

Complessità dei rapporti fra paziente e malattia

1

La modalità con cui un soggetto affronta la malattia oncologica è correlata a svariati fattori (medici, individuali e psicosociali), fra i quali risultano essere maggiormente rilevanti (figura 1.1):

Fattori di rischio per morbidità psichica

- l'influenza della patologia tumorale (localizzazione, sintomi, tipo di interventi, prognosi attesa);
- il precedente livello di adattamento e di funzionamento psicologico;
- la compromissione esistenziale conseguente alla patologia (studi, carriera, famiglia eccetera);
- la presenza o meno di figure familiari e/o amicali rilevanti al fine di un supporto psicologico;
- la potenzialità del paziente riguardo a una riabilitazione fisica e psichica;
- il tipo di personalità del paziente;
- i meccanismi di coping che il soggetto è in grado di porre in atto.

Depressione come malattia sistemica

Le interconnessioni tra sistema nervoso centrale (SNC), sistema endocrino (SE) e sistema immunitario (SI) rappresentano la base biologica della risposta individuale allo sviluppo e al decorso di diverse ma-

Interazioni fra SNC, SE e SI

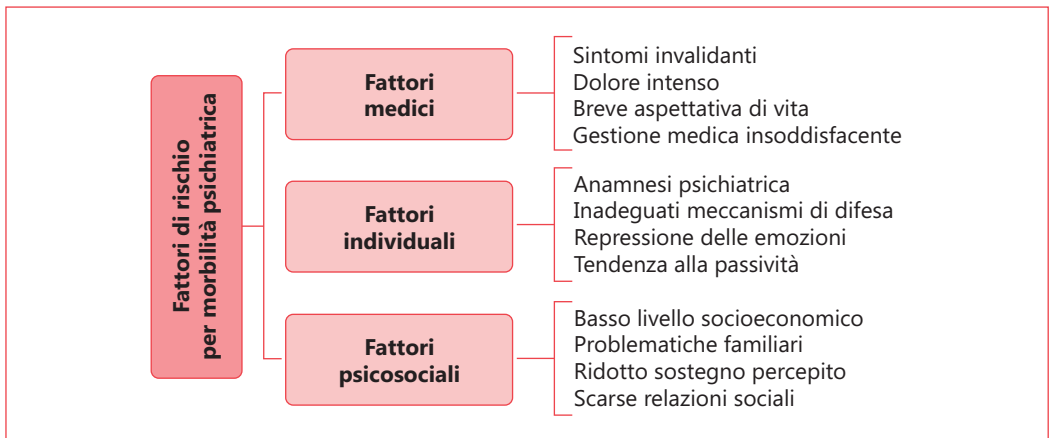


Figura 1.1 Alcuni fattori di rischio per morbidità psichiatrica.

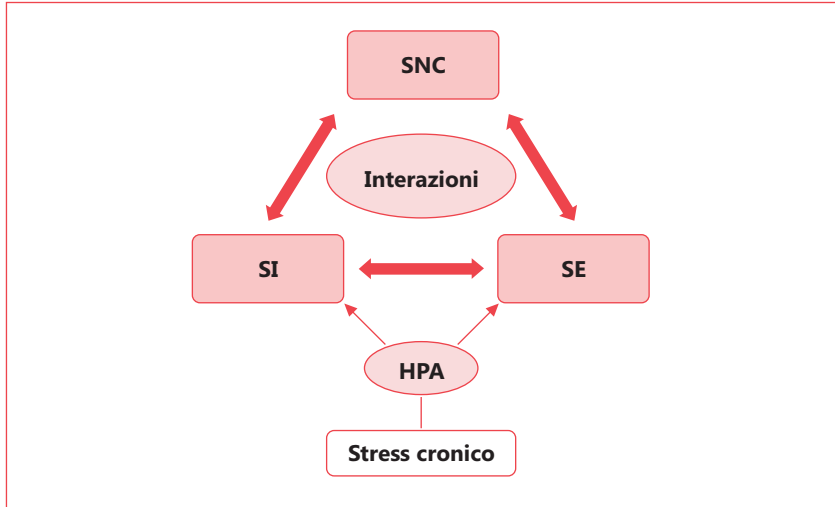


Figura 1.2 Interazioni fra sistema nervoso centrale (SNC), sistema endocrino (SE) e sistema immunitario (SI). Lo stress cronico modula il SE e il SI attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*).

lattie, tra cui il cancro. Lo **stress cronico** rappresenta un aspetto fondamentale di tale modulazione fra sistemi e coinvolge primariamente il sistema ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*) (figura 1.2) (Teixeira et al., 2025).

Stress cronico e
disregolazione HPA

In condizioni di **stress cronico** si assiste a una disregolazione dell'asse HPA con iperproduzione di glucocorticoidi. Tali ormoni dello stress, fra cui il **cortisolo**, quando in eccesso favoriscono un aumentato rilascio di **citochine pro-infiammatorie** (Jia et al., 2019), che, a loro volta, determinano un'incrementata e protratta liberazione di **glutammato** (trasmettitore eccitatore), il quale, nel lungo termine, provoca una perdita neuronale (apoptosi) a livello ippocampale. Vari stimoli (ambientali, emozionali e farmacologici, per esempio gli antidepressivi) possono, attraverso un incremento dei **fattori di crescita neuronali** (come BDNF e NGF¹), favorire la neurogenesi, riducendo, o almeno revertendo, il danno neuronale indotto dallo stress cronico (Benatti, Torta et al., 2016) (figura 1.3).

Numerosi studi degli ultimi anni hanno enfatizzato l'importanza causale dello stress cronico nella patogenesi tumorale, in particolare

¹ Il **BDNF** (*brain-derived neurotrophic factor*) e il **NGF** (*nerve growth factor*) sono fattori di crescita neuronale coinvolti nel potenziamento della neurogenesi, agendo sui neuroni del sistema nervoso centrale (SNC) e del sistema nervoso periferico (SNP), potenziando la loro capacità di sopravvivenza e favorendo la crescita e la differenziazione di nuovi neuroni e sinapsi. Sono inoltre coinvolti nella modulazione della depressione e del dolore.

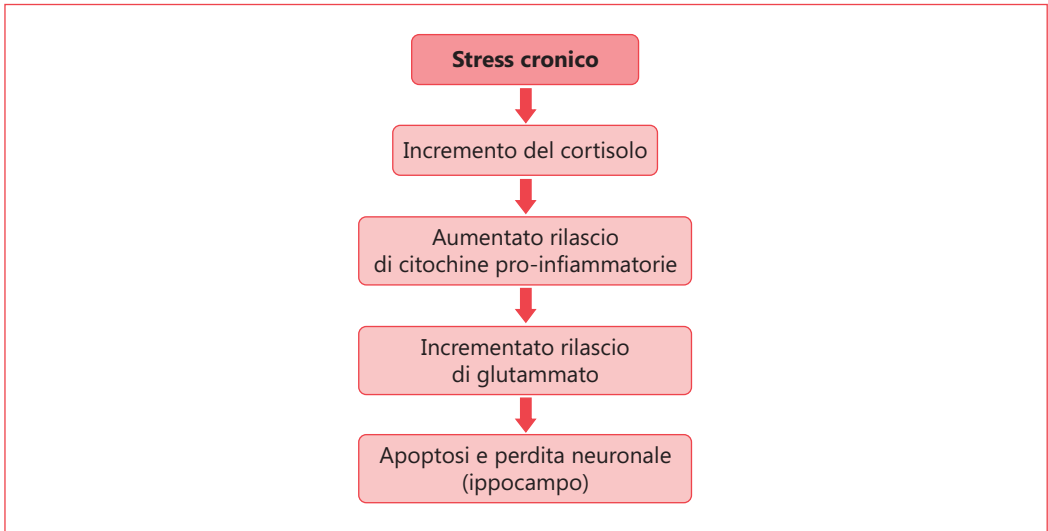


Figura 1.3 Dallo stress alla sofferenza neuronale.

attraverso i meccanismi infiammatori correlati all'attivazione del sistema HPA, del contingente simpatico del sistema nervoso autonomo e delle cellule gliali (Zhang et al., 2024a; Hassamal, 2023; Tausk, 2023; Liu et al., 2022b; Wang et al., 2022).

Un ulteriore meccanismo che spiegherebbe il legame fra infiammazione e depressione è quello dell'attivazione di un enzima, la **indoleamina 2,3-diossigenasi (IDO)**, strettamente correlato al metabolismo del triptofano (Bertolo e Mingoti, 2024; Loftis, 2013; Miura et al., 2008). In condizioni normali (figura 1.4), il triptofano segue la via metabolica della serotonina e della melatonina. In condizioni patologiche, l'aumentata produzione di citochine (in particolare, interferone- γ , interleuchina-6 e TNF- α), per esempio conseguente ai processi infiammatori sostenuti dalla microglia, determina un'induzione enzimatica (quindi un'attivazione) di tale enzima. A questo punto, l'IDO sottrae il triptofano dal circuito della serotonina e della melatonina, determinando un deficit di tali trasmettitori, favorendo quindi la comparsa di depressione e insonnia. Inoltre, l'attivazione dell'IDO si accompagna a una *down-regulation* del sistema immunitario, con riduzione della sorveglianza immune che facilita la crescita tumorale. In tale ottica recenti ricerche hanno enfatizzato l'importanza dell'IDO e della via delle kinurenine nell'interfaccia fra infiammazione e cancro (Mingoti et al., 2023; Stone et al., 2023). L'IDO diventa quindi un potenziale bersaglio di terapie mirate alla comorbidità fra cancro e depressione (Barreto et al., 2018).

Un ulteriore fattore fondamentale nella modulazione dei meccanismi infiammatori in ambito oncologico è rappresentato dalla regolazione neurale. In realtà, le cellule cancerose utilizzano i circuiti neurali di

IDO, citochine
e depressione

Regolazione
neurale

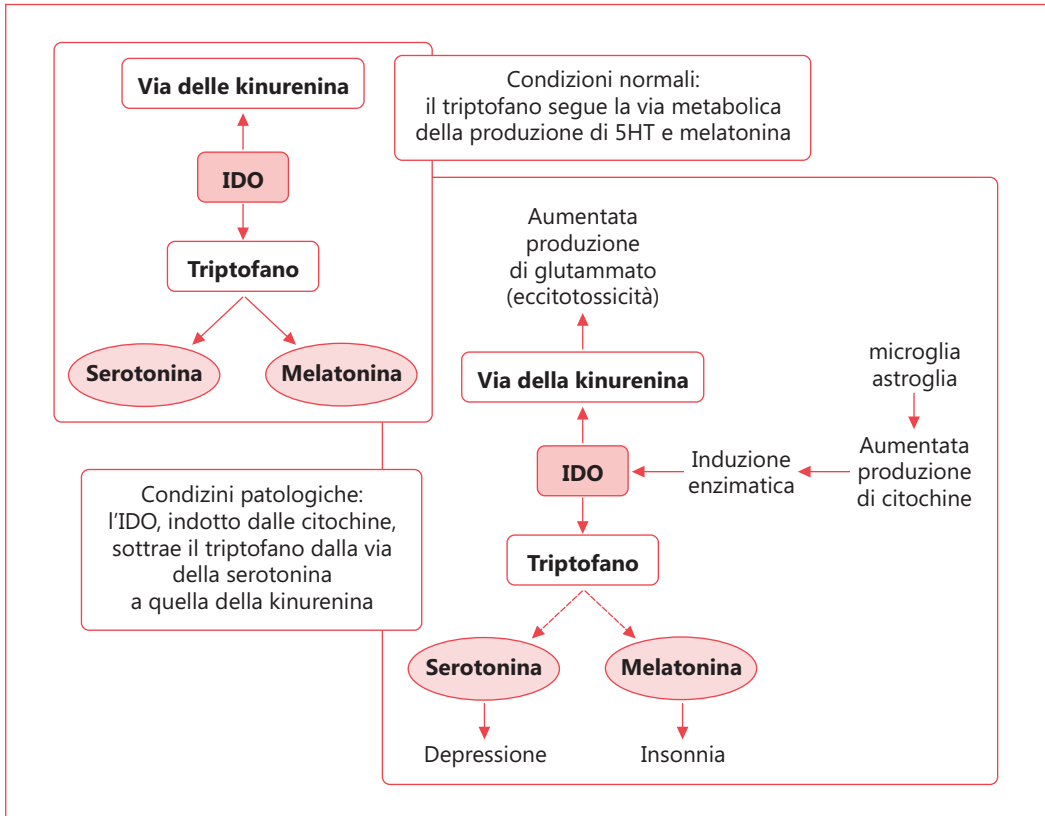


Figura 1.4 Citochine, IDO e depressione.

innervazione per facilitare la propria progressione. Tale dato riporta l'attenzione alla componente stromale, di norma scarsamente considerata, mentre risulta fortemente coinvolta nei meccanismi infiammatori che legano infiammazione, cancro e depressione (Hanoun et al., 2015). In tal senso, alcuni aspetti della depressione possono risultare correlati ai cambiamenti a livello di specifici circuiti neurali indotti dallo stress maladattativo (Krishnan e Nestler, 2008).

Correlazione fra psiche e soma

La stretta correlazione tra eventi mentali e modificazioni biologiche, le interconnessioni fra i sistemi corticali di relazione e di filtro cognitivo, quelli limbico-ipotalamici di tipo emozionale e quelli neurovegetativi, neuroendocrini e immunitari di risposta somatica hanno confermato come gli aspetti psichici possano influenzare sia lo sviluppo, sia il decorso di varie patologie (Torta e Mussa, 2021).

Con il trascorrere degli anni, le influenze di stress cronico e depressione sulla comparsa e sullo sviluppo di malattia sono passate da dati aneddotici a metanalisi su migliaia di pazienti: una storica metanalisi di Chida e collaboratori (2008) ha confermato come la depressione

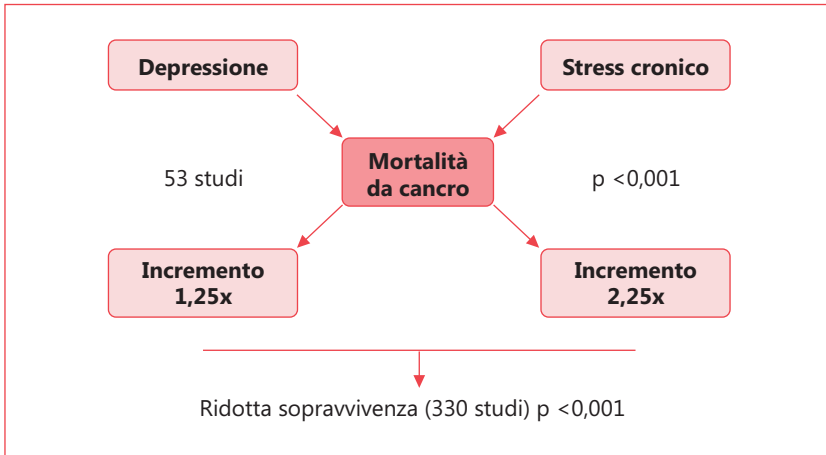


Figura 1.5 Legame fra depressione, stress cronico e mortalità da cancro.

(1,25x) e lo stress cronico (2,25x) incrementino significativamente la mortalità da cancro (figura 1.5) (Zhu et al., 2024).

Altri dati provenienti da una metanalisi di 76 studi confermano come la depressione, in particolare quella più grave, rappresenti un rilevante fattore predittivo di mortalità e come, anche in tal senso, divenga indispensabile un routinario monitoraggio del tono dell'umore nei pazienti affetti da cancro (Chan et al., 2015; Pinquart e Duberstein, 2010).

Anche dati recenti ribadiscono come la depressione possa rappresentare un fattore predittivo di un'aumentata mortalità da cancro, così come interventi precoci di terapia antidepressiva (psicofarmacologica e psicoterapica) possano incrementare il tasso di sopravvivenza. La correlazione fra meccanismi patogenetici coinvolti bi-direzionalmente in cancro e depressione è rappresentata da stress, infiammazione e modifica della risposta immunitaria (Nakhlband et al., 2023). Tale aspetto riguarda anche il rapporto fra tono dell'umore e mortalità post-operatoria (Soria-Utrilla et al., 2022).

A tale riguardo è interessante rilevare come otto studi su quindici abbiano confermato come un adeguato intervento psicoterapico possa influenzare positivamente la sopravvivenza dei malati oncologici depressi (Spiegel, 2014).

In tale ottica si pone il problema di come la multifattoriale progressione tumorale (proliferazione, vascolarizzazione, invasione, embolizzazione, evasione immunitaria, apoptosi eccetera) possa correlarsi a **fattori** genetici, ma anche **biopsicosociali** (stress, ambiente, supporto, fattori comportamentali) e come tali aspetti possano essere modulati, con vantaggi di decorso, da molteplici interventi, farmacologici e non (Armaiz-Pena et al., 2009; Thaker e Sood, 2008; Lutgendorf et al., 2003). Ne è un particolare esempio il dibattito riguardante la capacità dei be-

Fattori
biopsicosociali
ed evoluzione
tumorale

ta-bloccanti di ridurre l'effetto negativo dello stress nei modelli *in vitro* e *in vivo* di cancro (Marchetti et al., 1991).

Beta-bloccanti e
prognosi tumorale

Anche recentemente, la relazione fra l'utilizzo di beta-bloccanti e prognosi tumorale rimane dibattuta. È attualmente riconosciuto il ruolo dei nervi periferici nella progressione, per esempio, del cancro della mammella, attraverso la secrezione di molecole neuroattive modulanti l'immunità antitumorale, con un'attività protumorale del sistema nervoso simpatico e antitumorale del parasimpatico (Hu et al., 2022). Esistono tuttavia dati clinici contraddittori con lavori, anche metanalitici, che rilevano un prolungamento di sopravvivenza nelle pazienti con cancro della mammella trattate con beta-bloccanti (anche se limitatamente a quelle con variante TNBC) (Løfling et al., 2022). Altri studi di coorte, retrospettivi, avrebbero invece rilevato un effetto negativo dei beta-bloccanti sulla sopravvivenza di pazienti HER2-positive con cancro in fase avanzata (Hsieh et al., 2023). Le molte variabili di popolazione e di interventi farmacologici impongono cautela nella valutazione di questi aspetti.

Il recente sviluppo di nuove terapie e procedure per la cura del cancro ha consentito di aumentare sensibilmente la sopravvivenza dei pazienti affetti da patologie oncologiche. Tuttavia, il protrarsi e, talora, il quasi cronicizzarsi della patologia tumorale si sono accompagnati a una maggiore attenzione verso i problemi psicologici inerenti al decorso della malattia oncologica, comprese le fasi libere dalla stessa e quella di sopravvivenza nel lungo termine.

Crescente attenzione agli aspetti psicologici

Vari fattori risultano coinvolti nella reazione psicologica di un individuo al cancro e riguardano:

- il tipo e il decorso della patologia tumorale;
- la personalità del paziente;
- i meccanismi di coping che vengono posti in atto;
- l'età, il ruolo sociale e l'autonomia, anche pre-morbosa, del paziente;
- l'interferenza che la malattia viene a rivestire sul progetto esistenziale;
- la capacità di adattamento del paziente;
- il supporto familiare e ambientale fruibile dal soggetto;
- le competenze riabilitative (fisiche, emozionali e cognitive) che il paziente può mettere in campo (figura 2.1).

Fattori coinvolti nelle reazioni psicologiche

Per quanto riguarda la prevalenza della depressione in oncologia è opportuno ricordare come i pazienti affetti da cancro, in generale, siano individui psicologicamente sani, ma esposti a un importante distress emozionale, dovuto alla malattia.



Figura 2.1 Fattori coinvolti nelle reazioni psicologiche al cancro.

Tabella 2.1 Prevalenza di depressione in alcuni oncotipi

<i>Tipo di tumore</i>	<i>Prevalenza di depressione (%)</i>
Pancreatico	33-77
Orofaringeo	22-57
Polmonare	1,5-46
Epatico	11-44
Al colon	13-25
Ginecologico	1-23
Linfoma	8-19
In fase avanzata	42
<i>Prevalenza di disturbi d'ansia (%)</i>	
	60-75
<i>Prevalenza di dolore (%)</i>	
	39

A conferma anche dello scarso vissuto di disagio emozionale, oltre il 55% dei pazienti con cancro, pur con disturbo psichiatrico conclamato, non si rivolge spontaneamente a un servizio psicologico, e ancor meno psichiatrico. In una review di 211 studi condotti su pazienti con cancro, in differenti contesti (ambulatoriali, ricoverati, cure palliative) e in stadi di malattia differenti (fase precoce, avanzata o lungosopravvivenenti), è stata riscontrata una estrema variabilità di prevalenza, con un range di depressione compreso fra 8 e 24%, comunque da due a tre volte maggiore rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (Martinez-Calderon et al., 2024; Krebber et al., 2014).

Prevalenza
della depressione
nei vari oncotipi

Nella tabella 2.1 vengono riportati i valori di **prevalenza percentuale della depressione** per i vari oncotipi (da un massimo per il tumore pancreatico fra il 33 e il 77%, a un minimo per i linfomi dell'8-15%) (Massie, 2004), con un ovvio incremento in fase avanzata di malattia; in quest'ultima si osserva una prevalenza di disturbi d'ansia compresa fra il 60-75%, nonché la presenza media di dolore nel 39% dei pazienti (Krebber et al., 2014).

Un recente studio sulla prevalenza di ansia e depressione in un campione di 7509 pazienti ambulatoriali (51,4% donne), eseguito mediante la Hospital Anxiety and Depression Scale, ha rilevato come almeno un terzo di tali soggetti presentasse sintomi di ansia (35,2%) o di depressione (27,9%) con una forma grave in circa uno su sei pazienti. Il genere femminile e gli anziani risultavano maggiormente affetti. È stata rilevata una differente prevalenza di ansia e depressione secondo le diverse patologie tumorali, con una maggiore prevalenza di sintomi significativi nelle patologie polmonari (ansia 18,8%, depressione 21,0%), cerebrali (ansia 22,1%, depressione 15,6%), ginecologiche (ansia 18,8%, de-

pressione 21,0%). Una percentuale meno elevata è stata riscontrata relativamente al cancro della mammella (ansia 19,4%, depressione 10,7%) e al testicolo (ansia 9,2%, depressione 7,5%) (Zeilinger et al., 2022).

I risultati degli **studi sulla prevalenza** si dimostrano frequentemente disomogenei (Caruso et al., 2017b), in quanto dipendenti dall'età, dal tipo di terapia, dallo stadio di malattia, dagli strumenti valutativi utilizzati (Krebbber et al., 2014) e da numerose altre variabili che, sovente, non vengono considerate. Sfortunatamente, poche indagini hanno avuto come focus dati di prevalenza per disturbi psichiatrici globali. Tra queste, molte si sono limitate a indagare specifiche forme di disturbo (per esempio, la depressione), altre si sono soffermate maggiormente sugli aspetti psicologici generali dell'adattamento, utilizzando sintomi e strumenti di misura che valutavano più il senso generale di benessere (*well-being*) che la prevalenza di un disturbo psichiatrico definito. Inoltre, i campioni di popolazione erano solitamente disomogenei, in termini di caratteristiche mediche e demografiche.

Infine, va detto che l'applicabilità dei **criteri clinico-diagnostici** proposti dai più noti manuali nosografici (DSM-5 -TR, *American Psychiatric Association*, 2023; ICD-11, *World Health Organization*, 2019) risulta spesso inadeguata per la patologia oncologica. In tale popolazione risultano infatti nettamente prevalenti i disturbi dell'umore, in particolare i **disturbi di adattamento con umore depresso**, diagnosi che consente di definire alcuni stati patologici che sono abitualmente sottosoglia rispetto ai criteri clinici tradizionali. Inoltre, sovente, i criteri non risultano soddisfatti in pieno (per esempio, in merito alla durata, all'intensità dei sintomi eccetera) per poter porre una diagnosi specifica, pur in presenza di evidenti disagi emozionali (Nehir et al., 2019). Una metanalisi, condotta su oltre 10.000 pazienti affetti da cancro, ha dimostrato una prevalenza di disturbo di adattamento (*adjustment disorder*, AD) fra il 15 e il 19%, con un rapporto 2:1 a favore del genere femminile e con il principale elemento favorente rappresentato dal livello educativo. La presenza di una malattia metastatica aumenta dell'80% il rischio di comparsa dell'AD (Gibson e Graber, 2021).

Un altro aspetto psicopatologico rilevante nell'ambito della patologia oncologica può essere la comparsa di una **sindrome da stress post-traumatico**, che consegue al ricevimento di una diagnosi di cancro e alle sue conseguenze emozionali ed esistenziali. La percentuale di pazienti con PTSD (*post-traumatic stress disorder*) si attesta fra il 7,3 e il 13,8%, ma aumenta considerando anche le forme subsindromiche (Abbey et al., 2015). La quinta edizione del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text revision*, 2023) categorizza sia il disturbo da adattamento sia quello da stress post-traumatico come "Disturbi correlati al trauma e allo stress".

Esistono **aspetti tipizzanti** che posso differenziare clinicamente tali forme emozionali nei pazienti con patologie oncologiche (Gibson e Graber, 2021):

- la *depressione* si caratterizza per sintomi affettivi, cognitivi e somatici

Difficoltà
negli studi
di prevalenza

Limiti
di applicabilità dei
manuali nosografici

Disturbo
di adattamento
con umore
depresso

Sindrome da stress
post-traumatico

Aspetti tipizzanti
le varie forme

(questi ultimi da differenziarsi da quelli relativi alla malattia oncologica). Può correlarsi agli effetti neuropsichiatrici dei tumori e dei loro trattamenti (per esempio, corticosteroidi). Compare nel 20-25% dei pazienti affetti da cancro, ma con percentuali variabili dovute allo stadio di malattia;

- *l'ansia* presenta sintomi sia somatici (somatizzazioni cardiache, viscerali, muscolari eccetera) sia psichici (apprensione, allarme, insonnia di addormentamento eccetera), e anch'essa è correlabile ai trattamenti oncologici (per esempio, corticosteroidi). Compare in circa il 10% dei pazienti con cancro, sovente associata alla depressione;
- *il disturbo da adattamento* è caratterizzato dalla difficoltà di adattarsi strategicamente alle difficoltà e alla gestione riguardanti diagnosi, prognosi e trattamento della malattia oncologica. I sintomi sono abitualmente meno gravi e limitati nel tempo rispetto alle patologie precedenti;
- *il disturbo post-traumatico da stress* risulta correlato allo stress generato dalla diagnosi, dalle esperienze e dai trattamenti; sovente si accompagna a memorie e/o pensieri intrusivi e tende a mantenersi nel tempo, se non corretto.

Aggravio economico
per la depressione

È inoltre opportuno ricordare come i costi gestionali (valutati su 2051 pazienti oncologici depressi verso 11.182 non depressi) risultino essere del 113% più elevati, sia per le cure ambulatoriali ($p < 0,001$) sia per il ricorso al pronto soccorso ($p < 0,001$), sia ancora per le spese ospedaliere (per esempio, per il protrarsi della degenza) ($p < 0,001$) (Mausbach et al., 2018).

Fattori di rischio per la morbilità psichiatrica

Fattori di rischio
per la comorbilità
psichiatrica

Esistono poi specifici **elementi di rischio** che favoriscono la morbilità psichiatrica e che possono essere fattori individuali, fattori sociali, fattori biologici e fattori farmacologici.

Fra questi è possibile ricordare (figura 2.2):

Fattori biologici

- i **fattori biologici**, che comprendono: tipo di cancro (polmone, pancreas, capo-collo, encefalo eccetera), fase precoce di malattia, fase metastatica, sintomi non controllati (dolore, nausea, vomito, fatigue), fattori infiammatori (aumento delle citochine), età, copatologie e altri fattori correlati al trattamento;

Fattori psicologici

- i **fattori psicologici**, quali: una anamnesi psichiatrica positiva pregressa o in atto, individuale e/o familiare, scarsi meccanismi di difesa, una tendenza alla repressione delle emozioni, per esempio una personalità di tipo D (caratterizzata dal massimo contenimento delle emozioni negative), un *locus of control* esterno e stili di coping disadattivi (➔ Cap. 5);

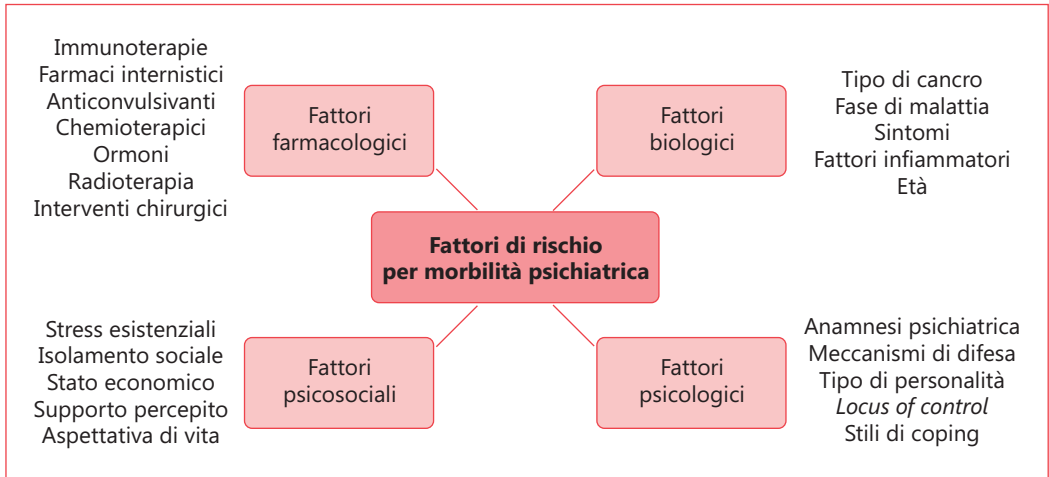


Figura 2.2 Fattori di rischio per morbidità psichica.

- i **fattori psicosociali**, che sono rappresentati da: stress esistenziali (eventi di perdita), solitudine, isolamento sociale, basso stato socio-economico, ridotto supporto percepito, breve aspettativa di vita, percezione di inutilità delle cure; **Fattori psicosociali**
- i **fattori farmacologici**, che riguardano: le terapie immunologiche (per esempio, interferoni e *checkpoint inhibitors*), farmaci associati (corticosteroidi, beta-bloccanti, antibiotici), anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, levetiracetam), chemioterapici (vinblastina, vincristina, procarbazine, ciproterone), ormoni (inibitori delle aromatasi, inibitori delle cicline), radioterapia e interventi chirurgici. **Fattori farmacologici**

Diagnosi di depressione in oncologia

Sono svariate le difficoltà che si incontrano nel formulare una diagnosi di depressione in oncologia e risultano essere (figura 2.3):

- sia *correlate al paziente*:
 - scarsa coscienza della propria depressione (scarso *insight*);
 - pudore a palesare i propri vissuti (timore di un giudizio di debolezza, di un'etichetta psichiatrica, di uno stigma);
 - criterio di priorità del disturbo somatico (impiegare il tempo di visita parlando prioritariamente del problema fisico e non degli aspetti emozionali);
- sia *correlate al medico*:
 - scarsa capacità diagnostica (rilevazione della depressione soltanto quando evidente, superando il fuorviante mascheramento somatico);
 - ineluttabilità del disturbo emozionale (ritenere che la depressione sia inevitabile per il cancro e non possa quindi essere curata).

Difficoltà della diagnosi di depressione

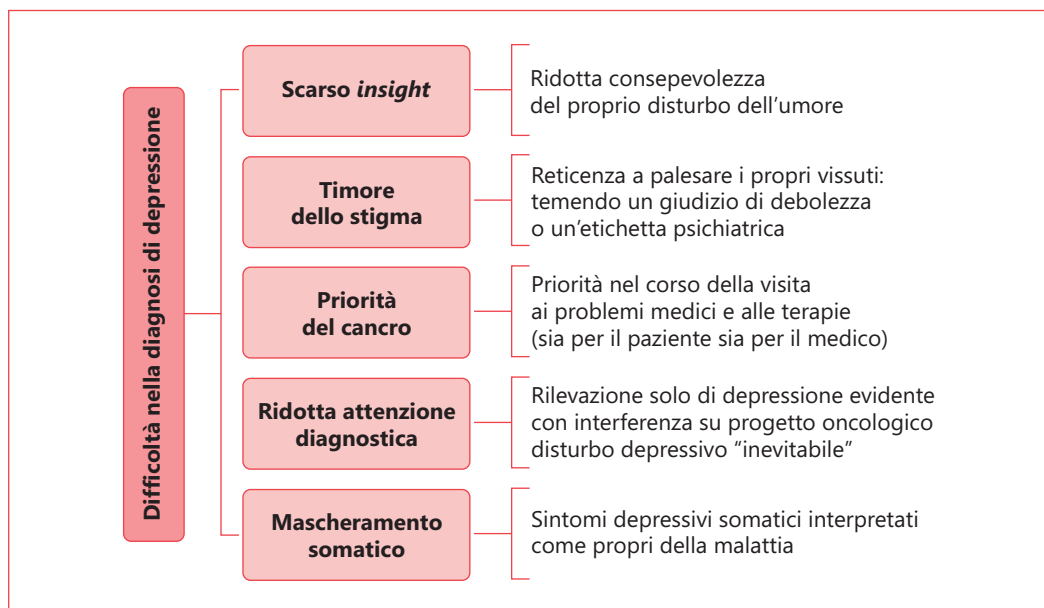


Figura 2.3 Ostacoli alla diagnosi di depressione da parte di paziente e medico.

Una diagnosi di depressione, in soggetti fisicamente sani, si correla, oltre che all'evidenza di variazioni negative del tono dell'umore e della spinta volitiva, anche alla presenza di **sintomi somatici** (quali ansia, astenia, insonnia e perdita di peso).

Sintomi somatici

Lo stesso parametro non può essere applicato alla depressione in comorbilità, in quanto i sintomi della patologia somatica possono essere confondenti sui sintomi di natura emozionale (Chaturvedi e Torta, 2014).

Nell'ambito della depressione in comorbilità, più che fare riferimento a criteri di tipo categoriale, è opportuno porre attenzione a un criterio dimensionale, cioè riconoscere i raggruppamenti sintomatici (**cluster**) presenti in un disturbo depressivo.

Cluster sintomatologici della depressione

I cluster più importanti, sul piano clinico, sono rappresentati (figura 2.4) dai **sintomi affettivi** (umore disforico, irritabilità, perdita di interesse e di piacere): fra di essi, l'incapacità a provare piacere (**anedonia**) risulta certamente il sintomo più rilevante e costante nel disturbo depressivo.

Cluster affettivo

Il **cluster cognitivo** è caratterizzato da una ridotta concentrazione e da una compromessa capacità decisionale, oltre che da disturbi della memoria e da una distorsione cognitiva, con una lettura in senso negativo della propria esistenza.

Cluster cognitivo

Nel **cluster comportamentale** sono presenti alterazioni psicomotorie (nel senso di rallentamento e/o di agitazione) e differenti modalità di porsi di fronte alla malattia (stili di coping). Nel paziente depresso prevalgono stili di coping disadattivi (per esempio, perdita di speranza) che possono pesantemente inficiare l'aderenza alle terapie.

Cluster comportamentale

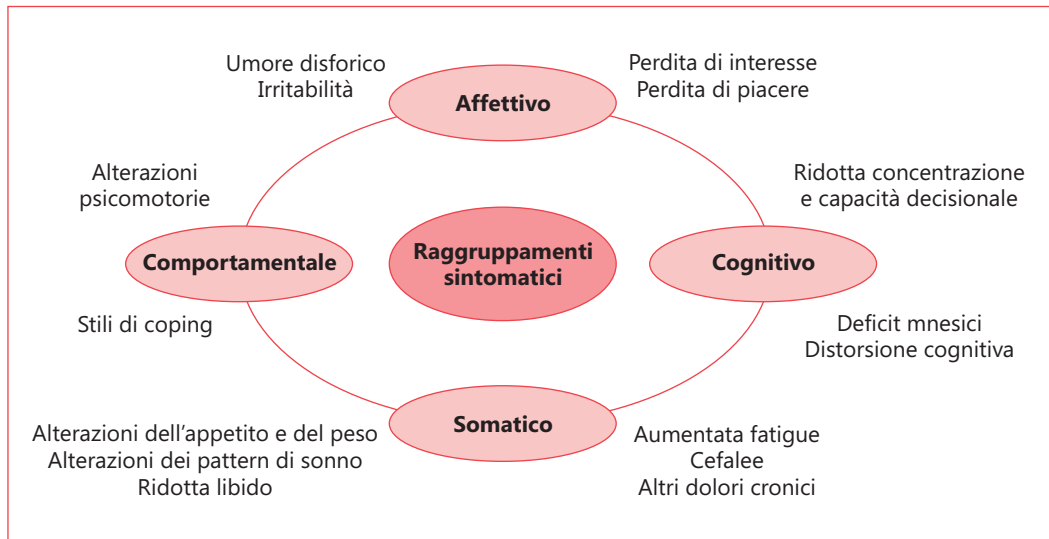


Figura 2.4 Principali cluster sintomatologici della depressione.

Il cluster principale della depressione, per quanto attiene alla comorbidità, è il **cluster somatico**: in esso non sono solamente presenti alterazioni dell'appetito (e quindi del peso corporeo), alterazioni dei pattern di sonno (con la tendenza all'insonnia di risveglio), alterazioni del desiderio sessuale (ridotta libido), ma anche, e principalmente, un aumento della stancabilità (fatigue) e la comparsa di sintomi dolorosi (*painful physical symptoms*), fra cui i più frequenti sono la cefalea, il dolore rachideo e i dolori viscerali.

Cluster somatico

Tali sintomi somatici, che risultano molto indicativi di depressione quando si manifestano in assenza di malattia fisica, sono di scarso valore diagnostico se rilevati in soggetti affetti da cancro. Per alcuni sintomi (per esempio, la fatigue, il dolore, la nausea eccetera) è inoltre difficile quantificare quanto attenga alla patogenesi psichica oppure a quella somatica. Pertanto, la diagnosi di depressione, in soggetti con malattia somatica, dovrebbe essere posta più sulla base di **sintomi psicologici o cognitivi** (anedonia, perdita di speranza, di autostima, idee di colpa e suicidarie). Inoltre, nei malati cronici, sovente il disagio psichico viene a esprimersi mediante sintomi somatici (alessitimia secondaria¹) (Chaturvedi e Torta, 2014; Torta, 2008).

Limite diagnostico dei sintomi somatici

Alessitimia

¹ Per **alessitimia** (anche *alexitimia*, dal greco *a-* "mancanza", *lexis* "parola" e *thymos* "emozione") si intende una ridotta (o assente) capacità sia di riconoscere, sia di descrivere verbalmente i propri stati emotivi e quelli altrui. Tali pazienti non riescono a esprimere la propria sofferenza emotiva, se non principalmente attraverso il canale somatico, manifestando una sofferenza fisica. Per *alessitimia secondaria* si intende una modalità acquisita derivante dal protrarsi di una malattia somatica (per esempio nella fibromialgia) che favorisce la polarizzazione attentiva sugli aspetti fisici.

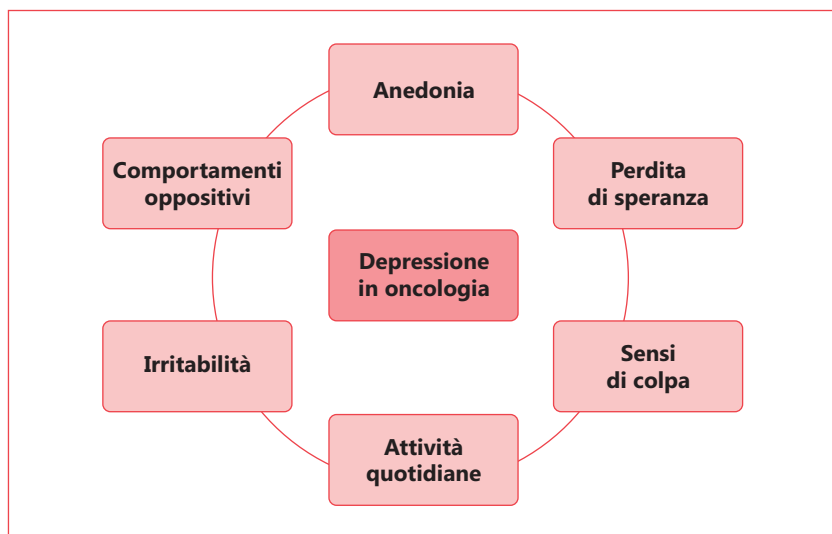


Figura 2.5 Sintomi depressivi significativi in oncologia.

L'importanza dei sintomi non somatici, rispetto a quelli somatici, per identificare pazienti con depressione è stata ribadita da uno studio su 4705 pazienti condotto con il PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire-9*), uno strumento standard di screening per i disturbi dell'umore in oncologia. I due item maggiormente connotanti si sono dimostrati "scarso interesse" e "sentirsi giù" (*feeling down*) (Grapp et al., 2019).

Confronto
con pazienti
non oncologici

Al fine di valutare se i pazienti affetti da patologie oncologiche ($n = 542$) dimostrassero un profilo depressivo specifico è stato eseguito un confronto con pazienti presentanti una depressione nel corso di una malattia somatica cronica, ma non oncologica ($n = 512$). I sintomi depressivi somatici sono risultati più gravi fra i pazienti oncologici depressi rispetto a quelli non depressi ($n = 1216$), pur risultando analoghi fra le due popolazioni, oncologica e non oncologica (Nikendei et al., 2018). Ovviamente, tale dato conferma la maggiore difficoltà verso la diagnosi di depressione quando in comorbilità.

In realtà, nel contesto oncologico risulta fondamentale attribuire rilevanza non soltanto ai sintomi standard del DSM-5-TR (APA, 2023), ma anche, e prevalentemente, ad altri elementi clinici (Saracino et al., 2016) (figura 2.5).

Anedonia

Un fattore diagnostico fondamentale è il già ricordato riscontro di **anedonia**, cioè la perdita della capacità di provare piacere. È noto infatti come i pazienti oncologici non depressi, anche in fase avanzata di malattia, mantengano sovente la capacità di provare piacere e che il loro umore risponda bene alle opportunità di coinvolgimento, per esempio in attività di svago. Nel paziente depresso, una domanda discriminante può essere: "Lei prova ancora piacere nel fare le cose che prima la gratificavano?".

La modalità di indagare gli aspetti psicologici o cognitivi per una maggiore specificità diagnostica non è tuttavia scevra da inconvenienti: per esempio, ci si può domandare come possa lo psiconcologo interpretare la **perdita di speranza** in una situazione patologica come il cancro, soprattutto nei pazienti in cui possono non essere presenti elevate aspettative di completa guarigione. In questo caso può essere utile indagare più nel dettaglio i sentimenti, quali perdita di speranza, autosvalutazione o le ideazioni suicidarie. Per esempio, alcuni soggetti, mentre perdono la speranza della riuscita di una cura antitumorale, sono in grado comunque di mantenere la speranza che il dolore, o altri sintomi della loro malattia, possano continuare a essere controllati. Viceversa, una perdita di speranza, accompagnata da disperazione e sconforto, può maggiormente rappresentare un sintomo di disturbo depressivo (Nehir et al., 2019).

Disperazione

Allo stesso modo, i pazienti affermano sovente di sentirsi di peso nei confronti dei propri familiari, causando loro gravi disagi e sofferenze. Tale convinzione è sicuramente meno indicativa di depressione, rispetto a quando i pazienti la vivono con costante **senso di colpa e recriminazione**, pensando che la loro vita sia sempre stata priva di ogni valore o che il cancro sia una giusta punizione per le possibili mancanze da loro commesse. Il pessimismo ideativo sovente condiziona qualsiasi tipo di intervento, soprattutto psicoterapico, per la presenza di notevoli incapacità da parte del paziente di programmazione e progettualità. Per contro, talora non vi è, da parte dello stesso soggetto malato, la capacità di una valutazione congrua della reale gravità di una determinata situazione clinica contingente.

Senso di colpa

Anche un mutamento drastico delle proprie **attività quotidiane**, soprattutto quelle che di solito rappresentavano una distrazione e una fuga dallo stress (lettura, sport, hobby, divertimenti), in assenza di una reale limitazione oggettiva da parte della patologia oncologica, può essere indicativo di uno stato depressivo.

Cambiamento delle attività quotidiane

Inoltre, soprattutto nel soggetto anziano, possono manifestarsi come indicatori rilevanti alcuni **comportamenti oppositivi**, quali una bassa aderenza nell'assunzione delle terapie, una scarsa adesione alle visite di controllo, una mancata esecuzione di procedure medico-diagnostiche prescritte e un distacco emozionale, con apparente disinteresse al decorso clinico della propria malattia, nonché un accentuato ritiro sociale.

Comportamenti oppositivi

Anche l'**irritabilità** può rappresentare un sintomo prevalente, sovente riscontrabile come uno stato di insofferenza nei confronti dell'ambiente familiare e/o ospedaliero.

Irritabilità

L'**insonnia** può presentarsi in oltre il 50% dei pazienti, ma ha sempre ricevuto minore attenzione da parte degli oncologi, rispetto ad altri sintomi quali la stanchezza e il dolore (figura 2.6). La stessa insonnia, d'altro canto, può portare a incremento della stanchezza, disturbi dell'umore e aggravamento della sintomatologia algica, nonché contri-

Insonnia

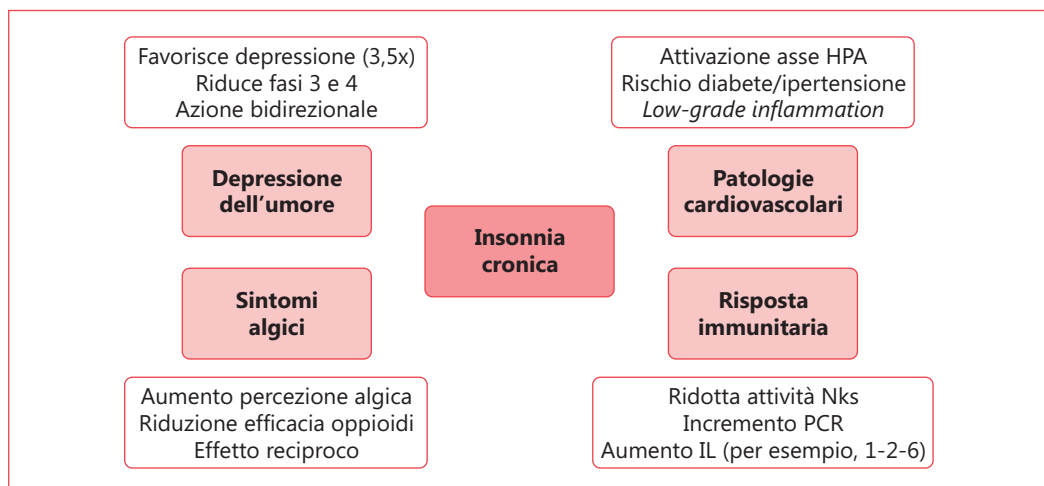


Figura 2.6 Conseguenze allargate dell'insonnia (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*; IL, interleuchina; NKs, *natural killers*; PCR, *C-reactive protein*).

buire alla riduzione delle difese immunitarie, che, a loro volta, possono avere un pesante impatto sulla qualità della vita dei pazienti e, verosimilmente, sul decorso stesso della malattia (Kwak et al., 2020; Ge et al., 2019; Chen et al., 2018a).

Insonnia
e depressione

L'insonnia e la **depressione** si influenzano a vicenda: l'insonnia con risveglio precoce è un sintomo della depressione. Il paziente si risveglia anticipatamente per l'angoscia di dover affrontare la giornata, e tale aspetto emozionale si correla con un incrementato rilascio di cortisolo (Torta, 2021). Per giunta, un disturbo del sonno triplica la probabilità della comparsa di sintomi depressivi. D'altro canto, è noto come la depressione comprometta il sonno profondo ristoratore (Pandi-Perumal et al., 2020).

Insonnia e risposta
immunitaria

Inoltre, l'insonnia cronica determina modificazioni della **risposta immunitaria** (Nicolaidis et al., 2020), come dimostrato da una ridotta attività degli NKs (*natural killers*), un incremento della proteina C-reattiva (PCR, *C-reactive protein*) e un aumento delle citochine pro-infiammatorie.

Insonnia e dolore

Non ultimo, per rilevanza, il rapporto fra insonnia e **dolore**: la privazione di sonno comporta un aumento della percezione algica e una riduzione dell'efficacia degli oppioidi (Seiger et al., 2024; Oh et al., 2023; Sacconi et al., 2021).

Ulteriori cluster sintomatologici presenti nella depressione possono essere una riduzione dell'appetito e la stanchezza, che risultano sproporzionati all'entità del disturbo fisico, oppure un umore depresso non correlabile alla realtà del disagio o ancora un evitamento fobico di ogni contatto sociale.

È ovvio, comunque, che l'espressività sintomatologica di una depressione può essere strettamente individuale e differenziata, in risposta a vari fattori culturali, sociali, ambientali, genetici e personologici,

che determinano anche le caratteristiche emozionali e comportamentali del disturbo stesso.

Uno studio su 243 pazienti ha consentito di identificare tre differenti **sottotipi depressivi**, con diverse caratteristiche di gravità e caratteristiche sintomatologiche. Il 47% dei pazienti dimostrava una depressione lieve, con prevalenti problemi di concentrazione, sonno e fatigue. Il 41% dei pazienti presentava analoghi problemi di concentrazione, sonno e fatigue, ma con un tono dell'umore depresso. Il 12% dei pazienti lamentava invece una depressione grave, ma comunque con persistenza di fatigue e disturbi di concentrazione. Tali sottotipi si dimostravano predittivi sul corso successivo della depressione e confermavano la necessità di interventi ritagliati sul singolo paziente (Zhu et al., 2016).

Sottotipi
di depressione

Rischio suicidario

La presenza di un'ideazione suicidaria richiede particolare attenzione da parte del medico e degli operatori, al fine di valutare se tale ideazione sia inquadrabile in un reale disturbo depressivo o se rappresenti il vissuto di un'unica via d'uscita per una sintomatologia e/o stato di sofferenza intollerabili. Il rischio suicidario in oncologia si attesta su di una media dell'1,5-3% (verosimilmente sottodimensionata per un frequente mascheramento del fatto) e tende a presentarsi nel 30-40% dei casi, nel corso del primo anno dopo la diagnosi (Choi et al., 2022).

Ideazione e rischio
suicidari

I fattori associati con un aumentato **rischio di suicidio** sono molteplici, di tipo sia organico sia psicosociale (figura 2.7):

Fattori di rischio
suicidario

- stadio avanzato di malattia;
- cattiva prognosi (sede di malattia);

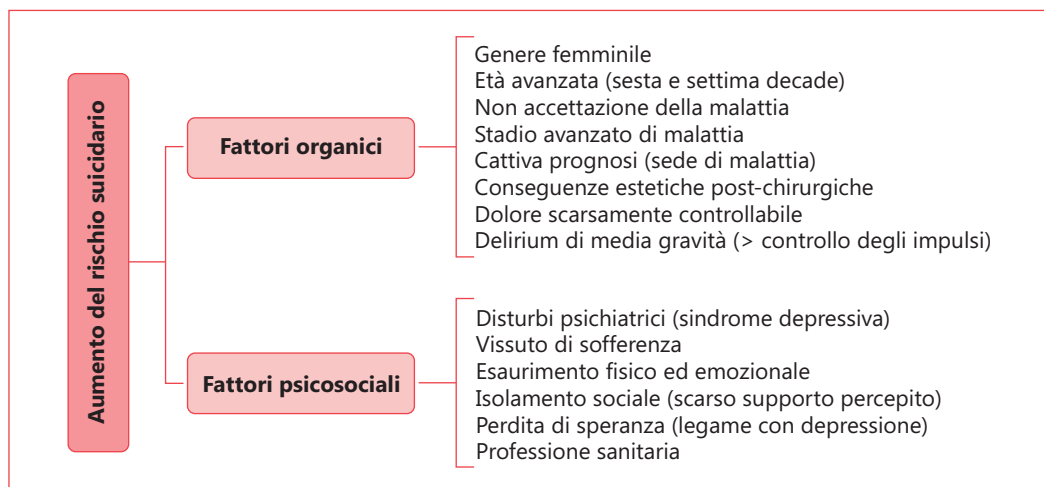


Figura 2.7 Fattori incrementanti il rischio suicidario.

- modificazioni estetiche post-chirurgiche (per esempio, capo-collo);
- perdita di speranza (legame con depressione e suicidio);
- genere femminile;
- età avanzata (sesta e settima decade);
- delirium di media gravità (scarso controllo degli impulsi);
- dolore scarsamente controllabile, vissuto di sofferenza;
- disturbi psichiatrici (sindrome depressiva);
- disturbi di personalità preesistenti (per esempio, abuso di fumo e alcol);
- fatigue invalidante;
- esaurimento fisico ed emozionale;
- isolamento sociale (scarso supporto percepito).

Di specifico interesse è uno studio cinese riguardante la presenza di ideazione suicidaria e atti suicidari in 5670 pazienti oncologici durante la pandemia da SARS-CoV-2: nel 13,3% (755 soggetti) è stata riportata un'ideazione suicidaria e nel 4,7% (266 soggetti) un passaggio all'atto. Il gruppo con più frequente ideazione suicidaria (23,9%) è stato quello con età compresa fra 20 e 24 anni. I fattori facilitanti per l'ideazione suicidaria sono stati una pregressa anamnesi psichiatrica, lo stadio e la sede del tumore, i livelli di ansia e depressione, la preoccupazione di una perdita di assistenza oncologica dovuta a Covid-19, le barriere esistenti per il riferimento alle strutture oncologiche con la dilazione di diagnosi e interventi (Ma et al., 2022).

Parasuicidio In tale ambito è poi necessario considerare anche il **parasuicidio**, cioè l'insieme di quelle condotte e atteggiamenti indiretti volti a procurarsi la morte (rifiuto del cibo, dei trattamenti eccetera).

Varie forme di depressione

Criterio eziologico della depressione Secondo un criterio più strettamente eziologico, potremo dunque distinguere tre forme depressive anche in campo oncologico (figura 2.8):

- una **depressione reattiva**, che si correla alle varie fasi della malattia e della quale fanno parte il disturbo di adattamento con umore depresso e il disturbo da demoralizzazione secondaria;
- una **depressione endogena**, che presenta una base di predisposizione costituzionale alla malattia e con una possibile familiarità, che di solito risponde bene alle terapie farmacologiche e di cui fanno parte la depressione maggiore, la depressione persistente (distimia) e le forme di depressione bipolare;
- una **depressione secondaria** a cause organiche o farmacologiche, derivante da evidenti cause mediche o iatrogene (localizzazioni secondarie, disendocrinopatie, terapie steroidee, chemioterapie eccetera).

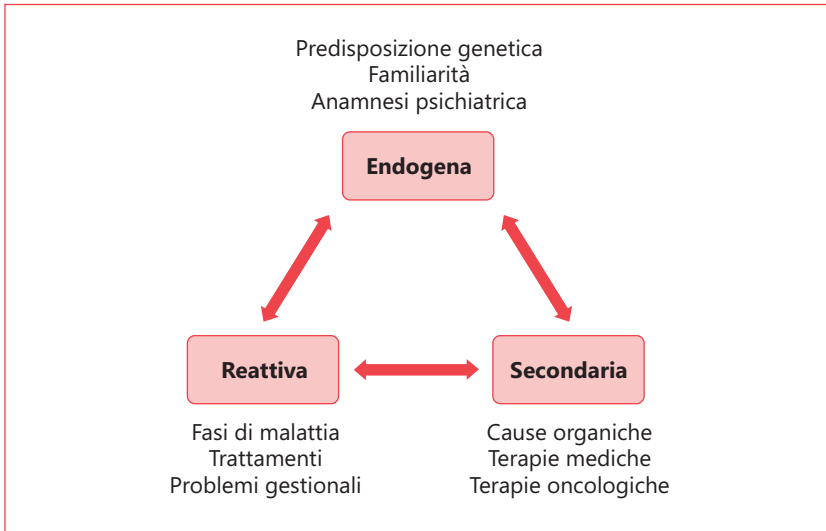


Figura 2.8 Tipi di depressione in oncologia.

È tuttavia fondamentale ricordare come tale criterio eziopatogenetico debba essere considerato con cautela, più che altro come un'ipotesi di lavoro utile a orientare un approccio terapeutico: in ogni paziente, infatti, lo sviluppo di una patologia del tono dell'umore consegue all'interpolarsi di fattori predisponenti (più squisitamente biologici, come, per esempio, alcuni geni di suscettibilità), fattori emozionali (più correlati alla tipologia temperamentale dell'individuo) e fattori ambientali (sia nel rapporto con i vissuti relazionali interni, sia con quello di confronto con il mondo esterno).

Così il concetto di biologico, reattivo e secondario, rientra nel tutt'uno dell'ipotesi di una **patogenesi depressiva di tipo biopsicosociale**, nella quale, in un dato individuo e in un dato momento, possono concorrere, in modo quantitativamente differenziato, tutti e tre gli ambiti causali. Inoltre, sarebbe erroneo pensare che solo la patogenesi "biologica" si accompagni ad alterazioni trasmettitoriali, ormonali, immunologiche della depressione: qualsiasi aspetto, emozionale o relazionale, è infatti sotteso dalle stesse modificazioni dei sistemi somatici citati, anche se con modalità quantitativamente differenziate. In altri termini, non esistono una depressione organica e una depressione psichica, ma una depressione con le stesse basi biologiche, attivate da componenti patogenetiche di differente origine (somatica, emozionale, relazionale) (Torta et al., 2025; Torta, 2008).

