



UNIVERSITÀ DI PARMA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**“Correlati psicopatologici della mutazione BRCA 1/2
in pazienti affette e non affette da neoplasia”**

Relatore

Chiar.ma Prof.ssa Chiara De Panfilis

Controrelatore

Chiar.mo Prof.re Ossola Paolo

Tutore

Dott.ssa Anthea Vulpio

Laureanda

Cristina Di Ceglie

ANNO ACCADEMICO 2022 - 2023

Indice

1. Riassunto	3
2. Introduzione	4
2.1 Psiconcologia	4
2.2 Neoplasia al seno e mutazione dei geni BRCA 1/2	5
2.3 Mutazione BRCA 1/2 e conseguenze psicologiche	7
2.4 Mutazione BRCA1/2 nei soggetti con precedente diagnosi di neoplasia	11
2.5 Obiettivi	13
2.6 Ipotesi di ricerca	14
2.7 Setting	14
3. Materiali e metodi	16
3.1 Campionamento e reclutamento	16
3.2 Criteri di inclusione ed esclusione	17
3.3 Questionari self-report e procedura	19
4. Risultati	26
4.1. Analisi del campione preliminare	26
4.2. Variabili demografiche	27
4.3. Variabili cliniche del campione totale al T0	27
4.4. Confronto delle variabili cliniche tra gruppo A e gruppo B al T0	30
4.5. Analisi longitudinale ad un anno (T12)	32
5. Discussione	44
6. Conclusioni	49
7. Bibliografia	51

1. Riassunto

Razionale: la mutazione dei geni BRCA 1/2 è associata ad un elevato rischio di sviluppare neoplasie al seno o alle ovaie. La scoperta della mutazione potrebbe avere un impatto negativo sulla salute psichica e l'adattamento sociale delle donne interessate, e potenzialmente associarsi ad aumentato rischio di psicopatologia.

Scopo: valutare l'incidenza delle conseguenze psico-sociali negative e di disturbi psichiatrici ad un anno dal riscontro della mutazione BRCA1/2 nelle donne portatrici, con e senza diagnosi concomitante di neoplasia mammaria.

Materiali e metodi: lo studio ha previsto il reclutamento di 86 donne con mutazione BRCA1/2, divise in due gruppi: gruppo A (donne con sola mutazione, n=53) e gruppo B (donne con mutazione e affette da neoplasia, n=33). I soggetti reclutati sono afferiti da marzo 2021 a marzo 2023 presso il Centro Senologico dell'AOU di Parma nel corso del programma di screening per la mutazione; le partecipanti hanno compilato questionari autosomministrati valutanti le variabili psicopatologiche, di adattamento sociale e di personalità, e 46 donne incluse al baseline li hanno ripetuti dopo un anno (Gruppo A: n=31; Gruppo B: n=15).

Risultati: al baseline (T0) le donne incluse nel campione totale mostravano una maggior prevalenza di Binge Eating Disorder (11.6%) rispetto a quanto atteso nella popolazione generale. Al T0 i due gruppi non presentavano significative differenze in caratteristiche psicopatologiche, se non per maggiori tratti di Disturbo Dipendente di Personalità nel Gruppo A rispetto al Gruppo B. Ad un anno di follow-up (T12), si è riscontrata una significativa riduzione, nell'intero campione, di sintomatologia depressiva e di sintomi post-traumatici da stress (iper-arousal), che risultavano maggiori immediatamente dopo il riscontro di mutazione (T0). Tuttavia, il Gruppo B (donne con mutazione e diagnosi pregressa di neoplasia) presentava maggiori livelli di una sintomatologia post-traumatica rispetto al Gruppo A (donne con sola mutazione) sia al T0 che al T12.

Conclusione: il riscontro di mutazione BRCA1 e BRCA2 si associa con l'insorgenza, nell'immediato, di sintomi post-traumatici da stress, in misura maggiore in donne con mutazione e tumore pregresso rispetto a soggetti con sola mutazione. Tali sintomi tuttavia si riducono ad un anno di follow-up, sebbene rimangano più elevati nelle donne con mutazione e pregressa diagnosi di neoplasia. Sebbene preliminari, questi risultati suggeriscono l'importanza di monitorare l'insorgenza di sintomatologia post-traumatica a seguito della comunicazione del riscontro di mutazione BRCA1/2 e di favorire interventi precoci atti a ridurre l'impatto, in particolar modo per le pazienti in cui la mutazione è stata riscontrata nel contesto di una pregressa diagnosi di neoplasia al seno.

2. Introduzione

2.1 Psiconcologia

La psiconcologia nasce negli anni '50 del secolo scorso, configurandosi come una branca di ricerca di tratti comportamentali e psicologici a favore dello sviluppo del cancro. Un interesse psicosomatico di stampo psicoanalitico che nei decenni successivi ha assistito ad un'applicazione sempre maggiore. Oggigiorno, però, una seconda linea di sviluppo della psiconcologia si concentra specialmente sull'aspetto clinico, in termini di cura e assistenza verso gli ammalati e i loro famigliari, il cui scopo è occuparsi degli effetti psicologici secondari al cancro. Infatti, la psiconcologia ha come obiettivo primario non solo garantire a tutti i pazienti affetti dal cancro le cure sanitarie necessarie, ma anche un supporto emotivo-psicologico a loro stessi e alle loro famiglie in tutte le fasi della malattia. La psiconcologia si propone, dunque, come un approccio a metà strada fra la medicina e la psicologia (Siracusano, 2017).

Secondo quanto riportato dalla World Health Organization (WHO), il cancro è una fra le principali cause di decesso al mondo con 10 milioni di morti nel 2020 e una stima di incremento del 50% entro il 2030 (WHO, 2020).

In un'ottica bio-psico-sociale il trattamento in oncologia coinvolge differenti dimensioni, fra cui la dimensione somatica, quella psicologica, esistenziale e relazionale. Considerare tutte queste sfaccettature significa, in primis, umanizzare la malattia, operazionalizzando degli schemi di azione basati sui bisogni e sulla dignità dei pazienti. È stato dimostrato, infatti, che nei pazienti oncologici la morbilità psichiatrica (in particolare quella depressiva) correla con una riduzione della qualità della vita, un maggior rischio di suicidio e con stili di coping disfunzionali (Grassi et al., 2014).

È responsabilità e compito di chi esercita una professione di aiuto accogliere le trasformazioni e le sfide che un paziente oncologico propone. Paura, ansia, instabilità emotiva, insicurezza sono solo alcune delle manifestazioni psicologiche possibili riscontrabili. Il ruolo sociale, lavorativo e familiare vengono a scomporsi e assumono un significato diverso per il paziente e per chi gli sta intorno; di conseguenza, diventa irrinunciabile un supporto valido da parte delle strutture e degli operatori che lavorano in questo campo. La psiconcologia considera l'interdisciplinarietà un requisito fondamentale per la realizzazione di un sistema di cura che tenga conto dei bisogni del malato (Siracusano, 2017).

2.2. Neoplasia al seno e mutazione dei geni BRCA1/2

La neoplasia al seno si manifesta con un'incidenza molto elevata nelle pazienti di sesso femminile, con 2.26 milioni di nuovi casi stimati nel 2020 (WHO, 2020), ed è uno dei tumori maligni più comuni. Nella popolazione generale si stima che il rischio di sviluppare un tumore al seno ammonti al 12% (Petrucci et al., 1998; Acs, 2017) e che la prevalenza della mutazione in popolazione si aggiri intorno a 1 su 550 casi (AAVV, 2009).

Nel 20-25% dei casi esso è di tipo familiare (Lynch et al., 2013), di cui il 5-10% ereditario (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/rischio-erede-familiare>). Grazie alle tecniche basate sull'analisi del DNA, sono stati individuati due geni, BRCA 1 e BRCA 2, che mettono in una condizione di maggior rischio di sviluppo di cancro le persone che ne sono affette.

I geni BRCA 1 e 2, localizzati rispettivamente sui cromosomi 17 e 13, codificano per la sintesi di proteine coinvolte nel processo di autoriparazione del DNA e sono detti anche

geni oncosoppressori, la cui compromissione favorisce la tumorigenesi (AAVV, 2009). L'*ipotesi dei due colpi* suggerisce che generalmente un tumore si sviluppa quando il soggetto ha inizialmente ereditato un gene mutato da un genitore, a cui si aggiunge la mutazione del secondo gene BRCA1/2 normale ereditato dall'altro genitore. Sono state, poi, identificate varie mutazioni per questi geni, più di mille per ciascuno.

Le donne portatrici tale mutazione hanno un elevato rischio di sviluppare un cancro specifico, in particolare al seno o alle ovaie; ad ogni modo, questa probabilità è variabile anche all'interno di una stessa famiglia con la medesima variante (Tung et al., 2015; Hall et al., 2016). Esse presentano anche un più alto rischio di sviluppare altre tipologie di cancro addizionali. Uno studio recente ha scoperto come il 72% delle pazienti che ereditano la mutazione del gene BRCA 1 e il 69% di quelle con mutazione BRCA 2 sviluppano cancro al seno entro gli 80 anni di età (Petrucci et al., 1998; Kuchenbaecker et al., 2017; National Cancer Institute, 2017).

Con il passare del tempo il rischio di sviluppare un cancro al seno controlaterale aumenta del 20-30% a dieci anni dopo la prima diagnosi e del 40-50% a vent'anni, a seconda della mutazione (Kuchenbaecker et al., 2017; National Cancer Institute, 2020).

Ad ogni modo, è ancora difficile spiegare se lo sviluppo del cancro sia solamente correlato alla specifica mutazione o se esistano altri fattori addizionali di tipo ambientale e/o genetico a concorrere a tale insorgenza (Sekine et al., 2021).

A tal proposito, dal 2012 in Emilia-Romagna è stato istituito un programma di sorveglianza che include l'autoesame mensile del seno, l'esame clinico, la mammografia e la risonanza magnetica mammaria annuali. Inoltre, le linee guida suggeriscono che le donne con una variante patogena di BRCA1/2 potrebbero eventualmente 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 BRCA 1/2 e conseguenze psicologiche

Se storicamente la ricerca psiconcologica si è occupata delle conseguenze psicologiche che la presenza di una neoplasia può generare, oggi il focus si è fortunatamente ampliato. Ciò grazie, in particolar modo, alla messa a punto di test di screening del genoma, che consentono di riconoscere eventuali mutazioni genetiche, fra cui quella a carico dei geni BRCA 1 e BRCA 2.

La possibilità di poter identificare mutazioni genetiche, che espongono ad un alto rischio di sviluppo del cancro, ha aperto ulteriori aree di interesse clinico per la psiconcologia (Eijzena et al., 2015). L'ipotesi è quella per cui la scoperta di essere portatori di una mutazione genetica possa impattare emotivamente sul paziente, tanto quanto il possedere un tumore. Tali innovazioni hanno ripercussioni importanti a livello psicologico per i *malati a rischio*, termine che indica coloro i quali non hanno ancora sviluppato la malattia, ma possono manifestarla in un tempo successivo (Tamburini-Santosuosso, 1999).

Generalmente la realizzazione del test diagnostico per il BRCA segue una prima sessione di counseling con un professionista del settore (Wham et al., 2010; Balmana et al., 2011; Berliner et al., 2013; Robson et al., 2015). A questo proposito, uno studio ha ipotizzato che un tempo di attesa più breve possa ridurre i livelli di preoccupazione circa il rischio di aver ereditato una predisposizione genetica nelle pazienti con cancro al seno (Sie et al., 2016) e che la nuova procedura in questione non incrementi i livelli di distress a breve e a lungo termine. Per cui, sono state messe a confronto due strategie diverse:

- DNA-intake procedure: procedura classica, quindi colloquio + test genetico + colloquio di discussione dei risultati del test.
- DNA-direct procedure: informazioni sul cancro al seno fornite via telefono o via digitale + kit per il prelievo del sangue (inviato direttamente presso l'abitazione) + colloquio di discussione dei risultati del test.

In entrambi i casi, i risultati del test e varie raccomandazioni sulla prevenzione per le pazienti e le rispettive famiglie sono stati illustrati durante il colloquio face-to-face con il counselor, cioè al follow-up (T1), ovvero alla fine del completamento della procedura di screening (Sie et al., 2012). Sono state valutate due dimensioni, ossia soddisfazione e distress psicologico, al T1 e a un anno (T2). I risultati attestano che le pazienti che hanno preso parte alla nuova procedura hanno ottenuto punteggi più bassi in entrambe le dimensioni sia al T1 sia al T2 rispetto a quelle che hanno preferito il metodo tradizionale. Tuttavia, questi valori sono rimasti comunque al di sotto della soglia di attenzione clinica in entrambi i campioni. Nel gruppo "DNA-direct" il lieve distress sembra essere stato provocato non tanto dal test genetico in sé, quanto dalla diagnosi di tumore al seno; inoltre, sembra che queste pazienti preferissero la nuova alternativa in virtù di caratteristiche e preferenze personali e familiari (come l'aver dei figli).

C'è da aggiungere come nella ricerca spesso si ricorre a costrutti psicologici abbastanza vaghi (es.: preoccupazione per sé e per la famiglia, rabbia) e diversi da studio a studio (Dorval et al., 2000; Claes et al., 2004; Lim et al., 2004), che non fanno riferimento alle principali classificazioni psichiatriche.

La letteratura è conflittuale ed arrivano risultati discordanti tra loro. Ad esempio, alcuni studi non riportano un incremento significativo di depressione e ansia nelle pazienti con mutazione BRCA 1/2 (Arver et al., 2004). Altre ricerche affermano come sia vero che tale aumento non si verifichi nel gruppo dei portatori, però nel gruppo di controllo si

verifica un decremento (Lerman et al., 1996; Croyle et al., 1997). Al contrario, alcuni ricercatori attestano come i portatori di mutazione genetica presentino livelli più elevati di distress psicologico, espressi in particolar modo mediante ansia e depressione (Dorval et al., 2008). Ciò malgrado, alla fine l'effetto psicologico negativo totale non raggiunge livelli particolarmente rilevanti da un punto di vista psichiatrico (Croyle et al., 1997).

Essere un portatore di mutazione genetica BRCA 1/2 sembra non avere un impatto clinicamente e psicologicamente significativo; tuttavia, questi pazienti esprimono la necessità di un supporto maggiore da parte dell'équipe sanitaria ed è importante che possano trarre benefici dagli interventi di carattere psicologico a loro rivolti (van Oostrom et al., 2003; Farrelly et al., 2013; Vos et al., 2013a; Vos et al., 2013b).

A causa dei risultati inconsistenti provenienti dalle ricerche (Dorval et al., 2005), vi è ancora molto da indagare e da capire. Diverse possono essere le motivazioni che spiegherebbero il perché di questi outcome controversi. Talvolta gli strumenti adottati per la valutazione dei costrutti non differenziano le diverse variabili (ad esempio, non distinguere tra ansia e depressione) e ciò costituisce un limite alla generalizzazione dei risultati, oppure l'utilizzo stesso di strumenti di misurazione differenti conduce a valutazioni di costrutti non identici. Ancora, Ringwald e colleghi descrivono come il sottoporsi al test di screening genetico possa essere percepito dalla paziente come una fonte di beneficio per il proprio benessere psicologico e personale (Ringwald et al., 2016). È molto importante sottolineare come vi siano altre variabili in gioco nel determinare il grado di stress e malessere riportato dalle pazienti nei test: il distress non è determinato solo dallo status genetico, ma anche dal genere, dalla propria storia medica e da altre variabili psicologiche influenti (Croyle et al., 1997; Cukier et al., 2013; van der Meer et al., 2015). A tal proposito, Lombardi e colleghi hanno analizzato alcuni fra questi fattori che influenzano gli outcome psicologici rispetto ai risultati del test di screening, tra cui

fattori di rischio e di protezione concorrenti alla reazione emozionale del paziente (Lombardi et al., 2019):

FATTORI DI RISCHIO

- Possedere una diagnosi di cancro (Lodder et al., 1999; Smith et al., 1999; Kinney et al., 2005; Beran et al., 2008; Bosch et al., 2012; Cicero et al., 2017)
- Essere il primo della famiglia a sottoporsi al test di screening del genoma (Bonadona et al., 2002)
- Presentare familiarità per cancro al seno e/o alle ovaie (Graves et al., 2011)
- Essere celibi/nubili (Graves et al., 2011)
- Conoscere il risultato del test del/la proprio/a fratello/sorella (Smith et al., 1999)
- Comunicare il risultato del test alla propria famiglia (Beran et al., 2008)
- Avere meno di 40 anni di età (Lodder et al., 1999; Babore et al., 2019)
- Possedere una personalità scettica (Lodder et al., 1999; Babore et al., 2019)
- Utilizzare la soppressione come strategia di regolazione emotiva (Lodder et al., 1999; Babore et al., 2019)
- Avere un familiare con un risultato positivo al test di screening del genoma (Mella et al., 2017)

FATTORI DI PROTEZIONE

- Ricevere informazioni precedentemente al test (Arver et al., 2004; Listøl et al., 2017)
- Buona comunicazione in famiglia, soprattutto fra fratelli anche loro sottoposti al test di screening del genoma (Smith et al., 1999).

Tercyak e colleghi hanno mostrato, poi, come lo stile di coping adottato dal paziente risulti essere influente sul livello di distress percepito da quest'ultimo (Tercyak et al.,

2001). Per di più, pazienti con una pregressa diagnosi di cancro migliorerebbero le loro strategie di coping se anche portatori di mutazione per i geni BRCA 1/2 (Hallowell et al., 2004; Meiser et al., 2005).

Inoltre, chi presenta alti livelli di ansia o depressione già prima di sottoporsi al test di screening genetico (a prescindere dal risultato) è probabile che li mantenga anche successivamente a quest'ultimo (Lodder et al., 1999; Lodder et al., 2001; Meiser et al., 2002; Schwartz et al., 2002; Reichelt et al., 2004; Claes et al., 2005; Smith et al., 2008; Bosch et al., 2012).

Sommariamente, la letteratura ci suggerisce come le persone che decidono di sottoporsi a programmi educativi e a sedute di counselling precedenti al test di screening fanno esperienza di livelli inferiori di distress, depressione e ansia rispetto a chi non vi si sottopone. Essi potenziano, così, le strategie di coping rispetto al rapporto con i familiari e alle decisioni da prendere (Arver et al., 2004; Dorval et al., 2008; Listøl et al., 2017). A sostegno di ciò, uno studio ha osservato come il vissuto negativo del paziente durante questa fase di testing sia molto simile ai sintomi caratterizzanti il disturbo post-traumatico da stress (PTSD), condizione tipica di chi ha fatto esperienza di un evento traumatico nella propria vita (Cukier et al., 2013).

2.4. Mutazione BRCA 1/2 nei soggetti con precedente diagnosi di neoplasia

La presenza o meno di una precedente diagnosi di tumore risulta essere una variabile di studio particolarmente interessante da esaminare con attenzione. Date le caratteristiche della popolazione oggetto di studio, infatti, non è infrequente che i soggetti per i quali sia stata identificata una mutazione genetica predisponente presentino già una pregressa

diagnosi di tumore. Ciò dipende dal fatto che l'incidenza di cancro nei soggetti portatori di mutazione genetica BRCA 1/2 (in particolare per quanto concerne il cancro al seno) tende ad aumentare in età molto precoce (Kuchenbaecker et al., 2017), contrariamente alla popolazione normale, in cui l'incidenza di tali tumori tende a crescere in età avanzata (Acs, 2017). Si è visto, infatti, nei paragrafi precedenti come il possedere già una diagnosi di cancro si riveli uno dei fattori di rischio principali (Lodder et al., 1999; Smith et al., 1999; Kinney et al., 2005; Beran et al., 2008; Bosch et al., 2012; Cicero et al., 2017).

Quando la positività al test genetico per i geni BRCA 1/2 si somma ad una situazione di già presente esperienza di tumore, il soggetto in questione non può che sviluppare uno stato psicologico-affettivo negativo.

Sovente la letteratura si è concentrata sull'effetto psicologico principale dato dalla mutazione a carico dei geni BRCA 1/2, senza preoccuparsi troppo di sottolineare come la variabile "tumore pregresso" possa concorrere a delineare una condizione mentale e psichica avversa.

Ciononostante, uno studio condotto da Bosch e colleghi ha evidenziato come, prendendo in considerazione i soggetti portatori della mutazione, siano quelli con diagnosi pregressa di cancro a riferire livelli più elevati di distress psicologico, soprattutto in termini di ansia sia a breve sia a lungo termine; non si arriva, però, a soglie di attenzione clinica da un punto di osservazione di tipo psichiatrico (Bosch et al., 2012).

Un risultato interessante giunge da Reichelt e colleghi, nel cui studio hanno concluso che il tratto di nevroticismo di personalità ha un'influenza notevole sui livelli di ansia e distress a breve e a lungo termine in seguito al test di screening genetico per il BRCA 1/2 (Reichelt et al., 2008). Questo dato rafforza l'idea per cui il più solido predittore dei livelli di ansia a breve e a lungo termine sia proprio il livello di ansia alla baseline, cioè prima del test (Bosch et al., 2012). Sempre Bosch e colleghi hanno dimostrato come più elevati

fossero i livelli di ansia al momento del test, più l'ansia a un anno aumentava nelle pazienti (Lerman et al., 1996; Croyle et al., 1997; Smith et al., 1999; Broadstock et al., 2000; Wagner et al., 2000; Lodder et al., 2001; Lodder et al., 2002; Meiser et al., 2002; Schwarz et al., 2002; Claes et al., 2004; Reichelt et al., 2004; Reichelt et al., 2008).

2.5 Obiettivi

Lo studio oggetto di analisi si propone la realizzazione di una serie di obiettivi, primari e secondari.

Obiettivo primario:

- Valutazione delle conseguenze psicosociali a lungo termine legate al possesso della mutazione genetica BRCA 1/2 in donne non affette da neoplasia e incluse nel programma di screening per alto rischio.

Obiettivi secondari:

- Valutazione delle conseguenze psicosociali a lungo termine legate al possesso della mutazione genetica BRCA 1/2 in pazienti portatrici di tale mutazione con precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie.
- Dimostrare una connessione tra un particolare disturbo mentale e/o stile di personalità mostrato da donne portatrici di mutazione BRCA 1/2 durante l'EFS e la psicopatologia eventualmente sviluppata.

2.6 Ipotesi di ricerca

Alla luce di quanto finora esposto, le ipotesi sperimentali che il presente studio si propone di indagare sono le seguenti:

Ipotesi 1: ci si aspetta una maggiore incidenza di conseguenze psico-sociali negative a 1 anno e di disturbi psichiatrici nei soggetti portatori della mutazione genetica per i geni BRCA 1 e BRCA 2, nonché dei soggetti portatori della stessa mutazione genetica (affetti contemporaneamente da patologia tumorale), rispetto alla popolazione generale.

Ipotesi 2: ci si aspetta una maggiore incidenza di conseguenze psico-sociali e di disturbi psichiatrici negativi a 1 anno nei soggetti portatori della mutazione genetica per i geni BRCA 1/2 e affetti da patologia tumorale, rispetto ai soggetti solo portatori della stessa mutazione genetica.

2.7 Setting

Dal 1978, gli ER Cancer Registries (ERCRCs) sono un sistema di sorveglianza del cancro in 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 ERCRCs e, per i tumori al seno, negli ERBCR. I registri municipali della popolazione raccolgono, poi, i report di tutti i decessi.

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

Alla fine di dicembre 2007, i tassi di invito e di adesione allo screening nella popolazione residente in Emilia-Romagna di 857.769 donne tra i cinquanta e i sessantanove anni era rispettivamente del 79,4% e del 67,4%.

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

Inoltre, le linee guida suggeriscono che donne con una variante patogena di tipo BRCA 1/2 potrebbero considerare la mastectomia bilaterale come un trattamento chirurgico primario per il cancro al seno a causa del loro elevato rischio di cancro al seno ipsilaterale e controlaterale.

3. Materiali e metodi

3.1 Campione e reclutamento

Il presente studio ha previsto il reclutamento di due gruppi:

- GRUPPO A: costituito da pazienti affette da sola mutazione per i geni BRCA1 o BRCA2.
- GRUPPO B: costituito da pazienti affette sia da mutazione genetica BRCA1/2 sia da precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie.

Si tratta di pazienti esclusivamente di sesso femminile. Nello specifico, sono state reclutate dai seguenti centri:

- “Centro Hub&Spoke” dell’Ospedale Universitario di Parma per le donne portatrici di mutazione genetica BRCA 1/2 sottoposte al programma di monitoraggio (GRUPPO A).
- “Centro Senologico” dell’Ospedale Universitario di Parma per le donne con diagnosi di mutazione e neoplasia (GRUPPO B).

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico Unico per la Provincia di Parma nel 2020, tuttavia, a causa dei rallentamenti dovuti alla pandemia da Sars-CoV-2, il reclutamento è iniziato a marzo 2021 e lo studio è tuttora in corso.

Ai soggetti tutti è stato proposto di prendere parte alla ricerca condotta dalle UOC di Radiologia e Oncologia dell'AOU di Parma, intitolata "Aumento della prevalenza di disturbi mentali e/o di personalità nei portatori di mutazione BRCA1/2 senza diagnosi di cancro al seno".

Lo stato clinico, patologico e vitale delle pazienti è consultabile sui Cancer Registries dell'Emilia-Romagna (ERBCR) e raccolto in un modello di registrazione elettronico anonimo dal 1978. Lo stato di screening è stato verificato facendo riferimento al database del Programma di Screening di Cancro al Seno dell'Emilia-Romagna (ERBSP). La data di diagnosi e lo stadio patologico di tutte le pazienti dello studio sono stati revisionati al fine di confermare l'accuratezza delle variabili registrate all'interno del database dell'ERBCR.

I potenziali partecipanti selezionati per il reclutamento sono stati invitati ad avvicinarsi, dopo il periodo di esame e di screening, al "Centro Senologico" dell'Ospedale Universitario di Parma. In seguito alla valutazione del loro interesse e alla lettura del foglio informativo in presenza del ricercatore, i soggetti partecipanti hanno sottoscritto il consenso informato. Approvato dal Comitato Etico Indipendente (IEC), solo con quest'ultimo si può mettere in atto qualsiasi operazione specifica della ricerca.

Inoltre, i partecipanti hanno la facoltà e il diritto di retrocedere dalla loro adesione alla suddetta ricerca in qualsivoglia momento, senza fornire alcun tipo di spiegazione e senza che ciò pregiudichi i loro trattamenti futuri. Inoltre, un contact point consente ai soggetti di rivolgersi, qualora essi desiderassero ottenere ulteriori informazioni circa lo studio. I dati e i campioni raccolti fino al momento del ritiro del soggetto possono essere utilizzati in seguito a quest'ultimo solamente previo consenso dello stesso.

3.2 Criteri di inclusione ed esclusione

Rispetto alla candidabilità dei soggetti, sono stati elaborati opportuni e precisi criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

- Per tutti i gruppi:
 - Consenso informato in modalità cartacea ottenuto prima di applicare qualsiasi procedura specifica dello studio (approvato dall'IEC).
 - Donne di qualsiasi etnia con un'età maggiore ai diciotto anni.
 - Donne in pre- o post-menopausa.
- Gruppo A:
 - Partecipazione al programma di screening per alto rischio presso l'Ospedale Universitario di Parma.
 - Donne con mutazione genetica maligna di tipo BRCA 1/2 senza una precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie.
- Gruppo B:
 - Donne con un reddito basso, medio o alto.
 - Donne con mutazione genetica maligna BRCA 1/2 con precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie.

Criteria di esclusione:

- Per tutti i gruppi:
 - Donne al di sotto dei diciotto anni di età.
 - Uomini.
 - Neoplasia maligna concorrente o neoplasia non ovarica o mammaria ottenuta entro i tre anni precedenti all'adesione allo studio.
- Gruppo A:
 - Donne non portatrici di mutazione genetica maligna BRCA 1/2.
 - Pazienti portatrici di mutazione genetica maligna BRCA 1/2 al di fuori del centro Hub&Spoke dell'"Ospedale Universitario di Parma" e del "Centro Senologico" del suddetto ospedale.

- Gruppo B:
 - Donne non portatrici di mutazione genetica maligna BRCA 1/2 con precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie.
 - Donne con mutazione genetica maligna BRCA 1/2 senza precedente diagnosi di cancro al seno o alle ovaie.

3.3 Questionari self-report e procedura

Il protocollo di studio prevede una durata di due anni, ovvero un periodo di follow-up in cui i soggetti ricevono mensilmente un pool di questionari volti ad indagare la presenza di eventuali disturbi psichiatrici, il funzionamento psicosociale, gli stili temperamentali e disturbi di personalità. Nello specifico, il funzionamento sociale e la psicopatologia vengono valutati mensilmente, mentre le variabili del temperamento e dei disturbi di personalità sono verificate una volta l'anno, ovvero al T0 (prima somministrazione), al T12 (dopo un anno, dodicesima somministrazione) e al T24 (dopo due anni, ventiquattresima somministrazione).

Le somministrazioni sono operate telefonicamente o tramite mail dal personale medico-infermieristico, oppure in concomitanza delle visite di controllo previste dal programma a cui le pazienti sono sottoposte. Le risposte ai questionari vengono raccolte anonimamente e analizzate dallo staff medico, il quale possiede 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. I dati raccolti vengono poi analizzati tramite l'utilizzo del software per analisi statistiche SPSS. I dati digitali sono identificati da un codice alfanumerico relativo a ogni soggetto, tutelando la privacy dei soggetti.

I test somministrati vengono mensilmente visionati e sottoposti a screening. In caso di rilevazione di punteggi sopra-soglia nelle varie scale di seguito illustrate, le partecipanti vengono indirizzate gratuitamente e tramite accesso diretto ad una visita specialistica presso gli Ambulatori dell'UOC Servizi Psichiatrici Ospedalieri a direzione universitaria dell'Ospedale di Parma.

Questionari inviati a cadenza mensile:

- *Patient Health Questionnaire, PHQ (Spitzer et al., 1999)*

Il PHQ è uno strumento diagnostico e di screening per cinque categorie diagnostiche molto comuni, quali depressione, ansia, disturbi somatoformi, disturbi del comportamento alimentare e disturbi da uso di alcool nei contesti di cura primaria (Spitzer et al., 1999). Il questionario indaga anche eventuali pensieri suicidari, disturbi del sonno, abulia, anedonia, avolizione e percezione di sé. Può essere autosomministrato o somministrato da un medico specialista. Il PHQ è inteso come uno strumento per aiutare i medici ad identificare e diagnosticare i suddetti disturbi, ma non sostituisce la diagnosi da parte di un medico qualificato. Infatti, non tutti coloro i quali ottengono un punteggio alto al test PHQ ricevono poi diagnosi di depressione maggiore.

Il questionario è composto da undici sezioni di domande basate sui criteri diagnostici del DSM-IV e volte ad esplorare l'esperienza soggettiva fisica e psicologica del soggetto nell'ultimo mese. Riguardo i punteggi relativi a Depressione, Disturbi Somatoformi e Disturbi d'Ansia, il cut-off è pari a 10, dunque un punteggio ≥ 10 identifica un possibile disturbo di depressione maggiore (Kroenke et al., 2001) o d'ansia o somatoforme. Nello specifico, 5, 10 e 15 rappresentano una gravità lieve,

moderata e severa, dove 10 è una *yellow flag* e 15 una *red flag* sia per la depressione, sia per l'ansia, sia per i disturbi somatoformi.

Il punteggio finale ottenuto può variare da 0 a 27.

La domanda 9 indaga, invece, il rischio di suicidio.

L'ultima domanda chiede al paziente quanto i problemi indicati nelle risposte precedenti gli/le abbiano reso difficile lavorare, occuparsi delle cose a casa o avere buoni rapporti con gli altri. Essa non è utilizzata nel calcolo del punteggio, bensì riporta l'impressione globale del paziente circa la compromissione legata alla sintomatologia.

Nel caso della depressione, i possibili interventi attuabili si differenziano rispetto al punteggio:

PUNTEGGIO PHQ	GRAVITA' DEPRESSIONE	MISURE ADOTTABILI
0-4	Minima/nulla	Nessuna
5-9	Lieve	Nuova somministrazione del PHQ al follow-up
10-14	Moderata	Stesura di un piano di trattamento, counseling, follow-up e/o farmacoterapia
15-19	Moderatamente grave	Farmacoterapia e/o psicoterapia
20-27	Grave	Farmacoterapia immediata e, se poco rispondente alla terapia o grave compromissione, rinvio ad uno specialista di salute mentale

Uno studio ha poi comparato l'accuratezza dei punteggi del PHQ nell'individuazione di depressione maggiore con interviste diagnostiche semi-strutturate, interviste

diagnostiche strutturate e il Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), riscontrando una maggiore sensibilità del PHQ rispetto agli altri strumenti citati (Levis et al., 2019).

- *Impact of Event Scale Revised, IES-R (Weiss & Marmar, 1996)*

Lo IES-R è un questionario a ventidue item che valuta il distress soggettivo causato da un evento traumatico. Gli item corrispondono direttamente a 14 dei 17 sintomi di PTSD (Disturbo post-traumatico da stress) secondo il DSM-IV: intrusione, evitamento, iper-arousal.

Le risposte al test sono strutturate secondo una scala Likert a cinque punti, per cui: 0 = “per niente”; 1 = “un poco”; 2 = “moderatamente”; 3 = “abbastanza”; 4 = “estremamente”.

Il massimo punteggio medio di ognuna delle tre subscale è 4, quindi il punteggio medio totale massimo è 12. Bassi punteggi sono migliori. Un punteggio totale ≥ 24 soddisfa un certo interesse clinico (Asukai et al., 2002): è probabile che il soggetto in questione manifesti alcuni dei sintomi tipici del PTSD, benché non diagnosticato. Un punteggio totale ≥ 33 rappresenta il cut-off per una probabile diagnosi di PTSD (Creamer et al., 2002). Un punteggio ≥ 37 indica una soppressione del funzionamento del sistema immunitario, anche dopo dieci anni dopo l'evento traumatico (Kawamura et al., 2001).

Il punteggio pare essere influenzato da diversi fattori; ad esempio, più tempo

intercorre tra l'evento traumatico e la somministrazione del questionario, più alto è il numero dei sintomi riportati dal soggetto, la cui intensità a sua volta dipende largamente dalla severità dell'accadimento (Weiss et al., 2004). Sempre Weiss afferma come i punteggi siano dipendenti da quanto il soggetto è abituato ad interfacciarsi ad eventi con una carica negativa molto alta (i vigili del fuoco, più "a contatto" col trauma, presenteranno sintomi meno rilevanti rispetto ai civili). Per questo e per altri motivi è fondamentale tenere a mente che lo IES-R non consente di porre diagnosi di PTSD, ma funge solo da punto di partenza per indagare più in profondità gli esiti che il dato evento traumatico ha lasciato nel paziente.

Fra i punti di forza del test si riscontrano la brevità, la possibilità di essere auto-compilato, la buona correlazione esistente con i criteri per il PTSD nel DSM-IV e la sua ripetibilità nel tempo per valutare i progressi del paziente. D'altro canto però, non è particolarmente adatto nel caso di eventi remoti (Christianson et al., 2008).

Infine, ci sono ottime evidenze secondo cui lo IES-R si rivela uno strumento affidabile e valido (Weiss et al., 1996; Sundin et al., 2003; Beck et al., 2008).

- *Social Adaptation Self-evaluation Scale, SASS (Bosc et al., 1997)*

Il SASS è un questionario composto da venti item auto-somministrabile, sviluppato per valutare il funzionamento sociale, in particolare la motivazione e il comportamento (Bosc et al., 1997). Ogni risposta prevede un punteggio da 0 a 3 con

un punteggio totale che può variare da 0 a 60: più è alto il punteggio, più performante risulta essere il soggetto dal punto di vista sociale.

Questionari somministrati solo al T12 e al T24:

- *Adult Temperament Questionnaire; ATQ (Evans & Rothbart, 2007)*

Si tratta di uno strumento ampiamente usato ed estensivamente validato per la valutazione del temperamento negli adulti (Evans & Rothbart, 2007), comprende 77 item e richiede approssimativamente 12 minuti per essere completato. Il questionario è composto da quattro scale che valutano altrettante dimensioni temperamentali: negative affect (NA, 26 item), effortful control (EC, 19 item), extraversion (E, 17 item) e orienting sensitivity (OS). In particolare, l'EC scale analizza l'effortful control come misura dell'autoregolazione negli adulti ed è a sua volta costituita da tre sottoscale: activation control (7 item), attentional control (5 item) e inhibitory control (7 item). Ad ogni affermazione il soggetto è invitato a valutare in che misura essa lo rappresenta barrando la casella più appropriata su una scala Likert a 7 punti, da "assolutamente falsa" ad "assolutamente vera". Esiste una forma breve dell'ATQ in cui i settantasette item fanno riferimento a tredici sottoscale; queste ultime si rifanno a quattro fattori (Evans et al., 2007).

- *Screening Personality Questionnaire (SCID-5-SPQ)*

Si tratta di un questionario di screening che anticipa l'Intervista Clinica Strutturale per i disturbi di personalità (DP) del DSM-5, SCID-5-PD (First et al., 2016).

Si presenta con centosei domande a risposta dicotomica “sì/no”, volte ad indagare l’eventuale presenza di elementi tipici dei DP. Ogni sottoscala esplora caratteristiche di un DP differente: domande 1-7 = DP evitante; 8-15 = DP dipendente; 16-24 = DP ossessivo-compulsivo; 25-32 = DP paranoide; 33-45 = DP schizotipico; 46-51 = DP schizoide; 52-59 = DP istrionico; 60-76 = DP narcisista; 77-91 = DP borderline; 92-106 = DP antisociale.

Il numero totale di item positivi ottenuti da ciascuna sottoscala rappresenta l’indice di gravità dei sintomi dei DP. Studi sulle precedenti edizioni dello SCID-5-SPQ hanno comprovato una buona validità dello strumento (Germans et al., 2010), una buona validità interna e convergente con il Five Factor Model e la valutazione del distress psicologico generale auto-riportato, nonché una correlazione significativa tra l’autovalutazione e le valutazioni da parte degli amici del soggetto (Piedmont et al., 2003).

4. Risultati

4.1. Analisi del campione preliminare

Abbiamo preso in esame le caratteristiche del campione preliminare al T0, ovvero al reclutamento, e longitudinalmente ad un anno (T12).

Il campione al T0 è costituito da 86 soggetti, di cui 53 appartenenti al gruppo A e 33 appartenenti al gruppo B, di cui uno mancante. Al T12 il campione è costituito da 46 soggetti, di cui 31 del gruppo A e 15 del gruppo B. L'età media generale è di 48.4 anni, con un minimo di 20 e un massimo di 69 anni, e presenta una deviazione standard di 12 anni.

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

Successivamente, i due gruppi, A e B, 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 ad 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 T12 (un anno) per le variabili psicopatologiche. Il gruppo è stato inserito come fattore tra soggetti, le scale di valutazione al T0 e al T12 come fattore entro soggetti.

4.2. Variabili demografiche

I due gruppi, donne con mutazione (A) e donne con mutazione e diagnosi (B), non differiscono per sesso (A: 100% femmine; B: 100% femmine) come da criteri d'inclusione, ma differiscono per età (media A: 44,62±12,08; media B: 54,22±9,38; $t = -3,81$, $p < 0.01$) 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* 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. Il valore del Binge Eating spicca fra gli altri con un 11.6% di prevalenza rispetto alla popolazione generale in cui è il 2%. Il Disturbo Somatico presenta un valore di 18.6%.

<i>Scala</i>	<i>Frequenza Diagnosi</i>
<i>Disturbo Somatico</i>	16 18,6%
<i>Depressione Maggiore</i>	1 1,2%
<i>Altre Sindromi depressive</i>	6 7%
<i>Disturbo da Panico</i>	2 2,3%
<i>Disturbo d'Ansia</i>	2 2,3%
<i>Bulimia Nervosa</i>	1 1,2%
<i>Binge Eating Disorder</i>	10 11,6%
<i>Abuso di Alcool</i>	3 3,5%

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.

- Impatto dell'evento (IES-R) e Adattamento sociale (SASS): nella Tabella 2. 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).

<i>Scala</i>	<i>Minimo</i>	<i>Massimo</i>	<i>Media</i>	<i>Deviazione Standard</i>
<i>SASS – totale</i>	24	56	43,6	6,75
<i>IES – totale</i>	0	77	25,27	18,4
<i>IES – Evitamento</i>	0	3,13	1,22	0,8
<i>IES – Intrusività</i>	0	3,5	1,21	1
<i>IES – Iper-Arousal</i>	0	4	0,97	0,92
<i>Disturbo Somatico</i>	0	16	6,28	3,64
<i>Depressione Maggiore</i>	0	19	6,14	4,17
<i>Disturbo d'Ansia</i>	0	13	4,6	3,09

Tabella 2. 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.

Nella *Tabella 3.* 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.

<i>Scala</i>	<i>Frequenza Disturbo Grave</i>
<i>IES</i>	24 28,23%
<i>SASS</i>	7 8,24%
<i>Disturbo Somatico</i>	1 1,18%
<i>Depressione Maggiore</i>	3 3,53%
<i>Disturbo d'Ansia</i>	0 0%

Tabella 3. 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.

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

Nella Tabella 4. 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 ($F=2,14$; $p=0,035$) per cui il gruppo A (donne con mutazione) presenta tratti di Disturbo di Personalità Dipendente più elevati rispetto al gruppo B (donne con mutazione e diagnosi).

Scala	Gruppo	Media	DS	t	P
SASS	A	43,89	6,45	0,502	0,617
	B	43,13	7,29		
IES	A	24,08	17,84	-0,759	0,450
	B	27,18	19,40		
IES Evitamento	A	1,17	0,78	-0,809	0,421
	B	1,31	0,83		
IES Intrusività	A	1,15	0,10	-0,638	0,525
	B	1,30	1,01		
IES Iperarousal	A	0,92	0,90	-0,672	0,503
	B	1,06	0,95		
PHQ Disturbo Somatico	A	6,23	3,79	-0,181	0,857
	B	6,38	3,44		
PHQ Depressione Maggiore	A	6,38	4,34	0,67	0,504
	B	5,75	3,90		
PHQ Disturbo d'Ansia	A	4,67	2,90	0,293	0,770
	B	4,47	3,42		
ATQ Estroversione	A	4,35	0,67	0,415	0,632
	B	4,28	0,79		
ATQ Effortful Control	A	4,79	0,94	0,438	0,662
	B	4,70	0,76		
ATQ Affettività Negativa	A	3,98	0,72	0,663	0,181
	B	3,76	0,78		
SCID D. Evitante	A	1,87	1,85	0,860	0,392
	B	1,53	1,57		
SCID D. Dipendente	A	1,17	1,48	2,140	0,035
	B	0,563	0,80		
SCID D. OCPD	A	3,77	1,65	0,229	0,819
	B	3,69	1,73		
SCID D. Paranoide	A	1,89	1,77	0,687	0,494
	B	1,61	1,75		
SCID D. Schizotipico	A	2,34	1,60	0,286	0,775
	B	2,23	1,99		
SCID D. Schizoide	A	1,64	1,30	-1.116	0,268
	B	1,97	1,28		
SCID D. Istrionico	A	1,08	1,33	0,037	0,971
	B	1,06	1,31		
SCID D. Narcisistico	A	1,47	1,50	0,864	0,390
	B	1,19	1,28		
SCID D. Borderline	A	2,68	2,83	1,087	0,280
	B	2,03	2,26		
SCID D. Antisociale	A	0,40	0,74	0,002	0,090
	B	0,13	0,56		

Tabella 4. Variabili cliniche continue al T0 confrontate tra gruppo A e gruppo B: per ogni scala sono riportate media e deviazione standard (DS) nei due gruppi (A: N=53; B: N=32).

Il confronto tra i due gruppi secondo le variabili cliniche in forma categorica tramite test del Chi-quadrato non ha sortito differenze significative (*Tabella 5*).

Scala	Gruppo	Frequenza Diagnosi (%)		Chi-quadrato	P
		SI	NO		
<i>Disturbo Somatico</i>	A	18,9	81,1	0,000	0,989
	B	18,8	81,2		
<i>Depressione Maggiore</i>	A	1,9	98,1	0,611	0,434
	B	0,0	100,0		
<i>Altre Sindromi Depressive</i>	A	9,4	90,6	1,211	0,402
	B	3,1	96,9		
<i>Disturbo di Panico</i>	A	3,8	96,2	1,240	0,266
	B	0,0	100,0		
<i>Disturbo d'Ansia</i>	A	0,0	100,0	3,390	0,066
	B	6,3	93,7		
<i>Bulimia Nervosa</i>	A	0,0	100,0	1,676	0,195
	B	3,1	96,9		
<i>Binge Eating Disorder</i>	A	15,1	84,9	1,504	0,220
	B	6,3	93,7		
<i>Abuso di Alcool</i>	A	3,8	96,2	0,025	0,875
	B	3,1	96,9		

Tabella 5. 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.

4.5. Analisi longitudinale ad un anno (T12)

Per il confronto tra T0 e T12 per i due gruppi (A: donne con mutazione; B: donne con mutazione e diagnosi) il campione ad oggi è così costituito: Gruppo A (N=31), Gruppo B (N=15).

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 (SASS), della Impact of Event Scale (IES-R, con le sue tre sottoscale Evitamento, Intrusività ed Iperarousal), per i

punteggi del Patient Health Questionnaire (PHQ, nella valutazione del Disturbo da Somatizzazione, il Disturbo Depressivo Maggiore e il Disturbo d'Ansia) per lo Screening Personality Questionnaire (SCID-5-SPQ, per la valutazione dei Disturbi di Personalità) e per il Adult Temperament Questionnaire (ATQ, con le sue sottoscale Effortful Control, Negative Affectivity e Extroversion).

Dalla *Tabella 6*, si evince che i punteggi Totali al questionario IES-R si riducono significativamente nel tempo in entrambi i gruppi (Effetto semplice del tempo: $F=17,838$; $p<0,01$); il gruppo B mostra inoltre punteggi maggiori del gruppo A sia in T0 che in T12 (Effetto semplice del gruppo: $F=4,91$; $p=0,032$) con Interazione Gruppo*tempo non significativa ($F=0,236$; $p=0,63$) (*Grafico.1*). Per quanto riguarda le sottoscale, la scala IES-IP per l'Iperarousal mostra una riduzione significativa tra T0 e T12 in entrambi i gruppi (Effetto semplice del tempo: $F=10,135$; $p<0,01$); il gruppo B mostra anche qui punteggi maggiori del gruppo A sia al T0 che al T12 (Effetto semplice del gruppo: $F=7,180$; $p=0,01$), con Interazione Gruppo*tempo non significativa (Interazione Gruppo*tempo: $F=0,005$; $p=0,944$) (*Grafico.2*). Per la scala IES-INT per la valutazione dell'Intrusività si evidenzia una riduzione significativa tra T0 e T12 (Effetto semplice del tempo: $F=17,981$; $p<0,01$) indipendentemente dal gruppo di appartenenza (Effetto semplice del gruppo: $F=2,15$; $p=0,149$) con interazione Gruppo*tempo non significativa ($F=0,955$; $p=0,334$) (*Grafico 3*). Infine, la sottoscala IES-R dell'Evitamento mostra una riduzione significativa nel tempo di entrambi i gruppi (Effetto semplice del tempo: $F=19,880$; $p<0,01$); il gruppo B mostra solo una tendenza statistica ad avere punteggi maggiori del gruppo A sia in T0 che in T12 (Effetto semplice del gruppo: $F=3,43$; $p=0,07$) con Interazione Gruppo*tempo non significativa ($F=0,838$; $p=0,365$) (*Grafico 4*).

Scala	Gruppo A		Gruppo B		Effetti Semplici	Interazione
	T0	T12	T0	T12		
IES Totale	M= 20,00	M= 9,25	M= 30,80	M= 17,26	Gruppo	F=0,236 p=0,630
	ds= 15,80	ds= 10,59	ds= 21,97	ds= 20,19	F=4,91 p=0.032	
					Tempo	
					F=17,838 p=0.000	
IES Intrusività	M= 0,96	M= 0,43	M= 1,41	M= 0,57	Gruppo	F=0,955 p=0,334
	ds= 0,91	ds= 0,63	ds= 1,07	ds= 0,63	F=2,15 p=0.149	
					Tempo	
					F=17,981 p=0.000	
IES Iperarousal	M= 0,70	M= 0,24	M= 1,26	M= 0,77	Gruppo	F=0,005 p=0,944
	ds= 0,82	ds= 0,41	ds= 1,16	ds= 0,92	F=7,180 p=0.010	
					Tempo	
					F=10,135 p=0.003	
IES Evitamento	M= 1,004	M= 0,53	M= 1,48	M= 0,77	Gruppo	F=0,838 p=0,365
	ds= 0,69	ds= 0,60	ds= 0,9	ds= 0,82	F= 3,43 p=0.07	
					Tempo	
					F=19,880 p=0.000	

Tabella 6. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) delle variabili cliniche continue per i due gruppi (A: N=31; B: N=15): per ogni scala sono riportate la media aritmetica (M) e la deviazione standard (ds) al T0 e al T12 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.

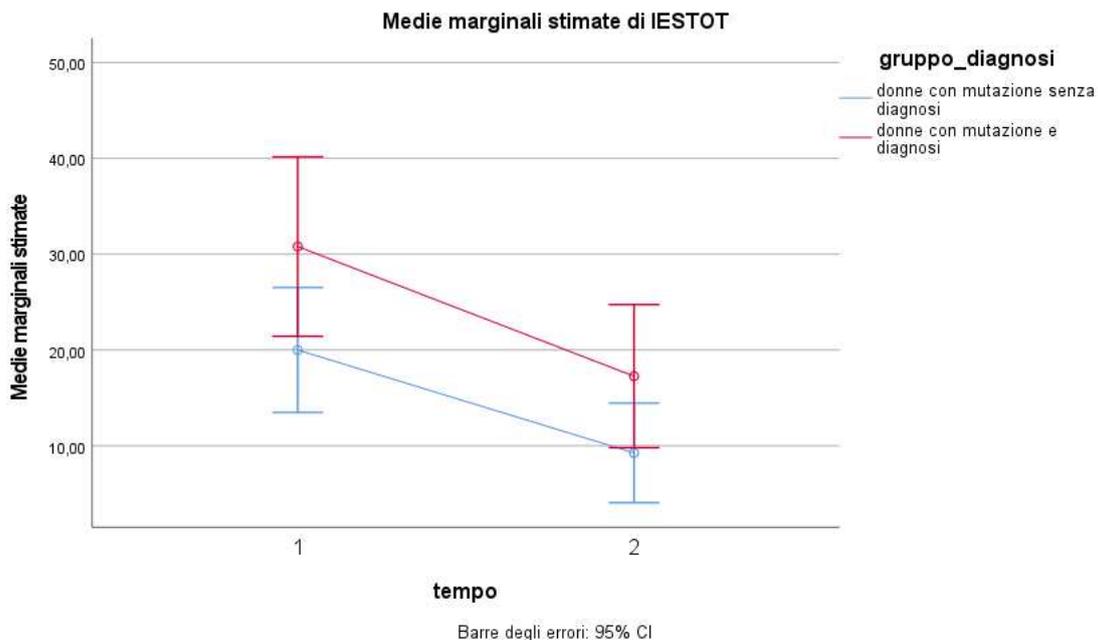


Grafico.1. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) della variabile clinica continua IES totale per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

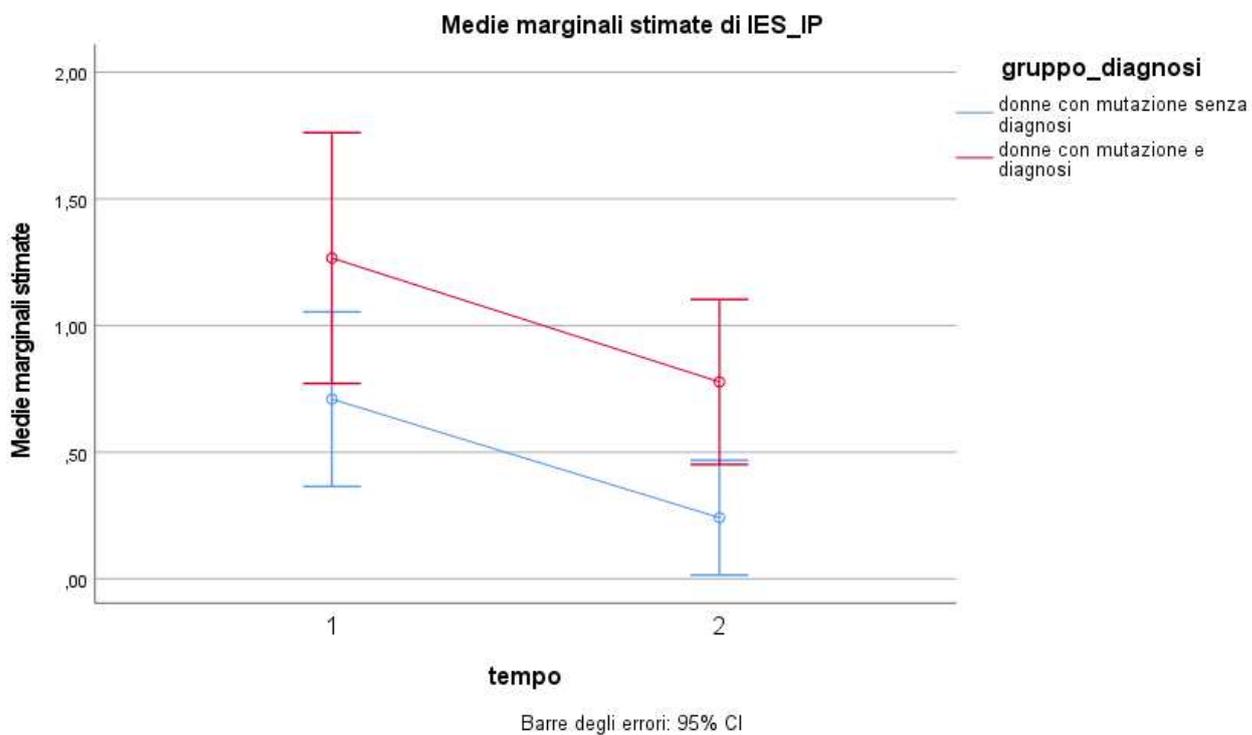


Grafico.2. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) della variabile clinica continua IES Iperarousal per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

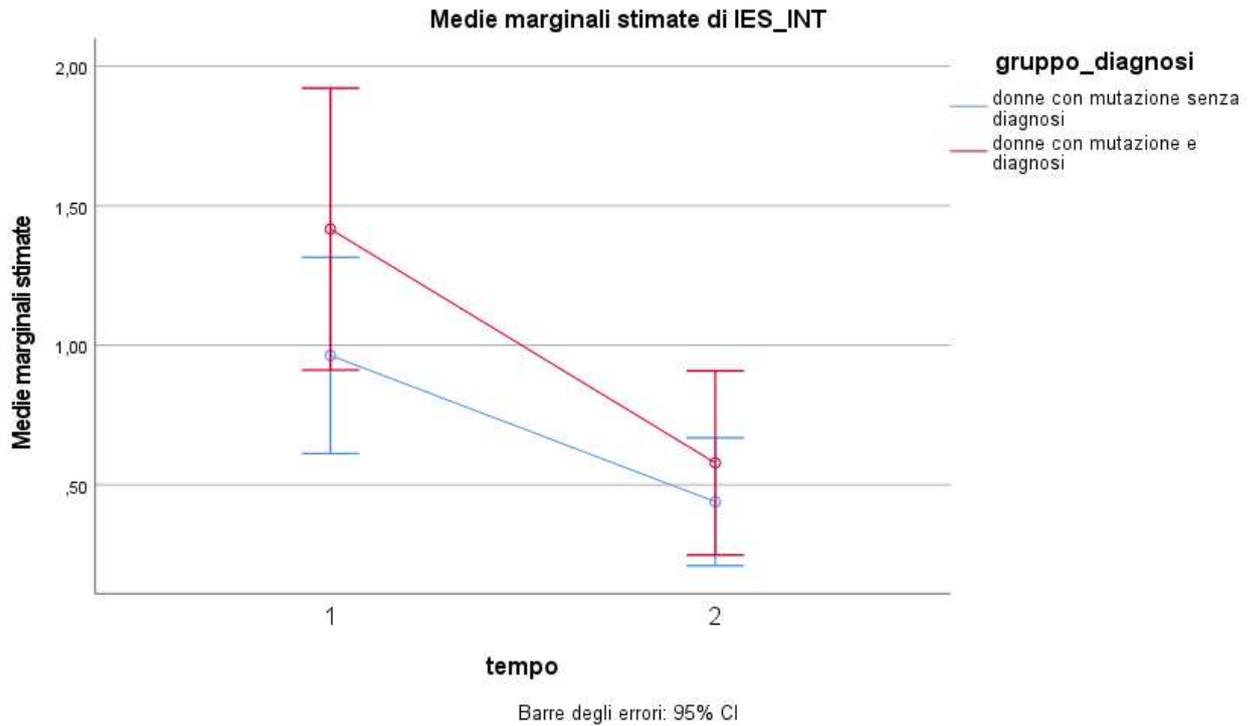


Grafico.3. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) della variabile clinica continua IES Intrusività per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

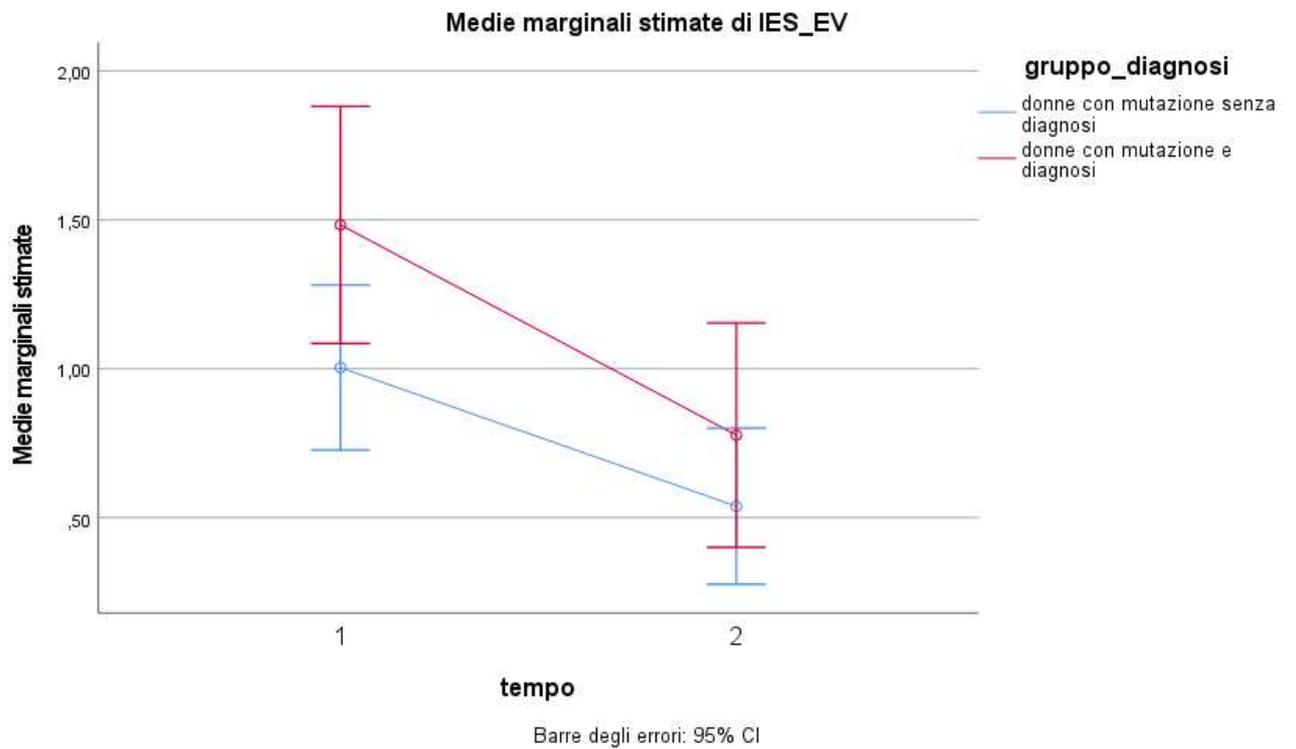


Grafico.4. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) della variabile clinica continua IES Evitamento per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

Dalla tabella 7. Possiamo osservare che i punteggi dell'Effortful Control, valutati dal' ATQ, hanno una tendenza ad aumentare nel tempo in entrambi i gruppi (Effetto semplice del tempo: $F=3,920$; $p=0,059$) indipendentemente dal gruppo di appartenenza (Effetto semplice del gruppo: $F=0,445$; $p=0,511$) con interazione Gruppo*tempo non significativa ($F=0,004$; $p=0,948$) (Grafico 5). Per le sottoscale Negative Affectivity ed Extroversion non sono stati apprezzati dati significativi.

Scala	Gruppo A		Gruppo B		Effetti Semplici	Interazione
	T0	T12	T0	T12		
ATQ EFFORTFUL CONTROL	M= 4,64	M= 4,88	M= 4,83	M= 5,06	Gruppo	F=0,004 p=0,948
	ds= 0,69	ds= 0,66	ds= 0,85	ds= 0,80	F=0,445 p=0.511	
					Tempo	
					F=3,920 p=0.059	
ATQ NEGATIVE AFFECIVITY	M= 4,05	M= 3,64	M= 3,72	M= 3,50	Gruppo	F=0,221 p=0,642
	ds= 0,73	ds= 1,18	ds= 0,89	ds= 1,10	F=0,444 p=0.511	
					Tempo	
					F=2,659 p=0.115	
ATQ EXTROVERSION	M= 4,57	M= 4,42	M= 4,22	M= 4,11	Gruppo	F=0,033 p=0,858
	ds= 0,65	ds= 0,61	ds= 0,98	ds= 1,01	F=1,243 p=0,276	
					Tempo	
					F=1,283 p=0.269	

Tabella 7. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) delle variabili cliniche continue per i due gruppi (A: N=31; B: N=15): per ogni scala sono riportate la media aritmetica (M) e la deviazione standard (ds) al T0 e al T12 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.

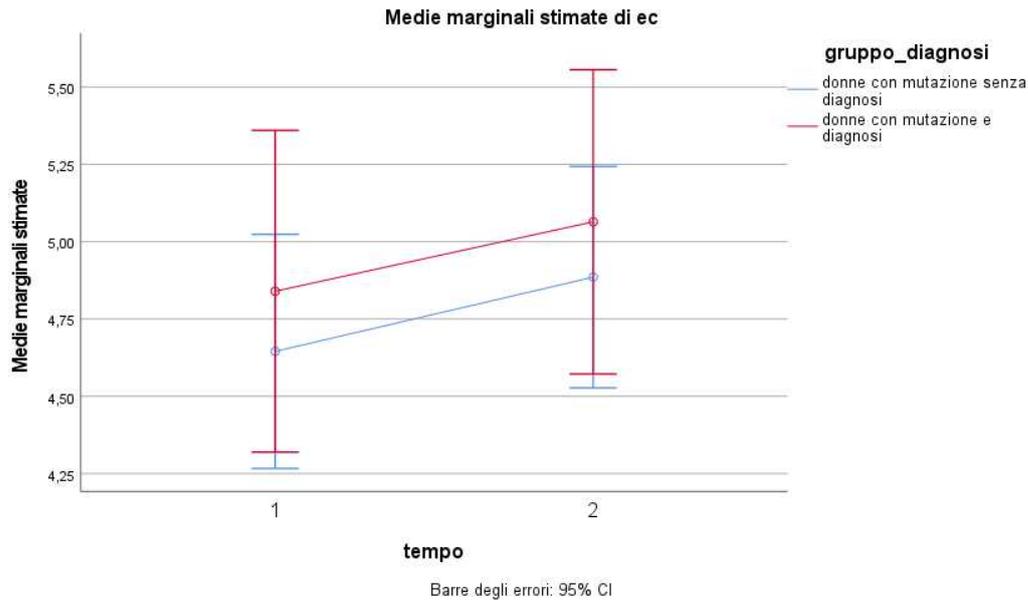


Grafico.5. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) della variabile clinica continua ATQ Effortful Control per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

Dalla Tabella 8. Analizzando i risultati ottenuti al test SCID-5-SPQ notiamo che la media dei tratti di Disturbo di Personalità Dipendente ha una tendenza a diminuire nel gruppo A e ad aumentare nel gruppo B dal T0 al T12 (Effetto semplice del tempo: $F=0,406$; $p=0,530$) indipendentemente dal gruppo di appartenenza (Effetto semplice del gruppo: $F=0,486$; $p=0,492$) con tendenza alla significatività per l'interazione Gruppo*tempo ($F=3,657$; $p=0,067$) (Grafico 6). Non si apprezzano risultati significativi per gli altri disturbi di personalità.

Scala	Gruppo A		Gruppo B		Effetti Semplici	Interazione
	T0	T12	T0	T12		
SCID PARANOIDE	M=1,11	M=1,44	M=2,13	M=1,75	Gruppo	F=2,092 p=0,161
	ds=1,56	ds=1,82	ds=2,41	ds=1,75	F=0,800 p=0,380	
					Tempo	
					F=0,007 p=0,933	
SCID SCHIZOTIPICO	M=2,27	M=2,38	M=2,25	M=2,62	Gruppo	F=0,119 p=0,733
	ds=1,31	ds=1,50	ds=2,12	ds=3,37	F=0,021 p=0,887	
					Tempo	
					F=0,404 p=0,531	
SCID SCHIZOIDE	M=1,50	M=1,38	M=1,62	M=1,12	Gruppo	F=0,724 p=0,403
	ds=0,98	ds=1,14	ds=0,91	ds=0,99	F=0,034 p=0,855	
					Tempo	
					F=1,787 p=0,194	
SCID NARCISISTICO	M=1,22	M=1,33	M=1,50	M=0,87	Gruppo	F=1,650 p=0,211
	ds=1,43	ds=1,87	ds=1,41	ds=0,83	F=0,024 p=0,879	
					Tempo	
					F=0,804 p=0,379	
SCID BORDERLINE	M=2,72	M=1,83	M=2,25	M=2,25	Gruppo	F=1,757 p=0,197
	ds=2,63	ds=2,70	ds=2,76	ds=3,32	F=0,001 p=0,981	
					Tempo	
					F=1,757 p=0,197	
SCID ISTRIONICO	M=1,55	M=1,11	M=1,00	M=0,87	Gruppo	F=0,496 p=0,488
	ds=1,68	ds=1,74	ds=1,30	ds=1,12	F=0,388 p=0,539	
					Tempo	
					F=1,578 p=0,221	
SCID ANTISOCIALE	M=0,33	M=0,22	M=0,00	M=0,12	Gruppo	F=1,593 p=0,219
	ds=0,59	ds=0,42	ds=0,00	ds=0,35	F=1,608 p=0,217	
					Tempo	
					F=0,006 p=0,941	

SCID EVITANTE	M= 1,72	M= 1,72	M= 1,44	M= 1,44	Gruppo	F=0,000 p=1,000
	ds= 1,99	ds= 2,16	ds= 1,58	ds= 1,58	F=0,148 p=0,704	
					Tempo	
					F=0,000 p=1,000	
SCID DIPENDENTE	M= 1,44	M= 1,05	M= 0,44	M= 1,22	Gruppo	F=3,657 p=0,067
	ds= 1,88	ds= 1,79	ds= 0,72	ds= 1,39	F=0,486 p=0,492	
					Tempo	
					F=0,406 p=0,530	
SCID OSSESIVO/COMPUL SIVO	M= 3,38	M= 3,11	M= 3,33	M= 3,11	Gruppo	F=0,007 p=0,932
	ds= 1,81	ds= 1,64	ds= 1,50	ds= 1,45	F=0,002 p=0,963	
					Tempo	
					F=0,594 p=0,448	

Tabella 8. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) delle variabili cliniche continue per i due gruppi T0 (A: N=53; B: N=32) - T12 (A: N=31; B: N=15): per ogni scala sono riportate la media aritmetica (M) e la deviazione standard (ds) al T0 e al T12 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.

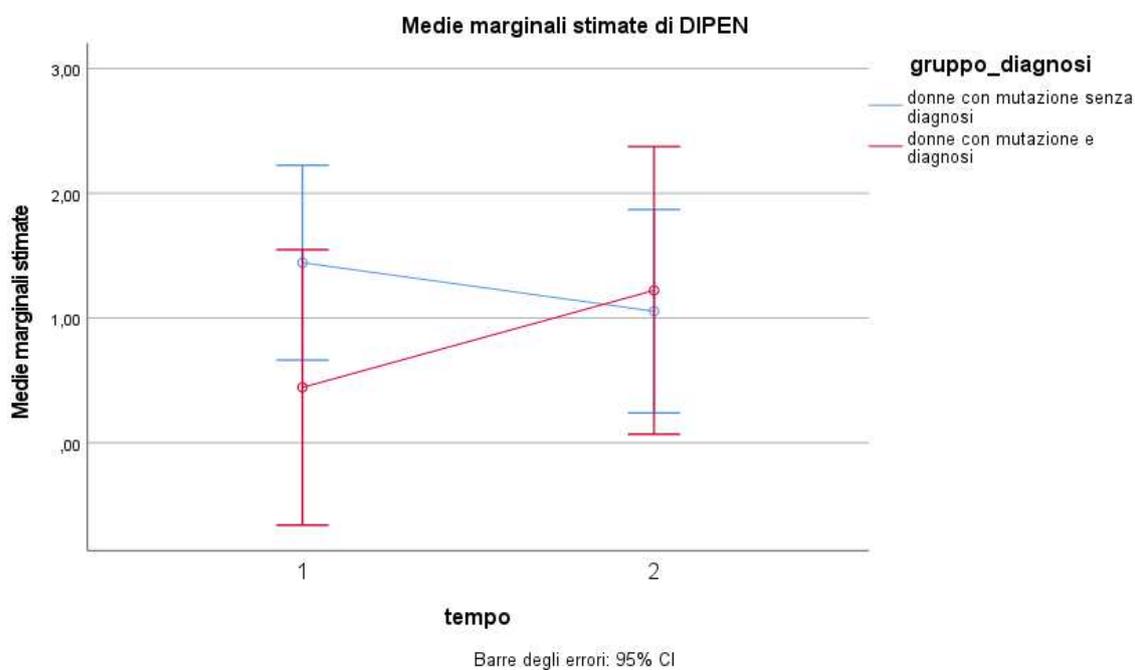


Grafico.6. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) della variabile clinica continua SCID-5-SPQ Disturbo di Personalità Dipendente per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

Dalla Tabella 9. Analizzando i punteggi ottenuti al test PHQ notiamo che la media della scala per la Depressione Maggiore ha una tendenza a diminuire in entrambi i gruppi nel tempo (Effetto semplice del tempo: $F=4,020$; $p=0,051$) indipendentemente dal gruppo di appartenenza (Effetto semplice del gruppo: $F=1,011$; $p=0,320$) con assenza di significatività per l'interazione Gruppo*tempo ($F=0,047$; $p=0,830$) (Grafico 7). Per quanto concerne i Disturbi d'Ansia anche qui si apprezza una tendenza alla diminuzione sia nel gruppo A che nel gruppo B nel tempo analizzato (Effetto semplice del tempo: $F=3,704$; $p=0,061$) indipendentemente dal gruppo di appartenenza (Effetto semplice del gruppo: $F=0,169$; $p=0,683$) con assenza di significatività per l'interazione Gruppo*tempo ($F=0,000$; $p=1,000$) (Grafico 8). Non sono stati osservati risultati significativi nell'analisi dei punteggi per il Disturbo Somatoforme.

Scala	Gruppo A		Gruppo B		Effetti Semplici	Interazione
	T0	T12	T0	T12		
PHQ DISTURBO SOMATOFORME	M= 5,87	M= 4,77	M= 6,35	M= 6,64	Gruppo	F=1,387 p=0,245
	ds= 3,97	ds= 3,84	ds= 4,51	ds= 4,19	F=1,022 p=0.318	
					Tempo F=0,477 p=0.493	
PHQ DISTURBO DI DEPRESSIONE MAGGIORE	M= 5,45	M= 4,03	M= 6,42	M= 5,28	Gruppo	F=0,047 p=0,830
	ds= 3,81	ds= 4,23	ds= 4,20	ds= 3,42	F=0,011 p=0.320	
					Tempo F=4,020 p=0.051	

PHQ DISTURBI D'ANSIA	M=	M=	M=	M=	Gruppo	F=0,000 p=1,000
	4,27	3,27	4,64	3,64	F=0,169 p=0,683	
	ds=	ds=	ds=	ds=	Tempo	
	2,81	3,39	3,24	3,34	F=3,704 p=0.061	

Tabella 9. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) delle variabili cliniche dicotomiche per i due gruppi T0(A: N=53; B: N=32) - T12(A: N=31; B: N=15): per ogni scala sono riportate la media aritmetica (M) e la deviazione standard (ds) al T0 e al T12 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.

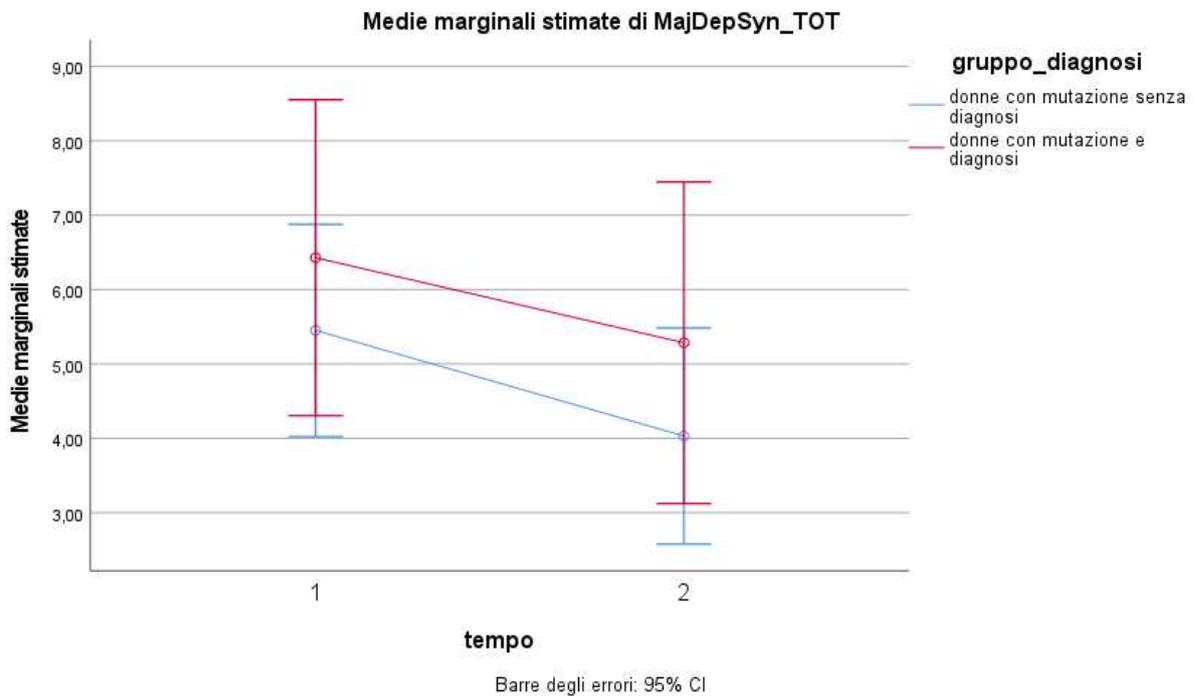


Grafico.7. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) della variabile clinica dicotomica PHQ Disturbo Maggiore di Depressione per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

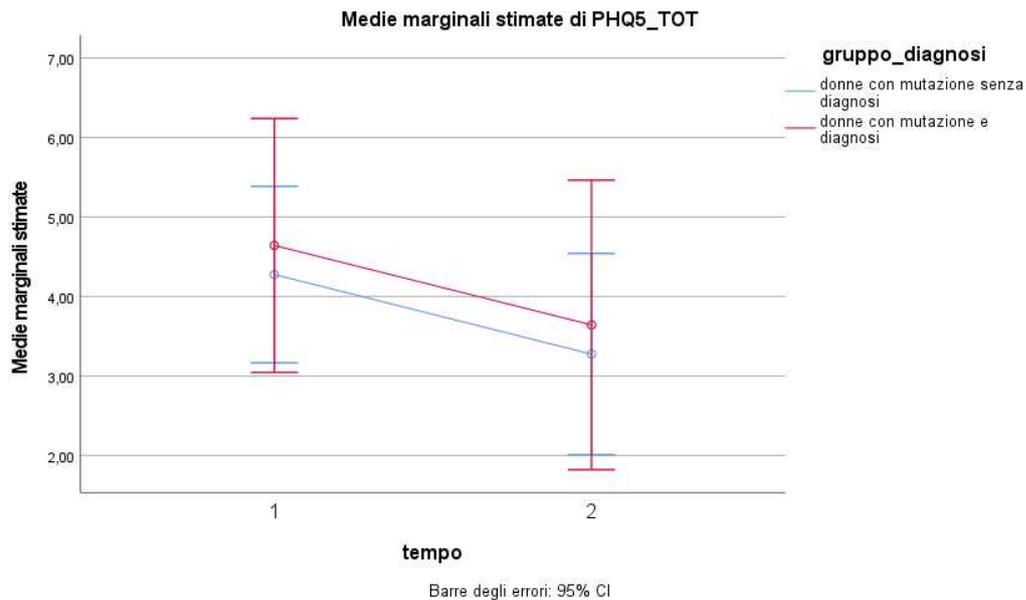


Grafico.8. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) della variabile clinica dicotomica PHQ Disturbo Maggiore di Depressione per i due gruppi. Le barre di errore rappresentano la dispersione in termini di DS.

Come si evidenzia in Tabella 10, non sono stati osservati risultati significativi nell'analisi dei punteggi ottenuti al test SASS.

Scala	Gruppo A		Gruppo B		Effetti Semplici	Interazione
	T0	T12	T0	T12		
SASS	M= 44,87	M= 43,19	M= 42,33	M= 42,33	Gruppo	F=1,525 p=0,223
	ds= 6,13	ds= 6,51	ds= 7,42	ds= 8,38	F=0,686 p=0.412	
					Tempo	
					F=1,525 p=0.223	

Tabella 10. Analisi longitudinale ad un anno (confronto T0-T12) delle variabili cliniche continue per i due gruppi T0(A: N=53; B: N=32) - T12(A: N=31; B: N=15): per ogni scala sono riportate la media aritmetica (M) e la deviazione standard (ds) al T0 e al T12 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.

5. Discussione

Questo lavoro di tesi ha presentato il protocollo di studio “Correlati psicopatologici della mutazione BRCA 1/2 in pazienti affette e non affette da neoplasia”, il cui obiettivo è valutare l’incidenza delle conseguenze psico-sociali negative e di disturbi psichiatrici ad un anno dal riscontro della mutazione BRCA1/2 nelle donne portatrici, con e senza diagnosi concomitante di neoplasia mammaria.

Innanzitutto, sono state adottate una serie di innovazioni metodologiche. In primo luogo, l’utilizzo di test standardizzati secondo i sistemi nosografici attualmente utilizzati (DSM-5), che differenzia questo studio dalla maggior parte di quelli presenti in letteratura, che hanno valutato variabili psicologiche meno precise, soprattutto dal punto di vista psichiatrico (Dorval et al., 2000; Claes et al., 2004; Lim et al., 2004). I test utilizzati nel presente studio sono anche strumenti di screening particolarmente validati per la popolazione medica generale (PHQ, IES-R). Anche per le caratteristiche di personalità ci si è avvalsi di strumenti diagnostici in accordo con il DSM-5, quali la scala ATQ per il temperamento e la scala SCID-5-SPQ per i disturbi di personalità.

Dai risultati emersi dalla presente ricerca, si nota una maggior lieve compromissione del benessere psicologico delle pazienti con mutazione e contemporaneamente affette da neoplasia al seno o alle ovaie rispetto a quelle con sola mutazione genetica.

In particolare, rispetto alla nostra prima ipotesi, riguardante la prevalenza dei disturbi psichiatrici nel campione totale al T0, posto che i due gruppi non differiscono significativamente tra loro per tali variabili, se non per maggiori tratti di Disturbo Dipendente di Personalità nel Gruppo A rispetto al Gruppo B, si osservano alcune differenze rispetto ai risultati normalmente attesi nella popolazione generale: binge eating disorder pari all’11.6% (nella popolazione generale ci si aggira intorno al 2%) e disturbi

somatici pari al 18.6%. (nella popolazione generale ci si aggira intorno al 5-7%). Questi ultimi dati potrebbero in un primo momento apparire eclatanti, ma è opportuno fare alcune osservazioni. Considerando strettamente il Disturbo da Sintomi Somatici come codificato dal DSM-5 la prevalenza nella popolazione generale adulta è circa del 5-7% (DSM-5); tuttavia il test PHQ fa riferimento ad un costrutto diagnostico più ampio come il Disturbo Somatico Indifferenziato che ha invece una prevalenza del 19% (DSM-5) quindi il nostro campione si pone abbastanza in linea con la popolazione generale. Piuttosto elevata pare la prevalenza nel campione del binge eating disorder (11.6%) contro il 2% della popolazione generale (DSM-5). Questo dato non trova un preciso riscontro nella letteratura attualmente disponibile, tuttavia, alcuni studi hanno osservato che le preoccupazioni sull'immagine corporea sono relativamente comuni nei pazienti oncologici (Hossein et al., 2015) probabilmente a causa degli effetti del cancro e il suo trattamento che possono alterare l'aspetto (perdita dei capelli, variazioni di peso, mastectomia e/o ricostruttiva, rimozione profilattica di ovaio e tube). Queste preoccupazioni possono essere aggravate dallo stress emotivo e sfociare in un disturbo del controllo alimentare. Occorre considerare anche la natura del test PHQ, autosomministrato, e che verosimilmente alcune persone intendono per “abbuffata” una condizione più generica di iperfagia.

Rispetto alla seconda ipotesi, si nota una maggior lieve compromissione del benessere psicologico delle pazienti con mutazione e contemporaneamente affette da neoplasia al seno o alle ovaie rispetto a quelle con sola mutazione genetica. In particolare ad un anno di follow-up (T12), si è riscontrata una significativa riduzione, nell'intero campione, di sintomatologia depressiva e di sintomi post-traumatici da stress (iper-arousal), che risultavano maggiori immediatamente dopo il riscontro di mutazione (T0). Tuttavia, il Gruppo B (donne con mutazione e diagnosi pregressa di neoplasia) presentava maggiori

livelli di una sintomatologia post-traumatica rispetto al Gruppo A (donne con sola mutazione) sia al T0 che al T12.

Dal test IES-R infatti, che misura il distress legato alla mutazione con o senza diagnosi, emerge (*tabella 6*) complessivamente una riduzione significativa dei punteggi totali nel tempo, nel corso di un anno (T12), considerando che al T0 i punteggi medi sono risultati appena al di sopra del cut-off minimo d'allarme per una sintomatologia PTSD. Occorre notare che le pazienti del gruppo B mostrano dei punteggi maggiori soprattutto nella dimensione dell'iperarousal e parzialmente in quella dell'evitamento. Alcuni studi hanno riportato alti livelli di distress nelle donne con mutazione specialmente nel primo anno successivo al test genetico (Butler et al., 2020) e in generale un umore negativo ad 1 e 6 mesi dopo la scoperta della mutazione rispetto alle donne non portatrici (Beran et al., 2008). Infatti, percepire una minaccia alla propria salute fisica si associa ad outcome negativi a livello psicologico, come ansia e distress legati alla neoplasia (Rees et al., 2004; van Oostrom et al., 2007) e uno stato di ansia più invalidante (Claes et al., 2005).

L'iperarousal fa sì che il soggetto controlli ipertroficamente il proprio stato di salute ed espone ad un livello di distress più importante. La letteratura, a tal proposito, suggerisce che le rappresentazioni mentali circa la malattia svolgano un ruolo fondamentale nella gestione dello stress (Moss-Morris et al., 2002; Hagger et al., 2003; van Oostrom et al., 2007; Freeman-Gibb et al., 2017). La percezione della malattia è una rappresentazione mentale individuale, che determina l'attitudine nei confronti della malattia stessa e, conseguentemente, l'adeguamento psicologico e le strategie di coping (Leventhal et al., 1980; Weinman et al., 1996; Frostholm et al., 2005; Broadbent et al., 2006). Tali rappresentazioni mentali si correlano alle strategie di coping adottate (Brand et al., 2021). Secondo il "Model of Coping Modes" di Krohne, i soggetti adotterebbero un'ipervigilanza e simultaneamente un certo evitamento quando essi sono di fronte ad

uno stimolo valutato come stressor (Krohne, 1993). Questa strategia di coping è definita “fluttuante” in virtù del fatto che per le pazienti è impossibile osservare ma allo stesso tempo ignorare lo stimolo che genera angoscia (Krohne, 1993).

Lo sviluppo di preoccupazione per conseguenze negative in pazienti con mutazione BRCA1/2 si associa significativamente a sintomi depressivi (Brand et al., 2021): osserviamo dai nostri dati dei punteggi maggiori per i sintomi depressivi e d’ansia nel PHQ (*tabella 9*) al T0, che poi ad un anno si riducono. Questi risultati sono in linea con la letteratura, che invita ad osservare come i livelli di ansia e depressione risultino più elevati nelle prime fasi di trattamento del cancro (Borreani et al., 2014). Ancora, una variabile da non sottovalutare è la percezione del rischio soggettivo, un forte predittore di sintomi depressivi e d’ansia (Coyne et al., 2000; Meiser et al., 2005), che presenta matrici socio-culturali e cognitive (Leblond et al., 2011). Il significativo aumento dei punteggi relativi all’Effortful control (ATQ – *tabella 7*) nel tempo da T0 a T12 in entrambi i gruppi A e B rientrerebbe all’interno della dinamica per cui col passare del tempo, e grazie agli stili adeguati di coping, le pazienti fronteggiano più efficacemente la situazione fonte di stress. Alcuni studi hanno riportato come nel momento in cui si diviene consapevoli del significato e delle implicazioni circa le proprie condizioni fisiche, le pazienti cominciano a mostrare livelli di distress inferiori. Roll, Simms e Harding (2009) hanno riscontrato che pazienti con cancro terminale, quando totalmente a conoscenza della loro prognosi, rivelavano meno sintomi legati al distress. Sembra che più informazioni vengano date, più le strategie di fronteggiamento dello stress migliorino, anche se si tratti di “bad news” (Barnett, 2006).

Nessun dato significativo arriva dalle analisi condotte sul funzionamento sociale (SASS – *tabella 10*), la cui media del punteggio totale si colloca nel range di normalità.

In generale, pare che al baseline le pazienti mostrino più frequentemente manifestazioni di sintomi d'ansia e depressivi e che la notizia dell'essere portatori di una mutazione genetica determini uno stato psicologico negativo tale da compromettere il benessere del soggetto; infatti, il 28.23% delle pazienti supera il cutpoint di "disturbo grave" nello IES-R (*tabella 3*). Per cui si potrebbe interpretare la scoperta della mutazione e/o del tumore come un evento potenzialmente traumatico. Tuttavia, il Gruppo B (donne con mutazione e diagnosi pregressa di neoplasia) presenta maggiori livelli di una sintomatologia post-traumatica rispetto al Gruppo A (donne con sola mutazione) sia al T0 che al T12, suggerendo un effetto di distress additivo dovuto alla concomitante diagnosi di neoplasia.

Un dato attualmente non supportabile dalla letteratura è quello relativo al disturbo di personalità dipendente: dalla nostra ricerca risulta (*tabella 8*) che la media dei tratti di tale disturbo abbia una tendenza a diminuire nel tempo nelle pazienti con sola mutazione (gruppo A) e ad aumentare in quelle con mutazione e diagnosi (gruppo B). Si tratta di un dato molto interessante, potenzialmente interpretabile come una conseguenza della personale circostanza fisica e medica che le pazienti in questione si trovano a dover fronteggiare: le donne con sola mutazione, dopo il primo distress iniziale, col tempo imparano a dipendere meno dalle figure di accudimento, al contrario le donne con diagnosi di cancro posseggono un carico emotivo e fisico verosimilmente più pesante da sostenere, di conseguenza ricercherebbero un sostegno e delle cure più costanti.

6. Conclusioni

L'associazione fra disturbi psicopatologici e mutazione per i geni BRCA 1/2, a fronte di alcuni risultati interessanti emergenti dalle analisi della suddetta ricerca, necessita in futuro di ulteriori approfondimenti.

Il ricorso a variabili psichiatriche e personologiche secondo strumenti validati a livello internazionale e l'ipotesi di predizione per cui la mutazione e/o la diagnosi di cancro possano influire sulla manifestazione di una serie di disturbi rappresentano una novità interessante apportata da questo studio.

Nondimeno, sono presenti dei limiti, fra cui il più manifesto è quello relativo al fenomeno del drop out: sia il gruppo A sia il gruppo B hanno visto una chiara perdita di soggetti dal T0 al T12. Si tratta di una dinamica abbastanza frequente all'interno degli studi longitudinali, che assistono alla graduale diminuzione dei partecipanti per ragioni diverse: mancanza di motivazione, problemi personali, soprattutto in questo tipo di ricerca in cui sono coinvolte pazienti oncologiche, non è improbabile che esse non riescano a seguire con costanza le varie fasi sperimentali (es.: ricaduta, problemi familiari, visite mediche).

Ancora, un limite di questo studio fa riferimento all'interpretazione data dalle pazienti a determinati costrutti presenti nei test autosomministrati (es.: interpretazione del termine "abbuffata"): si tratta di un punto debole dei questionari autocompilati, in quanto, non essendoci un supervisore con cui confrontarsi, le pazienti danno significato alla frase nel modo che meglio credono.

L'aver riscontrato che la scoperta di mutazione BRCA1/2 si associa con l'insorgenza, nell'immediato, di sintomi post-traumatici da stress, in misura maggiore in donne con mutazione e tumore pregresso rispetto a soggetti con sola mutazione, e che tali sintomi pur riducendosi nel tempo, rimangono più elevati nelle donne con mutazione e pregressa

diagnosi di neoplasia, suggerisce l'importanza di monitorare l'insorgenza di sintomatologia post-traumatica a seguito della comunicazione del riscontro di mutazione BRCA1/2 e di favorire interventi precoci atti a ridurre l'impatto, in particolar modo per le pazienti in cui la mutazione è stata riscontrata nel contesto di una pregressa diagnosi di neoplasia al seno.

Il programma di intervento psicologico dovrebbe essere volto a prevenire il carico post-traumatico dovuto alla notizia di mutazione, prestando più attenzione all'aspetto post-traumatico legato alla scoperta della mutazione e/o del tumore e al valore attribuitovi dalle pazienti, come sentono e vivono la loro nuova condizione coinvolgente tutte le sfere delle loro vite, e strutturato a seguire le donne sin dalle prime fasi della malattia, quindi dal percorso di screening, fino a quando necessario, affiancate da un personale medico preparato ed empatico verso le loro esigenze.

7. Bibliografia

- AAVV. *ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome*. *Obstetrics and Gynecology*, 113(4), 957–966. (2009)
- Acs. *Breast Cancer Facts & Figures 2017--2018*. American Cancer Society, Inc. Atlanta, GA, USA. (2017)
- Arver B., Haegermark A., Platten U., Lindblom A., Brandberg Y. *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. (2004)
- Asukai N., Kato H. et al. *Reliability and validity of the Japanese-language version of the Impact of event scale-revised (IES-R-J)*. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 190 (3): 175- 182. (2002)
- Babore A., Bramanti S.M., Lombardi L., Stuppia L., Trumello C., Antonucci I., Cavallo A. *The role of depression and emotion regulation on parenting stress in a sample of mothers with cancer*. *Support Care Cancer* 27:1271–1277. (2019)
- Balmana J., Diez O., Rubio I. T., Cardoso F., Esmo Guidelines Working Group. *BRCA in breast cancer: ESMO clinical practice guidelines*. *Annals of Oncology*, 22(Suppl 6), vi31–34. (2011)
- Barnett, M.M. *Does it hurt to know the worst? – Psychological morbidity, information preferences and understanding of prognosis in patients with advanced cancer*. *Psychooncology*, 15, 44–55. (2006)
- Beck J.G. et al. *The Impact of Event Scale–Revised: psychometric properties in a sample of motor vehicle accident survivors*. *J Anxiety Disord* 2008;22(2):187-98. (2008)

- Beran T. M., Stanton A. L., Kwan L., Seldon J., Bower J. E., Vodermaier A., Ganz P. *A. The trajectory of psychological impact in BRCA1/2 genetic testing: does time heal?* Ann Behav Med 36(2): 107–116. (2008)
- Berliner J. L., Fay A. M., Cummings S. A., Burnett B., Tillmanns T. *NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer.* Journal of Genetic Counseling, 22(2), 155–163. (2013)
- Bonadona V., Saltel P., Desseigne F., Mignotte H., Saurin J. C., Wang Q., Sinilnikova O., Giraud S., Freyer G., Plauchu H., Puisieux A., Lasset C. *Cancer patients who experienced diagnostic genetic testing for cancer susceptibility reactions and behavior after the disclosure of a positive test result.* Cancer Epidemiol Biomark Prev 11(1):97–104. (2002)
- Borreani C., Manoukian S., Bianchi E., Brunelli C., Peissel B., Caruso A. et al. *The psychological impact of breast and ovarian cancer preventive option in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* Clinical Genetics, 85, 7–15. (2014)
- Bosc M., Dubini A., Polin V. *Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale.* European Neuropsychopharmacology, 7, 57–70. (1997)
- Bosch N., Junyent N., Gadea N., Brunet J., Ramon T. C., Torres A., Graña B., Velasco A., Darder E., Mensa I., Balmaña J. *What factors may influence psychological wellbeing at three months and one year post BRCA genetic result disclosure.* Breast 21:755–760. (2012)
- Brand H., Speiser D., Besch L., Roseman J., Kendel F. *Making Sense of a Health Threat: Illness Representations, Coping, and Psychological Distress among BRCA1/2 Mutation Carriers.* Genes 2021, 12, 741. (2021)

- Broadbent E., Petrie K. J., Main J., Weinman J. *The brief illness perception questionnaire*. Journal of Psychosomatic Research, 60, 631–637. (2006)
- Broadstock M., Michie S., Gray J., Mackay J., Marteau T. M. *The psychological consequences of offering mutation searching in the family for those at risk of hereditary breast and ovarian cancer: a pilot study*. Psychooncology. 9:537e48. (2000)
- Christianson S., Marren J. *The Impact of Event Scale - Revised (IES-R)*. New York University College of Nursing. AJN, November 2008, Vol. 108, No. 11. (2008)
- Cicero G., De Luca R., Dorangricchia P., Lo Coco G., Guarnaccia C., Fanale D., Calò V., Russo A. *Risk perception and psychological distress in genetic counselling for hereditary breast and/or ovarian Cancer*. J Genet Couns 26(5):999–1007. (2017)
- Claes E., Evers-Kiebooms G., Boogaerts A., Decruyenaere M., Denayer L., Legius E. *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). (2004)
- Claes E., Evers-Kiebooms G., Boogaerts A., Decruyenaere M., Denayer L., Legius E. *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*. Genet Test 8(1):13–21. (2005)
- Coyne J. C., Benazon N. R., Gaba C. G., Calzone K., Weber B. L. *Distress and psychiatric morbidity among women from high-risk breast and ovarian cancer families*. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68(5), 864. (2000)
- Creamer M., Bell R. & Falilla S. *Psychometric properties of the Impact of Event Scale-Revised*. Behaviour Research and Therapy. 41: 1. (2002)

- Croyle R. T., Smith K. R., Botkin J. R., Baty B., Nash J. *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. (1997)
- Cukier Y. R., Thompson H. S., Sussner K., Forman A., Jandorf L., Edwards T. et al. *Factors associated with psychological distress among women of african descent at high risk for BRCA mutations*. Journal of Genetic Counseling, 22(1), 101–107. (2013)
- 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. *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. (2000)
- Dorval M., Gauthier G., Maunsell E., Dugas M. J., Rouleau I., Chiquette J., Plante M., Laframboise R., Gaudet M., Bridge P.J., Simard J. *No evidence of false reassurance among women with an inconclusive BRCA1/2 genetic test result*. Cancer Epidemiol Biomarkers 14(12):2862–2867. (2005)
- Dorval M., Bouchard K., Maunsell E., Plante M., Chiquette J., Camden S., Dugas M. J., Simard J. *Health behaviors and psychological distress in women initiating BRCA1/2 genetic testing: comparison with control population*. J Genet Counsel 17:314–326. (2008)
- Eijzenga W., Bleiker E. M. A., Hahn D. E. E., Van der Kolk L. E., Sidharta G. N., Aaronson N. K. *Prevalence and detection of psychosocial problems in cancer genetic counseling*. Familial Cancer, 14(4), 629–636. (2015)

- Evans D. E., Rothbarth M. K. *Developing a model for adult temperament*. J Res Pers 2007; 41:868-888. (2007)
- Farrelly A., White V., Meiser B., Jefford M., Young M. A., Ieropoli S. et al. *Unmet support needs and distress among women with a BRCA1/2 mutation*. Familial Cancer, 12(3), 509–518. (2013)
- First M. B., Williams J. B. W., Karg R. S., Spitzer R. L. *User's guide for the SCID-5-CV Structured Clinical Interview for DSM-5® disorders: Clinical version*. American Psychiatric Publishing, Inc. (2016)
- Freeman-Gibb L. A., Janz N. K., Katapodi M. C., Zikmund-Fisher B. J., Northouse L. *The relationship between illness representations, risk perception and fear of cancer recurrence in breast cancer survivors*. Psychooncology. 26, 1270–1277. (2017)
- Frostholm L., Fink P., Christense K. S., Toft T., Oernboel E., Olesen E., Weinman J. *The patients' illness perceptions and the use of primary health care*. Psychosomatic Medicine, 67, 997–1005. (2005)
- 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. *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. (2017)
- Germans S., Van Heck G. L., Masthoff E. D., Trompenaars F. J., Hodiamont P. P. *Diagnostic efficiency among psychiatric outpatients of a self-report version of a subset*

of screen items of the Structured Clinical Interview for DSM–IV–TR Personality Disorders (SCID-II). Psychological Assessment, 22(4), 945–952. (2010)

- Grassi L., Riba M. *Psychopharmacology in oncology and palliative care*. Berlin: Springer. (2014)

- Graves K. D., Gatammah R., Peshkin B. N., Krieger A., Gell C., Valdimarsdottir H. B., Schwartz M. D. *BRCA1/2 genetic testing uptake and psychosocial outcomes in men*. Familial Cancer 10(2):213–223. (2011)

- Hagger M. S., Orbell, S. *A Meta-Analytic Review of the Common-Sense Model of Illness Representations*. Psychol. Health. 18, 141–184. (2003)

- Hall M. J., Obeid E., Daly M. B. *Multigene Panels to Evaluate Hereditary Cancer Risk: Reckless or Relevant?* J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 34, 4186–4187. (2016)

- Hallowell N., Foster C., Eeles R., Ardern-Jones A., Watson M. *Accommodating risk: responses to BRCA1/2 genetic testing of women who have had cancer*. Social Science & Medicine, 59(3), 553–565. (2004)

- Hossein S. A., Bahrami M., Mohamadirizi S., Paknahad Z. *Investigation of eating disorders in cancer patients and its relevance with body image*. Iran J Nurs Midwifery Res. May-Jun;20(3):327-33. (2015)

-<http://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/tumori-femminili/rischio-erede-familiare>

- Kawamura N., Yoshiharu K. & Nozomu A. *Suppression of Cellular Immunity in Men with a Past History of Post Traumatic Stress Disorder*. American Journal of Psychiatry. 158: 484- 486. (2001)

- Kinney A. Y., Bloor L. E., Mandal D., Simonsen S. E., Baty B. J., Holubkov R., Seggar K., Neuhausen S., Smith K. *The impact of receiving genetic test results on general and cancer-specific psychologic distress among members of an African-American kindred with a BRCA1 mutation.* Cancer 104(11):2508–2516. (2005)
- Kroenke K., Spitzer R. L., Williams J. B. *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure.* J Gen Intern Med 2001;16:606-13. (2001)
- Krohne H. W. *Vigilance and cognitive avoidance as concepts in coping research.* In *Attention and Avoidance: Strategies in Coping with Aversiveness.* Hogrefe & Huber: Toronto, ON, Canada. ISBN 3-8017-0664-8. (1993)
- 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. *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. (2017)
- Leblond D., Brédart A., Dolbeault S., De Pauw A., Stoppa L. D., Flahault C. et al. *Cognitive, emotional and behavioral impact of an uncertain outcome after study of BRCA1/2: review of the literature.* Bulletin du Cancer, 98(2), 184–198. (2011)
- 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. *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. (1996)

- Leventhal H., Meyer D., Nerenz D. *The common sense model of illness danger*. In: S. Rachman (Ed.), *Medical Psychology 2* (pp. 7–30). New York, NY: Pergamon. (1980)
- Levis B., Benedetti A., Thombs B. D. and the Depression Screening Data (DEPRESSD). *Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis*. *BMJ* 2019;365:11476. (2019)
- Lim J., Macluran M., Price M., Bennett B., Butow P., kConFab Psychosocial Group. *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. (2004)
- Listøl W., Høberg-Vetti H., Eide G. E., Bjorvatn C. *Anxiety and depression symptoms among women attending group-based patient education courses for hereditary breast and ovarian cancer*. *Hered Cancer Clin Pract* 15:2. (2017)
- Lodder L. N., Frets P. G., Trijsburg R. W., Meijers-Heijboer E. J., Klijn J. G. M., Duivenvoorden H. J., Tibben A., Wagner A., van der Meer C. A., Devilee P., Cornelisse C. J., Niermeijer M. F. *Presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: how distressing are the pre-test weeks?* *J Med Genet* 36:906–913. (1999)
- Lodder L., Frets P. G., Trijsburg R. W., Meijers-Heijboer E. J., Klijn J. G., Duivenvoorden H. J. et al. *Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result*. *Am J Med Genet*; 98:15e24. (2001)
- Lodder L., Frets P. G., Trijsburg R. W., Tibben A., Meijers-Heijboer E. J., Duivenvoorden H. J., Wagner A., van Der Meer C. A., Devilee P., Cornelisse C. J., Niermeijer M. F. *Men at risk of being a mutation carrier for hereditary breast/ovarian cancer: an exploration of attitudes and psychological functioning during genetic testing*. *Eur J Hum Genet* 9(7):492–500. (2001)

- Lodder L. N., Frets P. G., Trijsburg R. W., Meijers-Heijboer J. E., Klijn J. G., Seynaeve C. *One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery)*. *Breast Cancer Res Treat.* 73:97e112. (2002)
- Lombardi L., Bramanti S. M., Babore A., Stuppia L., Trumello C., Antonucci I., Cavallo A. *Psychological aspects, risk and protective factors related to BRCA genetic testing: a review of the literature*. *Supportive Care in Cancer.* (2019)
- Lynch H. T., Snyder C., Casey M. J. *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. (2013)
- Meiser B., Butow P., Friedlander M., Barratt A., Schnieden V., Watson M., Brown J., Tucker K. *Psychological impact of genetic testing in women from high-risk breast cancer families*. *Eur J Cancer* 38(15):2025–2031. (2002)
- Meiser B. *Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature*. *Psycho-Oncology*, 14(12), 1060–1074. (2005)
- Mella S., Muzzatti B., Dolcetti R., Annunziata M. A. *Emotional impact on the results of BRCA1 and BRCA2 genetic test: an observational retrospective study*. *Hered Cancer Clin Pract* 15:16. (2017)
- Moss-Morris R., Weinman J., Petrie K., Horne R., Cameron L., Buick D. *The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R)*. *Psychol. Health.* 17, 1–16. (2002)
- National Cancer Institute. *BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing*. (2017)
- National Cancer Institute. *BRCA Mutations: Cancer Risk and Genetic Testing*. (2020)

- Petrucelli N., Daly M. B., Pal T. *BRCA1-and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer.* GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/n/gene/brca1/> (1998)
- Piedmont R. L., Sherman M. F., Sherman N. C., Williams J. E. G. *A first look at the Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders Screening Questionnaire: More than just a screener.* Measurement & Evaluation in Counseling & Development, 36, 150-160. (2003)
- Rees G., Fry A., Cull A., Sutton S. *Illness perceptions and distress in women at increased risk of breast cancer.* Psychol. Health, 19, 749–765. (2004)
- Reichelt J. G., Heimdal K., Møller P., Dahl A. A. *BRCA1 testing with definitive results: a prospective study of psychological distress in a large clinic-based sample.* Familial Cancer 3(1):21–28. (2004)
- Reichelt J. G., Moller P., Heimdal K., Dahl A. A. *Psychological and cancer specific distress at 18 months post-testing in women with demonstrated BRCA1 mutations for hereditary breast/ovarian cancer.* Fam Cancer ;7:245e54. (2008)
- Ringwald J., Wochnowski C., Bosse K., Giel K. E., Schäffeler N., Zipfel S., Teufel M. *Psychological Distress, Anxiety, and Depression of Cancer-Affected BRCA1/2 Mutation Carriers: a Systematic Review.* J Genet Counsel. (2016)
- Robson M. E., Bradbury A. R., Arun B., Domchek S. M., Ford J. M., Hampel H. L., Lindor N. M. *American society of clinical oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility.* Journal of Clinical Oncology. (2015)
- Roll I. J., Simms V., Harding R. *Multidimensional problems among advanced cancer patients in Cuba: Awareness of diagnosis is associated with better patient status.* Journal of Pain and Symptom Management, 37, 325–330. (2009)

- Schwartz M. D., Peshkin B. N., Hughes C., Main D., Isaacs C., Lerman C. *Impact of BRCA1/BRCA2 mutation testing on psychological distress in a clinic-based sample*. J Clin Oncol 20(2):514–520. (2002)
- Sekine M., Nishino K., Enomoto T. *Differences in Ovarian and other Cancers Risks by Population and BRCA Mutation Location*. Genes 2021, 12, 1050. <https://doi.org/10.3390/genes12071050>. (2021)
- Sie A. S., Spruijt L., van Zelst-Stams W. A., Mensenkamp A. R., Ligtenberg M. J., Brunner H. G., Hoogerbrugge N. *DNA-testing for BRCA1/2 prior to genetic counselling in patients with breast cancer: design of an intervention study, DNA-direct*. BMC Womens Health, 12, 12. (2012)
- Sie S. A., Spruijt L., van Zelst-Stams W. A. G., Mensenkamp A. R., Ligtenberg M. J. L., Brunner H. G., Prins J. B., Hoogerbrugge N. *High Satisfaction and Low Distress in Breast Cancer Patients One Year after BRCA-Mutation Testing without Prior Face-to-Face Genetic Counseling*. J Genet Counsel 25:504–514. (2016)
- Siracusano A. *Manuale di psichiatria*. Il pensiero scientifico editore. 2017
- Smith K. R., West J. A., Croyle R. T., Botkin J. R. *Familial context of genetic testing for cancer susceptibility: moderating effect of siblings' test results on psychological distress one to two weeks after BRCA1 mutation testing*. Cancer Epidemiol Biomark Prev 8(4):385–392. (1999)
- Smith A. W., Dougall A. L., Posluszny D. M., Somers T. J., Rubinstein W. S., Baum A. *Psychological distress and quality of life associated with genetic testing for breast cancer risk*. Psycho Oncology 17(8):767–773. (2008)

- Spitzer R. L., Kroenke K., Williams J. B. W., and the Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. *Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD*. JAMA, 282: 1737-1744. (1999)
- Sundin E. C., Horowitz M. J. *Horowitz's Impact of Event Scale evaluation of 20 years of use*. Psychosom Med 2003;65(5): 870-6. (2003)
- Tamburini-Santosuosso. *Malati a rischio - Implicazioni etiche - legali e psicosociali dei test genetici in oncologia*. Elsevier-Masson (Ed.). (1999)
- Tercyak K. P., Lerman C., Peshkin B. N., Hughe C., Main D., Isaacs C. et al. *Effects of coping style and BRCA1 and BRCA2 test results on anxiety among women participating in genetic counseling and testing for breast and ovarian cancer risk*. Health Psychology, 20(3), 217. (2001)
- Tung N., Battelli C., Allen B., Kaldate R., Bhatnagar S., Bowles K., Timms K., Garber J. E., Herold C., Ellisen L. et al. *Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel*. Cancer 2015, 121, 25–33. (2015)
- van der Meer L. B., van Duijn E., Giltay E. J., Tibben A. *Do attachment style and emotion regulation strategies indicate distress in predictive testing?* Journal of Genetic Counseling, 24(5), 862– 871. (2015)
- van Oostrom I., Meijers-Heijboer H., Lodder L. N., Duivenvoorden H. J., van Gool A. R., Seynaeve C. et al. *Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study*. Journal of Clinical Oncology, 21(20), 3867–3874. (2003)
- van Oostrom I., Meijers-Heijboer H., Duivenvoorden H. J., Bröcker-Vriends A. H. J. T., van Asperen C. J., Sijmons R. H., Seynaeve C., Van Gool A. R., Klijn J. G. M., Tibben

A. *The common sense model of self-regulation and psychological adjustment to predictive genetic testing: A prospective study.* *Psychooncology*. 16, 1121–1129. (2007)

- Vos J., Menko F. H., Oosterwijk J. C., van Asperen C. J., Stiggelbout A. M., Tibben A. *Genetic counseling does not fulfill the counselees' need for certainty in hereditary breast/ovarian cancer families: an explorative assessment.* *Psycho-Oncology*, 22(5), 1167–1176. (2013a)

- Vos J., van Asperen C. J., Oosterwijk J. C., Menko F. H., Collee M. J., Garcia E. G. et al. *The counselees' self-reported request for psychological help in genetic counseling for hereditary breast/ ovarian cancer: not only psychopathology matters.* *PsychoOncology*, 22(4), 902–910. (2013b)

- Wagner T. M., Moslinger R., Langbauer G., Ahner R., Fleischmann E., Auterith A. *Attitude towards prophylactic surgery and effects of genetic counseling in families with BRCA mutations.* Austrian Hereditary Breast and Ovarian Cancer Group. *Br J Cancer* 82:1249e53. (2000)

- Weinman J., Petrie K. J., Moss-Morris R., Horne R. *The illness perception questionnaire: A new method for assessing the cognitive representation of illness.* *Psychology & Health*, 11, 431–445. (1996)

- Weiss D. S. *The Impact of Event Scale–Revised.* In: Wilson JP, Keane TM, editors. *Assessing psychological trauma and PTSD.* 2nd ed. New York City: Guilford Press. (2004).

- Weiss D. S., Marmar C. R. *The Impact of Event Scale-Revised.* In J. Wilson & T.M. Keane (Eds.), *Assessing psychological trauma and PTSD* (pp. 399-411). New York: Guilford. (1996)

- Wham, D., Vu, T., Chan-Smutko, G., Kobelka, C., Urbauer, D., & Heald, B. (2010). Assessment of clinical practices among cancer genetic counselors. *Familial Cancer*, 9(3), 459–468. (2010)
- WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (2020).