

## La comunicazione medico paziente nella Leucemia Mieloide Cronica: esperienze formative con gli ematologi

A. PENNELLA<sup>1</sup>, G. BINOTTO<sup>2</sup>, M. BRECCIA<sup>3</sup>, A. GOZZINI<sup>4</sup>, P. PREGNO<sup>5</sup>,  
F. STAGNO<sup>6</sup>, A. RAGONESE<sup>7</sup>

### RIASSUNTO

Con l'introduzione dei TKI, il tasso di sopravvivenza dei pazienti con Leucemia Mieloide Cronica (CML) è divenuto sostanzialmente sovrapponibile a quello della popolazione normale. L'attenzione dei clinici si è dunque spostata dall'efficacia del trattamento alla tollerabilità e all'aderenza del paziente alla terapia. Tutto ciò ha evidenziato la necessità di un'efficace comunicazione medico-paziente. Il presente articolo descrive contenuti e metodologie didattiche di una serie di corsi svolti con ematologi impegnati nella CML. I corsi integravano un update su patologia e trattamento e una formazione sulla comunicazione medico-paziente specificamente tarata per la CML. Il format didattico, su cui si sofferma l'articolo, ha permesso di promuovere tre tipi di competenze: a) abilità di contenuto (cosa i medici comunicano); b) abilità di processo (come i medici comunicano le informazioni); c) abilità percettive (le modalità con cui i medici pensano e vivono l'interazione con pazienti e l'impatto che esse hanno sulla prassi clinica).

PAROLE CHIAVE: leucemia; relazione medico paziente; Leucemia Mieloide Cronica; comunicazione.

### SUMMARY

With the introduction of TKIs, the survival rate of patients with chronic myeloid leukemia (CML) has become substantially overlapping to the one of the general population. The attention of the physicians has therefore shifted from the efficacy to the tolerability and the patient adherence to treatment. All this has highlighted the need of effective doctor-patient communication. This article addresses format and contents of a series of workshops held with hematologists involved in CML treatment. The courses integrated an update on pathology and treatment and a training on patient-doctor communication specifically calibrated for CML. Such format, which the article focuses on, has led to promote three types of competence: a) content skills (what doctors communicate to patients); b) process skills (how doctors communicate the information to the patients); c) perceptual abilities (the way in which doctors think and live the interaction with patients and caregivers and its impact on clinical practice).

KEY WORDS: leukemia; physician patient relationship; Chronic Myeloid Leukemia; communication.

### Introduzione

La Leucemia Mieloide Cronica (CML) è una neoplasia mieloproliferativa cronica causata da un'alterazione cromosomica che produce il gene ibrido BCR/ABL1 che, a sua volta, genera una proteina di fusione ad attività tirosin-chinasica responsabile del-

la proliferazione incontrollata delle cellule Ph+ (1).

Se non trattata, la fase acuta può essere fatale nella maggioranza dei casi nell'arco di 2-3 anni circa (2).

Lo sviluppo di inibitori delle tirosin-chinasi (TKI), il primo dei quali è stato l'imatinib, ha migliorato notevolmente l'aspettativa di vita dei pazienti rendendo la CML una patologia cronica. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è passato dal 57 all'89% (3) ed è attualmente sovrapponibile a quello della popolazione normale (4).

Il cambiamento della prognosi ha inciso sulla relazione medico-paziente: l'attenzione si è spostata dall'efficacia, ormai garantita dai TKI, alla tollerabilità e alla gestione degli eventi avversi. La Qualità di Vita (QoL) è diventata un obiettivo rilevante della terapia (5). Si è però constatato che il successo del trattamento è correlato all'aderenza a medio e lungo

<sup>1</sup> Scuola di specializzazione in Psicologia della Salute, Università "Sapienza", Roma

<sup>2</sup> Unità di ematologia e clinica immunologica, Università di Padova, Padova

<sup>3</sup> Dipartimento di biotecnologia cellulare ed ematologia, Università "Sapienza", Roma

<sup>4</sup> Dipartimento di ematologia, Università di Firenze, Firenze

<sup>5</sup> Divisione di ematologia, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza, Torino

<sup>6</sup> Chair and Hematology Section, Ferrarotto Hospital, AOU Policlinico, Catania, Italy

<sup>7</sup> Psicologa, Specializzata in psicoterapia psicoanalitica

Indirizzo per la corrispondenza:  
Angela Ragonese  
E-mail: angelaragonese@gmail.com

termine e che i pazienti, specie dopo il primo anno (6), spesso non rispettano le prescrizioni dei medici (6-8). Tra i numerosi fattori che influenzano l'aderenza vi è anche la qualità della relazione con il medico (8) e la sua capacità a gestire gli effetti collaterali sia dal punto di vista farmacologico sia comunicazionale (5, 8). In sostanza, l'importanza della comunicazione medico-paziente e la necessità di assumere una visione più olistica del paziente si è sempre più evidenziata nel trattamento con i pazienti con CML.

Il presente articolo descrive format e contenuti di una serie di workshop<sup>1</sup> effettuati tra il 2015 e il 2017 con ematologi impegnati nel trattamento della CML. L'obiettivo era l'aggiornamento dei partecipanti sulla patologia ma anche e specialmente incrementare le loro competenze relazionali e comunicative in una prospettiva biopsicosociale.

## I contenuti

I contenuti dei corsi sono stati selezionati da un board scientifico composto da cinque ematologi esperti in CML e da uno psicologo clinico con esperienze nell'ambito della comunicazione medico-paziente. I contenuti biomedici e di comunicazione sono stati raccolti in uno slide kit utilizzato in tutti i corsi. Nonostante alcune variazioni nei contenuti, indotte dalle differenze di *expertise* dei diversi medici presenti nei corsi, il format didattico è rimasto sempre il medesimo. L'aggiornamento sulla CML e la formazione alla comunicazione medico-paziente hanno sempre seguito un "ideale" *patient journey* individuato dal board in base alla propria esperienza clinica, informazioni desunte da ricerche di mercato (9) e studi etnografici (10, 11). I contenuti biomedici e di comunicazione sono stati organizzati quindi in fasi che scandivano il processo formativo: a) diagnosi e avvio del trattamento; b) monitoraggio della CML e aderenza al trattamento; c) (eventuale) switch terapeutico; d) *treatment free remission* (TFR).

## Metodologia didattica

I metodi didattici utilizzati rientrano nella cosiddetta "didattica attiva" (12, 13), da alcuni anni in

uso anche in ambito medico (14). Questo tipo di formazione sollecita il discente ad assumere una posizione attiva nel processo di apprendimento. Si privilegiano tecniche (ad es., esercitazioni di gruppo, dibattiti, *role play*) che promuovono l'interazione tra i partecipanti e un continuo scambio di input e feedback con i docenti. Si tratta di un approccio particolarmente adatto alla formazione degli adulti e all'apprendimento di abilità complesse perché promuove l'integrazione di conoscenze teoriche e abilità relazionali (15). I corsi prevedevano pertanto una costante alternanza tra momenti informativi e attività esperienziali. In modo particolare, si è fatto ampio uso del *role play*, efficace non solo nell'apprendimento delle abilità comunicative (16), ma anche per migliorare la capacità del medico di "mettersi nei panni" del paziente (empatia). Il *role play* consente inoltre di evidenziare le componenti soggettive (processi decisionali, *problem solving*, emozioni, ecc.) messe in atto dal medico durante il colloquio clinico. Al termine di ogni *role play*, si svolgeva un dibattito tra docenti e discenti sugli aspetti biomedici e comunicazionali sollevati dalla simulazione.

In breve, il format ha consentito di promuovere tre tipi di competenze: a) abilità di contenuto (*cosa* i medici comunicano ai pazienti con CML nelle diverse fasi del *patient journey*); b) abilità di processo (*come* i medici comunicano le informazioni ai propri pazienti); c) abilità percettive (le *modalità* con cui i medici *pensano e vivono* l'interazione con pazienti e caregiver e l'impatto che esse hanno sulla prassi clinica) (17).

## Le fasi della formazione

### a) diagnosi e avvio del trattamento

In circa la metà dei pazienti, il reperto di CML è occasionale (2). I sintomi della CML sono infatti vaghi e aspecifici (stanchezza, perdita di appetito, calo di peso, febbre, ecc.) e quindi tali da passare spesso inosservati o ricondotti ad altre cause. Tutto ciò può rinforzare, alla comunicazione della diagnosi, l'incredulità e la negazione da parte del paziente, reazioni peraltro piuttosto diffuse quando si comunica una "bad news": ciò che accade con la diagnosi di CML non si discosta molto da quanto riportato in letteratura a proposito di altre patologie onco-ematologiche (18). Anche la diagnosi di CML implica un'interruzione nel senso di continuità del Sé ed evidenza e/o rinforza il vissuto di vulnerabilità indivi-

<sup>1</sup> I corsi a cui si fa riferimento in questo articolo sono stati svolti con il contributo non condizionante di Novartis.

duale. L'insorgenza di una patologia grave genera infatti una "frattura" nella storia soggettiva della persona (9). L'entità di tale frattura dipende anche dalle aspettative del paziente e dalla sua consapevolezza circa le proprie condizioni di salute: quanto maggiore è il *bias* tra queste e le informazioni fornite dal medico, tanto più forte è lo shock che il paziente subisce. La negatività della "bad news" (19) è dunque correlata alle conoscenze e aspettative del paziente e alla distanza esistente tra queste ultime e il contenuto dell'informazione. In ogni caso l'ematologo deve gestire una situazione di crisi in cui è importante non solo *cosa* si comunica ma anche *come* lo si comunica (20).

Questa fase della formazione si è dunque focalizzata sulla capacità del medico ad "accogliere" il paziente in un momento di forte crisi. In modo particolare, ci si è soffermati sulle abilità di ascolto e sulla capacità di strutturare il colloquio.

Sebbene possa sembrare piuttosto ovvia la necessità di ascoltare il paziente, non sempre ciò accade. Medici di medicina generale e specialisti ambulatoriali, ad esempio, interrompono il resoconto del paziente dopo 12-23 secondi (21-23). Spesso, si motiva tale comportamento con il timore che il paziente possa dilungarsi troppo in inutili descrizioni. Tale convinzione non sembra confermata dagli studi: il tempo medio di conversazione spontanea dei pazienti è infatti di 92 secondi e il 78% conclude la propria esposizione in non più di due minuti (24). Se a questo si aggiunge che nel tempo che intercorre tra l'interruzione e la conclusione spontanea del resoconto da parte del paziente si colloca il 75% delle informazioni utili a porre la diagnosi, è evidente quanto tale atteggiamento possa essere controproducente.

Le esperienze formative prevedevano dunque esercitazioni (ad es., ascolto di audio-registrazioni) in cui i medici erano chiamati a cogliere non solo le informazioni biomediche (abilità di contenuto), ma anche quelle relative all'agenda del paziente (25) e i processi decisionali (abilità percettive) attuati nei confronti della situazione clinica proposta.

Contemporaneamente, è stata illustrata ai medici una possibile organizzazione del colloquio sulla base delle esperienze del board e di quanto indicato dalla *Calgary-Cambridge Guide* (CCG) (17). La CCG consente infatti di integrare gli aspetti biomedici con quelli relativi all'esperienza di malattia del paziente. In linea con il concetto di "presa in carico"

del paziente, si è però sottolineata la necessità di utilizzare in modo flessibile e personalizzato la struttura del colloquio: il fine è sempre la *building relationship*. I corsi hanno evidenziato la diffusa impreparazione degli ematologi ad "organizzare" l'interazione con il paziente; a definire un *ranking* di priorità delle informazioni da comunicare; a gestire il tempo a disposizione e a cogliere *prompts* e *cues* offerti dal paziente nel corso dell'interazione.

### **b) monitoraggio della CML e aderenza al trattamento**

Avviato il trattamento con TKI, la questione principale da affrontare è la "alleanza terapeutica" (25). Se nella prima fase della terapia si può infatti dare quasi per scontata la collaborazione e l'aderenza del paziente, successivamente esse tendono a diminuire (8, 26). Spesso gli ematologi sottovalutano tale fenomeno (27) e non pensano che la perdita di aderenza possa essere dovuta anche ad una scarsa conoscenza della patologia e/o del trattamento o ad una inadeguata valutazione dell'autoefficacia del paziente (28). In questa fase, è necessario ricordare che, se il medico è esperto in *disease* e trattamento, il paziente è esperto in *illness*, conosce cioè in modo approfondito i propri comportamenti e motivazioni. È dunque essenziale non solo ascoltarlo ma anche condividere con lui strategie e obiettivi. Si deve pertanto: a) comprendere opinioni, conoscenze, aspettative e motivazioni del paziente; b) individuare cosa può agevolare od ostacolare l'aderenza al trattamento; c) fornire supporto emotivo.

In questa fase, la formazione ha promosso e rinforzato l'atteggiamento empatico degli ematologi. Sebbene sia oggi noto che la capacità del medico di comprendere il punto di vista del paziente migliora la qualità della relazione (29), la formazione accademica tende a non promuovere tale capacità o ad esaurirla in una competenza meramente cognitiva. L'empatia rimanda invece alla capacità di sintonizzarsi emotivamente con il paziente, anche se ciò non significa vivere le sue stesse emozioni. Si tratta piuttosto di focalizzare l'attenzione sul paziente, di sintonizzarsi sui suoi pensieri ed emozioni, immaginando cosa egli stia vivendo in quel momento (30). È importante quindi sottolineare che la sintonizzazione non implica un entrare in risonanza con le emozioni dell'altro, semmai cogliere quelle sottili sensazioni che il medico avverte nel corso dell'interazione. Tali sensazioni possono essere utili indica-

tori per comprendere “dove” si trovi emotivamente il paziente, rendendo così più efficace la comunicazione del medico.

Anche in questa fase, il *role play* ci è sembrato il metodo didattico più appropriato a promuovere le competenze comunicazionali dei medici. Il *board*, sulla base della propria esperienza clinica, ha preparato alcuni “profili” di pazienti (età, tempo trascorso dalla diagnosi di CML, risposta al trattamento, effetti collaterali, ecc.) caratterizzati da scarsa aderenza alla terapia. I “profili” sono stati utilizzati in aula come spunti iniziali dei *role play*.

Dal punto di vista comunicativo, l’interazione con un paziente poco aderente ha seguito le indicazioni presenti nel “*The SBS Toolbox: Clinical Pearls from the Social and Behavioral Sciences*” (31). Nei casi in cui è possibile ipotizzare che la risposta subottimale sia dovuta a scarsa aderenza, si consiglia di non affrontare subito l’argomento ma di comprendere prima le opinioni e le esperienze del paziente rispetto alla malattia e al trattamento. Solo dopo aver assunto una posizione empatica nei confronti del paziente e delle sue difficoltà, è possibile valutare l’entità delle “dimenticanze”. Si procede quindi ad una “*Differential Diagnosis of Non-Adherence*” (31) il cui obiettivo è quello di individuare le cause che ostacolano l’aderenza (effetti collaterali, conoscenze del paziente, situazione familiare, ecc.), sulla base delle quali si può sviluppare un intervento educativo personalizzato.

### **c) switch terapeutico**

Avviato il trattamento, è possibile che il medico debba gestire: a) l’insorgenza di effetti collaterali; b) risposte subottimali dovute a resistenza secondaria. Si tratta, ovviamente, di situazioni molto diverse: in entrambe, si può però essere costretti ad uno switch terapeutico.

In caso di effetti collaterali, le criticità relazionali sono dovute principalmente alle differenze nella percezione di medici e pazienti. Gli ematologi sono infatti più attenti alla tossicità ematologica ed extraematologica mentre i pazienti si concentrano su indolenzimento muscolare e crampi, gonfiore della zona periorbitale, *fatigue*, diarrea e nausea (32). Le differenze rispetto all’importanza attribuita ai diversi effetti collaterali (33) può generare incomprensioni e conflitti. Anche in questi casi, il medico deve esprimere un ascolto empatico, non solo per comprendere i motivi che rendono insostenibile al pa-

ziente quel particolare effetto collaterale, ma anche per valutare la sua capacità a gestire la situazione.

L’impatto emotivo sul paziente è certamente maggiore se lo *switch* è causato da un’inefficacia del TKI prescritto in prima linea. In questi casi, si ha una sorta di “effetto *rewind*” perché il paziente affronta incertezze e timori analoghi a quelli vissuti al momento della diagnosi. Un fattore che può incidere favorevolmente sulla gestione di questa fase è la qualità della relazione con il medico. Un’adeguata alleanza terapeutica può infatti consentire al paziente di assorbire più facilmente il trauma del fallimento.

In questa fase della formazione ci si è focalizzati, in modo specifico, sulle emozioni che possono caratterizzare sia il paziente sia il medico. Troppo spesso, si tende infatti a dimenticare che le emozioni sono una componente ineliminabile dei processi decisionali (34) e di ogni relazione interpersonale, inclusa quella tra medico e paziente (18). Le attività esercitative (analisi di *verbatim*, ascolto di audioregistrazioni) puntavano dunque a rinforzare la capacità dei medici a cogliere e a rispondere ai *prompts* e ai *cues* dei pazienti relativi alle emozioni. Le attività hanno sottolineato l’importanza di: 1) sintonizzarsi emotivamente con il paziente, senza tuttavia confondersi con esso; 2) individuare la paura prevalente del paziente, non dandola mai per ovvia/scontata; 3) rinforzare e valorizzare i comportamenti pregressi del paziente funzionali al trattamento; 4) evitare *over-promise* ed eccessive rassicurazioni, non solo perché possono risultare poco credibili ma anche perché non si è mai in grado di garantire il futuro; 5) verificare l’esistenza nel paziente e/o nel *caregiver* di una “*self fulfilling prophecy*” (35) e, semmai, fornire informazioni correttive; 6) attivare, se possibile, ulteriori risorse sociali a sostegno del paziente (è importante ricordare che la rete familiare è sempre l’unità di cura più efficace).

### **d) treatment free remission (TFR)**

In questi ultimi anni, sono sempre più numerosi gli studi sulla remissione stabile della patologia dopo la sospensione del trattamento con TKI. La constatazione che un numero importante di pazienti non perde la Risposta Molecolare Maggiore (MMR) dopo l’interruzione del trattamento (36-38) ha infatti sollecitato l’interesse di ricercatori e clinici. Gradualmente, ci si è resi conto che è possibile non solo cronicizzare la CML ma anche, sia pure a certe con-

dizioni, “guarirla”.

Oltre alle implicazioni biomediche, la “*treatment free remission*” (TFR) ha un impatto anche sulla relazione medico-paziente. Se la cronicizzazione ha spostato l’attenzione dall’efficacia alla tollerabilità e ha dato rilievo alla qualità di vita del paziente, la discontinuazione ha modificato l’idea stessa di terapia. È dunque necessario rimodulare la comunicazione medico-paziente, sia nella fase di diagnosi e avvio del trattamento, sia in quella che precede la discontinuazione.

Per quanto riguarda la fase di diagnosi e avvio del trattamento, l’ematologo è chiamato al difficile compito di integrare due informazioni potenzialmente contrastanti: da un lato, la richiesta al paziente di aderire in modo assoluto al trattamento, per anni se non per tutta la vita; dall’altro, la possibilità di poter interrompere la terapia. I dati a disposizione sul TFR consentono infatti di prospettare al paziente l’eventualità della “guarigione” già nella fase di avvio del trattamento. È tuttavia utile non enfatizzare tale informazione perché si potrebbero indurre aspettative inappropriate nei confronti del trattamento e possibili delusioni future. L’eventualità del TFR deve essere quindi prospettata solo come un possibile esito del trattamento, da valutare al termine di un percorso pluriennale da affrontare con grande impegno.

Nella fase in cui l’ematologo propone invece la discontinuazione, il principale problema da gestire è l’ambivalenza del paziente. In genere, le motivazioni che inducono il paziente – spesso anche l’ematologo (39) – ad interrompere i TKI sono l’intensità degli effetti collaterali, il costo della terapia, l’impegno richiesto dal trattamento (40-42). In assenza di tali motivazioni, il farmaco è considerato un salvavita che si stenta ad abbandonare. La discontinuazione è quindi spesso solo una necessità e non l’esito desiderato di un percorso di cura. Di fatto, la proposta di interrompere il trattamento introduce il paziente in un “territorio” per lui ignoto dominato dal rischio. È dunque comprensibile che i pazienti possano vivere incertezza, preoccupazione e ansia. Sebbene non ci siano ancora linee guida su come affrontare gli aspetti psicologici legati alla discontinuazione (43) è però importante ricordare che la disponibilità del paziente ad accettare l’interruzione è direttamente legata alle sue convinzioni e conoscenze sull’argomento (44). In questa fase, è quindi fondamentale fornire non solo un ascolto empatico – a

volte associato ad un *counselling* di tipo professionale (43) – ma anche informazioni chiare e comprensibili sulle possibilità di recidiva e sul recupero della risposta nel caso in cui si debba riavviare il trattamento.

Le attività didattiche condotte in questa fase (lezioni frontali, discussioni di gruppo, ecc.) sono state guidate dalle seguenti “raccomandazioni”: 1) introdurre gradualmente il tema “discontinuazione” nel corso di più visite di controllo; 2) segnalare gli elementi a sostegno di una eventuale interruzione del trattamento; 3) illustrare in modo chiaro il protocollo/studio a cui il paziente dovrà attenersi; 4) delineare i possibili “scenari” successivi alla discontinuazione e le eventuali “contromisure”; 5) sottolineare la continuità della relazione con il medico e con la struttura ospedaliera di riferimento; 6) esplorare con attenzione l’agenda del paziente; 7) dare tempo al paziente per riflettere; 8) essere disponibili ad approfondire la questione.

## Conclusioni

Il *format* didattico descritto nel presente articolo ha integrato gli aspetti biomedici, su cui non ci siamo soffermati in questa sede, con quelli della comunicazione medico-paziente. L’obiettivo era intrecciare, in una visione olistica e biopsicosociale, gli aspetti della “cura” farmacologica con quelli del “prendersi cura” del paziente. La suddivisione in quattro fasi del *patient journey* ci ha consentito di individuare, per ognuna di esse, i temi centrali sia dal punto di vista medico sia psicologico e relazionale. Anche la scelta di metodologie didattiche orientate alla partecipazione e al coinvolgimento dei discenti era coerente alla “filosofia” del *format*, in cui il concetto di relazione è fondamentale. Sebbene sia ovvio che non si possa circoscrivere questa o quella competenza comunicativa in una specifica fase del *patient journey*, il nostro *format* prevedeva un continuo avvicendamento tra contenuti medici e comunicativi, evidenziando i nessi tra ciò che si dice nel corso di una visita medica e come lo si dice. Peraltro, anche il costante alternarsi tra momenti in cui i partecipanti ascoltavano i docenti e momenti in cui dialogavano con loro e tra loro, di fatto, evocava ciò che dovrebbe accadere quotidianamente nell’interazione con il paziente: ascoltare, parlare, ascoltare.

## Bibliografia

1. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:132-152.
2. Saglio G. *Leucemia Mieloide Cronica*, 2017.
3. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-2417.
4. Hochhaus A, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENE-STnd trial. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1044-1054.
5. Radhika Unnikrishnan, et al. Comprehensive Evaluation of Adherence to Therapy, Its Associations, and Its Implications in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2016;16(6):366-371.
6. Tsang J, Rudychev I, Pescatore SL. Prescription compliance and persistency in chronic myelogenous leukemia (CML) and gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients (pts) on imatinib (IM). *J Clin Oncol*. 2006;24:18s.
7. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28:2381-2388.
8. Geissler J, et al. Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143:1167-1176.
9. Engel GL. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129-136.
10. Guilhot F, Coombs J, Szczudlo T, Zernovak O, Macdonald NJ, Shapiro A. An Ethno-graphic Investigation Tracking the Experience of Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients on Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapies. *Blood*. 2010;116:394.
11. Guilhot F, et al. The Patient Journey in Chronic Myeloid Leukemia Patients on Tyrosine Kinase Inhibitor Therapies: Qualitative Insights Using a Global Ethnographic Approach. *Patient*. 2013;6:81-92.
12. Tessaro F. *Metodologia e didattica dell'insegnamento*. Roma, Armando, 2002.
13. Kaufman DM. Applying educational theory in practice. *BMJ*. 2003 Jan 25;326(7382):213-216.
14. Graffam B. Active learning in medical education: Strategies for beginning implementation. *Medical Teacher*. 2007;29:38-42.
15. Latif R, Mumtaz S, Mumtaz R, Hussain A. A comparison of debate and role play in enhancing critical thinking and communication skills of medical students during problem based learning. *Biochem Mol Biol Educ*. 2018 Apr 18. doi: 10.1002/bmb.21124.
16. Nestel D., Tierney T. Role-play for medical students learning about communication: Guidelines for maximising benefits. *BMC Medical Education*. 2007;7:3.
17. Silverman J, Kurtz S, Draper J. *Skills for Communicating with Patients*, Radcliffe Publishing Ltd, 2013.
18. Wise T, Biondi M, Costantini A. *Psycho-Oncology*. Amer Psychiatric Pub Inc, Arlington, VA, 2013.
19. Buckman R. *How to Break bad News*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992.
20. Cipolla C, Maturo A. (a cura di). *Con gli occhi del paziente. Una ricerca nazionale sui vissuti di cura dei malati oncologici*. Franco Angeli, Milano, 2009.
21. Arborelius E, Bremberg S. What can doctors do to achieve a successful consultation? Videotaped interviews analysed by the consultation map method. *Fam Pract*. 1992;9(1):61-66.
22. Rhoades DR, McFarland KF, Finch WH, Johnson AO. Speaking and interruptions during primary care office visits. *Fam Med*. 2001;33(7):528-532.
23. Beckman HB, Frankel RM, Darnley J. The effect of physician behaviour on the collection of data. *Ann Intern Med*. 2002;101(5):692-696.
24. Langewitz W, Denz M, Keller A, Ruttimann S, Wossmer B. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ*. 2012;325(7366):682-683.
25. Moja E, Vegni E. *La visita medica centrata sul paziente*. Milano: Cortina, 2000.
26. Kekäle M, Talvensaari K, Koskenvesa P, Porkka K, Airaksinen M. Chronic myeloid leukemia patients' adherence to peroral tyrosine kinase inhibitors compared with adherence as estimated by their physicians. *Dovepress*, 2014, Vol. 2014:8 p. 1619-1627.
27. Safran J, Muran JC. Has the concept of the therapeutic alliance outlived its usefulness? *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*. 2006;43(3):286-291.
28. Halla AE, Paula C, Bryanta J, Lynagha MC, Philip Rowlingsb P, Enjeti A, Small H. To adhere or not to adhere: Rates and reasons of medication adherence in hematological cancer patients. *Oncology/Hematology*. 2016;97(2016):247-262.
29. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, Martiat P, Mineur P, Van Eygen K, MacDonald K, De Geest S, Albrecht T, Abraham I. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113:5401-5411.
30. Halpern J. What is Clinical Empathy? *J Gen Intern Med*. 2003;18:670-674.
31. Saba G, Satterfield J, Salazar R, Adler S, Hauer K. *The SBS Toolbox: Clinical Pearls from the Social and Behavioral Sciences*.
32. Kekäle M, Peltoniemi M, Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1733-1740.
33. Efficace F, Rosti G, Aaronson N, Cottone F, Angelucci E, Molica S, Vignetti M, Mandelli F, Baccarani M. Patient-versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. April 2014;99:788-793.
34. Damasio AR. *The Feeling of What Happens. Body and Emotion in the Making of Consciousness*. Harcourt Brace & Company, NY, 2000.
35. Watzlawick P. *Le profezie che si Autodeterminano in P. Watzlawick (a cura di). La realtà inventata*, Milano: Feltrinelli, 1988:87-104.
36. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, Gardembas M, Etienne G, Réa D, Roy L, Escoffre-Barbe M, Guerci-Bresler A, Tulliez M, Prost S, Spentchian M, Cayuela JM, Reiffers J, Chomel JC, Turhan A, Guilhot J, Guilhot F, Mahon FX. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 10;32(5):424-430.
37. Marin D. Patient With Chronic Myeloid Leukemia in Complete Cytogenetic Response: What Does It Mean, and What Does One Do Next? *J Clin Oncol*. 2014;32(5):379-384.
38. Breccia M, Foà R. Current Information and Recommendations on the Discontinuation of TKI Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Oncol Rep*. 2018;6;20(3):23.
39. Ellen K, Ritchie EK, Wolff JE, Latremouille-Viau D, Guerin A, Pivneva I, Briggs O, Joseph GJ, Atallah EL. Tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy discontinuation in patients with CML in chronic phase: A US clinical practice perspective. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl; abstr 7052).

40. Boquimpani CM, Szczudlo T, Mendelson E, Benjamin K, Masszi T. Attitudes and Perceptions of Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Toward Treatment-Free Remission (TFR). *Blood*. 2014;124:4547.
41. Sanford D, Kyle R, Lazo-Langner A, Xenocostas A, Chin-Yee I, Howson-Jan K, Hsia C. Patient preferences for stopping tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Curr Oncol*. 2014 Apr;21(2):e241-e249.
42. Breccia M, Efficace F, Sica S, Abruzzese E, Cedrone M, Turri D, Gobbi M, Carella AM, Gozzini A, Usala E, Cavazzini F, Danise P, Tiribelli M, Binotto G, Pregno P, Bocchia M, Gaidano G, Crugnola M, Bonifacio M, Avanzini P, Celesti F, Guella A, Martino B, Annunziata M, Luciano L, Stagno F, Vallisa D, Pungolino E, Iurlo A, Rambaldi A, Nardiello I, Orlandi E, Gambacorti-Passerini C, Alimena G. Adherence and future discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia. A patient-based survey on 1133 patients. *Leuk Res*. 2015 Oct;39(10):1055-1059.
43. Saglio G, Giora S, Almeida A, Bogdanovic A, Bombaci F, Cugurovic J, Deekes N, Garcia-Gutierrez V, Jonge J, Narbutas S, Westerweel P, Zackov D. Considerations for Treatment-free Remission in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Joint Patient-Physician Perspective. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018;18(6):375-379.
44. Villemagne Sanchez LA, O'Callaghan C, Gough K, Hall K, Kashima Y, Seymour JF, Schofield P, Ross DM. Patient perceptions of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Feb;59(2):406-415.