

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Elaborato finale

**L'IMPATTO DELLE METASTASI CEREBRALI SULLE FUNZIONI
COGNITIVE: IL CASO DI S.V.**

The impact of brain metastases on cognitive functions: the case of S.V.

Relatore

Prof. Angelo Antonini

Correlatore

Dr. Giuseppe Deledda

Laureando: Vittorio Zardini

Matricola: 2014644

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

1.	INTRODUZIONE.....	5
2.	LE METASTASI CEREBRALI	6
2.1.	Il cervello umano e le sue funzioni	6
2.2.	Cosa sono le metastasi cerebrali	6
2.3.	Cure e conseguenze.....	11
3.	STRUMENTI E METODI	13
3.1.	Obiettivo.....	13
3.2.	Descrizione progetto	13
3.3.	Modalità di reclutamento e somministrazione dei questionari	14
3.4.	Strumenti di misura.....	15
3.5.	Questionari psicologici self-report	17
3.6.	Descrizione del caso clinico.....	18
4.	RISULTATI E DISCUSSIONE	21
4.1.	Risultati dei test neuropsicologici	21
4.2.	Risultati dei questionari Psico-Clinici.....	21
4.3.	Discussione critica del caso clinico della paziente S.V.	22
5.	CONCLUSIONI	24
6.	BIBLIOGRAFIA.....	25

1. INTRODUZIONE

Le metastasi cerebrali rappresentano un problema clinico rilevante e spesso devastante nei pazienti con tumori maligni. L'aggettivo "devastante" in questo contesto si riferisce al fatto che le metastasi cerebrali possono avere un impatto profondamente negativo sulla qualità della vita e sul benessere generale dei pazienti, influenzando significativamente le loro capacità cognitive, emotive e fisiche. Nonostante i progressi nei trattamenti oncologici, la frequenza delle metastasi cerebrali è in costante aumento (Gavrilovic & Posner, 2005), e la loro gestione rimane una sfida significativa per gli operatori sanitari. Il presente elaborato si propone di esaminare gli effetti delle metastasi cerebrali sulle funzioni cognitive, analizzando la relazione tra localizzazione delle lesioni cerebrali e tipologia di deficit cognitivi riscontrati nei pazienti.

L'incidenza di metastasi cerebrali varia a seconda del tipo di tumore primario, e le conseguenze neurologiche possono compromettere seriamente la qualità di vita dei pazienti.

Questo elaborato descrive un caso clinico di una paziente (S.V.), affetta da metastasi cerebrale, e ha previsto la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici e questionari psico-clinici per investigare gli esiti cognitivi ed emotivi di questa patologia. Attraverso una revisione critica della letteratura scientifica si cercherà di fornire una panoramica esaustiva della complessa relazione tra metastasi cerebrali e funzioni cognitive.

Una migliore comprensione delle alterazioni cognitive può aiutare lo sviluppo di interventi terapeutici mirati e migliorare la qualità di vita dei pazienti con metastasi cerebrali.

2. LE METASTASI CEREBRALI

2.1. Il cervello umano e le sue funzioni

Il cervello è l'organo più complesso e cruciale del sistema nervoso umano. Situato nel cranio, è responsabile di una vasta gamma di funzioni essenziali per la vita e la coscienza. I lobi cerebrali, o divisioni principali della corteccia cerebrale, giocano ruoli distinti nell'elaborazione delle informazioni e nell'interazione con l'ambiente.

Il lobo frontale è coinvolto in processi di alta cognizione, decisioni, pianificazione e controllo delle emozioni. Qui si trovano anche il centro del linguaggio (area di Broca) e la corteccia prefrontale, che gestisce il comportamento sociale e l'autoregolazione.

Il lobo parietale svolge un ruolo cruciale nella percezione spaziale, nell'elaborazione sensoriale e nell'integrazione delle informazioni da varie fonti sensoriali. Aiuta anche nella comprensione dei numeri e nel calcolo matematico.

Il lobo temporale è fondamentale per l'elaborazione delle informazioni uditive e visive, oltre alla memoria a lungo termine e al riconoscimento delle facce. La corteccia temporale sinistra è essenziale per il linguaggio (area di Wernicke).

Il lobo occipitale è il principale responsabile dell'elaborazione visiva. Qui si formano rappresentazioni cognitive di ciò che vediamo, compreso il riconoscimento degli oggetti, dei colori e delle forme.

Le metastasi cerebrali, a seconda della loro localizzazione, possono disturbare il normale funzionamento dell'individuo in modi diversi. Se si sviluppessero in aree coinvolte nella memoria o nell'elaborazione delle emozioni, potrebbero causare perdita di memoria o cambiamenti comportamentali. Le metastasi nei lobi frontali possono influenzare le funzioni esecutive, mentre quelle nel lobo parietale potrebbero causare disturbi nella percezione spaziale. L'insorgenza di metastasi nel lobo temporale può influire sulla memoria e sull'elaborazione sensoriale, mentre quelle nell'area occipitale possono disturbare la vista e la percezione visiva. In ogni caso, l'effetto delle metastasi sul cervello dipenderà dalla loro posizione e dalla loro interferenza con le funzioni cerebrali specifiche.

2.2. Cosa sono le metastasi cerebrali

Le metastasi cerebrali sono il tipo di tumore più frequente del sistema nervoso centrale. (Gavrilovic & Posner, 2005). Si tratta di tumori secondari, ovvero che non originano dalle cellule del sistema nervoso ma che si sviluppano nel cervello a seguito

della diffusione di cellule tumorali provenienti da altre parti del corpo. Le metastasi cerebrali sono una complicazione comune di alcuni tipi di cancro, in particolare del polmone, del seno, del melanoma e del colon-retto. (<https://www.hsr.it/cancer-center/tumori/metastasi-cerebrali>, s.d.).

Le metastasi cerebrali sono la causa più frequente di tumore maligno del sistema nervoso centrale, si osservano in circa il 20-40% dei pazienti con cancro e la loro incidenza è quattro volte maggiore rispetto ai tumori primitivi cerebrali. Negli ultimi anni l'incidenza dei pazienti con metastasi cerebrali è cresciuta come conseguenza dell'aumento della sopravvivenza globale in molti tipi di tumori e del miglioramento nella loro diagnosi grazie alla risonanza magnetica. I tumori primitivi che più frequentemente metastatizzano all'encefalo sono in ordine di frequenza: polmone ($\geq 50\%$); mammella (15-25%), melanoma (5-20%) e rene ma in genere qualunque forma di tumore maligno è in grado di metastatizzare all'encefalo. Nel 15% dei casi la sede primitiva è sconosciuta. (<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-cerebrali/>, s.d.).

I tumori metastatici del cervello possono causare disabilità cognitiva sostanziale, ma il limite ed il tipo di disfunzione cognitiva varia spesso da paziente a paziente a causa del volume e della posizione differenziali del tumore. (Gerstenecker et al., 2014). Le proporzioni di incidenza delle metastasi cerebrali variano dal sito primario, dalla fase e persino dal sottotipo di cancro. (Valiente et al., 2018).

Tuttavia, l'incidenza reale è probabilmente più alta in quanto tali stime sono spesso limitate ai pazienti che sono considerati per il trattamento. Inoltre, molti studi riportano solo la presenza o l'assenza di metastasi cerebrali al momento della diagnosi iniziale, ma non forniscono ulteriori informazioni sul decorso della malattia o sui siti successivi di coinvolgimento metastatico. Affrontare la prognosi infausta dei pazienti con metastasi cerebrali richiede una comprensione della complessità della malattia ad un livello molecolare. Sebbene siano state proposte molteplici ipotesi per spiegare i modelli metastatici unici di diversi tumori primari, tra cui l'importanza dei fattori 'seme' (o cellula tumorale) e 'terreno' (o microambiente dell'organo ricevente) o le variazioni dei modelli circolatori tra i siti comuni primari e metastatici, l'evidenza supporta un'interazione dinamica tra le cellule metastatiche e il microambiente tumorale che è cruciale per la crescita dopo la semina cellulare. Per avere successo, i trattamenti efficaci per queste malattie eterogenee dovranno adattarsi alle caratteristiche uniche di ogni tipo di tumore e

alle differenze molecolari tra il tumore primitivo e le sue metastasi. Inoltre, i fattori microambientali tumorali che limitano l'efficacia dei trattamenti - indipendentemente dalla sensibilità relativa della cellula tumorale stessa - devono essere riconosciuti (Achrol et al., 2019).

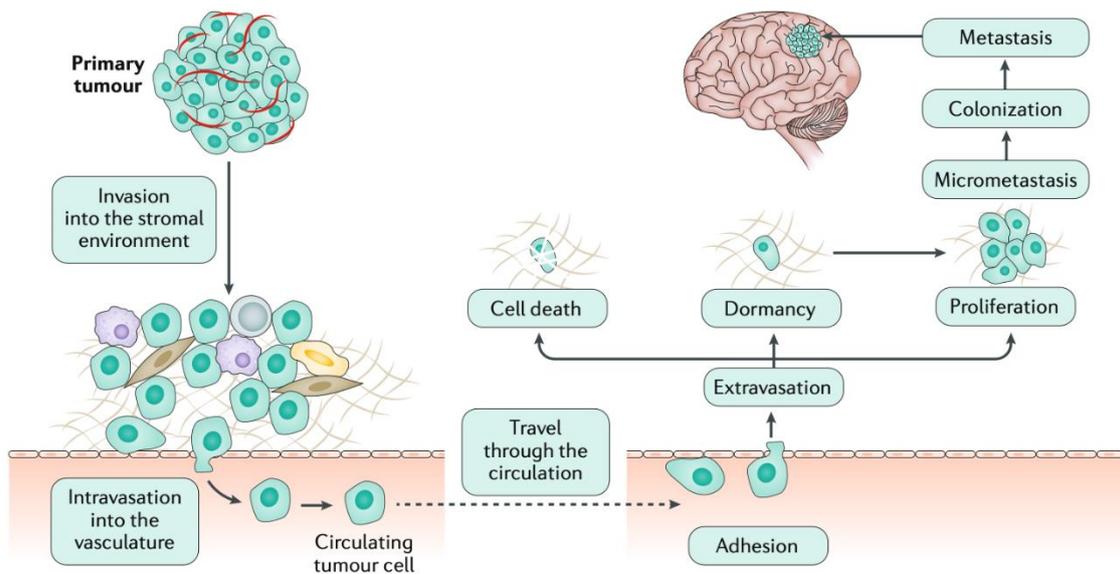


Figure 1. Diffusione metastatica delle cellule tumorali (Achrol et al., 2019). Le metastasi cerebrali si sviluppano seguendo la diffusione ematogena (ossia attraverso il sangue) delle cellule da un tumore primario alla microvascolarizzazione cerebrale, con conseguente crescita tumorale che coinvolge le interazioni microambientali del tumore di nicchia, cascate neuroinfiammatorie e neovascolarizzazione. Inizialmente, le cellule tumorali si staccano dal tumore principale e invadono i tessuti circostanti, le venule, i capillari e il sistema linfatico (intravasazione). Le interazioni delle cellule tumorali con le cellule immunitarie promuovono la motilità cellulare tramite la rimozione della matrice extracellulare. Una volta in circolazione, queste cellule tumorali circolanti iniziano il processo di estravasazione metastatica dal sistema vascolare, che è facilitato da queste cellule sottoposte ad arresto adesivo (circolatorio). Le metastasi cerebrali tendono a verificarsi alla giunzione tra la materia grigia e bianca e le aree spartiacque tra i territori vascolari dove si ipotizza che le cellule tumorali circolanti beneficino di tempi di transito medi relativi più lunghi del flusso sanguigno, consentendo più tempo alle cellule per superare la barriera emato-encefalica e uscire con successo dal sistema vascolare. Dopo l'arresto e l'extravasazione, la maggior parte delle cellule tumorali muoiono piuttosto che formare metastasi, mentre altre possono rimanere dormienti nei siti metastatici per lunghi periodi. (Fonte: Achrol et al., 2019).

Dal punto di vista scientifico, lo studio delle metastasi cerebrali offre preziose chiavi di comprensione riguardo alla biologia della diffusione delle cellule tumorali (Figura 1). La capacità di alcune cellule tumorali di attraversare la barriera emato-encefalica e adattarsi all'ambiente cerebrale rappresenta un'area di ricerca cruciale. Approfondire questi meccanismi può rivelare strategie terapeutiche innovative, fornendo ulteriori strumenti per contrastare l'insorgenza e la progressione delle metastasi cerebrali.

Inoltre, le metastasi cerebrali costituiscono una sfida terapeutica complessa. La scelta dell'approccio terapeutico ottimale deve considerare variabili come la dimensione, la localizzazione e il numero delle metastasi, nonché la condizione clinica generale del paziente. Uno studio approfondito delle opzioni terapeutiche disponibili può guidare le decisioni cliniche, favorendo trattamenti più mirati ed efficaci.

Affinché singoli o piccoli gruppi di cellule tumorali si stacchino dal tumore primario e inizino il processo metastatico, queste cellule devono acquisire la capacità di migrare e invadere. Questi tratti consentono alle cellule di degradarsi e muoversi attraverso la matrice extracellulare del tessuto circostante verso i vasi sanguigni e linfatici, che a loro volta forniscono le autostrade per il loro passaggio ai siti secondari distanti (Figura 2). La prima indicazione clinica della disseminazione metastatica può derivare dalla presenza di cellule tumorali nei linfonodi drenanti, quelli collegati direttamente con il sito di formazione tumorale primaria attraverso vasi linfatici; più spesso, questi linfonodi drenanti sembrano rappresentare vicoli ciechi piuttosto che punti di arresto temporanei da cui vengono lanciate metastasi più distanti. Infatti, la diffusione ai siti anatomicamente distanti sembra avvenire quasi interamente attraverso il sangue, attraverso il processo di disseminazione ematogena. (Coomans et al., 2019)

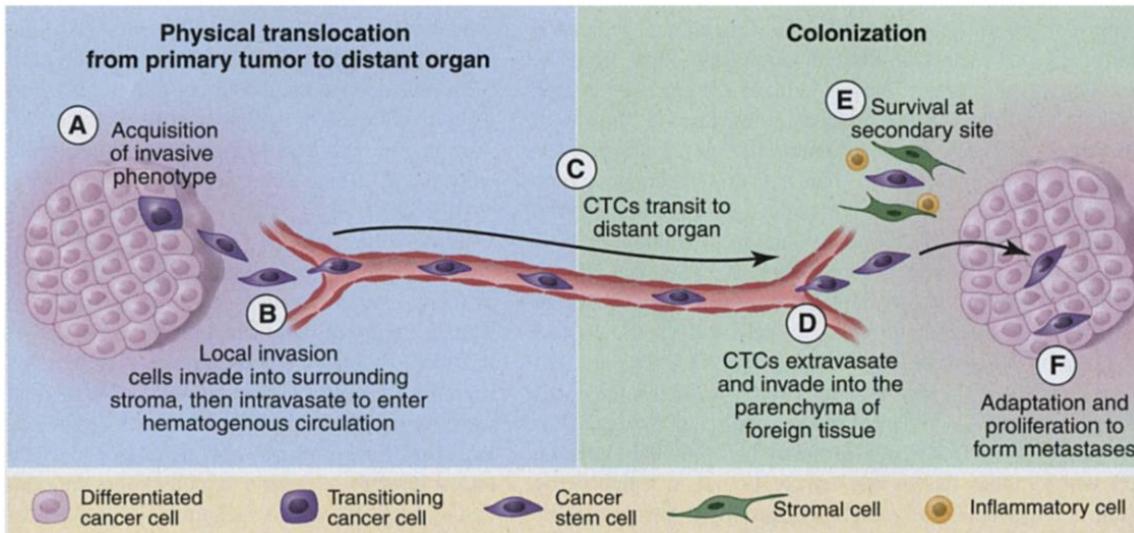


Figure 2. La cascata di metastasi. La metastasi può essere immaginata come un processo che si verifica in due fasi principali: (i) traslocazione fisica delle cellule tumorali dal tumore primario a un organo distante e (ii) colonizzazione delle cellule traslocate all'interno di tale organo. (A) Per iniziare la cascata metastatica, le cellule tumorali all'interno del tumore primario acquisiscono un fenotipo invasivo. (B) Le cellule tumorali possono quindi invadere la matrice circostante e verso i vasi sanguigni, dove si intravasano per entrare nella circolazione, che serve come mezzo primario di passaggio agli organi distanti. (C) Le cellule tumorali che viaggiano attraverso la circolazione sono cellule tumorali circolanti (CTC). Mostrano proprietà di sopravvivenza indipendente dall'ancoraggio. (D) All'organo distante, le CTC escono dalla circolazione e invadono il microambiente del tessuto estraneo. (E) Nel sito estraneo, le cellule tumorali devono essere in grado di eludere la risposta immunitaria innata e anche sopravvivere come una singola cellula (o come un piccolo gruppo di cellule). (F) Per svilupparsi in un deposito macrometastatico attivo, la cellula tumorale deve potere adattarsi al microambiente ed iniziare la proliferazione. (Chaffer & Weinberg, 2011).

I pazienti che hanno metastasi cerebrali possono soffrire di diversi sintomi, tra cui mal di testa, convulsioni, deterioramento cognitivo, stanchezza e deficit focali. (Noh & Walbert, 2018).

Negli ultimi anni, la comunità neuro-oncologica sta acquisendo sempre maggiore consapevolezza riguardo all'importanza di indagare e preservare il funzionamento cognitivo nei pazienti con metastasi cerebrali. Alcuni studi clinici hanno indagato metodi per preservare e migliorare il funzionamento cognitivo. Sono stati per esempio la chirurgia da sveglia e la protonterapia. L'implementazione della cosiddetta medicina personale o di precisione nella pratica clinica consente l'ottimizzazione della terapia basata sul profilo individuale dei pazienti, al fine di massimizzare l'effetto terapeutico e minimizzare gli effetti collaterali. Più nello specifico, i pazienti maggiormente vulnerabili

al declino potrebbero essere identificati in una fase iniziale, consentendo un intervento personalizzato e tempestivo. (Taphoorn & Klein, 2004)

In conclusione, l'analisi delle metastasi cerebrali rappresenta un campo di studio cruciale sia dal punto di vista clinico che scientifico. Approfondire la comprensione di questo fenomeno può apportare benefici tangibili per i pazienti affetti da cancro, migliorando le strategie di trattamento e contribuendo ai progressi della ricerca medica. L'importanza di indagare le metastasi cerebrali risiede nella possibilità di migliorare la prognosi, la gestione clinica e la qualità di vita di coloro che sono afflitti da questa complessa condizione oncologica.

2.3. Cure e conseguenze

La terapia per metastasi cerebrali include il trattamento definitivo diretto contro il tumore stesso e il trattamento di supporto, compresi i glucocorticoidi, i farmaci antiepilettici (DAE) e gli anticoagulanti, per contribuire a ridurre i sintomi.

I glucocorticoidi migliorano i sintomi neurologici fino al 75% dei pazienti con edema cerebrale e sono indicati in qualsiasi paziente sintomatico. Desametasone è generalmente considerato il corticosteroide di scelta a causa del suo effetto mineralcorticoide minimo e lunga emivita.

La terapia definitiva più appropriata viene selezionata in base al numero, alla dimensione e alla posizione della metastasi cerebrale, al tipo di tumore primario, all'estensione e al controllo della malattia sistemica e allo stato di prestazione del paziente.

Attualmente, la terapia sistemica non viene utilizzata di routine per trattare la metastasi cerebrale. Tuttavia, può essere la prima scelta terapeutica per metastasi cerebrali dai tumori primari altamente sensibili alla chemioterapia, quali i tumori a cellule germinali ed i carcinomi polmonari a piccole cellule

I due principali fattori predittivi della risposta chemioterapica sono la sensibilità chemioterapica intrinseca del tumore primario e la metastasi cerebrale e, meno importante, la permeabilità della barriera emato-encefalica dell'agente.

La terapia con radiazioni su tutto il cervello (WRBT) è il trattamento più frequentemente usato per metastasi cerebrali multiple e migliora i sintomi neurologici e la sopravvivenza media, da 1 a 2 mesi senza terapia di radiazioni su tutto il cervello a 3 a 6 mesi con essa. Alcuni tumori primari come il cancro al seno e al polmone, in particolare SCLC, sono più sensibili alla radioterapia rispetto ad altri, tra cui melanoma e colon e

tumori renali. Le indicazioni per WBRT includono la presenza di metastasi cerebrali multiple, oligometastasi (da una a tre metastasi) con malattia sistemica scarsamente controllata, oligometastasi troppo grandi (> 4 cm) per SRS, re-irradiazione dopo il fallimento WBRT tardivo e dopo l'intervento chirurgico o SRS. Nei pazienti con progressione della malattia sistemica, poche opzioni di trattamento e scarso stato di prestazione, l'assistenza da sola può essere appropriata. (Lin & DeAngelis, 2015)

3. STRUMENTI E METODI

3.1. Obiettivo

Il caso clinico descritto si propone l'obiettivo di evidenziare la possibile correlazione tra la localizzazione delle metastasi cerebrali e l'insorgenza di deficit cognitivi.

3.2. Descrizione progetto

I dati raccolti per il caso clinico descritto fanno parte di uno studio più ampio di tipo sperimentale multicentrico, condotto dall'Unità Operativa di Psicologia Clinica in collaborazione con l'U.O. di Oncologia Medica e l'U.O. di Radioterapia dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore- Don Calabria di Negrar di Valpolicella (VR).

Il progetto prevede la somministrazione di una batteria di test neuropsicologici e questionari psico-clinici a pazienti con metastasi cerebrali di nuovo riscontro; tali pazienti verranno segnalati dal medico Oncologo e Radioterapista, in considerazione dei criteri di inclusione e d'esclusione. La partecipazione individuale per il paziente è stata indicativamente di 45-60 minuti.

Criteri di inclusione:

- Età maggiore di 18 anni
- Pazienti di genere maschile e femminile
- Buona comprensione della lingua italiana
- Firma del Modulo di Consenso informato alla partecipazione allo studio e del Modulo per il trattamento dei dati personali
- Presenza di metastasi cerebrali di nuovo riscontro

Criteri di esclusione:

- Diagnosi di psicosi
- Diagnosi di deficit nello sviluppo intellettuale
- Presenza di precedenti esiti cognitivi legati a cerebro-lesioni acquisite (ictus, trauma cranico, ...)
- Età inferiore a 18 anni
- Assenza della firma del Modulo di Consenso informato alla partecipazione allo studio e del Modulo per il trattamento dei dati personali

- Precedente trattamento ricevuto per metastasi cerebrali (trattamento oncologico specifico, inclusi neurochirurgia, radioterapia o nuova linea di terapia antineoplastica sistemica)

3.3. Modalità di reclutamento e somministrazione dei questionari

1. La partecipazione all'intervento è stata proposta ai pazienti con metastasi cerebrali di nuovo riscontro, afferenti dai reparti di radioterapia e di oncologia dei centri partecipanti allo studio durante la fase di reclutamento dello studio.
2. Ai pazienti che risponderanno ai criteri di inclusione/esclusione, identificati attraverso la scheda di raccolta dati dei pazienti, afferenti dai reparti di Oncologia e Radioterapia, verrà proposta la partecipazione allo studio dal medico di riferimento, il quale richiederà al paziente l'assenso per la segnalazione ad un valutatore psicologico appositamente formato, che si occuperà di proporre lo studio e raccogliere il consenso informato e la raccolta dei dati socio-demografici e medici, attraverso la scheda sociodemografica. Il medico di riferimento compilerà la scheda clinica relativa ai dati medici per la corretta identificazione delle localizzazioni metastatiche e di altri dati medici utili ai fini della ricerca.
3. Il responsabile dello studio, prima di procedere alla somministrazione della batteria al paziente, dovrà indicare nell'apposito spazio il codice paziente assegnato al soggetto al momento della registrazione.
4. Il codice del paziente è costituito da tre parti:
 - Identificativo dello studio clinico
 - Iniziali (2 cifre) del cognome e del nome del paziente
 - Il numero progressivo (3 cifre) che viene attribuito al momento dell'arruolamento.
5. Si procederà con la somministrazione della batteria di test neuropsicologici e questionari psico-clinici e alla raccolta dati anamnestici di tipo psicologico attraverso la "scheda clinica: dati psicologici".

3.4. Strumenti di misura

È stata effettuata un'intervista strutturata tramite una "Scheda per la raccolta dei dati Socio-Demografici e Clinici", per la raccolta delle informazioni sociodemografiche e per la raccolta delle informazioni cliniche. Un riassunto degli strumenti è presentato in Tabella 1.

Scheda per la raccolta di dati Socio-Demografici,

- Informazioni riguardanti: il genere, l'età, lo stato civile, la scolarità, la condizione lavorativa;

Scheda per la raccolta di dati Clinici

- Eventuali disturbi psicologici pregressi o in corso (ad esclusione dei disturbi psicotici)
- Supporto psicologico o psicoterapia pregressa a interesse verso il ricevere supporto psicologico, storia della malattia oncologica, data di esordio e comorbidità
- Localizzazione e numero delle metastasi.

Sono stati utilizzati i seguenti questionari psicologici e test neuropsicologici, validati in lingua italiana:

- **Mini mental state examination (MMSE):** Strumento realizzato da Folstein e collaboratori (1975). Valuta le funzioni cognitive globali attraverso sei domini: Orientamento temporale e spaziale, Memoria, Attenzione e calcolo, Linguaggio e Prassia. Il tempo di somministrazione è di 10 minuti circa. Prevede un totale di 30 item, ad ognuno dei quali si attribuisce 1 punto se la risposta è corretta, 0 se è sbagliata. La correzione viene fatta per età e scolarità (Measso, 1993).
- **Digit Span:** Prova di memoria di cifre diretta in cui si chiede al paziente di ripetere sequenza di cifre progressivamente più lunghe. Lo scopo è quello di valutare la memoria a breve termine. In caso di riproduzione corretta si passa ad una sequenza di lunghezza superiore (una cifra in più): si prosegue fino a quando il soggetto fallisce consecutivamente due sequenze della stessa lunghezza o fino ad una serie di lunghezza massima di 9 cifre ripetuta correttamente. Tempo di somministrazione circa 3-4 minuti. Versione di Mondini et al. (2003).

- **Trial making test:** strumento realizzato da Reitan (1958) e adattato da Giovagnoli e collaboratori che valuta l'attenzione divisa. Viene usata la versione dell'Esame neuropsicologico breve (ENB) di Mondini e collaboratori (2003). È composto da due parti (A e B). Il corretto svolgimento della parte A richiede adeguate capacità di elaborazione visiva, riconoscimento di numeri, conoscenza e riproduzione di sequenze numeriche e velocità motoria. Nella parte B sono coinvolte, oltre alle suddette abilità, anche flessibilità cognitiva e capacità di shifting. I punteggi relativi alle due parti si basano sui secondi impiegati a completarle. Si ottengono tre punteggi: parte A, parte B, differenza B-A. Il tempo di somministrazione è di 5-10 minuti. I punteggi grezzi vengono poi trasformati in ranghi percentili specifici per l'età del soggetto.
- **Test di memoria di prosa: Rievocazione immediata e Rievocazione differita** (Spinnler e Tognoni, 1987): Si presenta la prova al soggetto, dicendo: "Ora leggerò un breve racconto, dopodiché dovrebbe ripetermi tutto ciò che si ricorda". Dopo la rievocazione immediata si impegna il soggetto in una prova diversa (non di memoria verbale) e dopo 10', si chiede una nuova rievocazione. Si trascrive fedelmente ciò che il soggetto dice. La rievocazione immediata e la rievocazione differita vengono valutate separatamente attribuendo ad ogni evento rievocato il punteggio assegnato per gli eventi. Il punteggio Totale è dato dalla somma dei punteggi delle due rievocazioni (range 0-8 per ogni rievocazione, tot. 0-16).
- **Test dell'orologio (Clock Drawing Test):** Versione di Mondini et al. (2003), taratura di Cafarra (2011). In questa versione il soggetto ha a disposizione al massimo 10 minuti. Si assegnano i punti in base alla presenza dei numeri, alla posizione dei numeri sul quadrante e alla posizione e lunghezza delle lancette rispetto all'orario richiesto (range: 0-10). Punteggi al di sotto del punteggio di cut-off = 6.55, vengono considerati patologici.
- **Test di fluenza fonemica:** Strumento di Costa e collaboratori (2014). Il soggetto deve dire in 1 minuto tutte le parole che gli vengono in mente che iniziano con una determinata lettera (A, F, S). Si ottiene una media dei punteggi per ciascuna lettera; la media viene poi trasformata in ranghi percentili specifici per l'età del soggetto.

- **Test di fluenza semantica:** Strumento di Costa e collaboratori (2014). Il soggetto deve produrre in 1 minuto il maggior numero di parole appartenenti ad una data categoria semantica (colori, animali, frutti).
- **Frontal Assessment Battery (FAB):** Test realizzato da Dubois e collaboratori (2000) e validato in Italia da Appollonio e collaboratori (2005). Consiste in una breve batteria per lo screening delle disfunzioni esecutive globali: i sei subtest indagano la concettualizzazione (categoria), la flessibilità mentale (fluenza verbale), programmazione (serie motorie), sensibilità all'interferenza (istruzioni contrastanti), controllo inibitorio (go- no go) e l'autonomia ambientale (stimolo di prensione).

3.5. Questionari psicologici self-report

- **La Depression Anxiety Stress Scales (DASS-21)** è un questionario autosomministrato composto da 21 item. Consente di rilevare tre costrutti: depressione, ansia, stress. Depressione include: disforia, disperazione, svalutazione della vita, mancanza di interesse/coinvolgimento, anedonia e inerzia. La scala relativa all'Ansia riguarda eccitazione del sistema nervoso autonomo, effetti sui muscoli scheletrici, ansia situazionale ed esperienza soggettiva degli affetti ansiosi. La scala relativa allo Stress valuta la presenza di livelli di arousal non specifico cronico, difficoltà di rilassamento, eccitazione nervosa, irritabilità, agitazione, iperattività, impazienza.
- **Modulo EORTC QLQ 30 e modulo BN 20:** il Quality of Life Group ha sviluppato moduli specifici legati alla sede del tumore che possono essere somministrati al paziente in aggiunta al QLQ 30. Il modulo QLQ BN20 è il modulo specifico per i tumori cerebrali ed è stato validato e tradotto in lingua italiana.

Tabella 1. Schema degli strumenti utilizzati, aree funzionali e aree cerebrali maggiormente coinvolte.

Test	Aree funzionali d'indagine	Aree Cerebrali coinvolte
Mini mental state examination (MMSE)	Valuta le funzioni cognitive globali attraverso sei domini: orientamento temporale e spaziale, memoria, attenzione, calcolo, linguaggio e prassia	Nessuna area cerebrale specifica, vedere singoli subtest
Digit Span	Prova di memoria di cifre; valutare memoria a breve termine verbale e attenzione sostenuta	Corteccia prefrontale, area parietale-temporale sinistra
Trial Making Test	Valutare attenzione divisa, flessibilità cognitiva e memoria di lavoro	Circuito fronto-parietale bilaterale, giro frontale superiore, corteccia cingolata anteriore
Test di Memoria di Prosa	Valutare sia memoria a lungo che breve termine verbale	Porzioni mediali lobi temporali, strutture diencefaliche, regioni orbitali lobi frontali. Lobo frontale sinistro. Area parietale-temporale sinistra
Test Dell'orologio	Valutare abilità visuo-costruttive e funzioni esecutive	Lobo parietale destro, aree prefrontali infero-mediali, lobi frontali bilaterali
Test di fluenza fonemica	Valutare flessibilità mentale di accesso al lessico e produzione secondo le regole indicate	Circuito frontale dorsolaterale sinistro
Test di fluenza semantica	Valutare flessibilità mentale di accesso al magazzino semantico	Porzione media giro temporale medio sinistro
Frontal Assessment Battery (FAB)	Screening delle disfunzioni esecutive globali	Aree prefrontali infero-mediali, giro frontale superiore e medio, sistema dorso-laterale, circuiti fronto-sottocorticali, corteccia cingolata anteriore

3.6. Descrizione del caso clinico

La paziente S.V, in cura per adenocarcinoma polmonare sx al IV stadio, inizia a presentare importanti variazioni nel comportamento e nella personalità; la paziente è passata dall'essere una persona quieta e pacata all'essere maggiormente irritabile, con comparsa di logorrea e uso di linguaggio scurrile. Tali comportamenti non erano mai stati rilevati in precedenza e sono stati testimoniati dal figlio, in quanto la paziente risultava anosognosica rispetto al disturbo. A seguito di questi sintomi acuti si è recata presso il Pronto Soccorso dell'ospedale dove è stata ricoverata per accertamenti, portando al riscontro di metastasi multiple in sede prefrontale sinistra.

La Tabella 2 riporta i dati sociodemografici della paziente S.V. In Tabella 3 vengono riassunti i principali dati anamnestici.

Tabella 2. Scheda sociodemografica della paziente

Genere	F
Età	53
Luogo di nascita	Verona
Nazionalità	Italiana
Stato civile	Coniugata
Figli	2
Scolarità	Diploma (13 anni)
Occupazione	Occupata
Condizione economica	Sufficiente
Rete familiare (convivenza, fonte di supporto)	Convive con marito e figli (sì supporto)

Tabella 3. Anamnesi e diagnosi della paziente S.V.

Diagnosi istologica	Adenocarcinoma polmonare sx, stadio IV con localizzazioni cerebrali multiple
Numero localizzazione delle metastasi cerebrali	2
Localizzazione metastasi cerebrali	Lobo frontale sx (3.8 X 3.5cm), plurime in sede sopra e sottotentoriale e nucleo capsulare sx (biemisferiche)
Sintomi neurologici e neuropsicologici	Disturbi dell'equilibrio, vertigini, disturbi della coordinazione e della motilità fine, modifiche del comportamento e della personalità e difficoltà a ricordare
Anamnesi familiare (familiari con metastasi)	Sì (padre con tumore polmonare con metastasi)
Farmaci assunti con effetto sul SNC	Cortisonici e Ansiolitici
Eventuali altre patologie diagnosticate	Sì (Ipo/Ipertiroidismo)
Attualmente è in cura per problematiche di tipo psicologico (di che tipo)	No
Sta attualmente effettuando intervento psicologico	No
Sta attualmente effettuando psicofarmacoterapia (di che tipo)	No
In passato ha avuto problematiche di tipo psicologico	No
Ha effettuato un intervento psicologico	No
Ha effettuato una psicofarmacoterapia (di che tipo)	Sì (Ipnoinducente)

4. RISULTATI E DISCUSSIONE

4.1. Risultati dei test neuropsicologici

Nella Tabella 4 sono presentati i risultati dei test neuropsicologici somministrati alla paziente. Questi dati forniscono un'analisi dettagliata delle sue performance cognitive nelle diverse aree cognitive valutate dai test.

Tabella 4. Scheda clinica. Test neuropsicologici.

TEST	PUNTEGGIO GREZZO	PUNTEGGIO CORRETTO	CUT-OFF	PUNTEGGIO EQUIVALENTE	RISULTATO
MMSE	27	25.99	23.80	✓	Norma
Digit Span	6	5.83	4.26	P.E. = 4	Norma
Test di Memoria di Prosa: totale	12.6	11.35	4.5	P.E. = 2	Medio-basso
Trail Making Test: A	46.44''	40.44	94	P.E. = 4	Norma
Trail Making Test: B	117.95''	101.95''	283	P.E. = 4	Norma
Trail Making Test: B-A	71.51''	61.51''	187	P.E. = 3	Norma
Clock Drawing Test	13	13	6.55	P.E. = 4	Norma
Fluenza Fonemica	26	23.16	17.77	P.E. =1	Ai limiti di norma
Fluenza Semantica	55	51.95	23.84	P.E. = 4	Norma
FAB	15	14.3	13.5	P.E. = 2	Medio-basso

4.2. Risultati dei questionari Psico-Clinici

L'analisi dei risultati ottenuti dai test evidenzia un interessante contrasto tra le risposte fornite dalla paziente nei diversi questionari. In particolare, emerge una significativa discrepanza tra le risposte del questionario DASS-21 e quelle dei questionari EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BN20.

Nel questionario DASS-21, la paziente sembra riportare livelli di depressione, ansia e stress notevolmente più elevati rispetto alle risposte fornite nei questionari EORTC. Questo contrasto potrebbe indicare una percezione emotiva e psicologica più intensa, che potrebbe essere influenzata dalla presenza delle metastasi cerebrali e dalle relative conseguenze sulla salute mentale.

D'altra parte, nei questionari EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-BN20, la paziente sembra esprimere una valutazione generale del proprio benessere più positiva. Questi questionari si concentrano sulla qualità della vita legata alla malattia e potrebbero non catturare completamente le sfumature emotive più complesse che emergono dal questionario DASS-21.

La discordanza tra le risposte dei diversi questionari solleva l'importante questione della percezione soggettiva e della valutazione oggettiva della salute mentale della paziente.

4.3. Discussione critica del caso clinico della paziente S.V.

La valutazione dei risultati ottenuti dalla paziente S.V. solleva importanti questioni riguardo alle conseguenze cognitive delle metastasi cerebrali, in particolare nelle regioni prefrontali. L'analisi dettagliata delle prestazioni ai test evidenzia infatti una fragilità nei test di fluenza fonemica, memoria di prosa totale e nel test Frontal Assessment Battery (Tabella 4) che pur rimanendo entro i limiti di norma, registrano un punteggio inferiore rispetto agli altri test. Un'alterazione specifica in questi test, all'interno di un quadro cognitivo globale nella norma rivela una possibile compromissione delle funzioni esecutive.

L'ipotesi di un coinvolgimento delle funzioni esecutive è compatibile con la localizzazione della metastasi nella corteccia prefrontale sinistra. Questa regione è ampiamente riconosciuta per il suo ruolo critico nel controllo cognitivo superiore, compresi il processo decisionale, la flessibilità mentale e la pianificazione. La compromissione di queste funzioni può avere un impatto significativo sulla capacità di S.V. di affrontare le sfide cognitive quotidiane e di mantenere una qualità di vita ottimale.

È importante notare che la presenza di deficit specifici nei test di fluenza fonemica, memoria di prosa totale e nel test FAB non deve essere interpretata come una valutazione globale delle capacità cognitive di S.V. Tuttavia, questi risultati offrono un'indicazione chiara dei domini che potrebbero richiedere attenzione e interventi specifici. È fondamentale considerare che l'impatto delle metastasi cerebrali sulle funzioni cognitive può variare notevolmente in base alla localizzazione anatomica e alle aree neurali coinvolte.

In definitiva, l'analisi dei risultati ottenuti dalla paziente S.V. sottolinea la rilevanza della valutazione neuropsicologica nelle metastasi cerebrali e la necessità di

considerare attentamente l'effetto delle localizzazioni tumorali sulle funzioni cognitive. Questo caso contribuisce a un quadro più ampio di come le metastasi cerebrali possono influenzare il funzionamento cognitivo e fornisce spunti per ulteriori indagini su come affrontare e gestire tali complicanze nel contesto oncologico.

5. CONCLUSIONI

Questo elaborato riassume uno studio sperimentale condotto dall'Unità Operativa di Psicologia Clinica in collaborazione con l'U.O. di Oncologia Medica e l'U.O. di Radioterapia dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore- Don Calabria di Negrar di Valpolicella (VR) e finalizzato alla ricerca di una relazione tra localizzazione delle metastasi cerebrali e deficit cognitivi specifici.

In particolare, viene presentato un caso clinico esplicativo di una paziente (S.V.) con metastasi cerebrali multiple in sede frontale sinistra, che permette di evidenziare questa relazione.

I risultati dei test neuropsicologici (Tabella 4) mostrano che la paziente presenta difficoltà in test specifici che coinvolgono i seguenti domini cognitivi: la memoria a lungo termine (Test di Memoria di Prosa: totale, Punteggio corretto = 11.35, P.E. = 2), le funzioni esecutive (F.A.B., punteggio corretto = 14.3, P.E. = 2) e la fluenza fonemica (Test di Fluenza Fonemica, Punteggio corretto = 23.16, P.E. = 1). Queste funzioni sono direttamente legate alla corteccia prefrontale, la stessa area colpita dalla metastasi cerebrale principale. Tale corrispondenza tra le aree deficitarie dei test e la localizzazione della metastasi evidenzia un legame tra la compromissione delle funzioni cerebrali specifiche e la presenza della lesione, supportando quindi l'ipotesi iniziale.

Questi risultati riflettono l'importante legame tra la complessa rete di regioni cerebrali coinvolte nelle funzioni cognitive e le conseguenze derivanti dall'impatto delle metastasi. L'individuazione di deficit cognitivi specifici correlati a determinate aree affette da metastasi rappresenta un passo significativo verso una comprensione più approfondita dei meccanismi patogenetici sottostanti.

L'osservazione della connessione tra localizzazione delle metastasi e deficit cognitivi specifici offre ulteriori prospettive nel contesto clinico. Questi risultati potrebbero informare e guidare le decisioni terapeutiche, permettendo un approccio più personalizzato e mirato nella gestione delle metastasi cerebrali. Inoltre, offrono spunti preziosi per future ricerche, finalizzate a esplorare ulteriormente le sfumature di questa relazione e a identificare strategie di intervento ottimali per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

6. BIBLIOGRAFIA

- Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffietti, R., Ahluwalia, M. S., Nayak, L., Peters, S., Arvold, N. D., Harsh, G. R., Steeg, P. S., & Chang, S. D. (2019). Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y>
- Chaffer, C. L., & Weinberg, R. A. (2011). A Perspective on Cancer Cell Metastasis. *Science*, 331(6024), 1559–1564. <https://doi.org/10.1126/science.1203543>
- Coomans, M. B., Van Der Linden, S. D., Gehring, K., & Taphoorn, M. J. B. (2019). Treatment of cognitive deficits in brain tumour patients: Current status and future directions. *Current Opinion in Oncology*, 31(6), 540–547. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000581>
- Gavrilovic, I. T., & Posner, J. B. (2005). Brain metastases: Epidemiology and pathophysiology. *Journal of Neuro-Oncology*, 75(1), 5–14. <https://doi.org/10.1007/s11060-004-8093-6>
- Gerstenecker, A., Nabors, L. B., Meneses, K., Fiveash, J. B., Marson, D. C., Cutter, G., Martin, R. C., Meyers, C. A., & Triebel, K. L. (2014). Cognition in patients with newly diagnosed brain metastasis: Profiles and implications. *Journal of Neuro-Oncology*, 120(1), 179–185. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1543-x>
- <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-cerebrali/>. (s.d.).
- <https://www.hsr.it/cancer-center/tumori/metastasi-cerebrali/>. (s.d.).
- Lin, X., & DeAngelis, L. M. (2015). Treatment of Brain Metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 33(30), 3475–3484. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9503>
- Noh, T., & Walbert, T. (2018). Brain metastasis: Clinical manifestations, symptom management, and palliative care. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 149, pp. 75–88). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00006-2>
- Taphoorn, M. J., & Klein, M. (2004). Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *The Lancet Neurology*, 3(3), 159–168. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00680-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00680-5)
- Tucha, O., Smely, C., Preier, M., & Lange, K. W. (2000). Cognitive Deficits before Treatment among Patients with Brain Tumors. *Neurosurgery*, 47(2), 324–334. <https://doi.org/10.1097/00006123-200008000-00011>
- Valiente, M., Ahluwalia, M. S., Boire, A., Brastianos, P. K., Goldberg, S. B., Lee, E. Q., Le Rhun, E., Preusser, M., Winkler, F., & Soffietti, R. (2018). The Evolving Landscape of Brain Metastasis. *Trends in Cancer*, 4(3), 176–196. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.01.003>