



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

**PRESENTAZIONE DEL PROTOCOLLO DI STUDIO:
“ASSOCIAZIONE TRA DISTURBI PSICOPATOLOGICI E
MUTAZIONE DEI GENI BRCA 1/2”**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa CHIARA DE PANFILIS

Controrelatore:

Chiar.ma Dott.ssa MARIA LIDIA GERRA

Laureando:

LUCA SCAGNELLI

ANNO ACCADEMICO 2021 - 2022

Indice

1. Riassunto	pag. 5
2. Introduzione	pag. 6
2.1. Psiconcologia	pag. 6
2.2. Cancro al seno e mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2	pag. 6
2.3. Mutazione BRCA1/2 e conseguenze psicologiche	pag. 8
2.4. Mutazione BRCA1/2 nei soggetti con precedente diagnosi di cancro	pag. 10
2.5. Ricadute psicologiche della mutazione BRCA1/2 su famigliari dei pazienti	pag. 11
2.6. Ruolo dei fattori psichiatrici nello sviluppo della patologia tumorale	pag. 12
2.7. Obiettivi	pag. 13
2.8. Ipotesi	pag. 15
3. Materiali e Metodi	pag. 16
3.1. Design dello studio	pag. 16
3.2. Setting	pag. 20
3.3. Procedura	pag. 21
3.4. Misurazioni	pag. 22
3.5. Endpoints	pag. 24
3.6. Dimensione del campione	pag. 25
3.7. Analisi statistica	pag. 26
3.8. Privacy e trattamento dei dati personali	pag. 27
4. Risultati	pag. 29
4.1. Analisi del campione preliminare	pag. 30
4.2. Variabili demografiche	pag. 31
4.3. Variabili cliniche del campione totale al T0	pag. 31

4.4. Confronto delle variabili cliniche tra gruppo A e gruppo C al T0	pag. 35
4.5. Analisi longitudinale ad un mese (T1)	pag. 37
5. Discussione	pag. 40
6. Conclusioni	pag. 44
7. Bibliografia	pag. 46

1. Riassunto

Razionale: lo sviluppo della ricerca biomedica ha reso possibile l'identificazione di geni (BRCA1/2) la cui mutazione è associata a un elevato rischio di sviluppare il cancro al seno e alle ovaie. La scoperta di essere portatrici di tale mutazione potrebbe avere effetti negativi sulla psiche delle donne coinvolte, in termini psicopatologici e di adattamento sociale, e ciò è oggetto di studio della psiconcologia.

Scopo: valutare l'incidenza di conseguenze psicosociali negative e di disturbi psichiatrici a breve e a lungo termine (2 anni) nelle donne portatrici della mutazione BRCA1/2, nelle donne portatrici di mutazione con diagnosi di tumore pregresso e nelle parenti di primo grado di donne con mutazione, rispetto al gruppo di controllo. Rilevare inoltre l'eventuale associazione tra disturbi psicopatologici o di personalità e un nuovo evento di malattia tumorale nelle donne con mutazione, o una ricaduta nelle donne con mutazione e diagnosi.

Materiali e Metodi: lo studio prevede tre gruppi sperimentali e uno di controllo, ovvero Gruppo A (donne con mutazione), Gruppo B (parenti di primo grado senza mutazione di donne con mutazione, con o senza diagnosi di tumore), Gruppo C (donne con mutazione e diagnosi di tumore, Gruppo D (controlli, donne senza mutazione, né tumore). Tutti i soggetti hanno effettuato mensilmente dei questionari autosomministrati valutanti le variabili psicopatologiche, di personalità e di adattamento sociale (PHQ, IES, SCID-5-SPQ, ATQ, SASS). Ad oggi lo studio include 53 soggetti del Gruppo A e 33 soggetti del gruppo C, arruolati presso il Centro Senologico e presso l'“Hub&Spoke” dell'AOU di Parma, nel corso del proprio percorso di screening per la mutazione BRCA1/2.

Risultati: i dati ad oggi disponibili risultano parziali a causa dell'impatto sulla ricerca della pandemia da Sars-CoV-2, ed hanno un carattere prevalentemente esplorativo. Dalle analisi descrittive del campione totale al T0, si è rilevata la prevalenza dei disturbi psichiatrici e il livello di adattamento sociale, per i quali i due gruppi non sembrano differire. Dalle prime analisi longitudinali ad un mese, basate su un sottocampione limitato, sembra inoltre che l'impatto traumatico della mutazione diminuisca nel tempo, in maniera analoga nei due gruppi. Prendendo in esame in particolare l'aspetto dell'Intrusività, sembra esserci una tendenza da parte di quest'ultima ad essere meno accentuata nelle donne con sola mutazione rispetto alle donne con mutazione e tumore pregresso.

Conclusioni: l'analisi longitudinale nel lungo termine consentirà di valutare l'impatto psicosociale della mutazione, fornendo elementi utili alla programmazione di interventi per la tutela psicologica e sociale dei soggetti portatori di mutazione per i geni BRCA1/2.

2. Introduzione

2.1. Psiconcologia

Secondo quanto riportato dalla *World Health Organization (WHO)*, il cancro è tra le prime cause di morte in tutto il mondo, contando circa 10 milioni di morti nel 2020 e stimando una crescita dell'incidenza del 50% entro il 2030 (WHO, 2020). La possibilità, oggi, di poter fare diagnosi precoce e il miglioramento delle cure oncologiche ha inoltre comportato, in questi anni, un aumento della sopravvivenza che riguarda oltre 25 milioni di persone in tutto il mondo. Tali dati assumono un'importanza specifica se letti in un'ottica biopsicosociale inclusiva dei temi della qualità della vita, dei bisogni psicologici e sociali dei pazienti e delle famiglie, della morbilità psichiatrica e dei possibili interventi psicoterapeutici e riabilitativi. Su questi aspetti infatti si basa la Psiconcologia, area specialistica che si pone l'obiettivo di garantire a tutti i pazienti con cancro e alle loro famiglie un'assistenza psicosociale ottimizzata in tutte le fasi di malattia e le cui buone pratiche sono garantite in Italia dalla Società Italiana di Psiconcologia (Sipo, 1998). Tale obiettivo si declina ad esempio nella conoscenza delle implicazioni psicosociali e psicopatologiche del cancro e nella valutazione dei fattori di rischio di morbilità psichiatrica e psicosociale (Grassi, 2020).

2.2. Cancro al seno e mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2

Il cancro al seno è il tumore maligno più comune nelle pazienti di sesso femminile, collocandosi al primo posto per incidenza, con un'incidenza di 2.26 milioni di nuovi casi nel 2020 (WHO, 2020). Circa il 20-25% dei casi di cancro al seno sono familiari e di questi il 5-10% sono ereditari (Lynch et al., 2013).

Con lo sviluppo di tecniche di genotipizzazione che permettono oggi di identificare le più comuni mutazioni genetiche che, su base ereditaria, pongono le persone a maggior rischio per lo sviluppo di cancro, si sono individuati i geni *BRCA1* e *BRCA2*, la cui mutazione espone ad un elevato rischio di sviluppo di cancro al seno e alle ovaie nonostante in un numero minore di casi possa esitare anche in altre forme tumorali (Petrucci N., Daly M.B., Pal T., 1998). Si tratta di geni che codificano per la sintesi di proteine coinvolte nel processo di autoriparazione del DNA - detti anche "geni oncosoppressori" - e la cui compromissione favorisce la tumorigenesi (National Cancer Institute, 2017); (AAVV, 2009). Sono state rilevate più di mille mutazioni differenti per ognuno dei due geni, e generalmente il tumore si sviluppa quando si eredita un gene mutato da un genitore, cui si aggiunge la mutazione del secondo gene *BRCA1/BRCA2* normale ereditato dall'altro genitore ("ipotesi dei due colpi"). Le donne che ereditano la mutazione hanno una maggiore probabilità di contrarre la malattia ad un'età più precoce, e in una percentuale significativamente maggiore: nella popolazione generale il rischio di sviluppare tumore al seno corrisponde al 12% (Acs, 2017); (Petrucci N., Daly M.B., Pal T., 1998), percentuale che sale di molto per le donne portatrici della mutazione: 72% in relazione a *BRCA1* e 69% in relazione a *BRCA2*, entro l'età di 80 anni (National Cancer Institute, 2017); (Kuchenbaecker et al., 2017; Petrucci N., Daly M.B., Pal T., 1998). La prevalenza della mutazione nella popolazione, inoltre, è stimata intorno a 1 su 550 casi circa (AAVV, 2009).

Per tali rilevanti ragioni epidemiologiche, sin dal 2012 in Emilia Romagna è stato istituito un programma di sorveglianza che comprende l'autoesame mensile del seno, nonché esame clinico, mammografia e risonanza magnetica mammaria annuali (*Rischio eredo-familiare di tumore al seno*, n.d.). Inoltre, le linee guida suggeriscono che le donne con una variante patogena di *BRCA1/2* potrebbero considerare la mastectomia bilaterale come trattamento chirurgico primario del

cancro al seno a causa del loro elevato tasso di cancro al seno ipsilaterale e controlaterale (Gabaldó Barrios et al., 2017).

2.3. Mutazione BRCA1/2 e conseguenze psicologiche

Grazie alla messa a punto, da parte della ricerca medica, di particolari test di screening del genoma che permettono di identificare eventuali mutazioni a carico dei geni BRCA1/2, si è potuto ottenere un grande vantaggio informativo sul possibile futuro sviluppo della patologia, che può essere così più facilmente gestita, monitorata e per quanto possibile prevenuta. Tuttavia, analogamente a quanto avviene in caso di diagnosi diretta di tumore, la scoperta di essere portatori di tale mutazione potrebbe in una certa misura rivelarsi come un evento in qualche modo traumatizzante per la persona, la quale potrebbe dunque, anche in questo caso, avere a che fare con conseguenze negative sul piano psicologico. Prima dell'avvento di tali innovazioni, la ricerca psiconcologica si è occupata principalmente di verificare le conseguenze psicologiche e psicosociali di una diagnosi di cancro già conclamato, evidenziando la presenza di un legame fra la malattia e il malessere mentale che ne deriva, e sottolineando come in una discreta percentuale di casi (30-40%) il malessere possa tradursi in un vero e proprio disturbo psichiatrico (Mitchell et al., 2011). In particolare, seguendo i criteri delle principali classificazioni diagnostiche (DSM e ICD) i disturbi più frequentemente rilevati sono: Depressione (16.3%), Depressione Maggiore (14.9%), Depressione Minore (19.2%), Disturbo dell'Adattamento (19.4%), Disturbo d'Ansia (10.3%), Distimia (2.7%) (Mitchell et al., 2011).

La possibilità di poter identificare mutazioni genetiche che pongono ad un elevato rischio di sviluppare il cancro, ha aperto ulteriori aree di interesse clinico per la psiconcologia (Eijzena et al., 2015). Tali innovazioni infatti, hanno ripercussioni importanti a livello psicologico per chi non ha

ancora sviluppato la malattia ma può svilupparla nel tempo, configurandosi la condizione di “malato a rischio”(Tamburini-Santosuosso, 1999). L’analisi della letteratura scientifica, finalizzata a delineare il quadro generale delle evidenze relative all’effetto psicologico della mutazione in questione, ha restituito risultati in generale piuttosto contrastanti, in quanto non si è evidenziata una direzione univoca dell’effetto studiato(Ringwald et al., 2016). Mentre alcuni di essi, infatti, non hanno rilevato alcuna differenza fra il gruppo sperimentale e il gruppo di controllo(Reichelt et al., 2004, 2008; van Oostrom et al., 2003), altri hanno rilevato solamente una tendenza che non ha però raggiunto la significatività(Bosch et al., 2012), mentre altri ancora hanno riportato la presenza di un effetto significativo relativamente al gruppo sperimentale, per cui, come da ipotesi, la mutazione aumenterebbe il grado di malessere psicologico (Hopwood 2005). Inoltre, il disagio psicologico rilevato dalla maggior parte degli studi di questo ambito viene misurato ricorrendo a variabili psicologiche molto varie, e differenti da studio a studio (per es. rabbia, preoccupazione per la condizione medica, preoccupazione per figli e parenti)(Claes et al., 2004; Dorval et al., 2000; Lim et al., 2004), che non fanno riferimento alle principali classificazioni psichiatriche. Fra gli studi che si sono concentrati su variabili di rilevanza psichiatrica, vi sono risultati altrettanto contraddittori: alcuni non rilevano un aumento significativo di ansia e depressione nel gruppo dei portatori della mutazione(Arver et al., 2004); altri rilevano come ansia e depressione non aumentino nel gruppo dei portatori, a fronte però di una loro diminuzione nel gruppo di controllo(Croyle et al., 1997; Lerman et al., 1996); altri ancora rilevano una diminuzione della salute psichiatrica generale (per i soli soggetti di sesso femminile, valutata tramite General Health Questionnaire) e un aumento delle problematiche di natura post-traumatica (valutate tramite Impact of Event Scale)(Croyle et al., 1997; Watson et al., 2004).

Tuttavia, l’effetto psicologico negativo totale non raggiunge livelli particolarmente rilevanti da un punto di vista psichiatrico(Croyle et al., 1997).

2.4. Mutazione BRCA1/2 nei soggetti con precedente diagnosi di cancro

Una variabile particolarmente importante da prendere in esame in questo contesto è rappresentata dalla presenza o meno di una precedente diagnosi di tumore. Date le caratteristiche della popolazione oggetto di studio, infatti, non è infrequente che i soggetti per i quali è stata identificata una mutazione genetica predisponente, presentino già una pregressa diagnosi di tumore. Ciò è dovuto al fatto che l'incidenza di cancro nei soggetti portatori di mutazione per i geni BRCA 1/2, in particolare per ciò che riguarda il cancro al seno, tende ad aumentare in età molto precoce (Kuchenbaecker et al., 2017); al contrario, nella popolazione normale l'incidenza di tali tumori tende ad aumentare in età più avanzata (Acs, 2017).

Nei soggetti in cui la scoperta della positività al test genetico si innesta su una situazione di già presente esperienza di tumore, le due variabili potrebbero sommare il rispettivo effetto, con la componente della diagnosi di tumore che non farebbe che aggiungere quantità di fenomeno alla negatività psicologica rilevata.

L'analisi della letteratura mirata a delineare l'influenza della variabile diagnosi di tumore in questo contesto non ha dato un risultato particolarmente rilevante. Il motivo va ricercato soprattutto nel fatto che gli studi sull'impatto psicologico della mutazione a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 si sono prevalentemente concentrati sull'evidenziazione dell'effetto principale della variabile mutazione, senza preoccuparsi troppo di specificare l'effetto esercitato dalla componente 'tumore pregresso', che raramente è stata rilevata a fronte di un adeguato confronto con un gruppo di controllo (ad esempio confrontando soggetti mutati sani con soggetti mutati affetti). Risulta però essere degno di nota uno studio in particolare (Bosch et al., 2012), in cui viene sottolineato come, fra i soggetti portatori della mutazione, siano quelli con esperienza pregressa di tumore a riportare i livelli più elevati di distress psicologico, in termini di ansia, a breve e lungo termine.

Anche in questo caso, l'effetto psicologico negativo totale non raggiunge quasi mai livelli particolarmente rilevanti da un punto di vista psichiatrico (Bosch et al., 2012).

2.5. Ricadute psicologiche della mutazione BRCA1/2 sui familiari dei pazienti

Quanto finora considerato riguarda tutti quei soggetti che hanno fatto esperienza, in prima persona, di una disclosure positiva al test del DNA, e che hanno, in alcuni casi, anche sperimentato direttamente che cosa significhi ricevere una diagnosi di tumore. La portata traumatica di questo genere di esperienze potrebbe non essere però confinata alla sfera psicologica del singolo soggetto coinvolto, ma potrebbe arrivare ad intaccare anche il benessere delle persone che gli sono vicine.

Si potrebbe dunque pensare che, anche nei familiari di un soggetto direttamente portatore della mutazione a carico dei geni BRCA1 e BRCA2, la scoperta di positività al test del DNA da parte del parente possa arrecare distress psicologico.

L'analisi di letteratura finalizzata a raccogliere dati relativi al possibile effetto di un test genetico positivo sui parenti di primo grado dei soggetti coinvolti non ha dato alcun tipo di risultato. Sembra infatti che la comunità scientifica si sia prevalentemente concentrata sull'effetto che tale disclosure ha direttamente sui pazienti testati. Laddove la ricerca si è spinta a prendere in considerazione i parenti dei soggetti portatori della mutazione è stato solo, principalmente, per analizzare le incidenze di tumore o i pattern di comunicazione familiare riguardanti la mutazione e le sue conseguenze, senza mai occuparsi degli aspetti psicologici e psichiatrici che potessero coinvolgere il circolo sociale del paziente portatore. In questa ottica, il presente studio si pone in una posizione originale nei confronti dell'oggetto di studio.

2.6. Ruolo dei fattori psichiatrici nello sviluppo della patologia tumorale

Il legame tra psicologia e cancro al seno e alle ovaie potrebbe non esaurirsi con la direzione di causalità finora considerata, per cui l'evento relativo al tumore (che sia una diagnosi diretta o la scoperta di una mutazione predisponente) determinerebbe l'instaurarsi di conseguenze psicologiche negative. Il rapporto di causa-effetto fra fattore tumorale e fattore psicologico potrebbe infatti anche essere ribaltato, delineando una situazione per cui sarebbe la problematica psichica a manifestarsi in forma somatica, agendo come causa o concausa della patologia tumorale.

L'analisi della letteratura scientifica finalizzata a vagliare la possibilità che variabili di natura psicologica possano influenzare lo sviluppo tumorale ha dato risultati piuttosto contraddittori (Dalton et al., 2002; Garsen, 2004). In particolare, il problema si pone per la componente personologica, per cui l'esistenza di teorizzazioni eterogenee dal punto di vista della definizione dei costrutti ha reso il confronto statistico pressoché impossibile (Dalton et al., 2002).

Dal punto di vista più prettamente psichiatrico, la variabile che sembra avere un effetto sullo sviluppo patologico canceroso è la depressione, in particolare quando ci si trova di fronte a casi di patologia grave e conclamata (depressione cronica) (Antoni et al., 2006). A sostegno di questo dato vi sono studi che hanno rilevato un rapporto di tipo dose-response per la depressione: il rischio di contrarre il cancro sembra aumentare, infatti, sia all'aumentare della depressione in termini temporali, con la cronicizzazione della patologia (Penninx et al., 1998), sia all'aumentare della depressione in termini quantitativi (livello di gravità) (Jacobs & Bovasso, 2000). Per ciò che riguarda nello specifico il cancro al seno, è interessante quanto rilevato da uno studio (Gallo et al., 2000) che sostiene come la depressione sembri avere un effetto sullo sviluppo tumorale, nonostante tale effetto si presenti solo nei termini di una semplice tendenza, che non raggiunge la significatività.

Dal punto di vista personologico, invece, sembra che alcuni tipi di personalità risultino maggiormente correlati a esiti infausti dal punto di vista oncologico. Vi sono, infatti, studi che hanno evidenziato che le personalità di tipo C-“cancer-prone”, ovvero tendenti alla repressione emotiva e all’introversione, correlano con lo sviluppo di quadri oncologici(Dattore et al., 1980). Il dato esce però parzialmente indebolito dai risultati di quegli studi che, pur confermando l’impatto oncologico delle personalità depressive, non hanno trovato un rapporto di tipo dose-response per il controllo della depressione (per cui all’aumentare del grado di controllo della depressione dovrebbe aumentare anche la probabilità di sviluppare un tumore)(Tijhuis et al., 2000).

2.7. Obiettivi

Questo studio si pone, in primo luogo, l’obiettivo di verificare la presenza di un effetto psicologico negativo dovuto alla mutazione genetica a carico dei geni BRCA1/2, dal momento che le evidenze a disposizione non sembrano ancora avere una direzione chiara e definita a riguardo. In particolare, ci si propone di valutare l’impatto della mutazione sul potenziale sviluppo di disturbi psichiatrici valutati in modo standardizzato, secondo la nosologia psichiatrica attuale. Dal momento che le limitate evidenze a riguardo suggeriscono la presenza di un effetto psicologico negativo della mutazione nel breve termine(Bosch et al., 2012; Hopwood, 2005; Ringwald et al., 2016; Watson et al., 2004), ma molto più sfumato o assente nel lungo termine(Bosch et al., 2012; Ringwald et al., 2016; Watson et al., 2004), si valuteranno le conseguenze psichiatriche del riscontro di mutazione BRCA1/2 in modo longitudinale a lungo termine, lungo un follow-up a due anni, di modo da poter identificare con più chiarezza sia l’ampiezza che la durata dell’effetto.

In secondo luogo, questo studio si pone l’obiettivo di definire, fra i soggetti portatori della mutazione, l’impatto della variabile ‘tumore pregresso’, data la relativa scarsità di studi che si sono

occupati di questo aspetto. Ci si aspetta, infatti, che i soggetti che sono sia portatori della mutazione, sia portatori di una pregressa diagnosi di cancro, abbiano conseguenze psicologico-psichiatriche maggiori rispetto ai soggetti portatori della sola mutazione genetica per i geni BRCA1/2. Tale risultato si collocherebbe in linea con quello che i pochi studi occupatisi della questione sembrano suggerire (Bosch et al., 2012).

In terzo luogo, lo studio si pone l'obiettivo di verificare l'impatto psicologico della scoperta di positività al test DNA per la mutazione a carico dei geni BRCA1/2 nei parenti di primo grado dei soggetti in cui tale mutazione è stata identificata. Relativamente a questo punto, questo studio si propone di inaugurare un filone di ricerche finora piuttosto trascurato.

Infine, questo studio si pone l'obiettivo di esplorare se fattori psicologici negativi e/o la presenza di disturbi psichiatrici possano negativamente influenzare il decorso tumorale, cercando di delineare con più chiarezza la portata di un fenomeno che la letteratura non sembra aver ancora definito in maniera univoca. In particolare, in questo studio si prende in considerazione l'effetto che l'aspetto psicologico potrebbe avere nella genesi e/o nello sviluppo di tumore al seno e alle ovaie in soggetti che presentano già una vulnerabilità dovuta alla mutazione genetica a carico dei geni BRCA1/2, considerando separatamente i soggetti con pregressa diagnosi di tumore e i soggetti privi di tale diagnosi. Le variabili il cui contributo viene in questa sede analizzato sono sia di tipo psichiatrico che di tipo personologico. Per ciò che riguarda il versante psichiatrico si pone particolare attenzione a verificare l'effetto della variabile depressione, nello specifico sullo sviluppo di cancro al seno, che la letteratura suggerisce solo come una tendenza non significativa (Gallo et al., 2000). Per quanto concerne il versante personologico, invece, questo studio si pone l'obiettivo di superare le problematiche legate alla definizione dei costrutti dei vari stili di personalità, cercando di valutare in maniera più sistematica il contributo che la personalità (nelle sue declinazioni ad

oggi riconosciute dalla comunità psichiatrica internazionale) può dare allo sviluppo della patologia tumorale.

2.8. Ipotesi

Alla luce di quanto finora esposto, le ipotesi sperimentali che questo studio si propone di vagliare sono le seguenti:

(Ipotesi.1). Si attende una maggiore incidenza di conseguenze psicosociali negative a breve e a lungo termine (2 anni) e di disturbi psichiatrici nei soggetti portatori della mutazione genetica per i geni BRCA1 e BRCA2 nonché dei soggetti portatori della mutazione genetica per i geni BRCA1 e BRCA2 e affetti da patologia tumorale rispetto al gruppo di controllo.

(Ipotesi.2). Si attende una maggiore incidenza di conseguenze psicosociali e di disturbi psichiatrici negativi a breve e a lungo termine nei soggetti portatori della mutazione genetica per i geni BRCA1 e BRCA2 e affetti da patologia tumorale rispetto ai soggetti solo portatori della mutazione genetica per i geni BRCA1 e BRCA2.

(Ipotesi.3). Si attende una maggiore gravità delle conseguenze psicosociali a lungo termine e di disturbi psichiatrici nei parenti senza mutazione di soggetti portatori della mutazione genetica con o senza diagnosi di tumore, rispetto al gruppo di controllo.

(Ipotesi.4). Indagare l'eventuale presenza di una associazione fra sviluppo di un nuovo disturbo mentale e/o di personalità nel corso del follow-up e una ricaduta tumorale in donne portatrici della mutazione per i geni BRCA1 e BRCA2 e con pregressa diagnosi di tumore, o l'eventuale insorgenza di tumore nelle pazienti portatrici della mutazione per i geni BRCA1 e BRCA2 senza pregressa diagnosi di cancro.

3.Materiali e Metodi

3.1. Design dello studio

Per questo studio, sono stati concepiti tre gruppi sperimentali e un gruppo di controllo.

- GRUPPO A

Donne portatrici di mutazione per i geni BRCA1 o BRCA2 senza precedente diagnosi di tumore al seno o alle ovaie.

Criteri d'inclusione:

1. Sesso femminile
2. Avere più di 18 anni
3. Essere in o post-menopausa
4. Partecipare al programma di screening per alto rischio dell'Ospedale Universitario di Parma
5. Essere portatrice di mutazione maligna per i geni BRCA1 o BRCA2 senza aver avuto una precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie

Criteri d'esclusione:

1. Donne con diagnosi di cancro concomitante o cancro diverso da quello a seno o ovaie ottenuta entro i 3 anni precedenti l'arruolamento per lo studio
2. Donne di età inferiore ai 18 anni
3. Sesso maschile
4. Donne non portatrici di mutazione per i geni BRCA1/2

- GRUPPO B

Parenti di primo grado senza mutazione BRCA1/2 di pazienti con mutazione per i geni BRCA1 o BRCA2 con o senza precedente diagnosi di tumore al seno o alle ovaie.

Criteria d'inclusione:

1. Sesso femminile
2. Avere più di 18 anni
3. Avere un reddito basso, medio o alto
4. Essere in o post-menopausa
5. Essere parente di primo grado (madre, sorella o figlia) senza mutazione per i geni BRCA1/2 di pazienti con mutazione per i geni BRCA1 o BRCA2 con o senza precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie
6. Partecipare al programma di screening presso il Centro Senologico dell'Ospedale Universitario di Parma

Criteria d'esclusione:

1. Donne con diagnosi di cancro concomitante o cancro diverso da quello a seno o ovaie ottenuta entro i 3 anni precedenti l'arruolamento per lo studio
2. Donne di età inferiore ai 18 anni
3. Sesso maschile
4. Parenti femmine di primo grado (madre, sorella o figlia) senza mutazione per i geni BRCA1/2 di pazienti senza mutazione BRCA1 o BRCA2 con o senza precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie
5. Donne al di fuori del programma di screening del Centro Senologico dell'Ospedale Universitario di Parma

- GRUPPO C

Donne portatrici di mutazione per i geni BRCA1 o BRCA2 con precedente diagnosi di tumore al seno o alle ovaie.

Criteria d'inclusione:

1. Sesso femminile
2. Avere più di 18 anni
3. Avere un reddito basso, medio o alto
4. Essere in o post-menopausa
5. Essere portatrice di mutazione maligna per i geni BRCA1 o BRCA2 con precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie

Criteria d'esclusione:

1. Donne con diagnosi di cancro concomitante o cancro diverso da quello a seno o ovaie ottenuta entro i 3 anni precedenti l'arruolamento per lo studio
2. Donne di età inferiore ai 18 anni
3. Sesso maschile
4. Donne non portatrici di mutazione maligna per i geni BRCA1 o BRCA2 con precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie
5. Donne con mutazione maligna per i geni BRCA1 o BRCA2 senza precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie

- GRUPPO D

Donne non portatrici di mutazione per i geni BRCA1/2 senza diagnosi di cancro al seno o alle ovaie che si sottopongono al programma di screening presso il Centro Senologico dell'Ospedale Universitario di Parma.

Criteria d'inclusione:

1. Sesso femminile
2. Avere più di 18 anni
3. Avere un reddito basso, medio o alto

4. Essere in o post-menopausa
5. Non essere portatrice della mutazione maligna per i geni BRCA1/2
6. Partecipare al programma di screening presso il Centro Senologico dell'Ospedale Universitario di Parma

Criteria d'esclusione:

1. Donne con diagnosi di cancro concomitante o cancro diverso da quello a seno o ovaie ottenuta entro i 3 anni precedenti l'arruolamento per lo studio
2. Donne di età inferiore ai 18 anni
3. Sesso maschile
4. Donne portatrici di mutazione maligna per i geni BRCA1 o BRCA2
5. Donne al di fuori del programma di screening del Centro Senologico dell'Ospedale Universitario di Parma

Le potenziali partecipanti selezionate per il reclutamento sono state invitate a partecipare nel contesto del periodico esame di screening presso il Centro "Hub&Spoke" dell'Ospedale Universitario di Parma per il gruppo A , presso cui è attivo un percorso di monitoraggio per soggetti ad alto rischio di sviluppo tumorale, o presso il Centro Senologico del medesimo Ospedale per i gruppi B, C, D, presso cui è attivo un percorso di monitoraggio per soggetti a medio rischio/rischio standard di sviluppo tumorale.

Lo stato clinico, patologico e vitale dei soggetti selezionati è stato ottenuto dai report sul cancro dell'Emilia Romagna Breast Cancer Registry (ERBCR). Lo stato dello screening, invece, è stato accertato in riferimento al database dell'Emilia Romagna Breast Cancer Screening Program (ERBCSP). La data della diagnosi e lo stadio patologico di tutti i pazienti dello studio sono stati revisionati per confermare l'accuratezza delle variabili raccolte all'interno del database ERBCR.

3.2. Setting

Dal 1978, gli ER Cancer Registries (ERCs) sono un sistema di sorveglianza del cancro all'interno dell'area dell'Emilia Romagna. Informazioni sulle nuove diagnosi di tumore tra la popolazione residente dell'Emilia Romagna vengono sistematicamente e prospetticamente raccolte da un documento di revisione medica di routine all'interno degli ERCs e, per i tumori al seno, negli ERBCR. I report di tutte le morti sono ricevuti dai registri municipali della popolazione.

Dal 1996, L'ER Province Breast Screening Program (PBSP) fornisce a cadenza biennale una mammografia per tutte le donne di età compresa fra i 50 e i 69 anni. Tutte le donne idonee ricevono una lettera di appuntamento personalizzata.

Alla fine del dicembre 2007, i tassi di invito e di adesione allo screening nella popolazione residente in Emilia-Romagna di 857,769 donne tra i 50 e i 69 anni era rispettivamente del 79.4% e del 67.4%.

Dal 2012 in Emilia-Romagna è stato stabilito un programma di sorveglianza che comprende una combinazione di auto-esaminazioni mensili del seno, esami clinici del seno ogni 6-12 mesi a partire dall'età di 25 anni, MRI al seno una volta all'anno a partire dall'età di 25 anni, mammografia annuale a partire dall'età di 30 anni, ecografia intravaginale e concentrazione del siero CA-125 all'età di 35 anni per le donne che non hanno scelto di sottoporsi all'ovariectomia profilattica.

Lo studio è stato proposto ai soggetti valutando l'interesse a partecipare nonché la capacità di fornire un valido consenso. Durante il colloquio esplicativo i partecipanti hanno avuto la possibilità di leggere in maniera approfondita il foglio informativo in presenza del ricercatore, il quale ha fornito delucidazioni circa eventuali dubbi. Sia i pazienti che i controlli sani hanno sottoscritto un consenso informato col quale hanno aderito allo studio. Le partecipanti sono libere di

abbandonare lo studio in ogni momento, senza dover fornire spiegazioni a riguardo e senza che ciò pregiudichi il loro futuro trattamento. E' stato anche fornito loro un contatto a cui potersi rivolgere in caso desiderino ulteriori informazioni riguardo lo studio. I dati e i campioni raccolti fino al momento dell'abbandono possono essere utilizzati successivamente all'abbandono stesso solo previo consenso da parte della partecipante coinvolta.

3.3. Procedura

Alle partecipanti vengono somministrati dei questionari per la valutazione dei disturbi psichiatrici (*Patient Health Questionnaire*; PHQ; *Impact of Event Scale Revised*, IES-R), del funzionamento psicosociale (*Social Adaptation Self-evaluation Scale*; SASS), degli stili temperamentali (*Adult Temperament Questionnaire*, ATQ) e dei disturbi di personalità (*Screening Personality Questionnaire*, SCID-5-SPQ) (si veda la descrizione sotto). Lo studio ha una durata di due anni, durante i quali la psicopatologia e il funzionamento sociale vengono valutati mensilmente; il temperamento e i disturbi di personalità vengono valutati invece una volta all'anno, quindi al T0 (reclutamento) ad un anno (T1) e a due anni (T2). Le somministrazioni vengono effettuate telefonicamente da personale medico-infermieristico, o tramite mail, oppure in concomitanza delle visite di controllo previste dal programma a cui le pazienti si sottopongono. Le risposte ai questionari vengono raccolte anonimamente e analizzate dallo staff medico (medici, infermieri) con una preparazione specifica per le procedure di scoring. La preparazione alle procedure di scoring è stata fornita dagli psichiatri dell'UOC Servizi Psichiatrici Ospedalieri a direzione universitaria, AUSL Parma, che hanno maggiore familiarità con le misure utilizzate nel presente studio. I dati raccolti vengono poi analizzati tramite l'utilizzo del software per analisi statistiche SPSS. Qualora dovesse essere identificato un disturbo mentale o di personalità, le partecipanti

verranno indirizzate gratuitamente a visita specialistica presso gli Ambulatori dell'UOC Servizi Psichiatrici Ospedalieri a direzione universitaria dell'Ospedale di Parma.

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico Unico per la Provincia di Parma nel 2020, tuttavia a causa dei rallentamenti dovuti all'impatto sulla ricerca della pandemia da Sars-CoV-2, il reclutamento è iniziato nel marzo del 2021.

3.4. Misurazioni

I cinque questionari autosomministrati per la rilevazione delle variabili psichiatriche e personologiche sono:

1. *Patient Health Questionnaire* (PHQ; (Spitzer, 1999). Il PHQ è un questionario autosomministrato a scelta multipla, ben validato e ampiamente utilizzato, che funge da strumento diagnostico e di screening per disturbi mentali come depressione, ansia, abuso di alcool, disturbi dell'alimentazione e somatoformi in contesti medici e di cure primarie.
2. *Impact of Event Scale-Revised* (IES-R; Weiss & Marmar, 1996). L' IES-R è una scala autosomministrata a 22 item che valuta il distress soggettivo causato da eventi traumatici. Gli item corrispondono direttamente a 14 dei 17 sintomi di PTSD secondo il DSM-IV. Ai soggetti viene richiesto di identificare uno specifico evento stressante della propria vita e poi di indicare quanto distress o preoccupazione hanno provato durante gli ultimi sette giorni per ogni "difficoltà" elencata. Gli item sono valutati secondo una scala a 5 punti con punteggi da 0 ("per niente") a 4 ("estremamente"). L'IES-R restituisce un punteggio totale (fra 0 e 88) e determinati sottopunteggi possono anche essere calcolati per le sottoscale di Intrusione, Evitamento e Iperarousal. Gli autori raccomandano di usare le medie piuttosto che le somme di riga per ognuno di questi sottopunteggi. In generale, L'IES-R (e l'IES) non

viene utilizzata per diagnosticare il PTSD, tuttavia, i punteggi-soglia per una diagnosi preliminare di PTSD sono stati citati in letteratura.

3. *Social Adaptation Self Evaluation Scale (SASS; Bosc et al., 1997)*. È una scala autosomministrata a 20 item che è stata sviluppata per valutare la motivazione sociale e il comportamento sociale. Ogni risposta è contrassegnata da 0 a 3 con un punteggio totale che varia da 0 a 60, dove i punteggi più elevati riflettono un miglior funzionamento adattivo.

4. *Adult Temperament Questionnaire (ATQ; Evans & Rothbart, 2007)*. L'ATQ è un questionario autosomministrato progettato per valutare il temperamento negli adulti al di sopra dei 18 anni di età. L'ATQ in forma abbreviata consiste in 77 item che fanno riferimento a 13 sottoscale, le quali si riferiscono a quattro Fattori, che possono essere calcolati computando la media delle medie di tutte le sottoscale, nel modo seguente:

- a. Effortful Control: Attenzione, Controllo Inibitorio, Controllo di Attivazione
- b. Extroversion: Alto Grado di Soddisfazione, Affettività Positiva, Tendenza alla Socialità
- c. Affettività Negativa: Paura, Frustrazione, Discomfort, Tristezza
- d. Orienting Sensitivity: Sensibilità Percettiva Neutrale, Sensibilità Percettiva dell'Affettività, Sensibilità Associativa.

L'ATQ si serve di una scala di tipo Likert a 5 punti: 5= molto vero; 4= più vero che falso; 3= né vero né falso; 2= più falso che vero; 1= molto falso.

5. *The Screening Personality Questionnaire (SCID-5-SPQ)*. È un questionario di screening che precede l'Intervista Clinica Strutturata completa per i Disturbi di Personalità del DSM-5 (First et al., 2016). Consiste in 106 domande di tipo "Sì" o "No" riguardo la presenza o

assenza di determinati aspetti dei Disturbi di Personalità secondo il DSM-5. Il numero totale di item positivi contrassegnati in ogni sottoscala di Disturbo di Personalità rappresenta l'indice di severità dei vari sintomi del disturbo. Ricerche sulle precedenti edizioni dello screener della SCID ha mostrato che usando la SCID-II Interview come standard gold il questionario dimostra un buon criterio di validità (Germans et al., 2010), così come una buona validità interna e convergente con i punteggi di personalità del Five Factor Model e con il distress psicologico generale auto-risportato; esso mostra anche una correlazione significativa tra auto-valutazioni e valutazioni da parte degli amici (Piedmont et al., 2003).

3.5. Endpoints

La procedura sopra descritta è finalizzata a raggiungere il seguente Endpoint principale:

- Evidenza di una maggiore prevalenza a 1 anno di psicopatologia/disturbo mentale (valutato tramite PHQ e IES-R) tra le partecipanti della Coorte A (i.e., tra donne portatrici di mutazione per i geni BRCA1/2) rispetto ai controlli (i.e., donne della stessa età senza mutazione maligna), che raggiunga almeno il 35%, rispetto al valore atteso nella popolazione normale (17% di prevalenza).

Poiché, infatti, la prevalenza di disturbi psichiatrici nelle donne senza mutazione in un pool comprendente diversi studi è approssimativamente del 17.6% (intervallo di confidenza al 95%: 16.3 – 18.9%), ci si aspetta che nelle donne portatrici di mutazione maligna la prevalenza raggiunga almeno un valore del 35%.

Gli Endpoints secondari a cui questo studio mira ad arrivare, invece, sono:

- Evidenza di una maggiore prevalenza a 1 anno di psicopatologia/disordine mentale (valutato tramite PHQ e IES-R) nelle parenti femmine di primo grado di donne portatrici di mutazione per i geni BRCA1/2 senza diagnosi di cancro al seno o alle ovaie rispetto alle parenti femmine di primo grado di donne senza mutazione e senza diagnosi di cancro.
- Evidenza di una correlazione, durante l' EFS (Event Free Survival), tra la presenza di psicopatologia e/o definiti stili/disturbi di personalità (valutati, rispettivamente, tramite PHQ e IES-R; e tramite ATQ e SCID-5-SPQ) e una ricaduta nelle donne che hanno ereditato la mutazione maligna.
- Connessione tra psicopatologia e/o definiti stili/disturbi di personalità (valutati, rispettivamente, tramite PHQ e IES-R; e tramite ATQ e SCID-5-SPQ) mostrati dalle portatrici di mutazione per i geni BRCA1/2 durante EFS e il primo esordio di cancro al seno o alle ovaie.
- Evidenza di un peggior funzionamento psicosociale (valutato tramite SASS) nelle donne portatrici di mutazione per i geni BRCA1/2 con cancro al seno o alle ovaie rispetto al gruppo di controllo.

3.6. Dimensione del campione

L'endpoint primario di questo studio è costituito dalla prevalenza a 1 anno di psicopatologia/disturbo mentale (valutato tramite PHQ e IES-R) in donne senza diagnosi di tumore portatrici di mutazione per i geni BRCA1/2 e coinvolte in un programma di screening per alto rischio.

Utilizzando come endpoint primario la prevalenza a 1 anno di tutti i comuni disturbi mentali (ansia + depressione + stress) e considerando una quota di sovrapposizione tra tali disturbi, viene considerata come ipotesi nulla (H0) una prevalenza generale dei comuni disturbi mentali del 17%

(Steel et al., Int J Epidemiol 2014) e come ipotesi alternativa (H1) una prevalenza generale dei comuni disturbi mentali del 35%, ricavata dagli evidence report e dalle systematic reviews della US preventive services task force.

Impostando l'errore alpha al 5% e l'errore beta al 20%, la dimensione del campione relativo alle donne senza diagnosi di tumore e senza mutazione per i geni BRCA1/2 è $n = 33$. Considerando un tasso di drop-out del 10%, si pianifica di raggiungere una dimensione del campione di 36 soggetti.

Con un campione di 180 donne (36 pazienti nel gruppo A, 36 pazienti nel gruppo B, 36 pazienti nel gruppo C, 72 pazienti nel gruppo di controllo), lo studio sarà in grado rifiutare l'ipotesi nulla.

3.7. Analisi statistica

Lo z score test per differenti proporzioni della popolazione verrà usato per sapere se i gruppi di studio differiscono significativamente nella prevalenza a 1 anno di psicopatologia/disturbo mentale. Il gruppo di controllo verrà usato come controllo di riferimento.

La prevalenza verrà stimata calcolando le medie per le variabili dicotomiche.

Gli errori standard saranno ottenuti attraverso il metodo delle serie di linearizzazione di Taylor e saranno implementati per aggiustare gli effetti di weighting e clustering sulla precisione delle stime.

L'additività delle associazioni tra i disturbi mentali verrà investigata utilizzando la log linear analysis al fine di valutare il fit di un modello marginale saturato a due vie per i profili multivariati logicamente possibili dei disturbi.

I correlati socio-demografici vengono esaminati trasformando le sette probabilità predette di appartenenza a una classe in logits (il logaritmo naturale degli odds $p_{ic}/(1-p_{ic})$, dove p_{ic} è la probabilità che il soggetto rispondente i sia nella classe c), che vengono poi utilizzati come variabili dipendenti nelle equazioni di regressione lineare per gli effetti delle variabili socio-demografiche sugli odds di appartenenza a una classe. Il metodo delle serie di Taylor verrà usato per stimare gli errori standard. I coefficienti di regressione verranno interpretati come odds-ratios (OR's) con intervalli di confidenza design-based al 95%. La significatività multivariata verrà valutata con i test Wald χ^2 , utilizzando le matrici di varianza-covarianza a coefficiente basato sulle serie di Taylor. La significatività statistica viene valutata tramite .05 level test a due code.

L'analisi statistica viene effettuata utilizzando il software SPSS (versione 8.0).

La significatività prognostica delle donne portatrici della mutazione maligna che hanno una diagnosi di disturbo mentale e/o di personalità sarebbe utile al fine di fornire trattamenti e supporto psicologico adeguati per loro stesse e le loro famiglie. Inoltre, sarebbe anche utile dimostrare una correlazione fra un disturbo mentale e/o uno stile/disturbo di personalità mostrato dalle portatrici di mutazione durante l'EFS e il primo esordio di cancro al seno e alle ovaie. Le donne portatrici di mutazione verranno stimate tramite il metodo Kaplan-Meier e comparate attraverso il log-rank test. Le differenze saranno considerate come significative se il p-value del log-rank risulterà <0.05 . Al fine di identificare variabili indipendenti associate con DFS, un'analisi di regressione di Cox di fattori prognostici del candidato, in ogni analisi multivariata, il valore aggiunto di ogni variabile al modello verrà determinato tramite un likelihood ratio test.

3.8. Privacy e Trattamento dei dati personali

I dati dello studio sono ottenuti dal database del centro “Hub&Spoke” dell’Ospedale Universitario di Parma, come autorizzato dal Dipartimento di Sanità Pubblica della regione Emilia-Romagna. Un consenso informato scritto (il documento del consenso informato è stato approvato dalla Local Ethical Authority [LEA]) viene ottenuto precedentemente a qualsiasi procedura specifica dello studio. L’anonimato dei pazienti è assicurato; tutti i dati digitali sono identificati da un codice alfanumerico relativo a ogni soggetto.

4. Risultati

L'impatto sulla ricerca della pandemia da Sars-CoV-2 ci consente oggi di presentare risultati solo parziali, che non rilevano ai fini delle ipotesi di partenza illustrate nel protocollo dello studio, ma su cui è stato comunque possibile effettuare analisi preliminari. Di seguito le difficoltà riscontrate:

- ritardo nell'inizio del reclutamento (marzo 2021 a fronte del previsto marzo 2020), riduzione dell'affluenza delle pazienti presso il Centro Senologico, incostanza delle somministrazioni mensili di follow-up;
- drop-out delle pazienti;

I limiti che ne sono derivati:

- non è stato possibile reclutare un adeguato numero di soggetti per tutti i gruppi di studio designati, in particolare il reclutamento è stato ostico per il gruppo B (parenti di primo grado delle pazienti mutate) e D (gruppo di controllo). Ciò non ha consentito il confronto tra tutti i diversi gruppi previsti dallo studio, ma solo tra il gruppo A (donne mutate senza diagnosi di cancro) e il gruppo C (donne mutate con diagnosi di cancro) per i quali invece il reclutamento è stato consistente (N=53 gruppo A; N=33 gruppo C)
- l'incostanza delle somministrazioni mensili di follow-up e i drop-out non hanno reso possibile l'analisi longitudinale ad un anno (endpoint primario), ma ad un mese.

4.1. Analisi del campione preliminare

Il reclutamento delle pazienti per il gruppo A e C è risultato consistente, nonostante le difficoltà sopra esposte. È possibile pertanto analizzare le caratteristiche del campione preliminare al T0, ovvero al reclutamento, e longitudinalmente ad un mese (T1).

Il campione ad oggi è costituito da 86 soggetti, di cui 53 appartenenti al gruppo A e 33 appartenenti al gruppo C. L'età media generale è di 48.4 anni, con un minimo di 20 e un massimo di 69 anni, e una deviazione standard di 12.1 anni.

Sono state effettuate analisi descrittive del campione totale al T0 relativamente alle variabili cliniche dei questionari PHQ, IES-R e SASS, sia in forma dicotomica che continua.

Successivamente, i due gruppi, A e C, sono stati confrontati sulle variabili demografiche e cliniche al baseline (T0). È stato applicato il test del chi-quadrato (χ^2) di Pearson relativamente alle variabili cliniche categoriche e il t-test per campioni indipendenti in relazione a età e variabili cliniche continue, tutte variabili relative ai punteggi ottenuti nei vari questionari self-report da noi utilizzati (ATQ, SCID-5-SPQ, SASS, IES-R, PHQ).

Successivamente è stata effettuata una ANOVA a misure ripetute per il confronto dei due gruppi al T0 e al T1 (un mese) per le variabili psicopatologiche. Il gruppo è stato inserito come fattore tra soggetti, le scale di valutazione al T0 e al T1 come fattore entro soggetti (es: IESTOT_T0 e IESTOT_T1).

4.2. Variabili demografiche

I due gruppi, donne con mutazione (A) e donne con mutazione e diagnosi (C), non differiscono per sesso (A: 100% femmine; C: 100% femmine) come da criteri d'inclusione, ma differiscono per età (media A: 44,25±12,14; media C: 54,74±9,04; $t = -4,11$, $p < 0.01$) come da t-test per campioni indipendenti per il confronto tra i due gruppi sulla variabile età.

4.3. Variabili cliniche del campione totale al T0

Tutti i questionari self-report da noi utilizzati hanno dimostrato ottima affidabilità (α di Cronbach sempre $> .70$), ad eccezione di *inhibitory control* e ($\alpha = .56$) ed *extraversion* ($\alpha = .63$).

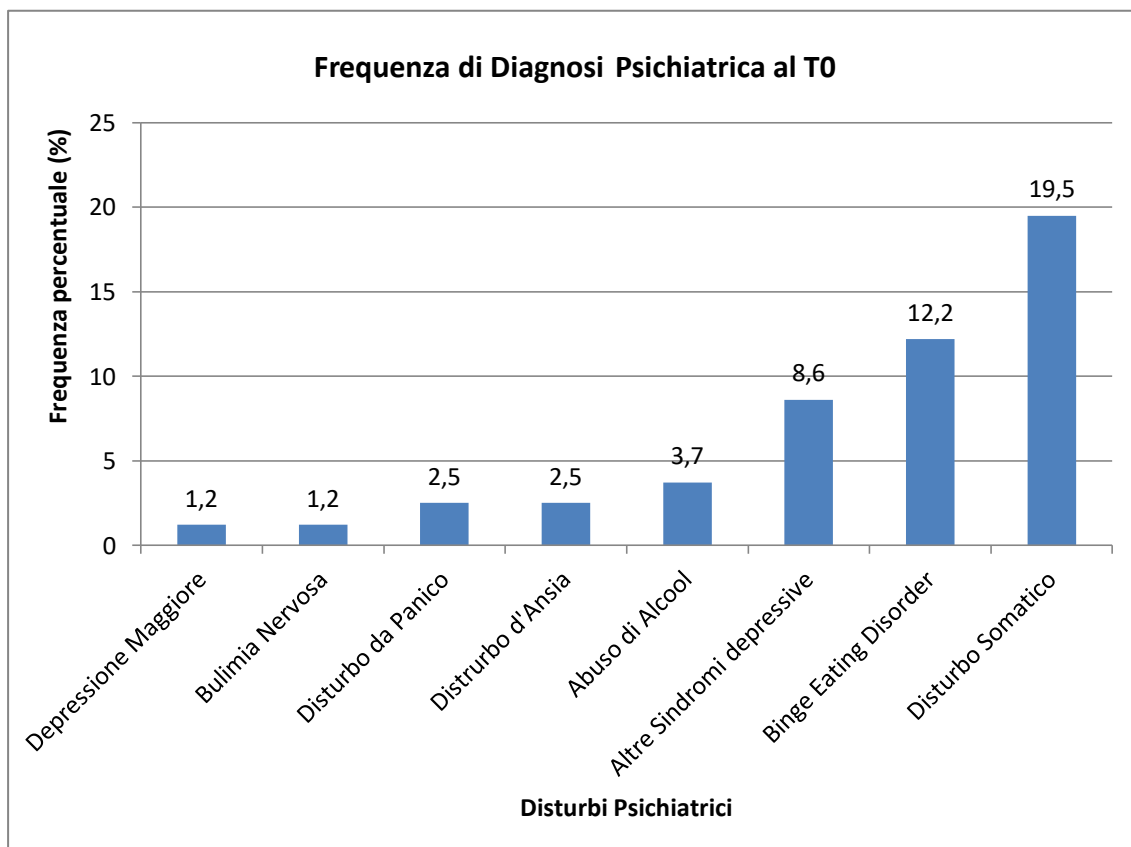
- Disturbi psichiatrici (PHQ): nella *Tabella 1* e nel *Grafico 1* sono presentate le frequenze assolute e percentuali dei disturbi psichiatrici del campione totale al T0, rilevati tramite il test PHQ ed espressi in forma dicotomica.

Tabella 1. Prevalenza dei disturbi psichiatrici esaminati attraverso questionario PHQ self-report, nel campione totale al T0: per ogni disturbo sono riportate le frequenze assolute e in percentuale. SI=disturbo presente, NO=disturbo non presente.

Disturbo	Frequenza Diagnosi	
	SI	NO
<i>Disturbo Somatico</i>	16 19,5%	66 80,5%
<i>Depressione Maggiore</i>	1 1,2%	81 98,8%
<i>Altre Sindromi Depressive</i>	7 8,6%	74 91,4%
<i>Disturbo da Panico</i>	2 2,5%	79 97,5%
<i>Disturbo d'Ansia</i>	2 2,5%	79 97,5%
<i>Bulimia Nervosa</i>	1 1,2%	81 98,8%
<i>Binge Eating Disorder</i>	10 12,2%	72 87,8%

<i>Abuso di Alcool</i>	3 3,7%	79 96,3%
------------------------	-----------	-------------

Grafico 1. Frequenza percentuale dei disturbi psichiatrici nel campione totale al T0.



Per il Disturbo Somatico, il Disturbo Depressivo Maggiore e il Disturbo d'Ansia, è possibile esprimere le variabili anche in forma continua, corrispondenti al totale del punteggio totalizzato (scores di severità). Cutpoints di 5, 10, e 15 rappresentano livelli lievi, moderati e gravi di sintomi depressivi, ansiosi e somatici. Inoltre, un cutpoint di 10 o più è considerato una bandiera gialla (condizione probabilmente significativa), mentre un cutpoint di 15 è una bandiera rossa (un trattamento è probabilmente necessario). Nella *Tabella 2.* sono riportati i punteggi delle variabili continue del PHQ per il Disturbo

Somatico, Disturbo Depressivo Maggiore e Disturbo d'Ansia. La media di tutti e tre i disturbi risulta al di sotto del punteggio minimo di severità (10).

Tabella 2. Variabili cliniche continue del PHQ esaminate al T0 nel campione totale: per ogni disturbo sono riportati valore minimo, valore massimo, media e deviazione standard.

Scala	Minimo	Massimo	Media	Deviazione Standard
<i>Disturbo Somatico</i>	,00	16,00	6,29	3,70
<i>Depressione Maggiore</i>	,00	19,00	6,1341	4,23
<i>Disturbo d'Ansia</i>	,00	13,00	4,6543	3,10

- Impatto dell'evento (IES-R) e Adattamento sociale (SASS): nella *Tabella 3.* sono riportati i punteggi delle variabili continue dei questionari IES-R e SASS. Il punteggio-soglia utilizzato per l'identificazione dei soggetti che presentano un disturbo grave è stato definito nel modo seguente: per la IES si è preso come riferimento il punteggio di 33/88, al di sopra del quale è considerata probabile la presenza di un PTSD; per la SASS si è preso come riferimento il punteggio di 35/60, al di sotto del quale il funzionamento sociale risulta inferiore rispetto alla media della popolazione generale (Bosc et al., 1997). La media del punteggio SASS-totale risulta nel range di normalità. La media del punteggio IES-totale risulta di poco al di sopra del punteggio minimo di allerta (24).

Tabella 3. Variabili cliniche continue dei questionari SASS e IES-R esaminate al T0 nel campione totale: per ogni scala sono riportati valore minimo, valore massimo, media e deviazione standard.

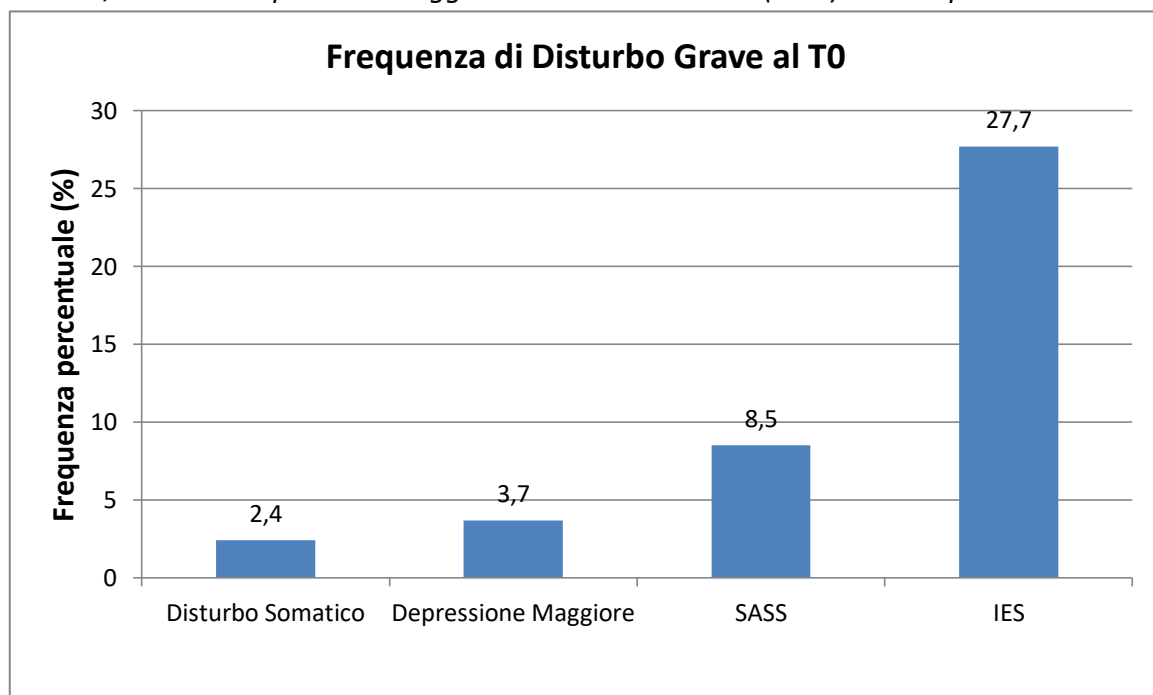
Scala	Minimo	Massimo	Media	Deviazione Standard
<i>SASS – totale</i>	24,00	56,00	43,49	6,67
<i>IES – totale</i>	,00	77,00	25,25	18,30
<i>IES – Evitamento</i>	,00	3,13	1,22	,79
<i>IES – Intrusività</i>	,00	3,50	1,21	1,00
<i>IES – Iper-Arousal</i>	,00	4,00	,96	,91

Nella *Tabella 4.* e nel *Grafico 2.* sono rappresentate la frequenza assoluta e percentuale dei soggetti che superano il cutpoint di “Disturbo grave” per le variabili continue finora considerate: Disturbo somatico, Disturbo Depressivo Maggiore e Disturbo d’Ansia (PHQ), IES-R totale e SASS totale.

Tabella 4. Prevalenza del “Disturbo grave” delle variabili IES-R, SASS, Disturbo somatico, Disturbo Depressivo Maggiore e Disturbo d’Ansia (PHQ) nel campione totale al T0: per ogni disturbo sono riportate le frequenze assolute e in percentuale. SI=disturbo grave presente, NO=disturbo grave non presente.

Scala	Disturbo Grave	
	SI	NO
IES	23 27,7%	60 72,3%
SASS	7 8,5%	75 91,5%
Disturbo Somatico	2 2,4%	80 97,6%
Depressione Maggiore	3 3,7%	79 96,3%
Disturbo d’Ansia	0 0%	81 100%

Grafico 2. Frequenza percentuale di “Disturbo grave” per le variabili IES-R, SASS, Disturbo somatico, Disturbo Depressivo Maggiore e Disturbo d’Ansia (PHQ) nel campione totale al T0.



4.4. Confronto delle variabili cliniche tra gruppo A e gruppo C al T0

Nella Tabella 5. sono riportate le differenze tra i due gruppi nelle variabili cliniche continue esaminate al T0. I due gruppi non mostrano differenze significative al baseline, se non per Disturbo di Personalità Dipendente ($F=3,867$; $p=0,053$) per cui il gruppo A (donne con mutazione) presenta tratti di Disturbo di Personalità Dipendente più elevati rispetto al gruppo C (donne con mutazione e diagnosi).

Tabella 5. Variabili cliniche continue al T0 confrontate tra gruppo A e gruppo C: per ogni scala sono riportate media e deviazione standard (DS) nei due gruppi (A: N=55; C: N=33).

Scala	Gruppo	Media	DS	t	p
SASS	A	43,94	0,9	0,62	0,433
	C	42,74	1,27		
IES	A	23,65	2,47	1,02	0,316
	C	27,81	3,42		
IES Evitamento	A	1,16	0,1	0,92	0,339
	C	1,33	0,15		
IES Intrusività	A	1,13	0,14	0,774	0,382
	C	1,33	0,18		
IES Iperarousal	A	0,89	0,13	0,939	0,335
	C	1,09	0,17		
Disturbo Somatico	A	6,20	0,54	0,09	0,764
	C	6,45	0,63		
Depressione Maggiore	A	6,35	0,62	0,36	0,551
	C	5,77	0,71		
Disturbo d'Ansia	A	4,68	0,42	0,01	0,925
	C	4,61	0,60		
ATQ Estroversione	A	4,35	0,94	0,27	0,604
	C	4,31	0,14		
ATQ Effortful Control	A	4,79	0,13	1,27	0,263
	C	4,69	0,14		
ATQ Affettività Negativa	A	3,97	0,10	0,04	0,838
	C	3,78	0,14		
D. Evitante	A	1,84	1,81	0,56	0,458
	C	1,55	1,59		
D. Dipendente	A	1,14	1,44	3,86	0,053
	C	0,59	0,81		
D. OCPD	A	3,72	1,65	0,01	0,967
	C	3,71	1,75		

<i>D. Paranoide</i>	A	1,82	1,75	0,22	0,640
	C	1,63	1,77		
<i>D. Schizotipico</i>	A	2,33	1,63	0,03	0,871
	C	2,27	2,02		
<i>D. Schizoide</i>	A	1,66	1,31	1,24	0,268
	C	2,00	1,29		
<i>D. Istrionico</i>	A	1,10	1,34	0,01	0,919
	C	1,07	1,34		
<i>D. Narcisista</i>	A	1,43	1,51	0,36	0,549
	C	1,23	1,28		
<i>D. Borderline</i>	A	2,66	2,85	0,86	0,356
	C	2,10	2,26		
<i>D. Antisociale</i>	A	0,41	0,75	3,06	0,084
	C	0,13	0,57		

Il confronto tra i due gruppi secondo le variabili cliniche in forma categorica tramite test del Chi-quadrato non ha sortito differenze significative (*Tabella 6*).

Tabella 6. Variabili cliniche dicotomiche esaminate al T0 attraverso questionari self-report: per ogni scala sono riportate le frequenze in percentuale del Gruppo A e del Gruppo B; sono riportati i valori della statistica Chi-quadrato con relativo p-value per la differenza tra gruppi.

Scala	Gruppo	Frequenza Diagnosi (%)		Chi-quadro	p
		SI	NO		
<i>Disturbo Somatico</i>	A	19,6	80,4	,001	,978
	C	19,4	80,6		
<i>Depressione Maggiore</i>	A	2,0	98,0	,615	,433
	C	0,0	100,0		
<i>Altre Sindromi Depressive</i>	A	10,0	90,0	,305	,581
	C	6,5	93,5		
<i>Disturbo di Panico</i>	A	4,0	96,0	1,271	,260
	C	0,0	100,0		
<i>Disturbo d'Ansia</i>	A	0,0	100,0	3,307	,069
	C	6,5	93,5		
<i>Bulimia Nervosa</i>	A	0,0	100,0	1,665	,197
	C	3,2	96,8		
<i>Binge Eating Disorder</i>	A	15,7	84,3	1,536	,215
	C	6,5	93,5		
<i>Abuso di Alcool</i>	A	3,9	96,1	,026	,871

4.5. Analisi longitudinale ad un mese (T1)

Per il confronto tra T0 e T1 per i due gruppi (A, donne con mutazione; C, donne con mutazione e diagnosi) il campione ad oggi è così costituito: Gruppo A (N=16), Gruppo C (N=9). Le analisi riportate a seguire sono dunque ad esclusivo carattere esploratorio.

Sono stati analizzati gli effetti di gruppo e tempo sulle variabili psichiatriche continue tramite l'effettuazione di un Test ANOVA a misure ripetute, nello specifico per le variabili della Social Adaptation Self-Evaluation Scale, della Impact of Event Scale, con le sue tre sottoscale Evitamento, Intrusività e Iperarousal e per i punteggi del Patient Health Questionnaire, per il Disturbo da Somatizzazione, il Disturbo Depressivo Maggiore e il Disturbo d'Ansia.

Dalla *Tabella 7*, si evince che i punteggi al questionario IES totale si riducono significativamente nel tempo (Effetto semplice del tempo: $F=4,016$; $p=,057$), indipendentemente dal gruppo di appartenenza (Effetto semplice del gruppo: $F=2,560$; $p=,123$) con Interazione Gruppo*tempo non significativa ($F=,161$; $p=,692$) (*Grafico.3*). Per quanto riguarda le sottoscale IES, la scala Intrusività mostra una riduzione tra T0 e T1 (Effetto semplice del tempo: $F=5,111$; $p=,034$); il gruppo C mostra inoltre punteggi maggiori del gruppo A (Effetto semplice del gruppo: $F=3,846$; $p=,062$). Tuttavia, l'intrusività non si riduce in modo diverso nei due gruppi (Interazione Gruppo*tempo: $F=,281$; $p=,601$) (*Grafico.4*). Anche per la scala Iperarousal si evidenzia una riduzione quasi significativa tra T0 e T1 (Effetto semplice del tempo: $F=3,806$; $p=,063$) indipendentemente dal gruppo di appartenenza (Effetto semplice del gruppo: $F=1,837$; $p=,188$) con interazione Gruppo*tempo non significativa ($F=,108$; $p=,745$) (*Grafico 5*).

Tabella 7. Analisi longitudinale a un mese (confronto T0-T1) delle variabili cliniche continue per i due gruppi (A: N=16; C: N=9): per ogni scala sono riportate la media aritmetica (M) e la deviazione standard (ds) al T0 e al T1 per ciascuno dei due gruppi; sono riportati i valori della statistica F e il relativo p-value per gli effetti di gruppo, tempo e interazione.

Scala	Gruppo A		Gruppo C		Effetti Semplici	Interazione
	T0	T1	T0	T1		
IES Totale	M= 16,25	M= 10,75	M= 23,44	M= 19,78	Gruppo	F=,161 p=,692
	ds= 11,63	ds= 13,14	ds= 17,92	ds= 11,22	F=2,560 p=,123	
					Tempo	
					F=4,016 p=,057	
IES Intrusività	M= ,758	M= ,422	M= 1,167	M= ,958	Gruppo	F=,281 p=,601
	ds= ,622	ds= ,524	ds= ,910	ds= ,580	F=3,846 p=,062	
					Tempo	
					F=5,111 p=,034	
IES Iperarousal	M= ,552	M= ,292	M= ,852	M= ,667	Gruppo	F=,108 p=,745
	ds= ,617	ds= ,522	ds= ,895	ds= ,677	F=1,837 p=,188	
					Tempo	
					F=3,806 p=,063	

Grafico.3. Analisi longitudinale a un mese (confronto T0-T1) della variabile clinica continua IES totale per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

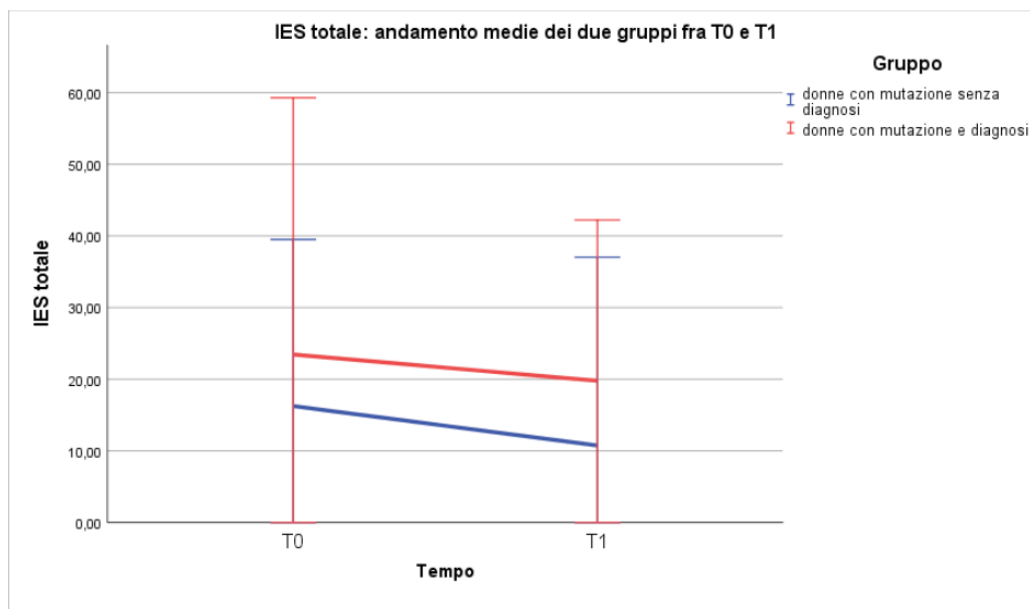


Grafico.4. Analisi longitudinale a un mese (confronto T0-T1) della variabile clinica continua Intrusività per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di deviazione standard

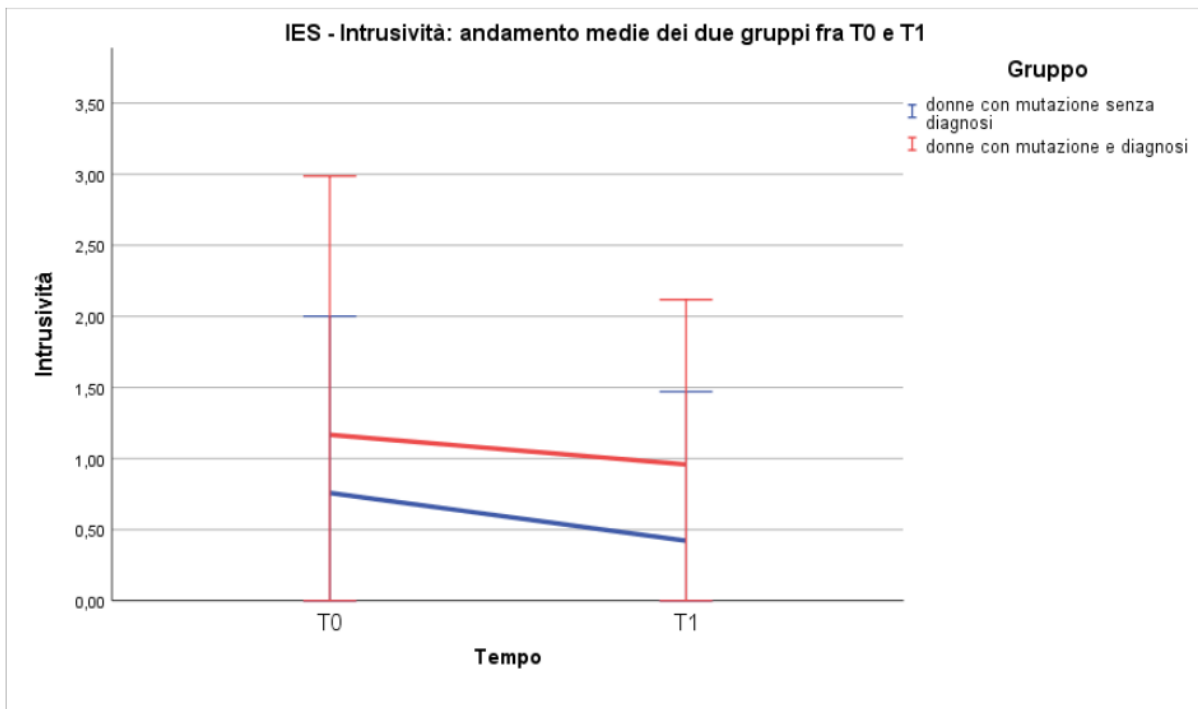
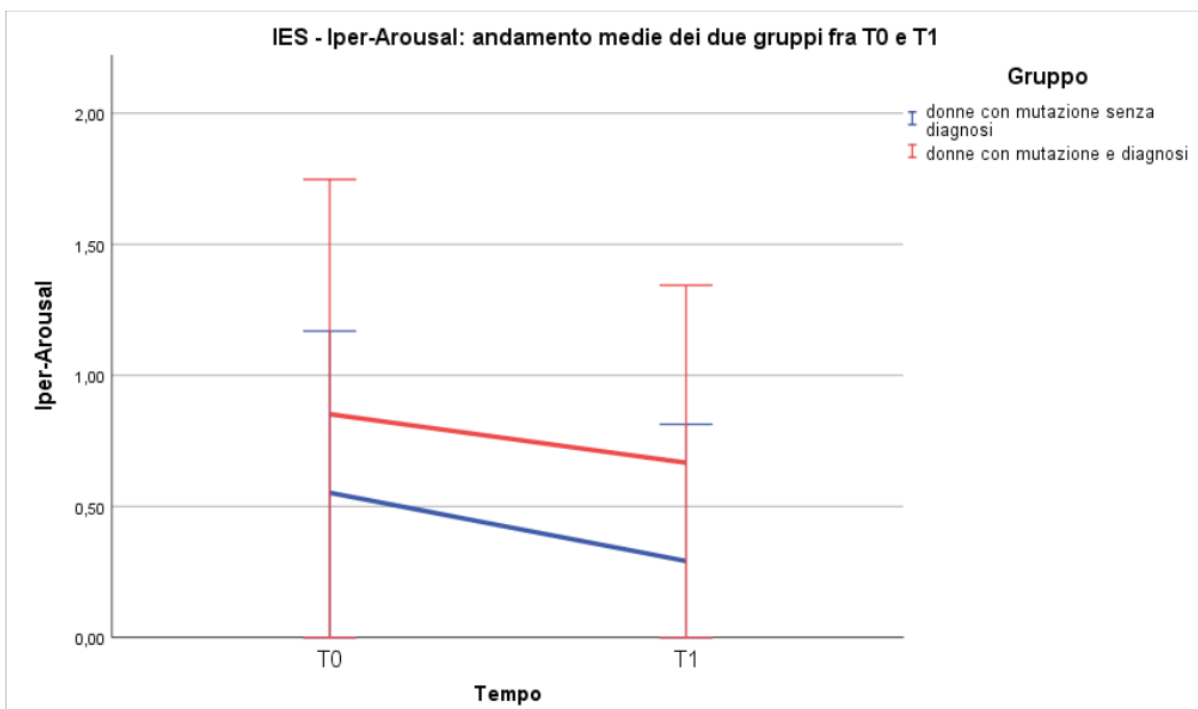


Grafico.5. Analisi longitudinale a un mese (confronto T0-T1) della variabile clinica continua Iperarousal per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di deviazione standard



5. Discussione

In questa tesi abbiamo presentato il protocollo di studio “Associazione tra disturbi psicopatologici e mutazione dei geni BRCA 1/2” il cui obiettivo è valutare le conseguenze psicosociali a lungo termine in donne portatrici sane della mutazione, nelle parenti di primo grado e in donne portatrici di mutazione con diagnosi di tumore, ricercando inoltre un’eventuale associazione tra disturbi psicopatologici o di personalità con un nuovo evento di malattia nelle donne con mutazione o con una ricaduta nelle donne con mutazione e diagnosi, con un follow-up di due anni dal reclutamento.

Il protocollo di studio risulta particolarmente interessante per una serie di innovazioni metodologiche. In primo luogo, l’utilizzo di test standardizzati per la rilevazione dei disturbi psichiatrici, secondo i sistemi classificativi nosografici attuali e internazionali (DSM-5) che distingue questo studio dalla maggior parte degli studi presenti in letteratura, i quali nel rilevare le conseguenze psicologiche della mutazione BRCA1/2, hanno utilizzato variabili psicologiche più generiche, e meno fini dal punto di vista diagnostico psichiatrico, come ad esempio rabbia, preoccupazione per la propria condizione medica o preoccupazione nei confronti dei membri della famiglia (Dorval et al., 2000; Claes et al., 2004; Lim et al., 2004). I test utilizzati nel presente studio, al contrario, non solo si riferiscono alla nosografia attuale, ma risultano essere strumenti di screening particolarmente validati per la popolazione medica generale (PHQ, IES-R).

Ugualmente, nell’indagare le caratteristiche di personalità ci si è avvalsi di strumenti diagnostici validati e in accordo con il DSM-5, quali la scala ATQ per il temperamento e la scala SCID-5-SPQ per i Disturbi di Personalità, al fine di raggiungere una maggior chiarezza di definizione delle variabili personologiche analizzate. I costrutti di personalità, infatti, sono scarsamente identificati in

maniera univoca e dunque statisticamente confrontabile tra gli studi occupatisi dell'argomento (Dalton et al., 2002).

Il principale elemento di originalità del presente studio è però rappresentato dal follow-up di due anni nel campione delle donne mutate sane, che consente l'impostazione di uno studio prospettico ben strutturato; indagare la psicopatologia psichiatrica e la personalità in pazienti in cui v'è un rischio "prevedibile" e quantificato di sviluppo tumorale, consente dei vantaggi che gli studi retrospettivi non hanno. Questi ultimi infatti, ricercando a ritroso i segni di malattia psichiatrica in pazienti oncologici, rischiano di incorrere in problematiche legate alla disponibilità di informazioni (Dalton et al., 2002; Hjerl et al., 1999).

La natura parziale dei risultati finora ottenuti impone cautela nel giungere a determinate conclusioni, che dovranno dunque essere confermate con il proseguire dello studio.

Non è, ad oggi, ancora possibile prendere in considerazione l'ipotesi relativa all'associazione tra problematiche psicologiche ed esordi o ricadute tumorali (*Ipotesi.4*), né è possibile valutare la portata dell'effetto psicologico della variabile mutazione in termini assoluti (*Ipotesi.1*).

Possono essere però avanzate interessanti considerazioni in termini relativi, analizzando il confronto fra i gruppi A e C e il loro andamento temporale, seppur limitato all'arco di tempo di un mese.

I risultati più significativi riguardano l'andamento dell'Impatto dell'evento nel tempo (scala IES-R) che sembra ridursi sin dal primo mese, in modo analogo tra i due gruppi. In particolare, la sottoscala dell'Intrusività della IES, permette di abbozzare alcune considerazioni che sono però esclusive dell'impatto traumatico che la mutazione (con o senza precedente diagnosi di tumore) può avere sul soggetto.

Innanzitutto, la differenza fra i punteggi di Intrusività fra i due gruppi è vicina alla significatività (*Tabella.7*), con un maggiore disagio registrato da parte del gruppo C (donne con mutazione e diagnosi pregressa di tumore). Questo dato sembrerebbe in linea con le evidenze riscontrabili in letteratura per cui la diagnosi pregressa di tumore determinerebbe un surplus di disagio psicologico negativo rispetto a quanto sperimentato dai soggetti portatori della sola mutazione (Bosch et al., 2012). Se ulteriormente confermate nel corso dello studio, evidenze di questo tipo potrebbero portare alla conferma dell'*Ipotesi.2*. Inoltre, è possibile effettuare un'ulteriore interpretazione riguardo al comportamento dell'Intrusività nel gruppo C: se all'interno di questo gruppo la variabile tende ad avere punteggi più alti, ciò potrebbe riflettere un meccanismo psicologico per cui la mutazione riattiverebbe il ricordo dell'esperienza di tumore pregressa, e ciò renderebbe più difficile per questi soggetti "passare oltre" l'evento traumatico.

Appare inoltre significativa la differenza fra i punteggi dell'intrusività tra baseline (T0) e un mese (T1) (*Tabella 7.*), per cui la portata traumatica tenderebbe a diminuire nel tempo. L'evidenza appena riportata sembra suggerire che l'effetto psicologico negativo apportato dalla scoperta di mutazione si esaurisca rapidamente, dato da verificare longitudinalmente con la prosecuzione dello studio. Questo dato risulterebbe in linea con una parte della letteratura che analizza l'effetto a lungo termine della mutazione (Ringwald et al., 2016); letteratura che però, in alcuni casi, delinea il suddetto effetto come specifico per le donne con sola mutazione (Bosch et al., 2012; Hopwood, 2005; Ringwald et al., 2016; Watson et al., 2004), sottolineando una differenza che i risultati preliminari del presente studio non hanno riscontrato. Contrariamente alle evidenze appena citate, tuttavia, i dati di questo studio sembrano indicare che il malessere psicologico tenda a diminuire fin dalle primissime fasi del suo sviluppo longitudinale, senza presentare un effetto di peggioramento psicologico nel breve termine (Watson et al., 2004; Bosch et al., 2012; Ringwald et al., 2016).

Un andamento in diminuzione fra la rilevazione alla baseline (T0) e quella al (T1) è riscontrabile anche nella sottoscala dell'Iper-Arousal, nonostante questa tendenza si avvicini alla significatività statistica senza raggiungerla (*Tabella 7.*). Può essere interessante anche tenere in considerazione un dato di carattere qualitativo, restituito direttamente da alcune pazienti dopo svariate somministrazioni, ovvero che al di là del momento della compilazione, il pensiero della mutazione all'interno della vita quotidiana diventa poi pressoché assente. Ciò sembra confermare che nel complesso l'aspetto traumatico dovuto alla scoperta di mutazione, rilevato dalle apposite scale di misurazione, non dovrebbe avere una portata rilevante, e che in condizioni normali (assenza di test che ricordano l'evento) esso tenderebbe a scemare naturalmente col tempo.

6. Conclusioni

L'associazione fra disturbi psicopatologici e mutazione per i geni BRCA1 e BRCA2 necessita ancora di chiarimenti e il presente studio nasce con l'intento di ovviare a questa mancanza.

Ricorrere a una rilevazione più precisa e puntuale delle variabili personologiche e psichiatriche e utilizzare la portata "predittiva" della mutazione su un eventuale esordio o ricaduta tumorale sono le caratteristiche peculiari di questo studio che lo rendono particolarmente originale e promettente.

Fare chiarezza sul legame fra psicopatologia e mutazione è necessario al fine di pianificare eventuali interventi di sostegno psicologico, da affiancare ai percorsi di screening a cui le pazienti già si sottopongono, laddove dovesse essercene bisogno, e quest'ultimo aspetto potrà essere definitivamente stabilito solo al termine delle rilevazioni e delle analisi previste.

Il fatto di non potere ancora trarre conclusioni riguardo all'effetto psicologico della mutazione in termini assoluti (analizzando un confronto con un gruppo di controllo), infatti, non permette al momento attuale di prendere posizione sul fatto che un intervento di questo genere sia necessario o meno nelle popolazioni studiate.

Tuttavia, ipotizzando che i risultati finora ottenuti vengano confermati anche al termine dello studio, si possono avanzare alcune conclusioni preliminari.

In generale, per la maggior parte delle variabili psicologiche non sono stati riscontrati effetti significativi, né nella differenza tra i gruppi, né nell'andamento longitudinale. Questo dato porterebbe alla conclusione che un eventuale intervento di sostegno psicologico, ove necessario,

non dovrebbe differire per i due gruppi, né modulare il suo impatto sulla base del periodo in cui verrebbe effettuato.

Se ci si concentra però sulle variabili psicologiche per cui si è dimostrato un effetto significativo, il giudizio definitivo sulla ricaduta operativa dei risultati potrebbe essere ancora più specifico.

La scala dell'intrusività della IES ha rilevato un disagio maggiore nelle donne affette da mutazione con pregressa diagnosi di tumore, e ciò porterebbe alla conclusione che, limitatamente a questo aspetto, nei confronti di queste ultime dovrebbe esserci maggiore attenzione sul piano psicologico.

Inoltre, la scala dell'Intrusività, insieme alla IES totale e alla sottoscala dell'Iper-Arousal (le ultime due in termini quasi significativi), suggerisce che il disagio psicologico segua un andamento in diminuzione, fin dalle primissime fasi dell'arco longitudinale delle rilevazioni. Basandosi su questo dato, si potrebbe concludere che un eventuale intervento psicologico dovrebbe essere concentrato nelle prime settimane dall'inizio del percorso di screening.

Infine, il fatto che tutte le variabili psicologiche per cui potrebbe essere necessario intervenire facciano riferimento a problematiche di tipo post-traumatico permette di specificare il tipo di intervento psicologico che potrebbe rivelarsi utile: un intervento basato sulla gestione e sul superamento di eventi traumatici.

7. Bibliografia

- AAV. (2009). ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 113(4), 957–966.
- Acs. (2017). *Breast Cancer Facts & Figures 2017--2018*. American Cancer Society, Inc. Atlanta, GA, USA.
- Antoni, M. H., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W., Dhabhar, F. S., Sephton, S. E., McDonald, P. G., Stefanek, M., & Sood, A. K. (2006). The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nature Reviews. Cancer*, 6(3), 240–248.
- Arver, B., Haegermark, A., Platten, U., Lindblom, A., & Brandberg, Y. (2004). Evaluation of psychosocial effects of pre-symptomatic testing for breast/ovarian and colon cancer pre-disposing genes: a 12-month follow-up. *Familial Cancer*, 3(2), 109–116.
- Bosch, N., Junyent, N., Gadea, N., Brunet, J., Ramon y Cajal, T., Torres, A., Graña, B., Velasco, A., Darder, E., Mensa, I., & Balmaña, J. (2012). What factors may influence psychological well being at three months and one year post BRCA genetic result disclosure? *Breast*, 21(6), 755–760.
- Bosc, M., Dubini, A., & Polin, V. (1997). Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 7 Suppl 1, S57–S70; discussion S71–S73.
- Claes, E., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A., Decruyenaere, M., Denayer, L., & Legius, E. (2004). Diagnostic Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Cancer Patients: Women's Looking Back on the Pre-Test Period and a Psychological Evaluation. In *Genetic Testing* (Vol. 8, Issue 1, pp. 13–21). <https://doi.org/10.1089/109065704323015996>

- Croyle, R. T., Smith, K. R., Botkin, J. R., Baty, B., & Nash, J. (1997). Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 16*(1), 63–72.
- Dalton, S. O., Boesen, E. H., Ross, L., Schapiro, I. R., & Johansen, C. (2002). Mind and cancer. do psychological factors cause cancer? *European Journal of Cancer, 38*(10), 1313–1323.
- Dattore, P. J., Shontz, F. C., & Coyne, L. (1980). Premorbid personality differentiation of cancer and noncancer groups: a test of the hypothesis of cancer proneness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 48*(3), 388–394.
- Dorval, M., Patenaude, A. F., Schneider, K. A., Kieffer, S. A., DiGianni, L., Kalkbrenner, K. J., Bromberg, J. I., Basili, L. A., Calzone, K., Stopfer, J., Weber, B. L., & Garber, J. E. (2000). Anticipated versus actual emotional reactions to disclosure of results of genetic tests for cancer susceptibility: findings from p53 and BRCA1 testing programs. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 18*(10), 2135–2142.
- Eijzenaga, W., Bleiker, E. M. A., Hahn, D. E. E., Van der Kolk, L. E., Sidharta, G. N., & Aaronson, N. K. (2015). Prevalence and detection of psychosocial problems in cancer genetic counseling. *Familial Cancer, 14*(4), 629–636.
- Gabaldó Barrios, X., Sarabia Meseguer, M. D., Marín Vera, M., Sánchez Bermúdez, A. I., Macías Cerrolaza, J. A., Sánchez Henarejos, P., Zafra Poves, M., García Hernández, M. R., Cuevas Tortosa, E., Aliaga Baño, Á., Castillo Guardiola, V., Martínez Hernández, P., Tovar Zapata, I., Martínez Barba, E., Ayala de la Peña, F., Alonso Romero, J. L., Noguera Velasco, J. A., & Ruiz Espejo, F. (2017). Molecular characterization and clinical interpretation of BRCA1/BRCA2 variants in families from Murcia (south-eastern Spain) with hereditary breast and ovarian cancer: clinical-pathological features in BRCA carriers and non-carriers. *Familial Cancer, 16*(4), 477–489.

- Gallo, J. J., Armenian, H. K., Ford, D. E., Eaton, W. W., & Khachaturian, A. S. (2000). Major depression and cancer: the 13-year follow-up of the Baltimore epidemiologic catchment area sample (United States). *Cancer Causes & Control: CCC*, *11*(8), 751–758.
- Garssen, B. (2004). Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clinical Psychology Review*, *24*(3), 315–338.
- Grassi, L. (2020). Psychiatric and psychosocial implications in cancer care: the agenda of psycho-oncology. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *29*, e89.
- Hjerl, K., Andersen, E. W., Keiding, N., Sawitz, A., Olsen, J. H., Mortensen, P. B., & Jørgensen, T. (1999). Breast cancer risk among women with psychiatric admission with affective or neurotic disorders: a nationwide cohort study in Denmark. *British Journal of Cancer*, *81*(5), 907–911.
- Hopwood, P. (2005). Psychosocial aspects of risk communication and mutation testing in familial breast-ovarian cancer. *Current Opinion in Oncology*, *17*(4), 340–344.
- Jacobs, J. R., & Bovasso, G. B. (2000). Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychological Medicine*, *30*(3), 669–678.
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K.-A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M.-J., Jervis, S., van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F., Antoniou, A. C., BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog, L., Evans, D. G., Barrowdale, D., ... Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *317*(23), 2402–2416.
- Lerman, C., Narod, S., Schulman, K., Hughes, C., Gomez-Caminero, A., Bonney, G., Gold, K., Trock, B., Main, D., Lynch, J., Fulmore, C., Snyder, C., Lemon, S. J., Conway, T., Tonin, P., Lenoir, G., & Lynch, H. (1996). BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A

- prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 275(24), 1885–1892.
- Lim, J., Macluran, M., Price, M., Bennett, B., Butow, P., & kConFab Psychosocial Group. (2004). Short- and long-term impact of receiving genetic mutation results in women at increased risk for hereditary breast cancer. *Journal of Genetic Counseling*, 13(2), 115–133.
- Lynch, H. T., Snyder, C., & Casey, M. J. (2013). Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 24, viii83–viii95.
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*, 12(2), 160–174.
- Penninx, B. W., Guralnik, J. M., Pahor, M., Ferrucci, L., Cerhan, J. R., Wallace, R. B., & Havlik, R. J. (1998). Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(24), 1888–1893.
- Petrucelli N., Daly M.B., Pal T. (1998). *BRCA1-and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer*. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/n/gene/brca1/>
- Reichelt, J. G., Heimdal, K., Møller, P., & Dahl, A. A. (2004). BRCA1 testing with definitive results: a prospective study of psychological distress in a large clinic-based sample. *Familial Cancer*, 3(1), 21–28.
- Reichelt, J. G., Møller, P., Heimdal, K., & Dahl, A. A. (2008). Psychological and cancer-specific distress at 18 months post-testing in women with demonstrated BRCA1 mutations for hereditary breast/ovarian cancer. *Familial Cancer*, 7(3), 245–254.

- Ringwald, J., Wochnowski, C., Bosse, K., Giel, K. E., Schäffeler, N., Zipfel, S., & Teufel, M. (2016). Psychological Distress, Anxiety, and Depression of Cancer-Affected BRCA1/2 Mutation Carriers: a Systematic Review. *Journal of Genetic Counseling*, 25(5), 880–891.
- Rischio eredo-familiare di tumore al seno.* (n.d.). Salute. Retrieved June 6, 2022, from <https://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/screeningmammografico/rischio-eredo-familiare>
- Sipo, O. E. R. (1998). *Società Italiana di Psico-Oncologia*.
- Spitzer, R. L. (1999). Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MD The PHQ Primary Care Study. In *JAMA* (Vol. 282, Issue 18, p. 1737). <https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>
- Tamburini-Santosuosso. (1999). *Malati a rischio - Implicazioni etiche - legali e psicosociali dei test genetici in oncologia* (Elsevier-Masson (Ed.)).
- Tijhuis, M. A. R., Elshout, J. R. A. F., Feskens, E. J. M., Janssen, M., & Kromhout, D. (2000). Prospective investigation of emotional control and cancer risk in men (the Zutphen Elderly Study) (The Netherlands). *Cancer Causes & Control: CCC*, 11(7), 589–595.
- van Oostrom, I., Meijers-Heijboer, H., Lodder, L. N., Duivenvoorden, H. J., van Gool, A. R., Seynaeve, C., van der Meer, C. A., Klijn, J. G. M., van Geel, B. N., Burger, C. W., Wladimiroff, J. W., & Tibben, A. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(20), 3867–3874.
- Watson, M., Foster, C., Eeles, R., Eccles, D., Ashley, S., Davidson, R., Mackay, J., Morrison, P. J., Hopwood, P., & Evans, D. G. R. (2004). Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA 1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *British Journal of Cancer*, 91(10), 1787–1794.
- WHO. (2020). WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

- AAV. (2009). ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 113(4), 957–966.
- Acs. (2017). *Breast Cancer Facts & Figures 2017--2018*. American Cancer Society, Inc. Atlanta, GA, USA.
- Antoni, M. H., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W., Dhabhar, F. S., Sephton, S. E., McDonald, P. G., Stefanek, M., & Sood, A. K. (2006). The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nature Reviews. Cancer*, 6(3), 240–248.
- Arver, B., Haegermark, A., Platten, U., Lindblom, A., & Brandberg, Y. (2004). Evaluation of psychosocial effects of pre-symptomatic testing for breast/ovarian and colon cancer pre-disposing genes: a 12-month follow-up. *Familial Cancer*, 3(2), 109–116.
- Bosch, N., Junyent, N., Gadea, N., Brunet, J., Ramon y Cajal, T., Torres, A., Graña, B., Velasco, A., Darder, E., Mensa, I., & Balmaña, J. (2012). What factors may influence psychological well being at three months and one year post BRCA genetic result disclosure? *Breast*, 21(6), 755–760.
- Claes, E., Evers-Kiebooms, G., Boogaerts, A., Decruyenaere, M., Denayer, L., & Legius, E. (2004). Diagnostic Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Cancer Patients: Women's Looking Back on the Pre-Test Period and a Psychological Evaluation. In *Genetic Testing* (Vol. 8, Issue 1, pp. 13–21). <https://doi.org/10.1089/109065704323015996>
- Croyle, R. T., Smith, K. R., Botkin, J. R., Baty, B., & Nash, J. (1997). Psychological responses to BRCA1 mutation testing: preliminary findings. *Health Psychology: Official Journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, 16(1), 63–72.
- Dalton, S. O., Boesen, E. H., Ross, L., Schapiro, I. R., & Johansen, C. (2002). Mind and cancer. do psychological factors cause cancer? *European Journal of Cancer*, 38(10), 1313–1323.

- Dattore, P. J., Shontz, F. C., & Coyne, L. (1980). Premorbid personality differentiation of cancer and noncancer groups: a test of the hypothesis of cancer proneness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 48*(3), 388–394.
- Dorval, M., Patenaude, A. F., Schneider, K. A., Kieffer, S. A., DiGianni, L., Kalkbrenner, K. J., Bromberg, J. I., Basili, L. A., Calzone, K., Stopfer, J., Weber, B. L., & Garber, J. E. (2000). Anticipated versus actual emotional reactions to disclosure of results of genetic tests for cancer susceptibility: findings from p53 and BRCA1 testing programs. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 18*(10), 2135–2142.
- Eijzenaga, W., Bleiker, E. M. A., Hahn, D. E. E., Van der Kolk, L. E., Sidharta, G. N., & Aaronson, N. K. (2015). Prevalence and detection of psychosocial problems in cancer genetic counseling. *Familial Cancer, 14*(4), 629–636.
- Gallo, J. J., Armenian, H. K., Ford, D. E., Eaton, W. W., & Khachaturian, A. S. (2000). Major depression and cancer: the 13-year follow-up of the Baltimore epidemiologic catchment area sample (United States). *Cancer Causes & Control: CCC, 11*(8), 751–758.
- Garssen, B. (2004). Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clinical Psychology Review, 24*(3), 315–338.
- Grassi, L. (2020). Psychiatric and psychosocial implications in cancer care: the agenda of psycho-oncology. *Epidemiology and Psychiatric Sciences, 29*, e89.
- Hopwood, P. (2005). Psychosocial aspects of risk communication and mutation testing in familial breast-ovarian cancer. *Current Opinion in Oncology, 17*(4), 340–344.
- Jacobs, J. R., & Bovasso, G. B. (2000). Early and chronic stress and their relation to breast cancer. *Psychological Medicine, 30*(3), 669–678.
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K.-A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M.-J., Jervis, S., van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M.

- A., Easton, D. F., Antoniou, A. C., BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog, L., Evans, D. G., Barrowdale, D., ... Olsson, H. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 317(23), 2402–2416.
- Lerman, C., Narod, S., Schulman, K., Hughes, C., Gomez-Camirero, A., Bonney, G., Gold, K., Trock, B., Main, D., Lynch, J., Fulmore, C., Snyder, C., Lemon, S. J., Conway, T., Tonin, P., Lenoir, G., & Lynch, H. (1996). BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 275(24), 1885–1892.
- Lim, J., Macluran, M., Price, M., Bennett, B., Butow, P., & kConFab Psychosocial Group. (2004). Short- and long-term impact of receiving genetic mutation results in women at increased risk for hereditary breast cancer. *Journal of Genetic Counseling*, 13(2), 115–133.
- Lynch, H. T., Snyder, C., & Casey, M. J. (2013). Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned? *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 24, viii83–viii95.
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*, 12(2), 160–174.
- Penninx, B. W., Guralnik, J. M., Pahor, M., Ferrucci, L., Cerhan, J. R., Wallace, R. B., & Havlik, R. J. (1998). Chronically depressed mood and cancer risk in older persons. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(24), 1888–1893.
- Petrucelli N., Daly M.B., Pal T. (1998). BRCA1-and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/n/gene/brca1/>

- Reichelt, J. G., Heimdal, K., Møller, P., & Dahl, A. A. (2004). BRCA1 testing with definitive results: a prospective study of psychological distress in a large clinic-based sample. *Familial Cancer*, 3(1), 21–28.
- Reichelt, J. G., Møller, P., Heimdal, K., & Dahl, A. A. (2008). Psychological and cancer-specific distress at 18 months post-testing in women with demonstrated BRCA1 mutations for hereditary breast/ovarian cancer. *Familial Cancer*, 7(3), 245–254.
- Ringwald, J., Wochnowski, C., Bosse, K., Giel, K. E., Schäffeler, N., Zipfel, S., & Teufel, M. (2016). Psychological Distress, Anxiety, and Depression of Cancer-Affected BRCA1/2 Mutation Carriers: a Systematic Review. *Journal of Genetic Counseling*, 25(5), 880–891.
- Rischio eredo-familiare di tumore al seno. (n.d.). Salute. Retrieved June 6, 2022, from <https://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/screeningmammografico/rischio-eredo-familiare>
- Sipo, O. E. R. (1998). Società Italiana di Psico-Oncologia.
- Tamburini-Santosuosso. (1999). *Malati a rischio - Implicazioni etiche - legali e psicosociali dei test genetici in oncologia* (Elsevier-Masson (Ed.)).
- Tijhuis, M. A. R., Elshout, J. R. A. F., Feskens, E. J. M., Janssen, M., & Kromhout, D. (2000). Prospective investigation of emotional control and cancer risk in men (the Zutphen Elderly Study) (The Netherlands). *Cancer Causes & Control: CCC*, 11(7), 589–595.
- van Oostrom, I., Meijers-Heijboer, H., Lodder, L. N., Duivenvoorden, H. J., van Gool, A. R., Seynaeve, C., van der Meer, C. A., Klijn, J. G. M., van Geel, B. N., Burger, C. W., Wladimiroff, J. W., & Tibben, A. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(20), 3867–3874.

Watson, M., Foster, C., Eeles, R., Eccles, D., Ashley, S., Davidson, R., Mackay, J., Morrison, P. J., Hopwood, P., & Evans, D. G. R. (2004). Psychosocial impact of breast/ovarian (BRCA 1/2) cancer-predictive genetic testing in a UK multi-centre clinical cohort. *British Journal of Cancer*, 91(10), 1787–1794.

WHO. (2020). WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>