quei vissuti di ansia, depressione e dolore, documentati dagli appositi indicatori dei test. Solo a tre mesi dall'intervento chirurgico, assistiamo ad una diminuzione del carico percepito di richieste poste dall'intervento; tuttavia, contrariamente a quanto avviene nel gruppo sperimentale, permane una dipendenza dalle risorse esterne che non è controbilanciata dal ricorso

a risorse interne. Complessivamente questi dati sembrano far ritenere che un intervento psicologico così concepito riesca a fornire ai pazienti chirurgici nuovi strumenti di gestione dello stress e del dolore, che ne arricchiscono il bagaglio di strumenti personali e crea dinamiche virtuose nel ricorso alle risorse che le persone possono mutuare dall'esterno.

Conclusioni

L'analisi dei risultati preliminari della Ricerca-Intervento sembrano incoraggiare la sperimentazione di ulteriori implementazioni di questo tipo di protocolli di gestione dello stress e del dolore che, in maniera efficiente (erano infatti previsti solo tre incontri di circa 50 minuti con lo psicologo per ciascun paziente), sembra produrre effetti significativi tanto nei parametri psicologici rilevati, quanto nella riduzione dei tempi di degenza, con conseguenti importanti ricadute positive anche nella gestione delle risorse delle Aziende Ospedaliere. In particolare, il confronto tra i risultati del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo, indicano che l'intervento è risultato efficace nel:

- diminuire la percezione del "carico" causato dall'intervento chirurgico
- aumentare la percezione delle risorse interne dei pazienti sia durante il ricovero che nei 3 mesi successivi all'intervento
- ridurre significativamente i livelli di ansia
- contenere l'aumento della depressione nel paziente cardochirurgico
- diminuire la percezione del dolore
- ridurre i tempi di degenza

Bibliografia

- Benedetti F. "Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship" *Physiol Rev* 93: 1207-1246, 2013
- Benedetti F, et al. "Open versus hidden medical treatments: the patient's knowledge about a therapy affects the therapy outcome", *Prevention Treatment*, 2003
- Bingel U et al. "The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl", *Sci Trans Med* 3: 70ra14, 2011
- Broadbent E, et al. "A brief relaxation intervention reduces stress and improves surgical wound healing response: A randomized trial", *Brain Behavior, and Immunity*, 26; (2012) 212-217
- Cohen L. "Presurgical Stress Management Improves Postoperative Immune Function in Men With Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy", *Psychosomatic Medicine*, 73:000-000, 2011
- Ip HY et al. "Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review", *Anesthesiology* 2009; Sep;111(3):657-77
- Lazzari D. (a cura di) "Psicologia sanitaria e malattia cronica. Interventi evidence-based e disease-management", Pacini Editore, 2011
- Lazzari D., "La «Bilancia dello stress». Uno strumento per capire, misurare e gestire", Liguori Editore, 2009
- Lazzari D., "Mente & Salute. Evidenze, ricerche e modelli per l'integrazione", Franco Angeli, Milano 2007
- Phillips M. K. et al. "Stress Management Intervention Reduces Serum Cortisol and Increases Relaxation During Treatment for Nonmetastatic Breast Cancer", *Psychosomatic Medicine*, 70:1044-1049, 2008
- Rosenberger PH et al. "Psychosocial Factors and Surgical Outcomes: An Evidence-Based Literature Review" *J Am Acad Orthop Surg*, July 2006; 14:397-405
- Sommer M. et al. "Predictors of Acute Postoperative Pain After Elective Surgery", *Clin J Pain* February 2010; 26(2):87-94
- Walburn J et al. "Psychological stress and wound healing in humans: a systematic review and meta-analysis" *J Psychosom Res*. Sep 2009; 67(3):253-71

Il cancro come malattia epigenetica

Cancer as epigenetic pathology

F. Bottaccioli (SIPNEI) e F. Balestreri (ISDE)

Epigenetic alterations do not involve changes in DNA but may nevertheless be heritable. And this consideration is working not only for cancer but, may also be true for other diseases such as Type II diabetes and obesity, which has been shown to be associated with cancer. In fact, the genetic and epigenetic susceptibility to cancer, actually reinforce the concept of an environmental origin of many cancers, since polymorphic susceptibility variants can contribute to chemical carcinogenesis by activating the transformation of environmental procarcinogens into carcinogens or by enhancing the carcinogenic effect of carcinogens. The hypothesis according to which the growing cancer incidence might be explained by an increase in stochastic mutations due to an increase in the production of endogenous chemical carcinogens (such as endogenous free radicals), owing to a change in diet, does not fit in recent epidemiological data. The recently increased number of environmental chemical carcinogens which have been shown to cause cancer in experimental studies, might consequently account for its growing incidence.

There is the possibility of a causal link between cancer and environment, more precisely that, in addition to cancer induction environment itself can induce cancer susceptibility in subsequent generations. A striking new concept that has recently emerged is that developmental exposure to environmental endocrine disruptors can alter gene expression by epigenetic changes and thus can cause lasting functional changes in specific tissues and organs, leading environmental chemicals not only to induce cancer in these tissues and organs, but also confirming to increase cancer susceptibility in subsequent generations. The paradigm of mutational somatic theory is not yet valid. There are growing evidence that exposure to exogenous agents, especially during the crucial stages of human development, is capable of modifying genetic/epigenetic structure, intervening in the process of cancerogenesis.

L'epigenetica è una relativamente recente branca della scienza che studia le influenze dell'ambiente esterno sul nostro genoma (il primo ad introdurre il termine fu il biologo inglese Conrad Waddington nel 1942). Essa cerca di indagare in che modo le informazioni e gli stimoli provenienti al nostro DNA dall'ambiente circostante, possono modificare il nostro fenotipo.

Il modello dogmatico di Watson e Crick (sequenza del DNA codificante l'RNA attuando la sintesi proteica, con il modello 1gene-1proteina), alla luce delle nuove scoperte di biologia molecolare, non è più valido.

Il DNA infatti non è il "cervello" della sintesi proteica. A se stante è una molecola inerte, che non lavora di propria iniziativa, ma è da considerare piuttosto come una struttura fluida che si attiva, sulla base di stimoli e segnali provenienti dall'ambiente circostante.

Il nostro genoma è perciò meglio descrivibile come un network, composto da circa 20.000 geni (codificanti per la sintesi proteica), che rappresentano quantitativamente solamente l'1% della intera molecola, e lavorano assieme variando continuamente la loro azione, ogni gene potendo sovrintendere alla sintesi di più proteine. Affinché i geni possano essere espressi, si deve formare un complesso di trascrizione fra proteina-segnale e DNA in zone specifiche. A segnali diversi, vengono espressi geni diversi che permettono fenotipi diversi. Ogni singolo gene inoltre, può essere trascritto a partire da punti diversi nella sequenza del DNA, dare origine a RNA codificante per le proteine, RNA non codificanti (ncRNA), micro RNA (miRNA). I fenomeni di splicing degli esoni codificanti per ogni singolo aminoacido a livello dei pre-mRNA, possono dare origine quindi a RNA maturi diversi.

Gli esoni stessi, sono coinvolti in un processo di rimescolamento, e possono permettere la creazione di nuovi geni. Esoni molto simili si trovano a volte in geni non correlati e questo potrebbe indicare che alcuni esoni sono stati probabilmente riutilizzati in geni codificanti proteine differenti (es: il gene per il recettore delle LDL contiene esoni evolutivamente correlati con quelli che si trovano nel gene codificante per il precursore del fattore di crescita epidermico e con quelli del gene del complemento C9). Tale network estremamente complesso costituisce nel suo insieme, l'epigenoma.

Il cambio di paradigma nella cancerogenesi

È l'epigenoma il responsabile della estrema diversità fenotipica e fisiologica delle cellule del corpo umano che possiedono tutte l'identico patrimonio genetico, ma a seconda dei diversi stimoli loro afferenti si differenziano nella fase ontogenetica morfologicamente e funzionalmente.

Gli stimoli biochimici esterni comprendono fenomeni come la acetilazione/de acetilazione delle code degli Istoni o la metilazione/de-metilazione delle basi azotate (principalmente a carico della citosina, tramite gli enzimi DNA-metiltransferasi) che agiscono come un interruttore on-off su determinate sequenze geniche, silenziando od attivando i geni corrispondenti, o aumentandone e diminuendone l'attività. Questi cambiamenti non solo possono essere trasmessi alle generazioni successive, ma sono tanto più incisivi sull'organismo quanto più precocemente avvengono: vale a dire nella vita fetale e nell'infanzia, poiché l'incompleto sviluppo e l'imaturità dei meccanismi difensivi, rendono il bambino molto più vulnerabile dell'adulto. Non è necessaria quindi una alterazione della sequenza del DNA, per cambiare completamente le nostre espressioni fenotipiche.

Ma a differenza della mutazione che quando si verifica è irreversibile, la fluidità dell'epigenoma consente che la funzione normale venga ripristinata ritornando allo stato iniziale, eliminando lo stimolo esogeno. Il paradigma cancerogenetico fino ad oggi dominante, centrato sulla Teoria Mutazionale Somatica (SMT) – che interpreta il cancro come un incidente genetico causato da mutazioni sequenziali, insorte più o meno casualmente e/o indotte da agenti e fattori genotossici che, provocando un aumento dell'indice di proliferazione e/o un blocco dell'apoptosi, conferiscono ad un dato clone cellulare un vantaggio selettivo per trasmettersi da una generazione cellulare all'altra - non è più pienamente soddisfacente per spiegare gli incrementi di incidenza verificatisi negli ultimi decenni.

Molte critiche al paradigma SMT sono derivate dai progressi della biologia molecolare, in particolare dalle continue acquisizioni nel campo delle omics: epigenomica, trascrittomica, (micro) RNA-omica, proteomica. Tali nuove discipline stanno sempre più mostrando i limiti dei vecchi modelli bio-molecolari dominanti.

Inizia a delinearci un paradigma completamente nuovo, in cui la cancerogenesi è un processo attivo/reattivo nel genoma, sottoposto per tutta la vita a fattori stressanti.

I fattori principali implicati nel processo cancerogenetico sembrano essere pertanto: l'ambiente, il genoma e la selezione naturale.

L'ambiente è quindi nel nuovo paradigma, attraverso agenti chimici, fisici o biologici una fonte continua di "informazioni" in grado di interagire inducendo le principali bio-molecole a riconfigurarsi e a trasformarsi stabilmente. Possiamo considerare emblematici gli esempi dei metalli pesanti o degli EDCs (Endocrine Disruptors), molecole mimetiche in grado di "ingannare" i recettori di membrana e di indurre e modulare l'espressione genica e l'assetto epigenetico cellulare (1-13).

Vi sono due grandi famiglie di geni, dotate di funzioni opposte: i protooncogeni codificanti fattori chiave nei processi di attivazione delle pathways cellulari e gli oncosoppressori, codificanti per fattori chiave nel controllo delle stesse funzioni.

Raggruppati da Vogelstein e Kinzler (9-10) in due categorie: i geni gate-keepers essenzialmente preposti al controllo del ciclo cellulare (es.: Rb e p53, quest'ultimo mutato in oltre la metà dei tumori) e geni care-takers deputati alla stabilizzazione e riparazione del DNA (es. BRCA 1-2) (9). Recentemente è stata aggiunta una terza categoria di geni potenzialmente coinvolti nella genesi dal cancro: i geni landscaper, espressi in altri cloni cellulari, costitutivi del microambiente tumorale e/o dello stroma tessutale che, se mutati, favorirebbero la degenerazione neoplastica (7-14).

Nei nuovi modelli molecolari la degenerazione neoplastica è vista come la fase finale di un processo evolutivo (reattivo/adattativo) distorto, alla cui origine stanno alterazioni epigenetiche a carico delle cellule staminali del tessuto colpito o addirittura, delle cellule embrio-fetali in via differenziazione durante l'ontogenesi (16).

Ipotesi e osservazioni sul ruolo della segnatura epigenetica

Queste ipotesi sono supportate da numerose osservazioni cliniche. Le evidenze sperimentali sui topi, che dimostrano come l'esposizione a cancerogeni durante la gravidanza produca una elevata incidenza di tumori nella generazione successiva, sono ben documentate. Queste osservazioni sono avvalorate dall'osservazione clinica che nell'uomo. La prima e più nota conferma di un'origine prenatale e di una possibile trasmissione trans-generazionale di queste forme di cancro risale agli anni '70. La somministrazione a fini anti abortivi di Diethylstilbestrol (DES) un potente estrogeno di

sintesi alle madri in gravidanza, ha causato un notevole incremento di rischio per le figlie di sviluppare un carcinoma vaginale. Pur trattandosi di un farmaco destinato unicamente al trattamento di gravidanze a rischio, fu evidente che, essendo il DES rapidamente metabolizzato ed eliminato dall'organismo, le alterazioni persistenti e trans generazionali conseguenti all'esposizione fetale al farmaco, non potevano essere interpretate come effetti tossici diretti della molecola. Vari studi sperimentali su animali hanno da allora documentato gli effetti cancerogeni a lunghissima scadenza del DES e ne hanno chiarito almeno in parte, il meccanismo patogenetico e cancerogenetico. L'esposizione al DES durante lo sviluppo ontogenetico altera permanentemente la programmazione

epigenetica dei tessuti-bersaglio degli estrogeni, aprendo la strada a degenerazioni benigne e maligne nei tessuti stessi (in particolare per ciò che concerne l'apparato riproduttivo). Il DES induce l'espressione in utero di numerosi geni coinvolti nel programming tissutale: Wnt7a, Hoxa9, Hoxa10, Hoxa13, determinando cambiamenti nell'architettura e morfologia dei tessuti e che tale azione richiede l'attivazione del recettore degli estrogeni (ERα) (18-19).

Numerosi studi epidemiologici confermano la relazione tra ambiente e cancro in presenza di particolari criticità del territorio. In una indagine del 2002 condotta su 15 aree del nostro paese identificate ad alto rischio di crisi ambientale era stato evidenziato un incremento del 37% del rischio di morte per tutti i tumori e del 30% per cancro al polmone (3-5). Dai dati ISTAT 2009 emerge che in Italia sono state distribuite per uso agricolo 153.4 mila tonnellate di prodotti fitosanitari (5.64 kg per ettaro). I principali gruppi di tali prodotti: organoclorurati, organofosfati, carbammati, carbinoli, sono stati classificati come cancerogeni probabili o possibili dalla IARC ed alcuni come cancerogeni certi. Quasi tutti hanno una struttura che li avvicina agli endocrine disruptors. Una recente revisione (21) di 28 studi condotti su una ampia coorte di agricoltori americani ha evidenziato per esposizione a 19 composti, incrementi di rischio per cancro statisticamente significativi. I rischi indagati hanno riguardato: tutti i tumori, polmone, pancreas, colon, retto, vescica, prostata, melanoma, cervello, leucemie, tumori del sistema emopoietico, LNH, mieloma multiplo. Il rischi relativi (RR) statisticamente significativi variano da 1.16 per tutti i tumori a 5.72 per il mieloma multiplo; gli odds ratio (OR) variano da 2.5 per il pancreas a 5.3 per il polmone. Le neoplasie che con maggiore evidenza sono correlate con l'esposizione a questi agenti sono quelle del sistema emopoietico.

Nello studio suddetto ad esempio, sono emersi RR variabili da 1.31 a 2.04 per tutti i tumori emopoietici, da 1.87 a 3.01 per le leucemie, da 2.01 a 2.6 per i LNH, da 5.01 a 5.72 per il mieloma multiplo.

Nuove conferme alla stretta relazione fra ambiente e cancro vengono da recenti discipline quali la epidemiologia molecolare, la metabolomica, ed in particolare dalla tossicogenomica che offre la possibilità di studiare e monitorare l'espressione di migliaia di geni in contemporanea in conseguenza a specifiche esposizioni.

Analogamente una recente indagine è stata condotta in 398 individui residenti da almeno 5 anni in 8 distretti delle Fiandre caratterizzati da insediamenti industriali/produttivi di vario tipo (chimico, metallurgico, raffinerie di petrolio, inceneritori, agricoltura intensiva).

Lo studio ha indagato livelli ematici ed urinari di biomarker (Cea e PSA), ed agenti esogeni (metalli pesanti, diossine, PCB, metabolici di IPA) su leucociti periferici, per valutare l'espressione di geni che regolano attività metaboliche, risposta immunitaria, proliferazione e differenziazione.

Ha dimostrato che esistono molteplici e significative correlazioni fra espressione genica e cancerogeni ambientali ritrovati in sangue od urine e rappresenta un innovativo ed interessante approccio per indagare la relazione fra ambiente e tumori. Analisi sistematiche dei geni codificanti le chinasi, hanno evidenziato alterazioni del gene BRAF nel melanoma e del gene PIK3CA nei tumori del colon-retto. Per quanto riguarda l'eziologia del cancro del polmone (la neoplasia più diffusa in tutto il mondo), sembra essere molto significativa la mutazione del gene EGFR, particolarmente frequente soprattutto nell'adenocarcinoma nei non fumatori.

È stato già detto in precedenza come l'ipometilazione globale del DNA, quanto la metilazione selettiva delle regioni promoter dei geni oncosoppressori, che l'ipometilazione di alcuni oncogeni siano peculiari delle lesioni pre/pro-cancerose e delle prime fasi della trasformazione neoplastica.

Una complessa serie di modifiche a carico della cromatina si verifica nelle cellule sottoposte a condizioni di stress cronico, come nel corso di lesioni e infiammazioni croniche tissutali, che potrebbero 'fissare' definite modifiche epigenetiche (ereditabili da una generazione cellulare all'altra), volte alla repressione trascrizionale di alcuni geni chiave o persino di intere reti geniche.

Numerosi studi hanno dimostrato che sebbene il condizionamento epigenetico (specialmente a carico di geni oncosoppressori) possa verificarsi in qualsiasi momento, esso si verifica più frequentemente durante le prime fasi del processo neoplastico e nelle lesioni precancerose.

Né mancano prove cliniche di simili meccanismi: può essere utile, ad esempio, ricordare come il silenziamento del gene CDKN2A consenta alle cellule epiteliali mammarie di sfuggire ai programmi di senescenza, determinando instabilità genetica ed altre proprietà pro-neoplastiche, o come l'inattivazione epigenetica dei geni SFPR (loss of the epigenetic gatekeeper) rappresenti un evento precoce in alcuni carcinomi del colon-retto contribuendo all'attivazione della pathway di segnalazione WNT che è in genere riconosciuta come l'evento cancerogeno chiave di queste forme neoplastiche (8-17).

L'allarmante incremento dei tumori infantili

Dai dati dell'Associazione Italiana Registri Tumori per il periodo 1998-2002, emerge il continuo incremento di tumori infantili (+3,2%/anno nel primo anno di età). In particolare leucemie (+1,6%/anno), linfomi (+4,6%/anno), tumori del sistema nervoso centrale (+2%/anno). Questi dati sono tanto più preoccupanti se comparati con quelli europei: +2% annuo in Italia (per tutti i tumori infantili), +1,1% annuo in Europa. Ed ancora di più se confrontati con i dati USA (+0,6%/anno) nello stesso periodo. Tale incremento di neoplasie in età così precoce, fa temere che le principali ipotesi che devono essere prese in considerazione siano: l'esposizione diretta per via transplacentare dell'embrione/feto ad agenti fisici, biologici (virus), chimici in grado di danneggiare direttamente il DNA fetale o di indurre alterazioni epigenetiche nei tessuti fetali, e la trasmissione trans generazionale di markers epigenetici a carico dei gameti. Riconoscere l'importanza di questi meccanismi significherebbe, anche alla luce di quanto detto in precedenza, non soltanto riconoscere il ruolo enormemente sottovalutato dell'inquinamento ambientale nella genesi e nell'incremento progressivo dei casi di cancro, ma anche ipotizzare che la fase di "iniziazione" tumorale rischia di verificarsi sempre più precocemente. Pertanto i trend di incremento del cancro nella primissima infanzia devono rappresentare un campanello d'allarme, in relazione alla possibile amplificazione transgenerazionale delle modifiche epigenetiche/programmatiche e delle patologie correlate. Generalmente si è sempre pensato al cancro come ad una malattia della vecchiaia e sostenuto che il l'incremento di tumori nel corso del XX secolo in tutti i paesi industrializzati potesse essere spiegato con la teoria dell'accumulo progressivo di lesioni genetiche ossidative e stocastiche da un lato, all'allungamento della vita media, ai più estesi programmi di screening ed al miglioramento continuo delle tecniche diagnostiche. Troppo spesso invece si dimentica che l'incremento riguarda tutte le età e, soprattutto, negli ultimi decenni, i tumori infantili.

I tumori infantili sono una patologia rara, ma è opportuno ricordare che in termini assoluti, si ammala di cancro un bambino su 5-600 e che oltre 13 mila bambini sono colpiti dal cancro ogni anno nei soli Stati Uniti d'America.

Conclusioni

Nel 1980 Doll & Peto nel loro storico lavoro sulle cause del cancro, attribuivano solamente il 2% dei casi a cause ambientali. Più recentemente nel 2006 Annette Pruss-Ustun & Carlos Corvalan nella nota pubblicazione della WHO hanno affermato che ben il 24% delle malattie (con percentuale variabile dal 13 al 37% nei diversi paesi del mondo) potrebbe essere prevenuta attraverso un ambiente più sano (12). È ovvio che è fondamentale intendersi sulla definizione corretta di Ambiente. Personalmente noi condividiamo la visione di un "Broad Environment", intendendo per condizioni ambientali, non solamente il livello di inquinamento delle matrici ambientali (aria, acqua, suolo), ma anche tutti gli altri fattori: il tipo di lavoro, lo status socio-economico e culturale, le abitudini di vita, l'accesso ai servizi sanitari di base. Inteso in questo senso, probabilmente l'effetto dell'Ambiente sulla salute è da considerarsi fondamentale nel determinare l'instaurarsi di uno stato di malattia.

Ricordiamo a questo proposito, che per la WHO lo stato di salute invece, non è la semplice assenza di malattia, ma bensì uno stato di completo benessere: fisico, psichico e sociale.

Negli ultimi 50 anni nel Nord del pianeta vi è stato un forte incremento di patologie cronicodegenerative, infiammatorie e tumorali, e nel Regno Unito è stata addirittura prevista per il 2027 una incidenza di cancro (per tutti i tumori) sulla popolazione assai vicina al 50%.

Stiamo inoltre assistendo a quella che l'OMS ha definito come una pandemia di Obesità e Diabete tipo II. Sulla base della Barker's Hypothesis: il basso peso alla nascita ed entro il primo anno di vita

costituisce un elevatissimo rischio per eventi cardiovascolari nell'arco dell'esistenza. È stato ipotizzato uno stretto rapporto di causa-effetto tra sofferenza intrauterina e patologie cardiache.

Sulla base di questi studi epidemiologici retrospettivi, il basso peso alla nascita (indice generico di carenza nutrizionale della madre) viene avvalorata l'ipotesi di un'origine fetale delle patologie cardiovascolari con espressione in età adulta.

Più recentemente grazie a studi che documentano un'associazione significativa tra basso peso alla nascita ed altre patologie endocrino-metaboliche quali: insulino resistenza, diabete, ipercolesterolemie ed ipertensione arteriosa, si è delineata quella che oramai viene definita come "Sindrome Metabolica". Il periodo di particolare plasticità adattativa/evolutiva degli organismi in via di sviluppo è particolarmente delicato, soprattutto nel periodo di vita intrauterina. In questo contesto evolutivo somatico anche diversi tipi di cancro, potrebbero essere il frutto di un'analogia alterata programmazione tissutale.

Numerosi sono pertanto gli argomenti a favore dell'abbandono del paradigma riduzionista gene-centrico e, della sua sostituzione con un nuovi modelli. Tali modelli devono essere basati su una rappresentazione più dinamica e sistemica sia del genoma che dell'intero organismo e sul riconoscimento di un ruolo attivo dell'ambiente nell'induzione di uno stress genomico protratto che potrebbe essere all'origine del progressivo incremento, in tutto il mondo industrializzato, delle patologie croniche e neoplastiche

Bibliografia

- 1 Anway MD, Skinner MK Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6 Suppl): S43-9
- 2 Daniella E. Duque-Guimaraes, Susan E. Ozanne Nutritional programming of insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* Oct 2013 Vol 24, n° 10
- 3 Graziano G, Bilancia M, Bisceglie L, De Nichilo G, Pollice A, Assennato G Statistical analysis of the incidence of some cancers in the province of Taranto, *Epidemiol Prev* 2009; 33 (1-2) 37-44, 4.
- 4 Levitt, N. and I. Hickson Caretaker tumor suppressor genes that defend genome integrity. *Trends in Molecular Medicine*; 2002. 8: 179 – 186
- 5 Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R Environment and health status of the population in areas with high risk of environmental crisis in Italy *Epidemiol Prev*. 2002; 26 (6 suppl) 1-53
- 6 Martuzzi M, Mitis F, Bianchi F, Minichilli F, Comba P, Fazzo L, Cancer Mortality and congenital anomalies in a region of Italy with intense environmental pressure due to waste *Occup Environ Med* 2009 nov; 66 (11): 725-32
- 7 Michor, E Dynamics of Cancer progression. *Nature Reviews Cancer* (2004); 4: 197
- 8 Holst, C. R. et al. Methylation of p16INK4a promoters occurs in vivo in histologically normal human mammary *Cancer Research* 2003 Apr 1;63(7):1596-601.
- 9 Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers *Nature*; 1997; 386:761-3
- 10 Vogelstein B, Kinzler KW Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):789-99
- 11 Kopnin B. P Genome instability and oncogenesis *Molecular Biology* 2007; 41 (2), p. 329:1097-1107, 2004
- 12 Pruss-Ustuun A, Corvalan C. Preventing Disease through Health Environments. Towards an Estimate of the Environmental Burden of Disease Geneva: World Health Organization 2006
- 13 Pombo M. , Castro-Feijóo L. : Endocrine disruptors *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18 Suppl 1:1145-55;
- 14 Salnikov K. , Zhitkovitch A. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium *Chem. Res. Toxicol*. 2008; 21, 28-44
- 15 Sieber, O. M. , Heinimann, K. & Tomlinson, I. P. Genomic instability — the engine of tumorigenesis? *Nature Rev. Cancer* (2003). 3, 701-708;
- 16 Soto AM, Vandenberg LN, Marnili MV, Sonnenschein C. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; 102(2): 125-33
- 17 Suzuki, H. et al. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer. *Nature Genet*. 2004; 36, 417-422
- 18 Tomatis L. Prenatal exposure to chemicals carcinogens and its effect on subsequent generations *Natl Cancer Inst Monogr*. 1979 May;(51):159-84.
- 19 Turusov V. S. , Tomatis L. Transplacental and transgenerational carcinogenesis *Arkh Patol*. 1997 Sept-Oct;59(5):7-12
- 20 Vogelstein B, Kinzler KW Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):789-99
- 21 Wechenthal S, Moase C, Chan P A review of pesticides exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort *Environ Health Perspect* 118:1117-1125, 2010

***STRESS A SCUOLA
COMPITI EVOLUTIVI E OBBLIGHI SCOLASTICI:
QUALE DISAGIO?***

Presentazione

L'educazione alla Salute nella scuola ha subito negli ultimi anni una svolta epocale che ha portato alla definizione da parte dell' Organizzazione Mondiale della Sanità delle " life skills".

Questo anche a causa del fallimento delle iniziative fino ad allora realizzate (campagne informative, interventi in classe, ed. sanitaria) per fronteggiare fenomeni quali uso di droga e di sostanze simili, di alcool e tabacco. Gli interventi educativi si sono quindi evoluti in una vera e propria progettazione di programmi di istruzione e formazione nelle scuole di tutti i livelli.

L'obiettivo principale è quello di "attrezzare" tutti gli studenti di quei saperi, abilità e competenze che li rendano capaci di affrontare le vicissitudini della vita in modo autonomo e responsabile. La pubblicazione nel 1993 del Documento "life skills education in schools" (Cattaneo, 2006) riporta l'elenco delle abilità di cui un individuo deve essere in possesso per relazionarsi positivamente con se stesso e con gli altri; cambia dunque il concetto di salute, considerata non più come assenza di malattia, ma come stato di benessere psicofisico-e relazionale. Le life skills sono dieci:

1. *capacità di prendere decisioni;*
2. *capacità di risolvere problemi;*
3. *pensiero creativo;*
4. *pensiero critico;*
5. *comunicazione efficace;*
6. *capacità di relazioni interpersonali;*
7. *autoconsapevolezza;*
8. *empatia;*
9. *gestione delle emozioni;*
10. *gestione dello stress.*

La gestione dello stress a scuola rappresenta a mio parere uno dei momenti più importanti per lo studente che durante il percorso scolastico deve allenarsi per affrontare la vita e quindi sviluppare opinioni, conoscenze atteggiamenti e abitudini che determineranno in gran parte l'evoluzione dell'individuo maturo, il suo ruolo e il suo contributo al vivere sociale. Anche docenti e genitori che sono gli altri attori della comunità educante devono gestire il proprio e l'altrui stress accumulato nel corso delle varie attività sia curricolari che non.

In questa ottica le Associazioni sul territorio svolgono un ruolo essenziale di collaborazione e sinergia con il mondo della scuola. I progetti di Educazione e promozione della Salute devono essere svolti non solo in modo teorico ma soprattutto esperienziale, in quanto più che il "sapere" deve svilupparsi il "saper fare".

L'Associazione PRIAMO da sempre ritiene fondamentale la cooperazione con il mondo della scuola; a testimonianza di ciò nello Statuto dell'Associazione al punto 8 dell'ART.3 si legge che uno degli obiettivi principali è:

"organizzare percorsi di educazione e promozione della salute rivolti a studenti ed insegnanti presso le scuole di ogni ordine e grado, al fine di sensibilizzare verso un corretto stile di vita così da rendere, i partecipanti, protagonisti della propria salute e del proprio benessere "

Nei vari convegni, seminari, rappresentazioni teatrali che PRIAMO ha organizzato, la Scuola è sempre stata presente e i ragazzi sono sempre al centro dell'attenzione, parte viva con i loro pensieri e i loro sentimenti. Noi gruppo scuola di PRIAMO crediamo più che mai in questi valori e i ringraziamenti degli studenti, delle famiglie e dei docenti sono la vera ricompensa per quanto i soci, i collaboratori e i sostenitori delle nostre attività hanno profuso nel tempo.

Attraverso questo Convegno siamo riusciti ad informare in modo scientifico e svolgere attività insieme a ragazzi, docenti e genitori, riunendoci in veri e propri laboratori dove abbiamo cercato di far "esperire" le migliori tecniche di gestione dello stress.

Claudia Parazzi

Docente Liceo Scientifico Leonardo

Referente Educazione e Promozione della salute Associazione PRIAMO

Scuola, stress e crescita

Stefano Gastaldi
Istituto Minotauro Milano

Lo stress a scuola è il prodotto dell'incrocio tra variabili evolutive e variabili ambientali. Le *variabili evolutive* dello stress scolastico sono date dai compiti fase-specifici relativi alle diverse fasce d'età, che sono alla base della crescita e che possono, già di per sé, generare emozioni e sentimenti spiacevoli quali la vergogna, la tristezza, la paura. Tali emozioni sono fonte di uno stress di fondo che accompagna la crescita e la vita scolastica può mitigarle o amplificarle. Ad esse si aggiungono i compiti di formazione e di funzionamento del gruppo classe, che non è un gruppo naturale ma un gruppo di lavoro. I processi emotivi che accompagnano e determinano la fondazione del gruppo di lavoro che chiamiamo "classe" costituiscono uno scenario segreto, ma non invisibile, della vita scolastica quotidiana. Possiamo vederne l'effetto, comprenderne la natura, facilitarne lo svolgimento e impedire che si creino impedimenti dannosi alla crescita. La cultura dell'istituzione scolastica e lo stile didattico sono le più importanti *variabili ambientali*, che si fondano sui compiti che la scuola in generale – ma anche ogni singola scuola - si è data nel corso della sua storia, sul valore e sul significato che, di conseguenza, gli insegnanti attribuiscono al loro compito e sulla visione che essi hanno dei loro studenti. In questa prospettiva, lo stress può derivare dall'esistenza di distonie e scollamenti tra cultura istituzionale della scuola e necessità evolutive degli studenti perché il conflitto tra questi due elementi fondamentali crea una continua tensione tra il compito di vivere e quello di apprendere. Quando ciò accade, la vita scolastica assume il carattere di un cimento che genera disarmonie e può determinare, nelle situazioni più preoccupanti, blocchi evolutivi specifici, veri e propri burnout, quali gravi difficoltà ad apprendere, bocciature, ritiri, dispersione.

Nuove forme di aggressività in adolescenza

Maria Luisa Genta, Antonella Brighi, Annalisa Guarini

Professore Ordinario di Psicologia dello Sviluppo Università degli Studi di Bologna

Expertise gruppo di ricerca

Il gruppo di ricerca ha coordinato a livello internazionale due progetti europei sulle tematiche di bullismo, cyberbullismo, relazioni tra pari e benessere psicosociale tra gli adolescenti (Programma DAPHNE II, 2007-2009: "ECPR European Cyberbullying Research Project; An investigation into forms of peer-peer bullying at school in pre-adolescent groups: new instruments and preventing strategies" e programma DAPHNE III, 2010-2012: "ECIP, European Cyberbullying Intervention Project, Cyberbullying in adolescence: investigation and intervention in six European Countries"). I progetti svolti e alcuni materiali sono disponibili sul sito web: ww.bullyingandcyber.net e sono stati oggetto di pubblicazioni nazionali e internazionali. Le proponenti sono coordinatrici nazionali del progetto europeo DAPHNE III 2013-2014 "Turning obstacles into opportunities" coordinato da Save The Children-Romania e sono rappresentanti italiani del network di ricerca internazionale sul cyberbullismo e sull'uso positivo delle tecnologie dell'informazione supportato dal programma europeo ISCH COST Action (IS0801: "Cyberbullying: coping with negative and enhancing positive uses of new technologies, in relationships in educational settings").

Il gruppo di ricerca coordinato dalle proponenti, inoltre, ha appena terminato un progetto di ricerca finanziato dal Corecom Emilia-Romagna ("Stili di vita online e offline degli adolescenti in Emilia Romagna", settembre 2012-marzo 2013) in collaborazione con la Società Italiana di Pediatria. Il team collabora attivamente con altre università, scuole e associazioni del territorio sui temi della prevenzione e intervento del bullismo e del cyberbullismo e della promozione di un uso positivo delle tecnologie dell'informazione tra i giovani.

Alcuni Risultati

Un primo studio che abbiamo condotto è stato valutare il cambiamento dei fenomeni di bullismo tradizionale e cyberbullismo dopo 3 anni in alcune scuole secondarie di primo e secondo grado della provincia di Bologna, Ferrara e Forlì. Grazie al primo progetto Europeo (An investigation into forms of peer-peer bullying at school in pre-adolescent groups: new instruments and preventing strategies) finanziato dal Programma DAPHNE II e coordinato dal nostro gruppo di ricerca (Maria Luisa Genta, Antonella Brighi e Annalisa Guarini) avevamo raccolto circa 2000 questionari anonimi compilati da studenti nel 2007-2008. Dopo tre anni, grazie al progetto Europeo (Cyberbullying in adolescence: investigation and intervention in six European Countries) finanziato dal programma DAPHNE III abbiamo somministrato nelle stesse scuole il questionario coinvolgendo circa 1650 studenti. Dopo 3 anni i risultati hanno mostrato un maggior uso delle nuove tecnologie da parte degli adolescenti. Se infatti la percentuale di adolescenti che possiede un cellulare personale è stabile (96%), la percentuale di adolescenti che dichiara di avere una connessione ad Internet nella propria casa sale dall'83% al 95% e una connessione nella propria camera dal 48% al 59%. Inoltre i risultati hanno mostrato una migliore percezione da parte degli adolescenti del clima scolastico e una diminuzione dei fenomeni di bullismo tradizionale. In particolare, rispetto al bullismo tradizionale diretto (botte, spinte, prepotenze fisiche e verbali come ingiurie, intimidazioni, insulti, chiamare con nomi offensivi) le percentuali di vittime passano dal 15% all'11% e di bulli dal 15% al 10%. Lo stesso andamento si ritrova nel bullismo tradizionale indiretto (manipolazione sociale che consiste nell'usare gli altri come mezzi piuttosto che attaccare la vittima in prima persona, ad esempio i pettegolezzi fastidiosi e offensivi, l'esclusione sistematica di una persona dalla vita di gruppo): le vittime decrescono dal 23% al 18% e i bulli dal 23% al 15%.

Se per il bullismo tradizionale è stato, quindi, osservato un decremento del fenomeno, sia considerando il numero dei bulli che quello di vittime, per il cyberbullismo si è riscontrato un andamento più complesso. In particolare, se queste forme di aggressione sono mediate dal cellulare, vi è un decremento nel ruolo di bullo dal 9% al 5%, mentre le percentuali di studenti che si dichiarano vittima restano stabili (circa 8-9%). Al contrario se il mezzo elettronico per condurre le aggressioni è Internet le percentuali di vittime crescono dal 7% al 9%, mentre restano stabili le percentuali di bulli (circa 6%-7%).

I nostri dati mostrano una forte continuità tra il ruolo di bullo o vittima online e offline. In altre parole, i bulli tradizionali aggrediscono spesso le loro vittime attraverso le nuove tecnologie diventando

cyberbulli e anche per le vittime c'è una certa continuità tra le aggressioni online e offline. Inoltre, i nostri dati mostrano una percentuale significativa di "trasposizioni di ruolo":

ovvero alcune vittime del bullismo tradizionale possono diventare cyberbulli. In questo senso, il cyberbullismo sembra dare potere a chi, nella vita reale, si sente meno forte degli altri o è costretto a subire aggressioni senza poter reagire, grazie all'anonimato e la possibilità di colpire con azioni che difficilmente espongono il responsabile a conseguenze dirette. Alcuni risultati preliminari dei nostri studi hanno inoltre indicato che una buona percezione del clima scolastico è un buon fattore di protezione per il coinvolgimento nei fenomeni di bullismo tradizionale e cyberbullismo. Al contrario la percezione di solitudine nelle relazioni con i pari e nel rapporto con i propri genitori sono fattori di rischio per la vittimizzazione on line.

Rispetto al ruolo di bullo e di vittima nel cyberbullismo i maggiori comportamenti rilevati dai questionari risultano essere dire cose spiacevoli e offendere qualcuno tramite sms o su Internet direttamente o inviando queste informazioni a terzi, escludere qualcuno in un social network o in una chat room, entrare di nascosto nell'account di altri, pubblicare foto o video imbarazzanti. Meno frequenti, anche presenti, risultano i comportamenti come, attaccare o insultare qualcuno in un gioco on line, modificare le foto altrui già pubblicate on line, diffondere informazioni personali.

Tutti i consigli utili per i genitori e insegnanti sono presenti nel nostro sito web alla pagina <http://www.bullyingandcyber.net/>.

Sono anche indicati alcuni campanelli di allarme a cui prestare particolare attenzione e alcune indicazioni su come sostenere la vittima di cyberbullismo. È inoltre indicata una bibliografia aggiornata per i genitori.

Per molti adolescenti l'online rappresenta un'integrazione delle esperienze del mondo reale e l'agire comportamenti aggressivi online dovrebbe accendere un campanello d'allarme anche per comportamenti simili offline.

Non l'ultimo della classe, non l'ultimo nella classe

Annarita Adduci, Geraldina Poggi

IRCCS E. Medea Associazione "La nostra famiglia" Bosisio Parini Lecco

L'esperienza scolastica, ponendo una serie di compiti di sviluppo di tipo prestazionale e relazionale, e richiedendo un investimento emotivo ed un dispendio di energie continuato nel tempo, può arrivare a costituire una fonte di disagio e distress.

Quando ciò accade, gli effetti negativi a lungo termine possono ripercuotersi sulla salute psico-fisica del bambino o del ragazzo, sfociando in veri e propri problemi di natura organica o psicologica. Ecco quindi perché risulta di fondamentale importanza individuare precocemente i fattori stressanti e intervenire per gestirli correttamente.

Obiettivo del presente intervento più in particolare è focalizzare l'attenzione su quegli studenti che, a causa di problematiche cognitive o condizionanti il percorso di apprendimento, inevitabilmente vivono tale distress in maniera ancora più amplificata: in tali casi alle problematiche connesse all'apprendimento conseguono problematiche psicologiche ancora più gravose; queste successivamente si trovano ad intersecarsi in una spirale di malessere progressiva che, se non intercettata, non può che aggravare la situazione di disagio delle studente fino a segnare in modo fallimentare il suo percorso scolastico e personale.

L'inquadramento delle possibili problematiche cognitive e di apprendimento o la precisa definizione dello stile di funzionamento cognitivo di uno studente è quindi essenziale per migliorare la qualità della sua vita scolastica. Altrettanto essenziale è il successivo intervento psicologico, che unitamente alla riabilitazione neuropsicologica laddove necessaria, permette di prevenire o almeno contenere lo strutturarsi di situazioni di distress e disagio.

L'intervento psicologico è finalizzato ad insegnare al ragazzo ad ottimizzare e valorizzare le proprie risorse e a fronteggiare in maniera funzionale le richieste e i compiti che gli vengono posti; questo deve prevedere un parallelo intervento ambientale, che coinvolga familiari e insegnanti, finalizzato a strutturare un contesto adeguato e favorevole, che possa supportare i cambiamenti indotti dal percorso individuale.

Non interrompere il viaggio: i traumi in adolescenza

Stefano Gastaldi
Istituto Minotauro Milano

I traumi sono fatti che interrompono gravemente il flusso della vita e proiettano in una dimensione diversa, irrimediabilmente separata da quella fin lì abitata dalla persona.

Durante l'adolescenza sono molte le situazioni che possono determinare un trauma.

Perlopiù si tratta di piccoli traumi, che hanno la funzione di separare dalla vita precedente e di introdurre a una nuova dimensione emotiva e di pensiero.

Pensiamo, ad esempio, a esperienze che fanno sentire brutti o incapaci nei confronti dei coetanei, al subire un rifiuto o un tradimento amoroso, all'abbandono di un'amizizia, a una bocciatura, ecc.

Sono esperienze che hanno un contenuto traumatico, perché cambiano l'immagine di sé e obbligano a fare i conti con l'imperfezione o l'incapacità, suscitano il timore di "non farcela", sciolgono irrimediabilmente aspettative o illusioni precedenti.

Al tempo stesso sono in genere traumi ridotti, condivisi con molti coetanei, necessari davvero ad abbandonare immagini di sé ancora abitate da molti tratti dell'identità infantile, irrealistiche e non adeguate al futuro nel quale si sta entrando.

La dimensione traumatica di questi fatti è dolorosa, ma poiché nella maggior parte dei casi è condivisa con i pari età, può essere sentita come frutto di eventi comunque possibili, naturali.

Queste esperienze si prestano quindi a essere elaborate da una sorta di mente collettiva e iscritte in riti comuni, nei quali si celebra la consolazione del dolore o l'accettazione della vergogna.

Solo in un numero ristretto di situazioni questi traumi generano un blocco nella capacità di vivere e di crescere. In ogni caso, l'uscita dalle situazioni traumatiche è sempre caratterizzata da un passo avanti, da un cambiamento interiore.

Questo cambiamento è tanto più efficace quanto più consente di ritrovare un contatto con la speranza, intesa qui come capacità di riprendere il cammino, di prefigurarsi il futuro.

Gli amici, i genitori o altri adulti di fiducia, la stessa scuola, possono essere risorse che aiutano a superare i traumi evolutivi e a non scendere dal treno dello sviluppo e della crescita.

I traumi gravi, invece, provocano molto più frequentemente un disagio evolutivo importante. Intendiamo per traumi gravi fatti collegati a separazioni traumatiche (ad esempi, la morte di un genitore, di un fratello o di una sorella, il suicidio di un amico caro, ecc) e in questi casi ci può essere la necessità di un aiuto molto più intenso da parte degli adulti, talvolta degli specialisti (psicologo).

Anche in questo caso, il fine dell'aiuto è quello di riaprire processi affettivi e di pensiero rivolti alla crescita e al futuro.

Il punto di vista degli insegnanti: benessere scolastico tra risorse e necessità

Veronica Velasco

Psicologa PH D in Psicologia, Assegnatista di ricerca presso Università degli Studi di Milano-Bicocca
Dipartimento di Psicologia, Milano

La scuola rappresenta un contesto di sviluppo fondamentale per bambini e adolescenti in quanto ambiente sociale in cui il giovane trascorre gran parte della propria quotidianità. La scuola è in grado di influire sul benessere degli studenti e rappresenta un luogo fondamentale in cui definire regole e stili di vita che andranno ad influenzare la dimensione adulta della persona. In particolare, diversi studi hanno sottolineato come le caratteristiche della scuola, il clima e le relazioni che si instaurano al suo interno abbiano un importante ruolo nel determinare il benessere bio-psico-sociale degli studenti (St Leger et al., 2007; Gray, Young e Barnekow, 2006; Frederick, Blumenfeld e Paris 2004; Santinello, Vieno e De Vogli, 2009; USR, 2011; Vieno et al., 2007). Secondo questa prospettiva, gli insegnanti assumono un ruolo fondamentale in quanto attori principali nel determinare il clima scolastico e le relazioni all'interno del contesto scuola. Gli insegnanti sono i diretti referenti degli studenti all'interno della scuola divenendo per loro una delle figure adulte di riferimento più importanti, trascorrono con loro diverse ore della giornata, condividono lo stesso ambiente e hanno il compito di gestire le regole di convivenza all'interno del gruppo classe. Tuttavia, i docenti per poter gestire adeguatamente questo ruolo hanno bisogno di essere soddisfatti e coinvolti del loro lavoro, di essere valorizzati e sostenuti dal contesto lavorativo (Jourdan et al., 2008; Monaghan et al., 2007). Risulta quindi evidente l'importanza di considerare anche il benessere e il malessere degli insegnanti e di capire quali risorse e necessità debbano essere prese in considerazione.

Diverse ricerche italiane e internazionali hanno messo in evidenza come la professione di insegnante sia tra le più stressanti, spesso a rischio di burn-out e di bassi livelli di soddisfazione (Pisanti et al., 2003; Verhoeven et al., 2003; Stoeber e Rennert, 2008). Inoltre, questa situazione, ad oggi, è ancora più critica alla luce delle difficoltà sempre più marcate che il contesto scuola e i singoli professionisti si trovano ad affrontare (solo per citare alcuni esempi: riduzione delle risorse, trasformazioni strutturali, precarietà contrattuale, scarso riconoscimento sociale, ecc.). Dall'altro lato, l'investimento personale sul proprio lavoro, il coinvolgimento intellettuale ed emotivo nella professione rimangono molto alti presso il corpo docente. Può quindi essere utile cercare di comprendere quali siano e come agiscano i fattori in grado di influenzare il benessere e il malessere lavorativo degli insegnanti, e capire su quali leve sia possibile agire per ridurre, quanto possibile, il disagio della condizione professionale dei docenti.

A tal fine saranno discussi i risultati di alcune ricerche condotte su un campione di insegnanti provenienti da circa 200 scuole secondarie lombarde di 1° e 2° grado. Nello studio, basato sulla somministrazione di questionari, sono state prese in considerazione diverse dimensioni del lavoro dell'insegnante, sia individuali (ad esempio, l'autoefficacia, l'engagement, la soddisfazione), sia "sovraindividuali" (ad esempio, il supporto del dirigente scolastico, il lavoro di gruppo). Dalla ricerca è emerso come il 61% degli insegnanti risulti "a rischio" in almeno uno degli indicatori di stress lavorativo e una quota consistente affermi di soffrire di sintomi psico-somatici. Allo stesso tempo però è assolutamente maggioritaria la quota di chi dichiara alto coinvolgimento (53%) e alta soddisfazione (74%), dimostrando l'alto investimento che il corpo docente mantiene sul proprio lavoro. Alla luce di questi risultati, verranno presentate alcune prospettive teoriche che prendono in considerazione non solo gli elementi di fatica e difficoltà dei singoli insegnanti ma anche le risorse e le opportunità che l'organizzazione scolastica può offrire ai docenti. Sulla base di queste prospettive e dall'analisi dei dati è stato possibile identificare come fattori di protezione per gli insegnanti la qualità della relazione con il dirigente e la possibilità di collaborare con i propri colleghi.

Ulteriori risultati verranno presentati per mostrare l'influenza delle condizioni di benessere degli insegnanti sulle loro rappresentazioni legate ai temi di salute e sul loro coinvolgimento in attività extra didattiche. È emerso infatti come il benessere o malessere dei docenti sia strettamente legato al ruolo didattico o educativo che essi stessi si assumono e quindi alla relazione che creano con gli studenti.

Bibliografia

- Fredericks, J. A., Blumenfeld, P. C., Paris, A. H. (2004). School engagement: Potential of the concept, state of the evidence. *Review of Educational Research*, 74, 59–109
- Gray, G., Young, I. e Barnekow, V. (2006). Developing a health-promoting school. A practical resource for developing effective partnerships in school health, based on the experience of the European Network of Health Promoting Schools, Copenhagen 2006, the WHO Regional Office for Europe, the European Commission and the Council of Europe.
- Jourdan, D., Samdal, O., Diagne, F. e Carvalho, G. S. (2008). The future of Health Promotion in schools goes through the strengthening of teacher training at a global level. *Promotion & Education*, 15 (3), 36-38.
- Monaghan, F., McCoy, M., Young, I. e Fraser, M. (1997). Time for teachers: the design and evaluation of a personal development course for teachers, *Health Education Journal*, 56, 64-71.
- Pisanti, R., Gagliardi, M. P., Razzino, S. e Bertini, M. (2003). Occupational Stress and Wellness Among Italian Secondary School Teachers, *Psychology & Health*, 18, 4, 523-536.
- Santinello, M., Vieno, A., De Vogli, R. (2009). Primary Headache in Italian Early Adolescents: The Role of Perceived Teacher Unfairness, *Headache*, 49, 366-374.
- St Leger L., Young I., Blanchard C., Perry M. (2010), Promoting Health in Schools. From evidence to action, IUHPE, International Union for Health Promotion and Education. Saint Denis Cedex, France, 261 http://www.iuhpe.org/uploaded/Activities/Scientific_Affairs/CDC/School Health/PHiS_EtA_EN_WEB.pdf
- Stoeber, J. e Rennert, D. (2008). Perfectionism in school teachers: relations with stress appraisals, coping styles, and burnout, *Anxiety, Stress, & Coping*, 21, 37–53.
- Ufficio Scolastico Regionale per la Lombardia (2011). Modello Lombardo delle Scuole che Promuovono Salute. Intesa tra Regione Lombardia e Ufficio Scolastico Regionale per la Lombardia. La “Scuola Lombarda che promuove salute”. http://www.promozionesalute.regione.lombardia.it/shared/ccurl/723/844/INTESA%20SPS_140711.pdf
- Verhoeven, C., Kraaij, V., Joekes, K. e Maes, S. (2003). Job Conditions and Wellness/Health Outcomes in Dutch Secondary School Teachers, *Psychology & Health*, 18, 4, 473-487.
- Vieno, A., Santinello, M., Pastore, M., Perkins, D. D. (2007). Social support, sense of community in school, and self-efficacy as resources during early adolescence: An integrative, developmentally oriented model, *American Journal of Community Psychology*, 39, 177-190

Per approfondimenti:

- Vecchio, L., Velasco, V., Miglioretti, M. (2013). Fattori di benessere e malessere lavorativo nella professione di insegnante. Alcune indicazioni da una ricerca in Lombardia. *Psicologia e Scuola*, 30, in press
- Velasco, V., Miglioretti, M., Celata, C. e Vecchio, L. (2013). Il benessere degli insegnanti: il ruolo del supporto sociale e delle dimensioni organizzative. *Psicologia della salute*, 2, 52-70
- Velasco, V., Miglioretti, M., Celata, C. & Vecchio, L. (2012). Il benessere degli insegnanti e le loro rappresentazioni di promozione della salute. *Psicologia dell'educazione*, 7, 1, 97-121 <http://www.ored-lombardia.org/hbsc>

LABORATORI PRATICO ESPERIENZIALI

Imparare a modulare le emozioni

Antonia Carosella

Docente di tecniche antistress e meditative Università di Siena, Perugia e del Salento, SIPNEI Lazio

La pratica meditativa quotidiana cambia le modalità di approccio con le emozioni poiché gradualmente prepara a vedere sé stessi, gli altri e il mondo circostante come realmente sono, privi quindi dell'inutile peso dei giudizi e pregiudizi che generano una realtà condizionata dal bisogno dell'approvazione e dalla paura del rifiuto.

È questo processo di liberazione da una gabbia in cui si è racchiusa la proiezione interiorizzata dell'io, che porta i meditanti a esaminare i fenomeni emotivi come realtà dipendenti da altri fenomeni e tra di loro interconnesse e perciò in grado di cambiare.

Nessuna emozione di per sé genera una sofferenza o una gioia duratura, ma è la esasperata tendenza all'individualismo e alla ricerca della propria isolata felicità che esprime la spinta emotiva illusoria a creare contrapposizione al cambiamento.

La rabbia si esprime al meglio quando ci si convince di essere nel giusto contro ogni ragionevole dubbio e il dolore che deriva dal non voler lasciare la condizione di stabilità illusoria che si ritiene ci spetti di diritto, ne è la conseguenza.

Le emozioni forti, sia positive che negative generano una convinzione profonda di potenza negli esseri umani che li porta a credersi possessori dei fenomeni di cui sono solo attori su un palcoscenico e che possiedono per il tempo dello spettacolo.

Se è vero infatti che quando si è in preda ad una passione si sente di poter possedere il mondo e si desidera prolungare lo stato di fatto perché ci piace, è altrettanto vero che con le stesse modalità si cerca in tutti i modi di fuggire e ci si mobilita per far cessare all'istante la condizione di difficoltà che non ci piace.

In realtà gli esseri umani perdono molto del tempo della vita a desiderare ciò che non possono avere e che ritengono spetti loro e a trattenere ciò che non vogliono lasciare e che ritengono debba appartenere loro per sempre.

La contemplazione della vita di ciascuno di noi, si incarica di dimostrare l'illusorietà del processo mentale legato al possesso e all'attaccamento distribuendo delusioni e felicità che dipendono da molte cause, anche antiche, e da condizioni in continuo cambiamento.

Laboratorio di psicodramma: Le relazioni e lo stress sulla scena

Luigi Dotti

Psicologo Psicoterapeuta ASL Brescia, Membro I.A.G.P., e Membro AipSIM

Psicodramma (da psiché = anima, soffio vitale e drama = azione) indica quel metodo professionale che consente di conoscere la realtà psichica e le relazioni attraverso l'azione e la scena teatrale.

Lo psicodramma facilita, grazie alla rappresentazione scenica, lo stabilirsi di un intreccio più armonico tra le esigenze intrapsichiche e le richieste della realtà, e porta alla riscoperta ed alla valorizzazione della propria spontaneità e creatività.

Il dottor J. L. Moreno, psichiatra e pioniere nel campo dei processi di gruppo, ha scoperto negli anni '20 l'importanza e l'efficacia per la persona della rappresentazione scenica di ciò che ella vive, ha vissuto, desidererebbe vivere, avrebbe desiderato vivere...

Lo psicodramma è dunque un metodo di sviluppo personale basato essenzialmente sulla "messa in azione dei contenuti del mondo interno". Nello psicodramma la persona "gioca", concretizzando sulla scena le sue rappresentazioni mentali.

Lo psicodramma è ampiamente utilizzato nella psicoterapia, nella formazione e nella promozione della salute, ove la dimensione del gruppo è importante e vitale.

Il laboratorio proposto agli studenti è stata un'opportunità per esplorare alcune situazioni connesse al benessere e allo stress in ambito scolastico.

In un clima di gioco e di azione teatrale i partecipanti hanno potuto guardare in una nuova prospettiva il contesto relazionale e grupppale dell'esperienza scolastica.

Il laboratorio è stato condotto con metodi attivi (psico e sociodrammatici), propri dell'approccio psicodrammatico classico.

In particolare i punti cardine dell'attività possono essere ricondotti a questi aspetti:

- **Valorizzazione ed evidenziazione delle reti relazionali (sociometria d'azione).** Si è posta attenzione alla struttura relazionale del gruppo, favorendo nei partecipanti il riconoscimento delle relazioni esistenti
- **Gioco, drammatizzazione e simbolico.** L'attività è stata attraversata dalla *dimensione ludica*, come occasione di interazione nuova tra i partecipanti, opportunità di riflessione e consapevolezza degli elementi corporei e non verbali: sono state proposte esperienze relative alla fiducia, all'affidamento, all'aggressività e all'assertività. *La drammatizzazione di scene temute, desiderate od emblematiche* per i ragazzi ha consentito ai partecipanti di rispecchiarsi, di mettere a fuoco bisogni e desideri e di individuare prospettive. Particolarmente significative (in relazione allo stress a scuola) sono state le scene che mettono in gioco il confronto col giudizio dell'adulto e dei coetanei e toccano le corde dell'autostima e del riconoscimento della propria specificità pur nel bisogno di stare e condividere nel gruppo
- **Doppio, specchio e inversione di ruolo.** Sono state proposte occasioni di sperimentazione delle tecniche del *doppio* (dare voce ai pensieri e ai sentimenti dell'altro) e di *inversione di ruolo* (mettersi nei panni dell'altro): esperienze relative al "sentire l'altro" (mettersi in sintonia) e alla capacità di cogliere il suo punto di vista, favorendo un'attenzione relazionale ai vari (tutti) componenti della classe.; sono state proposte alcune esperienze nelle quali i partecipanti hanno potuto intenzionalmente ricevere il rimando da parte degli altri e dare il loro (io ti vedo così...) (*specchio*). Il gruppo ha restituito in diverse occasioni a determinati suoi membri l'immagine che aveva di loro, stimolando la consapevolezza e il desiderio di cambiamento
- **Bisogno/piacere di essere al centro dell'attenzione**, ossia di essere importanti per gli altri, di essere riconosciuti nella propria unicità e specificità.
- **Bisogno/motivazione di mostrare agli adulti qualcosa di significativo e al tempo stesso bisogno di custodire un'esperienza "intima"**
- **Opportunità di pensare alle prospettive future.** È tornata più volte la sottolineatura della dimensione futura. Questa dimensione sembra essere bene presente nella realtà dei partecipanti, anche se quello che viene mostrato superficialmente è una centratura sul presente e sulla spendibilità immediata delle esperienze (divertimento, sport, stare con, ecc.). Le scene mostrate erano proiettate al futuro.

Laboratorio di cinema: Immagini e parole

Gregorio Magri, Galletti
Istituto Minotauro Milano

Lo strumento del cinema è un mezzo attraverso il quale i ragazzi possono riflettere e portare, tramite la mediazione di varie trame e personaggi, i propri vissuti emotivi che sperimentano nel contesto scolastico e sociale quotidiano.

La visione di uno stesso film mette i ragazzi nella condizione di portare i propri contenuti in modo indiretto, e quindi più facilmente condivisibile, per rielaborarli, rimaneggiarli e comprenderli meglio grazie all'aiuto del gruppo, permettendo così, anche a chi non li sperimenta direttamente, di farne esperienza.

I singoli vissuti sono sollecitati dalle parole e dalle vicende dei personaggi, nei quali i ragazzi si immedesimano e dai quali prendono le distanze a seconda del proprio sentire e delle proprie caratteristiche personali. Tale confronto che si crea sul piano individuale in ciascuno si ripropone a livello collettivo e si arricchisce nella discussione di gruppo, consentendo di parlare delle proprie fantasie e dei propri sentimenti intimi senza palesarli ed esporli in modo diretto, ma mantenendo un riserbo che accomunerà i componenti facendoli sentire parte del gruppo.

Un laboratorio basato sull'uso del mezzo cinematografico in un contesto scolastico può strutturarsi sulla base di un paio di incontri per film, che possono durare circa un'ora e mezza ciascuno.

Nel primo incontro si guarda la prima metà di un film scelto dai ragazzi, o proposto dal conduttore, e poi se ne discute insieme nel gruppo disposto a cerchio.

Il focus d'attenzione è primariamente centrato sulla costruzione e condivisione delle caratteristiche dei personaggi fin lì presentati, sulle loro scelte e sugli eventi che si trovano ad affrontare. Si problematizzano inoltre quelle scene che li hanno particolarmente colpiti e si ipotizzano i possibili finali della narrazione.

All'incontro successivo si continua con la visione della seconda parte del film, al termine della quale, si lavora per completare il profilo dei personaggi, si riprendono le impressioni della volta precedente e si discute mettendo a confronto le fini immaginate con quelle della sceneggiatura originale.

L'esistenza di una pausa permette di sollecitare nei ragazzi, attraverso la discussione, le fantasie e l'immaginazione circa le possibili conclusioni delle vicende narrate, facendo emergere aspettative e speranze riguardo ai possibili sviluppi della trama.

La scelta di suddividere il lavoro in due momenti differenti nasce dall'intento di facilitare la messa in campo di meccanismi di proiezione e identificazione da parte del gruppo rispetto al materiale presentato.

Da un lato l'identificazione può nascere, durante la visione del film, perché lo spettatore si trova di fronte ad una realtà che lo coinvolge, ma che contemporaneamente sa essere fittizia, può quindi sentirsi al sicuro poiché consapevole che la propria "vera" vita è altrove. Dall'altro lato, attraverso la proiezione si possono attribuire ai personaggi pensieri e sentimenti che appartengono allo spettatore. Egli dunque rivede nei personaggi elementi che in realtà sono suoi e scinde da se stesso per proiettarle su di loro, come se fossero delle caratteristiche che fin dal principio sono appartenute al personaggio.

Uno stesso film dunque può dare origine a rappresentazioni personali assai diverse. Questo perché le diverse identificazioni e proiezioni che vive lo spettatore sono assolutamente personali e quindi uno stesso film può appagare fantasmi molto differenti. Si può dire insomma che al cinema ognuno "sogna" il proprio film. 2

Nel laboratorio esperienziale ci è sembrato prioritario rispettare questa metodologia adattandola al singolo incontro di due ore, con la strutturazione precedentemente descritta che prevede la suddivisione del film in due parti e la discussione prima in piccoli gruppi e l'elaborazione in plenaria poi.

Questo tipo di lavoro è da considerarsi di particolare interesse in un'ottica evolutiva, soprattutto con soggetti adolescenti che si trovano dopo l'avvento pubertario nella condizione di essere metaforicamente all'inizio del secondo tempo. In altri termini ci sembra importante lavorare insieme a loro in quelle terre di mezzo dove tutto ciò che si è stati fino a quel momento va riletto in funzione della forte spinta che si sente verso il futuro.

Il film scelto per offrire agli alunni questa esperienza è stato "*Breakfast Club*" (John Hughes, 1985), nel quale si narra la storia di un gruppo di 5 adolescenti che per punizione, dovuta a motivi differenti per ciascuno, sono costretti a trascorrere l'intero sabato nella biblioteca della scuola. Il preside, che a tratti dovrà sorvegliarli e sopportarne le esuberanze, assegna loro un tema dal titolo "*Chi sono io?*". È proprio da questo interrogativo che prendono spunto le diverse vicende che accompagnano fino al finale del film.

Si è pensato a questo film per la facilità di suscitare identificazioni con i vari personaggi che compaiono sulla scena.

L'elevato numero dei partecipanti e le tempistiche del convegno hanno necessariamente richiesto aggiustamenti rispetto alla struttura originaria del laboratorio. Si è quindi visionata solo la prima parte del film, in modo da offrire maggior spazio di parola e riflessione ai ragazzi circa i personaggi e sui possibili esiti della trama. Si è poi visionato insieme soltanto un breve pezzo del finale per dare comunque ai partecipanti la possibilità di osservare e confrontarsi con le proprie aspettative rispetto al finale proposto dal regista. , anche se purtroppo non c'è stata la possibilità poi di riprenderle insieme.

Le varie "identificazioni" sono state prevedibilmente con i 5 protagonisti, che hanno attivato la formazione di gruppi tra i ragazzi presenti, permettendogli quindi di riconoscere parti di se nei diversi modelli rappresentati dai personaggi.

Ha stupito che anche i due unici adulti presenti nel film, il preside e un bidello, suscitassero l'interesse e l'immedesimazione da parte di alcuni ragazzi del gruppo, i quali gli riconoscevano importanti e interessanti competenze e caratteristiche.

Lo stesso personaggio, è stato inoltre visto e rappresentato in modo diverso da parte di diversi ragazzi, contribuendo a costruire una sua immagine più variegata e complessa al di là di quella che emergeva ad una prima occhiata.

Attraverso il confronto tra queste varie visioni si sono quindi costruiti personaggi più completi e "reali" di quanto probabilmente pensati dal regista stesso, facilitando la proiezione anche di parti che appartenevano ai ragazzi stessi che li descrivevano.

Certamente in un gruppo così numeroso è stato più facile per i ragazzi relazionalmente più competenti poter prendere parola ed esprimere i propri pensieri, anche se, con l'aiuto dei conduttori, si è cercato di dare parola a quelli che mostravano di voler comunicare ma in difficoltà davanti al gruppo numeroso ed eterogeneo. I conduttori hanno ripreso e riformulato pensieri e parole dei partecipanti in modo da poter far circolare nuove idee e nuovi spunti di riflessione.

L'adesione all'attività è stata vivace e partecipata, per quanto resa un po' caotica dall'alto numero di presenti, tanto che, alla conclusione dei lavori, alcuni dei ragazzi si sono resi disponibili a condividere in plenaria la loro esperienza.

L'approccio psicocorporeo per ridurre lo stress tra i banchi di scuola

Fabio Marchetti, Efrem Sabatti, Enrica Ziliani
Psicologi Psicoterapeuti Associazione PRIAMO

Sempre più spesso ci si trova a fronteggiare ritmi di vita stressanti con richieste crescenti di prestazioni ottimali in ogni ambito e ad ogni fase della vita. In questo panorama contemporaneo, se consideriamo lo stress come la quantità di stimolazioni che giungono al soggetto, provocando cambiamenti mentali, emozionali e corporei (Marchino e Mizrahil, 2004) diventa facilmente comprensibile l'aumento del numero degli studenti che manifestano disturbi di ansia e malesseri generalizzati e che richiedono un supporto farmacologico per far fronte ai numerosi impegni della loro quotidianità (Amendt, 2004). Infatti, come evidenziava già negli anni trenta Hans Selye, se le richieste dell'ambiente sono eccessive e persistenti nel tempo, l'organismo dell'individuo sarà inevitabilmente portato, dopo una prima fase di reazione d'allarme fisiologica, ad esaurire progressivamente le proprie risorse e ad incontrare la patologia.

In altre parole, lo studente schiacciato da una condizione esistenziale opprimente e verso la quale non può reagire (né fuggendo, né attaccando) scarica all'interno di sé queste reazioni impedito. Più specificatamente quello che succede a livello organico è che si creano, di fronte allo stress (professore che interroga, genitore che rimprovera, etc.) delle secrezioni di ormoni come la noradrenalina e i corticosteroidi che compromettono significativamente la qualità di vita ed il benessere psicofisico. Questo spaccato di realtà, che descrive molto bene la condizione in cui si trovano a vivere migliaia di ragazzi, è ben descritto dalla teoria dell'inibizione dell'azione di fronte allo stress di Laborit, che sottolinea il coinvolgimento emotivo, corporeo e neurofisiologico ad ogni situazione che viviamo.

Per favorire quindi un più sano equilibrio tra consumo e recupero energetico abbiamo strutturato questo workshop alternando momenti di attività molto intensa ad altri di riposo profondo in cui i ragazzi sono stati invitati a prendere consapevolezza della differenza tra la tensione e la distensione psicocorporea. Far sperimentare ai ragazzi metodi di attivazione e di scarica che non siano necessariamente indirizzati alla distruzione dello stimolo negativo ma che permettano di abbassare i livelli di stress in un contesto protetto ha permesso di passare dalla passione (patire) all'emozione (movimento verso l'esterno). Nel corso di questo processo di disattivazione della carica di tensione accumulata, il tono muscolare, i processi cognitivi ed emotivi ricevono una nuova informazione: i gesti vietati possono essere agiti, sotto il controllo dell'io, e nel momento in cui entrano in azione trovano una via per combattere lo stress. Ad ispirare il nostro intervento sono state non solo la vasta letteratura delle Psicoterapie ad approccio psicocorporeo ed i recenti contributi scientifici in ambito neurofisiologico ma soprattutto le teorie di Ernst Gellhorn che evidenziò con le sue ricerche, come la salute fisica ed emozionale dipenda strettamente dall'alternanza e reciprocità del sistema Simpatico e Parasimpatico, elementi del sistema nervoso autonomo. I ragazzi hanno partecipato con grande entusiasmo all'incontro e, dai *feedback* che ci sono pervenuti, molti studenti si sono sorpresi del benessere esperito nel passare da una situazione di forte stress in cui sono stati sottoposti ad una condizione più piacevole di distensione in cui è stata proposta una tecnica di rilassamento. Prima di terminare il workshop è stata data la possibilità, a chi lo desiderava, di tradurre simbolicamente in un disegno ciò che era emerso nel corso delle attività per facilitare la costruzione di quel ponte, che molte volte manca soprattutto negli adolescenti, tra il corpo e la parola (Downing, 1995).

Bibliografia

- Amendt G., *No drugs no future*, Feltrinelli, Milano 2004.
- Boadella D., Liss J., *La psicoterapia del corpo. Le nuove frontiere tra corpo e mente*, Astrolabio, Roma, 1986.
- Downing D., *Il corpo e la parola*, Astrolabio, Roma, 1995.
- Gellhorn E., *Principles of Autonomic-Somatic Integration: Physiological Basis and Psychological and Clinical Implication*, Minneapolis: University of Minnesota Free Press, 1967.
- Laborit H., *L'inibizione dell'azione*, Il Saggiatore, Milano, 1986.
- Liss J., Stupiglia M., *La terapia Biosistemica. Un approccio originale al trattamento psico-corporeo della sofferenza emotiva*, Franco Angeli, Milano 1994.
- Marchino L., Mizrahil M., *Il Corpo non Mente*, Sperling & Kupfer, Milano 2011.

Lo stress nell'ambiente di lavoro: riconoscerlo e affrontarlo

Chiara Buizza, Manuela Rossini

Assegnatista di ricerca Università degli Studi di Brescia SSD Psicologia Clinica e Dinamica

Il concetto di stress lavorativo si riferisce a un insieme di reazioni emotive, cognitive, comportamentali e fisiologiche, che si attivano di fronte ad aspetti avversi e nocivi del contenuto del lavoro, dell'organizzazione del lavoro e dell'ambiente di lavoro. Nel concetto di stress lavorativo vanno considerate da un lato le caratteristiche dell'ambiente di lavoro, i cosiddetti stressor ambientali (contenuto del lavoro, organizzazione, ambiente, ecc) e, dall'altro, la valutazione soggettiva di tali stressor, quale mediatore delle reazioni psicofisiche individuali.

Quando si parla di stress, in qualsiasi contesto, ci si riferisce a un fenomeno complesso, ma altamente soggettivo, in quanto ogni persona reagisce a possibili stimoli stressogeni in maniera peculiare, a seconda della propria personalità e della propria storia di vita (Avallone & Paplomatas, 2005). Esistono molti fattori personali, infatti, che possono influenzare la risposta allo stress: l'età, la situazione psicologica in cui si vive, le caratteristiche di personalità, ecc.

Accanto a ciò esistono poi fattori di rischio intrinseci al lavoro, fra i più comuni si ricordano una quantità di lavoro eccessiva o insufficiente, la mancanza di una chiara descrizione della mansione da svolgere, la precarietà e l'incertezza del posto di lavoro, l'essere oggetto di pregiudizi o addirittura di violenza o soprusi, ecc.

Tutto ciò influisce sulla capacità di resistenza allo stress e sulla quantità di stress che un individuo è in grado di sopportare prima di esperire cambiamenti negativi, che possono colpire la sfera psichica, fisica e psicosociale.

È importante sottolineare, inoltre, che una situazione stressante vissuta sul luogo di lavoro può ripercuotersi negativamente sulla qualità della vita in generale e i suoi effetti non cessano con le ore di lavoro, ma possono colpire anche la vita privata.

Durante il laboratorio pratico esperienziale verranno presentati il concetto di stress, la sua evoluzione da un punto di vista psicologico e i suoi correlati psicofisiologici, il concetto di stress lavoro correlato e il concetto di salute organizzativa. Saranno inoltre presentate le principali tecniche di intervento sullo stress: a) prevenzione primaria: riduzione dei fattori che causano stress; b) prevenzione secondaria: gestione dello stress; c) prevenzione terziaria: programmi di assistenza al lavoratore.

I dati della letteratura scientifica evidenziano che nelle organizzazioni sono attuati soprattutto interventi di secondo e terzo livello, orientati a modificare gli stili di vita e i comportamenti ritenuti responsabili di eventuali danni alla salute o a insegnare alle persone ad affrontare efficacemente situazioni stressanti (Avallone & Paplomatas, 2005).

Durante il laboratorio pratico esperienziale, che avrà un carattere fortemente interattivo, verranno pertanto fornite le informazioni sulle principali tecniche di gestione dello stress che un individuo può mettere in atto, per far fronte ad un ambiente di lavoro stressante e potenziare la propria salute psico-fisica. Verranno approfondite tecniche di natura cognitiva e comportamentale, funzionali ai fini di una riprogettazione più ottimale del lavoro.

L'obiettivo primario del laboratorio è stato quello di fornire alcuni spunti di riflessione per far riflettere i partecipanti sulle proprie capacità di resilienza, indispensabili per affrontare con maggiore efficacia le situazioni ritenute stressanti. L'obiettivo secondario è stato quello di introdurre i partecipanti al concetto di salute organizzativa, intesa come l'insieme di condizioni - nuclei culturali, processi e pratiche organizzative che animano la convivenza nei contesti di lavoro promuovendo, mantenendo e migliorando il benessere fisico, psicologico e sociale delle comunità lavorative che caratterizzano la presenza o l'evoluzione della salute all'interno di un'organizzazione lavorativa.

Bibliografia

- Avallone F, Paplomatas A (2005). Salute organizzativa: psicologia del benessere nei contesti lavorativi. Raffaello Cortina Editore, Milano.

Laboratorio di Musicoterapia: "Ascoltare e ascoltarsi nella relazione di aiuto"

Ferdinando Suvini, Mariagrazia Baroni

Presidente A. I. M. (Associazione Italiana Professionisti della Musicoterapia)

Vicepresidente E. M. T. C. (European Music Therapy Confederation)

Docente Conservatorio L'Aquila e Master Psiconcologia Università di Firenze

Introduzione

Una delle definizioni più note riguardo alla musicoterapia è quella di Ken Bruscia, docente della cattedra di musicoterapia alla Temple University (U. S. A.):

"La musicoterapia è un processo sistematico di intervento ove il terapeuta aiuta il cliente a migliorare il proprio stato di salute, utilizzando le esperienze musicali e le relazioni che si sviluppano attraverso di esse come forze di cambiamento".

Questa definizione presenta i due elementi centrali dell'intervento musicoterapico: l'esperienza musicale e la relazione tra il paziente e il terapeuta.

Nel lavoro con i suoi pazienti, il musicoterapeuta utilizza questi due elementi, la musica e la relazione, come una polarità dialettica nella quale essi sono alternativamente figura e sfondo. In questo senso, la musica può essere il medium tramite il quale si dà la possibilità di una esperienza relazionale; allo stesso tempo l'instaurarsi di una relazione tra paziente e terapeuta diviene il campo entro il quale la musica assume la sua funzione terapeutica.

La musicoterapia a scuola

I giovani e gli adolescenti di ogni cultura attraversano un'età critica che porta spesso con sé profonde crisi a livello di formazione dell'identità, difficoltà di relazione col mondo degli adulti, della famiglia e dei coetanei, e che può portare a situazioni di dispersione scolastica. Anche all'interno della scuola gli studenti di tutte le fasce di età possono presentare una serie di difficoltà di apprendimento, problemi comportamentali, problemi sociali e disabilità psicologiche.

Il musicoterapeuta considera questi difficoltà e problemi come il centro principale del proprio intervento, all'interno di una relazione positiva ed empatica; la funzione della musica è agire come mezzo per rispondere ai bisogni della persona.

Le attività musicali in varie forme e possibilità (band, gruppi rock, jazz, ascolti e rielaborazioni di musiche etniche di ogni genere e stile) si sono dimostrate particolarmente efficaci per reinserire i ragazzi in un libero e aperto flusso di comunicazione con se stessi, con il gruppo e con il mondo circostante.

Il linguaggio musicale affrontato in tutte le sue componenti (ritmo, timbro, intensità e movimento) può migliorare le facoltà percettive, intellettive, motorie e sensoriali e facilitare la comunicazione e la relazione nel gruppo classe. Inoltre il suono ci proietta in una dimensione in cui le sue potenzialità possono esplicitare memorie profonde ed aprire nuove prospettive all'essere in relazione con l'altro.

La comunicazione attraverso il suono e la musica non tollera un accanimento educativo, ma ricerca la valorizzazione e il rispetto della persona: si vuole comprendere l'altro, per andare verso un apprendimento che porti al benessere e all'autonomia.

Il primo obiettivo che si propone è quello di coinvolgere i ragazzi per offrire gli strumenti che possano consentire loro di entrare in una dimensione di motivazione e investimento costruttivo, personale e relazionale.

Questo primo livello di intervento è più che mai utile come terapia preventiva per evitare che i momenti di crisi e di difficoltà possano portare a situazioni di dipendenza, di depressione, o a problemi di comportamento e devianza.

All'interno della Scuola l'intervento di musicoterapia si propone di formare uno spazio aperto all'espressione e al dialogo, per facilitare la comunicazione e sviluppare la capacità di osservazione di sé e del proprio comportamento nel contesto di gruppo, e permettere un positivo contatto con il mondo esterno. L'obiettivo è far crescere la persona nel rispetto di sé, della libertà dell'altro, delle regole di gruppo, vivendo liberamente emozioni e sensazioni in un luogo creativo.

Le considerazioni svolte portano ad individuare alcune finalità ed obiettivi: favorire e facilitare l'integrazione sociale degli alunni; prevenire situazioni di dispersione scolastica attraverso l'integrazione del gruppo classe (dando particolare attenzione agli alunni con disabilità).

I percorsi proposti, in particolare, mirano a:

- Incrementare la crescita evolutiva in ogni aspetto: sensomotorio, cognitivo, affettivo, relazionale;
- Incoraggiare la crescita personale migliorando l'autostima e consapevolezza di sé;
- Migliorare la qualità della vita e conquistare una libertà di intenti e azioni non stereotipate;
- Sviluppare le capacità e le potenzialità espressive dei partecipanti;
- Favorire la collaborazione e la cooperazione all'interno del gruppo;
- Facilitare l'apprendimento tramite attività creative ed espressive;

Inoltre sono definiti anche alcuni **obiettivi individuali**:

- Migliorare il livello di attenzione e partecipazione alle attività;
- Favorire un processo di autostima attraverso lo sviluppo di conoscenze e competenze individuali, con particolare riferimento al linguaggio sonoro musicale;
- Promuovere e favorire un progressivo inserimento e/o re-inserimento sociale nel gruppo.

Tali obiettivi sono collegati ai seguenti **obiettivi espressivi**:

- Migliorare l'utilizzo degli strumenti e forme musicali;
- Sostenere capacità di scelte musicali adeguate;
- Favorire le capacità di espressione attraverso libere improvvisazioni;
- Incrementare la competenza nell'analisi del prodotto sonoro/musicale.

Ascoltare ed essere ascoltato, nella relazione sonoro – musicale, significa offrire la possibilità di intuire l'esistenza di una nuova realtà, intravedere nuove possibilità e delineare dimensioni e modalità per affrontare le sensazioni, i pensieri, le immagini e le emozioni di ciascun individuo.

Obiettivo del laboratorio

Offrire ai partecipanti la possibilità di avvicinarsi alla musica quale strumento da utilizzare per l'ascolto di sé.

Facilitare esperienze di utilizzo del suono e della musica nelle varie forme (improvvisazione, ascolto...) per osservarne l'impatto individuale-soggettivo e di gruppo-condiviso.

Offrire informazioni sugli obiettivi di lavoro e le metodologie utilizzate dai professionisti della musicoterapia nella relazione di aiuto.

Metodo

Il laboratorio è stato suddiviso in tre parti e condotto con una metodologia di tipo attivo-esperienziale con brevi parti teoriche introduttive e lavori di gruppo che prendono spunto da esperienze musicali, dall'analisi di situazioni concrete, dall'approfondimento a piccolo gruppo.

La presentazione dei contenuti da parte dei conduttori si è collocata in dialogo con l'esperienza dei partecipanti. La condivisione e il confronto sono stati determinanti alla costruzione del processo di apprendimento nel gruppo.

Svolgimento del lavoro

La **prima parte** ha previsto un tempo di accoglienza e saluto, una breve indicazione di svolgimento del laboratorio e una presentazione dialogata di alcuni degli aspetti fondamentali della musicoterapia, quale disciplina di recente sviluppo in Italia.

Una **seconda parte**, centrale nel laboratorio e più lunga, ha proposto l'utilizzo del suono e della musica attraverso l'uso della voce, l'improvvisazione (con materiale strumentale a disposizione), l'ascolto di brani di vario genere, il silenzio. I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi, utilizzando due differenti aule del liceo, per facilitare il confronto sulle esperienze svolte e la condivisione.

Nella **terza parte** conclusiva, a grande gruppo, sono stati approfonditi i collegamenti tra le esperienze musicali realizzate con i partecipanti e la musicoterapia anche attraverso la presentazione di alcuni esempi in differenti ambiti di applicazione.

Sintesi conclusiva

Nel laboratorio sono state proposte alcune esperienze relative all'utilizzo della musica nella quotidianità dei giovani, con attenzione ad alcuni elementi e parametri (ritmo, intensità...) che più facilmente permettono di entrare in ascolto di sé e degli altri

Una particolare attenzione è data al tema del silenzio, inteso come silenzio "pieno", che offre l'opportunità di fermarsi e dedicare ascolto. Una modalità da utilizzare anche da parte degli educatori e adulti presenti nella vita dei ragazzi.

In contesto generalmente molto attento e partecipe si sono evidenziate notevoli differenze tra i partecipanti nella capacità di esprimere e descrivere stati emotivi, elaborare pensieri, di dare spazio alla fantasia e alla immaginazione.

Per questo motivo un lavoro continuativo e approfondito in questa direzione potrebbe essere utile e vantaggioso anche per i docenti quale aiuto a meglio comprendere disagi, sofferenze, chiusure ma anche competenze e potenzialità dei singoli studenti.

COMUNICAZIONI

Musicoterapia in Oncologia

Ferdinando Suvini

Presidente A. I. M. (Associazione Italiana Professionisti della Musicoterapia)

Vicepresidente E. M. T. C. (European Music Therapy Confederation)

Docente Conservatorio L'Aquila e Master Psiconcologia Università di Firenze

La musicoterapia ad indirizzo relazionale e intersoggettivo si propone come supporto e sostegno alla delicata fase che segue la diagnosi e la cura del tumore.

La musica favorisce l'accesso al mondo interno del paziente attivando pensieri e ricordi che vengono rielaborati individualmente e dal gruppo per sviluppare un dialogo più profondo sia con se stessi e sia all'interno del nucleo familiare.

Attraverso una più serena e consapevole accettazione di sé e una condivisione intima e profonda all'interno del gruppo si vuole aiutare il paziente a dare senso e significato al proprio percorso esistenziale (Daykin, N. Bunt, L. Mc Clean, S., 2006).

L'esperienza è stata realizzata all'interno del Day Hospital con la precisa finalità di offrire ai pazienti in cura una visione dell'Ospedale non soltanto come luogo deputato alle cure mediche ma anche come luogo nel quale sono affrontate ed elaborati i traumi e le sofferenze dei pazienti oncologici.

Vengono presentati due anni di esperienze di musicoterapia svolta in piccoli gruppi con particolare rilievo alla metodologia di lavoro (informazioni ai pazienti, obiettivi, attività proposte, valutazione) e agli strumenti e alle modalità di verifica dei risultati (focus group e schede utilizzate).

Bibliografia Music Therapy (Onchology)

- Bradt J., Dileo C., Grocke D, Magill, (2011 a) L. Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients Cochrane Review Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
- Bradt J., Dileo C. (2011 b) Music therapy for end-of-life care Cochrane Review Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
- Hilliard, R. E. (2003) The effects of music therapy on the quality and length of life of people diagnosed with terminal cancer Journal of Music Therapy, 40 (2) (2003), pp. 113–137

**Individuazione dei bisogni del caregiver:
Studio preliminare presso l'Unità Operativa di Oncologia Medica
Fondazione Poliambulanza di Brescia**

*Andreis Federica, Meriggi Fausto, Premi Veronica, Liborio Nadia,
Codignola Claudio, Rizzi Anna, Bertocchi Paola, Abeni Chiara,
Ogliosi Chiara, Di Biasi Brunella, Rota Luigina, Prochilo Tiziana, Zaniboni Alberto*

Servizio di Psico-oncologia, Unità Operativa di Oncologia Medica Fondazione Poliambulanza di Brescia

Background

L'insorgenza di una malattia oncologica è un evento che altera i precedenti equilibri organici, psicologici e sociali, non solo del paziente stesso ma anche dei "caregivers". Con questo termine ci si riferisce a tutti coloro, familiari e non, che pur non essendo operatori professionali, si prendono cura quotidianamente del paziente malato, convivendo con la malattia e le correlate necessità, sia da un punto di vista fisico che emotivo. Spesso quest'assistenza richiede una riorganizzazione di tempi, spazi e ruoli, che espone l'intero sistema familiare a pressioni ed a confronti che rischiano di destabilizzarlo. I caregivers sono chiamati ad occuparsi delle attività di cura e di compiti assistenziali complessi, diversi studi in quest'ambito hanno mostrato come i caregivers di pazienti oncologici spesso siano a loro volta "pazienti nascosti", portatori di alti livelli di distress psicologico e di bisogni inespresi.

Obiettivo dello studio

Lo scopo principale di questo studio è individuare i principali bisogni e cambiamenti di vita dei caregivers, attraverso la valutazione della loro QdV, al fine di costruire un intervento di supporto per favorire l'attuazione di strategie di coping adattive, sia per essere un efficace caregiver che un buon care-receiving verso se stessi.

Metodo

Da Febbraio 2012 a Marzo 2013 è stato somministrato il Caregiver Quality of Life Index-Cancer Scale (CQOLC di M. A. Weitzner - Adattamento Italiano/CRO P. Zotti '04) a 200 caregivers di pazienti in trattamento chemioterapico in regime di day-hospital da almeno 1 mese. Il questionario indaga le seguenti 4 aree: carico fisico ed emotivo, interruzione dello stile di vita, adattamento positivo e problemi economici.

Risultati

La maggior parte dei caregivers dello studio sono donne (61,5% donne vs 38,5% uomini), l'età media del campione è di 52 anni (range 21-79), per lo più sono coniugi (mogli 24% e mariti 26%) e figli (21% figlie femmine vs 6,5% figli maschi), lavoratori (49%) e con un livello d'istruzione medio-alto (40%). Il campione è formato per lo più da caregivers di pazienti con malattia metastatica (59%), in particolare affetti da tumore al seno (28%), al colon (19%) e al polmone (11%). Fatigue e depressione (carico fisico ed emotivo) sono stati i sintomi più largamente riportati, in particolare le donne manifestano maggior carico emotivo (17,2% vs 5,7%) ed un minor soddisfacimento sessuale degli uomini (29,5% vs. 13,9%). Inoltre il 9,8% dei caregivers dichiara un carico economico che grava sulla famiglia dovuto ai costi da sostenere e alla diminuzione delle ore lavorative. Tuttavia il 93,5 % dei caregivers afferma di essere orgoglioso e gratificato da questo ruolo di assistenza. Conclusioni: questo studio conferma i dati della letteratura secondo cui diventare caregiver è un compito complesso e spesso molto destabilizzante. È sulla base di questi dati che nasce il nostro progetto "Bussola", un intervento di counselling individuale e di gruppo volto ad orientare e sostenere il caregiver durante il percorso di cura.

**Progetto Arcobaleno:
studio osservazionale sulla comunicazione della malattia oncologica in famiglia**

*Liborio Nadia, Andreis Federica, Meriggi Fausto, Premi Veronica,
Codignola Claudio, Rizzi Anna, Bertocchi Paola, Abeni Chiara, Ogliosi Chiara,
Di Biasi Brunella, Rota Luigina, Prochilo Tiziana, Zaniboni Alberto*

Servizio di Psico-oncologia, Unità Operativa di Oncologia Medica Fondazione Poliambulanza di Brescia

Background

Negli ultimi anni si è reso necessario includere nell'approccio al paziente oncologico un'attenzione sempre maggiore agli aspetti psicologici e familiari della malattia, in quanto tutti i componenti della famiglia sono chiamati ad una riorganizzazione, che consenta loro di affrontare la malattia ed i cambiamenti che essa comporta. Diventa fondamentale poter informare adeguatamente i figli riguardo a ciò che sta succedendo, trovando le parole, i tempi e gli spazi idonei, affinché la comunicazione possa essere aperta e trasparente. Un buon adattamento familiare, ossia delle risposte funzionali dei membri della famiglia ad un evento stressante come la malattia cancro, promuove una comunicazione più aperta ed empatica ai bambini e ciò favorisce un loro benessere.

Obiettivo dello studio

Tale studio di tipo osservazionale ha l'obiettivo di indagare diverse aree del paziente oncologico, quali il distress e le modalità comunicative e relazionali all'interno del sistema familiare. Nello specifico: esplorare le modalità di comunicazione usate dai genitori pazienti oncologici con i figli in età infantile e adolescenziale; individuare correlazioni tra le modalità di comunicazione della malattia ai figli e livelli di ansia e depressione nel genitore malato.

Metodo

Dal settembre 2011 al settembre 2013 sono stati somministrati 94 questionari a pazienti in trattamento chemioterapico. Gli strumenti utilizzati sono stati: Scheda socio-anagrafica; ODCF- Openness to Discuss Cancer in the Nuclear Family (Versione tradotta); HADS (Hospital Anxiety Depression Scale); MINI-MAC (Mental Adjustment To Cancer, 2005). Il campione è costituito da pazienti oncologici con figli in età infantile - adolescenziale (3-18 anni). Tutti i test sono stati somministrati dopo il primo ciclo di chemioterapia.

Risultati

La maggioranza del campione è costituito da donne (83%), l'età media è di 46 anni (range 31-60), per lo più con un livello d'istruzione medio-alto (66 %). Il 77% dei pazienti è affetto da un tumore con sede locale, in particolare il 59% presenta tumore al seno, il 12% tumore gastrico e l'11% tumore all'ovaio. Il 69% dei genitori ha almeno 2 figli di età compresa tra i 6 e i 16 anni. L'analisi dei questionari HADS e ODCF evidenzia correlazioni statisticamente significative ($p < 0,001$), in particolare a livelli più alti sia di ansia che di depressione corrisponde una comunicazione più chiusa.

Riguardo allo stile di coping adottato, il 36% del campione presenta spirito combattivo, mentre il 18% presenta evitamento cognitivo.

Conclusioni

Questo studio conferma i dati della letteratura secondo cui alti livelli di ansia e depressione compromettono la qualità della comunicazione in famiglia.

All'interno di questo studio preliminare è in corso un'ulteriore analisi statistica per individuare eventuali correlazioni tra lo stile di coping e la modalità comunicativa adottata.

È sulla base di questi dati che nasce il nostro progetto "Arcobaleno", un intervento di counselling individuale e di coppia volto ad orientare e sostenere i genitori nella comunicazione ai figli, durante il percorso di cura.

Stili di vita e cancro: Come curare chi mantiene una dipendenza?

L. Nadalini¹, M. Zanoni², N. Marciai³, C. Sboarina², L. Tondulli⁴, D. Canton²

¹ Psicologa Clinica, Responsabile USF Psicologia Oncologica e Continuità delle Cure, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI), Verona - ² Psicologa Psicoterapeuta o Specializzanda dell'USF, AOUI, Verona - ³ Radioterapista, U. O. C Radioterapia dO, AOUI, Verona - ⁴ Oncologo, U. O. C Oncologia dO e dU, AOUI, Verona

Evidenza

I nuovi casi di tumore sono in continuo aumento a causa di vari fattori esterni di cancerogenesi ambientale e di stili di vita inadeguati come fumo, alcol, abuso alimentare.

È noto che ci sono condizioni altamente stressanti, secondo Paykel¹, che creano uno stato traumatico nell'individuo, inducono il calo delle difese immunitarie e possono favorire l'insorgenza di neoplasie.

Tra gli uomini l'incidenza di malattia oncologica è diminuita del -1,3%, tra le donne, al contrario, è aumentata del 3,8%². Il cancro causa il 20% dei decessi in Europa.³ Particolarmente sista diffondendo l'abuso alcolico in età sempre più precoce e riguardo al fumo si assiste a un incremento nelle femmine. I soggetti con tumore capo-collo, presentano una patologia che interessa la parte anatomica dove passano aria, acqua, cibo e, se interessa la laringe e l'ipofaringe, riguarda anche la voce. Il perfezionarsi delle tecniche chirurgiche permette oggi una maggiore scelta di conservazione dell'organo di fonazione, oppure la laringectomia con ricostruzione di lembi che evita il tracheostoma e consente con la riabilitazione di riacquistare una voce abbastanza adeguata. Anche il consolidarsi delle terapie mediche integrate, radio e chemioterapia, permettono la preservazione d'organo. Gli studi confermano che le abitudini alcoliche e la dipendenza da fumo diminuiscono gli effetti terapeutici del trattamento chemio-radio (CCRT), accelerano la ricomparsa di recidiva, inoltre che maggiori sono gli esiti transitori (ulcerazioni, difficoltà di deglutizione, stenosi).

Obiettivi

In questo lavoro si presenta una rilevazione sul rischio di mantenimento della dipendenza da alcol-fumo, in pazienti con tumore capo-collo in follow up nell'ambulatorio integrato dell'AOUI (chirurgo otorinolaringoiatra, oncologo, radioterapista, psicologo), che subiscono intervento chirurgico e molti dei quali hanno un trattamento combinato chemio-radioterapico che comporta una recrudescenza di effetti collaterali più o meno transitori.

Casistica

50 pazienti afferenti all'ambulatorio integrato per i tumori capo-collo. I dati preliminari dello studio esplorativo sono di un trimestre. Indagati: lavoro, relazioni familiari, rapporti sociali, dipendenza.

Risultato

Elevata percentuale di dipendenza da alcol e o fumo prima della diagnosi di cancro e permanenza di dipendenza dichiarata in un certo numero di casi.

Discussione

Il quesito che si pone riguarda il problema di come procedere con la presa in carico nei casi attivi. Come curarli: modificando il trattamento rispetto agli altri? Sospenderlo per il rischio degli esiti? Esigere una preliminare astensione dalla dipendenza prima di intraprendere il trattamento? A riguardo si esaminano i bisogni di cura, le indicazioni del codice di deontologia medica, la tempistica richiesta nel rimuovere il problema, la presenza di supporto familiare⁴ e le possibilità offerte dai programmi di continuità delle cure dall'ospedale al territorio.

¹ Scala di Paykel per gli eventi stressanti. E. S. Paykel (1981), ed. italiana a cura di Fava e Osti, O. S, Firenze

² www. tumori. net

³ WHO, regional office for europe

⁴ Longacre et al, Oral Oncology 48, 2012 -review

Migliorare gli stili di vita nei preadolescenti a scuola e la consapevolezza delle famiglie – progetto “Vivi la Vita”

Luisa Nadalini¹, Maurizio Magnani², Attilio Rossi³, Adriano Zanolli⁴

¹ Psicologa Clinica e Resp. USF Psicologia Oncologica e continuità delle cure- Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona – ² Direttore U. O. C. ORL, e Presidente Federazione Italiana laringectomizzati e oncologici testa-collo (Fialco) e Associazione Italiana laringectomizzati (Ailar), Cremona - ³ Educatore, Verona - ⁴ Presidente Regionale Veneto, Associazione Oncologica Italiana mutilati della voce

Premessa

La scuola, dalle medie inferiori, propone progetti di educazione alla salute che riguardano i comportamenti a rischio cui sono maggiormente esposti i ragazzi, scegliendo tra le varie proposte provenienti dalle agenzie formative istituzionali e private.

Il modello degli anni 80, volto a illustrare le varie sostanze e i rischi patologici clinici e comportamentali è stato presto superato per il dubbio di istillare curiosità negli adolescenti e un desiderio di provare sostanze, a causa della tendenza generazionale alla grandiosità, al senso di onnipotenza e a reazioni di acting o francamente aggressive⁵.

Evidenza

Con l'aumento esponenziale del ricorso a sostanze stupefacenti nei giovani, di tabacco e alcol e dei disturbi del comportamento alimentare (sia di tipo restrittivo sia compulsivo), si sono resi sempre più evidenti gli intrecci tra comportamenti a rischio e patologie dell'apparato respiratorio, digestivo, neurologico e nuove patologie, ad esempio il disturbo alimentare di “binge drinking” i cui effetti sulla salute si potranno conoscere tra una decina d'anni. L'aumento di tumori dell'apparato digestivo ma anche l'aumento della possibilità di cura, ha indotto a istituire nuove campagne di screening ad esempio di prevenzione del tumore del colon. Rispetto alla prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse la guardia è molto alta al punto che alle/agli adolescenti viene data indicazione di usare sempre il profilattico e le femmine vengono sollecitate di usarlo anche associato eventualmente alla pillola.

Progetto “Vivi la vita”

Il problema non è quindi l'educazione a evitare i rischi di una singola sostanza ma la formazione etica e relazionale dei giovani che imparano innanzitutto dalle loro famiglie, per cui agli incontri con i ragazzi pre-adolescenti è necessario seguire con una condivisione con le famiglie e in genere con gli adulti di promozione della salute⁶. “Vivi la vita” è un progetto nato nel 2009, rivolto alle classi delle medie inferiori e separatamente ai genitori, che coinvolge ⁷ adulti per ogni incontro, ha consentito di incontrare centinaia di scolaresche e di fare numerosi incontri con gli adulti. In esso si parla di saper amare, di scegliere e di volere perseguire un'integrità psico-fisica in un'età in cui è possibile che ci sia la fascinazione verso la trasgressione e la scelta di aggregazione con coetanei che mettono in atto comportamenti a rischio. Al termine dell'incontro, un maestro riabilitatore mutilato della voce che ha imparato a parlare senza organo di fonazione e a riprendere ad amare la vita, donando altresì parte del proprio tempo per il recupero di altre persone, dà testimonianza della propria esperienza. Ancora una volta per rinforzare il messaggio di “non sopravvivere ma di vivere la vita appieno” e per sottolineare che se per ragazzi vivere senza rischi significa privazione, nella privazione si può realizzare una grande esistenza³.

⁵ Adolescent impulsivity phenotypes characterized by distinct brain networks, Whelan R et al, Nature Neuroscience, 1,90 15, 920-925 (2012).

⁶ Reduction of Adolescent Alcohol Use Through Family-School Intervention: A Randomized Trial” Toumbourou JW et al. J Adolesc Health., 2013

⁷ L'intervento Psicologico integrato: il beneficio essenziale nel percorso terapeutico, Nadalini L, Rivista Sottovoce, anno XXXIX n. 143, 2013 pagg. 21-25

Yoga in Oncologia: studio osservazionale sui benefici della pratica Yoga nel paziente oncologico.

*Andreis Federica, Meriggi Fausto, Premi Veronica, Liborio Nadia,
Codignola Claudio, Rizzi Anna, Bertocchi Paola, Abeni Chiara, Ogliosi Chiara,
Di Biasi Brunella, Rota Luigina, Prochilo Tiziana, Zaniboni Alberto*

Servizio di Psico-oncologia, Unità Operativa di Oncologia Medica Fondazione Poliambulanza di Brescia

Background

Negli ultimi anni la letteratura ha riportato un incremento dell'utilizzo della Medicina Complementare Alternativa (CAM) da parte dei pazienti malati di cancro, come ausilio per gestire i sintomi legati alla malattia o derivanti dagli effetti collaterali dei trattamenti. Di particolare interesse scientifico risultano gli studi e le indagini empiriche rispetto ai benefici derivanti dall'impiego dello Yoga con i pazienti oncologici. I risultati di questi studi hanno mostrato miglioramenti significativi rispetto ai livelli di stress, ansia, funzioni cognitive, dolore, sonno, umore, stanchezza, vampate di calore, funzione intestinale, nausea, vomito, Qualità di Vita e tolleranza dei trattamenti. Sulla base di queste premesse abbiamo recentemente attivato presso la nostra Unità Operativa di Oncologia Medica, il progetto "Yoga in Oncologia", che prevede l'utilizzo di specifici esercizi di questa disciplina come complemento dei trattamenti impiegati nella cura del cancro.

Obiettivo dello studio

La finalità generale di questo studio è quella di valutare l'efficacia dell'impiego dello Yoga nel migliorare la gestione delle problematiche legate alla malattia ed ai trattamenti, in particolare rispetto alle dimensioni di ansia, depressione, fatigue e qualità del sonno.

Metodo

Il programma prevede un training di apprendimento di 8 sessioni, con incontri a cadenza settimanale, della durata di 1 ora e mezza ciascuno. La popolazione di studio è formata da pazienti con cancro metastatico alla mammella o al colon. L'efficacia dell'intervento è misurata attraverso una valutazione basale (T0) ed una rivalutazione finale (T1), somministrando prima del training ed alla fine delle 8 sessioni i seguenti test: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) per la valutazione di ansia e depressione, Fatigue Symptom Inventory (FSI) per la valutazione della fatigue; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) per la valutazione della qualità del sonno.

Risultati

Lo studio è iniziato ad Aprile 2013, ad oggi è quindi possibile solo descrivere le caratteristiche del campione che ha partecipato al primo training completo. Il primo gruppo ha visto la partecipazione iniziale di 10 pazienti, di cui 7 hanno completato tutte le sessioni. Di questi 7 pazienti, 5 erano donne e 2 uomini. L'età media dei partecipanti è stata di 56,4 anni (range 36-75), la maggior parte dei pazienti (6) aveva un livello di istruzione superiore ed erano affetti da cancro alla mammella (4).

Conclusioni

Lo stato iniziale dello studio e l'esiguità del campione non permettono ad oggi alcuna considerazione statisticamente significativa, tuttavia i partecipanti di questo primo gruppo hanno espresso soggettivamente una valutazione molto positiva dell'esperienza in termini di miglior consapevolezza corporea e gestione dell'ansia.

La gestione dello stress emozionale nel trattamento del cancro secondo il metodo Simonton: beliefwork e terapia della gioia

Luisa Merati

Simonton Cancer Center Europa - Team Italiano

Il metodo psiconcologico Simonton affronta il problema del cancro nell'ottica psicosomatica e prevede l'uso della meditazione, delle visualizzazioni, della trasformazione delle credenze malsane in credenze sane allo scopo di diminuire lo stress che causa la disfunzione del sistema immunitario con conseguente peggioramento della prognosi per i pazienti oncologici-il percorso terapeutico coinvolge anche le persone di sostegno.

L'obiettivo è stimolare la funzione del sistema immunitario per mezzo di:

- 1) trasformazione delle credenze (beliefwork)
- 2) terapia della gioia che consiste nel dirigere l'attenzione verso le attività che danno gioia e piacere
- 3) visualizzazioni di guarigione create dai pazienti stessi

Durante lo stress emozionale si individuano le credenze malsane (almeno cinque) che causano l'emozione negativa e si trasformano in credenze sane lavorando con il paziente. In seguito il paziente in stato meditativo interiorizza le credenze sane

È possibile che un aumento del benessere soggettivo e il favorire stati d'animo positivi, possa aiutare i pazienti con cancro non solo a livello psicologico, ma in qualche misura anche a livello biologico.

Caso clinico di un paziente affetto da K del pancreas seguito secondo il protocollo Simonton

G. è un uomo di 67 anni affetto da K della testa del pancreas con mts linfonodali ed epatiche noto dal luglio 2012, trattato con posizionamento di endoprotesi biliare e chemioterapia (11 cicli) fino al marzo 2013. Pensionato ex consulente informatico, racconta di una situazione familiare stressante per rapporto conflittuale con un figlio psicotico e racconta recenti difficoltà finanziarie dopo aver tentato di intraprendere attività lavorativa autonoma. Dopo questo tentativo "si ritira" in una casa in montagna e dopo un anno si manifesta la malattia.

Alla prima visita (settembre 2012) G. esprime il suo terrore verso la prospettiva del dolore e verso la morte e la sofferenza che pensa lo aspettino inevitabilmente: porta con sé un prestampato di presentazione di una associazione che all'estero può garantire "accompagnamento alla morte e accompagnamento alla morte volontaria" con relativa scheda di iscrizione. G. è intenzionato a garantirsi in questo modo una morte dignitosa e senza sofferenza.

Il suo medico curante gli ha consigliato il protocollo Simonton. Dalla prima visita e nelle seguenti è sempre accompagnato dalla moglie come persona di sostegno. G. durante il primo colloquio manifesta intensamente ed emozionalmente paura della morte come sofferenza durante lo stress emozionale vengono individuate le credenze malsane, su cui lavorare: la trasformazione avviene in due sedute. Già durante la prima seduta viene anche invitato a individuare le attività, le situazioni in cui può ritrovare la gioia di vivere; gli viene insegnata la tecnica del respiro consapevole, come accompagnamento e sollievo da ripetere e gestire autonomamente.

Durante il percorso lavora usando:

- 1) interiorizzazione delle credenze sane
- 2) meditazione quotidiana mediante il respiro consapevole
- 3) visualizzazione elaborata da G. stesso sulla malattia, le sue forze di autoguarigione, la chemioterapia, il risultato desiderato
- 4) la motivazione a perseguire il massimo benessere soggettivo possibile attraverso la frequentazione di situazioni, persone, attività che siano per lui gratificanti

Questo lo aiuta a ben tollerare la chemioterapia, a sviluppare i suoi interessi personali, ad attenuare le sue paure, a trovare un senso alla malattia, a trovare un equilibrio nei rapporti familiari. Contemporaneamente dagli esami radiologici si evidenzia una regressione delle lesioni. Tutto ciò lo induce ad abbandonare i suoi antichi progetti, a parlare serenamente della morte e delle sue aspettative a riguardo, a condurre una vita qualitativamente migliore. Questo percorso è testimoniato dai colloqui con G e con la moglie ed è visibile dai suoi disegni che potranno essere riprodotti, così come i lavori sulle credenze malsane e la visualizzazione.

Rilevazione dello stress nella paziente con carcinoma mammario: ruolo della ricerca in psico-oncologia nel gruppo di lavoro multidisciplinare di un'unità di senologia

F. Dionigi, V. Martinelli, GMD Toscano, D. Grasso, G. Riboni,
A. Sgarella, A. Ferrari, E. Emanuele, P. Politi

Obiettivi dello studio

1. Indagare il distress della paziente con carcinoma mammario nel percorso terapeutico dell'Ente;
2. costruire un dispositivo istituzionale che metta al centro dell'intervento la qualità dell'assistenza, attraverso le figure della Breast Nurse e dello Psico-Oncologo in rete con gli specialisti coinvolti nella comunicazione di diagnosi (Chirurghi e Radiologi; Oncologi).

Metodo

Presso l'Unità di Senologia del nostro Ospedale, da maggio 2012 a gennaio 2013 sono state arruolate consecutivamente 36 pazienti con carcinoma mammario tra i 35 e i 75 anni, andate incontro ad intervento chirurgico (quadrantectomia o mastectomia). Al termine della prima visita oncologica (T1) le pazienti hanno effettuato un'intervista con lo Psico-Oncologo e compilato HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) e TD (Termometro distress). La stessa procedura è stata applicata alle medesime pazienti a distanza di 6 mesi, al primo follow-up oncologico (T2).

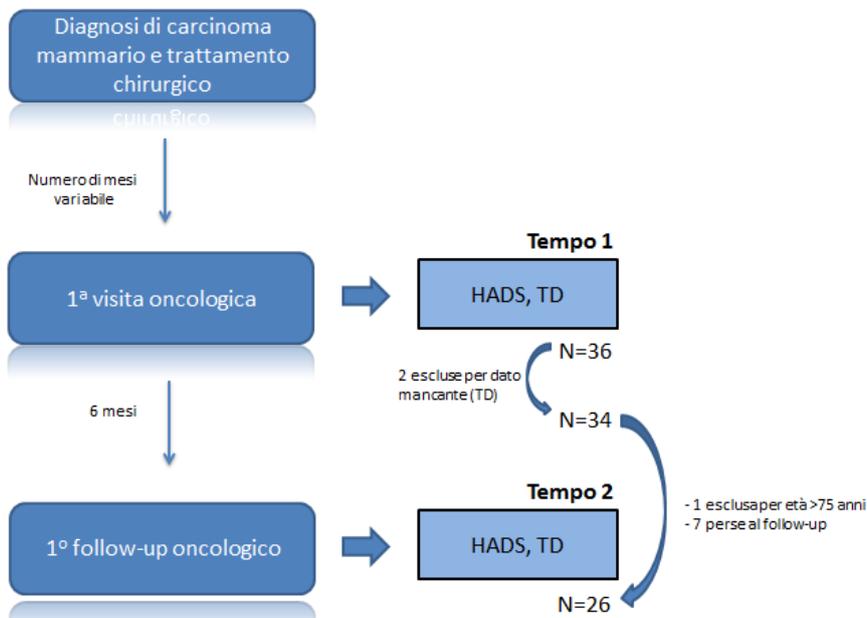


Figura 1 – Rappresentazione grafica dell'andamento dello studio.

Risultati

L'applicazione completa dello studio è stata effettuata su 26 pazienti. In questa analisi preliminare, a T1 si rilevano livelli clinicamente significativi: di distress psicologico nel 50% delle pazienti, di ansia nel 23% e di depressione nel 15%. Tra T1 e T2 tutte e tre le variabili tendono a ridursi: dal 50% all'8% il distress, dal 23% all'8% l'ansia, dal 15% all'8% la depressione.

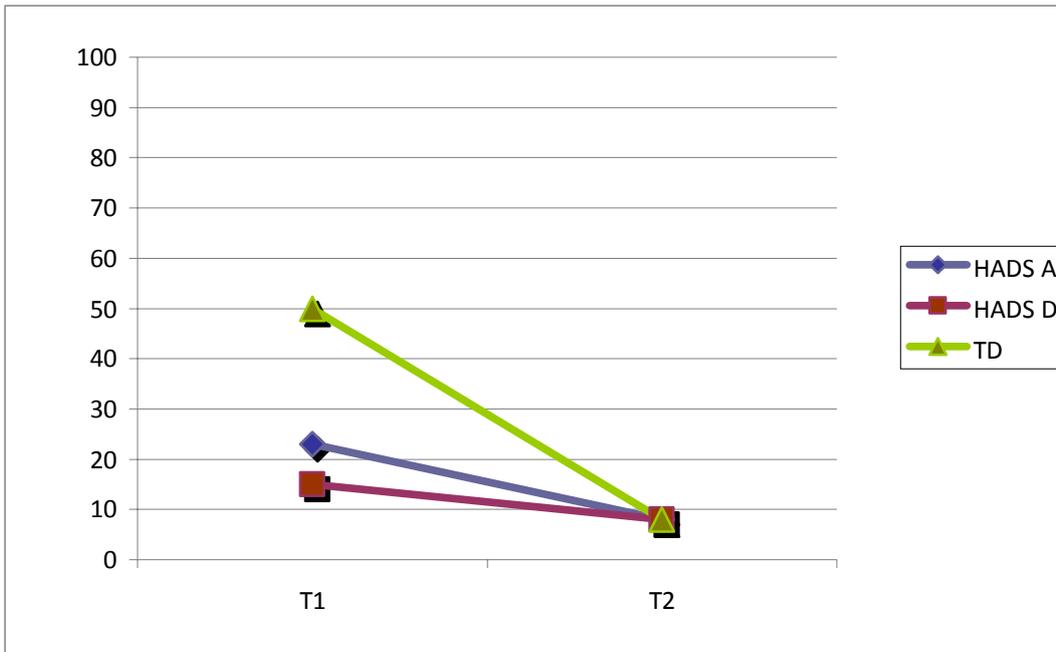


Fig. 2 Andamento grafico della prevalenza di ansia, depressione, distress (in ascisse il tempo, in ordinate la prevalenza)

Inoltre, se il punteggio medio rilevato per l'ansia si riduce nel tempo da 7.8 ± 5.0 a 6.8 ± 3.7 , i punteggi medi per la depressione, invece, mostrano un lieve aumento tra T1 e T2 da 4.9 ± 4.3 a 5.4 ± 3.9 . Questi risultati sono sovrapponibili ai dati della letteratura. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10
L'andamento degli score medi delle tre variabili studiate è rappresentato in Figura 3.

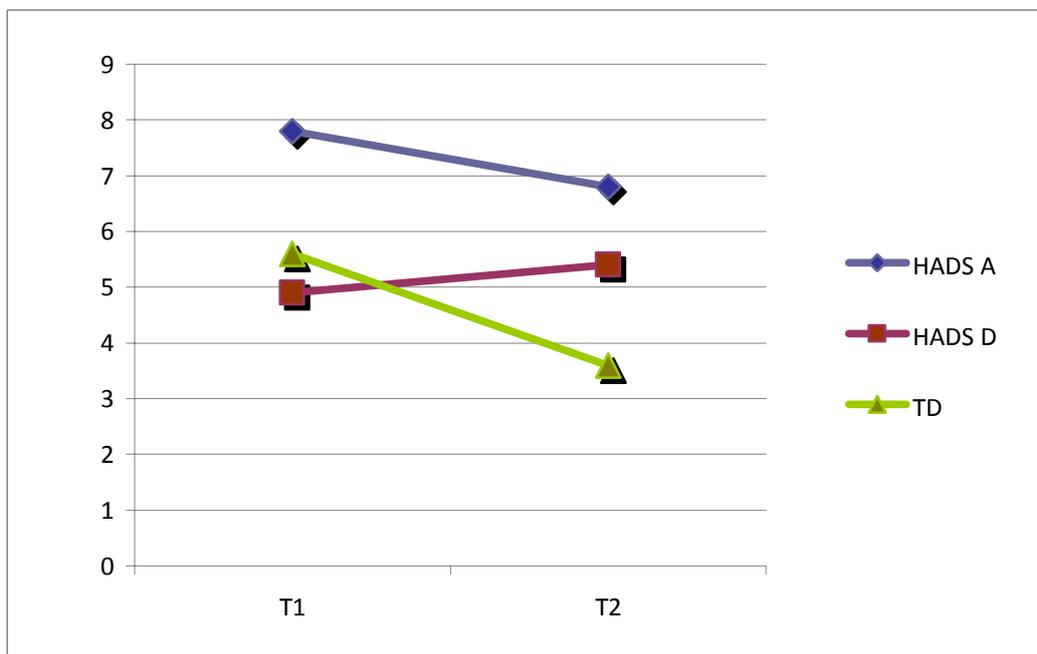


Fig. 3 – Andamento grafico degli score medi di ansia, depressione, distress (in ascissa il tempo, in ordinata lo score rilevato con i test, espresso come media).

Infine, il trattamento medico successivo a quello chirurgico risulta l'unico predittore della presenza di distress clinicamente significativo a T2: è indipendentemente associato con un odds ratio di 8.1 per le donne sottoposte a terapie oncologiche complesse, rispetto a chi effettua il solo follow-up.

Conclusioni

Questa ricerca ha favorito la costruzione di un lavoro di liaison tra professionisti di diverse discipline coinvolti nella cura della paziente di senologia. In linea con gli attuali requisiti per la certificazione EUSOMA, il gruppo multidisciplinare lavora tanto sulla qualità sanitaria specialistica quanto su quella di accoglienza umana nell'assistenza alla paziente. Si è strutturato un dispositivo che intorno allo studio descritto coinvolge chirurghi e radiologi nel momento della prima comunicazione di diagnosi (T0) e gli oncologi nelle fasi già descritte nella ricerca. È stata introdotta la figura della Breast Nurse. Lo Psico-Oncologo accompagna con la sua specificità la paziente durante le fasi più difficili. Si costruisce così un nuovo approccio alla questione mente-corpo nella malattia oncologica.

Riferimenti

1. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, Gralow J, Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment, *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Mar-Apr;30(2):112-26.
2. Barez M, Blasco T, Fernandez-Castro J, Viladrich C, Perceived control and psychological distress in women with breast cancer: a longitudinal study, *J Behav Med* 2009; 32: 187–96.
3. Deshields T, Tibbs T, Fan M-Y, Bayer L, Taylor M, Fisher E, Ending treatment: the course of emotional adjustment and quality of life among breast cancer survivors immediately following radiation therapy, *Support Care Cancer*, 2005; 13: 1018–26.
4. Watson M, Homewood J, Haviland J, Bliss JM, Influence of psychological response on breast cancer survival: 10-year follow-up of a population-based cohort, *Eur J Cancer* 2005;41:1710–1714.
5. Watson M, Haviland JS, Greer S, Davidson J, Bliss JM, Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population based cohort study, *Lancet* 1999;354:1331–1336.
6. Manning M, Bettencourt BA, Depression and medication adherence among breast cancer survivors: Bridging the gap with the theory of planned behavior, *Psychol Health* 2011;26:1173–1187.
7. Rieckmann N, Kronish IM, Haas D et al, Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes, *Am Heart J* 2006;152:922–927.
8. Fox JP, Philip EJ, Gross CP, Desai RA, Killelea B, Desai MM, Associations between mental health and surgical outcomes among women undergoing mastectomy for cancer, *Breast J*. 2013 May-Jun;19(3):276-84.
9. Bulli F, Miccinesi G, Maruelli A, Katz M, Paci E, The measure of psychological distress in cancer patients: the use of Distress Thermometer in the Oncological Rehabilitation Center of Florence, *Support Care Cancer*, 2009 Jul;17(7):771-9. Epub 2008 Dec 3.
10. Lueboonthavatchai P, Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients, *J Med Assoc Thai*. 2007 Oct;90(10):2164-74.

**Acceptance and commitment therapy (act)
per la gestione dello stress nel paziente oncologico.**

Giuseppe Deledda

Servizio di Psicologia Clinica, Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria, Negrar (VR)

Il paziente oncologico vive esperienze ad elevato impatto emotivo, con forte senso di insicurezza e minaccia per la vita. Nel tentativo di diminuire la valenza emotiva dell'esperienza traumatica e fonte di stress, il paziente può utilizzare strategie di coping disadattive, caratterizzate da eccessivo controllo od evitamento di tali esperienze.

L'approccio Acceptance and Commitment Therapy (ACT) (Hayes, 2006), in ambito oncologico può favorire nel paziente una maggiore disponibilità ed accettazione le proprie esperienze interne, rispetto la propria sofferenza e distress. L'ACT porta ad una maggiore flessibilità psicologica, principalmente attraverso i processi di mindfulness, di accettazione, defusione, attraverso lo stabilirsi di un senso di sé trascendente, il contatto con il momento presente, i valori, e la costruzione di insiemi di azioni impegnate sempre più estese e connesse ai propri valori.

Ai pazienti afferenti all'U. O. di Oncologia Medica dell'Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar (VR), è stato proposto un intervento individuale basato sul metodo ACT.

I pazienti hanno mostrato una maggiore capacità di accettazione rispetto la propria sofferenza ed un utilizzo di strategie comportamentali maggiormente orientate e coerenti rispetto i propri valori.

Nella presente comunicazione verrà presentato il metodo ACT applicato in ambito oncologico ed in particolare il modello processuale (Hexaflex), con riferimento alle tecniche utilizzate per agire sui processi di accettazione e di modificazione del comportamento.

La possibilità di pianificare programmi terapeutici basati sul metodo ACT può avere una rilevante ricaduta in ambito terapeutico, intermini di adesione alle terapie e di effetti collaterali direttamente correlati ai vissuti d'ansia e di stress, in quanto può permettere alle persone affette da cancro, di promuovere una maggiore flessibilità psicologica e di resilienza agli stressors.

La connessione tra lo stress e le esperienze ottimali la resilienza ed il cortisolo

Massimo Agnoletti

Centro Benessere Psicologico

PREMESSA

Mi rendo conto che propongo un lavoro privo di raccolta dei dati sono comunque convinto che potrebbe essere interessante esplorare questo ambito perchè riflette l'approccio multidisciplinare e sistemico caratteristico dell'ottica PNEI.

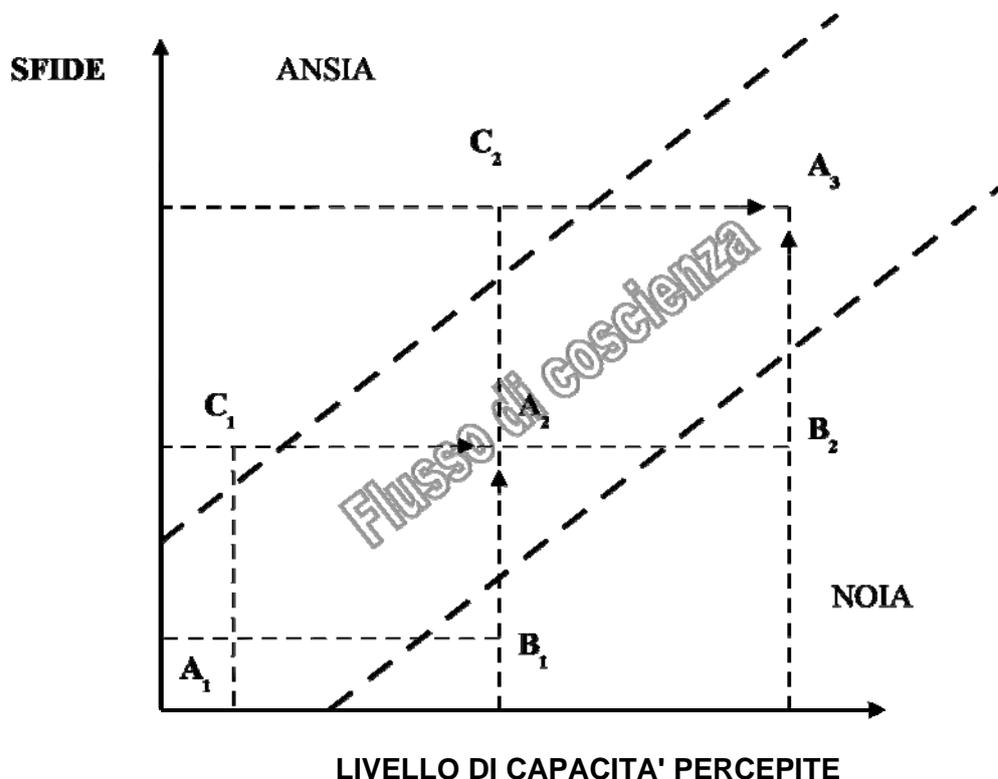
OBIETTIVO DELLO STUDIO:

Esplorare operativamente la connessione interessante per lo studio dello stress verificando se ad un alto livello di benessere eudaemonico di *esperienza ottimale* (dall'inglese *optimal experience* o *flow experience*) corrisponde sia un livello di cortisolo più basso sia una resilienza maggiore rispetto la media.

PREMESSE TEORICHE:

L'*esperienza ottimale* (esperienza di benessere eudaemonico per eccellenza) è stata misurata attraverso alcuni questionari (*experience sample method, flow questionnaire, flow proneness, etc.*) sia per valutarne la frequenza che, più recentemente, per analizzare alcuni aspetti neuropsicologici di questa particolare esperienza positiva.

Nel contesto della teoria dell'esperienza ottimale vi sono due strategie comportamentali per fare fronte allo stress negativo (distress o "ansia" nel grafico) e solo una di queste contribuisce ad aumentare la resilienza (capacità di tollerare lo stress negativo) incrementando le proprie capacità percepite (si veda il percorso rappresentato dal punto C2 al punto A3 nel grafico qui sotto).



Richard Davidson et all. hanno dimostrato che lo stato di attivazione della corteccia prefrontale (striato e dorso-laterale) predice sia il livello di benessere eudaemonico (correlazione positiva) che il livello di cortisolo (correlazione negativa), e che la caratteristica psicologica denominata resilienza ha il suo corrispettivo neurologico nella materia bianca che connette la corteccia prefrontale all'amigdala.

METODO:

Il metodo che utilizzerei per verificare le ipotesi descritte sarebbe la somministrazione del test *flow proneness*, quello utilizzato da Davidson per rilevare la resilienza (correlato positivamente con il tratto neurologico citato poco sopra) e un test di rilevamento salivare del cortisolo.

RISULTATI:

Se l'ipotesi è corretta si dovrebbero riscontrare delle correlazioni positive tra il *low proneness* (*esperienza ottimale*) e quello utilizzato da Davidson (resilienza) e una correlazione negativa tra questi test e i rilevamenti del cortisolo.

CONCLUSIONI PREVISTE:

Ad un aumento di esperienze eudoniche (esperienza ottimale) vi è un corrispettivo aumento dell'attivazione che inibisce l'innescamento della reazione stressante per opera dell'amigdala (percorso prefrontale/amigdala) con una conseguente diminuzione del cortisolo circolante.

BIBLIOGRAFIA

- Csikszentmihalyi, M.(1993). *The evolving self. A psychology for the third millennium*. New York: Harper & Collins.
- Csikszentmihalyi M., Seligman M. (2000). *Positive Psychology: an introduction*. *American Psychologist*, 55, 24-33.
- Davidson, Richard J. "Affective style, psychopathology, and resilience: Brain mechanisms and plasticity." *American Psychologist*, Vol 55(11), Nov 2000, 1196-1214.
- Örjan de Manzano, Simon Cervenak, Aurelija Jucaitec, Oscar Hellenäs, Lars Fardeb, Fredrik
- Ulléna "Individual differences in the proneness to have flow experiences are linked to dopamine
- "D2-receptor availability in the dorsal striatum", *Neuroimage*, Volume 67, 15 February 2013, Pages 1–6

The Breathing Tree Project

L'utilizzo del biofeedback per la riduzione dell'ansia in bambini ed adolescenti con malattie oncologiche

* **S. Coppini**, * **E. Cò**, ** **F. Schumacher**, ** **L. D. Notarangelo**, ** **F. Porta**

** *Oncoematologia e Trapianto di Midollo Osseo, Presidio Ospedale dei Bambini, Spedali Civili, Brescia*

* *Associazione Bambino Emopatico-Brescia*

Nell'ottica di mantenere il miglior livello di qualità di vita possibile, all'interno del reparto di Onco-Ematologia Pediatrica viene attualmente utilizzato il biofeedback per cercare di ridurre l'ansia nei bambini e nei ragazzi affetti da patologie oncologiche.

Il biofeedback è uno strumento in grado di aiutare il bambino a modificare la propria attività fisiologica al fine di migliorare la salute e aumentare l'autoefficacia nei confronti del controllo del proprio benessere. È costituito da sensori che rilevano i parametri, da un software che li legge e li trasforma in immagini e/o suoni. Questi stimoli uditivi e visivi permettono al bambino di prendere coscienza del proprio stato fisiologico, di valutarne l'appropriatezza e di modificare le reazioni dell'organismo disfunzionali al benessere.

Lo strumento di biofeedback utilizzato nel presente studio è chiamato "Healthy Rhythms". È costituita da un videogioco formato da una serie di esercizi. Gli esercizi, presentati attraverso una grafica molto gradevole, forniscono un feedback visivo relativo ai propri stati fisiologici, permettendo così al partecipante di esercitare un maggior controllo sul proprio corpo, e di raggiungere in maniera volontaria un maggior stato di rilassamento. Essi sono stati realizzati in modo da stimolare e motivare il giocatore ad impegnarsi per raggiungere l'obiettivo, in quanto solo se egli riesce a modificare i propri parametri fisiologici, può procedere nell'esercizio riuscendo a completarlo con successo.

Gli esercizi differiscono tra di loro per il livello di difficoltà e per il grado di coinvolgimento che richiedono al soggetto. Ai bambini viene proposto un percorso di 5 incontri che prevede alcuni esercizi del programma.

In ogni incontro viene valutato il livello di gradimento di ogni esercizio dei partecipanti, attraverso una scala likert a quattro punti, dove 1 sta per: "non mi è piaciuto per nulla", e 4 per "mi è piaciuto molto".

Dopo il training sono stati effettuati dei colloqui per la restituzione del feedback.

Il livello di gradimento dei partecipanti (ad oggi 50 bambini/ragazzi) è stato finora generalmente molto buono: la media del livello di gradimento, valutato su una scala likert da 1 (non mi è piaciuto per niente), a 4 (mi è piaciuto molto), è stata di 3,3. Si è osservato un buon livello di partecipazione da parte dei bambini e dei ragazzi, che sono apparsi inizialmente incuriositi dall'iniziativa proposta, e poi coinvolti e divertiti.

I vissuti sperimentati dai bambini e dai ragazzi riportati durante e alla fine delle sedute di biofeedback sono stati di sollievo e distrazione rispetto alla loro condizione. I partecipanti riferiscono infatti di essersi sentiti rilassati durante gli esercizi, e di essere riusciti a non pensare a nulla, distogliendo il pensiero dalla malattia e dalla cura. Inoltre abbiamo osservato che, anche dopo il training, le competenze acquisite soprattutto quelle relative alla regolazione del respiro, vengono mantenute nel tempo ed utilizzate nelle situazioni ansiogene.

Laboratorio artistico in oncologia: L'esperienza promossa dalla LILT - Milano presso la Fondazione IRCCS Istituto Tumori di Milano

Simonetta Sborea, Nadia Fontana, Damiana Chiappa, Bertilla Bonato, Valentina Garbagnati, Tiziana Manusardi, Manuela Lacapra, Rossana Zampinetti, Mirella Munari, Luciana Murru, Tiziano Sanvito
Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori – Sezione Provinciale di Milano

PRESENTATORE

Luciana Murru, Psicologa – Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori – Sezione Provinciale di Milano

OBIETTIVO DELLO STUDIO

L'intervento, promosso e sostenuto interamente dalla LILT Milano, vuole dare un senso nuovo al tempo della malattia che può essere ripensato e assumere altre connotazioni diverse da quelle che tradizionalmente vengono associate alla malattia. Il tempo nella vita dei malati oncologici è particolare, la diagnosi segna uno spartiacque profondo nel suo scorrere e nella qualità di vita che ne consegue. Si disegna in modo profondo un prima e un dopo. Cambiano le prospettive, la qualità delle relazioni, la progettualità e i valori esistenziali. La parola *ricreazione*, nel suo duplice significato, è la più adatta per spiegare l'insieme di queste iniziative. In primo luogo la parola *ricreazione* ci conduce al senso della ri-creazione inteso come ideazione e generazione del proprio tempo/spazio esistenziale, non facendosi quindi assorbire solo dal pensiero della malattia, delle terapie e delle emozioni ad esse correlate ma caratterizzandolo anche da nuove aperture al mondo, alle relazioni, al procedere curioso e vitale nella vita. Pertanto il tempo/spazio della malattia può essere inteso non solo come impedimento ma come occasione per nuove scoperte nell' *hic et nunc*. In secondo luogo questa parola ci mette a contatto con l'altro significato che è quello legato al tempo lieve, leggero e gradevole. Di ricreazione appunto. Le attività del laboratorio artistico sono attive dal mese di settembre del 2010.

METODO

I seguenti laboratori: danza e movimento, yoga, arte, computer, manualità, pittura, taglio e cucito, teatro, cinema e pensiero positivo e "9+1: i viaggi della LILT" sono aperti a tutti i pazienti ricoverati e che frequentano l'Istituto dei Tumori per le terapie e/o i follow-up. Possono accedervi anche i parenti e/o le figure significative, che possono frequentare insieme al malato oppure da soli. I laboratori sono attivi da settembre a giugno e vengono presentati in forma pubblica nell'aula dei congressi dell'Istituto Tumori, attraverso depliant e locandine diffusi in tutti i reparti e ambulatori. I pazienti dopo aver formalizzato la loro iscrizione possono frequentare liberamente anche a più di un laboratorio.

RISULTATI

Il numero di iscritti è aumentato progressivamente nel tempo, passando da 40 nell'edizione 2011/2012 a 80 in quella successiva(2012/2013). Per quanto riguarda l'edizione corrente (2013/2014) nei primi due mesi di corsi si sono registrate già 75 iscrizioni. I partecipanti sono nella quasi totalità pazienti in cura e/o in follow-up.

CONCLUSIONI

L'esperienza dell'ArtLab si rivela significativa per molti malati che affrontano il periodo difficile della diagnosi, delle terapie e dei controlli e si inserisce nel più ampio progetto "Qualità di vita del paziente e della sua famiglia" che la LILT persegue da molti anni.

È una iniziativa che si pone in quell'ambito della psicologia positiva e/o del benessere che caratterizza il modello bio-psico-socio-spirituale della psicologia contemporanea e della medicina maggiormente attenta ai bisogni del malato.

Oncologia muscolo-scheletrica, stress e navigazione in barca a vela: non promesse da marinaio, ma come strutturare future ricerche?

Claudia Piccinelli PsyD, Vincenzo Ippolito MD**

*Associazione Le Ali Onlus, Centro Oncologia Ortopedica, Spedali Civili di Brescia

OBIETTIVO

Il Progetto Itaca (PI) è un programma di intervento esperienziale a valenza psicosociale che ha la funzione di mettere il paziente nelle condizioni di affrontare la situazione di malattia oncologica e il distress psicologico ad essa associato. Il PI nasce nel 2006, grazie all'A. I. L., come risposta estemporanea al desiderio di un paziente oncoematologico di continuare lo sport che gli procurava benessere: la navigazione a vela. A partire dal 2012, grazie alla Associazione Le Ali Onlus, partecipano al PI anche i pazienti del Centro Oncologico Ortopedico dell'Ospedale Civile di Brescia. Il PI non ha ancora fornito dimostrazione scientifica di essere effettivamente efficace sul benessere dei pazienti che vi partecipano. Esso è un intervento complesso, per questo difficile da indagare scientificamente, in quanto rivolto a diversi soggetti: pazienti, familiari e operatori, e in quanto si compone di diversi momenti, non limitati alla sola escursione in barca, ma si articola in una intera giornata di permanenza e socializzazione nel circolo velico e durante il pranzo. Obiettivo del presente lavoro è esaminare i possibili ambiti di indagine, teorici e pratici, della complessità del PI, al fine di strutturare, in futuro, delle ricerche che ne valutino l'efficacia con i pazienti oncologici, con particolare riferimento alle patologie oncologiche muscolo-scheletriche.

MATERIALI E METODI

È stata indagata la letteratura medica internazionale utilizzando i database Webofscience e Medline con l'utilizzo di chiavi di ricerca (p. e. stress e coping; stress e ambiente sociale; stress e relazione medico-paziente; stress e funzionalità fisica in pazienti amputati).

RISULTATI

Oltre ai molti fattori che possono causare stress a fronte dell'esperienza del cancro è possibile delineare un caratteristico distress nei pazienti con trattamento chirurgico per osteosarcoma (momento decisionale delle opzioni terapeutiche chirurgiche di salvataggio o meno dell'arto e della loro tempistica). È stato individuato quale modello di riferimento quello dello stress-coping. Le specifiche aree di indagine e di confronto emerse dovranno riguardare gli studi su interventi psicosociali-esperienziali, rivolti sia a pazienti che a caregivers e familiari, gli studi sull'implementazione della relazione di fiducia medico-paziente, gli studi sui benefici dell'attività fisica sportiva alla portata di pazienti con limitazioni fisiche conseguenti a trattamenti chirurgici per osteosarcoma.

CONCLUSIONE

La presente ricognizione sistematica della letteratura ha permesso di individuare le possibili aree di indagine entro cui strutturare le future ricerche.



Fondazione Guido Berlucci
Organizzazione Non Lucrativa di Utilità Sociale (ONLUS)



Un ringraziamento particolare a:

Comune di Brescia Ass. alle Pari Opportunità Prof.ssa Roberta Morelli, Piero Gandini, Valerio Marinelli, Romano Marzani,
Felice Manzoni, Miluccia Bernardo, Carla Rossetti

