



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

**Dipartimento di Medicina Traslationale**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE INFERMIERISTICHE  
ED OSTETRICHE**

**Presidente: Prof. Fabrizio Faggiano**

**TESI DI LAUREA**

*“L’impatto degli strumenti della salute digitale sull’aderenza terapeutica nelle donne sottoposte a terapia endocrina adiuvante: una revisione sistematica di studi quantitativi con sintesi narrativa”*

**Relatore:** Montani Doriana

**Correlatore:** Auletta Gaetano

**Candidato:** Bongiorno Laura

Matricola: 20047980

Anno Accademico: 2022/2023



*A tutta la mia famiglia,  
la mia ricchezza più grande.*

## INDICE

<b>1. ABSTRACT.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUZIONE.....</b>	<b>2</b>
2.1 Dati epidemiologici: i numeri del cancro.....	2
2.2 Tumore alla mammella e aderenza terapeutica alla terapia ormonale.....	5
2.3 La salute digitale e l'assistenza oncologica.....	11
<b>3. OBIETTIVO.....</b>	<b>17</b>
<b>4. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>18</b>
4.1 Formulazione PIO.....	18
4.2 Domanda di ricerca.....	18
4.3 Criteri di eleggibilità.....	18
4.4 Strategia di ricerca.....	19
4.5 Processo di selezione.....	20
4.6 Estrazione dati.....	21
4.7 Gestione dei risultati.....	21
4.8 Valutazione della qualità degli studi.....	21
4.9 Sintesi e analisi dei dati.....	21
<b>5. RISULTATI.....</b>	<b>22</b>
5.1 Selezione degli studi e diagramma di flusso.....	22
Figura 1: Diagramma di flusso PRISMA.....	23
5.2 Caratteristiche degli studi.....	24
5.3 Valutazione della qualità degli studi.....	27
Tabella 1: Valutazione metodologica RCT mediante “Casp” checklist.....	28
Tabella 2: Valutazione metodologica degli studi osservazionali mediante “STROBE” checklist.....	29
5.4 Gli strumenti della salute digitale sull'aderenza terapeutica.....	31
5.5 Altri risultati.....	37
<b>6. DISCUSSIONI E LIMITI.....</b>	<b>39</b>
<b>7. CONCLUSIONI.....</b>	<b>45</b>
<b>8. ALLEGATI.....</b>	<b>48</b>
8.1 Allegato 1: Le stringhe di ricerca.....	48

8.2 Allegato 2: Tabella estrazione dati degli studi inclusi nella revisione sistematica.....	56
<b>9. RIFERIMENTI.....</b>	<b>70</b>
<b>10. RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>78</b>



## 1. ABSTRACT

**Background:** Il tasso di interruzione alla terapia endocrina adiuvante (AET) nelle pazienti con tumore alla mammella nei primi 5 anni di trattamento è di circa il 50%, con una progressiva diminuzione dell'aderenza dal primo anno (87%), al terzo (79%) e al quinto (50%). L'interruzione anticipata è correlata ad una riduzione dell'efficacia terapeutica e della qualità di vita, ad un aumento del rischio di recidiva e mortalità, nonché a un aumento di ricoveri e dei costi medici.

**Obiettivo:** esplorare l'impatto degli strumenti della salute digitale nel migliorare l'aderenza terapeutica delle pazienti con tumore alla mammella che assumono AET.

**Metodi:** è stata condotta una revisione sistematica di studi quantitativi con sintesi narrativa seguendo le linee guida "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA). La ricerca è avvenuta a Ottobre, Novembre e Dicembre 2023 ed ultimata a Gennaio 2024 sulle banche dati PubMed, Cinahl, Embase e Scopus. Sono stati inclusi studi osservazionali e studi randomizzati e controllati (RCT), condotti dal 2013 al 2020. La valutazione metodologica è avvenuta in modo indipendente da tre revisori, con successivo confronto, mediante la "Critical Appraisal Skills Programme" (Casp) per RCT, "Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology" (STROBE) per gli studi osservazionali.

**Risultati:** dei 42 studi eleggibili, 7 soddisfacevano i criteri di inclusione per cui analizzati, con un totale di 5742 partecipanti. L'utilizzo di un'app, non era significativamente associata all'aumento dell'aderenza all'AET ( $p= 0,54$ ). Per due studi su tre che indagavano l'invio di un sms promemoria, l'aderenza alla terapia è aumentata ( $p = 0,040$ ) e ( $p= 0,034$ ). L'intervento mediante un flacone di pillole sincronizzato con un'applicazione ha mostrato maggior aderenza nel gruppo sperimentale rispetto al controllo ( $p= 0,004$ ). L'aderenza auto-riferita di un intervento di telemedicina non era statisticamente significativa ( $p= 0,833$ ). Lo studio trasversale mostra un miglioramento dell'aderenza all'AET per il 90,3% dei partecipanti.

**Conclusioni:** Gli interventi digitali sono utili, accettabili ed accessibili, sebbene emerga la necessità di condurre ulteriori studi, mediante interventi digitali più complessi, personalizzati ed a lungo termine, potenziando gli aspetti metodologici. La ricerca futura dovrebbe indagare tutte le potenzialità dell'intelligenza artificiale, il ruolo dell'infermiere e della formazione nell'ambito.

## **2. INTRODUZIONE**

### **2.1 Dati epidemiologici: i numeri del cancro**

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il cancro è una delle principali cause di morte in tutto il mondo, in costante crescita, con una totalità di decessi di 10 milioni (124,7 decessi per 100.000) risultando così la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari [1, 2].

Rispetto al 2020, nel 2022 i nuovi casi di tumore si stima che siano aumentati dell'1,4% circa per gli uomini e dello 0,7% per le donne. Per il 2023 si è stimato un aumento a 395.000 dei nuovi casi di tumore (ad eccezione dei tumori della cute diversi dal melanoma), 208.000 nuovi casi negli uomini e 187.000 nelle donne ed un incremento del numero assoluto annuo di nuove diagnosi [3].

Tuttavia, le percentuali di sopravvivenza sono migliorate, soprattutto per le persone ancora in vita a 10-15 anni da una diagnosi di cancro. Grazie ai progressi della ricerca, il cancro sta sempre più diventando una patologia cronica, maggiormente prevenibile e curabile rispetto al passato [4].

### Incidenza

Nel 2023 in Italia, escludendo i carcinomi della cute non melanomi, i tumori più frequenti sarebbero quelli della mammella (55.900 casi circa), del colon-retto (circa 50.000 casi), del polmone (circa 44.000 casi), della prostata (circa 41.100 casi) e della vescica (circa 29.700 casi). Il tumore maschile più frequente, che corrisponde a quasi il 20% dei casi di tumori maschili, sembra essere quello alla prostata, con circa 41.000 nuovi casi. È seguito dal tumore al polmone, con 29.800 circa nuovi casi (14,3% circa dei tumori maschili), dal tumore al colon-retto (con 26.800 casi, il 12,9% dei tumori negli uomini) e quello alla vescica (con all'incirca 23.700 nuovi casi, l'11,4% circa dei tumori maschili) [3]. Nelle donne continua a prevalere il tumore alla mammella, con quasi 56.000 nuovi casi (il 30% circa di tutti i tumori nelle donne). Segue il tumore del colon-retto-ano (con circa 23.700 nuovi casi, il 12,7% dei tumori femminili), il tumore del polmone (circa 14.000 nuovi casi, il 7,4% dei tumori delle donne) e il cancro dell'endometrio (con 10.200 casi, il 5,5% circa del totale). Si prevede che nei prossimi 20 anni il numero assoluto di tumori aumenterà, in media, dell'1,3% circa per gli uomini e dello 0,6% per le donne [5].



Rapportando i valori Italiani rispetto alla media dell'Unione Europea (UE), il valore dell'indicatore degli anni di vita persi per mortalità prematura o vissuti con disabilità (Disability adjusted life years, DALY), a causa del cancro, su 100.000 abitanti è diminuito del 7% tra il 2000 e il 2010, avvicinando l'Italia alla media dell'UE, tendenza che si è invertita a partire dal 2014. Negli ultimi due decenni il valore dell'indicatore DALY è rimasto superiore alla media UE. Tra il 2000 e il 2017 è stata registrata una diminuzione di anni di vita potenziali persi relativa del 28%, per un totale di 165 anni di vita persi su 100.000 individui di 75 anni di età nel 2017. Tale diminuzione relativa è stata maggiore tra gli uomini (35%) rispetto alle donne (20%) [6]. Nei prossimi due decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche in Italia aumenterà, anche per i tumori più frequenti, quale il tumore della mammella nelle donne (+0,2% per anno), il tumore della prostata negli uomini (+1,0% per anno) e il tumore del polmone in entrambi i sessi (+1,3% per anno) [3].

### Mortalità

La mortalità indica il numero di persone decedute in una popolazione di riferimento in un arco di tempo definito, per una particolare causa, calcolata su 100.000 abitanti in un anno.

Nel contesto europeo, secondo i dati Eurostat, l'Italia presenta tassi di mortalità per il complesso dei tumori più bassi rispetto alla media Ue27. Nel 2020, la media Ue27 è stata di 252 decessi per 100.000 abitanti contro il valore di 239 dell'Italia [7]. Attraverso l'indagine sui decessi e le cause di morte, secondo i dati ISTAT in Italia i tumori causano poco meno di un terzo (28% nel 2019) dei decessi totali. Questa quota, stabile nel corso dell'ultimo decennio, si è lievemente ridotta nel 2020 (al 24%) a causa dell'effetto del progressivo invecchiamento della popolazione, del forte aumento di decessi per Covid-19 e altre cause correlate alla pandemia. Nel 2020, in valore assoluto, i tumori sono stati responsabili di 177.858 decessi (di cui 97.867 uomini e 79.991 donne). In questo anno, la mortalità per tumori ha continuato a diminuire, al contrario di altre cause che hanno subito forti incrementi come, ad esempio, le malattie respiratorie, il diabete, alcune malattie del sistema circolatorio. I tassi di mortalità per tumore sono più elevati per gli uomini rispetto alle donne, ma per gli uomini sono diminuiti di più (-18%); nelle donne il decremento è stato del

9%. Il tumore che causa più decessi negli uomini è quello del polmone (23% dei decessi per tumore), seguito da quello del colon-retto (11%), dalle leucemie e linfomi (8%) e dal tumore della prostata (8%). Nelle donne il primo posto è occupato dal tumore della mammella (16%), seguito dal polmone (13%), dal colon-retto (11%) e dalle leucemie e linfomi (8%). Per il tumore della mammella, principale sede tumorale per le donne, il tasso di mortalità riferito alla popolazione femminile è nel 2020 di 32 decessi per 100mila. La mortalità per questa causa è diminuita solo del 6% nell'ultimo decennio (si passa da 34 a 32 decessi per 100mila tra il 2010 e il 2020) [7].

### Sopravvivenza

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è un indicatore che permette di valutare in base a studi epidemiologici la gravità della malattia e l'efficacia del sistema sanitario. Essa corrisponde alla sopravvivenza media che hanno le persone colpite da un cancro con determinate caratteristiche al momento della diagnosi. La sopravvivenza è influenzata da due elementi: la diagnosi precoce, promossa dai programmi di screening offerti alla popolazione, e la terapia, sempre più mirata ed efficace, grazie a nuove strategie, come quelle dei farmaci a bersaglio molecolare [5]. I tassi di sopravvivenza al cancro in Italia sono migliorati nel tempo, aumentando di circa 10 punti percentuali negli uomini e di 7 punti nelle donne dal 1994 al 2011 [8]. Per le persone diagnosticate nel periodo 2010-2014, i tassi di sopravvivenza a cinque anni per il cancro della prostata, della mammella, del collo dell'utero, del colon e del polmone sono risultati superiori in Italia rispetto alle medie dell'UE. I tassi di sopravvivenza a cinque anni più elevati in Italia sono stati registrati per il cancro alla tiroide nelle donne (96,2 %) e al testicolo negli uomini (93,2 %) [6].

### Prevalenza

La prevalenza dei pazienti oncologici corrisponde al numero di persone che vivono dopo una diagnosi di un tumore. La prevalenza è condizionata sia dalla frequenza con cui ci si ammala, sia dalla durata della malattia (sopravvivenza). Tumori meno frequenti, ma a prognosi favorevole (quindi con lunga sopravvivenza) tendono a

essere rappresentati nella popolazione più di tumori molto frequenti, ma caratterizzati purtroppo da una breve sopravvivenza.

In Italia, nel 2023 sono più di 3,7 milioni le persone in vita dopo una diagnosi di tumore: il 6,4% circa della popolazione italiana [5].

## 2.2 Tumore alla mammella e aderenza terapeutica alla terapia ormonale

“I numeri del cancro in Italia 2023” confermano che il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (30%) è un tumore mammario. I dati relativi stimano un’incidenza di circa 55.900 nuove diagnosi nelle donne con lieve incremento rispetto al 2022 (55.700), una sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi del 88%, con una probabilità di vivere ulteriori 4 anni, condizionata dall’aver superato il primo anno dopo la diagnosi, del 91%. La prevalenza riguarda un numero totale di 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella. Il tasso di mortalità per questo tumore nel 2022 registra 15.500 decessi. Le stime per il 2023 non sono attualmente disponibili [3]. Riguardo alla progressione negli anni, secondo i dati ISTAT, dalla fine degli anni novanta si osserva una continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile a una maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce ed ai progressi terapeutici [9].

Secondo le recenti Linee Guida per la pratica “European Society for Medical Oncology (ESMO)” (da cui è stata prodotta una Linea Guida per le pazienti) il cancro della mammella origina dalle cellule del tessuto mammario trasformate e in anomala moltiplicazione, sino a formare un nodulo maligno o tumore. Le opzioni di trattamento sono la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia, la terapia endocrina e la terapia a bersaglio molecolare e la loro attuazione dipende da una molteplicità di fattori:

1. Stadio del tumore. Il cancro della mammella viene classificato in base al sistema TNM (T-tumore, N-linfonodi, M-metastasi a distanza) che considera le dimensioni del tumore, il grado di interessamento dei linfonodi e l’eventuale diffusione della malattia al di fuori della mammella e dei linfonodi ad altre parti del corpo. Queste informazioni vengono utilizzate per facilitare la scelta della strategia terapeutica ottimale. Secondo tale classificazione è possibile distinguere:

- a. il cancro della mammella in stadio precoce (noto come stadio 0-IIA): in questa forma il tumore non si è diffuso al di fuori della mammella o dei linfonodi ascellari. Questi tumori sono solitamente operabili e il trattamento primario è spesso rappresentato dalla chirurgia, anche se molte pazienti ricevono anche la terapia sistemica neoadiuvante preoperatoria.
  - b. cancro della mammella localmente avanzato (stadio IIB-III): in questo caso il cancro si è diffuso dalla mammella ai tessuti o ai linfonodi vicini. Nella grande maggioranza delle pazienti, il trattamento iniziale per il cancro della mammella localmente avanzato è rappresentato dalle terapie sistemiche. A seconda del grado di diffusione del cancro, i tumori localmente avanzati possono essere operabili o inoperabili (in questo caso, la chirurgia potrebbe essere comunque praticata qualora il tumore si riducesse dopo la terapia sistemica).
  - c. cancro della mammella metastatico (stadio IV): Il cancro della mammella viene definito metastatico se si è diffuso ad altre parti del corpo come le ossa, il fegato o i polmoni. Il cancro della mammella metastatico non è curabile, ma può essere trattato.
  - d. cancro della mammella avanzato: è l'espressione utilizzata per descrivere sia un cancro mammario localmente avanzato inoperabile, sia un cancro mammario metastatico.
2. Grado. Il grado si basa sulla misura in cui le cellule tumorali differiscono nel loro aspetto dalle cellule mammarie normali e sulla velocità con cui si moltiplicano. Il grado viene espresso con un valore compreso tra 1 e 3 e riflette l'aggressività delle cellule tumorali; più alto è il grado più aggressivo sarà il tumore.
  3. Tipologia di tumore. Per quanto riguarda la tipologia, i tumori della mammella si dividono a loro volta in:
    - a. Cancro della mammella non invasivo (in situ): è una lesione pre-maligna, ossia non è ancora un cancro invasivo, ma può evolvere sino a diventare una forma invasiva di tumore mammario. In questo tipo di cancro, le cellule cancerose sono localizzate nei dotti della mammella, ma non si sono ancora diffuse al tessuto mammario sano.
    - b. Cancro della mammella invasivo: indica un cancro che si è diffuso al di fuori dei dotti (cancro della mammella duttale invasivo) o dei lobuli (cancro della

mammella lobulare invasivo). Questo tipo di cancro può essere ulteriormente classificato in base alle sue caratteristiche istologiche; per esempio, i tumori mammari tubulari, mucinosi, midollari e papillari sono sottotipi istologici, di cancro della mammella, seppur più rari.

4. Sottotipi in base allo stato dei recettori ormonali e all'espressione del gene HER2.

La crescita di alcuni tumori è stimolata dagli ormoni estrogeni e progesterone. È importante stabilire se un tumore sia positivo o negativo per il recettore degli estrogeni (oestrogen receptor, ER) o il recettore per il progesterone (progesterone receptor, PgR), poiché i tumori che presentano alti livelli di recettori ormonali possono essere trattati con farmaci che riducono la stimolazione ormonale della crescita del tumore. HER2 è anch'esso un recettore coinvolto nella crescita cellulare ed è presente nel 20% circa dei tumori della mammella. I tumori che presentano un livello elevato di HER2 possono essere trattati con farmaci anti-HER2. I tumori negativi per ER e PgR e che non esprimono livelli elevati di HER2 vengono descritti come tumori triplo-negativi.

I tumori possono essere classificati in sottotipi in base allo stato dei recettori ormonali e di HER2 come segue: simil-luminali A (tumori ER e PgR-positivi, HER2-negativi), simil-luminali B (tumori ER- e/o PgR-positivi, HER2-positivi o negativi), sovraesprimenti HER2 (tumori ER e PgR-negativi, HER2-positivi) e basal-like (tumori triplo-negativi).

Per quanto riguarda quest'ultima classificazione, in merito alla molteplicità dei trattamenti disponibili, si annoverano le terapie endocrine/ormonali. Gli ormoni sono molecole prodotte nell'organismo da ghiandole appartenenti al sistema endocrino. Essi, regolando l'attività di organi specifici che raggiungono attraverso il circolo sanguigno anche in aree distanti da quella in cui sono stati prodotti, possono essere in grado di stimolare la crescita di alcuni tumori al seno. Per verificare tale condizione, si effettua un esame istologico sul materiale prelevato nel corso di una biopsia o dell'intervento chirurgico e, se i recettori sono effettivamente presenti, si dice che il tumore è positivo per i recettori degli estrogeni (ER+) e/o per quelli del progesterone (PR+). Ciò significa che se gli ormoni sessuali femminili stimolano la crescita della massa tumorale, la terapia ormonale è indicata. Questo tipo di trattamento non viene preso in considerazione se il tumore non presenta i recettori (ed è quindi detto

"negativo" per questi due fattori). Pertanto, lo scopo delle terapie ormonali/endocrine è quello di ridurre gli effetti degli estrogeni sulla crescita delle neoplasie mammarie ER-positivo e rappresentano il tipo più importante di trattamento sistemico per queste forme di cancro, chiamate anche tumori ormono-dipendenti. Sono disponibili diversi tipi di terapie endocrine che si assumono per via orale o come iniezione, anche in combinazione tra loro:

- I modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (selective oestrogen receptor modulators, SERM) che bloccano ER sulle cellule mammarie e impediscono agli estrogeni di legarsi ai loro recettori. Un esempio di farmaco utilizzato è il Tamoxifene.
- I down-regolatori selettivi del recettore per gli estrogeni (selective oestrogen receptor downregulators, SERD), come fulvestrant, agiscono in modo analogo ai SERM, ma riducono anche il numero di ER.
- Al fine di ridurre la quantità di estrogeni prodotti dalle ovaie che raggiungono il tumore, alle donne in pre/perimenopausa può essere offerta la soppressione della funzione ovarica mediante analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine o mediante chirurgia ovarica.
- Gli inibitori dell'aromatasi riducono la produzione di estrogeni in tessuti e organi diversi dalle ovaie e, pertanto, sono efficaci solo nelle donne in postmenopausa, a meno che la funzione ovarica nelle donne in premenopausa non sia soppressa. Tra i più conosciuti annoveriamo: anastrozolo, letrozolo ed exemestane [10].

Per quanto riguarda il suo utilizzo la terapia ormonale può essere:

1. terapia neoadiuvante, utilizzata per ridurre le dimensioni del tumore prima dell'intervento chirurgico;
2. terapia adiuvante per ridurre il rischio di recidiva, ovvero la probabilità che il tumore si ripresenti dopo la conclusione di altri trattamenti (intervento chirurgico, radioterapia e/o chemioterapia);
3. terapia che può contribuire a ridurre per un certo periodo i sintomi di una malattia in fase più avanzata;
4. terapia unica da adottare, se gli altri trattamenti non sono indicati;

5. terapia indicata per la ricomparsa della malattia o quando questa viene diagnosticata già in fase avanzata;
6. terapia di farmaco-prevenzione in persone sane ma ad alto rischio, per prevenire la comparsa di alcuni tipi di tumore, ma sul rapporto fra rischi e benefici di questo tipo di approccio gli esperti hanno pareri discordanti [11].

È importante sottolineare che fino al 75% di tutte le neoplasie mammarie sono sottotipi luminali, cioè tumori positivi per l'espressione del recettore degli estrogeni e/o del recettore del progesterone. Per questo tipo di cancro al seno, la maggior parte delle linee guida raccomanda la terapia endocrina adiuvante (AET) dopo l'intervento chirurgico e altri trattamenti adiuvanti [12]. Le linee guida internazionali concordano con una durata standard del trattamento di 5 anni, ma può essere suggerita una terapia estesa di 10 anni a seconda delle caratteristiche individuali del tumore e del paziente con il supporto di algoritmi specifici. È stato dimostrato che l'AET riduce il rischio di recidiva del 30% e la mortalità del 40% nei pazienti con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi, la terapia prolungata ne determina un'ulteriore riduzione [13] e che i pazienti conformi a tale terapia hanno un maggior soddisfacimento al trattamento [14] ed una sopravvivenza migliore, rispetto a coloro che sospendono i trattamenti o non vi aderiscono correttamente [15].

È importante sottolineare che un gran numero di pazienti con cancro al seno non soddisfa le condizioni per l'adesione. In media, solo il 74% delle pazienti aderisce all'AET durante 5-10 anni di trattamento per il cancro al seno e i tassi di adesione diminuiscono nel tempo. Il tasso di interruzione riportato in letteratura nei primi 5 anni di trattamento è di circa il 50% con una progressiva diminuzione dell'aderenza dal primo anno (87%) al terzo (79%) e al quinto (50%) [13]. Recenti studi infatti mostrano che l'aderenza ai trattamenti cala drasticamente dal primo al quinto anno di trattamento e questo problema viene correlato ad una molteplicità di fattori contribuenti [16]. Le due cause principali che mettono a repentaglio il successo del trattamento AET sono la non aderenza al piano terapeutico e la non persistenza ai trattamenti. La non aderenza si verifica quando una paziente non riesce ad assumere il trattamento come prescritto durante tutto il periodo di trattamento (es. salta le dosi), la non persistenza si verifica quando una paziente interrompe il trattamento ininterrottamente per un periodo di tempo prolungato [17].

È stato dimostrato che l'interruzione anticipata dell'AET è correlata ad una riduzione dell'efficacia terapeutica, a un aumento del rischio di recidiva, nonché a un aumento di ricoveri e dei costi medici ed a una bassa qualità della vita dovuta alla progressione della malattia e al trattamento. Secondo una recente revisione sistematica la non aderenza e la non persistenza al trattamento endocrino/ormonale influenzano negativamente la sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale. Secondo gli autori, un migliore follow-up, con particolare attenzione all'aderenza e alla persistenza, potrebbe essere di vitale importanza per migliorare i risultati sanitari tra i pazienti con carcinoma mammario sottoposti ad AET [17].

I fattori più frequentemente indagati come sotto-causa di discontinuità e/o interruzione al trattamento in letteratura riguardano fattori legati al paziente ed alla terapia. I fattori di maggior incidenza sono quelli relativi alle condizioni di vita del paziente, alla natura dinamica e complessa della terapia, alla scarsa continuità del sistema sanitario e alle difficili condizioni socio-economiche. I fattori ricorrenti identificati come associati a una scarsa adesione includono l'età più avanzata e la più giovane, la mancanza di caregiver, la depressione, l'indice elevato di comorbilità e gli effetti avversi dell'AET [16, 18]. Un altro elemento significativo associato alla mancata aderenza all'AET è la scarsa comunicazione paziente-medico, una spiegazione inadeguata del tipo e della gravità degli effetti collaterali all'inizio del trattamento e una scarsa considerazione degli stessi durante le visite di follow-up. Infatti, molti studi hanno evidenziato l'importanza di discutere le potenziali preoccupazioni e di stabilire un rapporto di fiducia operatore-paziente nell'accettazione e nell'aderenza all'AET [17, 18]. E' possibile garantire una maggior aderenza ai trattamenti andando a controllare una serie di aspetti decisivi come la percezione delle pazienti rispetto alla reale necessità di supporto, l'elevata preoccupazione di quest'ultime e l'esigenza di aumentare l'autoefficacia. Inoltre, numerosi studi clinici ed epidemiologici dimostrano che gli effetti collaterali dei trattamenti hanno un impatto significativo sulla qualità della vita e svolgono un ruolo primario nell'aderenza sub-ottimale all'AET nelle pazienti affette da cancro al seno [13]. Gli effetti collaterali dei farmaci, le reazioni avverse sottostimate, la tossicità dei trattamenti e l'uso continuo dei farmaci sono emersi come fattore predittivo negativo, per cui è probabile che una strategia di prescrizione più attenta per l'inizio



e la continuità all'AET ne aumenti i livelli di aderenza [18] [19]. Come quanto emerge dalla letteratura di riferimento, numerosi studi recenti hanno investigato le strategie da attuare nell'aumentare l'aderenza terapeutica nelle donne in AET, includendo gli interventi educativi rivolti al paziente per migliorare la conoscenza dei benefici dei farmaci, degli effetti avversi e della loro gestione; interventi sul migliorare il dialogo tra operatore-paziente su questioni relative alla fertilità, alla qualità della vita ed al supporto sociale, interventi rivolti a garantire un'adeguata riconciliazione dei farmaci durante la dimissione ospedaliera, ma si evince la necessità di convogliare tutte le strategie possibili per migliorare questi interventi, in un'epoca "digitale" mediante l'utilizzo di strumenti che possano migliorare l'assistenza globale al paziente.

### 2.3 La salute digitale e l'assistenza oncologica

L'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile approvata dall'ONU evidenzia che la diffusione di tecnologie dell'informazione, della comunicazione e l'interconnessione globale hanno un grande potenziale per accelerare il progresso umano, colmare il divario digitale e sviluppare società improntate sulla conoscenza. I quattro obiettivi strategici del documento hanno lo scopo di fornire orientamento e coordinamento sulla trasformazione sanitaria digitale globale e di rafforzare le sinergie tra le iniziative e le parti interessate per migliorare i risultati sanitari:

1. Promuovere la collaborazione globale ed il trasferimento di conoscenze sulla salute digitale;
2. Promuovere l'attuazione delle strategie nazionali improntate sulla sanità digitale;
3. Rafforzare la governance per la sanità digitale a livello globale, regionale e nazionale;
4. Sostenere sistemi sanitari incentrati sulle persone resi possibili dalla salute digitale.

Gli obiettivi a breve termine affinché vi sia un maggior coinvolgimento dei cittadini nell'ambito della salute digitale riguardano:

- a. La diffusione delle migliori pratiche cliniche per coinvolgere professionisti e pazienti, come partecipanti attivi dello sviluppo e dell'attuazione della strategia globale sulla salute digitale;

- b. Fornire sostegno ai paesi membri con strumenti accessibili per consentire l'alfabetizzazione alle tecnologie ed ai sistemi sanitari digitali;
- c. Sviluppare un quadro che consenta ai singoli individui di conoscere ed utilizzare gli strumenti dei servizi sanitari digitali;
- d. Sviluppare standard minimi globali per l'adozione delle cartelle cliniche elettroniche;
- e. Sviluppare una guida globale sulla medicina personalizzata;
- f. Sviluppare un quadro etico per le tecnologie rivolte alla salute, per supportare i paesi nel rafforzare la fiducia della popolazione nella salute digitale all'interno o all'esterno del contesto di un'emergenza sanitaria pubblica;
- g. Promuovere l'etica, la governance e la sicurezza nella gestione e nel trattamento dei dati per la ricerca o per altri requisiti di condivisione dei dati per il bene pubblico;
- h. Identificare le competenze chiave dell'alfabetizzazione sanitaria digitale che potrebbero essere incluse nei programmi di istruzione e formazione degli operatori sanitari [20].

In linea con il piano strategico mondiale, anche a livello Europeo la Comunicazione della commissione Europea recante “Telemedicina a beneficio dei pazienti, dei sistemi sanitari e della società”, emanata dalla Commissione europea il 4 novembre 2008, è finalizzata a sostenere gli Stati membri nella realizzazione di servizi di Telemedicina attraverso specifiche iniziative, tra le quali:

- creare fiducia nei servizi di Telemedicina;
- favorire l'accettazione del nuovo strumento;
- apportare chiarezza giuridica;
- risolvere i problemi tecnici ed agevolare lo sviluppo del mercato.

La Commissione europea ha individuato specifiche azioni da intraprendere a livello di ciascuno Stato membro. Tali azioni prevedono che ciascuno membro valuti le proprie esigenze e priorità in materia di Telemedicina affinché diventino parte integrante delle strategie nazionali in materia di sanità, e che ciascuno di essi valuti ed adegui le rispettive normative nazionali al fine di consentire un accesso più ampio ai servizi di Telemedicina, affrontando questioni quali l'accreditamento, la responsabilità, i rimborsi, la tutela della sfera privata e dei dati personali [21].

L'Unione Europea considera il processo di digitalizzazione uno strumento essenziale a servizio della cura del cancro [22] e la messa a punto di strategie per superare le "barriere" che si oppongono ad una piena trasformazione digitale è considerata inderogabile per scopi clinico-assistenziali, di ricerca e di programmazione.

Anche a livello Nazionale le opportunità proposte dall'e-Health sono molteplici, tra cui annoveriamo:

1. L'equità di accesso all'assistenza sanitaria;
2. Migliore qualità dell'assistenza garantendo la continuità delle cure;
3. Miglior efficacia, efficienza, appropriatezza;
4. Contributo all'economia.

Al fine di garantire queste opportunità è necessario rendere la medicina sempre più personalizzata e precisa [21].

In Italia, uno dei presupposti per il raggiungimento degli obiettivi di salute del paese è la transizione ad una sanità digitale, aspetto che contribuisce a semplificare l'accesso ai servizi sanitari e socio-assistenziali e a ridisegnare un modello di SSN che accompagni il paziente nella fruizione dei servizi sanitari, rispettandone le esigenze e contenendo i costi. Questa esigenza è recepita nella Conferenza Stato Regioni ed anche inserita nella verifica dei Livelli Essenziali di Assistenza. Per raggiungere queste finalità, diviene necessario garantire una governance nazionale al processo di digitalizzazione con una visione strategica, sistemica e integrata, che, grazie a protocolli tecnici coordinati e flessibili, consenta l'interoperabilità dei sistemi di "Information and Communication Technologies (ICT)", riducendo il rischio di disallineamenti locali.

Il DM 29 aprile 2022 recante "Approvazione delle linee guida organizzative contenenti il «Modello digitale per l'attuazione dell'assistenza domiciliare»", pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 24 maggio 2022 rappresenta un passo avanti verso la concretizzazione degli obiettivi in termini di digitalizzazione. Il documento, approvato in Conferenza Stato-Regioni, definisce infatti il modello organizzativo per realizzare i servizi di telemedicina, rivolto al potenziamento dell'assistenza territoriale. E' prevista l'implementazione dei diversi servizi di telemedicina nel setting domiciliare, attraverso la razionalizzazione dei processi di presa in carico e la definizione dei relativi aspetti operativi, consentendo di erogare servizi mediante

team multiprofessionali secondo quanto previsto dalla legislazione, anche a distanza. Tra gli obiettivi di sistema previsti dall'attivazione di tale modello, rientrano:

- a. L'incremento del numero di pazienti presi in carico a domicilio, quale obiettivo macro proposto dal Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), consentendo di raggiungere il valore soglia del 10% degli assistiti ultrasessantacinquenni;
- b. Garantire a tutta la popolazione lo stesso livello assistenziale e qualità delle cure erogate migliorando l'efficienza organizzativa anche in contesti geograficamente svantaggiati;
- c. Fornire al paziente un'assistenza che comprenda risposte a bisogni clinico-assistenziali e psicologici, anche per ridurre l'impatto negativo del vissuto di malattia del paziente;
- d. Ridurre gli accessi al pronto soccorso, l'ospedalizzazione e l'esposizione ai rischi legati ad essa, nonché il ricorso all'istituzionalizzazione;
- e. Permettere una dimissione protetta dalle strutture di ricovero potendo assicurare a domicilio la continuità di assistenza e cure di pari efficacia;
- f. Ridurre gli accessi in day hospital sviluppando risposte alternative a domicilio;
- g. Ridurre gli accessi, da parte degli assistiti, in luoghi di cura non appropriati per la patologia;
- h. Prendere in carico il paziente a domicilio, coordinando la gestione e assicurando il costante monitoraggio di parametri clinici, al fine di ridurre il rischio d'insorgenza di complicazioni in persone a rischio o affette da patologie croniche;
- i. Fornire alla famiglia educazione terapeutica nel proprio contesto di vita, migliorando l'uso di risorse e di servizi, favorendo le attività di sorveglianza in ambito sanitario;
- j. Accrescere l'utilizzo appropriato dei servizi a distanza finalizzato ad una più efficace risposta ai bisogni assistenziali;
- k. Migliorare la qualità di vita percepita del paziente, delle famiglie e dei caregiver;
- l. migliorare le transizioni tra setting grazie all'informatizzazione e all'interoperabilità dei sistemi e favorire la continuità informativa nelle transizioni tra setting [1].

Con il termine sanità digitale si intendono tutte le tecnologie dell'informazione e della comunicazione (ICT) necessarie al funzionamento del sistema sanitario, dalla

ricetta elettronica alla telemedicina e teleassistenza, alle informazioni di supporto agli studi epidemiologici e di ricerca clinica, capaci di offrire soluzioni efficaci per rendere i servizi dedicati più accessibili ed inclusivi per tutti, ponendo il cittadino al centro del sistema [1, 23]. La sanità digitale si può avvalere di strumenti tecnologici all'avanguardia, offrendo alla ricerca clinica l'opportunità di innovare e allontanarsi da un apparato di ricerca spesso estremamente costoso, lento, gravoso e disomogeneo [24]. L'utilizzo delle tecnologie dell'informazione e della comunicazione in ambito sanitario per migliorare la salute e l'assistenza dei cittadini viene definito "e-health". Tale concetto, unito ai progressi della Sanità Digitale degli ultimi 10 anni hanno rivoluzionato diverse aree cliniche. Gli smartphone, gli smartwatch, i social media hanno trasformato il modo in cui le persone lavorano, giocano e gestiscono la loro salute. I più recenti software hanno radicalmente cambiato anche la pratica clinica, e le conseguenti interazioni medico-paziente-struttura ospedaliera e sono state riscontrati miglioramenti in ambito di qualità della vita e cura di sé e nei risultati clinici nei pazienti con patologie croniche [25].

Tra le aree tecnologiche principali dell'e-Health annoveriamo:

- la telemedicina (tele-diagnostica, teleassistenza, teleconsulto, tele-chirurgia, ecc.);
- l'informazione sanitaria online (su web, social media, ecc.);
- la cartella clinica elettronica (electronic health record), e-Prescription..;
- il telesoccorso e supporto alle situazioni di emergenza;
- il digital wellbeing (ossia le tecnologie digitali per il benessere personale e per la prevenzione);
- i dispositivi mobili, portatili e indossabili (m-health);
- l'e-Patient (ossia la partecipazione informata del paziente a piattaforme web o internet);
- la robotica medica e protesica avanzata;
- la diagnostica avanzata assistita da algoritmi di intelligenza artificiale e di Big Data;
- le medicine digitali o pillole digitali (che combinano farmaci con micro-sensori incorporati);
- le nuove terapie digitali.

In linea con gli obiettivi strategici elencati a livello Mondiale, Europeo e Nazionale, è importante che vengano potenziati e sviluppati nuovi sistemi di digitalizzazione dell'assistenza che vedono le strategie della salute digitale come strumento potenziale a garantire un'assistenza più efficace ed efficiente [3].

Tuttavia, l'innovazione della sanità digitale è relativamente nuova nelle cure oncologiche, che rappresentano l'area di spesa sanitaria in più rapida crescita. Le opportunità per l'innovazione della sanità digitale in oncologia includono tecnologie a supporto di pazienti, di medici e delle infrastrutture destinate alla cura.

Prima del COVID-19, la salute digitale e la telemedicina erano rare nell'assistenza oncologica globale standard. Con la pandemia sono nate nuove esigenze e sfide dei sistemi sanitari, volte a migliorare l'accesso alle cure, ampliando la portata della cura clinica e sostenendo gli operatori a raggiungere più facilmente i pazienti con accesso limitato alle cure. Il crescente utilizzo dell'e-Health ha inaugurato una nuova era di cura del cancro incentrata sul paziente che va oltre il tradizionale modello di assistenza di persona, si muove verso valutazioni e interventi in tempo reale, dinamici e assistiti dalla tecnologia. L'e-Health ha il potenziale per migliorare l'erogazione delle cure contro il cancro attraverso una migliore comunicazione tra paziente e operatore sanitario, una migliore valutazione e gestione dei sintomi e della tossicità e un coinvolgimento ottimizzato dei pazienti attraverso il continuum della cura del cancro [26, 27, 28].

Come si evidenzia dalla ricerca clinica, vi è da oltre un decennio l'interesse di utilizzare la tecnologia per aumentare l'accessibilità, la scalabilità e il rapporto costo-efficacia delle cure [29]. Fornire interventi tramite telefono e Internet, tramite telefonate, video conferenze, applicazioni mobili e pagine Web, può ridurre il carico di tempo del trattamento del cancro ed estendere l'accesso a interventi basati sull'evidenza per la prevenzione e il controllo del cancro, la sorveglianza e il monitoraggio, l'educazione e le cure di supporto, la decisione terapeutica [24, 30].

Studi recenti hanno rivelato che gli interventi di e-Health in ambito oncologico hanno avuto un impatto positivo significativo sulla qualità della vita, sull'autoefficacia, sul disagio e sull'affaticamento al follow-up rispetto alle cure abituali [31]. La transizione ad una sanità digitale, agendo in maniera trasversale su diversi ambiti, favorisce le diverse organizzazioni nell'accelerare il raggiungimento

di obiettivi strategici, ossia ridurre l'incidenza di tumori, migliorare diagnosi e cura, ridurre la mortalità per cancro, migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei lungosopravvissuti [1].

Inoltre, come quanto emerge dalla letteratura scientifica, la ricerca futura nel campo della sopravvivenza dovrebbe mirare a definire con maggior precisione i bisogni ed il profilo psicosociale dei sopravvissuti al cancro in termini di rischio di tossicità a lungo termine, favorire l'adozione di interventi comportamentali e di supporto digitali, contribuire a migliorare l'autoefficacia nella gestione delle conseguenze della cura del cancro e salute e l'alfabetizzazione. Questi impegni in termini di ricerca consentirebbero in definitiva lo sviluppo e l'implementazione di modelli di cura personalizzati in grado di gestire contemporaneamente le conseguenze della cura del cancro e di ottimizzare le risorse mediante l'utilizzo di strumenti innovativi ed all'avanguardia [32].

### **3. OBIETTIVO**

Data la rilevanza del problema in oggetto, l'obiettivo della revisione sistematica è quello di esplorare, consultando la letteratura di riferimento, l'impatto degli strumenti della salute digitale nel migliorare l'aderenza terapeutica delle pazienti con tumore alla mammella che assumono terapia endocrina adiuvante (AET).

## 4. MATERIALI E METODI

La ricerca della letteratura è stata condotta inizialmente consultando la letteratura di riferimento. Successivamente, è stato deciso il foreground dello studio, concentrandosi sul problema, il rationale e ponendo l'obiettivo della ricerca. In seguito è stato individuato un PIOs ed una domanda di ricerca specifica. Il reporting della revisione è avvenuto mediante l'utilizzo delle Linee Guida del 2020 "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA) [33].

### 4.1 Formulazione PIO

P= donne in AET;

I= strumenti della salute digitale;

O= aderenza terapeutica;

s= studi quantitativi di letteratura primaria.

### 4.2 Domanda di ricerca

Qual è l'impatto degli strumenti della salute digitale sull'aderenza terapeutica nelle pazienti che assumono terapia endocrina adiuvante?

### 4.3 Criteri di eleggibilità

Gli studi sono stati inclusi a patto di soddisfare i seguenti criteri del framework PIOs:

1. Popolazione in studio: donne con tumore alla mammella sottoposte ad AET;
2. Intervento: Interventi digitali quali utilizzo di software, web, piattaforme digitali, app, interventi telefonici e di tele-nursing, messaggi di testo e tutti gli strumenti digitali come i porta pillole digitali;
3. Outcome primario: miglioramento dell'aderenza terapeutica;
4. Tipo di studio: studi quantitativi di letteratura primaria.

Sono stati esclusi tutti gli studi che non soddisfacevano i criteri di inclusione sopracitati. Nella ricerca, sono stati esclusi gli studi che trattano di:

1. Popolazione: studi che valutavano l'efficacia della salute digitale su popolazione con altre patologie croniche, come diabete, patologie cardiovascolari o asma. Inoltre, sono stati esclusi tutti gli studi che valutavano l'impatto degli interventi digitali su pazienti con tumore alla mammella solo in fase di chirurgia,



radioterapia o chemioterapia e, inoltre, gli studi che presentavano un'aderenza terapeutica complessiva che non mostrassero risultati specifici in merito all'aderenza nelle pazienti in AET; inoltre sono stati esclusi studi che avevano come popolazione altri soggetti con differenti tipologie tumorali.

2. Intervento: non sono stati presi in considerazione tutti gli interventi che non trattavano la salute digitale, come l'utilizzo di interventi di counselling in presenza e/o tutte le modalità di assistenza "face to face".
3. Outcome: sono stati esclusi dalla revisione interventi esclusivamente rivolti a migliorare la qualità di vita, garantire l'efficacia delle cure e la sicurezza;
4. Tipo di studio: sono stati esclusi tutti gli studi di letteratura secondaria come revisioni della letteratura, revisioni sistematiche, metanalisi; inoltre, studi qualitativi, focus group, letteratura grigia, protocolli di ricerca e studi di fattibilità o studi pilota.

#### 4.4 Strategia di ricerca

La ricerca è stata condotta nei mesi di Ottobre, Novembre e Dicembre 2023 ed ultimata nel mese di Gennaio 2024, sulle principali banche dati scientifiche PubMed, Cinahl, Embase e Scopus, mediante l'utilizzo di parole chiave anche combinate tra loro per rendere la ricerca più esaustiva e pertinente, avvenuta dopo un'iniziale ricerca esplorativa per identificare i termini chiave generici utili per affrontare la ricerca.

Le parole chiave utilizzate nei suddetti database sono state: "electronic health intervention", "digital health", "oncology", "tele-medicine", "tele-health", "m-health", "e-health", "e-health app", "breast cancer", "therapeutic adherence and compliance", "medication adherence", "adjuvant endocrine therapy", "hormone therapy".

Sono stati utilizzati Operatori Booleani ("AND", "OR"), termini MeSH e liberi e sono state composte le stringhe di ricerca (*Allegato 1*).

Per quanto riguarda la banca dati PubMed la stringa di ricerca è stata ottenuta ricercando in un primo momento i termini MeSH e, per ogni termine, è stato aggiunto "l'entry terms" corrispondente utile ai fini della ricerca, inserito nella stringa come "text word". Inoltre, al fine di identificare ulteriori studi includibili,

sono stati ricercati manualmente studi suggeriti dal database per affinità, dichiarati in fase di screening.

#### 4.5 Processo di selezione

Il processo di selezione è partito nel mese di Gennaio 2024, tenuto conto di tutti i criteri di inclusione sopra citati. Si è deciso di includere studi quantitativi di letteratura primaria. Al fine di poter essere maggiormente inclusivi nella ricerca, si è scelto di non limitare la ricerca sui Paesi in cui sono stati condotti gli studi. Per quanto riguarda Pubmed, Embase e Scopus non sono stati utilizzati ulteriori filtri nella ricerca, per quanto riguarda la banca dati Cinahl è stato scelto di visionare articoli di “pubblicazione accademica”, al fine di indirizzare la ricerca eliminando fonti di letteratura grigia, non utili ai fini della presente ricerca. Si è volutamente deciso di non dichiarare un limite di tempo degli studi da analizzare.

Dopo la consultazione del quattro database prescelti, sono stati ottenuti tutti i titoli degli articoli ed il numero di questi relativi ad ogni database.

Nella prima fase del processo, sono stati comparati tutti i titoli emersi da tutte e quattro le banche dati ed eliminati possibili duplicati, non utili ai fini del processo di selezione. Nella seconda fase, sono stati analizzati i titoli degli articoli rimanenti. Una volta esclusi i titoli non pertinenti, si è proceduto a selezionare gli abstract presenti dei titoli inclusi (eliminando in questa fase gli studi in cui era assente l’abstract dell’articolo) e, in questa fase, sono stati recuperati articoli suggeriti dai database per garantire una maggior inclusione della ricerca. Successivamente, dopo aver selezionato gli abstract pertinenti, sono stati visionati i “full text” degli abstract corrispondenti e scartati qualora la revisione completa non fosse del tutto esaustiva rispetto ai criteri di inclusione descritti in precedenza. Il processo di valutazione di eleggibilità degli studi è stato completato da due revisori indipendenti (L.B. e G.A.) ed è stato richiesto un parere ad un terzo revisore (D.M.), in caso di disaccordi sull’inclusività dopo lettura completa dell’articolo. Alla fine del processo di selezione sono stati definiti gli articoli eleggibili per l’inclusione nella revisione e, in definitiva, scelti per l’analisi e l’estrazione dei dati.

#### 4.6 Estrazione dati

I dati degli studi inclusi nella revisione sono stati estratti seguendo una tabella riassuntiva analoga per tutti gli studi inclusi, utile a garantire coerenza rispetto all'obiettivo prefissato (*Allegato 2*). I dati sono stati riassunti in tabella rispettando i criteri di analisi dello studio descrivendo in particolare: il titolo, gli autori, l'obiettivo, il disegno di studio, i partecipanti, gli outcome osservati, l'intervento, i risultati e le conclusioni con i limiti degli studi.

#### 4.7 Gestione dei risultati

I risultati degli studi inclusi sono stati suddivisi in base all'identificazione delle tipologie di strategie della salute digitale ed al loro impatto sull'aderenza terapeutica nelle donne in AET.

#### 4.8 Valutazione della qualità degli studi

La valutazione metodologica degli studi inclusi è stata effettuata mediante strumenti di valutazione della qualità. Si è deciso di utilizzare lo strumento "Critical Appraisal Skills Programme" (Casp) [34] per gli studi randomizzati e controllati, mentre gli osservazionali è stata utilizzata la checklist "Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology" (STROBE) [35]. La valutazione della qualità metodologica degli studi inclusi è avvenuta in modo indipendente da tre revisori (L.B., G.A., D.M.) e, dopo successivo confronto, sono stati espressi i giudizi definitivi.

#### 4.9 Sintesi e analisi dei dati

La revisione sistematica ha incluso 7 articoli, da cui sono stati estratti i principali dati (*Allegato 2*). In seguito, è avvenuta la valutazione della qualità degli studi mediante la checklist "casp" (*tabella 1*) e lo strumento "strobe" (*tabella 2*), per RCT e studi osservazionali, rispettivamente. Data l'importante eterogeneità degli studi inclusi e la molteplicità di strumenti e metodologie utilizzate, si è deciso di condurre una sintesi dei risultati di tipo narrativa. I risultati sono stati suddivisi in base alle differenti tipologie di strategie digitali riscontrate ed al loro impatto sull'aderenza terapeutica nelle donne in AET.

## 5. RISULTATI

### 5.1 Selezione degli studi e diagramma di flusso

Dalla ricerca totale dei quattro database sono stati ottenuti un totale di 1027 articoli:

- PubMed: 272 articoli;
- Cinahl: 555 articoli (comprensivi di auto-duplicazione da parte della stessa banca dati);
- Scopus: 15 articoli;
- Embase: 185 articoli.

Si è proceduto alla fase di controllo dei duplicati che ha permesso di eliminare 135 studi. Il processo di screening ha comportato l'esaminazione di 892 record, di cui sono stati scartati per la scarsa pertinenza a partire dai titoli (782 articoli) e 87 in fase di analisi degli abstract.

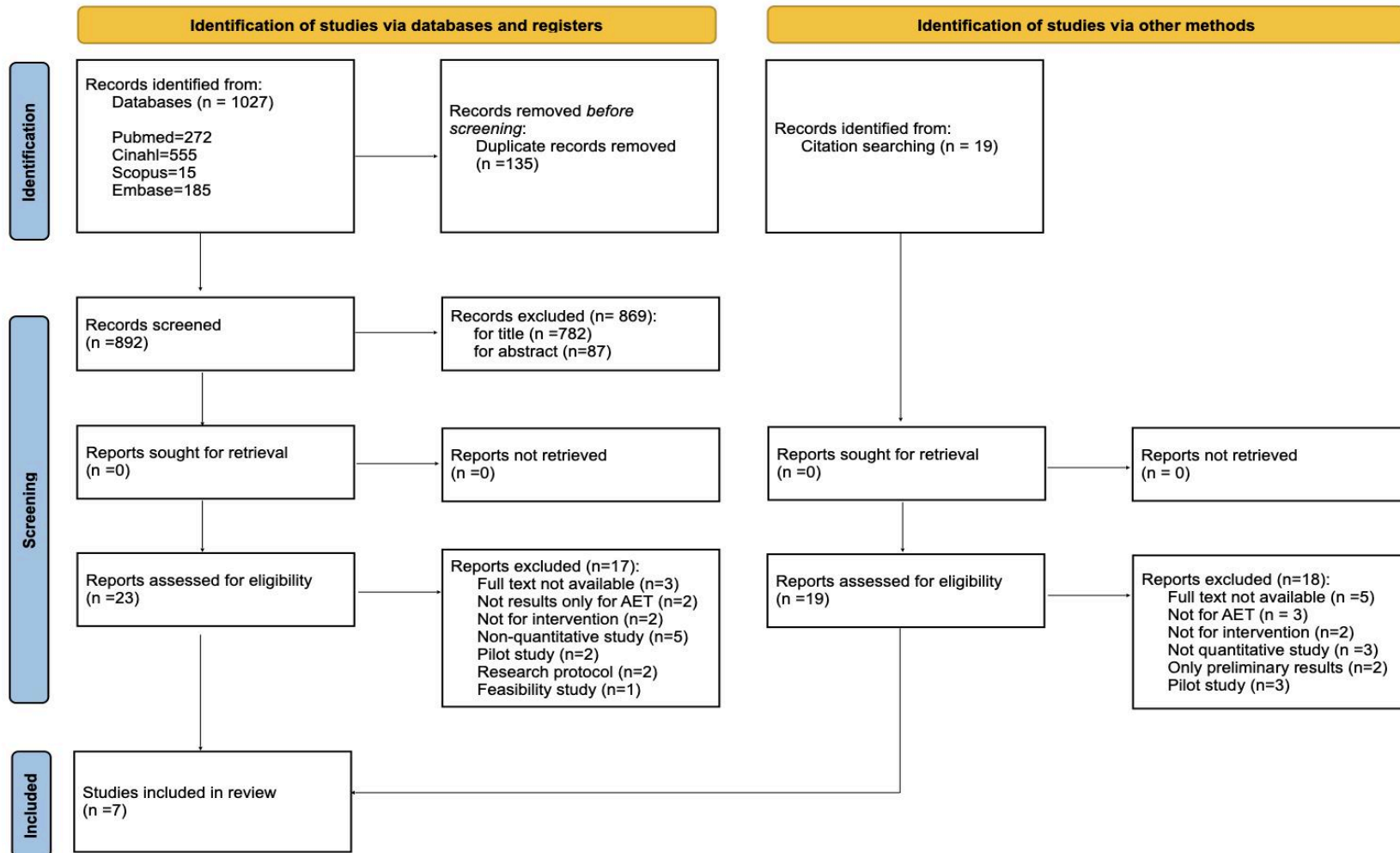
Durante l'analisi degli abstract sono stati recuperati articoli simili (19 articoli) come da suggerimento delle stesse banche dati. In questa fase sono stati esclusi tutti gli articoli di cui non era presente il full-text, quelli non pertinenti o che non soddisfacevano i criteri di inclusione per popolazione, intervento, outcome o tipologia di studi (studi non quantitativi di letteratura primaria). Si è giunti ad un totale di 1 studio includibile.

L'analisi dei full text provenienti dalle banche dati è avvenuta per 23 studi e la selezione ha comportato l'esclusione totale di 17 articoli: sono stati esclusi tutti gli articoli di cui non è stato possibile reperire i full text, quelli non coerenti con i criteri di inclusione e l'obiettivo della ricerca.

In definitiva, sono stati inclusi un totale di 7 articoli (6 studi provenienti dalle banche dati, 1 trovato da citazioni come articoli simili).

Di seguito (*Fig.1*) è riportata la flow chart di Prisma Statement 2020 inerente al processo di selezione degli articoli individuati con la ricerca bibliografica.

Fig. 1 Diagramma di flusso PRISMA.



## 5.2 Caratteristiche degli studi

La revisione condotta ha incluso un totale di 7 studi.

Dei sette studi individuati uno era osservazionale retrospettivo [36], cinque erano randomizzati e controllati [37, 38, 39, 40, 41] ed uno trasversale [42].

Gli studi sono stati condotti dal 2013 al 2020, in particolare uno studio dal 2013 al 2019 [36], un altro studio ha reclutato i partecipanti dal 29 marzo 2019 al 7 maggio 2020 [37]. Uno studio ha raccolto i dati da aprile 2019 a giugno 2020 [38], mentre uno è avvenuto tra maggio 2015 e dicembre 2018 [39]. Un altro studio è stato condotto da ottobre 2019 al Giugno 2021 [40], un altro ancora tra maggio 2012 e settembre 2013 [41]; lo studio trasversale nell'anno 2020 [42].

Uno studio è avvenuto a Shanghai [36], uno a Sydney in Australia [37], uno in Corea del Sud [38] ed un altro a Singapore [39]; uno studio è stato condotto a Boston, Massachusetts e in tre comunità affiliate [40], mentre per gli altri due, uno negli Stati Uniti [41] e l'altro in Francia [42].

All'interno di tutti gli studi si analizzavano pazienti donne che in alcuni casi erano solo maggiorenni [37, 38], mentre in altri avevano un'età maggiore di 21 anni [39, 40]. Per la maggior parte degli studi si trattava di donne con cancro al seno in stadio iniziale (da I a III) [36, 37, 38, 39, 40], mentre per due studi non è stato specificato lo stadio [39, 42]. Per uno studio le donne incluse dovevano essere in post menopausa [41], per un altro studio le donne, incluse su base volontaria, dovevano aver diagnosticato un cancro al seno da almeno 10 anni [42].

Per uno studio le pazienti incluse dovevano solo essere state sottoposte a trattamento chirurgico [36].

Per tutti gli altri studi le donne dovevano assumere AET (per uno studio tamoxifene e/o Inibitori dell'Aromatasi (AI) [36] per altri nello specifico solo AI [39, 41], per uno solo AI di terza generazione [41]):

- entro 18 mesi dalla fine del trattamento attivo [37] o che avessero terminato il trattamento primario entro una settimana fino a 36 mesi dall'inizio dell'AET [40];
- dopo un intervento chirurgico al seno (mastectomia o mastectomia parziale) [38];
- per almeno un anno (che avrebbero continuato per un ulteriore anno) [39];
- per almeno 30 giorni prima della registrazione e avere almeno 3 anni di terapia con AI rimanenti [41].

In alcuni studi i criteri di inclusione riguardavano il possedere uno smartphone [37, 38, 39, 41], mentre negli altri studi il possedere un flacone di pillole “intelligente” per conservare l’AET durante il periodo di studio [38], essere disposti a fornire propri campioni di urina per verificare la presenza di AI ad ogni visita [41].

Un solo studio ha incluso solo donne che parlassero la lingua inglese e che avessero un performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pari a  $\leq 2$  e che avessero completato una scala di valutazione del distress con un punteggio  $\geq 4$  [40].

Per quanto riguarda i partecipanti inclusi nello studio, sono stati definiti “idonei” e quindi reclutate 4475 donne [36], randomizzati 160 partecipanti [37], 61 [38], 244 [39], 100 [40] e 702 [41]. Per l’e-survey sono stati analizzati un totale di 1.516 membri idonei che hanno iniziato il questionario.

La presente revisione sistematica ha evidenziato un totale di 5742 partecipanti.

Dagli studi inclusi nella revisione sistematica sono emersi diverse strategie digitali che impattano sull’aderenza terapeutica: uno studio analizza l’utilizzo di un’app collegata ad uno smartphone [36], tre studi analizzano l’effetto di un promemoria di SMS [37, 39, 41], mentre due studi di un flacone di pillole associato ad un’applicazione [38, 42]; uno studio analizza l’effetto di un intervento di telemedicina [40].

L’aderenza è stata analizzata in modo differente: tramite valutazione medica mediante procedure ambulatoriali, da specialisti di follow-up o dagli infermieri tramite telefonate [36], dell’e-survey condotta [42], in base alle dosi mancate segnalate dai partecipanti negli ultimi 7 giorni [38], tramite autovalutazione utilizzando il “Simplified Medication Adherence Questionnaire” (SMAQ) [39] come aderenza auto-riferita all’AET, mediante la Medication Adherence Report Scale (MARS-5), nonché i MEMS Caps per una misura più oggettiva, che registra automaticamente l’apertura delle bottiglie come proxy per l’assunzione di farmaci [40]; anche in un altro studio è stata calcolata come percentuale di aderenza dividendo il numero di giorni in cui è stata registrata almeno 1 apertura di flacone per il numero totale di giorni monitorati, moltiplicato per 100 [38]; in uno studio è stata valutata la “mancata aderenza” tramite un test delle urine negativo entro l’intervallo di tempo specificato, indicante l’interruzione nelle 2 settimane

precedenti, o la mancata fornitura di un campione di urina entro l'intervallo di tempo specificato [41].

Per quanto riguarda la durata dell'intervento, tra gli studi che hanno utilizzato gli SMS come strategia digitale, uno studio ha inviato quattro messaggi di testo a settimana per 6 mesi (104 messaggi in totale) [37], uno ha dichiarato di aver valutato l'aderenza a 6 mesi e ad 1 anno dall'intervento [39], mentre per il terzo i messaggi sono stati inviati due volte a settimana per 36 mesi [41].

Per gli studi rimanenti, uno ha dichiarato di aver valutato l'aderenza al trattamento ogni 3 mesi entro i primi 2 anni dopo l'intervento chirurgico, ogni 6 mesi tra 3 e 5 anni e una volta all'anno dopo 5 anni [36], uno ha dichiarato che i partecipanti al gruppo di intervento hanno ricevuto l'intervento di promemoria intelligente del flacone di pillole per 4 settimane (28 giorni) [38], uno ha valutato l'intervento a 12 e a 24 settimane, calcolando un punteggio di aderenza settimanale e mensile (% di giorni in cui è stata effettuata l'AET) per ciascun paziente; L'e-survey del 2020 era composta da circa 30 domande e richiedeva l'attenzione dei partecipanti per almeno 20 minuti [42].



### 5.3 Valutazione della qualità degli studi

L'analisi critica degli studi inclusi nella revisione è avvenuta mediante la compilazione di due checklist: per gli studi RCT, si è deciso di utilizzare la checklist "Casp" (Critical Appraisal Skills Programme), mentre per gli studi osservazionali si è deciso di utilizzare la checklist "Strobe" (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).

Per valutare la solidità delle prove di efficacia tre revisori indipendenti (L.B., D.M., G.A.), hanno compilato per ogni RCT la valutazione CASP. La Checklist CASP contiene 11 domande per aiutare i valutatori a capire il rigore metodologico ed è suddivisa nelle seguenti sezioni:

- Sezione A: Analisi della validità interna dello studio, ossia il disegno di base dello studio;
- Sezione B: Valuta la rilevanza clinica, ossia la validità metodologica dello studio;
- Sezione C: analizza la consistenza, nonché i risultati;
- Sezione D: Valuta la validità esterna, ossia l'applicabilità dei risultati nel contesto locale.

Le domande del questionario CASP sono le seguenti:

- D1: Focalizzazione argomento su quesito di ricerca;
- D2: Randomizzazione;
- D3: Partecipanti persi durante lo studio;
- D4: Cecità;
- D5: Baseline;
- D6: Differenze di trattamento tra gruppi oltre all'intervento;
- D7: Risultati riportati con chiarezza;
- D8: Precisione stima dei risultati (IC);
- D9: Analisi benefici/effetti negativi e analisi costo/benefici;
- D10: Applicazione nel nostro contesto;
- D11: Potenziale valore aggiuntivo alle cure standard dell'intervento.

Dopo confronto tra revisori (L.B., D.M., G.A.), sono stati espressi i seguenti giudizi:

- Positivo: quando le risposte alla checklist erano “Yes”(⊕);
- Negativo: quando le risposte alla checklist erano “No”(⊖);
- Non dichiarabile: quando le risposte alla Checklist erano “Can’t Tell”(⚠).

Di seguito (Tab.1) si riportano le tabelle di sintesi dei giudizi espressi per ogni RCT.

Tabella 1. Valutazione metodologica RCT mediante “Casp” checklist.




Autori	GIUDIZI DI QUALITA'										
	Sezione A			Sezione B			Sezione C			Sezione D	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11
Anna C. Singleton et al., 2023	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⚠	⊕
Hyang Rang Park et al., 2021	⊕	⊕	⚠	⊖	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕
Eng Hooi Tan et al., 2020	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⚠	⚠	⊕
Jamie M. Jacobs et al., 2022	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕	⚠	⊕	⊕
Dawn L. Hershman et al., 2020	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⚠	⊕	⊕	⚠	⚠	⊕

Per valutare la solidità delle prove di efficacia tre revisori indipendenti (L.B., D.M., G.A.), hanno compilato per ogni studio osservazionale la valutazione STROBE. La Checklist contiene 22 item per aiutare i valutatori a capire il rigore metodologico ed è suddivisa nelle seguenti sezioni:

1. Titolo e abstract;
2. Introduzione: indaga la presenza del Background, del rationale e degli obiettivi;

3. Metodi: indaga la presenza della progettazione dello studio, il setting, i partecipanti, le variabili, le fonti dei dati/metodi di valutazione, la presenza di bias, la dimensione dello studio, le variabili quantitative ed i metodi statistici utilizzati;
4. Risultati, in termini di: partecipanti, descrizione dei dati, dati riferiti agli outcome, principali risultati, altre analisi;
5. Discussioni: risultati principali, limiti dello studio, interpretazione, generalizzabilità;
6. Altre informazioni come i finanziamenti.









Dopo confronto tra revisori (L.B., D.M., G.A.), sono stati espressi i seguenti giudizi:

- Positivo: quando le risposte alla checklist erano “presenti” (  );
- Negativo: quando le risposte alla checklist erano “assenti” (  );
- Non completo: quando le risposte alla Checklist erano “incomplete” (  ).

Di seguito (Tab.2) si riportano le tabelle di sintesi dei giudizi espressi per gli studi osservazionali.

Tabella 2. Valutazione metodologica studi osservazionali mediante “STROBE” checklist.

		GIUDIZI DI QUALITA'	
	Item	“Jing Yu, MD et al., 2021”	“Catherine Goetzinger et al., 2022”
<b>Titolo e abstract</b>	1		
<b>Introduzione</b>	2		
	3		
<b>Metodi</b>	4		
	5		
	6		
	7		

	8		
	9		
	10		
	11		
	12		
<b>Risultati</b>	13		
	14		
	15		
	16		
	17		
<b>Discussione</b>	18		
	19		
	20		
	21		
<b>Altre informazioni</b>	22		

#### 5.4 Gli strumenti della salute digitale sull'aderenza terapeutica

Nella presente revisione sistematica tutti gli studi inclusi hanno indagato strumenti digitali che impattano sull'aderenza terapeutica. Da tutti gli studi emerge una forte necessità di far fronte al problema della mancata aderenza terapeutica nelle donne sottoposte ad AET.

Secondo quanto emerge dallo studio trasversale [36], il 7,67% delle donne non ha seguito le raccomandazioni dei medici per la terapia endocrina, durante il periodo di follow-up. I tassi di non conformità erano 8,8%, 6,5% e 3,6% nei 3 gruppi in coorte ( $P < 0,001$ ). L'utilizzo dell'app prevedeva che la paziente, dopo aver completato ogni ciclo di terapia, confermasse sull'app la registrazione relativa al trattamento eseguito e i pazienti, durante l'intero corso del trattamento, in caso di delucidazioni o supporto, potevano comunicare in tempo reale con infermieri specializzati tramite app. L'analisi multivariata dello studio ha rivelato che le pazienti con diagnosi precoce, di età superiore a 70 anni e con carcinoma mammario di tipo luminale B (HER2-positivo) avevano meno probabilità di aderire alla terapia endocrina e, l'utilizzo dell'app, non era significativamente associato all'aumento della compliance al trattamento con AET ( $p = 0,54$ ).

Altri studi [37, 38, 39] hanno utilizzato la strategia digitale basata sull'invio di promemoria mediante SMS alle donne in AET.

L'intervento digitale dello studio di Singleton et al. [37] ha confrontato "EMPOWER-SMS" con le cure abituali a 6 mesi: i partecipanti del gruppo di intervento hanno ricevuto le consuete cure mediche per il cancro al seno, l'assistenza infermieristica e altro supporto sanitario correlato (psicologo, dietista, fisioterapista), unite ad un messaggio di testo di benvenuto e un messaggio di "promemoria del colloquio di follow-up". Sono stati inviati quattro messaggi di testo a settimana per 6 mesi (104 messaggi in totale) riguardanti l'attività fisica, la dieta, il benessere sociale ed emotivo, l'aderenza ai farmaci e la gestione degli effetti collaterali, indagando tutte le informazioni inerenti il cancro al seno. I partecipanti che assumevano farmaci per la terapia endocrina hanno ricevuto 26 messaggi di testo per ciascun argomento. I messaggi avevano un tono positivo, semi-personalizzato con il nome preferito del partecipante e progettati per essere appropriati per le persone con un livello di lettura di Grado 7 (Flesch Kincaid). Un terzo dei messaggi (33/104;

33,0%) includeva collegamenti web a ulteriori informazioni scientifiche e risorse gratuite. L'aderenza ai farmaci per la terapia endocrina è stata misurata in base alle dosi mancate segnalate negli ultimi 7 giorni e, dai dati riportati, nel complesso, pochi partecipanti hanno saltato  $\geq 1$  dosi di farmaci per la terapia endocrina. Tuttavia, è stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi: i partecipanti del gruppo di intervento “EMPOWER-SMS” hanno saltato meno dosi rispetto al controllo (I: 3/42 [7,1%], C: 8/47 [17,0%], RR aggiustato 0,13 [95% CI 0,02, 0,91],  $p = 0,040$ ) e l'intervento è risultato motivante nell'influenzare l'aderenza ai farmaci (22/46; 47,8%).

Lo studio di Tan et al. [39] prevedeva, oltre al follow up clinico di routine, un intervento di promemoria mediante SMS inviato settimanalmente il lunedì alle ore 9:00 con scritto: “<NOME PAZIENTE>, ricorda di prendere il medicinale antitumorale secondo le istruzioni del medico. Prendi una compressa una volta al giorno.” I messaggi differenziavano a seconda della lingua di comunicazione preferita dal paziente. Nel presente studio l'aderenza ai farmaci è stata valutata tramite autovalutazione utilizzando il “Simplified Medication Adherence Questionnaire” (SMAQ); in particolare, la mancata aderenza al trattamento è stata riscontrata se un paziente forniva una risposta di non aderenza a uno qualsiasi degli elementi da 1 a 4 dello SMAQ (che includevano tempestività, dimenticanza e/o omissione della dose quando non si sentiva bene), aveva saltato più di due dosi durante il trattamento la settimana passata, o non aveva assunto farmaci per più di due giorni interi durante l'ultima visita o in base agli esiti dei test ormonali di androstenedione, estradiolo ed estrone eseguiti al basale e a 1 anno, mediante test immunologici. Dal calcolo dell'aderenza al trattamento a 6 mesi secondo la SMAQ, si è riscontrata una maggiore percentuale di adesione agli SMS (72,4%) rispetto alla “Standard Care” (59,5%). L'OR non aggiustato era 1,78 (IC al 95% da 1,04 a 3,05,  $p = 0,034$ ). A 1 anno, la percentuale di aderenza agli SMS (68,9%) era leggermente superiore rispetto alla terapia standard (65,8%) e la significatività statistica non è stata raggiunta per questo confronto (OR non aggiustato = 1,15, IC 95%: 0,67–1,96  $p = 0,617$ ). Sulla base dell'analisi di regressione logistica effettuata, la probabilità di aderenza nel periodo di 1 anno al trattamento SMS era 2,35 volte quella della terapia standard (OR aggiustato = 2,35, IC 95%: 1,01–5,49,  $p = 0,048$ ). Per quanto riguarda

il secondo outcome strettamente correlato all'aderenza, ad 1 anno, il livello di androstenedione era simile in entrambi i gruppi (RMD = 1,00, IC 95%: 0,88–1,13,  $p = 0,953$ ). Sebbene il livello di estrone a 1 anno fosse più alto negli SMS rispetto alla terapia standard, la differenza media di 0,96 (IC 95%: da -0,43 a 1,35) non era significativa ( $p = 0,174$ ). È stata osservata una riduzione non significativa delle probabilità di livelli di estradiolo  $<18,4$  pmol/L negli SMS, rispetto alla terapia standard (OR = 0,83, IC 95%: 0,22–3,16,  $p = 0,783$ ).

Lo studio di Hersman et al. [41], che ha analizzato l'utilizzo degli SMS come promemoria, prevedeva l'invio di un messaggio di testo educativo due volte a settimana in modo casuale in 1 giorno feriale e 1 giorno nel fine settimana, per un periodo di 3 anni. I messaggi sono stati inviati alle 8:00 dal "CareSpeak Communications", dopo aver condotto un periodo di formazione tramite messaggistica rivolta a tutti i partecipanti assegnati in modo casuale al braccio di intervento. È stata sviluppata una serie predeterminata di 40 messaggi di testo a partire dai focus group e da una revisione della letteratura; questi messaggi avevano più formati, ciascuno con 160 caratteri circa. I temi dei contenuti si concentravano sul superamento dei potenziali ostacoli all'aderenza al farmaco e includevano spunti di azione, dichiarazioni relative all'efficacia del farmaco, rinforzi della raccomandazione del medico di assumere questo farmaco e parole di supporto e incoraggiamento. I 40 messaggi sono stati selezionati in modo casuale e i partecipanti avevano la possibilità di interrompere i messaggi di testo in qualsiasi momento. In questo studio, è stato calcolato il "fallimento dell'aderenza" (Adherence Failure, AF) come un test delle urine negativo entro l'intervallo di tempo specificato, indicante l'interruzione nelle 2 settimane precedenti, o la mancata fornitura di un campione di urina entro l'intervallo di tempo specificato, che si presumeva fosse correlato positivamente con la non aderenza. In conclusione, l'aderenza osservata a 36 mesi è stata del 55,5% per chi ha ricevuto gli SMS e del 55,4% per il gruppo di controllo. L'analisi primaria non ha mostrato differenze significative nel tempo per l'AF per braccio (AF a 3 anni: 81,9% TM vs 85,6% No-TM; HR, 0,89 [IC 95%, da 0,76 a 1,05];  $P = 0,18$ ). Le analisi multiple di sensibilità AF hanno mostrato risultati simili, non significativi. La AF auto-riferita a tre anni (10,4% v 10,3%; HR, 1,16 [95% CI, da 0,69 a 1,98];  $P = 0,57$ ) e il tempo di AF riferito dalle analisi (21,9% v

18,9%; HR, 1,31 [IC al 95%, da 0,86 a 2,01]; P = 0,21) non differivano in base al braccio di intervento.

Altri due studi [38, 40] hanno analizzato strumenti differenti come l'utilizzo di un portapillole elettronico [38] e interventi di telemedicina virtuali settimanali, analizzati mediante l'utilizzo di un sistema di mems caps, ossia tappi automatici che monitorano da remoto l'apertura del flacone della terapia [40].

Nello studio Park et al. [38] i partecipanti designati al gruppo di intervento hanno ricevuto un flacone di pillole "intelligente". Questo strumento emette un segnale acustico e lampeggia per ricordare all'utente quando è il momento di assumere una dose. Si sincronizza con l'applicazione gratuita "Pillsy", tramite Bluetooth. L'app, precedentemente aggiornata dagli utenti con le proprie informazioni (nome dell'anti estrogeno orale, il dosaggio, la frequenza giornaliera e l'orario di assunzione individuale) ha diverse funzioni, tra cui registrare quando viene assunta la dose di farmaco, monitorare la quantità residua, l'invio di un promemoria e notifiche agli operatori designati quando gli utenti dimenticano di assumere la terapia. Per quanto riguarda l'aderenza terapeutica, si è ipotizzato che l'apertura del tappo della bottiglia indicasse il consumo del farmaco da parte dei partecipanti. Tutti i partecipanti hanno assunto l'intera dose una volta al giorno. Il gruppo di intervento ha ricevuto il promemoria per 28 giorni con la registrazione automatica dell'ora di assunzione del farmaco. I partecipanti in ritardo con l'assunzione della terapia hanno ricevuto un SMS di promemoria 20 minuti dopo l'orario di dose programmato. Tutti i partecipanti hanno scelto un ricercatore di supporto in caso di necessità: se un partecipante saltava una dose, la persona designata riceveva un promemoria automatico di telefonate 1 ora dopo l'orario di dose programmato. L'aiutante ha fornito consulenza telefonica su qualsiasi problema relativo alla mancata somministrazione della dose o se c'erano difficoltà fisiche o psicosociali. L'aderenza ai farmaci è stata calcolata per 28 giorni sulla base dei registri mensili dei farmaci nel gruppo di controllo e dei registri automatici degli smartphone nel gruppo sperimentale. L'aderenza al trattamento è stata definita come l'assunzione di una dose entro 1 ora prima o dopo l'orario di somministrazione programmato. È stata calcolata come percentuale di aderenza dividendo il numero di giorni in cui è stata registrata almeno 1 apertura di flacone per il numero totale di giorni monitorati,



moltiplicato per 100. A 28 giorni, una percentuale maggiore di partecipanti nel gruppo sperimentale ha mostrato aderenza ai farmaci rispetto a quelli del gruppo di controllo (97,30% vs 88,33%). I tassi medi di aderenza al farmaco erano più alti nel gruppo sperimentale piuttosto che in quello di controllo ( $t = 2,96$ ,  $P = 0,004$ ).

Nello studio di Jacobs et al. [40] i pazienti assegnati in modo casuale al gruppo di intervento “STRIDE” hanno ricevuto le cure abituali, monitorato l'assunzione di farmaci utilizzando i “MEMS Caps” durante lo studio, unite a sei sessioni virtuali settimanali di un'ora in piccoli gruppi di due o tre partecipanti e due telefonate individuali di 20 minuti rispettivamente a quattro e cinque mesi dopo il basale. Le due telefonate sono servite come brevi sessioni di richiamo per rivedere l'uso corrente delle competenze e per determinare la necessità di ulteriori riferimenti (ad esempio, nutrizione, psichiatria, medicina riabilitativa). Queste valutazioni sono state condotte individualmente per facilitare la pianificazione e massimizzare l'efficienza. Psicologi clinici autorizzati o ricercatori di psicologia hanno tenuto sessioni tramite un software di videoconferenza conforme a HIPAA (Zoom). I pazienti sono stati incoraggiati a mettere in pratica le abilità utilizzando registrazioni audio tra le sessioni e i terapisti hanno valutato il completamento dei compiti dei pazienti (0 = non completo; 7 = completo). I terapisti hanno partecipato alla supervisione settimanale. Per valutare la fedeltà, il personale dello studio ha esaminato il 10% delle sessioni, stratificate per terapeuta, per i contenuti con un obiettivo >90% degli argomenti trattati per sessione. Per valutare l'aderenza auto-riferita all'AET, è stata somministrata la Medication Adherence Report Scale (MARS-5), nonché i MEMS Caps per una misura più oggettiva, che registrano automaticamente l'apertura dei flaconi come proxy per l'assunzione di farmaci. Durante il periodo di studio di 24 settimane l'aderenza auto-riferita mediante scala MARS-5 dei pazienti del gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo non era statisticamente significativa (IC al 95% [-0,31, 0,39],  $p = 0,833$ )

Lo studio condotto attraverso l'e-survey di Goetzinger et al. [42] ha fornito una panoramica circa l'attuale utilizzabilità delle tecnologie e-Health nelle pazienti “sopravvissute” al tumore alla mammella, mirando a identificare le differenze tra le donne che accettano la tecnologia e-Health per migliorare la loro aderenza all'AET rispetto a coloro che non accettano la tecnologia come forma di supporto.

Dall'analisi emerge che circa il 38% dei soggetti inclusi possedeva già uno o più dispositivi connessi o applicazioni sanitarie e il 39% di questi utilizza questi strumenti ogni giorno. Il 18,7% utilizza questi strumenti per motivarsi, seguita dal 14,3% per monitorare la propria salute. Le attuali tecniche o dispositivi per aiutare soggetti ad aderire alla loro AET sono luoghi specifici in cui conservare il blister AET (47,2%), l'allarme telefonico (13,0%) e il portapillole (13,3%). Circa il 12% dei sopravvissuti al BC utilizza regolarmente almeno due di questi ausili. La maggior parte dei partecipanti (90,3%) afferma che questi strumenti li aiutano ad aderire alla loro AET. Sono emerse inoltre delle caratteristiche importanti ai fini del miglioramento dell'aderenza all'AET: la comunicazione degli effetti collaterali in tempo reale (49,7%), l'accessibilità alle informazioni (43,7%) e la comunicazione dematerializzata paziente-medico (41,2%). Infine, dallo studio è emerso che il 27,1% dei partecipanti accetterebbe volontariamente di utilizzare un portapillole elettronico collegato a un'app sul proprio telefono per gestire la propria AET. L'accettazione di un portapillole elettronico collegato a un'app per migliorare l'AET tra i sopravvissuti al BC è inversamente associata all'età (OR = 0,97, IC 95% 0,95, 0,98) e all'uso dell'assunzione regolare di altri farmaci rispetto a nessun'altra assunzione di farmaci (OR = 0,31, IC 95% 0,13, 0,68). L'utilizzo di almeno due strumenti di supporto per l'adesione ai farmaci aumenta le probabilità di accettare un portapillole elettronico collegato ad un'app per migliorare l'AET tra i soggetti in esame (OR = 1,74, IC 95% 1,06, 2,94). Infine, coloro che utilizzano dispositivi connessi per più di un anno sono 2,89 volte più propensi (IC 95% 2,01, 4,19) ad accettare uno strumento di eHealth per migliorare l'AET rispetto a chi non ne possiedono o non sono interessati a possederne.

## 5.5 Altri risultati

Nella presente revisione sistematica, durante l'analisi degli articoli, sono emersi dati rilevanti rispetto a fattori potenzialmente correlati all'aderenza terapeutica, outcome oggetto di indagine della presente revisione.

In particolare, lo studio di Yu et al. [36] ha dimostrato che l'uso dell'app era associato in modo indipendente all'adesione al trattamento adiuvante endocrino, ma solo per coloro che hanno ricevuto chemioterapia e radioterapia adiuvante. Infatti, rispetto ai pazienti nella coorte Pre-App, i pazienti nella coorte che hanno utilizzato l'app avevano meno probabilità di deviare dalle raccomandazioni dell'MDT (odds ratio [OR] 0,61, IC 95% 0,43-0,87; P = 0,007); non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella coorte che non ha utilizzato l'app ( P = 0,77). L'uso dell'app ha ridotto il tasso di non compliance per la chemioterapia adiuvante (OR 0,41, IC 95% 0,27-0,65; P < 0,001) e la radioterapia (OR 0,49, IC 95% 0,25-0,96; P = 0,04), ma non per gli anti -Terapia HER2 ( P = 0,76) o terapia endocrina ( P = 0,39).

Dallo studio di Singleton et al. [37] è emerso che "EMPOWER-SMS" fosse facile da capire (64/64; 100%), utile (58/64; 90,6%), motivante nell'influenzare positivamente lo stile di vita (43/64; 67,2%). Inoltre, sono stati recuperati dati in termini di autoefficacia, per cui non sono state riscontrate differenze significative nell'autoefficacia a 6 mesi tra EMPOWER-SMS e i gruppi di controllo (7,6 [95% CI 7,3, 7,9] e 7,6 [7,3, 7,9], rispettivamente, differenza media aggiustata 0 [95% CI -0,4, 0,4], p = 0,924).

Anche nello studio condotto da Park et al. [38], nel gruppo sperimentale, il punteggio medio di autoefficacia terapeutica era di  $34,10 \pm 4,82$  al basale e di  $37,13 \pm 2,92$  al post-test; nel gruppo di controllo, questi punteggi erano rispettivamente  $32,70 \pm 4,62$  e  $33,93 \pm 4,56$ . I partecipanti al gruppo sperimentale avevano maggiori probabilità di auto-efficacia terapeutica rispetto al gruppo di controllo ( $f = 9,07$ ,  $p = 0,004$ ). Questo studio analizza un secondo outcome, ossia l'impatto dell'intervento nel ridurre i sintomi depressivi: nel gruppo sperimentale, il punteggio medio dei sintomi depressivi era di  $20,90 \pm 7,74$  al basale e di  $17,77 \pm 6,52$  al post-test; nel gruppo di controllo, questi punteggi erano rispettivamente  $21,56 \pm 8,30$  e  $20,41 \pm 7,75$ . Non

sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella depressione tra i gruppi ( $f = 3,79$ ,  $p = 0,057$ ).

Lo studio di Jacobs et al. [40] che riguardava l'intervento "STRIDE" ha analizzato, oltre all'aderenza terapeutica, differenti outcome, come il disagio correlato ai sintomi dell'AET, la qualità di vita, la capacità di gestione dello stress e sintomi associati alla depressione. Durante l'intero periodo di studio di 24 settimane i pazienti assegnati a STRIDE hanno riportato un minore disagio correlato ai sintomi dell'AET (differenza di pendenza per 12 settimane =  $-1,91$ , IC al 95% [ $-3,29$ ,  $-0,52$ ],  $p = 0,007$ ), compreso il disagio correlato alle vampate di calore (differenza di pendenza =  $-0,47$ , 95% CI [ $-0,84$ ,  $-0,10$ ],  $p = 0,013$ ), rispetto a quelli assegnati a MedMon (gruppo di controllo). Nel corso delle 24 settimane, i pazienti assegnati a STRIDE hanno riportato anche una qualità della vita significativamente migliore (differenza inclinata =  $4,66$ , IC 95% [ $2,28$ ,  $7,05$ ],  $p < 0,001$ ), una maggiore capacità di gestione dello stress (differenza inclinata =  $2,25$ , 95% CI [ $0,83$ ,  $3,67$ ],  $p = 0,002$ ) e riduzioni dei sintomi di ansia (differenza di pendenza =  $-0,77$ , 95% CI [ $-1,44$ ,  $-0,10$ ],  $p = 0,024$ ), rispetto a quelli assegnati a MedMon. Rispetto ai pazienti assegnati a MedMon, quelli nello STRIDE hanno riportato aumenti nell'autogestione dei sintomi (IC al 95% [ $-0,02$ ,  $0,79$ ]) e riduzioni dell'umore depresso (IC al 95% [ $-0,92$ ,  $0,04$ ]), risultati che però non hanno raggiunto i valori statistici.

## 6. DISCUSSIONI E LIMITI

La presente revisione sistematica della letteratura con sintesi narrativa aveva l'obiettivo di esplorare un aspetto specifico in oncologia, ossia l'impatto delle strategie digitali sull'aderenza terapeutica nelle donne in AET. Un totale di 7 articoli erano coerenti con i criteri di inclusione, pertanto sono stati analizzati e valutati nell'elaborato. La presente revisione sistematica ha evidenziato un totale di 5742 partecipanti. Di questi articoli, cinque erano RCT, uno studio retrospettivo ed uno trasversale. Per quanto riguarda gli studi RCT, dall'analisi emerge una qualità elevata che definisce un peso maggiore in termini di generalizzabilità dei risultati. Complessivamente, gli studi analizzati sono stati condotti mediante criteri metodologici validi, seppur diversi studi, per gli RCT in particolare, non sono stati condotti mediante completo accecamento, caratteristica che avrebbe potuto portare a commettere potenziali bias. Inoltre, negli studi si evidenzia il rischio di potenziali bias di selezione [36, 42]. In uno studio [38] non è stato dichiarato "l'intention-to-treat", pertanto potrebbe essere stato condotto un potenziale errore in fase di conduzione degli studi.

La non aderenza ai farmaci rappresenta una sfida sanitaria ed è associata a notevoli costi sociali [6]. Una recente revisione sistematica dimostra che la non aderenza (quando una paziente non riesce ad assumere il trattamento come prescritto durante tutto il periodo di trattamento) e la non persistenza (quando una paziente interrompe il trattamento ininterrottamente per un periodo di tempo prolungato al trattamento endocrino) influenzano negativamente la sopravvivenza libera da eventi e quella globale. Un migliore follow-up, con particolare attenzione all'aderenza ed alla persistenza, è vitale per migliorare i risultati sanitari tra i pazienti con carcinoma mammario [17]. Gli effetti collaterali dei trattamenti endocrini sono frequenti e spesso sottovalutati nella cura delle sopravvissute al cancro al seno, portando ad una scarsa aderenza ai trattamenti, condizione che può compromettere gli esiti oncologici. [43]

Come quanto emerge dalla letteratura, le strategie digitali sono già attive in differenti contesti di cura e sono già stati evidenziati i potenziali benefici sulle patologie croniche. Essi rappresentano un mezzo attraverso il quale è possibile migliorare la cura di sé e la gestione della malattia nei pazienti cronici. Potrebbero inoltre

consentire una maggior continuità delle cure durante una situazione di emergenza (come la recente pandemia da Covid-19), ma anche in condizioni di stabilità, garantendo la sostenibilità dei sistemi sanitari attraverso la riduzione dei ricoveri e le ri-ospedalizzazioni evitabili [25, 44]. Le applicazioni sanitarie mobili (m-Health) rappresentano un mezzo innovativo per facilitare il coinvolgimento dei pazienti [45] e gli interventi psicoeducativi della telemedicina con effetti sulla gestione clinica simili a quelli della modalità in presenza e possono essere eseguiti in un ambiente sicuro per i pazienti [46]. In ambito oncologico, nell'ultimo decennio sono state implementate diverse strategie basate sull'e-Health, che risultano accettabili in termini di QOL, distress, auto-efficacia, fatica nelle donne con cancro alla mammella [31, 47]. Come quanto emerge dalla letteratura analizzata, le potenziali strategie per facilitare e promuovere l'aderenza sono molteplici e indagabili, come l'uso di un portapillole elettronico, l'educazione del paziente, gli interventi di telemedicina, le chiamate vocali, i promemoria via SMS o le applicazioni di telefonia mobile [39].

In un recente studio trasversale condotto in Francia da Goetzinger et al. [42] sebbene l'1,2% utilizzi già un'app correlata alla salute, oltre i due terzi del campione studiato, accetterebbero di utilizzare una tecnologia di e-Health che migliori l'aderenza ai farmaci, da cui ne deriva la necessità di implementazione per garantire un maggior supporto durante la terapia endocrina adiuvante. E' rilevante il grado di accettazione misurato rispetto l'implementazione delle nuove tecnologie, tuttavia esse devono essere progettate in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti, avendo cura di personalizzarle e adattarle alle specifiche necessità degli individui che le utilizzano.

Lo studio fornisce risultati determinanti per una tipologia di popolazione (solo membri volontari, quindi a rischio di compiere bias di selezione) in un contesto socio-demografico specifico per cui, secondo l'autore, potrebbe risultare necessario condurre ulteriori studi trasversali anche in contesti differenti, per comprenderne a pieno l'utilità ed il grado di accettazione da parte di popolazioni differenti.

Alla luce dei risultati emersi dagli studi inclusi, l'impatto che le strategie digitali possono avere sull'aderenza terapeutica nelle donne in AET risulta essere determinante, ma un intervento ancora in fase di studio. Risulta necessario, per la maggior parte degli studi inclusi, condurre ulteriori studi in modo tale da potenziare la letteratura in questo campo e poter generalizzare i risultati con maggior sicurezza.

In linea con questo aspetto nello studio di Yu et al. [36] l'aderenza al trattamento è associata all'uso dell'app su smartphone, un intervento utile, comodo e accessibile per migliorare la compliance del paziente al trattamento multidisciplinare ma, dallo studio osservazionale, emerge la necessità di condurre ulteriori studi prospettici che valutino l'efficacia delle app nel migliorare i risultati dei pazienti, in modo tale da poter integrare le app nella pratica clinica di routine nelle donne con cancro al seno, in particolare per le donne sottoposte ad AET. Dallo studio emerge, inoltre, l'importanza di utilizzare metodi standardizzati per la valutazione dell'aderenza e la necessità di condurre studi con tempo di follow-up più ampio.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti dagli interventi mediante messaggi di testo inviati regolarmente alle pazienti come supporto per ricordare la terapia e per migliorare l'aderenza, per due studi [37, 39] su tre l'intervento ha raggiunto la significatività statistica: per lo studio RCT di alta qualità che aveva un intervento semi-personalizzato, incentrato sullo stile di vita, [37] è stata raggiunta solo per le donne in trattamento con AET, mentre non è stata associata a miglioramenti nell'autoefficacia. Emerge dalla voce dei partecipanti una grande utilità e accettabilità, in quanto risulta un intervento motivante per il cambiamento dei comportamenti. Inoltre, l'intervento risulta fattibile, poco costoso e applicabile per fornire informazioni sanitarie alle pazienti in post-trattamento e supportarle da remoto, anche in contesti difficili come durante la pandemia da COVID-19 [48]. Dallo studio RCT condotto da Tan et al. [39], che valutava l'utilizzo dei promemoria via SMS, emerge una significatività statistica sull'aderenza solo nel breve termine, mentre non hanno avuto alcun effetto sui dati relativi ai livelli ormonali sierici sul lungo termine. Anche in questo caso, l'intervento è stato di facile attuazione, ma non adattato alle abitudini dei singoli pazienti. Secondo l'autore, studi futuri potrebbero migliorare questo intervento adattando i tempi, la frequenza e il contenuto del messaggio in base alle preferenze del paziente, considerando le questioni logistiche associate ad un intervento più complesso.

Per quanto riguarda l'RCT condotto da Hershman et al. [41] che ha valutato l'impatto di un intervento bi-settimanale di messaggistica unidirezionale non ha raggiunto valori statisticamente significativi per la riduzione della "failure adherence". Inoltre, unicamente da questo studio, emerge un potenziale fattore che

può influenzare negativamente gli outcome, ossia la frequenza dei messaggi di testo e degli avvisi elettronici. L'impatto degli interventi che utilizzano queste tecnologie potrebbe essere limitato a causa della "stanchezza degli avvisi" e del sovraccarico di informazioni, base logica per i messaggi bisettimanali rispetto a quelli giornalieri. Anche in questo caso, in linea con quanto definito da una revisione nell'ambito [49] emerge la necessità di condurre sperimentazioni future con interventi digitali personalizzati che agiscano maggiormente sul comportamento dei soggetti, migliorino la comunicazione, supportino in termini di gestione dei sintomi e in caso di necessità, richiedendo interventi più complessi e progettati sul lungo termine, potenziando gli aspetti metodologici di progettazione, attuazione e valutazione.

Un ulteriore studio condotto da Park et al. [38] ha dimostrato che gli interventi di promemoria utilizzando un flacone di pillole associato ad un'app sono utili per migliorare l'aderenza ai farmaci a breve termine e l'autoefficacia nell'assunzione della terapia nei soggetti presi in esame. L'intervento però è stato fornito per un breve periodo, per cui i suoi effetti a lungo termine rimangono sconosciuti, rendendo, anche in questo caso, necessari ulteriori studi longitudinali. Emerge la necessità di integrare all'intervento digitale, un supporto psicologico e sociale per migliorare i sintomi correlati alla depressione, confermato da una recente revisione che indaga questi aspetti [50]. In linea con questi aspetti, l'intervento di telemedicina condotto da Jamie M. Jacobs et al [40] ha dimostrato che, seppur non siano emersi risultati statisticamente significativi sull'aderenza auto-riferita, l'intervento ha portato benefici promettenti per migliorare la qualità della vita, il disagio dovuto ai sintomi e la conseguente autoefficacia, le capacità di coping e l'umore. Questi dati risultano di fondamentale importanza poiché, in particolare per l'autoefficacia, potrebbero essere potenzialmente correlati all'aderenza terapeutica [51]. Anche per questo studio l'intervento è risultato di facile attuazione e comunemente accettato dalle pazienti sottoposte a terapia endocrina. Questi risultati sono in linea con quanto emerge da recenti revisioni sistematiche, secondo cui gli interventi di e-Health possono fornire una strategia accettabile ed efficace per migliorare la qualità della vita, il disagio, l'autoefficacia e l'affaticamento tra le pazienti con cancro al seno [31, 47, 52, 53, 54].



Gli studi inclusi presentano limiti comuni che possono incidere sulla generalizzabilità dei risultati. In diversi studi inclusi nella revisione [40, 36, 37] emergono numerosi limiti in merito al campionamento: i pazienti inclusi con caratteristiche specifiche rappresentavano solo una parte della popolazione generale, pertanto emerge la necessità di condurre studi con campioni con maggiore diversità etnica, socio-demografica e socio-economica, utilizzando strumenti che si adattino culturalmente ai pazienti provenienti da contesti socio-demografici diversi. Altri limiti riguardano il numero dei centri coinvolti nello studio, altro aspetto importante che potrebbe incidere sulla generalizzabilità dei risultati [38]. Due studi hanno invece dichiarato il campionamento come un punto di forza in quanto, essendo di grandi dimensioni [36, 41] e condotto in centri accademici geograficamente diversi [41], con un follow-up a lungo termine, i risultati potrebbero essere maggiormente rappresentativi.

In alcuni studi [36, 37, 40] l'aderenza è stata valutata tramite aderenza auto-riferita, potenziale distorsione che avrebbe potuto sovrastimare o sottostimare l'aderenza riportata, in quanto non definita da criteri metodologici oggettivi.

In conclusione, dalla ricerca emergono ulteriori aspetti importanti: per uno studio in particolare [36] è necessario che venga monitorato costantemente l'impatto economico e l'efficacia a lungo termine delle app o di altri strumenti digitali in modo da migliorare le nuove funzionalità per soddisfare le esigenze dei pazienti e garantire il maggior coinvolgimento degli utenti. Inoltre, tali strumenti digitali potrebbero essere gestiti da medici e infermieri, aumentando il coinvolgimento di questi professionisti nella creazione e nell'attuazione degli stessi. L'utilizzo di app, ad esempio, potrebbe essere progettato da sanitari e informatici congiuntamente, in modo da garantire un'assistenza personalizzata, completa e capace di raggiungere diverse aree geografiche, nello stesso momento. In linea con quanto emerge dal presente studio e dalla letteratura, potrebbe risultare determinante il ruolo dell'infermiere [36] come la figura del nurse navigator [55] che può diventare un vero e proprio collante della sanità digitale, come attivatore di rete e case manager dell'intero processo, per scongiurare il rischio della frammentazione delle cure, garantendo l'implementazione degli strumenti digitali di prossimità e al domicilio del cittadino [56, 57]. Da questo studio inoltre emerge l'assenza di misure di qualità

standardizzate per le app mediche (es. utilizzo di scale o regole..) e dovrebbero essere misurate e valutate in modo completo da operatori sanitari, ingegneri del software e utenti per migliorare la qualità delle app [36].

I limiti dell'elaborato rappresentano una possibile fonte di errore che potrebbe influire sulla generalizzazione dei risultati. Si è cercato di includere un maggior numero di banche dati per poter estendere la ricerca e si è deciso di consultare solo un totale di quattro banche dati, potenziale limite nell'ambito di ricerca. L'eterogeneità della tipologia di studi inclusi potrebbe essere un ulteriore limite in quanto la differente metodologia degli studi possa tradursi in una difficoltà di aggregazione dei dati, motivo che ha portato alla sintesi dei risultati in forma narrativa. Un ulteriore limite dell'elaborato, potrebbe essere la decisione di aver escluso dalla ricerca articoli qualitativi (condotti ad esempio mediante focus group o interviste) che avrebbero potenzialmente arricchito la ricerca, seppur studi metodologicamente diversi da quanto proposto nella presente revisione. Durante la ricerca sono stati esclusi diversi studi che, qualitativamente, indagavano l'aspetto della psico-oncologia, un ambito di interesse sviluppatosi negli ultimi anni [58].

Nonostante i limiti degli studi e del presente elaborato, si è comunque mostrata una panoramica, attraverso la consultazione delle banche dati scientifiche ed il reperimento di fonti molto recenti, dell'impatto delle strategie digitali sul tema dell'aderenza terapeutica, il cui fallimento risulta un problema individuale e sociale. La presente revisione sistematica incentrata sulle strategie digitali e sul problema dell'aderenza specificatamente per le donne sottoposte ad AET, rappresenta un punto di partenza per orientare la ricerca anche in questo specifico campo, seppur già diversi studi siano stati svolti negli ultimi anni in generale in ambito oncologico, in particolare per l'aderenza nelle donne sottoposte a chemioterapia e radioterapia. Dalla letteratura emergono differenti interventi multicomponente, potenzialmente efficaci nel promuovere l'aderenza dei pazienti ai farmaci antitumorali orali (es. chemioterapia). La perfetta integrazione delle soluzioni digitali con i contatti clinici diretti potrebbe essere potenzialmente efficace nel promuovere l'adesione, seppur si necessiti di ulteriori studi per potenziare la ricerca [59].

## 7. CONCLUSIONI

La scarsa aderenza alle prescrizioni ed ai trattamenti è la principale causa di inefficacia delle terapie farmacologiche ed è associata ad un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità, rappresentando un danno sia per i pazienti che per il sistema sanitario e per la società. L'aderenza alle terapie è pertanto fondamentale per la sostenibilità del SSN, in quanto maggior aderenza significa minor rischio di ospedalizzazione, minori complicanze associate alla malattia, maggiore sicurezza ed efficacia dei trattamenti e riduzione dei costi.

Data la rilevanza del problema in oggetto, è stata condotta la presente revisione sistematica, incentrata sulle strategie digitali e sull'aderenza per le donne sottoposte ad AET, rappresentando un punto di partenza per orientare la ricerca anche in questo specifico campo.

Per quanto riguarda i benefici e le prospettive cliniche della ricerca, i risultati ottenuti confermano un elevato grado di accettazione delle nuove tecnologie, tuttavia esse devono essere progettate in modo da soddisfare le esigenze dei pazienti, avendo cura di personalizzarle e adattare alle specifiche necessità degli individui che le utilizzano. Gli interventi digitali sono complessivamente risultati utili, comodi, accessibili ed accettabili, in quanto risultano motivanti per il cambiamento. Inoltre, l'intervento risulta fattibile, poco costoso ed applicabile. Nonostante alcuni studi non abbiano raggiunto la completa significatività statistica, altri dimostrano che le strategie digitali possano avere un impatto positivo sull'aderenza terapeutica nelle donne sottoposte a trattamento endocrino adiuvante. In particolare, le strategie digitali quali SMS di promemoria e l'utilizzo di un portapillole elettronico collegato ad un'app potrebbero avere effetti positivi sull'aderenza terapeutica. Un intervento di telemedicina ha invece portato benefici promettenti per migliorare la qualità della vita, il disagio dovuto ai sintomi, l'autoefficacia, le capacità di coping e l'umore. Per quanto riguarda questo aspetto, studi futuri, potrebbero concentrarsi sulla correlazione tra qualità di vita, autoefficacia nella gestione e nell'affrontare i sintomi della terapia, disturbi depressivi e quanto essi siano potenzialmente correlati all'aderenza terapeutica. In generale, l'impatto che le strategie digitali possono avere sull'aderenza terapeutica nelle donne in AET risulta essere determinante, ma un intervento ancora in fase di studio.

Per quanto riguarda i possibili sviluppi della ricerca, emerge la necessità di condurre sperimentazioni future con interventi digitali personalizzati che agiscano sul comportamento dei soggetti, migliorino la comunicazione e costituiscano un valido supporto in termini di gestione dei sintomi o in caso di necessità, attraverso interventi più complessi e progettati sul lungo termine, potenziando gli aspetti metodologici di progettazione, attuazione e valutazione. Considerando i limiti riscontrati nella ricerca, risulta necessario condurre ulteriori studi di alta qualità con il fine ultimo di potenziare la letteratura in questo campo e poter estendere e generalizzare i risultati con maggior sicurezza. In linea con questo aspetto, dall'analisi della letteratura, emerge un elevato numero di studi (esclusi nella presente revisione in quanto protocolli di ricerca, studi di fattibilità o con solo risultati primari) attualmente in corso o in fase di avvio, condizione che presuppone un orientamento della ricerca a potenziare risultati sempre aggiornati in questo campo. Durante lo screening della letteratura sono emersi numerosi studi che avevano come oggetto d'indagine, quindi esclusi, l'utilizzo delle strategie digitali per valutare l'aderenza terapeutica attraverso gli esiti riportati dai pazienti, per favorire la partecipazione a trial clinici, per aiutare e sostenere i clinici nelle proprie scelte. Sono stati esclusi studi che utilizzavano le strategie digitali per identificare il rischio di interruzione della terapia o per individuare potenziali ostacoli (es. piattaforme online, social media, app); sono diversi gli studi che analizzano un diverso utilizzo delle tecnologie: attraverso i "data mining" per recuperare fonti di dati utili per la conduzione di studi prospettici o l'utilizzo di sistemi di comunicazione telefonica automatizzata (ATCS) per favorire l'adesione agli screening per patologia oncologica. Studi futuri potrebbero concentrarsi su questi aspetti, utili a potenziare ed arricchire la letteratura in questo ambito, facendo emergere la potenzialità di questi strumenti. E' necessario potenziare l'evidenza scientifica in un periodo temporale in cui la tecnologia e l'intelligenza artificiale possono rappresentare strumenti essenziali per garantire una continuità assistenziale duratura e personalizzata in un contesto di risorse limitate, per sostenere i pazienti con patologie croniche, come il cancro, che in Italia sono milioni e tenderanno ad aumentare.

In riferimento agli sviluppi della professione infermieristica, la revisione può essere accolta come spunto per indagare e sostenere il ruolo strategico della professione

infermieristica, in un'epoca di transizione digitale, anche sanitaria. La trasformazione digitale coinvolge i cittadini, i professionisti e i modelli organizzativi. Essa permette di connettere e integrare luoghi, ruoli e saperi del sistema salute, per cui diviene fondamentale creare un modello nel quale il cittadino, grazie alla tecnologia, alla tele-cooperazione tra i professionisti, alla condivisione dei dati e delle informazioni, si sentirà sempre più al centro di una rete integrata di servizi socio-sanitari e assistenziali. Al centro di questa trasformazione assume un ruolo determinante il ruolo dell'infermiere che può diventare un vero e proprio collante della sanità digitale, come attivatore di rete e case manager dell'intero processo, per evitare il rischio della frammentazione delle cure, garantendo l'implementazione degli strumenti digitali di prossimità e al domicilio del cittadino. In linea con questi aspetti, studi futuri potrebbero concentrarsi sull'implementazione del "Nurse navigator", sostenuto dagli strumenti della salute digitale, un termine inglese che sta ad individuare la figura infermieristica con competenze cliniche specifiche nel proprio ambito che guida il paziente in un percorso personalizzato e dedicato di cura attraverso un continuum assistenziale, a partire dal primo accesso ambulatoriale fino al momento della dimissione ed il successivo follow up. Un ruolo nuovo e di recente introduzione in Italia, ancora poco conosciuto, già presente nei percorsi oncologici. E' importante tener conto dell'impatto etico in merito all'equità di accesso alle cure: la crescente digitalizzazione può essere un fattore discriminante per le categorie di pazienti meno abbienti, ad esempio le fasce di popolazioni più anziane o persone meno digitalizzate o senza una rete di supporto familiare. Diviene fondamentale garantire, attraverso l'intermediazione tecnologica, un'elevata qualità e tempo di cura della relazione, evitando di accrescere un distacco ulteriore tra professionisti sanitari e paziente. La relazione con il paziente da remoto, pur mantenendo aspetti in comune con la relazione in presenza, mostra tratti peculiari che richiedono, per i professionisti sanitari che lavorano in questo campo, una formazione mirata. Quella dell'infermiere si attesta sempre più come una risorsa fondamentale nel panorama sanitario internazionale, rivestendo un ruolo chiave per il modello futuro di sanità. Da qui si evince la necessità di una crescente domanda di assistenza infermieristica qualificata in modo da fornire cure efficaci e sicure per soddisfare le esigenze dei pazienti in un contesto sanitario in continua evoluzione.

## 8. ALLEGATI

### 8.1 Allegato 1. Le stringhe di ricerca

#### **PubMed**

Composizione della stringa di ricerca mediante PIO:

POPOLAZIONE	(breast neoplasms[mesh] OR breast neoplasms[text word] OR breast cancer[text word] OR Breast Neoplasm[text word] OR Neoplasm, Breast[text word] OR Breast Tumors[text word] OR Breast Tumor[text word] OR Tumor, Breast[text word] OR Tumors, Breast[text word] OR Neoplasms, Breast[text word] OR Breast Cancer[text word] OR Cancer, Breast[text word] OR Mammary Cancer[text word] OR Cancer, Mammary[text word] OR Cancers, Mammary[text word] OR Mammary Cancers[text word] OR Malignant Neoplasm of Breast[text word] OR Breast Malignant Neoplasm[text word] OR Breast Malignant Neoplasms[text word] OR Malignant Tumor of Breast[text word] OR Breast Malignant Tumor[text word] OR Breast Malignant Tumors[text word] OR Cancer of Breast[text word] OR Cancer of the Breast[text word] OR Mammary Carcinoma, Human[text word] OR Carcinoma, Human Mammary[text word] OR Carcinomas, Human Mammary[text word] OR Human Mammary Carcinomas[text word] OR Mammary Carcinomas, Human[text word] OR Human Mammary Carcinoma[text word] OR Mammary Neoplasms, Human[text word] OR Human Mammary Neoplasm[text word] OR Human Mammary Neoplasms[text word] OR Neoplasm, Human Mammary[text word] OR Neoplasms,
-------------	--

	Human Mammary[text word] OR Mammary Neoplasm, Human[text word] OR Breast Carcinoma[text word] OR Breast Carcinomas[text word] OR Carcinoma, Breast[text word] OR Carcinomas, Breast[text word] OR adjuvant endocrine therapy[text word] OR AET[text word] OR Hormones/therapeutic use[Mesh] OR Adjuvants, Immunologic/therapeutic use[Mesh]
	AND
INTERVENTO	((Telemedicine[mesh] OR Tele-referral[text word] OR tele referral[text word] OR virtual medicine[text word] OR medicine virtual[text word] OR tele-intensive care[text word] OR tele intensive care[text word] OR mobile health[text word] OR health mobile[text word] OR m-health[text word] OR telehealth[text word] OR e-health[text word] OR e-health app [text word] OR Telenursing[mesh] OR Nurse-led[text word] OR Mobile application[mesh] OR Application mobile[text word] OR applications mobile[text word] OR mobile application[text word], mobile apps[text word] OR app mobile[text word] OR apps mobile[text word] OR mobile app[text word] OR portable software apps[text word] OR app portable software[text word] OR portable software app[text word] OR software app portable[text word] OR portable software applications [text word] OR application portable software[text word] OR portable software application[text word] OR software application portable[text word] smartphone apps[text word] OR app smartphone[text word] OR apps smartphone[text word] OR smartphone app[text word] OR portable electronics apps[text word] OR app portable electronic[text word] OR electronic app portable[text word] OR portable

	<p>electronic app [text word] OR portable electronic applications[text word] OR application portable electronic[text word] OR electronic application portable[text word] OR portable electronic applications[text word] OR software[text word] OR Digital technologies[text word] OR Digital health interventions[text word] OR Digital mhealth[text word] OR Telemonitoring[text word] OR Digital assistant[text word] OR teleconsultation[text word] OR Digital medicine[text word] OR digital health[text word] OR Mobile health application[text word] OR Digital intervention[text word] OR telemed[text word] OR televisit[text word] OR virtual examination[text word] OR digital therapeutics[text word] OR ehealth intervention[text word] OR telecare[text word] OR connected health[text word] OR mobile healthcare application[text word] OR advance messaging intervention[text word] OR messaging[text word] OR smartphone application[text word] OR smartphone intervention[text word] OR mobile application[text word] OR mobile health[text word] OR smartphone apps[text word] OR smartphone app[text word] OR web app[text word] OR remote telecommunication[text word] OR digital support[text word] OR web-based intervention [text word])</p>
	AND
OUTCOME	<p>((Treatment Adherence and Compliance[mesh] OR Treatment Adherence and Compliance[text word] OR Therapeutic Adherence and Compliance [text word] OR Treatment Adherence[text word] OR Adherence, Treatment [text word] OR Therapeutic Adherence[text</p>



	<p>word] OR Adherence, Therapeutic [text word] OR Medication Adherence[text word] OR Medication Adherence[mesh] OR Adherence, Medication[text word] OR Drug Adherence[text word] OR Adherence, Drug[text word] OR Medication Nonadherence[text word] OR Nonadherence, Medication[text word] OR Medication Noncompliance[text word] OR Noncompliance, Medication[text word] OR Medication Non-Adherence[text word] OR Medication Non Adherence[text word] OR Non-Adherence, Medication[text word] OR Early Discontinuation [text word] OR Medication Persistence[text word] OR Persistence, Medication[text word] OR Medication Compliance[text word] OR Compliance, Medication[text word] OR Medication Non-Compliance[text word] OR Medication Non Compliance[text word]OR Non-Compliance, Medication[text word] OR Drug Compliance [text word] OR Compliance, Drug[text word])</p>
--	--

**Stringa di ricerca utilizzata:**

((Telemedicine[mesh] OR Tele-referral[text word] OR tele referral[text word] OR virtual medicine[text word] OR medicine virtual[text word] OR tele-intensive care[text word] OR tele intensive care[text word] OR mobile health[text word] OR health mobile[text word] OR m-health[text word] OR telehealth[text word] OR e-health[text word] OR e-health app [text word] OR Telenursing[mesh] OR Nurse-led[text word] OR Mobile application[mesh] OR Application mobile[text word] OR applications mobile[text word] OR mobile application[text word], mobile apps[text word] OR app mobile[text word] OR apps mobile[text word] OR mobile app[text word] OR portable software apps[text word] OR app portable software[text word] OR portable software app[text word] OR software app portable[text word] OR portable software applications [text word] OR application portable software[text

word] OR portable software application[text word] OR software application portable[text word] smartphone apps[text word] OR app smartphone[text word] OR apps smartphone[text word] OR smartphone app[text word] OR portable electronics apps[text word] OR app portable electronic[text word] OR electronic app portable[text word] OR portable electronic app [text word] OR portable electronic applications[text word] OR application portable electronic[text word] OR electronic application portable[text word] OR portable electronic applications[text word] OR software[text word] OR Digital technologies[text word] OR Digital health interventions[text word] OR Digital mhealth[text word] OR Telemonitoring[text word] OR Digital assistant[text word] OR teleconsultation[text word] OR Digital medicine[text word] OR digital health[text word] OR Mobile health application[text word] OR Digital intervention[text word] OR telemed[text word] OR televisit[text word] OR virtual examination[text word] OR digital therapeutics[text word] OR ehealth intervention[text word] OR telecare[text word] OR connected health[text word] OR mobile healthcare application[text word] OR advance messaging intervention[text word] OR messaging[text word] OR smartphone application[text word] OR smartphone intervention[text word] OR mobile application[text word] OR mobile health[text word] OR smartphone apps[text word] OR smartphone app[text word] OR web app[text word] OR remote telecommunication[text word] OR digital support[text word] OR web-based intervention [text word]) AND ((Treatment Adherence and Compliance[mesh] OR Treatment Adherence and Compliance[text word] OR Therapeutic Adherence and Compliance [text word] OR Treatment Adherence[text word] OR Adherence, Treatment [text word] OR Therapeutic Adherence[text word] OR Adherence, Therapeutic [text word] OR Medication Adherence[text word] OR Medication Adherence[mesh] OR Adherence, Medication[text word] OR Drug Adherence[text word] OR Adherence, Drug[text word] OR Medication Nonadherence[text word] OR Nonadherence, Medication[text word] OR Medication Noncompliance[text word] OR Noncompliance, Medication[text word] OR Medication Non-Adherence[text word] OR Medication Non Adherence[text word] OR Non-Adherence, Medication[text word] OR Early Discontinuation [text word] OR Medication Persistence[text word] OR Persistence, Medication[text word] OR Medication Compliance[text word] OR Compliance,

Medication[text word] OR Medication Non-Compliance[text word] OR Medication Non Compliance[text word]OR Non-Compliance, Medication[text word] OR Drug Compliance [text word] OR Compliance, Drug[text word]) AND (breast neoplasms[mesh] OR breast neoplasms[text word] OR breast cancer[text word] OR Breast Neoplasm[text word] OR Neoplasm, Breast[text word] OR Breast Tumors[text word] OR Breast Tumor[text word] OR Tumor, Breast[text word] OR Tumors, Breast[text word] OR Neoplasms, Breast[text word] OR Breast Cancer[text word] OR Cancer, Breast[text word] OR Mammary Cancer[text word] OR Cancer, Mammary[text word] OR Cancers, Mammary[text word] OR Mammary Cancers[text word] OR Malignant Neoplasm of Breast[text word] OR Breast Malignant Neoplasm[text word] OR Breast Malignant Neoplasms[text word] OR Malignant Tumor of Breast[text word] OR Breast Malignant Tumor[text word] OR Breast Malignant Tumors[text word] OR Cancer of Breast[text word] OR Cancer of the Breast[text word] OR Mammary Carcinoma, Human[text word] OR Carcinoma, Human Mammary[text word] OR Carcinomas, Human Mammary[text word] OR Human Mammary Carcinomas[text word] OR Mammary Carcinomas, Human[text word] OR Human Mammary Carcinoma[text word] OR Mammary Neoplasms, Human[text word] OR Human Mammary Neoplasm[text word] OR Human Mammary Neoplasms[text word] OR Neoplasm, Human Mammary[text word] OR Neoplasms, Human Mammary[text word] OR Mammary Neoplasm, Human[text word] OR Breast Carcinoma[text word] OR Breast Carcinomas[text word] OR Carcinoma, Breast[text word] OR Carcinomas, Breast[text word] OR adjuvant endocrine therapy[text word] OR AET[text word] OR Hormones/therapeutic use[Mesh] OR Adjuvants, Immunologic/therapeutic use[Mesh]))

**Totale risultati:** 272 articoli.

**Chiavi di ricerca:** Mesh terms e Text word.

**Filtri utilizzati:** nessuno.

**Operatori Booleani utilizzati:** OR, AND.

**Data ricerca:** Ottobre, Novembre, Dicembre 2023 e aggiornata a Gennaio 2024.

## **Scopus**

### **Stringa di ricerca:**

( ALL ( e-health ) OR TITLE-ABS-KEY ( tele-medicine ) OR TITLE-ABS-KEY ( digital AND health ) OR TITLE-ABS-KEY ( app ) OR TITLE-ABS-KEY ( tele-health ) OR TITLE-ABS-KEY ( virtual AND medicine ) OR TITLE-ABS-KEY ( mobile AND health ) AND TITLE-ABS-KEY ( therapeutic AND adherence ) OR TITLE-ABS-KEY ( medication AND adherence ) OR TITLE-ABS-KEY ( compliance ) AND TITLE-ABS-KEY ( adjuvant AND endocrine AND therapy ) )

**Totale risultati:** 15 articoli.

**Filtri utilizzati:** nessuno.

**Operatori Booleani utilizzati:** OR, AND.

**Data ricerca:** Ottobre, Novembre, Dicembre 2023 e aggiornata a Gennaio 2024.

## **Embase**

### **Stringa di ricerca:**

('breast cancer'/exp OR 'ca breast' OR 'breast cancer' OR 'breast gland cancer' OR 'breast gland neoplasm' OR 'breast malignancies' OR 'breast malignancy' OR 'breast tumor malignant' OR 'cancer in the mammary gland' OR 'cancer of the breast' OR 'cancer of the mammary gland' OR 'cancer, breast' OR 'malignancies of the breast' OR 'malignancy of the breast' OR 'malignant breast neoplasm' OR 'malignant breast tumor' OR 'malignant neoplasm of the breast' OR 'malignant tumor of the breast' OR 'mamma cancer' OR 'mammary cancer' OR 'mammary gland cancer' OR 'mammary gland malignancy' OR 'mammary malignancies' OR 'mammary malignancy' OR 'hormonal therapy'/exp OR 'endocrine therapy' OR 'endocrine treatment' OR 'endocrinotherapy' OR 'hormonal therapy' OR 'hormone therapy' OR 'hormone treatment') AND ('telehealth'/exp OR 'e-health' OR 'ehealth' OR 'tele-health' OR 'telehealth' OR 'telecare'/exp OR 'e-care' OR 'e-health care' OR 'e-healthcare' OR 'tele-care' OR 'telecare' OR 'virtual care' OR 'virtual health care' OR 'virtual healthcare') AND ('patient compliance'/exp OR 'adherence to therapy' OR 'adherence to treatment' OR 'compliance to therapy' OR 'compliance to treatment' OR 'patient adherence' OR 'patient compliance' OR 'patients` adherence' OR 'therapy adherence')

OR 'therapy compliance' OR 'treatment adherence' OR 'treatment adherence and compliance' OR 'treatment compliance')

**Totale risultati:** 185 articoli.

**Filtri utilizzati:** nessuno.

**Operatori Booleani utilizzati:** OR, AND.

**Data ricerca:** Ottobre, Novembre, Dicembre 2023 e aggiornata a Gennaio 2024.

### Cinahl

**Stringa di ricerca:**

S7= S5 AND S6

S6= “e-health” or “m-health” or “digital health” or “telemedicine” or “telehealth” or “internet-based intervention”

S5= (S3) AND (S4)

S4= “therapeutic adherence”

S3= S1 AND S2

S2= “adjuvant endocrine therapy”

S1= “breast cancer”

**Totale risultati:** 555 articoli dopo eliminazione spontanea di duplicati dalla banca dati.

**Filtri utilizzati:** “pubblicazioni accademiche”.

**Operatori Booleani utilizzati:** OR, AND.

**Data ricerca:** Ottobre, Novembre, Dicembre 2023 e aggiornata a Gennaio 2024.

8.2 Allegato 2. Tabella estrazione dati degli studi inclusi nella revisione sistematica

Art.1 “A Smartphone-Based App to Improve Adjuvant Treatment Adherence to Multidisciplinary Decisions in Patients With Early-Stage Breast Cancer: Observational Study” [36] (Jing Yu, MD et al., 2021)						
Obiettivo	Disegno di studio	Partecipanti	Outcome	Intervento	Risultati	Conclusioni e limiti
Determinare i fattori che influenzano la compliance del paziente al trattamento multidisciplinare (MDT) e valutare se l'app utilizzata tramite smartphone possa migliorare l'adesione dei pazienti affetti da cancro al seno in fase iniziale.	Studio osservazionale retrospettivo (con suddivisione e dei partecipanti in coorte)	Sono stati selezionati i pazienti con diagnosi di cancro al seno sottoposti a MDT tra marzo 2013 e maggio 2019, presso l'ospedale Ruijin di Shanghai. I criteri di inclusione sono: - pazienti di sesso femminile con diagnosi di cancro al seno primario; - pazienti sottoposti a trattamento chirurgico. I pazienti sono stati divisi in 3 coorti in base all'anno di diagnosi e ai diversi sistemi di gestione utilizzati. Sono stati esaminati un totale di 5.940 pazienti, 4.475 inclusi nello studio. Il 66,28% (2966/4475), il 19,24% (861/4475) e il 14,48% (648/4475) di pazienti erano rispettivamente nelle coorti Pre-App (con diagnosi tra marzo 2013 e ottobre 2017), App non utilizzata (con diagnosi tra novembre 2017 e maggio 2019) e App utilizzata (con diagnosi tra novembre 2017 e maggio 2019).	1)Fattori associati all'aderenza al trattamento;  2)Aderenza dei pazienti in base al trattamento adiuvante (CT, RDT, Terapia Target, AET).	L'intervento mediante app su smartphone prevedeva i seguenti passaggi: 1- dopo la dimissione dall'ospedale sono state caricate nel sistema le caratteristiche basali, le informazioni chirurgiche e patologiche dei pazienti; 2- i pazienti hanno completato la registrazione tramite app ed hanno iniziato il primo ciclo di trattamento; 3- il sistema ha calcolato automaticamente il programma di trattamento in base alla raccomandazione dell'MDT e ha inviato periodicamente notifiche ai pazienti. 4- dopo aver completato ogni ciclo di terapia, i pazienti hanno confermato sull'app la registrazione relativa al trattamento eseguito. Durante l'intero corso del trattamento, i pazienti hanno comunicato in tempo reale con infermieri specializzati, tramite	L'analisi multivariata ha dimostrato che l'uso dell'app era associato in modo indipendente all'adesione al trattamento adiuvante. Rispetto ai pazienti nella coorte Pre-App, i pazienti nella coorte che hanno utilizzato l'app avevano meno probabilità di deviare dalle raccomandazioni dell'MDT (odds ratio [OR] 0,61, IC 95% 0,43-0,87; P = 0,007); non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella coorte che non ha utilizzato l'app (P = 0,77). Inoltre, l'uso dell'app ha ridotto il tasso di non compliance per la chemioterapia adiuvante (OR 0,41, IC 95% 0,27-0,65; P < 0,001) e la radioterapia (OR 0,49, IC 95% 0,25-0,96; P = 0,04), ma non per gli anti -Terapia HER2 ( P = 0,76) o terapia endocrina ( P = 0,39).  Nello specifico per l'AET, un totale di 3337 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di cancro al seno con recettori ormonali positivi, di cui 256 (7,67%) non hanno seguito le raccomandazioni dei medici per la terapia endocrina	In generale, l'aderenza al trattamento è associata all'uso dell'app su smartphone, un intervento utile per migliorare la compliance del paziente alla MDT. Emerge la necessità di condurre ulteriori studi prospettici che valutino l'efficacia delle app in modo da integrarle nella pratica clinica di routine. Deve essere valutato e costantemente monitorato l'impatto economico e l'efficacia a lungo termine delle app, migliorando le nuove funzionalità, per soddisfare le esigenze dei pazienti e garantire un maggior coinvolgimento degli utenti.  <u>Punti di forza:</u> - ampia dimensione del campione; - app comoda e accessibile; - coinvolgimento di medici e infermieri; - app progettata da sanitari e informatici.

				<p>l'app.</p>	<p>durante il periodo di follow-up. I tassi di non conformità erano 8,8%, 6,5% e 3,6% nei 3 gruppi ( <math>P &lt; 0,001</math> ).  L'analisi multivariata ha rivelato che le pazienti con diagnosi precoce, di età superiore a 70 anni e con carcinoma mammario di tipo luminale B (HER2-positivo) avevano meno probabilità di aderire alla raccomandazione sulla terapia endocrina.  L'utilizzo dell'app non era significativamente associata all'aumento dell'aderenza al trattamento con AET ( <math>P = 0,54</math> ).</p>	<p><u>Limiti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bias selezione dei pazienti;</li> <li>- assenza di metodo standardizzato per valutare l'aderenza;</li> <li>- difficoltà nella valutazione dello stato economico dei pazienti;</li> <li>- tempo di follow-up troppo breve (per alcune pazienti in AET non hanno completato la terapia endocrina a 5 anni);</li> <li>- sono assenti misure di qualità standardizzate per le app mediche (es. utilizzo di scale o regole..) e dovrebbero essere misurate e valutate in modo completo da operatori sanitari, ingegneri del software e utenti per migliorare la qualità delle app.</li> </ul>
--	--	--	--	---------------	--	---

**Art.2 “Supporting women’s health outcomes after breast cancer treatment comparing a text message intervention to usual care: the EMPOWER-SMS randomised clinical trial”[37]**  
(Anna C. Singleton et al., 2023)

Obiettivo	Disegno di studio	Partecipanti	Outcome	Intervento	Risultati	Conclusioni e limiti
Valutare l'efficacia, la fattibilità e l'accettabilità di un intervento incentrato sullo stile di vita tramite messaggi di testo (EMPOWER-SMS) per migliorare l'autoefficacia, la qualità della vita (QOL), la salute mentale (ansia, stress) e fisica (aderenza ai farmaci per la terapia endocrina, attività fisica, BMI) delle donne sopravvissute al cancro al	RCT in singolo cieco	<p>I partecipanti sono stati reclutati in Australia al Westmead Breast Cancer Institute di Western Sydney.</p> <p>I criteri di inclusione riguardano: donne adulte (&gt; 18 anni), con diagnosi di cancro al seno in stadio iniziale (0-III), entro 18 mesi dalla fine del trattamento attivo per il cancro al seno (che potrebbero assumere farmaci per la terapia endocrina, ad es. Tamoxifene, inibitori dell'aromatasi) e che possedevano un cellulare.</p> <p>I partecipanti (N = 160; età media ± DS 55,1 ± 11,1 anni) sono stati reclutati dal 29 marzo 2019 al 7 maggio 2020 e randomizzati (n = 80 gruppo di intervento n = 80 gruppo di controllo).</p>	<p>L'outcome primario è l'autoefficacia, misurata dalla “Self-Efficacy for Managing Chronic Disease Scale” che analizza la gestione di sei domini (affaticamento, disagio fisico, disagio emotivo, altri problemi di salute, adempimento di compiti di gestione sanitaria e autogestione)</p> <p>Gli outcome secondari riguardano le misure cliniche e gli</p>	<p>Lo studio ha confrontato “EMPOWER-SMS” con le cure abituali a 6 mesi.</p> <p>I partecipanti del gruppo di intervento hanno ricevuto le consuete cure ed un messaggio di testo di "benvenuto", “EMPOWER-SMS”, con un messaggio di promemoria del colloquio di follow-up. Sono stati inviati quattro messaggi di testo a settimana per 6 mesi (104 messaggi in totale) riguardanti l'attività fisica, la dieta, il benessere sociale ed emotivo, l'aderenza ai farmaci e la gestione degli effetti collaterali.</p> <p>I partecipanti che assumevano farmaci per la terapia endocrina hanno ricevuto 26 messaggi di testo per ciascun argomento. Altri partecipanti hanno ricevuto messaggi riguardanti l'attività fisica e una dieta sana (39/104; 37,5%), benessere sociale ed emotivo (27/104; 26,0%) e informazioni generali sul cancro al seno (38/104; 36,5%).</p> <p>I messaggi avevano un tono</p>	<p>I messaggi di testo sono stati recapitati con successo (7925/8061, 98,3%), con un costo di \$ 13,62 USD/partecipante. E' emerso che “EMPOWER-SMS” fosse facile da capire (64/64; 100%), utile (58/64; 90,6%), motivante nell'influenzare positivamente lo stile di vita (43/64; 67,2%) e l'aderenza ai farmaci (22/46; 47,8%).</p> <p>L'autoefficacia media al basale è risultata elevata (I: 7,1 [IC 95% 6,6, 7,5], C: 7,4 [7, 7,8]).</p> <p>Follow up a sei mesi: i dati per l'autoefficacia erano disponibili per 138/158 (87,3%) partecipanti, 66/78 [84,6%] per i pazienti randomizzati al gruppo di intervento; 72/78 [92,3%] per il gruppo di controllo.</p> <p>Dalle analisi di sensibilità non sono state riscontrate differenze significative nell'autoefficacia a 6 mesi tra “EMPOWER-SMS” e i gruppi di controllo (7,6 [95% CI 7,3, 7,9] e 7,6 [IC 95% 7,3, 7,9], rispettivamente, p = 0,925).</p> <p>L'aderenza ai farmaci per la terapia endocrina è stata misurata in base alle</p>	<p>L'intervento semi-personalizzato basato su messaggi di testo non è stato associato a miglioramenti negli esiti primari (autoefficacia) o secondari, ma ha avuto un piccolo miglioramento significativo sull'aderenza alla terapia endocrina.</p> <p>Inoltre, il programma è stato ritenuto utile, accettabile e motivante per il cambiamento del comportamento e l'adesione ai farmaci da parte di una popolazione socio-economicamente diversificata. Il programma fornisce una strategia fattibile, poco costosa e facilmente scalabile per fornire informazioni sanitarie post-trattamento e supporto da remoto, anche durante le restrizioni da COVID-19.</p> <p>Inoltre, lo studio prevede un nuovo intervento sanitario digitale co-progettato in un RCT di alta qualità.</p> <p><u>Limiti:</u> - poca appropriatezza della scala utilizzata per valutare</p>



seno.			<p>stili di vita comprensivi della aderenza ai farmaci endocrini (<math>\geq 1</math> dose dimenticata riferita negli ultimi 7 giorni).</p> <p>positivo, semi-personalizzato con il nome preferito del partecipante e progettati per essere appropriati per le persone con un livello di lettura di Grado 7 (Flesch Kincaid). Un terzo dei messaggi (33/104; 33,0%) includeva collegamenti web a ulteriori informazioni scientifiche e risorse gratuite. Ai partecipanti è stato consigliato di non rispondere (consegna a senso unico). Per motivi di sicurezza, un consulente sanitario ha monitorato il sistema automatizzato di consegna dei messaggi di testo. Il gruppo di controllo ha ricevuto le consuete cure mediche per il cancro al seno, l'assistenza infermieristica e altro supporto sanitario correlato (psicologo, dietista, fisioterapista). Tutti i partecipanti hanno ricevuto un messaggio di testo di "benvenuto" al basale, contenente l'assegnazione al gruppo e un messaggio di testo di "promemoria per l'intervista di follow-up" a sei mesi.</p>	<p>dosi mancate segnalate negli ultimi 7 giorni. Nel complesso, pochi partecipanti hanno saltato <math>\geq 1</math> dose di farmaci per la terapia endocrina. Tuttavia, è stata riscontrata una differenza significativa tra i gruppi: i partecipanti del gruppo di intervento all'EMPOWER-SMS hanno saltato meno dosi rispetto al controllo (I: 3/42 [7,1%], C: 8/47 [17,0%], RR aggiustato 0,13 [95% CI 0,02, 0,91], <math>p = 0,040</math>).</p>	<p>l'autoefficacia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dati auto-riportati (non visite fisiche per COVID);</li> <li>- intervento avvenuto dopo diversi mesi dall'inizio del trattamento e follow up a breve termine;</li> <li>- la sovrastima dell'aderenza alla terapia endocrina auto-riferita rispetto alle misurazione oggettiva può limitare i risultati dello studio.</li> </ul> <p>Sono necessarie ulteriori ricerche approfondite con un campione più ampio di pazienti che assumono farmaci per la terapia endocrina per comprendere il pieno potenziale clinico di questo intervento.</p>
-------	--	--	---	--	---

**Art.3 “Effect of a Smart Pill Bottle Reminder Intervention on Medication Adherence, Self-efficacy, and Depression in Breast Cancer Survivors” [38]**

(Hyang Rang Park et al., 2021)

Obiettivo	Disegno di studio	Partecipanti	Outcome	Intervento	Risultati	Conclusioni e limiti
<p>Esplorare gli effetti dell'introduzione di un flacone per pillole con la finalità di promemoria per migliorare l'aderenza e l'autoefficacia</p> <p>Valutare se l'intervento possa alleviare i sintomi legati alla depressione nei soggetti sopravvissuti al cancro al seno e sottoposti ad AET.</p>	<p>Studio randomizzato controllato a 2 bracci in un unico centro.</p>	<p>Le partecipanti sono state reclutate dalla clinica ambulatoriale di chirurgia mammaria di un singolo ospedale terziario urbano in Corea del Sud. L'elenco iniziale dei candidati è stato creato da un ricercatore sulla base delle cartelle cliniche elettroniche delle donne che necessitavano di una AET.</p> <p>I criteri di inclusione erano:                      - età <math>\geq</math> 18 anni;                      - essere sopravvissuti al cancro al seno (stadio da I a III);                      - AET dopo un intervento chirurgico al seno (mastectomia o mastectomia parziale);                      - possedere uno smartphone;                      - disponibilità ad utilizzare un flacone di pillole intelligente durante il periodo di studio e trattamento.</p> <p>61 donne sono state assegnate a un gruppo sperimentale (n = 31) e al gruppo di controllo (n = 30). 57 donne hanno completato la misurazione di follow-up.</p>	<p>1) Aderenza all'AET;</p> <p>2) Auto-efficacia del farmaco;</p> <p>3) Riduzione dei sintomi depressivi.</p>	<p>I partecipanti designati al gruppo di intervento hanno ricevuto il flacone di pillole intelligente. Questo strumento emette un segnale acustico e lampeggia per ricordare all'utente quando è il momento di assumere una dose. Si sincronizza con l'applicazione gratuita “Pillsy”, tramite Bluetooth.</p> <p>L'app, precedentemente aggiornata dagli utenti con le proprie informazioni (nome dell'anti estrogeno orale, il dosaggio, la frequenza giornaliera e l'orario di assunzione individuale) ha diverse funzioni tra cui:                      - registrare quando viene assunta la dose di farmaco;                      - monitorare la quantità residua;                      - l'invio di un promemoria e notifiche agli operatori designati quando gli utenti dimenticano di assumere la terapia.</p> <p>Per quanto riguarda l'aderenza al farmaco, si è ipotizzato che l'apertura del tappo della bottiglia indicasse il consumo del farmaco da parte dei</p>	<p>L'aderenza ai farmaci è stata calcolata per 28 giorni sulla base dei registri mensili dei farmaci nel gruppo di controllo e dei registri automatici degli smartphone nel gruppo sperimentale. L'aderenza al trattamento è stata definita come l'assunzione di una dose entro 1 ora prima o dopo l'orario di somministrazione programmato. E' stata calcolata come percentuale di aderenza dividendo il numero di giorni in cui è stata registrata almeno 1 apertura di flacone per il numero totale di giorni monitorati, moltiplicato per 100.</p> <p>A 28 giorni, una percentuale maggiore di partecipanti nel gruppo sperimentale ha mostrato aderenza ai farmaci rispetto a quelli del gruppo di controllo (97,30% vs 88,33%). I tassi medi di aderenza al farmaco erano più alti nel gruppo sperimentale piuttosto che in quello di controllo (t = 2,96, P = 0,004)</p> <p>Per quanto riguarda gli altri due outcome, nel gruppo sperimentale, il punteggio medio di autoefficacia terapeutica era di <math>34,10 \pm 4,82</math> al basale e di <math>37,13 \pm 2,92</math> al post-test; nel gruppo di controllo, questi</p>	<p>Questo studio ha dimostrato che gli interventi di promemoria utilizzando un flacone per pillole abbinato all'app mobile sono utili per migliorare l'aderenza ai farmaci a breve termine e l'autoefficacia nell'assunzione della terapia nei soggetti presi in esame.</p> <p>Parallelamente potrebbe essere necessaria l'integrazione di un supporto psicologico per migliorare i sintomi depressivi.</p> <p><u>Limiti:</u>                      - lo studio è avvenuto in un unico centro medico universitario, per cui i risultati hanno una generalizzabilità limitata.                      - non è stato considerato il tempo trascorso dalla diagnosi, valore che può influenzare i tassi di adesione come criterio di inclusione o variabile di stratificazione.                      - l'intervento è stato fornito per un breve periodo, per cui i suoi effetti a lungo termine rimangono sconosciuti, rendendo necessari ulteriori studi longitudinali.                      - i partecipanti hanno scelto un membro del personale di ricerca</p>

				<p>partecipanti. Tutti i partecipanti dovevano assumere l'intera dose una volta al giorno.</p> <p>Il gruppo di intervento ha ricevuto il promemoria per 28 giorni con la registrazione automatica dell'ora di assunzione del farmaco. I partecipanti in ritardo con l'assunzione della terapia hanno ricevuto un SMS di promemoria 20 minuti dopo l'orario di dose programmato.</p> <p>Tutti i partecipanti hanno scelto un ricercatore di supporto in caso di necessità: se un partecipante saltava una dose, la persona designata riceveva un promemoria automatico di telefonate 1 ora dopo l'orario di dose programmato.</p> <p>L'aiutante ha fornito consulenza telefonica su qualsiasi problema relativo alla mancata somministrazione della dose o se c'erano difficoltà fisiche e/o psicosociali.</p> <p>Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure abituali (follow-up clinici di routine) e gli è stato chiesto di completare quotidianamente i registri dei farmaci.</p>	<p>punteggi erano rispettivamente <math>32,70 \pm 4,62</math> e <math>33,93 \pm 4,56</math>. I partecipanti al gruppo sperimentale avevano maggiori probabilità di auto-efficacia terapeutica rispetto al gruppo di controllo (<math>F = 9,07</math>, <math>P = 0,004</math>).</p> <p>Nel gruppo sperimentale, il punteggio medio dei sintomi depressivi era di <math>20,90 \pm 7,74</math> al basale e di <math>17,77 \pm 6,52</math> al post-test; nel gruppo di controllo, questi punteggi erano rispettivamente <math>21,56 \pm 8,30</math> e <math>20,41 \pm 7,75</math>. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella depressione tra i gruppi (<math>F = 3,79</math>, <math>P = 0,057</math>)</p>	<p>come loro aiutante piuttosto che un membro della famiglia, il che avrebbe potuto limitare la generalizzabilità dei risultati.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i tassi di aderenza ai farmaci sui dati registrati è possibile che siano stati sovrastimati perché i flaconi potevano essere aperti senza assumere il farmaco.</li> <li>- esiste la possibilità che l'aderenza ai farmaci sia stata sottostimata, perché sono stati conteggiati solo i farmaci assunti entro 1 ora prima o dopo l'orario previsto.</li> </ul>
--	--	--	--	---	---	---

**Art.4 “Improving medication adherence with adjuvant aromatase inhibitor in women with breast cancer: A randomised controlled trial to evaluate the effect of short message service (SMS) reminder” [39]**  
(Eng Hooi Tan et al.,2020)

Obiettivo	Disegno di studio	Partecipanti	Outcome	Intervento	Risultati	Conclusioni e limiti
<p>L’obiettivo primario è valutare se gli SMS migliorano l’aderenza ai farmaci, rispetto alla terapia standard nelle donne che ricevono terapia con AI (inibitore dell’aromatasi).</p> <p>L’obiettivo secondario è esaminare se l’intervento legato all’assunzione del farmaco influenza i dati sull’inibizione del processo dell’aromatasi nei pazienti in terapia con</p>	<p>Studio prospettico, randomizzato, controllato, multicentrico, in aperto.</p>	<p>I partecipanti idonei comprendevano donne di almeno 21 anni con cancro al seno, a cui era stata prescritta l’AET per almeno un anno e che avrebbero continuato la terapia con AI per almeno un altro anno. Dovevano possedere un cellulare in grado di ricevere messaggi di testo. I partecipanti sono stati reclutati dalle cliniche oncologiche del National University Hospital e del Ng Teng Fong General Hospital di Singapore. Tutti i pazienti idonei che avevano fornito il consenso informato sono stati randomizzati in 2 gruppi: uno poteva ricevere SMS, l’altro cure standard, in un rapporto 1:1.</p> <p>In totale, sono stati arruolati 244 pazienti (123 nel gruppo di intervento mediante l’invio dell’SMS, 121 hanno ricevuto cure standard). La durata mediana del follow-up è stata di 11,9 mesi. L’età media dei partecipanti allo studio era di 61 anni. La loro etnia rappresentava quella della popolazione generale di Singapore: 74,6% cinese, 13,9% malese e 7,8%</p>	<p>1. aderenza ai farmaci 2. miglioramento dell’inibizione del processo dell’aromatasi</p>	<p>I promemoria SMS venivano inviati settimanalmente il lunedì, alle 9:00: “ &lt;NOME PAZIENTE&gt;, ricorda di prendere il medicinale antitumorale secondo le istruzioni del medico. Prendi una compressa una volta al giorno.”</p> <p>I messaggi erano in inglese, mandarino o malese, a seconda della lingua di comunicazione preferita dal paziente.</p> <p>La terapia standard del gruppo di controllo consisteva in un follow-up clinico (anamnesi ed esame fisico e obiettivo) di routine, senza promemoria via SMS per l’assunzione della terapia endocrina adiuvante.</p>	<p>L’aderenza ai farmaci è stata valutata tramite autovalutazione utilizzando il “Simplified Medication Adherence Questionnaire” (SMAQ).</p> <p>La non aderenza al trattamento è stata riscontrata se: - un paziente forniva una risposta di non aderenza a uno qualsiasi degli elementi da 1 a 4 dello SMAQ (che includevano tempestività, dimenticanza e/o omissione della dose quando non si sentiva bene); - aveva saltato più di due dosi durante il trattamento la settimana passata, o non aveva assunto farmaci per più di due giorni interi durante l’ultima visita.</p> <p>I test ormonali di androstenedione, estradiolo ed estrone sono stati eseguiti al basale e a 1 anno, mediante test immunologici.</p> <p>Secondo lo SMAQ, il 53,3% dei pazienti rispettava l’AET al basale.</p> <p>Un totale di 242 pazienti (122 SMS, 120 terapia standard) sono stati analizzati per calcolare l’aderenza al trattamento, come definita dallo</p>	<p>I promemoria via SMS hanno migliorato l’aderenza ai farmaci nel breve termine, ma non hanno avuto alcun effetto sui dati relativi ai livelli ormonali sierici in studio nel lungo termine.</p> <p>Le potenziali strategie per facilitare l’adesione includono l’uso di un portapillole, l’educazione del paziente, le chiamate vocali, i promemoria via SMS o le applicazioni di telefonia mobile.</p> <p>L’intervento è stato di facile attuazione ma non adattato alle abitudini dei singoli pazienti.</p> <p>Studi futuri potrebbero migliorare questo intervento adattando i tempi, la frequenza e il contenuto del messaggio in base alle preferenze del paziente, considerando le questioni logistiche di un intervento più complesso.</p>

<p>AI, valutando i suoi effetti su androstenedione, estradiolo ed estrone.</p>		<p>indiana. La maggior parte dei pazienti aveva almeno un'istruzione secondaria (75,8%) e almeno una comorbilità (76,2%). Le comorbilità più comuni erano iperlipidemia (57,8%), ipertensione (43,0%) e diabete (24,6%). La durata mediana dell'AET prima dell'arruolamento nello studio era di 1,6 (IQR: 1,2–2,6) anni.</p>			<p>SMAQ. A 6 mesi, si è riscontrata una maggiore percentuale di adesione agli SMS (72,4%) rispetto alla Standard Care (59,5%). L'OR non aggiustato era 1,78 (IC al 95% da 1,04 a 3,05, <math>p = 0,034</math>). A 1 anno, la percentuale di adesione agli SMS (68,9%) era leggermente superiore rispetto alla terapia standard (65,8%) e la significatività statistica non è stata raggiunta per questo confronto (OR non aggiustato = 1,15, IC 95%: 0,67–1,96 <math>p = 0,617</math>). Sulla base dell'analisi di regressione logistica a effetti misti, la probabilità di adesione nel periodo di 1 anno al trattamento SMS era 2,35 volte quella della terapia standard (OR aggiustato = 2,35, IC 95%: 1,01–5,49, <math>p = 0,048</math>).</p> <p>Per quanto riguarda il secondo outcome, ad 1 anno, il livello di androstenedione era simile in entrambi i gruppi (RMD = 1,00, IC 95%: 0,88–1,13, <math>p = 0,953</math>). Sebbene il livello di estrone a 1 anno fosse più alto negli SMS rispetto alla terapia standard, la differenza media di 0,96 (IC 95%: da -0,43 a 1,35) non era significativa (<math>p = 0,174</math>). È stata osservata una riduzione non significativa delle probabilità di livelli di estradiolo &lt;18,4 pmol/L negli SMS rispetto alla terapia standard (OR = 0,83, IC 95%: 0,22–3,16, <math>p = 0,783</math>).</p>	
--	--	--	--	--	--	--

**Art.5 “A Telehealth Intervention for Symptom Management, Distress, and Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy: A Randomized Controlled Trial” [40]**

(Jamie M. Jacobs et al., 2022)

Obiettivo	Disegno di studio	Partecipanti	Outcome	Intervento	Risultati	Conclusioni e limiti
<p>Valutare la fattibilità, l'accettabilità e l'efficacia di un intervento di telemedicina “Symptom-Targeted Randomized Intervention for Distress and Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy” (STRIDE) per i pazienti che assumono AET.</p>	<p>Studio randomizzato e controllato</p>	<p>Lo studio è stato condotto presso il “Cancer Center” del Massachusetts General Hospital (MGH) a Boston, Massachusetts e in tre comunità affiliate. I pazienti eleggibili erano donne, età <math>\geq 21</math> anni, con diagnosi di cancro al seno positivo per i recettori ormonali in stadio iniziale (stadio 0-IIIB), che avevano terminato il trattamento primario, entro una settimana fino a 36 mesi dall'inizio dell'AET e che parlavano inglese. Dovevano inoltre avere un performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) pari a <math>\leq 2</math>. I pazienti hanno utilizzato uno strumento di valutazione del distress del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) atto a misurare la loro idoneità ottenuta con un punteggio <math>\geq 4</math> (intervallo = 0–10). Dal 12/10/2019 al 4/6/2021, il personale dello studio ha esaminato le cartelle cliniche elettroniche (EHR) dei pazienti seguiti nella clinica oncologica ed ha contattato quelli potenzialmente idonei, dopo autorizzazione dal proprio oncologo. Una volta</p>	<p>1. aderenza auto-riferita dai pazienti (tramite “Medication Adherence Report Scale”); 2. il grado di soddisfazione e (tramite “Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire”); 3. il disagio dovuto ai sintomi (tramite “Breast Cancer Prevention Trial-Symptom Checklist”); 4. l'autogestione</p>	<p>I pazienti assegnati in modo casuale a MedMon (gruppo di controllo “Medication Monitoring”) hanno ricevuto cure standard ed hanno monitorato l'assunzione di farmaci utilizzando i MEMS Caps durante lo studio.  I pazienti assegnati in modo casuale a STRIDE hanno ricevuto le cure abituali, hanno monitorato l'assunzione di farmaci utilizzando i MEMS Caps durante lo studio, unite a sei sessioni virtuali settimanali di un'ora in piccoli gruppi di due o tre partecipanti e due telefonate individuali di 20 minuti rispettivamente a quattro e cinque mesi dopo il basale. Le due telefonate sono servite come brevi sessioni di richiamo per rivedere l'uso corrente delle competenze e per determinare la necessità di ulteriori riferimenti (ad esempio, nutrizione, psichiatria, medicina riabilitativa). Queste valutazioni sono state condotte individualmente per facilitare la pianificazione e massimizzare</p>	<p>Per valutare l'aderenza auto-riferita all'AET, è stata somministrata la “Medication Adherence Report Scale” (MARS-5), nonché i MEMS Caps per una misura oggettiva, che registra automaticamente l'apertura delle bottiglie come proxy per l'assunzione di farmaci. 25 pazienti hanno utilizzato un diario dei farmaci come supplemento.  Durante l'intero periodo di studio di 24 settimane i pazienti assegnati a STRIDE hanno riportato un minore disagio correlato ai sintomi dell'AET (differenza di pendenza per 12 settimane = -1,91, IC al 95% [-3,29, -0,52], <math>p = 0,007</math>), compreso il disagio correlato alle vampate di calore (differenza di pendenza = -0,47, 95% CI [-0,84, -0,10], <math>p = 0,013</math>), rispetto a quelli assegnati a MedMon. Nel corso delle 24 settimane, i pazienti assegnati a STRIDE hanno riportato anche una qualità della vita significativamente migliore (differenza inclinata = 4,66, IC 95% [2,28, 7,05], <math>p &lt; 0,001</math>), una maggiore capacità di gestione dello stress (differenza inclinata = 2,25, 95% CI [0,83, 3,67], <math>p = 0,002</math>) e riduzioni dei sintomi di ansia (differenza di pendenza = -0,77, 95% CI [-1,44,</p>	<p>L'intervento è risultato di facile attuazione e comunemente accettato dai soggetti, con benefici promettenti per migliorare la qualità della vita, il disagio dovuto ai sintomi e l'autoefficacia, le capacità di coping e l'umore.  Seppur non siano emersi risultati statisticamente significativi sull'aderenza auto-riferita, questi dati risultano di fondamentale importanza poiché potenzialmente correlati all'aderenza terapeutica.  Gli studi futuri dovrebbero includere pazienti con una maggiore diversità etnica e socio-economica, utilizzando strumenti che si adattino culturalmente ai pazienti provenienti da contesti socio-demografici diversi.  Inoltre, la flessibilità nella partecipazione individuale o di gruppo dovrebbe essere considerata come un fattore che influenza l'implementazione in un contesto clinico.</p>

		<p>acconsentito, tutti i pazienti hanno completato telematicamente i questionari di base e hanno ricevuto il flacone (MEMS Caps) per posta. L'aderenza basale è stata valutata sottoponendo i soggetti ad 1 settimana di utilizzo del flacone contenente l'AET. 100 pazienti sono stati randomizzati 1:1 all'intervento STRIDE o al gruppo di controllo MedMon utilizzando un algoritmo generato da intelligenza artificiale. Dopo stratificazione, i pazienti assegnati a STRIDE sono stati inseriti in piccoli gruppi di due o tre partecipanti in base alla disponibilità della programmazione. Tutti i pazienti hanno ripetuto i questionari a 12 e 24 settimane e hanno continuato a utilizzare i MEMS Caps durante lo studio. Sono stati remunerati \$ 20 per valutazione completata.</p>	<p>e dei sintomi (autoefficaci a per la gestione dei sintomi-AET);</p> <p>5. coping (misurazione e dello stato attuale);</p> <p>6. qualità della vita (QOL; valutazione funzionale della terapia del cancro-seno )</p> <p>7. umore (scala dell'ansia e della depressione ospedaliera)</p>	<p>l'efficienza. Psicologi clinici autorizzati o ricercatori di psicologia hanno tenuto sessioni tramite un software di videoconferenza conforme a HIPAA (Zoom). I pazienti sono stati incoraggiati a mettere in pratica le abilità utilizzando registrazioni audio tra le sessioni e i terapeuti hanno valutato il completamento dei compiti dei pazienti (0 = non completo; 7 = completo). I terapeuti hanno partecipato alla supervisione settimanale. Per valutare la fedeltà, il personale dello studio ha esaminato il 10% delle sessioni, stratificate per terapeuta, per i contenuti con un obiettivo &gt;90% degli argomenti trattati per sessione.</p>	<p>-0,10], p = 0,024), rispetto a quelli assegnati a MedMon. Rispetto ai pazienti assegnati a MedMon, quelli nello STRIDE hanno riportato aumenti nell'autogestione dei sintomi (IC al 95% [-0,02, 0,79]) e riduzioni dell'umore depresso (IC al 95% [-0,92, 0,04]), risultati che non hanno raggiunto i valori statistici. Non sono state osservate differenze tra i gruppi nell'adesione auto-riferita o nel grado di soddisfazione nelle 24 settimane.</p>	<p>Risulta anche necessario esaminare la fattibilità della formazione di medici di salute mentale provenienti da diverse discipline.</p> <p><u>Limiti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- scarsa diversità socio-economica/etnica del campione;</li> <li>- ampia percentuale di pazienti con malattia in stadio I, che limita la generalizzabilità dei risultati;</li> <li>- tutte le pazienti arruolate possedevano i propri dispositivi per accedere alle sessioni virtuali, illustrando ulteriormente una rappresentanza limitata del campione rispetto alla più ampia popolazione di pazienti affetti da cancro al seno;</li> <li>- il personale coinvolto nello studio e i partecipanti non erano all'oscuro della randomizzazione, con il rischio di commettere potenziali bias.</li> </ul>
--	--	---	---	--	---	---

**Art.6 “Randomized Trial of Text Messaging to Reduce Early Discontinuation of Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1105”[41]**  
(Dawn L. Hershman et al., 2020)

Obiettivo	Disegno di studio	Partecipanti	Outcome	Intervento	Risultati	Conclusioni e limiti
Determinare se l'utilizzo dei promemoria mediante SMS migliorano l'aderenza alla terapia endocrina adiuvante.	Studio multicentrico randomizzato o controllato	I partecipanti erano donne con carcinoma mammario invasivo primario positivo per i recettori degli estrogeni e/o del progesterone, confermato istologicamente (stadio I-III). Le pazienti dovevano essere in postmenopausa, assumere un AI di terza generazione per almeno 30 giorni prima della registrazione e avere almeno 3 anni di terapia. Ai pazienti veniva richiesto di avere un cellulare in grado di ricevere messaggi di testo e di essere disposti a imparare a utilizzare i messaggi di testo. I partecipanti dovevano essere disposti a fornire campioni di urina per verificare la presenza di AI e ad ogni visita clinica ogni 3 mesi, per 36 mesi. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale 1:1 a ricevere messaggi di testo (TM) o nessun messaggio di testo (No-TM). L'assegnazione casuale è stata bilanciata dinamicamente in base a 2 fattori di stratificazione, periodo di tempo in cui è stata ricevuta la terapia con AI prima dell'assegnazione casuale (< 12 mesi vs 12-24 mesi) e tipo di	L'endpoint primario di questo studio era il tempo necessario al fallimento dell'aderenza (AF) all'uso della terapia con AI. In questo studio, la “mancata aderenza” è stata definita come un test delle urine negativo entro l'intervallo di tempo specificato, indicante l'interruzione nelle 2 settimane	I partecipanti assegnati in modo casuale al braccio di intervento hanno ricevuto un messaggio di testo educativo due volte a settimana in modo casuale in 1 giorno feriale e 1 giorno nel fine settimana, valutati ogni 3 mesi, per un periodo di 3 anni. I messaggi sono stati inviati alle 8:00 (per ciascun fuso orario) da “CareSpeak Communications”. La formazione tramite messaggistica di testo è stata condotta con tutti i partecipanti assegnati in modo casuale al braccio di intervento. Ciò prevedeva la conferma della capacità del cellulare di ricevere messaggi di testo e istruzioni al partecipante su come recuperare e leggere i messaggi di testo. È stata sviluppata una serie predefinita di 40 messaggi di testo a partire dai focus group e da una revisione della letteratura; questi messaggi avevano più formati, ciascuno con 160 caratteri o meno. I temi dei contenuti si concentravano sul superamento dei potenziali	L'aderenza osservata a 36 mesi è stata del 55,5% per chi ha ricevuto gli SMS e del 55,4% per il gruppo di controllo. L'analisi primaria non ha mostrato differenze significative nel tempo per l'AF per braccio (AF a 3 anni: 81,9% TM vs 85,6% No-TM; HR, 0,89 [IC 95%, da 0,76 a 1,05]; P = 0,18). Le analisi multiple di sensibilità AF hanno mostrato risultati simili, non significativi. La AF auto-riferita a tre anni (10,4% v 10,3%; HR, 1,16 [95% CI, da 0,69 a 1,98]; P = 0,57) e il tempo di AF riferito dalle analisi (21,9% v 18,9%; HR, 1,31 [IC al 95%, da 0,86 a 2,01]; P = 0,21) non differivano in base al braccio di intervento.	<p>In conclusione, un intervento bi-settimanale di messaggistica unidirezionale non ha ridotto l'AF nelle donne con cancro al seno.</p> <p>Questo studio ha implicazioni progettuali per altri interventi sull'aderenza ai farmaci che spesso sono di breve durata. Migliorare l'aderenza a lungo termine richiederà probabilmente interventi comportamentali sostenuti e personalizzati, gestione dei sintomi e supporto.</p> <p>Le sperimentazioni future potrebbero concentrarsi sul miglioramento della comunicazione bidirezionale per aumentare gli interventi precoci per prevenire l'interruzione della terapia.</p> <p><b>Punti di forza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- campione di grandi dimensioni;</li> <li>- la rappresentanza di comunità e siti accademici geograficamente diversi;</li> <li>- un follow-up a lungo termine; - tiene conto sia della recidiva della</li> </ul>



		<p>terapia con AI (anastrozolo vs letrozolo vs exemestane). È stata concessa una finestra di <math>\pm</math> 21 giorni attorno a ciascuna valutazione di follow-up per fornire flessibilità nella pianificazione. L'età media era di 60,9 anni. Trenta pazienti (4,3%) erano di origine ispanica e 46 (6,6%) erano di origine africana. La maggior parte dei pazienti (64,5%) aveva ricevuto la terapia con AI meno di 12 mesi prima dell'assegnazione casuale. Il tipo di AI predominante era anastrozolo (71,5%). Le caratteristiche dei pazienti erano bilanciate in base al braccio. Sono stati eletti un totale di 348 pazienti nel braccio che inviava messaggi di testo e 354 pazienti nel braccio che non riceveva i messaggi.</p>	<p>precedenti, o la mancata fornitura di un campione di urina entro l'intervallo di tempo specificato, che si presumeva fosse correlato positivamente con non aderenza.</p>	<p>ostacoli all'aderenza al farmaco e includevano spunti di azione, informazioni relative all'efficacia del farmaco, rinforzi per attenersi alle raccomandazioni del medico, con parole di supporto e di incoraggiamento. I 40 messaggi sono stati selezionati in modo casuale e i partecipanti avevano la possibilità di interrompere i messaggi di testo in qualsiasi momento.</p>		<p>malattia che degli appuntamenti mancati dei pazienti.</p> <p><u>Limiti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- incapacità di differenziare gli appuntamenti mancati dall'effettiva non aderenza ai farmaci.</li> <li>- possibile "stanchezza degli avvisi" e del sovraccarico di informazioni.</li> </ul>
--	--	---	---	--	--	--

**Art.7 “Analysing breast cancer survivors’ acceptance profiles for using an electronic pillbox connected to a smartphone application using Seintinelles, a French community-based research tool” [42]**

(Catherine Goetzinger et al., 2022)

Obiettivo	Disegno di studio	Partecipanti	Outcome	Intervento	Risultati	Conclusioni e limiti
<p>Valutare l'attuale utilizzabilità delle tecnologie di e-Health e identificare le differenze nei pazienti sopravvissuti al tumore alla mammella (breast cancer-BC) che accettano la tecnologia e-Health per supportare la loro aderenza all'AET rispetto ai sopravvissuti BC che non accettano l'utilizzo della tecnologia.</p>	<p>Studio trasversale</p>	<p>I criteri di inclusione per questo sondaggio elettronico erano:                      - Donne;                      - BC diagnosticato negli ultimi 10 anni;                      - esposti almeno temporaneamente ad un AET.</p> <p>Complessivamente, 1.516 membri idonei di Seintinelles hanno iniziato il questionario, 1.268 soggetti hanno risposto al questionario online completo e sono stati utilizzati per l'analisi.</p> <p>Il campione complessivo dello studio ha in media 52,7 anni (SD 10,4), oltre la metà è sposata (73,9%) e occupata (60,3%). Inoltre, il 46% del campione complessivo ha riportato una buona salute generale e più della metà del campione di studio non ha utilizzato altri farmaci per altre malattie (52,8%). Al 21% dei partecipanti è stato diagnosticato un BC prima del 2012, al 12% nel 2015 e al 21% dopo il 2018. Circa un terzo (32,6%) dei sopravvissuti al BC afferma che il proprio BC ha "qualche effetto"</p>	<p>1) valutare l'attuale utilizzabilità delle tecnologie e-Health nei sopravvissuti a BC;                      2) identificare le differenze tra i sopravvissuti a BC che accettano la tecnologia e-Health per migliorare la loro AET rispetto ai sopravvissuti a BC che non accettano la tecnologia.</p>	<p>L'e-survey è composto da circa 30 domande e richiede l'attenzione dei partecipanti per almeno 20 minuti. Avevano la possibilità di interrompere il questionario e di salvare le risposte per continuare in seguito. Non sono stati dati incentivi ai partecipanti. Durante lo svolgimento del sondaggio elettronico, i partecipanti potevano vedere solo una domanda alla volta. Era obbligatorio rispondere alla domanda per poter passare alla successiva. Questo metodo è stato utilizzato per garantire che nessuna domanda rimanesse senza risposta.</p>	<p>Circa il 38% dei soggetti inclusi possedeva già uno o più dispositivi connessi o applicazioni sanitarie e il 39% di questi utilizza questi strumenti ogni giorno. Il 18,7% utilizza strumenti digitali per motivarsi, il 14,3% per monitorare la propria salute. Le strategie per aiutare soggetti ad aderire alla loro AET sono dispositivi specifici in cui conservare il blister AET (47,2%), l'allarme telefonico (13,0%) e il portapillole (13,3%). Circa il 12% dei sopravvissuti al BC utilizza regolarmente almeno due di questi ausili. La maggior parte dei partecipanti (90,3%) afferma che questi strumenti li aiutano ad aderire alla loro AET.</p> <p>Sono emerse inoltre delle caratteristiche importanti ai fini del miglioramento dell'aderenza all'AET:                      - la comunicazione degli effetti collaterali in tempo reale (49,7%);                      - l'accessibilità alle informazioni (43,7%);                      - la comunicazione dematerializzata paziente-medico (41,2%).</p> <p>Infine, dallo studio è emerso che il 27,1% dei partecipanti accetterebbe</p>	<p>Questo studio ha rilevato che, sebbene l'1,2% utilizzi attualmente un'app correlata alla salute, oltre i due terzi accetterebbero di utilizzare una tecnologia di e-Health che migliori l'aderenza ai farmaci. I soggetti accettano e sono disposti a essere supportati durante il loro AET, tuttavia, la tecnologia di e-Health che migliora l'aderenza ai farmaci deve soddisfare le loro specifiche esigenze.</p> <p><u>Limiti:</u>                      - presenta bias di selezione, poiché la piattaforma Seintinelles include solo membri volontari;                      - fornisce solo un'istantanea delle caratteristiche per l'accettazione degli strumenti di e-Health.                      - Alcune categorie di pazienti hanno un campione piccolo e dovrebbero essere considerate con cautela.</p>

		<p>sulla loro vita. Solo il 7,7% dei sopravvissuti al BC ritiene di essere in grado di controllare la propria malattia e quasi il 40% afferma di avere un'ottima conoscenza della malattia. Inoltre, l'88% ha evidenziato di non aver avuto recidive di BC fino alla data di compilazione del questionario. Al momento della compilazione del questionario, il 69,6% dei sopravvissuti al BC stava assumendo un'AET, il 91,5% ha manifestato effetti collaterali e il 9,2% ha interrotto l'AET. La maggior parte delle donne ha affermato che il proprio medico di famiglia è in qualche modo coinvolto nel follow-up del BC. Un terzo (33,8%) dei sopravvissuti al BC ha dichiarato che le informazioni fornite dal proprio medico riguardo ai benefici dell'AET sono soddisfacenti.</p>			<p>volontariamente di utilizzare un portapillole elettronico collegato a un'app sul proprio telefono per gestire la propria AET. L'accettazione di un portapillole elettronico collegato a un'app per migliorare l'AET tra i sopravvissuti al BC è inversamente associata all'età (OR = 0,97, IC 95% 0,95, 0,98) e all'uso dell'assunzione regolare di altri farmaci rispetto a nessun'altra assunzione di farmaci (OR = 0,31, IC 95% 0,13, 0,68). L'utilizzo di almeno due strumenti di supporto per l'adesione ai farmaci aumenta le probabilità di accettare un portapillole elettronico collegato a un'app per migliorare l'AET (OR = 1,74, IC 95% 1,06, 2,94). Infine, coloro che utilizzano dispositivi connessi per più di un anno sono 2,89 volte più propensi (IC 95% 2,01, 4,19) ad accettare uno strumento di e-Health per migliorare l'AET rispetto a chi non ne possiede o non è interessato a possederne.</p>	
--	--	---	--	--	---	--

## 9. RIFERIMENTI

1. Ministero della salute. (2023). Piano Oncologico Nazionale. Documento di pianificazione e indirizzo per la prevenzione e il contrasto del cancro 2023-2027.  
[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3291\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3291_allegato.pdf)
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Osservatorio globale sul cancro: il cancro oggi. (2020) Lione: Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro.
3. AIOM. (2023). I numeri del cancro in Italia 2023.  
[https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023\\_AIOM\\_NDC-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf)
4. AIOM. (2022). I numeri del cancro in Italia 2022.  
[https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022\\_AIOM\\_NDC-web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf)
5. AIRC. (2023). Le statistiche del cancro.  
<https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro>
6. OECD. (2023). Profili sul cancro per paese: Italia 2023, EU Country Cancer Profiles, OECD Publishing, Paris.  
<https://doi.org/10.1787/e8b5d03a-it>
7. XII Commissione della camera dei Deputati. (2023). Comunicazione della Commissione al Parlamento europeo e al Consiglio: Piano europeo di lotta contro il cancro.  
<https://www.istat.it/it/files//2023/10/Istat-Audizione-Commissione-Affari-Sociali-3-ottobre-2023.pdf>
8. Epidemiologia e prevenzione. (2017). Rivista dell'associazione Italiana di epidemiologia. I tumori in Italia. 2016. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in italia.  
[https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2017/AIRTUM2017\\_full.pdf](https://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2017/AIRTUM2017_full.pdf)
9. <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5538&area=tumori&menu=vuoto>
10. Linee guida per la pratica clinica ESMO: cancro al seno.  
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-breast-cancer>
11. AIOM. (2021). Linee Guida neoplasie della mammella.  
<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-neoplasie-della-mammella/>

12. NICE. (2018). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>
13. Rosso R., D'Alonzo M., Bounous V. E., Actis S., Cipullo I., Salerno E., & Biglia, N. (2023). Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. *Current Oncology*, 30(2), 1461–1472.  
<https://doi.org/10.3390/curroncol30020112>
14. Koni, A. A., Suwan, B. A., Nazzal, M. A., Sleem, A., Daifallah, A., Allah, M. H., Odeh, R. Y., & Zyoud, S. H. (2023). Adherence to oral anticancer hormonal therapy in breast cancer patients and its relationship with treatment satisfaction: an important insight from a developing country. *BMC Women's Health*, 23(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12905-023-02276-5>
15. Chamalidou, C., Nasic, S., & Linderholm, B. (2023b). Compliance to adjuvant endocrine therapy and survival in breast cancer patients. *Cancer Treatment and Research Communications*, 35, 100704.  
<https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100704>
16. Yussof, I., Mohd Tahir, N. A., Hatah, E., & Mohamed Shah, N. (2022). Factors influencing five-year adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer patients: A systematic review. *The Breast*, 62, 22–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.012>
17. Eliassen, F. M., Blåfjelldal, V., Helland, T., Hjorth, C. F., Hølland, K., Lode, L., Bertelsen, B.-E., Janssen, E. A. M., Mellgren, G., Kvaløy, J. T., Søyland, H., & Lende, T. H. (2023). Importance of endocrine treatment adherence and persistence in breast cancer survivorship: a systematic review. *BMC Cancer*, 23(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12885-023-11122-8>
18. Paranjpe, R., John, G., Trivedi, M., & Abughosh, S. (2018). Identifying adherence barriers to oral endocrine therapy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*, 174(2), 297–305.  
<https://doi.org/10.1007/s10549-018-05073-z>

19. Yang, S., Park, S. W., Bae, S. J., Ahn, S. G., Jeong, J., & Park, K. (2023). Investigation of Factors Affecting Adherence to Adjuvant Hormone Therapy in Early-Stage Breast Cancer Patients: A Comprehensive Systematic Review. *Journal of Breast Cancer*, 26.  
<https://doi.org/10.4048/jbc.2023.26.e22>
20. World Health Organization. (2021). Global strategy on digital health 2020-2025.  
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240020924>
21. Ministero della salute. (2014). Telemedicina: Linee di indirizzo generali.  
[https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2129\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2129_allegato.pdf)
22. The European Digital Strategy. (2020). Shaping Europe's digital future.  
[https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/shaping-europes-digital-future\\_en](https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/europe-fit-digital-age/shaping-europes-digital-future_en)
23. <https://innovazione.gov.it/italia-digitale-2026/il-piano/sanita-digitale/>
24. Franzoi, M. A., Gillanders, E., & Vaz-Luis, I. (2023). Unlocking digitally enabled research in oncology: the time is now. *ESMO Open*, 8(5), 101633.  
<https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101633>
25. Renzi, E., Baccolini, V., Migliara, G., De Vito, C., Gasperini, G., Cianciulli, A., Marzuillo, C., Villari, P., & Massimi, A. (2022). The Impact of eHealth Interventions on the Improvement of Self-Care in Chronic Patients: An Overview of Systematic Reviews. *Life*, 12(8), 1253.  
<https://doi.org/10.3390/life12081253>
26. Doyle-Lindrud, S. (2020). State of eHealth in Cancer Care: Review of the Benefits and Limitations of eHealth Tools. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 24(3), 10–15.  
<https://doi.org/10.1188/20.cjon.s1.10-15>
27. Penedo, F. J., Oswald, L. B., Kronenfeld, J. P., Garcia, S. F., Cella, D., & Yanez, B. (2020). The increasing value of eHealth in the delivery of patient-centred cancer care. *The Lancet Oncology*, 21(5), Articolo e240-e251.  
[https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30021-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30021-8)
28. Ahmed, S., LePage, K., Benc, R., Erez, G., Litvin, A., Werbitt, A., Chartier, G., Berlin, C., & Loiselle, C. G. (2022). Lessons Learned from the Implementation

- of a Person-Centred Digital Health Platform in Cancer Care. *Current Oncology*, 29(10), 7171–7180.  
<https://doi.org/10.3390/curroncol29100564>
29. CERGAS- Bocconi. (2022). Rapporto Oasi 2022. Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema sanitario Italiano. Digitalizzazione nelle tecnologie per la salute: impatto sui livelli di governo del SSN.  
<https://iris.unibocconi.it/handle/11565/4055679#>
  30. World Health Organization. (2018). Classification of digital health interventions v1.0.  
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-18.06>
  31. Singleton, A. C., Raeside, R., Hyun, K. K., Partridge, S. R., Di Tanna, G. L., Hafiz, N., Tu, Q., Tat-Ko, J., Sum, S. C. M., Sherman, K. A., Elder, E., & Redfern, J. (2022). Electronic Health Interventions for Patients With Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analyses. *Journal of Clinical Oncology*.  
<https://doi.org/10.1200/jco.21.01171>
  32. Soldato, D., Arecco, L., Agostinetti, E., Franzoi, M. A., Mariamidze, E., Begijanashvili, S., Brunetti, N., Spinaci, S., Solinas, C., Vaz-Luis, I., Di Meglio, A., & Lambertini, M. (2023). The Future of Breast Cancer Research in the Survivorship Field. *Oncology and Therapy*.  
<https://doi.org/10.1007/s40487-023-00225-8>
  33. <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>
  34. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>
  35. <https://www.strobe-statement.org/checklists/>
  36. Yu, J., Wu, J., Huang, O., Chen, X., & Shen, K. (2021). A Smartphone-Based App to Improve Adjuvant Treatment Adherence to Multidisciplinary Decisions in Patients With Early-Stage Breast Cancer: Observational Study. *Journal of Medical Internet Research*, 23(9).  
<https://doi.org/10.2196/27576>
  37. Singleton, A., Partridge, S. R., Raeside, R., Regimbal, M., Hyun, K. K., Chow, C. K., Sherman, K., Elder, E., & Redfern, J. (2023). Supporting women's health outcomes after breast cancer treatment comparing a text message intervention to

- usual care: the EMPOWER-SMS randomised clinical trial. *J Cancer Surviv*,17(6):1533-1545.
- PMID: 35460441 ID PMC: PMC9034445 DOI: 10.1007/s11764-022-01209-9
38. Park, H. R., Kang, H. S., Kim, S. H., & Singh-Carlson, S. (2021). Effect of a Smart Pill Bottle Reminder Intervention on Medication Adherence, Self-efficacy, and Depression in Breast Cancer Survivors. *Cancer Nursing*, Publish Ahead of Print.
- <https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000001030>
39. Tan, E. H., Wong, A. L. A., Tan, C. C., Wong, P., Tan, S. H., Ang, L. E. Y., Lim, S. E., Chong, W. Q., Ho, J., Lee, S. C., & Tai, B. C. (2020). Improving medication adherence with adjuvant aromatase inhibitor in women with breast cancer: A randomised controlled trial to evaluate the effect of short message service (SMS) reminder. *The Breast*, 53, 77–84.
- <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.06.012>
40. Jacobs, J. M., Post, K., Massad, K., Horick, N. K., Walsh, E. A., Cohn, J., Rapoport, C. S., Clara, A. J., Antoni, M. H., Safren, S. A., Partridge, A. H., Peppercorn, J. M., Park, E. R., Temel, J. S., & Greer, J. A. (2022). A telehealth intervention for symptom management, distress, and adherence to adjuvant endocrine therapy: A randomized controlled trial. *Cancer*.
- <https://doi.org/10.1002/cncr.34409>
41. Hershman, D. L., Unger, J. M., Hillyer, G. C., Moseley, A., Arnold, K. B., Dakhil, S. R., Esparaz, B. T., Kuan, M. C., Graham, M. L., Lackowski, D. M., Edenfield, W. J., Dayao, Z. R., Henry, N. L., Gralow, J. R., Ramsey, S. D., & Neugut, A. I. (2020). Randomized Trial of Text Messaging to Reduce Early Discontinuation of Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1105. *Journal of Clinical Oncology*, 38(19), 2122–2129.
- <https://doi.org/10.1200/jco.19.02699>
42. Goetzing, C., Alleaume, C., Schritz, A., Vrijens, B., Préau, M., Fagherazzi, G., & Huiart, L. (2022). Analysing breast cancer survivors' acceptance profiles for using an electronic pillbox connected to a smartphone application using



- Seintinelles, a French community-based research tool. *Frontiers in Pharmacology*, 13.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.889695>
43. Condorelli, R., & Vaz-Luis, I. (2018). Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(11), 1101–1112.  
<https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1520096>
44. Tebeje, T. H., & Klein, J. (2020). Applications of e-Health to Support Person-Centered Health Care at the Time of COVID-19 Pandemic. *Telemedicine and e-Health*.  
<https://doi.org/10.1089/tmj.2020.0201>
45. Almutairi, N., Vlahu-Gjorgievska, E., & Win, K. t. (2023). Persuasive features for patient engagement through mHealth applications in managing chronic conditions: A systematic literature review and meta-analysis. *Informatics for Health and Social Care*, 1–25.  
<https://doi.org/10.1080/17538157.2023.2165083>
46. Sánchez-Gutiérrez, C., Gil-García, E., Rivera-Sequeiros, A., & López-Millán, J. M. (2022). Effectiveness of telemedicine psychoeducational interventions for adults with non-oncological chronic disease: A systematic review. *Journal of Advanced Nursing*.  
<https://doi.org/10.1111/jan.15151>
47. Obrero-Gaitán, E., Cortés-Pérez, I., Calet-Fernández, T., García-López, H., López Ruiz, M. d. C., & Osuna-Pérez, M. C. (2022). Digital and Interactive Health Interventions Minimize the Physical and Psychological Impact of Breast Cancer, Increasing Women's Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 14(17), 4133.  
<https://doi.org/10.3390/cancers14174133>
48. Chatterjee, A., Prinz, A., Riegler, M. A., & Das, J. (2023). A systematic review and knowledge mapping on ICT-based remote and automatic COVID-19 patient monitoring and care. *BMC Health Services Research*, 23(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12913-023-10047-z>

49. Ventura, F., Öhlén, J., & Koinberg, I. (2013). An integrative review of supportive e-health programs in cancer care. *European Journal of Oncology Nursing*, 17(4), 498–507.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.10.007>
50. Ma, Z., Shi, Y., Yao, S., Lu, N., & Cheng, F. (2023). Effectiveness of telemedicine-based psychosocial intervention for breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 31(10).  
<https://doi.org/10.1007/s00520-023-08052-3>
51. Toivonen, K., Williamson, T., Carlson, L., Walker, L., & Campbell, T. (2020). Potentially Modifiable Factors Associated with Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy among Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. *Cancers*, 13(1), 107.  
<https://doi.org/10.3390/cancers13010107>
52. An, H. J., Kang, S. J., & Choi, G. E. (2023). Technology-based self-management interventions for women with breast cancer: a systematic review. *Korean Journal of Women Health Nursing*, 29(3), 160–178.  
<https://doi.org/10.4069/kjwhn.2023.09.07>
53. Qin, M., Chen, B., & Liu, X. (2022). Effect of Mobile Phone Application-Based Intervention on Quality of Life and Psychological Symptoms Among Adult Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Medical Internet Research*.  
<https://doi.org/10.2196/39799>
54. Li, J., Liu, Y., Jiang, J., Peng, X., & Hu, X. (2021). Effect of telehealth interventions on quality of life in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Nursing Studies*, 122, 103970.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2021.103970>
55. Suazo, J. M., Mendoza, G., Canaynay, A., & Narvaez, R. A. (2023). Role of Oncology Nurse Navigators: An Integrative Review. *World Journal of Cancer and Oncology Research*, 2(1), 66–84.  
<https://doi.org/10.31586/wjcor.2023.733>

56. Ali, S., Kleib, M., Paul, P., Petrovskaya, O., & Kennedy, M. (2022). Compassionate nursing care and the use of digital health technologies: A scoping review. *International Journal of Nursing Studies*, 127, 104161.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2021.104161>
57. Whitmore, C., Bird, M., McGillion, M. H., Carter, N., Chen, R., Pierazzo, J., & Carroll, S. L. (2020). Impact of nurse scientist-led digital health interventions on management of chronic conditions. *Nursing Outlook*, 68(6), 745–762.  
<https://doi.org/10.1016/j.outlook.2020.06.010>
58. Grassi, L. (2020). Psychiatric and psychosocial implications in cancer care: the agenda of psycho-oncology. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29.  
<https://doi.org/10.1017/s2045796019000829>
59. Dang, T. H., Forkan, A. R. M., Wickramasinghe, N., Jayaraman, P. P., Alexander, M., Burbury, K., & Schofield, P. (2021). Investigation of intervention solutions to enhance adherence to oral anti-cancer medicines in adults: an overview of reviews. *JMIR Cancer*.  
<https://doi.org/10.2196/34833>

## 10. RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare i professori Dorian Montani e Gaetano Auletta che mi hanno permesso di condurre l'elaborato, con grande professionalità e supporto.

Un enorme grazie a tutta la mia famiglia, a cui dedico questo intenso lavoro, tutto il percorso fatto fino ad ora e la persona che sono diventata. Grazie al mio fratellone, Emanuele e a Vale. Da te papà, ho imparato che nella vita è importante porsi gli obiettivi e lottare per raggiungerli. Un abbraccio a te mamma, le tue parole e la tua presenza costanti sono da sempre un supporto imprescindibile. Grazie a voi per crederci sempre. Grazie anche a Susi, Rino, Save. Grazie a Ila che ti sei cimentata nella lettura dell'elaborato.

Un immenso grazie a te Marco, l'amore della mia vita, ed ai nostri due cuccioli Freyja e Jago, per avermi supportata e sopportata in questi due intensi anni di stanchezza e di soddisfazioni. Solo noi sappiamo quanti sacrifici abbiamo fatto.

Grazie a te, Geri, collega, compagna di viaggio e di vita, un'amica fedele che il lavoro e l'università mi hanno permesso di conoscere e di comprendere l'affinità che il nostro "profondo" possiede. Solo noi possiamo sapere quanto abbiamo vissuto. Grazie per aver condiviso ogni singolo istante di questo percorso: le gioie, la stanchezza e la fatica, la sveglia delle 4, la colazione in stazione, le occhiaie permanenti, i treni persi ed i lunghi discorsi in viaggio sui massimi sistemi. Con te al mio fianco tutto è stato ed è più bello, anche superare gli ostacoli che all'inizio ci sembravano insormontabili.

Desidero inoltre ringraziare altri compagni di viaggio, nonché colleghi: grazie a Dori e Raffa, con cui da subito c'è stata una buona sintonia; grazie per aver condiviso tutte le preoccupazioni, le ansie e le scadenze che ci dividevano da raggiungere il nostro traguardo. Desidero ringraziare tutti i nostri colleghi di reparto, grazie al vostro supporto ed alla vostra comprensione. Grazie anche a tutti i miei amici che in questi due anni hanno compreso e sostenuto le mie ansie, nonostante il poco tempo che ho potuto dedicare loro.

Infine, desidero ringraziare me stessa. Senza la mia tenacia ed il continuo desiderio di raggiungere i miei obiettivi, non sarei arrivata fino a qui. Grazie a quanto fatto mi rendo conto giorno dopo giorno di quanto è importante credere in se stessi.

Laura Bongiorno.