



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Studi Linguistici e Letterari

Corso di Laurea Magistrale in
Strategie di Comunicazione
Classe LM-92

Tesi di Laurea

Il test genetico predittivo BRCA1/2 è una scelta consapevole? Valutazione dei rischi, comprensione delle informazioni e scelte ipotetiche in donne adulte

Is the genetic predictive test for BRCA 1/2 a conscious choice? Risk assessment,
understanding of the information, and hypothetical choices in adult women

Relatore
Prof. Lorella Lotto
Correlatrici:
Dott.ssa Teresa Gavaruzzi
Dott.ssa Alessandra Tasso

Laureando
Nadia Ballestrin
n° matr.1081770 / LMSGC

Anno Accademico 2015/2016

SOMMARIO

Introduzione	1
Capitolo I: Il genoma e i tumori ereditari nelle mutazioni genetiche BRCA ½	
1.1 Introduzione.....	5
1.2. Il genoma nella pratica clinica	7
1.3 I test genetici e le malattie genetiche	9
1.4 I tumori ereditari e alcuni dati sul cancro	13
1.5 I geni BRCA 1 e BRCA 2. Cosa sono e quali rischi comportano in Caso di mutazione	16
1.5 Opzioni di riduzione del rischio di sviluppare cancro della mammella e dell'ovaio in tutte le donne.....	20
Capitolo II: Gli effetti psicologici nella decisione di sottoporsi al test predittivo BRCA ½	
1.La psicologia del rischio in donne adulte	27
2.La decisione di fare il test	29
3.La decisione di rinviare o non fare il test.....	31
4.L'influenza della famiglia, dei figli e del desiderio di maternità nella decisione di fare il test	32
Capitolo III: La comunicazione del rischio nella decisione di fare o non fare il test predittivo BRCA	
1.La consulenza genetica e il test predittivo BRCA.....	39
2. Come comunicare il rischio nel supporto alla decisione informata per il test predittivo BRCA 1/2	43
3. La presa di decisione informata in ambito medico.....	53

Capitolo 4: La ricerca: Obiettivo, metodologia e risultati

4.1 Obiettivo della ricerca	59
4.2 Metodologia della ricerca.....	60
4.3 I risultati	72
4.4 Discussione.....	99
Conclusioni	125
Appendice 1: Materiale informativo	129
Appendice 2: Questionario	135
Bibliografia	145

Introduzione

Le scoperte in ambito genetico hanno dato inizio a un cambiamento di elevata portata nella storia della ricerca scientifica e hanno contribuito allo sviluppo rapido e decisivo della medicina molecolare, in particolare della medicina predittiva, un tipo di medicina che si basa sulle informazioni trascritte nel DNA di un individuo, dalle quali è possibile anticipare la stima del rischio di una persona di sviluppare una determinata malattia nel corso della vita (Bucchi, 2000; Federici, 2014).

Il progetto genoma umano, consistente nel sequenziamento di oltre tre milioni di paia di basi, ovvero una mappatura dei vari geni che compongono il DNA umano, ha permesso l'individuazione di mutazioni a carico degli stessi geni, le quali, in alcuni casi, possono aumentare il rischio di sviluppare alcune malattie che hanno un'origine prevalentemente genetica. La conseguenza di tali scoperte è una medicina sempre più a misura d'uomo, che possiamo definire *medicina personalizzata*, considerando che ad oggi questo termine designa nello specifico i trattamenti di cura che si fondano sulle informazioni del genoma (Bucchi, 2000; Laberge & Burke, 2008).

Le scoperte in materia genetica non hanno influenzato esclusivamente la ricerca scientifica e la medicina, si sono invece estese fino ad includere vari aspetti della società, riflettendosi sulla cultura e sull'informazione di massa (Wolfe *et al.*, 2005).

Nel 2013 Angelina Jolie, un'attrice di fama mondiale, nota in particolar modo per la sua bellezza, ha reso pubblica la notizia di essersi sottoposta a mastectomia bilaterale, ovvero alla rimozione chirurgica delle mammelle. Recentemente, nei primi mesi del 2015, ha concluso il percorso di chirurgia preventiva con la rimozione della ovaie e delle tube di Falloppio. In un articolo del *New York Times* ha giustificato la sua scelta, ampiamente discussa, spiegando quali siano state le motivazioni alla base di una decisione così importante: una mutazione genetica a carico del gene BRCA 1 . A causa di questa mutazione aveva perso la nonna, la madre e la zia. La mutazione genetica dell'attrice aumenta il rischio di poter sviluppare il cancro della mammella e dell'ovaio del 60% nel corso della vita. (http://www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html?_r=0 ;

<http://www.forbes.com/sites/davidkroll/2015/03/26/angelina-jolies-round-two-with->

[mutated-brca1-solid-science-sprinkled-with-nonsense/](#)) La mutazione è a trasmissione mendeliana, il che significa che è trasmissibile ai propri figli con una probabilità del 50%. La notizia è risuonata nei principali mezzi di comunicazione di tutto il mondo. Chiunque poteva conoscere la storia dell'attrice, la paura di potersi ammalare come la madre, che aveva ricevuto la diagnosi di carcinoma ovarico a 49 anni (mentre Angelina ne aveva 39), il timore di non poter vedere i propri figli crescere mentre, di conseguenza, i propri figli avrebbero potuto perdere una madre, sperimentare un evento così doloroso come la stessa attrice ne aveva fatto esperienza molti anni prima. La diffusione di questa notizia ha dato avvio ad un fenomeno definito “*effetto Jolie*” e “*beautiful disease*”. (Federici, 2014). Dal giorno in cui il messaggio è stato diffuso le ricerche sul motore di ricerca Google sono cresciute di 23.000 volte, nei vari social network sono aumentati i gruppi interessati alla “mastectomia preventiva, i linguaggi con cui si narrano storie legate al cancro sono cambiati, sia negli *hard* che nei *soft* media, anche le parole chiave di ricerca sono cambiate, passando da un'idea di prevenzione e controllo a un'idea di previsione (Federici, 2014).

Le conseguenze di queste notizie sono state tradotte in un boom di richieste di test genetici, i quali rivelano se nel proprio genoma siano presenti mutazioni a carico dei geni BRCA 1 e BRCA 2, responsabili dell' aumento della suscettibilità al cancro della mammella e dell'ovaio. In Italia si è assistito a un incremento considerevole di richieste: a Roma le richieste per poter fare il test sono aumentate dell'80%, a Milano sono più che raddoppiate

(http://www.ansa.it/salutebenessere/notizie/rubriche/salute/2013/05/28/Effetto-Jolie-boom-test-genetici-cancro-seno_8781425.html).

In seguito all'aumento delle richieste, molti genetisti si sono posti il problema di mantenere una certa cautela nella somministrazione dei test, in quanto possono essere eseguiti solo nella condizione in cui un individuo, nel nostro caso una donna, presenti determinate caratteristiche. Nella nostra ricerca il tipo di test genetico posto all'analisi è eseguito esclusivamente in donne in cui la mutazione BRCA è nota in almeno un familiare.

Il lavoro presentato in questa tesi si suddivide in quattro capitoli principali:

Nel primo capitolo sarà introdotta una parte dedicata interamente alla comprensione del cancro della mammella e dell'ovaio e dei geni BRCA 1 e BRCA 2

(acronimo di BREast CAncer), responsabili di un aumento del rischio di sviluppare il cancro della mammella del 60% in entrambe le condizioni, e del rischio di sviluppare il cancro dell'ovaio rispettivamente del 60% nella condizione BRCA 1 e del 20% nella condizione BRCA 2. Si parlerà del tumore, della sua origine e manifestazione e del tumore ereditario, dei dati statistici associati all'intero *continuum* del ciclo di vita del cancro, nella fattispecie delle casistiche identificabili all'interno del territorio nazionale. Si discuterà delle opzioni di riduzione e gestione del rischio di sviluppo di cancro della mammella e dell'ovaio, e delle conseguenze legate alla propensione per l'una opzione o per l'altra. Sarà fornita la definizione di test genetico e verranno illustrate le diverse tipologie, in particolare si parlerà di test predittivo. Nel nostro studio con test predittivo BRCA ci si riferisce a un tipo di test genetico destinato a donne ad alto rischio, in quanto nella loro famiglia è già stata rilevata la presenza di una mutazione a carico dei geni BRCA 1 e BRCA 2.

Nel secondo capitolo saranno invece affrontate nel dettaglio le implicazioni psicologiche associate alla decisione di fare o non fare il test in donne ad alto rischio. L'obiettivo è quello di capire quali siano le caratteristiche psico-sociali, i tratti caratteristici delle donne che decidono di fare il test e di quelle che decidono di non farlo, qualora esse fossero geneticamente predisposte allo sviluppo del cancro ereditario della mammella e dell'ovaio, in base sia al desiderio di maternità che all'aver o non avere figli.

Il terzo capitolo affronta invece il processo decisionale, il ruolo del medico (in questo caso del genetista, o consulente genetico) e del paziente all'interno del processo decisionale. Una decisione basata sulla parità di ruoli, ma che talvolta può essere compromessa da distorsioni dell'informazione (Biases) e ricorso a euristiche di giudizio, che possono fare del paziente un pessimo decisore. Saranno trattate in questo capitolo le questioni legate alla Consulenza Genetica Oncologica (CGO), indispensabile per sottoporsi al test genetico predittivo e per informare la donna che la richiede sui risultati del test, compresi nella duplice definizione di "portatore/non portatore", e infine per guidarla nella scelta dell'opzione migliore, in base alla sua storia familiare e al suo desiderio di maternità. Saranno quindi illustrati i formati linguistici, visivi e numerici per la comunicazione del rischio, e descritti gli standard minimi previsti dall'IPDAS per il supporto decisionale nelle donne che richiedono, in questo caso, la consulenza genetica per fare il test BRCA ½.

Il quarto e ultimo capitolo è interamente dedicato alla ricerca svolta nei primi mesi del 2015, presso l'Università degli studi di Padova, su commissione dell'istituto di genetica e dell'Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino di Genova. La ricerca aveva lo scopo di indagare, e quindi comprendere, gli atteggiamenti nei confronti di una ipotetica decisione relativa al test genetico per la mutazione del gene BRCA, e comunicare nel modo più chiaro e trasparente possibile tutte le informazioni relative a tale test. La ricerca prevedeva il coinvolgimento di donne dai 30 ai 45 anni, con e senza figli, alle quali si chiedeva di immaginarsi nella situazione in cui è nota, nella loro famiglia, la presenza della mutazione genetica BRCA. Veniva consegnato loro il materiale informativo, elaborato nel formato sia verbale che visivo, al quale seguiva un questionario, che richiedeva dai 25-30 minuti di tempo per la compilazione. La ricerca è descritta nel dettaglio nella sua parte metodologica e quella relativa ai risultati. Segue infine la discussione dei risultati, comparati con quelli di altre ricerche, per verificare come una donna nella fascia d'età stabilita si rapporta con l'ipotetica decisione di fare o non fare il test predittivo.

Capitolo I

Il genoma e i tumori ereditari nelle mutazioni genetiche BRCA 1/2

1.1 Introduzione

La genetica è considerata la più grande innovazione del secolo scorso, per aver trasformato la ricerca scientifica contemporanea. Nel 1953, un microbiologo Americano all'epoca venticinquenne, James Watson, insieme al fisico Inglese Francis Crick, rivelarono al mondo intero l'esistenza della struttura a doppia elica del DNA. Da quel momento, ebbero inizio i grandi cambiamenti nel panorama scientifico internazionale, che raggiunsero il culmine con il “*progetto genoma umano*” (Bucchi, 2000).

Nel 2000, il presidente Bill Clinton e il primo ministro Inglese Tony Blair annunciarono, in una dichiarazione di encomio congiunta, la decisione dei ricercatori impiegati nel progetto: rendere pubblico, in tempi brevi, il sequenziamento del DNA umano.

Il progetto genoma umano fu, da una parte appoggiato con grande entusiasmo, dall'altra, portò con sé non poche critiche e perplessità: se la mappatura completa dei geni dell'uomo poteva rappresentare un enorme passo avanti nella ricerca, con conseguenti ricadute positive su aspetti, per esempio, legati alla medicina, dall'altra poteva costituire una fonte di pericolo per l'etica e la società.

Tuttavia, la grande portata del progetto genoma umano fu evidente fin da subito. Il progetto fu assegnato all'agenzia federale responsabile per i programmi nucleari, il *Department of Energy*, in quanto disponeva di potenti calcolatori elettronici che avrebbero permesso un rapido sequenziamento del DNA. La comunità scientifica non tardò a opporsi, sostenendo che il fine ultimo di questo progetto richiedeva una certa sensibilità al progresso scientifico, una guida etica, e non il raggiungimento di scopi al di fuori dell'interesse comune. Così lo stesso Watson, che aveva scoperto la doppia elica del Dna, nel 1989, divenne il capo del centro nazionale di ricerca sul genoma e gli furono messi a disposizione 60 milioni di dollari, per la realizzazione del progetto (Wilkie, 1993; Bucchi, 2000). Nel 1988 fu istituito l'*HUGO (Human genome organization)*, mentre nel 1999 fu istituito l'*HGP (Human Genome Project)* un

consorzio strutturato in 16 laboratori, con un budget di tre miliardi di dollari, due dei quali stanziati dal governo federale Statunitense.

Nel giugno del 2000 il consorzio internazionale istituito da USA, Gran Bretagna, Francia, Germania, Cina, Giappone, e Canada, più una compagnia privata, la Celera, annunciavano la realizzazione del progetto genoma umano. (Comitato Nazionale per la Bioetica-Comitato Nazionale per la Biosicurezza le Biotecnologie e le Scienze della Vita. CNB-CNBBSV, 2010).

Con le nuove scoperte in ambito genetico, la biologia passò da «disciplina di media rilevanza a episteme di una nuova *big science* contemporanea» (Bucchi, 2000).

La genetica ha dato inizio a una nuova era, l'era "*post-genomica*", portando con sé nuovi problemi, nuove tecniche ma «soprattutto [...] un patrimonio vastissimo di "informazioni" per la conoscenza della struttura biologica dell'uomo». (*ibid.*)

Partendo dalla considerazione del bioeticista George Annas, il quale aveva visto nel DNA una sorta di cartella clinica (Annas, 2000), non è difficile immaginare la pericolosità che un'informazione così delicata potrebbe avere per ciascuno di noi se questa finisse nelle mani sbagliate.

La conoscenza estesa del genoma individuale potrebbe portare anzitutto a discriminazioni di tipo genetico, del singolo individuo o di gruppi di individui, conducendo, in taluni casi, alla stigmatizzazione sociale (per non parlare poi di politiche di eugenetica). Supponiamo di avere nei geni una *predisposizione* ad una malattia, per la quale non esistono cure. Non è difficile pensare alle conseguenze, se queste informazioni venissero divulgate al proprio datore di lavoro, per esempio, oppure a compagnie assicurative. Quale beneficio potremmo trarre dal sapere di essere predisposti a una malattia rara o incurabile se non esistono trattamenti preventivi o di cura, o se il nostro sistema sanitario nazionale non avesse le capacità di coprire i costi per il trattamento della malattia? La situazione è complicata, rimane però certo il fatto che queste condizioni possono portare l'individuo a sofferenze ingiustificate, inutili stati di stress e di ansia, senza avere alcun beneficio dal punto di vista terapeutico.

Negli ultimi anni, la disponibilità di test genetici ha subito una crescita esponenziale e le grandi imprese biotecnologiche non hanno tardato a "fiutare l'affare",

impegnandosi in grandi iniziative di marketing, rivolte, sia ad operatori sanitari, che al grande pubblico. Con l'aumento dei *test genetici fai-da-te*, veri e propri “*kit del dna*”, accessibili agli utenti al di fuori di una esplicita prescrizione medica e dai laboratori accreditati, la decisione di sottoporsi al test genetico è spesso nelle sole mani dell'individuo. La crescente accessibilità a test genetici potrebbe portare gli utenti a sottoporvisi per motivi molto diversi, talvolta privi di significato clinico (per esempio, per la rilevazione di tratti come la predisposizione genetica a una determinata velocità di marcia, o la rilevazione di caratteri di tipo ancestrale)¹. Per tutelarsi dalle critiche alla commercializzazione, talvolta incauta, dei test genetici, molte aziende che distribuiscono *test direct-to-consumer* affermano che i loro test forniscono informazioni quasi esclusivamente ricreative. Tuttavia, queste informazioni possono riguardare aspetti legati alla salute ed essere quindi interpretate come diagnostiche (Gutmacher, McGuire, Ponder, Stefansson, 2010).

La questione più importante che l'uso sconsiderato dei test potrebbe sollevare sta soprattutto nel determinare le capacità di coloro che li usano di saperne interpretare, comprendere e valutare il risultato (Gevers, 1993).

Il trattamento delle questioni legate alla genetica e ai test genetici va oltre gli aspetti propriamente scientifici, spaziando per questioni di tipo giuridico, economico, etico e filosofico. Una vasta e controversa quantità di leggi e direttive internazionali, nazionali e locali, infatti, disciplina tali questioni, impegnandosi a proteggere l'individuo, i suoi diritti e i suoi valori, da un uso improprio della conoscenza genetica, che potrebbe essergli dannoso.

1.2. Il genoma nella pratica clinica

Le scoperte in materia di genetica hanno sostenuto trasformazioni rilevanti nei comportamenti individuali legati alla salute, nel rapporto tra medico e paziente, e, soprattutto, nella traslazione dell'informazione genetica nella pratica clinica. Lo sviluppo delle ricerche ha permesso di individuare un ampio numero di malattie, il cui fattore genetico poteva essere mappato in determinate regione cromosomiche. A partire da queste scoperte, si è potuto comprendere come i geni agiscono sull'organismo in condizioni di salute (equilibrio con fattori ambientali) e di malattia (sotto l'effetto

¹ In questo senso, si prenda d'esempio il test *direct-to-consumer* dell'azienda Californiana *23andMe*. (<https://www.23andme.com>).

modificante di agenti patogeni interni ed esterni), ma, soprattutto, si è potuto valutare «l'ampiezza e l'eventuale diversità della risposta individuale a stimoli eguali, rapportata alla singolarità della struttura genetica». (CNB-CNBBSV, 2010)

Il profilo genomico individuale è, oggi, decodificato in tempi sempre più brevi e a costi sempre più bassi, rendendo disponibili le conoscenze relative alle variazioni costituzionali, che ci rendono suscettibili alle malattie e influenzano i nostri stili di vita². Il sequenziamento del genoma di personaggi di spicco, nel panorama degli studi genetici internazionali, come quello dello stesso Watson, capo del progetto genoma umano, o di Venter, direttore della Celera (l'unica azienda privata ad aver contribuito al sequenziamento), hanno dato inizio all'era della *medicina personalizzata*, che tradizionalmente si identifica in percorsi di cura fatti "su misura" del paziente (Laberge, A.M., Burke, W., 2008), ovvero sulla «possibilità di apprezzare direttamente la variabilità individuale nel rapporto fra struttura genetica, fattori ambientali, stile di vita, storia autobiografica dell'individuo» (CNB-CNBBSV, 2010).

Trattare clinicamente l'individuo per quello che è, ovvero un soggetto unico, con un proprio patrimonio genetico, che lo differenzia dal resto della popolazione, può essere un importante punto di forza in ambito medico. In particolare, tra i vantaggi troviamo:

- la personalizzazione del calcolo del rischio di sviluppare una malattia, in base alla presenza di mutazioni genetiche singole o poligeniche, combinate all'eventuale esposizione a fattori esterni che ne aumentano la probabilità di sviluppo;
- l'individuazione di un programma a lungo termine di riduzione del rischio, fatto appositamente in base al patrimonio genetico individuale;
- il miglioramento dell'efficacia farmacologica, mediante la selezione di farmaci compatibili con il genoma del paziente, prevenendo eventuali rischi di reazioni avverse (che a volte possono essere mortali);
- il miglioramento di strumenti per il controllo della salute pubblica, attraverso screening genetici, che permettono di migliorare l'assistenza sanitaria contenendo i costi, per esempio utilizzando le conoscenze genetiche di una popolazione, per individuare le raccomandazioni utili su quando cominciare e quante volte ripetere

² In un articolo apparso su Science, nel 2006, si faceva riferimento all'era *USD \$ 1,000 genome* per indicare l'era della medicina predittiva e personalizzata, durante la quale il costo dell'intero sequenziamento del genoma individuale sarebbe costato approssimativamente 1,000 dollari. In un altro articolo, Amy L. McGuire, direttore del *Center for Medical Ethics and Health Policy del Baylor College for medicine*, riporta come alcuni studiosi ritengono che questo periodo sia proprio dietro l'angolo. (Guttmacher et al., 2010)

test diagnostici di screening, come la mammografia o la colonscopia (Guttmacher et al., 2010).

Oltre ai vantaggi sottolineati, la personalizzazione dell'informazione genetica individuale ha portato grandi trasformazioni, nel ruolo del medico e del paziente, e sta guidando il mutamento di paradigma, che segna il passaggio da una medicina interventistica ad una preventiva (Guttmacher et al., 2010).

Il paziente ha assunto un ruolo attivo, prendendo maggior controllo di sé stesso, anche nel trattamento di aspetti legati alla propria salute. È un paziente che si informa, sempre più conscio di chi egli sia e di quali siano i suoi bisogni. Accanto alla categoria dei pazienti in senso stretto, compare la categoria degli *unpatients* (Jonsen, Durfy, Burke, Motulsky, 1996), i non pazienti, coloro che non presentano sintomi, ma condividono predisposizioni genetiche che potrebbero farli ammalare in qualsiasi momento, così come non farli ammalare mai. Vivono nell'ansia di sviluppare una malattia, e, talvolta, possono sviluppare sintomi di natura psicosomatica.

Anche il ruolo e la figura del medico hanno subito e subiscono una progressiva trasformazione. Nonostante il paziente sia sempre più informato e attento, i risultati di un test genetico, necessitano dell'interpretazione e della mediazione di un esperto, affinché possano essere correttamente compresi e risultino utili. Il medico diventa così un *genomicista* (Guttmacher et al., 2010), un interprete dei risultati genetici elaborati da strumenti tecnologici, sui quali, il più delle volte, non ha alcuna competenza. Alcune ricerche dimostrano che un medico generico non è dotato delle conoscenze e delle esperienze necessarie per aiutare il paziente a comprendere il risultato di un test genetico in ogni singolo gene, il che esclude che sia preparato per la consulenza genetica dell'intero genoma (Guttmacher et al., 2010).

Una soluzione è la disponibilità di una rete di servizi integrati, dove, accanto alla possibilità di rilevare le informazioni contenute nel proprio patrimonio genetico, vi sia la possibilità di effettuare una consulenza con un esperto.

1.3 I test genetici e le malattie genetiche

Una frase di Collins: «Tutte le malattie hanno una base genetica» (Collins, 1995) ci aiuta a comprendere il ruolo e l'importanza che le scoperte in materia di genetica hanno portato nell'evoluzione della medicina e nel trattamento clinico e terapeutico della malattia.

Con *malattia genetica* ci si riferisce a quegli stati patologici, in cui «i difetti del patrimonio ereditario possono essere riconosciuti come causa principale delle manifestazioni cliniche» (Dipartimento Ligure di Genetica (DLG), s.d). Questi difetti sono contenuti nel nostro genoma sotto forma di alterazioni, che possono riguardare il numero e la struttura dei cromosomi, come nelle malattie cromosomiche (per esempio, la trisomia 21, o Sindrome di Down), o la struttura e la funzione dei geni, come nel caso delle malattie geniche (si veda, per esempio, la fibrosi cistica) (ibid.). Tra queste ultime, si annoverano le malattie monogeniche o mendeliane, causate da mutazioni di singoli geni e trasmesse per ereditarietà di tipo classico (mendeliano); le malattie multifattoriali (o complesse), causate dall'interazione tra più geni e l'ambiente; e le malattie mitocondriali.³ La differenza principale tra malattie monogeniche e malattie complesse si rileva nel peso assegnato alle alterazioni di un gene: nelle malattie mendeliane il peso assegnato al singolo gene è elevato, a tal punto da essere sufficiente per sviluppare la patologia associata alla sua mutazione. Nelle malattie complesse, al contrario, il rischio di sviluppare la malattia e la sua gravità nel quadro sintomatologico non possono ricondursi a un singolo gene, semmai a più geni e/o «a numerose e polimorfe variazioni nella sequenza del genoma, le quali, interagendo tra loro e con fattori ambientali, aumentano il rischio di sviluppare la malattia» (Boccia et al., 2010).

Secondo una definizione di Harper, i test genetici consistono:

«[...] nell'analisi del gene, del suo prodotto o della sua funzione, dei cromosomi o di altro DNA, per identificare o escludere una modificazione che può associarsi a una malattia genetica » (Harper, 1997).

Esistono diverse definizioni di test genetico, che in letteratura non sono state ancora sistematizzate in una unica e completa. Quella fornita da Harper rimane tuttora la più utilizzata e citata. Sebbene questa definizione possa ritenersi utile ai fini di questa tesi, in quanto parleremo, per l'appunto, di mutazioni di specifici geni ad alto valore predittivo, che aumentano il rischio di sviluppare patologie neoplastiche (nella fattispecie, di mutazioni a carico dei geni BRCA 1 e 2) , i test genetici non si riducono

³ Il patrimonio genetico di un individuo, oltre ad essere contenuto nel genoma, si trova in piccolissima parte all'interno dei mitocondri, organismi cellulari ereditati dalla madre e deputati alla produzione di energia, i quali presentano un proprio DNA. Il genoma mitocondriale è meno "stabile" rispetto al genoma cromosomico, ovvero molto più suscettibile all'insorgenza di mutazioni. I mitocondri sono autonomi solo parzialmente, dipendono in gran parte dal genoma nucleare. Per questo motivo, possiamo distinguere malattie mitocondriali dovute a difetti del DNA nucleare, a quello mitocondriale, o a difetti di comunicazione tra i due genomi (nucleare e mitocondriale) (CNBB).

all'analisi delle condizioni patologiche. Possiamo allora definirli, usando i termini della *Human Genetic Commission* Britannica (2009), come:

«[...] le analisi rivolte ad individuare la presenza, l'assenza o la mutazione di un particolare gene, di un cromosoma, di un prodotto di un gene o di un metabolita, che sono indicative di una specifica modificazione genetica » (CNB-CNBBSV, 2010).

Un'altra definizione, più sintetica ed estensiva, è quella fornita da una Commissione Europea di esperti, che nel 2004 ha redatto 25 raccomandazioni, in merito alle implicazioni etiche, sociali e legali dei test genetici: il test genetico può definirsi come:

« [...]ogni test che produce un dato genetico»

(“25 Recommendations on Ethical, Legal and Social Implications Of Genetic Testing”, *European Commission Expert Group, Bruxelles, 2004; Boccia et al., 2010*).

Nello stesso testo, ci si focalizza più avanti sulle informazioni germinali, che riguardano malattie o tratti genetici che si trasferiscono di generazione in generazione, e quindi sono ereditabili (Ibid.). In breve, attraverso il test genetico si possono compiere un insieme di analisi che consentono, da una parte, di tipizzare le regioni di DNA, quindi identificare ciascun individuo, o gruppo, individuandone i tratti in base alla costituzione genica, dall'altra, di individuare, sia prima che dopo la nascita, anomalie genetiche nel DNA dell'individuo, per accertare la presenza di processi patologici già in atto, o che possono insorgere in un periodo successivo, e/o di predisposizioni genetiche a patologie poligeniche o multifattoriali (Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), 1999).

I test genetici, solitamente, sono classificati in base alla loro finalità. Una classificazione contenuta e proporzionata allo scopo è quella fornita nel documento *test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata*, (CNB-CNBBSV, 2010), in cui i test genetici sono suddivisi orientativamente in 11 categorie:

- *test diagnostici*. Questa tipologia di test si applica a persone che già sono affette da qualche malattia, spesso a trasmissione mendeliana (per esempio, la Distrofia Muscolare di Duchenne) o dovuta a patologie cromosomiche (Sindrome di Down), o genomiche (Sindrome di Williams). Sono utilizzati per confermare un sospetto clinico o

per supportare il medico nella definizione di una diagnosi della malattia;

- *test presintomatici*. Sono eseguiti in persone sane che appartengono a famiglie nelle quali è presente una malattia genetica, a sviluppo tardivo, ma a trasmissione autosomica dominante. Se questa persona vivrà abbastanza a lungo, allora svilupperà la malattia (per esempio, la Malattia di Huntington);

- *test per l'identificazione di portatori sani*. Test utilizzati nei contesti in cui la predisposizione a una malattia genetica è di frequenza più elevata (come per esempio la Talassemia, particolarmente frequente in alcune zone mediterranee);

- *test di farmacogenetica*. Predicono come un individuo reagisce a un determinato farmaco, sia per efficacia che per effetti collaterali;

- *test predittivi o di suscettibilità*. Valutano la suscettibilità o la resistenza individuale nei confronti di una malattia complessa comune;

- *test comportamentali o di orientamento sugli stili di vita*. Forniscono informazioni sulle tendenze comportamentali, capacità fisiche e cognitive e sulla risposta ad alcuni stimoli ambientali della persona che vi si sottopone;

- *test di nutrigenetica*. Forniscono informazioni su come un individuo metabolizza i cibi;

- *test fenotipici*. Forniscono informazioni su come il genotipo condiziona il fenotipo;

- *test per la definizione dei rapporti di parentela*. Identificano la presenza di geni condivisi in persone potenzialmente correlate a livello genetico (per esempio, paternità)

- *test ancestrali*. Fornisce informazioni sul legame tra una persona e i suoi antenati;

- *test di identificazione genetica*. Rivelano l'esistenza di un potenziale collegamento tra una traccia di DNA e una data persona.

(CNB-CNBBSV, 2010).

La descrizione di ciascuno dei test genetici elencati esula dalle finalità di questa tesi, per cui ci limiteremo a descrivere il *test genetico predittivo/di suscettibilità*, oggetto della nostra trattazione. I test genetici predittivi (o di suscettibilità) sono finalizzati ad individuare i genotipi che, di per sé, non sono causa di una malattia genetica ma che, in seguito all'esposizione a fattori ambientali favorevoli, o in seguito ad altri fattori genetici scatenanti, comportano un aumentato rischio di svilupparla. In questa categoria, sono fatte rientrare la maggior parte delle malattie multifattoriali comuni dell'adulto.

Il test predittivo può solo mettere in luce l'eventuale presenza di una suscettibilità o di una resistenza nei confronti di una malattia complessa, evidenziandone un rischio aumentato o diminuito rispetto alla popolazione. Non è quindi un test diagnostico, in quanto non necessariamente la malattia sarà sviluppata. Una tale definizione include qualsiasi test per mutazione BRCA. Comprende i test che possono essere eseguiti su individui che presentano unicamente una storia familiare, la quale suggerisce la possibilità che ci sia una mutazione, e quelli che possono essere fatti da chiunque, a pagamento (i test *DTC*). Nella ricerca riportata di seguito si parlerà, nel particolare, di test genetico predittivo per riferirci a un caso specifico di test per mutazioni del BRCA, cioè del caso in cui la mutazione è già stata rilevata in famiglia. Nel caso specifico delle mutazioni genetiche BRCA 1 e BRCA 2 trattate nella ricerca, il test predittivo consente di stabilire la presenza o l'assenza della mutazione, quindi accertare l'aumentato rischio di sviluppare il cancro al seno e/o all'ovaio, rispetto alla popolazione generale in caso di mutazione, oppure confermare le stesse percentuali di rischio di sviluppo del cancro al seno e/o all'ovaio della popolazione generale, in coloro che non sono portatori di mutazione, a prescindere dalla storia familiare. D'ora in avanti, con il termine "test genetico" si farà riferimento al test predittivo.

1.4 I tumori ereditari e alcuni dati sul cancro

Il *cancro* è una malattia determinata da una crescita cellulare che si discosta dai normali processi di controllo dell'organismo. Le cellule del nostro corpo si riproducono per divisione della cellula, in modo da consentire la crescita di un organismo intero (o di una sua parte) e di rimpiazzare le cellule morte o danneggiate. Spesso, accade che, nell'atto di dividersi, una cellula normale possa trasformarsi in una cellula neoplastica, in un processo che procede progressivamente per tappe. Durante questo percorso, si accumulano anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. Solitamente l'organismo mette in atto meccanismi di auto-riparazione per contrastare lo sviluppo delle anomalie, ma il fallimento di questo meccanismo di controllo favorisce la formazione di masse, o aggregati cellulari (masse tumorali), che interferiscono con l'organo o l'apparato in cui risiedono. Maggiori sono le cellule "anomale", formatesi nel processo di trasformazione, maggiori sono le probabilità che queste "migrino" altrove, in un processo definito *disseminazione* o *metastasi*, mettendo a repentaglio la vita dell'intero organismo. L'insorgenza del cancro è spesso causata da una combinazione di fattori, sia interni (propri delle cellule dell'organismo, quindi ereditabili) che esterni (legati

all'ambiente di vita e di lavoro e allo stile di vita della persona) (AIRTUM-AIOM, 2014).

Il cancro è una delle principali cause di morte in Italia e il numero di diagnosi di tumore è destinato ad aumentare: si stima che in Italia siano stati diagnosticati quasi 366.000 nuovi casi di tumore maligno, nel 2014, il 54% negli uomini e il 46% nelle donne (AIOM-AIRTUM, 2014).

Alcuni dati fondamentali per comprendere la consistenza numerica del malato oncologico in un paese (e il conseguente aumento della percezione di pericolosità della malattia che da essa ne deriva) sono l'*incidenza*, la *sopravvivenza* e la *prevalenza*.

L'*incidenza* corrisponde al numero di nuovi casi in un determinato periodo. Affermare che il numero di diagnosi di tumore in un paese è aumentato equivale a dire che ne è aumentata l'incidenza. Un incremento nelle diagnosi non deve indurci a pensare che siano aumentati i fattori di rischio. In Italia, è stato riscontrato un costante invecchiamento della popolazione e l'avanzare dell'età comporta una maggiore incidenza dei tumori: più anziani ci sono in un paese più saranno i casi di nuove diagnosi all'anno.

Parallelamente all'aumento dell'incidenza, negli ultimi anni, si è assistito a un incremento della *sopravvivenza* dopo la diagnosi. Questo significa che sono sempre di più gli individui che, dopo cinque anni dalla diagnosi di tumore, sono ancora in vita (ibid.). La sopravvivenza è fortemente influenzata dai progressi nella ricerca, nell'adozione di terapie sempre più adeguate al trattamento della malattia e dalla diffusione della prevenzione secondaria. Nonostante il tasso di sopravvivenza dopo la diagnosi sia influenzato da diversi fattori, come l'età, il tipo di tumore (alcuni sono, infatti, più "curabili" di altri), il sesso e le prospettive di vita, l'incremento delle attività di diagnosi precoce è fondamentale per l'aumento delle probabilità di essere curati, e quindi per avere benefici in termini di riduzione della mortalità specifica. Per analizzare l'efficacia della pratica di screening si preferisce usare la statistica della mortalità a quella della sopravvivenza. Questo consentirebbe di evitare errori di ragionamento, come spiegato nell'articolo di Gigerenzer e colleghi del 2007 riguardo allo screening per la prostata (cfr fig 4) (Gigerenzer, Gaissmaier, Kurz-Milcke, Schwartz, & Woloshin, 2007). In breve: lo screening consente la diagnosi precoce e questo può far sembrare che aumenti la sopravvivenza anche senza che ciò cambi la sostanza. Per esempio se

senza screening I sintomi portano a fare una diagnosi a una persona a 67 e poi muore a 70, la sua sopravvivenza dalla diagnosi è di 3 anni. Se avesse fatto lo screening a 60 anni avrebbe avuto la diagnosi, ma poi sarebbe morto comunque a 70 anni, sembra che la sua sopravvivenza sia maggiore (10 anni), ma in realtà muore sempre a 70, solo che con lo screening è stato diagnosticato prima. Nel caso delle mutazioni genetiche collegate all'aumento del rischio di sviluppare un tumore, la loro rilevazione tempestiva consente di poter adottare maggiori misure preventive, riducendo così il tasso di mortalità specifica.

La *prevalenza* dei pazienti oncologici corrisponde, infine, al numero di persone di una popolazione che hanno ricevuto una diagnosi di tumore. La prevalenza è fortemente condizionata dall'incidenza e dalla sopravvivenza: tumori meno frequenti ma "a buona prognosi", cioè a lunga sopravvivenza, tendono ad essere sovra-rappresentati rispetto a quelli molto più frequenti ma potenzialmente meno curabili. La prevalenza dei pazienti oncologici in Italia, nel 2010, era di 2.250.000 persone, il 4% della popolazione residente, ovvero il 4% erano gli individui in vita dopo una precedente diagnosi (ibid.). La situazione Italiana, in fatto di prevalenza, presenta un andamento simile a quello Statunitense, in cui i pazienti oncologici sono in costante crescita lineare (Ibid.): da una parte, l'invecchiamento della popolazione ha provocato l'aumento dell'incidenza dei tumori, dall'altra, invece, il miglioramento nel trattamento delle patologie tumorali ha favorito l'incremento della sopravvivenza negli individui che hanno ricevuto una diagnosi positiva al cancro.

1.4.1 il cancro per predisposizione genetica

I tumori sono inclusi nella categoria delle malattie genetiche. La maggior parte dei tumori deriva da mutazioni somatiche che si manifestano durante lo sviluppo di un individuo, sotto l'azione di agenti capaci di accumulare, nel clone neoplastico, una serie di cambiamenti genetici ed epigenetici, che si collegano a cambiamenti nell'attività del gene. Questa tipologia di tumori (tumori sporadici) coinvolge più geni e generalmente non sono ereditari, in quanto l'accumulo delle anomalie genetiche ed epigenetiche è solitamente limitato al tessuto tumorale (malattie multifattoriali).

Accanto a tumori dovuti a mutazioni somatiche, sono stati osservati casi di tumore derivati da mutazioni di tipo germinale. Queste mutazioni predispongono l'individuo, che ne è portatore, all'insorgenza di *tumori ereditari*, dovuti alla

trasmissione di copie difettose di alcuni geni detti oncosoppressori (CNB, 1999; Ponder, 2001).

Il ruolo delle più comuni mutazioni genetiche nella suscettibilità individuale allo sviluppo di tumori nella popolazione è oggi ampiamente riconosciuto e sarà sempre più analizzato, utilizzando le informazioni del progetto genoma umano. Sono stati, infatti, individuati i geni responsabili di molte forme di predisposizione ereditaria, alla base dello sviluppo di tumori di varia istologia (AIOM-SIGU, 2013; Ponder, 2010). In questa tesi, si farà riferimento ai tumori ereditari, in particolare alle patologie oncologiche il cui sviluppo è legato a mutazioni genetiche costitutive dei geni BRCA 1 e BRCA 2, i quali conferiscono un rischio di sviluppare il cancro sensibilmente superiore a quelli della popolazione generale.

1.5 I geni BRCA 1 e BRCA 2. Cosa sono e quali rischi comportano in caso di mutazione

I geni BRCA 1 e BRCA 2 (*BR*east *C*ancer *s*usceptibility *g*ene *1/2*), sono geni di suscettibilità ad alta penetranza che, in caso di mutazione, conferiscono un rischio aumentato di cancro al seno e all'ovaio (Lerman, Daly, Masny e Balshem 1994; Miki et al, 1994; Antoniou, 2003).

Il gene BRCA 1 mappato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q21), fu scoperto nel 1994 da Mary-Claire King; il gene BRCA 2 mappato sul braccio lungo del cromosoma 13 (13q12.3), fu scoperto nel 1995 (Wooster et al., 1995). Nel 1996, l'individuazione dei geni BRCA 1/2 portò alla messa a punto del primo test genetico predittivo disponibile come servizio clinico (Kolata, 1996).

Sebbene il nome dei due geni (*BR*east *C*ancer) possa suggerire un richiamo alla malattia, essi svolgono, invece, funzioni indispensabili che la cellula deve mantenere attivate per potersi proteggere dagli insulti ambientali, quindi dai meccanismi della cancerogenesi inclusi nel processo di trasformazione neoplastica. I geni BRCA 1/2 sono *geni oncosoppressori caretaker* (“*manutentori*”; “*riparatori*”), in quanto svolgono una funzione di controllo, che si esplica a monte nel coinvolgimento nei sistemi di riparazione del DNA, a valle nel controllo del ciclo cellulare, attraverso i vari checkpoints (Venkitaraman, 2002; Palma, Ristori, Ricevuto, Giannini e Gulino, 2006). L'inattivazione di un gene *caretaker* compromette la funzione di controllo, quindi la capacità di inibire la proliferazione di cellule tumorali. Si viene così a creare una

condizione di instabilità genomica diffusa che conduce all'aumento della predisposizione al rischio di cancro familiare al seno e/o all'ovaio. Secondo alcune stime, circa il 5-10% di tutti i tumori al seno e all'ovaio possono essere attribuiti a specifici geni di suscettibilità, ereditabili secondo modalità autosomiche-dominanti, ovvero tramite trasmissione di un carattere da un individuo ad un altro. Altri geni di suscettibilità, come i geni CHECK2, TP53, ATM, PALB2 e BRIP1, sono stati identificati come fattori predisponenti, in alcune forme di cancro familiare della mammella.⁴

I geni BRCA 1/2 sono geni ad alto potenziale patogeno, che aumentano il rischio di sviluppare il cancro ereditario alla mammella, all'ovaio e alla mammella maschile, ma il rischio aumenta anche per altri tumori, come il melanoma, il tumore al pancreas, alla tiroide e alla prostata (Tibiletti, 2012).

Mutazioni a carico dei geni BRCA 1/2 comportano un rischio cumulativo medio di sviluppare la malattia entro i 70 anni del 60% per il cancro della mammella (95% *Confidence Interval* = 44%-75%) e del 60% per quello dell'ovaio (95% CI= 43%-76%), nella mutazione del gene BRCA 1; un rischio corrispettivo del 55-60% per il cancro della mammella (95% CI = 41%-70%) e del 16.5-20% (95% CI = 44%-79.5%) per quello dell'ovaio, nella mutazione del gene BRCA 2. In assenza di mutazione, il rischio di carcinoma mammario è invece dell'11%, quello di carcinoma ovarico del 1.4% (Antoniou et al., 2003; Tibiletti, 2012; Mavaddat et al, 2013, Armstrong et al., 2014).

La rilevazione delle mutazioni a carico dei geni BRCA1/2 avviene sottoponendo l'individuo ad alto rischio al test genetico BRCA, eseguito su un campione di DNA estratto tramite prelievo di sangue o saliva. Il test genetico permette di valutare il rischio di malattia, in modo da prevenirne o ritardarne l'insorgenza, ed è proposto in individui ad alto rischio, ovvero con una forte storia familiare o diagnosi in giovane età.

Il test può essere proposto ad una paziente che ha già ricevuto la diagnosi di cancro della mammella e/o dell'ovaio: in questo caso il test genetico (diagnostico) consente di individuare una possibile mutazione, quindi valutare il rischio di sviluppare un secondo cancro primario e modificare il trattamento. Molti centri genetici offrono

⁴ I casi di ereditarietà legati a queste mutazioni sono limitati (< dell'1%), tanto che il rischio di cancro familiare della mammella in chi presenta questo tipo di mutazione sembra essere dovuto, per lo più, agli effetti cooperanti di più variazioni genetiche (Hall, et al, 1990; Calistri et al, 2012; Armstrong & Evans, 2014).

screening per l'individuazione della mutazione genetica BRCA 1 e 2, in donne alle quali è stato diagnosticato il cancro al seno, quando la probabilità di individuare una mutazione è stimata essere almeno del 10% (Per esempio il centro genetico Myriad, una tra le prime compagnie genetiche, che tra i suoi meriti presenta quello della scoperta dei geni BRCA 1 e BRCA 2, e della loro correlazione con il cancro della mammella e dell'ovaio. <www.myriadgenetics.eu>). In generale, comunque, la possibilità di eseguire un test genetico BRCA è riservata a tutti i pazienti che hanno ricevuto diagnosi di carcinoma mammario, che presentano una storia familiare di cancro della mammella e/o dell'ovaio, o di cancro della mammella maschile, e alle pazienti, cui il cancro della mammella è stato diagnosticato in giovane età (< 35 anni) (Francken, Schouten, Bleiker, Linn, 2013).

il test genetico predittivo è invece eseguito nei familiari di un portatore di mutazione o in individui che presentano una importante storia familiare di cancro associato alla mutazione genetica BRCA. Per una donna della popolazione generale, infatti, il rischio di cancro della mammella e dell'ovaio aumenta se un parente di primo grado ha sviluppato il cancro della mammella in giovane età, o se la diagnostica del cancro ha riguardato più di un parente dello stesso ramo familiare (Shatz, Hanoch, Katz, Doniger e Ozanne, 2015, Metcalfe et al., 2010; Francken et al, 2013; Cartabellotta & Crivellari, 2013). Alcune linee guida suggeriscono, come standard di cura per donne con familiari che hanno ricevuto diagnosi di tumori della mammella, delle ovaie, delle tube o di tumori peritoneali, un richiamo per l'esecuzione di screening, consulenze genetiche e, qualora si ritenesse opportuno, test predittivi per la rilevazione di mutazioni a carico dei geni BRCA (Shatz et al., 2015). Nonostante il cancro della mammella e dell'ovaio, sviluppatosi in seguito a una mutazione BRCA 1/2, sia principalmente attribuibile alla mutazione, una storia familiare è un ulteriore fattore predisponente all'aumento di rischio di cancro della mammella e dell'ovaio, oltre ovviamente ai rischi associati alla mutazione considerata singolarmente (Francken et al, 2013).

Generalmente, la prevalenza di mutazioni germinali BRCA 1/2 nella popolazione generale è molto bassa (< 0.2%), tuttavia, in alcuni gruppi etnici, caratterizzati da mutazioni costituzionali, la prevalenza della mutazione è dieci volte superiore (Calistri, Zampiga e Zoli, 2012). La distribuzione geografica, così come altri fattori ancora sconosciuti, può essere responsabile di mutazioni a carico dei geni BRCA 1/2, in assenza di una nota storia familiare. Per esempio, un'elevata prevalenza, nelle

mutazioni dei geni *BRCA 1 185delAG* e *5382insC* e del gene *BRCA 2 617delT*, è stata riscontrata tra gli ebrei Ashkenaziti. Mutazioni specifiche, legate a determinate popolazioni, sono state osservate in Islanda, Olanda, Svezia, Norvegia, Germania, Francia, Spagna, e nelle nazioni dell'Europa Centrale e Orientale (Calistri et al., 2012; Francken et al., 2013).

Il test genetico predittivo BRCA, nella sua accezione generale, permette di identificare i portatori ed includerli in percorsi di prevenzione, destinati a portatori di mutazioni ad alto rischio. Tuttavia, alcune problematiche ne limitano l'utilizzo.

Un primo limite sta nel numero eccessivo di mutazioni e nel fatto che alcune di esse non sono ancora state identificate. Mentre nel test predittivo, nell'accezione usata nella nostra ricerca, possono emergere solo risultati positivi o negativi, in quanto destinati ai familiari di persone con la mutazione, nel test BRCA destinato a persone con familiarità, possono emergere anche risultati dal significato incerto. Il gene BRCA 1 possiede più di 1560 mutazioni e polimorfismi, il gene BRCA 2 più di 1880⁵; non ci sono parti del DNA in cui le mutazioni avvengono con maggior frequenza; le mutazioni sono di diverso tipo e necessitano di più metodiche per aumentare la sensibilità del test (95% ~); per finire, i costi del test sono molto elevati, sia quelli di natura monetaria (il prezzo di un test genetico varia da \$3.855 a \$5.466), che quelli di natura psicologica (Tibiletti, 2012; Calistri et al., 2012; Domchek et al., 2013).

La consulenza genetica, oltre a supportare la corretta individuazione del test genetico predittivo più idoneo alla storia familiare del paziente, ne agevola l'interpretazione dei risultati. Come osservato precedentemente, ci sono casi in cui il carcinoma familiare alla mammella è determinato da mutazioni genetiche diverse da quelle riguardanti i geni BRCA 1/2. Alcuni di essi sono individuabili attraverso test genetici multipli per la suscettibilità al cancro (*Multiplex Genetic testing for Cancer Susceptibility*). Dopo un'accurata consulenza, in cui si valutano i pazienti in base alla propria storia familiare e a fattori specifici come istologia della malattia ed età della

⁵ Più di mille varianti del gene BRCA 1 sono descritte nel database BIC (Breast Cancer Information Core), consultabile al sito <http://research.nhgri.nih.gov/bic>. Il database è stato istituito nel 1995, con lo scopo di catalogare tutte le variazioni dei geni BRCA 1/2, quindi, per essere uno strumento di supporto alla ricerca, in modo che nessuna delle alterazioni rilevate in ogni singolo laboratorio di testing venisse perduta. Il dato inserito avrebbe dovuto essere accompagnato da informazioni di supporto che ne spiegasse l'entità. In alcuni casi, tuttavia, alcuni riportarono la stessa variante classificandola in modi diversi, spesso perché non si possedevano dati sufficienti, o a causa di incomprensioni riguardo il sistema di classificazione adottato (Calistri et al, 2012).

diagnosi, si decide quali geni analizzare, per individuare le mutazioni che dalla consulenza risultavano come le più probabili. I vantaggi sono molteplici, sia a livello di costo, che di tempo risparmiato: il test è più specifico e i geni per i quali una mutazione è improbabile non vengono analizzati (Domcheck et al., 2013).

La consulenza genetica oncologica risulta, inoltre, fondamentale per assicurare una interpretazione appropriata del risultato del test genetico. Ogni test genetico per la mutazione germinale BRCA può stabilire la presenza, l'assenza o il risultato incerto di una alterazione genetica che predispone alla malattia. Un risultato positivo corrisponde all'identificazione di una mutazione patogenetica, mentre un risultato negativo implica la mancata identificazione di una mutazione patogenetica o di una mutazione dal significato incerto. Il test genetico potrebbe infine restituire un risultato dal significato dubbio. È frequente rilevare variazioni dal significato incerto o non classificato (*Variants of Uncertain Significance, VUSs*), che, anziché migliorare il processo di valutazione del rischio, lo complica ulteriormente. Al momento, sono poche le variazioni genetiche dotate di rilevanza clinica: circa il 50% di tutte le alterazioni delle sequenze riportate per i geni BRCA 1 e BRCA 2 appartiene alla categoria delle variazioni dal significato incerto (VUSs), variazioni non-classificate (UVs) o variazioni dal significato clinico incerto (VUCs). Questo significa che non si conosce il valore clinico di circa la metà delle alterazioni rilevate. Alcune di esse conferiscono un rischio neoplastico, altre, invece, non comportano un aumento del rischio. La stima del rischio viene allora valutata a partire dalla storia familiare, almeno fino a che non si eseguono ulteriori test, che stabiliscono l'entità della variazione, in modo da stabilire se la variazione è associata ad un aumento di rischio (Calistri et al, 2012; Domcheck et al., 2013; Tibiletti, 2012).

1.5 Opzioni di riduzione del rischio di sviluppare cancro della mammella e dell'ovaio in tutte le donne

Nel mondo, circa 1.38 milioni di donne ricevono una diagnosi di cancro della mammella ogni anno (Francken et al., 2013). In Italia, sono circa 37,000 le donne con diagnosi di neoplasia della mammella registrate annualmente. Tra le varie raccomandazioni di prevenzione, consigliate per contenere il rischio di ammalarsi, oltre ai generici consigli legati a comportamenti di salvaguardia della salute (sana alimentazione, attività fisica, astensione dal fumo), ve ne sono altre più specifiche: *autopalpazione; visita ginecologica annuale; ecografia* (nei casi particolari di presenza

di noduli in donne giovani, per le quali la mammografia non è adatta per la densità del seno, o per chiarire la natura istologica del nodulo: se maligno o benigno); *risonanza magnetica* (solo in rari casi di dubbi diagnostici o seni molto densi) e mammografia. La *mammografia* è un esame radiografico e rappresenta finora il metodo più efficace per la diagnosi precoce di cancro al seno. Consente di individuare noduli (aggregati normali o patologici di cellule che presentano una struttura diversa da quella del tessuto circostante) anche di piccole dimensioni. Le linee guida del Ministero della Salute prevedono uno screening per la rilevazione precoce del tumore mammario, che si esegue con una mammografia ogni due anni, a partire dai 50 anni fino ai 69 anni di età. La cadenza può variare, a seconda della storia personale, per esempio, in presenza di un familiare di primo grado (madre o sorella) con diagnosi di cancro della mammella (circa 10 anni prima dell'età d'insorgenza del familiare). Nonostante i rischi (la mammografia è un esame a raggi X) e i limiti di sovra-diagnosi (rilevazione di lesioni di dubbia natura istologica), la periodicità e l'intervallo della fascia d'età delle donne coinvolte nello screening comportano benefici superiori. (Associazione Italiana Ricerca sul Cancro, AIRC; <<http://www.airc.it/cancro/screening/seno-mammografia>>; Ministero Della Salute, <http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=23&area=Screening>).

Il carcinoma ovarico (tumore epiteliale dell'ovaio) è la principale causa di morte fra tutte le patologie maligne ginecologiche, e costituisce il 25% di tutte le neoplasie ginecologiche. Fattori di rischio sono: l'età, la nulliparità, e la familiarità. In caso di assenza di mutazioni, associate all'aumentato rischio di cancro all'ovaio, il carcinoma ovarico colpisce prevalentemente donne dai 50 anni in su (specialmente nella fascia d'età 60-64 anni) (Salerno, Perutelli e Scambia, 2009). Come riportato dall'istituto oncologico europeo, non si conoscono lesioni precancerose all'ovaio, per cui non esistono screening preventivi per l'individuazione precoce del carcinoma ovarico.

Tuttavia, è stato dimostrato che l'utilizzo della pillola estro-progestinica a scopo contraccettivo riduce il rischio di tumore ovarico dell'11% dopo un anno di terapia, e di circa il 46 % dopo cinque anni (Salerno et al., 2009), anche se può aumentare il rischio di carcinoma mammario (Cartabellotta et al., 2013)

Qualche possibilità di diagnosi precoce del carcinoma ovarico è offerta dall'esame pelvico, eseguito nell'ambito di una *visita ginecologica*; *dall'ecografia transaddominale* o meglio *transvaginale (TVS)*, che consente una valutazione della morfologia ovarica, talvolta combinata con il *dosaggio del CA 125* e del *HE 4*,

marcatori serici che, se presentano valori elevati, costituiscono un indizio per la diagnosi di tumore ovarico (Istituto Europeo di Oncologia (IEO) <<https://www.ieo.it/it/PER-I-PAZIENTI/Cure/Tumori-ovarici/#second>> AIRC, <<http://www.airc.it/tumori/tumore-all-ovaio.asp>>).

1.6 Opzioni di riduzione e gestione del rischio di sviluppo del cancro della mammella e dell'ovaio in donne portatrici di mutazione genetica BRCA 1/2

Le mutazioni ereditarie BRCA 1/2 conferiscono un aumento del rischio di cancro della mammella e dell'ovaio e il test genetico e la consulenza genetica possono contribuire a ridurre o gestire il rischio di mortalità, in quanto in seguito a queste possono essere adottate strategie di prevenzione appropriate. Le strategie di riduzione e gestione del rischio, in donne con una consistente storia familiare di carcinoma familiare della mammella e dell'ovaio, in particolare nelle portatrici di mutazione BRCA 1/2, includono l'aumento nelle attività di screening (o sorveglianza intensificata), la farmaco(chemio)-prevenzione e l'utilizzo della chirurgia profilattica⁶. Le donne portatrici di mutazione che rifiutano di sottoporsi a mastectomia preventiva (rimozione delle mammelle sane), possono sottoporsi a sorveglianza senologica intensificata per gestire il loro rischio di cancro della mammella. A questa categoria appartengono:

La *mammografia*, che abbiamo descritto nel paragrafo precedente, dev'essere eseguita annualmente: tra i 40 e i 59 anni, in donne con una probabilità maggiore del 30% di essere portatrici di mutazione, e in donne tra i 40 e i 69 anni con mutazione BRCA nota (Cartabellotta et al., 2013).

L'*Imaging a risonanza magnetica (Magnetic Resonance Imaging (MRI))* è particolarmente indicata in tutte le donne che hanno un rischio pari, o superiore, al 20-25% di sviluppare il cancro della mammella nel corso della vita, incluse le donne con una forte storia familiare di cancro della mammella e dell'ovaio. È una tecnica di generazione di immagini che usa il principio della risonanza magnetica nucleare. Può essere utilizzata, in aggiunta alla mammografia, per la diagnosi precoce del carcinoma

⁶ Le opzioni di riduzione del rischio riportate sono in linea con le più recenti raccomandazioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), supportate dall'esperienza del gruppo che ha prodotto le linee guida, il Guidelines Development Group (GDG) (Cartabellotta, et al., 2013).

mammario, oppure può sostituirla in donne di età inferiore ai 40 anni, per le quali la mammografia è meno sensibile, a causa della densità dei tessuti (Saslow et al., 2007). Secondo le linee guida del NICE, nelle donne a rischio elevato, la MRI ha un costo-efficacia superiore di quello della mammografia e dovrebbe essere eseguita annualmente nelle donne tra i 30-49 anni, portatrici di mutazione, o con almeno il 30% di probabilità di esserlo (Cartabellotta et al., 2013).

L'*ecografia* non è invece una pratica consigliata negli screening di routine per la riduzione e gestione del rischio, o l'individuazione precoce del cancro, tranne nei casi in cui la sorveglianza con la risonanza magnetica, che di norma si tende a preferire, non sia fattibile (per esempio, per claustrofobia), o qualora i risultati della MRI, dell'analisi senologica ad ultrasuoni o della mammografia fossero difficilmente interpretabili.

Per quanto riguarda la sorveglianza, nella pratica della riduzione del rischio del carcinoma ovarico, le considerazioni rimangono quelle fatte precedentemente per le opzioni di riduzione del rischio nella popolazione generale: non esistono pratiche di effettiva diagnosi precoce per il tumore epiteliale dell'ovaio. Rimangono le opzioni viste precedentemente di ecografia transvaginale, visita ginecologica e dosaggio dei marcatori serici *CA 125* e *HE 4*. Solo la prima, tuttavia, risulta di dimostrata efficacia.

Tra le strategie di riduzione e gestione del rischio, nelle donne ad alto rischio, con importante storia familiare, o presenza nota della mutazione, il NICE raccomanda di prestare attenzione all'uso di terapie sostitutive ormonali, in quanto esiste un aumento del rischio di carcinoma mammario in associazione alla tipologia e alla durata di questa terapia. In particolare, si fa riferimento all'uso di contraccettivi orali, come la pillola anticoncezionale. Nei casi di predisposizione allo sviluppo di carcinoma ovarico, la pillola anticoncezionale può essere somministrata in qualità di *farmaco-prevenzione*, in quanto ne riduce il rischio d'insorgenza, per tutto l'arco della vita. Dall'altra parte, tuttavia, una sua somministrazione potrebbe potenzialmente aumentare del 40% il rischio di sviluppo di carcinoma mammario nelle donne della popolazione generale (passando dal 10% al 50%) (Cartabellotta et al., 2013).

Nella categoria della *chemio-prevenzione* per la riduzione del rischio di carcinoma mammario, è stata recentemente dimostrata, attraverso trial clinici, l'efficacia del Tamoxifene e il Raloxifene, farmaci appartenenti alla famiglia dei modulatori selettivi del recettore degli estrogeni. Il Tamoxifene è un farmaco antitumorale che

agisce inibendo l'effetto degli estrogeni, ormoni femminili che, spesso, sono associati alla crescita di cellule tumorali. Tra le varie potenzialità preventive del Tamoxifene, vanno segnalate: la capacità di ridurre fino al 50% il rischio di carcinoma mammario in donne ad alto rischio e in portatrici di mutazione BRCA 2; la protezione dal rischio di sviluppare il cancro al seno bilaterale in chi lo assume; l'efficacia nel trattamento del tumore al seno metastatico e nella prevenzione delle recidive. Tuttavia, il farmaco presenta numerosi effetti collaterali che ne hanno limitato l'adozione, tra i quali: aumentato rischio di cancro endometriale e di eventi tromboembolici/vascolari, sbalzi d'umore, sintomi della menopausa e disturbi legati alla sfera sessuale. Anche il Raloxifene, farmaco usato per contrastare l'osteoporosi nella fase successiva alla menopausa, si è dimostrato in grado di ridurre l'incidenza del cancro al seno estrogeno positivo (ER+), similmente al Tamoxifene. Diverse ricerche, tuttavia, riportano che la maggior parte delle donne, che trarrebbero beneficio dall'utilizzo di farmaci chemio-preventivi, non li utilizzano, per gli effetti collaterali associati, preferendo, tra le opzioni di riduzione del rischio, la rimozione chirurgica preventiva (Metcalf, Snyder, Seidel, Hanna, Lynch e Narod, 2005).

La riduzione chirurgica preventiva, nonostante sia una pratica aggressiva, rimane l'opzione più efficace nella riduzione del rischio. Nei portatori di mutazione BRCA, si è dimostrata efficace, sia in termini clinici, che di costi/benefici (Beattie et al., 2009). I rischi e i benefici, annessi all'opzione chirurgica, andrebbero discussi preventivamente con un genetista nell'ambito di un attività di consulenza, per supportare l'individuo alla presa di decisione informata: donne che potrebbero beneficiare di questi interventi spesso non traggono il massimo vantaggio da essi (Chai, X. et al., 2014).

Le opzioni chirurgiche di riduzione del rischio si distinguono in *mastectomia preventiva* per la mammella e *salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica* per l'ovaio. La stima della percentuale di rischio di ammalarsi, in caso di mutazione, o in assenza di mutazione, prima e dopo la chirurgia, è riportata nella Tabella 1.

La *mastectomia preventiva (Risk-reducing mastectomy, RRM)* è un'operazione chirurgica, che prevede la rimozione dei tessuti mammari (sostituiti con protesi), in donne sane ad alto rischio. La mastectomia bilaterale, che prevede la rimozione di entrambe le mammelle sane, non azzerava il rischio di sviluppare il cancro al seno, in quanto non è possibile rimuovere del tutto il tessuto mammario, ma lo riduce del 90-95%, in entrambe le mutazioni BRCA (Armstrong et al., 2014).

Tabella 1. Stima percentuale della probabilità di sviluppare il carcinoma alla mammella o all'ovaio per ciascuna condizione (mutazione BRCA 1; BRCA 2; senza mutazione) prima e dopo la rimozione chirurgica.

	Mutazione BRCA 1	Mutazione BRCA 2	Senza mutazione
Probabilità di sviluppare il cancro alla mammella	60%	60%	10%
Probabilità di sviluppare il cancro all'ovaio	60%	20%	1%
Probabilità di sviluppare il cancro alla mammella <u>dopo</u> la rimozione chirurgica	6% -riduzione del 90%-	6% -riduzione del 90%-	
Probabilità di sviluppare il cancro all'ovaio <u>dopo</u> la rimozione chirurgica delle ovaie.	12% -riduzione del 80%-	4% -riduzione del 80%-	

Supponendo un rischio di cancro della mammella del 60%, in entrambe le mutazioni BRCA, attraverso la mastectomia bilaterale, il rischio di carcinoma mammario si abbasserebbe al 6% (percentuale inferiore a quella delle donne senza mutazione, che è del 10%). Tuttavia, anche la mastectomia preventiva, nonostante i numerosi benefici, rientra tra gli interventi chirurgici e non esclude conseguenze mediche e psicosociali potenzialmente negative. Considerando la quantità di strategie di riduzione del rischio di carcinoma mammario disponibili, anche se non altrettanto efficaci, solo meno della metà delle portatrici di mutazione BRCA si sottopone alla mastectomia preventiva (Chai et al., 2014).

La *salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica (SOB)*, nota come *risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO)*, consiste nella rimozione di una o di entrambe le ovaie e delle tube di Falloppio, riducendo il rischio di cancro, sia ovarico, che mammario. Il rischio di carcinoma ovarico si abbassa dell'80%, quello di carcinoma mammario del 50%. Alcuni studi hanno dimostrato come la rimozione delle ovaie, prima della menopausa, abbia ripercussioni positive nella riduzione del rischio di cancro al seno, in quando riduce la circolazione di estrogeni nell'organismo (Armstrong et al., 2014). A causa della mancanza di screening efficaci nella diagnosi precoce del cancro all'ovaio, e del fatto che molte volte il tumore all'ovaio è diagnosticato in uno stadio ormai avanzato, e quindi incurabile, la rimozione chirurgica delle ovaie è raccomandata dall'età di 35-40 anni, o comunque una volta che si sia soddisfatto il desiderio di maternità (Chai, 2014).

L'*American Cancer Society* raccomanda che la scelta delle opzioni di screening, nelle donne con un significativo rischio aumentato di cancro della mammella, sia basata

su una decisione condivisa, dopo un esame approfondito dei benefici potenziali, delle limitazioni e dei costi delle diverse strategie di screening, oltre che del grado di incertezza ad esse collegate (Saslow et al., 2007).

Capitolo II

Gli effetti psicologici nella decisione di sottoporsi al test predittivo BRCA 1/2

1. La psicologia del rischio in donne adulte

La scoperta e l'isolamento dei geni di suscettibilità per il cancro al seno e all'ovaio BRCA 1 e BRCA 2 rappresentano un'opportunità per le donne ad alto rischio: conoscere di essere portatrici di una mutazione associata ad un significativo aumento di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio, nel corso della propria vita significa poter preventivamente gestire il rischio affinché ciò non succeda, adottando le migliori strategie disponibili di sorveglianza e prevenzione.

Accanto ai potenziali benefici che derivano dalla conoscenza del risultato del test predittivo, ci sono anche dei costi di natura psicologica collegati allo svelamento di un aumentato rischio di cancro. Questi "oneri" psicologici non sono uguali per tutti. Due individui potrebbero reagire in modo totalmente diverso nei confronti di uno stesso risultato di un test genetico e il peso psicologico nei confronti di un possibile test positivo varia sensibilmente al variare di alcune condizioni psicologiche e psicosociali (Lerman et al., 2008; Biesecker et al, 2000).

In questa tesi ci si occuperà di analizzare la valutazione del rischio e la presa di decisione in donne adulte nella fascia d'età 30-45 anni. Sebbene sia stato dimostrato come donne giovani siano più sensibili agli effetti psicologici di un test positivo (Lerman et al, 1994), alcune considerazioni legate prevalentemente a donne in età adulta possono contribuire considerevolmente alla scelta di sottoporsi o meno al test predittivo. Una donna che ha superato i trent'anni potrebbe avere una propria famiglia, avere dei figli o includerli in un progetto di vita futura. La possibilità di potersi ammalare, le conseguenze fisiche di una eventuale operazione chirurgica, il fatto che l'opzione chirurgica possa compromettere permanentemente la fertilità, la possibilità di trasmettere la mutazione ai propri figli, sono tutti aspetti che possono influenzare la decisione di sottoporsi al test predittivo e compromettere il benessere psicologico, sia prima che dopo il test. Altre questioni psicosociali intervengono nella decisione di

sottoporsi al test e sono ravvisabili nell'incertezza legata alla conoscenza del proprio status genetico, insieme all'impossibilità di poter rilevare tempestivamente il cancro dell'ovaio; il rischio di discriminazione genetica (da parte di assicuratori o datori di lavoro); l'impatto psicosociale dello status di portatore nel sé, nella famiglia e nel desiderio di maternità; la creazione di un senso di perdita delle speranze associato a un risultato positivo del test (Jeffers, Morrison, McCaughan e Fitzsimons, 2014).

Nonostante sia stato dimostrato come l'impatto psicologico del test genetico predittivo BRCA non comporti conseguenze così gravi per chi vi si sottopone (o decide di sottoporsi), mentre effetti avversi possono intervenire con maggior frequenza in sottogruppi di individui che presentano tratti psicologici ben definiti (come il manifestare stati d'ansia precedenti), lo svelamento di una situazione di rischio può in ogni caso creare condizioni di stress (Lerman et al., 1998, Lerman et al, 2002). Donne che decidono di sottoporsi al test predittivo presentano, difatti, con maggior frequenza, casi di stress psicologico rispetto a tutte le altre donne. Secondo alcuni studi, tuttavia, sembrerebbe che lo stress psicologico rilevato possa collegarsi, con maggior probabilità, a sintomi legati a uno stato d'ansia e non, invece, a sintomi depressivi in senso stretto (Meiser, B., 2000; Dorval et al, 2008).

L'ansia, difatti, potrebbe nascere da esperienze associate a una storia familiare, oltre che dallo stesso processo di *testing*. Il test genetico predittivo BRCA, nella sua accezione generica, viene solitamente consigliato a chi ha una consistente storia familiare di cancro al seno e/o all'ovaio, o ha famigliari ai quali è stata già rilevata la mutazione. Ciò significa che molte delle donne ad alto rischio potrebbero essere state testimoni in qualche parente stretto, come una zia o la propria madre, del prolungato corso di graduale deterioramento fisico associato al cancro al seno e all'ovaio (Lerman et al., 1994; Dorval et al., 2008).

Questi stati d'ansia non sembrano avere un peso così grande nella scelta di effettuare o meno il test predittivo, e il risultato di un test genetico predittivo ha un'influenza minore nei confronti di uno stress emotivo, rispetto a quanto rilevato nelle prime ricerche (Lerman et al., 2002).

Oltre agli stati psicologici che potrebbero sorgere in previsione del test predittivo in donne ad alto rischio, che potrebbero influenzare la scelta di sottoporvisi o meno, è utile conoscere anche gli effetti psicologici sperimentabili in seguito al test, in modo da

identificare gli individui che sono più a rischio di sviluppare risposte negative e garantire loro il supporto psicologico più adeguato alle loro esigenze personali (Meiser, 2005).

Tra gli individui che hanno maggiori probabilità di sviluppare stati di ansia e di stress, in seguito al test predittivo, si includono sia coloro che sono esposti a fattori di rischio personale, che coloro esposti a fattori di rischio legati al contesto familiare. Del primo gruppo, fanno parte tutti gli individui con una storia di depressione maggiore o minore alle spalle; gli individui che non si aspettano di avere una mutazione, che ne sottovalutano l'impatto emozionale o che presentano alti livelli di stress prima di fare il test; individui che cercano informazioni che confermano uno stato di minaccia per la loro salute, o che hanno maggior bisogno di informazioni che soddisfino la loro ricerca di certezze. Del secondo gruppo, invece, fanno parte i membri di una famiglia che sono testati per primi, o che presentano risultati differenti dai familiari (sia positivi che negativi); coloro che hanno perso un proprio caro per cancro ereditario; donne con bambini piccoli (Meiser, 2005). Una comprensione più approfondita delle caratteristiche psicologiche degli individui più a rischio di effetti negativi in seguito (o precedenti) al test sarebbe necessaria per lo sviluppo di protocolli di consulenza genetica, che minimizzino questi effetti e che siano d'aiuto in tutti coloro che hanno un bisogno maggiore di supporto psicologico, sia prima che dopo il test (Lerman et al., 2008).

Una maggiore comprensione dei fattori che influenzano l'interesse nel test genetico predittivo potrebbe essere utile nell'implementazione di servizi di consulenza genetica erogabili in fase di *pre-testing*. La presente tesi si inserisce in questo contesto, con l'obiettivo di comprendere i fattori psicologici e sociodemografici che influenzano l'interesse nei confronti del test genetico predittivo BRCA in donne adulte ad alto rischio, come punto di partenza nella prospettiva di un miglioramento della consulenza psicologica di supporto alla consulenza genetica.

2. La decisione di fare il test

Diversi studi hanno riportato un alto livello d'interesse nei confronti del test predittivo (nella sua accezione generale), in individui ad alto rischio. Circa il 95% dei soggetti con una storia familiare di cancro ereditario al seno indicano di voler sicuramente o probabilmente sottoporsi al test genetico predittivo (Struewing, Lerman, Kase, Giambarresi, Tucker, 1995; Lerman, 2002). L'espressione di un atteggiamento o

di un'intenzione non corrisponde, tuttavia, ad un effettivo comportamento. In molti casi di decisioni riguardanti la salute, come nel caso del test genetico predittivo, l'interesse spesso è superiore all'effettiva adozione della pratica di *testing* (Ajzen, 1986, Ajzen and Madden, 1991; Biesecker et al., 2000).

In questo paragrafo cercheremo di individuare le variabili sociodemografiche, psicologiche e i fattori di rischio, associati all'interesse di sottoporsi al test predittivo. La decisione di sottoporsi al test predittivo BRCA 1/2 è guidata maggiormente da fattori psicologici, più che sociodemografici (Meiser, 2005), tuttavia, nella decisione di fare il test sono state individuate delle condizioni sociodemografiche che ricorrono con maggior frequenza, nelle donne che decidono di fare il test.

In primo luogo, è stato riscontrato che la decisione di fare il test è più elevata nelle donne che negli uomini, questo perché i rischi associati alla mutazione dei geni BRCA 1/2 coinvolgono primariamente le donne (Lerman et al, 1994; Lerman et al., 2002; Biesecker et al., 2000). Tuttavia, non è sempre così e il genere non può ritenersi una variabile sempre rilevante nel determinare la scelta di sottoporsi al test. È stato dimostrato come uomini adulti, con figlie femmine, si sentano ugualmente motivati a sottoporsi al test, rispetto alle donne nelle medesime condizioni. (Biesecker et al., 2000).

L'età, come accennato sopra, è un altro indicatore sociodemografico utile per anticipare gli effetti psicologici del test, nelle donne ad alto rischio, e quindi anticiparne i comportamenti. Solitamente ragazze giovani sperimentano maggiori disagi psicologici nella prospettiva di fare il test, questo perché non hanno abbastanza esperienza nella presa di decisione, sperimentando in questo modo stati di incertezza e di dubbio. Tuttavia, non è consigliato sottoporsi al test prima dei trent'anni, in quanto non possono essere adottate opzioni di riduzione del rischio, fino a quell'età. Ci si aspetta, dunque, che la decisione di sottoporsi al test sia più frequente in donne in età adulta (Jeffers et al., 2014; Lerman et al., 1994).

Solitamente, le donne ad alto rischio, che decidono di fare il test, hanno un elevato livello di istruzione, sono assicurate sulla vita e, talvolta, sono già affette da cancro, vivono in una condizione familiare di forte coesione, e sono generalmente pessimiste (Lerman et al., 2002, Biesecker et al., 2000). Questa ultima caratteristica è in continuità con un'altra caratteristica di natura psicologica. Chi decide di sottoporsi al test, spesso,

ha un'elevata percezione del rischio e, il più delle volte, sovrastima il rischio personale di ammalarsi di cancro. Questo comporta una maggiore preoccupazione, che può portare allo sviluppo di un vero e proprio "stress da cancro", associato a manifestazioni di disturbi dell'umore (Lerman et al., 1994; Lerman et al., 2002) .

Tra gli altri aspetti che incentivano la decisione di sottoporsi al test, troviamo l'aver avuto un'esperienza diretta di cancro familiare in parenti stretti, o avere una storia personale di cancro al seno e/o all'ovaio; l'aver figli; manifestare una forte esigenza informativa (in particolare riguardo la stima personale di rischio oggettivo in caso di mutazione); avere una sicurezza psicologica tale da poter affrontare una condizione potenzialmente stigmatizzante, infatti «Il seno riveste un'importanza notevolissima dal punto di vista psico-emotivo-affettivo, e la sua mutilazione provoca nella donna una profonda modificazione dell'immagine sia del proprio Io ideale sia del Sé» (Federici, 2014); sovrastimare gli effetti positivi delle opzioni di riduzione del rischio, in particolare della sorveglianza intensificata; voler conoscere il proprio stato di portatore (o non portatore), in modo da poter intervenire anticipatamente con l'adozione di uno stile di vita sano, contribuendo attivamente alla riduzione del rischio di cancro (Lerman et al., 1994; Biesecker et al., 2000; Lerman et al., 2002; Dorval et al., 2008; Dancyger, Smith, Jacobs, Wallace, Michie, 2010; Jeffers et al., 2014).

3. La decisione di rinviare o non fare il test

Uno dei primi studi sugli effetti psicologici del test predittivo è stato condotto da Carey Lerman, a cavallo tra il 1994 e il 1997; i risultati sono stati pubblicati nel 1998, in un articolo dal titolo provocatorio: "*What you don't know can hurt you*" (Lerman et al., 1998), traducibile nell'italiano "Ciò che non sai può farti male". L'articolo riporta come in sottogruppi di membri di famiglie ad alto rischio la presenza di sintomi di "stress da cancro" siano predittivi di un successivo stato depressivo (Lerman et al., 1998). Tuttavia, questi sintomi sono maggiori tra coloro che decidono di non sottoporsi al test, che decidono di rinviarlo in un secondo momento, e che, spesso, rifiutano di partecipare alla consulenza genetica (Lerman et al., 1998). In sostanza, tra coloro che decidono di non sapere, da cui il titolo dell'articolo. Chi manifesta sintomi da stress da cancro già prima della consulenza probabilmente non farà il test e sarà soggetto agli effetti negativi annessi alla decisione. In chi manifesta elevati stati d'ansia o di stress, la prospettiva di

sottoporvisi potrebbe promuovere la comparsa di stati depressivi, anziché ridurli (Lerman et al.,1998).

Come abbiamo visto, queste condizioni di sintomi depressivi sono maggiori in sottogruppi di individui in cui i sintomi precedono la questione “test”. Tuttavia, lo stress, l’ansia, così come i disturbi dell’umore non sono sempre sinonimo di “negazione”. Tra le donne ad alto rischio, che si fanno avanti per essere testate, spesso si trovano esempi di elevata percezione del rischio personale e alti livelli di stress psicologico, che conducono a una maggiore vulnerabilità psicologica, associata agli effetti negativi del test predittivo , ma in questo caso la vulnerabilità psicologica si traduce in desiderio di conoscere, quindi di fare il test(Lerman, 1994).

In uno studio è stato rilevato come anche l’essere ottimisti, dunque manifestare atteggiamenti positivi nei confronti della vita, possa contribuire alla decisione di non sottoporsi al test:

«Gli ottimisti possono sovrastimare la probabilità di non aver ereditato la mutazione, così come sottovalutare le possibilità di sviluppare il cancro [...], tendono generalmente ad essere ottimisticamente irrealisti nell’interpretare come maggiormente frequenti gli eventi “positivi”, e nel ritenere gli eventi “negativi” come altamente improbabili. [...] Hanno maggiori capacità di resistere agli eventi stressanti della vita, adottando strategie che permettono loro di accettare e adattarsi alle circostanze che producono ansia. [...] Gli ottimisti accettano maggiormente la possibilità di avere un aumentato rischio di cancro o di trasmettere la mutazione ai propri figli senza sentirsi motivati a chiarire ulteriormente il proprio rischio sottoponendosi a un test genetico predittivo » (Biesecker et al., 2000, trad.it).

4. L’influenza della famiglia, dei figli e del desiderio di maternità nella decisione di fare il test

Nelle donne ad alto rischio in età adulta, variabili come avere una famiglia, dei figli, essere soggette a desiderio di maternità, possono influenzare la decisione di fare o non fare il test predittivo, così come l’adozione di comportamenti di riduzione del rischio, in caso di risultato positivo.

Un forte *desiderio di maternità*, o di pianificazione familiare, potrebbe influenzare la decisione di sottoporsi al test predittivo per la mutazione BRCA. Lo svelamento di una condizione di rischio aumentato di cancro, oltre a essere causa di stress, comporta, da una parte l'incremento della consapevolezza che misure di prevenzione efficaci potrebbero implicare l'adozione di opzioni di riduzione del rischio che compromettono la fertilità (in modo temporaneo o permanente); dall'altra, la consapevolezza che una eventuale mutazione dei geni BRCA 1/2, essendo questi geni autosomici dominanti, comporterebbe una probabilità del 50%, per ogni figlio, di ereditare la mutazione. Una delle ragioni principali espresse da coloro che hanno deciso di sottoporsi al test predittivo è sapere il rischio dei propri figli. La decisione di avere una gravidanza, soprattutto in donne che hanno avuto esperienze dirette di cancro familiare della mammella e/o dell'ovaio, è fortemente influenzata dal risultato del test predittivo (Lerman et al., 1994). Una madre potrebbe essere influenzata, per i propri figli, dalla prospettiva di poter vivere da vicino la malattia, sia direttamente che indirettamente, e non desidererebbe che i propri figli fossero messi nella condizione di prendere decisioni importanti o fossero oggetto di stigmatizzazioni, discriminazioni, ansia e *self-images* potenzialmente negative (Lerman et al., 1994; Segal et al., 2004). Non esistono molti studi in letteratura, che affrontano nello specifico l'associazione tra il desiderio di maternità e la volontà di sottoporsi al test predittivo. Alcuni studi, però, rivelano come la preservazione della fertilità sia un aspetto fondamentale nella scelta del trattamento contro il cancro (NICE, 2004; Kirkman, Winship, Stern, Neil, Mann, Fisher 2014). Questo giustifica le raccomandazioni che genericamente sono fornite in un contesto di consulenza genetica (per mutazioni del gene BRCA) sulla scelta di opzioni chirurgiche, le quali andrebbero adottate in un periodo successivo al soddisfacimento del desiderio di maternità (Chai et al., 2014). Una ricerca, condotta su pazienti affette da cancro della mammella, ha riportato come esse possiedano un forte desiderio di discutere sulla preservazione della fertilità con il proprio medico, qualora fossero ancora in un'età riproduttiva. Molto spesso, difatti, donne nubili o senza partner, che sono state precedentemente sottoposte a chemioterapia, non ricevono trattamenti che considerino sia l'efficacia terapeutica, che la preservazione della fertilità (Kirkman et al., 2014). Questo, per una questione di massimizzazione della sopravvivenza (Jeffers et al., 2014) o per aumentare le probabilità di successo della terapia (Kirkman et al., 2014). In particolare nel caso di cancro al seno alcuni trattamenti di cura prevedono il ricorso a farmaci e interventi chirurgici che riducono, o compromettono definitivamente, la

fertilità di una donna. Per questo motivo, soprattutto donne giovani, vengono supportate da uno specialista nel trattare la fertilità. Alcune donne però, questo perché hanno un'età più avanzata (anche se ancora fertili), o perché sono nubili o hanno ricevuto già un trattamento di chemioterapia (la chemioterapia potrebbe ostacolare la capacità riproduttiva di una donna), non ricevono il supporto adeguato per discutere della loro fertilità, perché in questi casi si ritiene che gli effetti della cura siano più importanti della preservazione della fertilità. Il rischio che una donna possa sperimentare condizioni di forte impatto psicologico (negativo) in seguito a un trattamento che non tiene in considerazione le sue esigenze riproduttive, è molto elevato. L'angoscia originata dall'essere senza figli e la sensazione di fallimento nel dover archiviare il proprio desiderio di maternità può persistere per molti anni (Kirkman et al., 2014). Queste considerazioni sono importanti perché molte donne, eleggibili a sottoporsi al test predittivo, possono avere una storia personale di cancro, così come il rischio di cancro, associato a una mutazione dei geni BRCA, non è lo stesso per tutte le donne: in alcuni casi, si veda per esempio per l'ovaio, l'operazione chirurgica potrebbe essere l'unica soluzione efficace in termini di risultati. In questo caso, quindi, una donna perderebbe la propria fertilità e di conseguenza la possibilità di soddisfare il proprio bisogno di maternità.

La decisione di sottoporsi al test predittivo non è così semplice, alla luce delle osservazioni appena fatte: potrebbe creare ansia nelle donne che si trovano in una situazione di alto rischio e che desiderano avere figli, pregiudicando il ricorso a comportamenti di svelamento di una condizione potenzialmente rischiosa, sia per sé, che per i propri cari; potrebbe indurre sentimenti di colpevolezza e di rabbia, nel momento di prendere una decisione, o di vergogna e senso di colpa, nella prospettiva di mettere i propri figli in una condizione di rischio; così come, d'altra parte, potrebbe costituire una valida motivazione a sottoporsi al test, in virtù di un senso del dovere verso gli altri; potrebbe anche creare conflitto decisionale, cioè problemi a prendere una decisione riguardo al fare il test o meno (Lerman et al., 1994; Dancygen et al., 2010; Segal et al., 2004). Queste, tuttavia, sono solo ipotesi formulate, in base ad evidenze riscontrate in contesti simili e in ricerche contigue, che purtroppo non affrontano il tema in modo approfondito.

Il contesto familiare e la presenza di figli costituiscono un ulteriore fattore, che potrebbe sensibilmente influenzare la decisione di *testing*. Il *contesto familiare* in cui si

vive è un valido indicatore di previsione nella scelta di sottoporsi al test. In alcuni studi, è stato dimostrato come donne ad alto rischio, inserite in una situazione di coesione familiare, si sottopongono al test con maggiori probabilità di coloro che, al contrario, vivono in un contesto familiare costituito da deboli legami relazionali. I membri di una famiglia coesa sanno affrontare meglio gli eventi stressanti della vita, come una potenziale predisposizione al cancro, e sanno reagire meglio alle condizioni di malattia o di morte di un figlio (Biesecker et al., 2000; Dancyger et al., 2010). Nonostante l'evidenza empirica avvalori l'idea di coesione familiare, in funzione di una migliore presa di decisione, è stato dimostrato che, qualora si verificassero malattie o disturbi di natura rischiosa, nella prima fase dello sviluppo educativo dei propri figli, la stabilità e il funzionamento della famiglia verrebbero messi in discussione, così come l'armonia familiare sarebbe pesantemente minacciata (Jeffers et al., 2014).

I figli rappresentano, nel contesto familiare, una delle motivazioni principali, che conducono alla presa di decisione associata al test genetico. La motivazione descritta poggia su un concetto di *responsabilità genetica*, una sorta di obbligo “morale” nei confronti degli altri familiari, in particolare dei figli, che si pone su un livello superiore rispetto alle motivazioni strettamente correlate a un beneficio personale (Dancyger et al., 2010). La responsabilità genetica è più forte nelle donne che negli uomini, nonostante non possa considerarsi una “responsabilità di genere”.¹ L'assolvimento di un dovere morale nei confronti della famiglia è forse più forte nelle donne, in quanto la loro identità si costruisce nella messa in relazione con gli altri, definendosi prevalentemente nel ruolo di madre, moglie e sorella più di quanto non accada negli uomini (Dancyger et al., 2010). L'onere di responsabilità genetica coinvolge l'intera famiglia, non solo il genitore (o la genitrice), ma tutti coloro che ne fanno parte e che abbiano raggiunto l'età (o la maturità), per assolvere a degli obblighi morali nei confronti dei propri cari. Questa sorta di dovere potrebbe annullare o affievolire ogni altra tipologia di considerazione in merito alle conseguenze del test. È stato dimostrato che, nonostante il fatto che una madre possa sentirsi colpevole e provare sentimenti di vergogna, per il fatto che la trasmissione della mutazione possa mettere a rischio la vita dei propri figli, essa si sente in obbligo di sottoporsi al test, e di motivare la figlia a farlo (Dancyger et al., 2010).

¹ Le differenze tra uomini e donne nella decisione di sottoporsi al test predittivo BRCA sono state discusse nella prima parte di questo capitolo.

Per quanto riguarda la decisione, se rivelare, o meno, l'esito del test genetico ai propri familiari, è stato osservato che le donne sono più disposte a rivelare il risultato del proprio test a un'altra donna, come per esempio ad una figlia, soprattutto qualora l'esito fosse positivo. Questo perché sono proprio le donne a subire maggiormente le conseguenze della mutazione (Segal et al., 2004). Sebbene rivelare un'informazione così importante ai propri figli sia un evento stressante, come abbiamo già visto in precedenza, essere a conoscenza della situazione di rischio che potrebbe riguardare la prole è una delle motivazioni principali che muovono i genitori a sottoporsi al test genetico, specialmente per i padri.

Capitolo III

La comunicazione del rischio nella decisione di fare o non fare il test predittivo BRCA

1. La consulenza genetica e il test predittivo BRCA

L'isolamento dei geni BRCA 1 e BRCA 2 ha incentivato le imprese biotecnologiche alla realizzazione di test genetici sempre più sensibili alla rilevazione di mutazioni a carico dei geni di suscettibilità di cancro al seno e all'ovaio, ora disponibili sia ai fornitori di servizi sanitari, che al grande pubblico.

Come è stato osservato nel primo capitolo, il tema del test genetico è, per certi versi, controverso e difficile da collocare all'interno di un quadro generale che ne disciplini l'utilizzo, senza lasciare margini di ambiguità, in particolare, dal punto di vista delle disposizioni legislative, sia nazionali, che internazionali. L'elevato numero di test genetici *direct-to-consumer*, test genetici resi disponibili al pubblico e acquistabili facilmente on-line, ha reso difficile riconoscere una valida linea di confine finalizzata a individuare ciò che è giusto ed etico e ciò che non lo è. Tuttavia, «per le implicazioni personali e familiari collegate al test genetico, tutti i documenti internazionali e nazionali, raccomandano che l'esecuzione di un test e l'interpretazione dei risultati avvengano sempre nel contesto di una consulenza genetica e di un percorso assistenziale specifico» (Dipartimento Ligure di Genetica [DLG], s.d.).

La consulenza genetica può essere definita come:

« [...] the process of helping people understand and adapt to the medical, psychological, and familial implications of genetic contributions to disease»
(Vos et al., 2011, pp. 800).

Dalla definizione riportata, quindi, la consulenza genetica si configura come un aiuto fornito alla persona, affinché possa comprendere quale sia il contributo che i propri geni apportano al (probabile) sviluppo della malattia, in modo che egli possa adattarsi alle implicazioni mediche, psicologiche e familiari che da essa ne derivano. Quest'ultima parte acquisisce notevole rilevanza, in particolare nel caso discusso. La consulenza genetica è un processo di comunicazione rivolto ad un individuo e alla sua

famiglia, e tratta, in particolare, i problemi che emergono dalla rilevazione di un disordine genetico nella famiglia, o dal rischio associato alla sua rilevazione [CNB-CNBBSV]. Lo scopo della consulenza è allora quello di aiutare gli individui a comprendere il disordine genetico, in particolare la sua natura, le implicazioni per la famiglia, qualora ne fosse rivelata la presenza, le opzioni disponibili per la gestione della malattia, o per la gestione e la riduzione del rischio che questa si sviluppi, sia per il singolo individuo, che per la famiglia nel suo complesso [CNB, 1999] .

La definizione di consulenza genetica, e delle informazioni ad essa collegate, sono trattate in questa sede facendo riferimento al caso Italiano, in particolare all'ambito della genetica oncologica, secondo cui il processo clinico, che conduce alla diagnosi di tumore ereditario e alla gestione dei soggetti che hanno un rischio aumentato di sviluppare il cancro, si definisce "*Consulenza Genetica Oncologica*" (CGO)(AIOM-SIGU, 2013).

La CGO viene offerta ad una persona, e spesso anche ai membri di una famiglia, che sono o ritengono di essere a rischio di tumore, in quanto portatori di una predisposizione genetica di tipo ereditario. Per poter accedere alla CGO è importante rispondere ad alcuni requisiti, tra cui il più importante è la raccolta della storia familiare dell'individuo che richiede la consulenza. La CGO può comunque essere consigliata, sulla base dell'osservazione di alcuni segni clinici, che configurino una probabilità di avere una mutazione, pari o superiore al 10%, così come convenzionalmente accettato (AIOM-SIGU, 2013).

Secondo le raccomandazioni del *NICE (The National Institute for Health and Care Excellence)*, le quali possono essere contestualizzabili anche al caso Italiano, sulla classificazione del Carcinoma Familiare alla Mammella (CFM) e l'assistenza delle persone ad alto rischio di CFM, un soggetto sano, senza storia personale di CFM, che presenta sintomi mammari o preoccupazioni per i familiari, dev'essere valutato in base alla propria storia familiare. Deve, quindi, essere raccolta la storia familiare, relativa ai parenti di primo e secondo grado e, successivamente, devono essere ottenute informazioni che possono costituire un importante indizio per rilevare la possibilità di essere in presenza di un alto rischio di CFM (età della diagnosi, sede neoplasie, neoplasie multiple, discendenza Ebraica). La valutazione del rischio deve essere fatta durante una consulenza specialistica che può essere richiesta: qualora fossero emerse

dall'analisi della storia familiare casi di neoplasie mammarie in parenti di primo grado, in giovane età o in qualunque età; in casi di Carcinoma Mammario (CM) bilaterale, sotto i 50 anni; se sono presenti due parenti di primo o secondo grado con carcinoma mammario, o carcinoma ovarico, a qualsiasi età (almeno uno dev'essere di primo grado). È importante che i familiari appartengano allo stesso ramo parentale. Qualora questi criteri non fossero soddisfatti, non sarebbe necessario l'accesso alla consulenza specialistica (Cartabellotta et al., 2013).

Nelle malattie genetiche ereditarie, la storia familiare è fondamentale per la rilevazione di una predisposizione a un aumentato rischio di cancro, per questo motivo si rivela di primaria importanza che i familiari dell'individuo che per primo ha chiesto la consulenza, siano coinvolti nella CGO. Spesso, il test genetico per la rilevazione di una mutazione genetica ad alta suscettibilità di cancro mammario-ovarico è proposto al familiare cui è stato diagnosticato il tumore, in modo da ottenere un risultato il più attendibile possibile. Ciononostante, non è semplice reclutare il familiare più "idoneo". Come abbiamo visto nel primo capitolo, il rischio di reclutare la persona sbagliata è molto elevato, il familiare eletto al *testing* potrebbe essere affetto da una forma di cancro sporadico e non ereditario.

La consulenza genetica è imprescindibile, nell'ambito di un'indagine medica, dall'esecuzione di un test genetico (predittivo) e si esplica in due momenti principali: la consulenza genetica pre-test e la consulenza genetica post-test (Dipartimento Ligure di Genetica, s.d.; AIOM-SIGU, 2013).

Nella *consulenza pre-test*, sono chiariti gli aspetti che possono apparire poco chiari a chi si sta preparando all'esecuzione del test genetico. Si chiariscono dunque i significati dei possibili risultati che possono essere ottenuti, i limiti del test, le implicazioni legate ai risultati e la specificità del test che si andrà a fare. Si ricostruisce l'albero genealogico della famiglia (in genere fino al terzo grado di parentela) e si ottiene il consenso all'esecuzione dell'indagine (Dipartimento Ligure di Genetica, s.d.; AIOM-SIGU, 2013). In questa fase della consulenza, è fondamentale che l'aspetto comunicativo sia tenuto in grande considerazione, in modo da evitare un possibile "scollamento comunicativo" [CNB, 1999] che potrebbe verificarsi, qualora non vi fosse

la condivisione di uno stesso codice tra lo specialista di genetica medica¹ e la persona che ha richiesto la consulenza. Nell'ambito della consulenza genetica, dovrebbero, difatti, essere forniti gli strumenti per comprendere i risultati di un test genetico, in modo da evitare che la decisione di sottoporsi al test sia presa in modo inconsapevole, quindi senza il ricorso a euristiche, biases e distorsioni, più o meno consapevoli, che potrebbero compromettere una presa di decisione informata. Chi presenta una storia familiare di cancro, solitamente tende a sovrastimare il rischio, ovvero a percepire il rischio in modo nettamente superiore al rischio reale, e potrebbe quindi avere l'impressione di essere molto probabilmente il portatore di una mutazione genetica ad alto rischio di cancro (Lerman et al., 1994). È importante intervenire garantendo un supporto psicologico tale che la decisione sia guidata da valutazioni personali accurate. Per questo motivo, è fondamentale ricorrere a strategie di informazione basate sull'educazione dell'individuo (*educational approach*), fornendogli le conoscenze necessarie per poter affrontare il test, in un linguaggio accessibile anche a un pubblico profano, e che andrebbero idealmente integrate con un approccio di consulenza (*counseling approach*), che lo supporti invece nella comprensione ottimale, fornendogli gli strumenti di natura cognitiva e psicologica indispensabili alla presa di decisione informata (Lerman et al., 1997).

Nella *consulenza genetica post-test*, il risultato del test è stato rivelato, si deve quindi procedere alla correlazione del risultato con le manifestazioni cliniche e approfondire con gli interessati gli effetti clinici della patologia diagnosticata, o della mutazione genetica rilevata. I risultati ottenuti devono dunque essere ulteriormente esplicitati, in base alle conseguenze della specificità del risultato rilevato. Il test genetico BRCA può risultare: (i) *positivo*, è dunque riscontrata una mutazione patogenetica associata ad un aumentato rischio di cancro e ad un'alta probabilità che il cancro sia ereditabile dai familiari; (ii) presentare *varianti di significato incerto (VUSs)*, per le quali non è nota la natura istologica e pertanto non è classificabile come patogenetica dal punto di vista clinico; (iii) *non informativo*, qualora il risultato fosse "normale", quindi nel caso in cui nessuna variante fosse stata identificata o, se identificata, non fosse risultata classificabile come patogenetica. In ogni caso,

¹ In Italia la consulenza genetica è fornita da uno specialista di genetica medica (o da chi possiede una laurea equipollente), che può avvalersi del supporto di uno psicologo clinico, formato appositamente per la specificità del ruolo. In altre zone europee, esistono diverse figure professionali operanti nel sistema sanitario, che possono svolgere questo compito, purché opportunamente specializzate (CNB-CNBBSV).

andrebbero sottolineati i limiti e i potenziali rischi associati al test predittivo già nella consulenza pretest. Per esempio, gli individui in cui non è stata rilevata una mutazione dovrebbero essere consapevoli della natura probabilistica del rischio associato a una mutazione genetica BRCA. Essere portatori della mutazione non significa che inevitabilmente si svilupperà il cancro, così come non essere portatori non implica l'impossibilità di potersi ammalare, nell'arco della vita. Allo stesso tempo, gli individui in cui la mutazione è stata accertata dovrebbero essere messi al corrente delle opzioni di gestione e riduzione del rischio di cancro alla mammella e all'ovaio e delle opzioni di diagnosi precoce disponibili, così come dovrebbero essere informati dei potenziali limiti ad esse associati (Lerman *et al.*, 1994; AIOM-SIGU, 2013). La consulenza genetica post test dovrebbe inoltre essere in grado di fornire il sostegno necessario all'elaborazione di strategie personali per affrontare le situazioni emerse in seguito alla diagnosi genetica, fornire informazioni riguardanti le possibili implicazioni del risultato ottenuto per i familiari (sia dal punto di vista psicologico che dal punto di vista del rischio di essere portatori della mutazione), e quindi fornire anche ai familiari a rischio la possibilità di poter accedere alla CGO (Dipartimento di Genetica Ligure, s.d.).

2. Come comunicare il rischio nel supporto alla decisione informata per il test predittivo BRCA 1/2

Il progresso della ricerca nella biologia molecolare e negli studi di genetica ha, da un parte, promosso l'ampliarsi di nuovi orizzonti nella medicina e nel rapporto tra medico e paziente, dall'altra, si è dovuta confrontare con un contesto comunicativo complesso, «in cui il rapporto fra individuo, realtà mediale, ricerca scientifica e medicina rischia di diventare un vero e proprio scontro tra linguaggi» (Federici, 2015, p.70). Una decisione, affinché possa basarsi su criteri di consapevolezza, deve essere supportata da una corretta comprensione della decisione e delle sue conseguenze, la quale può realizzarsi attraverso la mediazione di un consulente che supporti l'individuo nel superamento del “*gap linguistico*”, che intercorre tra il *linguaggio iperspecialistico* degli esperti e il *lessico comune* del pubblico profano (Federici, 2015).

Il supporto alla decisione di fare il test genetico predittivo BRCA non si esaurisce tuttavia in un processo comunicativo fondato sulla condivisione di un codice comune. La decisione potrebbe essere stata presa a partire da fattori che implicano il coinvolgimento tanto della dimensione cognitiva, quanto di quella emotiva, che si associa principalmente all'esperienza personale (Shatz *et al.*, 2015). Il modo in cui

un'informazione probabilistica relativa al rischio di sviluppare il cancro ereditario della mammella e dell'ovaio è memorizzata ed interpretata, quindi il modo in cui il rischio è percepito, segue un processo articolato. Il messaggio veicolato, oltre a contenere l'informazione fondamentale alla decisione, è infarcito di ulteriori informazioni extralinguistiche, legate perlopiù ai diversi contesti (medico, psicologico, familiare) in cui l'individuo si inserisce. L'effetto congiunto di questa sovrapposizione contestuale si tramuta in comportamenti, risultati, dai quali è possibile osservare gli effetti a breve termine, conseguenti alla percezione del rischio comunicato, come l'insorgere nel breve periodo di determinati stati psicologici, in particolare di ansia e stress, l'influenza nelle decisioni e nelle intenzioni mediche e l'adozione di comportamenti che si esplicano in importanti cambiamenti nella vita della persona (Vos *et al.*, 2012).

La comunicazione del rischio, nell'ambito di una consulenza deve, quindi, da una parte, focalizzarsi sull'informazione in sé (formato di presentazione dell'informazione, tipo di informazione comunicata, formato delle domande per la misurazione della percezione del rischio, informazioni socio-demografiche del destinatario, storia familiare, esperienze di cancro e processi cognitivi), dall'altra, sull'individuo che riceve la consulenza (*counselee*), individuandone i tratti di personalità; il modo in cui egli si rapporta con i valori, le credenze e le grandi domande esistenziali; la ricerca di certezze, non tanto sull'entità numerica dell'informazione probabilistica, quanto, invece, per esempio, sulla certezza del rischio personale di cancro, o del rischio di cancro nei propri familiari, per adattare dunque la decisione medica all'opzione migliore di gestione e riduzione del rischio personale di cancro al seno e all'ovaio (Vos *et al.*, 2011).

La comunicazione del rischio deve, allora, riguardare il rischio individuale, il rischio familiare e il rischio associato al test genetico, e deve essere formulata a partire da alcune osservazioni elaborate nel contesto di studi precedenti, con lo scopo di comprendere i tratti essenziali di un individuo, nel nostro caso, di una donna adulta ad alto rischio di cancro, che si presta ad affrontare la decisione di sottoporsi al test per la rilevazione di una possibile mutazione BRCA. In una sintesi degli studi, elaborata da Lerman e Croyle (Lerman & Croyle, 1999, trad. it.), sono emerse le seguenti evidenze:

«[...] (i) molti individui ad alto rischio con una storia familiare di cancro sovrastimano il proprio rischio personale di cancro; (ii) la consapevolezza riguardo ai rischi associati al

test genetico è limitata; (iii) la decisione di sottoporsi al test è influenzata fortemente dall'esagerazione del modo in cui si percepisce il rischio di poter sviluppare il cancro, e meno dalla percezione dei rischi associati al test genetico; (iv) la percezione del rischio è spesso resistente agli standard degli approcci educativi e di counseling adottati; (v) lo stress psicologico e i processi di resistenza influenzano l'elaborazione delle informazioni di rischio e, di conseguenza, la decisione di fare il test; (vi) l'influenza della famiglia gioca un ruolo importante nella consapevolezza del rischio, nella decisione di testing e nei risultati finali» (Lerman & Croyle, 1999, trad. it.).

Queste osservazioni evidenziano alcuni concetti fondamentali che ricorrono nell'interpretazione, memorizzazione e comprensione dell'informazione del rischio, sia del rischio associato alla determinazione di un'elevata probabilità di sviluppare il cancro, che del rischio strettamente collegato al test genetico in sé. La comunicazione del rischio non è una questione semplice da definire, così come non è facile trovare soluzioni comunicative idonee a supportare una decisione informata, ovvero priva delle limitazioni cognitive e dei fattori emozionali che favoriscono nell'individuo il ricorso a euristiche, errori interpretativi, biases e distorsioni, che assoggettano l'individuo, trasformandolo in un decisore non ottimale (Reyna, Nelson, Han, Pignone, 2015).

2.1 Errori interpretativi nella distorsione del rischio: euristiche e biases

Comunicare il rischio e fornire gli strumenti utili per scegliere, in modo consapevole, se fare o non fare il test predittivo è comunque una sfida per un *counselor* genetico che si presta ad iniziare una consulenza genetica in individui potenzialmente ad alto rischio. Da quanto è stato detto finora, è possibile riflettere su alcuni aspetti che sono emersi con maggior frequenza: la percezione del rischio, la storia familiare, l'esperienza personale. Questi aspetti appartengono alla sfera delle emozioni, in quanto implicano un elevato coinvolgimento emotivo, e sono i fattori che maggiormente influenzano il processo decisionale. La psicologia riconosce due modi principali in cui possono essere interpretate le informazioni: uno di tipo cognitivo ed uno di tipo emotivo. È stato dimostrato che, nel caso specifico della disponibilità ad effettuare il test BRCA 1/2 in donne ad alto rischio, le informazioni sono interpretate in entrambi i modi (emotivo e cognitivo). Nonostante le teorie contemporanee siano concordi nel riconoscere una certa complementarità tra emozione e cognizione (Reyna *et al.*, 2015), nella specifica condizione finora discussa, è stato osservato come, nella decisione finale,

l'influenza del coinvolgimento emotivo prevalga sull'influenza delle abilità cognitive, in particolare di *numeracy* (capacità personale di comprendere ed elaborare informazioni numeriche). Nella fattispecie, il rischio percepito e l'esperienza familiare influenzano la decisione di sottoporsi al test (Shatz *et al.*, 2015). La decisione di effettuare il test predittivo è complessa e si basa su pensieri non necessariamente logici, talvolta rappresentati dal ricorso a scorciatoie cognitive, le euristiche, altre volte caratterizzati da errori sistematici di giudizio e biases, distorsioni di valutazione basate sul pregiudizio, che portano ad errori o mancanza di oggettività, nel giudicare un evento o una specifica situazione.

Le euristiche sono regole di decisione, strategie cognitive che inducono a ignorare un'informazione allo scopo di prendere una decisione in modo veloce e frugale (Reyna *et al.*, 2015). Una donna ad alto rischio, molto probabilmente, ha sperimentato personalmente la malattia in qualche familiare. L'esperienza personale, in tal caso, favorisce il ricorso all'*euristica della rappresentatività* (Tversky e Kahneman, 1974), attraverso cui si valuta la probabilità di un'ipotesi basandosi su un giudizio di similarità, che rivela una somiglianza tra l'esperienza di malattia vissuta da un familiare e la propria, anticipandone una simile traiettoria. Un effetto associato al ricorso all'euristica della rappresentatività può essere rinvenuto nella volontà di sottoporsi al test predittivo, di sottoporsi ad un intervento chirurgico preventivo di rimozione di seno e/o ovaie, o, semplicemente, di adottare comportamenti finalizzati a prevenire la malattia, o a diagnosticarla precocemente, in modo da differenziare il proprio percorso di vita da quello vissuto dal familiare (Jeffers *et al.*, 2014).

In uno studio sulla disponibilità all'effettuare il test genetico BRCA 1/2 in donne adulte, è stato verificato come, tra individui ad alto rischio, il livello di numeracy non sia il principale responsabile di variazioni di comportamento, laddove in individui a basso rischio con bassi livelli di numeracy la probabilità di riscontrare cambiamenti di comportamento sono maggiori (Shatz *et al.*, 2015). Questo significa che l'abilità personale nel comprendere ed elaborare dati statistici non può essere associata all'abilità nell'interpretare i risultati, e che coloro che possiedono bassi livelli di numeracy associano alla decisione un numero maggiore di informazioni non numeriche, manifestano una maggiore suscettibilità a euristiche e biases, e una tendenza ad esibire valori e preferenze inconsistenti (Reyna *et al.*, 2015). Il livello di numeracy individuale, ovvero l'abilità di manipolare e comprendere informazioni in formato numerico,

potrebbe costituire un valido indicatore di riferimento per comunicare informazioni di tipo quantitativo, pertanto occorre conoscerlo al fine di individuare i canali e i formati più utili nella comunicazione del rischio (Lea *et al.*, 2011). La decisione di sottoporsi al test predittivo non è quindi fondata sulla comprensione dei molteplici fattori che la caratterizzano, come ci si aspetterebbe, invece, da una valutazione di natura strettamente cognitiva (e quindi razionale). La comprensione, e la conseguente decisione, piuttosto, si fondano tendenzialmente su di un singolo indizio (*one-reason-based heuristic*): l'aver una storia familiare (Shatz *et al.*, 2015).

Quando un paziente, in seguito alla consulenza pre-test, decide di sottoporsi al test genetico predittivo, compie una scelta basandosi sulla valutazione dei costi e dei benefici ad essa collegati; in particolare, compie una previsione delle conseguenze positive e negative di effettuare il test. Questo aspetto decisionale rappresenta un'euristica di giudizio molto frequente nella presa di decisione in ambito medico, ed è spesso soggetto a distorsioni compiute nella valutazione previsionale di uno stato emotivo futuro (*affective forecasting heuristic*). Spesso, un individuo tende a sovrastimare l'impatto che eventi emotivi futuri (specialmente negativi), potrebbero avere sul proprio benessere psico-fisico (Shatz *et al.*, 2015). L'adozione di un simile pregiudizio costituisce un fenomeno definito *impact bias*. Il fenomeno dell'*impact bias*, nella previsione di stati emotivi futuri, comporta spesso sovrastime del rischio percepito, sia da parte del paziente (*affective forecasting bias*), che da parte del medico, che ne anticipa lo stato emotivo (*emphatic forecasting bias*), caratterizzandosi per un'eccessiva avversione al rischio. L'evidenza più rilevante è riscontrata nel fatto che l'anticipazione futura di un'eccessiva intensità emotiva, riferita alle proprie condizioni di salute, sia superiore in soggetti sani che non in soggetti effettivamente malati, nei quali, per esempio, è già stata diagnosticata una malattia potenzialmente letale come il cancro (*disability paradox*). L'impatto emotivo del possibile risultato positivo di un test genetico è sovrastimato. I risultati psicologici, associati al fare il test predittivo, non sono necessariamente così negativi come ci si potrebbe aspettare. Anche qualora fosse rinvenuta una mutazione genetica associata ad aumento del rischio di cancro, e quindi il test fosse risultato positivo, il livello di stress ha un picco subito dopo lo svelamento del risultato, ma ritorna nella norma con il tempo (Lerman *et al.*, 2002; Peters, Laham e Pachter, 2013).

Il fenomeno dell'impact bias potrebbe giustificare il sottoutilizzo del test genetico predittivo nello specifico, di gruppi familiari potenzialmente a rischio di carcinoma familiare alla mammella e all'ovaio. Una donna ad alto rischio si sottopone al test genetico predittivo BRCA 1/2 generalmente spinta dal desiderio di conoscere la presenza di un aumentato rischio di cancro, sia per sé stessa, ma soprattutto, nel caso abbia figli, per i propri familiari. L'anticipazione di uno stato emotivo relativo ad eventi negativi futuri, come il risultato positivo di un test, potrebbe associarsi al fallimento riscontrato nel riconoscere le proprie risorse di difesa. La letteratura suggerisce che previsioni di stati emotivi futuri sono influenzate dalla valutazione di una situazione potenzialmente stressante (prima valutazione) e dalle abilità percepite nel reagire a questa situazione (seconda valutazione) (O'Neill *et al.*, 2014). Nella decisione di fare il test, una donna adulta con figli è allora influenzata dalla percezione della propria capacità di reagire ad un risultato positivo del test, così come dalla percezione delle capacità di reagire al risultato dei propri familiari e, in particolare, dei propri figli, coinvolti a causa del carattere ereditario della mutazione. Una donna adulta potrebbe essere soggetta ad impact bias anche qualora dovesse decidere di rivelare i risultati di un test genetico ai propri figli, anticipando come essi reagirebbero emotivamente nell'apprendere i risultati del test (O'Neill *et al.*, 2014).

Affinché una donna possa decidere consapevolmente se fare o non fare il test genetico predittivo BRCA, il counselor genetico dovrebbe intervenire per ridurre l'impact bias, sia nella consulenza pre-test, che in quella post-test. La capacità di predire l'impatto emotivo di eventi futuri, costituisce un ottimo strumento di decisione, se privo di distorsioni di valutazione e di giudizio. Interventi mirati potrebbero aiutare a ridurre l'impact bias, agendo in modo che la paziente si "defocalizzi" dalle conseguenze negative di un evento, spostando l'attenzione sugli altri aspetti decisivi come la famiglia, il lavoro, il benessere, oppure facendo in modo di accrescere, nella paziente, la consapevolezza di essere disposta di un sistema immunitario psicologico che la protegge dalle minacce. Si interviene in tal modo sul miglioramento di aspetti come l'autostima o l'autocontrollo, puntando direttamente sull'accrescimento dell'intelligenza emotiva della paziente (Peters *et al.*, 2013).

L'interpretazione dell'informazione di rischio è, quindi, un processo soggettivo. L'individuo interpreta soggettivamente il proprio rischio di cancro, attraverso il ricorso ad euristiche, attraverso la mediazione delle proprie credenze sull'ereditarietà della

mutazione e del cancro in generale, l'esperienza familiare, il bisogno di controllo, il confronto sociale e le motivazioni soggettive (Vos, Oosterwijk, Gomez-Garcia, Menko, Collee, Van Asperen, Jansen, Stiggelbout, and Tibben, 2012). Intervenire su questi aspetti è allora di importanza primaria, affinché un individuo possa decidere, con la maggiore consapevolezza possibile, se fare o non fare il test genetico predittivo BRCA.

2.2 Formati della comunicazione

Una mutazione genetica BRCA 1/2 aumenta il rischio di sviluppare il cancro familiare alla mammella e all'ovaio, ma la sua rilevazione non predice con certezza le probabilità di sviluppare effettivamente la malattia nel corso della vita. Il processo di comunicazione in ambito medico e di promozione alla salute deve fare i conti con il cambiamento di paradigma, che vede il paziente assumere una posizione centrale nel processo decisionale, il che significa che il rischio deve essere comunicato in un formato tale che la decisione sia presa nel modo più consapevole possibile, rispettando i valori e le preferenze del paziente (Reyna et al., 2015). L'elevato coinvolgimento emotivo, associato all'esecuzione del test genetico predittivo, tuttavia, è spesso causa di decisioni guidate da euristiche, biases ed errori sistematici di giudizio, e i valori e le preferenze dell'individuo sono difficilmente identificabili a causa dell'incertezza. Comunicare un'informazione probabilistica associata alle probabilità di sviluppare il cancro, in caso di una mutazione del gene BRCA 1 o BRCA 2, implica comunicare un'informazione incerta, ad un individuo che, al contrario, vuole solo avere la certezza di essere o non essere a rischio di cancro (Vos et al., 2011). L'incertezza non si riferisce solo al sapere di avere o non avere la mutazione, quindi non si risolve una volta eseguito il test predittivo, è, invece, insita nell'informazione probabilistica, in quanto non si può sapere se si svilupperà un tumore, anche in caso di test negativo, né un test positivo è sinonimo di malattia.

I formati di comunicazione utilizzati possono essere importanti, nel guidare un'interpretazione della stima probabilistica del rischio che rifletta il più possibile la sua effettiva portata. Tuttavia, non è chiaro quali siano i fattori, nella presentazione delle informazioni, che promuovono una comunicazione del rischio più efficace (Timmermans, Ockhuysen-Vermey e Henneman, 2008). I formati di comunicazione del rischio non funzionano allo stesso modo per ogni individuo, in quanto le capacità di comprensione possono variare in base ai livelli di *numeracy* (competenza numerica), di

health literacy (alfabetizzazione della salute) e al coinvolgimento emotivo associato al rischio che si vuole comunicare. Alcuni rischi, infatti, possono di per sé evocare maggiori timori di altri, indipendentemente dalla stima scientifica della probabilità ad essi associata (Thomas, Edwards, Grey., 2005; Timmermans *et al.*, 2008; Lea, Kaphingst, Bowen, Limpkus e Hadley, 2010; Reyna *et al.*, 2015;).

Le principali riflessioni, inerenti al formato da utilizzare per comunicare il rischio, in particolare, nella presa di decisione in ambito medico, includono: la tipologia di formato visivo/verbale, il tipo di linguaggio associato al rischio, il tipo di formato numerico associato alla stima probabilistica del rischio (percentuale, frequenza, proporzione), la cornice temporale, e il tipo di *framing* (positivo/negativo).

Una prima riflessione riguarda la tipologia di formato, in particolare il *formato grafico* (in opposizione al formato verbale, che include solo il testo scritto). Comunicare un'informazione probabilistica di rischio ricorrendo a un grafico, o a un'immagine che lo rappresenti, è particolarmente indicato per individui con bassi livelli di numeracy, per i quali una presentazione del rischio in formato numerico potrebbe essere soggetta a incomprensioni (Hawley, Zikmund-Fisher, Ubel, Jancovic, Lucas, & Fagerlin, 2008). Un aspetto fondamentale della comunicazione del rischio è la natura astratta del suo formato quantitativo e dell'informazione statistica ad esso associato. L'informazione probabilistica comunicata risulta, allora, difficile da comprendere, e, di conseguenza, non avrà un grande impatto nella presa di decisione. Diversamente, più concreta è la sua espressione più sarà facile da immaginare e, quindi, influenzerà la decisione. Soprattutto quando l'informazione probabilistica è associata ad un rischio ad alto coinvolgimento emotivo, le probabilità che questa sia sovrastimata sono molto elevate, così come precedentemente abbiamo osservato nell'elevata percezione del rischio associata alla mutazione BRCA. È stato dimostrato che il formato grafico nella presa di decisione in ambito medico è ben accettato da chi dispone sia di bassi, che di alti livelli di numeracy, e che l'inclusione del formato grafico, nel supporto alla decisione, è un metodo raccomandabile per promuovere la valutazione di rischi e benefici associati ad una scelta, quindi per supportare il processo decisionale (Hawley *et al.*, 2008). Ovviamente, anche nella rappresentazione grafica del rischio, così come per il formato numerico, la tipologia di formato grafico deve essere fatta su misura, in base alle caratteristiche individuali del paziente e del tipo di rischio comunicato (Hawley *et al.*, 2008; Thomas *et al.*, 2005; Timmermans *et al.*, 2008). Esistono numerosi strumenti di supporto alla

decisione informata, utilizzati in ambito clinico, per veicolare il rischio stimato per ciascun individuo. Alcuni integrano il formato visivo² con quello verbale, utilizzando le tecnologie di intelligenza artificiale che riproducono il funzionamento della mente nella presa di decisione.³

Il formato numerico. L'informazione numerica, associata alla stima del rischio, può essere espressa essenzialmente con due formati: il formato percentuale e il formato di frequenza. Il formato percentuale è il formato numerico più difficile da comprendere, in quanto non sempre è chiaro qual è la classe di riferimento alla quale si riferisce, ovvero a chi o a cosa si riferisce il rischio (Thomas et al., 2005; Timmermans et al., 2008). Per avere un esempio delle difficoltà nel comprendere un dato percentuale, consideriamo una frase come: “La mammografia riduce il rischio di cancro al seno del 25%” (Thomas et al., 2005). Il significato di questa frase potrebbe essere ambiguo. A cosa si riferisce quel 25%? La frase fornisce una stima del rischio relativo, ovvero del rischio associato a tutte coloro che si sottopongono alla mammografia, ma non si sa qual è il rischio assoluto né la cornice temporale di riferimento. Un modo migliore per presentare la stessa informazione potrebbe essere: “di 1000 donne che non si sottopongono a mammografia, 4 moriranno di cancro al seno nei prossimi dieci anni, laddove per 1000 donne che si sottopongono a mammografia, ne moriranno 3” (Thomas et al., 2005). E' chiaro come la percezione del rischio possa variare significativamente quando si utilizzano formulazioni oscure e incomplete. Le frequenze, invece, sono più facili da comprendere e da immaginare rispetto alle percentuali, in particolare se il rischio è espresso come frequenza naturale, per cui è chiaro quale sia la classe di riferimento (relazione tra numeratore e denominatore) (Timmermans et al., 2008). Per esempio dire che “20 donne su 100 in cui è stata accertata la presenza di una mutazione del gene BRCA 2 svilupperanno il cancro all'ovaio nel corso della vita” è chiaro e comprensibile e non lascia spazio a fraintendimenti. Quando si presenta il rischio in un

² Spesso si utilizzano rappresentazioni grafiche definite “*population figures*”, informazioni visive che rappresentano la frequenza associata al rischio. Per esempio, se 20 donne su 100 si ammalano di cancro all'ovaio, in caso di mutazione BRCA 2, in una tabella a caselle 10x10, 20 caselle sarebbero evidenziate in un colore diverso dalle altre, in quanto rappresentano le 20 donne che svilupperanno il cancro in caso di mutazione. Queste rappresentazioni consentono di personalizzare il rischio e di migliorarne la comprensione nella presa di decisione (Timmermans et al., 2008).

³ Un esempio è fornito dal *BRCA gist*, un *intelligent tutor* basato sul modello della *Fuzzy-Trace Theory* (FTT), che supporta l'individuo ad alto rischio di carcinoma familiare alla mammella nella comprensione delle informazioni del rischio e nella decisione di effettuare il test genetico predittivo BRCA. Si fonda su un approccio Dual-Process, indicando due tipologie di rappresentazione mentale dell'informazione (verbatim e gist). Il modello FTT è largamente impiegato per spiegare i meccanismi sottostanti ad una vasta schiera di decisioni mediche, comprese quelle relative al cancro (Reyna, 2004; Wolfe et al., 2014).

formato di frequenza, è opportuno mantenere il denominatore inalterato, qualora vi fossero più informazioni numeriche associate ad un rischio da comparare. Non possiamo dire: “20 donne su 100 con mutazione BRCA 2 svilupperanno il cancro all’ovaio”, bensì “3 donne su 5 lo svilupperanno alla mammella” (la formulazione corretta sarebbe mantenere lo stesso denominatore anche per il cancro alla mammella, quindi “60 donne su 100”). Anche se è stato dimostrato che il livello di numeracy non incide sulla decisione di fare il test predittivo BRCA, diversamente dal coinvolgimento emotivo (Shatz et al., 2015), avere le capacità di comprendere un valore numerico significa anche avere maggiori possibilità che la decisione sia presa in modo informato. Per questo motivo, la comunicazione del rischio andrebbe adattata in modo da rispondere il più possibile a questa necessità.

Il formato linguistico. L’informazione probabilistica del rischio può essere espressa anche in un formato linguistico, ricorrendo all’uso di termini descrittivi. Molti di questi sono rientrati nel linguaggio quotidiano per descrivere il rischio, ed alcuni di essi sono stati accettati convenzionalmente dalla comunità scientifica in modo da corrispondere ad una data frequenza (Thomson et al., 2005). Una prima categorizzazione del rischio può essere rinvenuta nella distinzione tra “basso”, “moderato” e “alto”. Dire che una mutazione BRCA 1 si associa a un alto rischio di cancro familiare alla mammella significa che almeno 1 donna su 100 con mutazione può sviluppare il tumore, in quanto convenzionalmente è stato stabilito che la categoria “alto rischio” debba applicarsi a quei casi in cui il rischio sia associato ad una frequenza di almeno 1 caso su 100 (ovviamente noi sappiamo bene che il rischio di cancro alla mammella con una mutazione BRCA 1 è più elevato di 1 caso su 100). Un’altra tipologia di categoria linguistica, utilizzabile qualora non fosse chiara l’esatta entità del rischio, racchiude termini come “probabile” o “raro”. (Edwards, Elwyn, Mulley 2002; Thomas *et al.*, 2005). Altri casi di formulazioni linguistiche del rischio sono rilevabili in esempi di vita quotidiana (Per esempio dire “ci sono le stesse probabilità che morire in un incidente d’auto) per illustrare il significato di alcuni termini, o analogie, per trasmettere la natura e il livello del rischio. Ma sono casi limite che necessitano tuttora di essere approfonditi (Thomas et al., 2005). Il problema con la comunicazione del rischio attraverso etichette verbali consiste nell’ampia variabilità di significato ad esse attribuite, sia da parte di diversi individui, sia da parte degli stessi individui in contesti diversi. Inoltre, generalmente, si sconsiglia l’uso di etichette verbali per la

comunicazione del rischio perché la scelta delle etichette potrebbe suggerire specifici intenti comunicativi (Moxey e Sanford, 2000).

3. La presa di decisione informata in ambito medico

Prendere una decisione, relativa alla salute, è oggi una grande sfida nell'ambito medico, considerato il grande peso che il paziente ha assunto nel processo decisionale. Il movimento di riferimento attuale è definito in termini di “*shared*” o “*patient-centered*”, per indicare, per l'appunto, la maggior responsabilità decisionale del paziente nell'interazione con un medico, in particolare, nella condizione in cui non è ben quantificabile la consistenza dei costi e dei benefici della scelta (Charles, Gafni, e Whelan, 1997). La decisione viene allora presa anche dal paziente, ascoltandolo in base ai suoi valori e alle sue preferenze (Reyna *et al.*, 2015).

Tradizionalmente, sono state individuate quattro tipologie di interazione tra medico e paziente, entro le quali il paziente assume ruoli sempre diversi, a seconda del tipo di coinvolgimento riservatogli nelle decisioni riguardanti la propria salute: il modello paternalistico, informativo, interpretativo e deliberativo (Emmanuel e Emmanuel, 1992). Il *modello paternalistico* è quello tradizionale, in cui il paziente ha un ruolo passivo e si attiene alle disposizioni del medico, senza intervenire nel processo decisionale. Il medico assume il ruolo di guardiano e non è lasciato spazio alle preferenze o ai valori del paziente. Nel *modello informativo*, il medico assume il ruolo di tecnico esperto, fornisce accurate informazioni al paziente che, a seconda di quanto gli è stato riferito, può scegliere ed esercitare il controllo sulle cure mediche proposte. I modelli interpretativo e deliberativo sono entrambi modelli a due vie, che prevedono un'interazione sistematica tra i due interlocutori. Nel *modello interpretativo*, il medico diventa consigliere, ascolta il paziente e interviene nel tentativo di demistificare le informazioni che possono apparire più oscure. Il medico, quindi, interpreta le informazioni, semplificandole, e le comunica al paziente. Nel *modello deliberativo*, invece, il medico assume il ruolo di amico/insegnante, si discute liberamente di origine e cura della malattia, vengono elargite informazioni, percorsi di cura, che considerino i valori, le preferenze e coinvolgano i principi e la moralità del paziente, nella scelta che egli ritiene migliore per se stesso (Emmanuel e Emmanuel, 1992). Non c'è un modello comunicativo ideale. Il tipo di comunicazione adottabile varia a seconda delle necessità, del contesto e della specifica situazione. La condizione odierna, tuttavia, suggerisce una

tendenza a preferire il modello deliberativo, che giustifica la prorompente crescita della centralità del paziente nel processo decisionale.

Sono però necessari criteri guida, che stabiliscano in modo univoco come le informazioni debbano essere elargite, dal medico al paziente, nel processo decisionale in ambito clinico. Nel contesto internazionale, è stato istituito un gruppo di ricerca e collaborazione che ha elaborato alcuni criteri guida, un set di standard minimi che potrebbero essere utilizzati con lo scopo di certificare la qualità di un supporto alla decisione informata in ambito medico: l'IPDAS (*International Patient Decision Aid Standards*) Collaboration.

3.1 gli standard qualitativi minimi dell'IPDAS

L'IPDAS (*International Patient Decision Aid Standards*) collaboration, è un gruppo di ricercatori, medici e stakeholders di tutto il mondo, formatosi nel 2003, per definire criteri internazionali, finalizzati a migliorare la qualità e l'efficienza del supporto decisionale per i pazienti (<http://ipdas.ohri.ca/index.html>).

L'IPDAS sostiene e promuove l'utilizzo di *Patient Decision Aids (PtDAS)* in ambito medico, che sono strumenti di supporto decisionale, designati con lo scopo di aiutare le persone a partecipare al processo decisionale, nelle scelte delle opzioni mediche che le riguardano direttamente, al fine di implementare un sistema deliberativo tra medico, paziente e tutti gli individui che sono direttamente implicati nella decisione. Questi strumenti non indirizzano l'individuo verso la scelta di un'opzione piuttosto che un'altra, servono invece a informare l'individuo, supportarlo nella decisione e nella costruzione, chiarificazione e comunicazione dei valori che egli associa alle caratteristiche di ciascuna opzione, affinché la decisione sia presa con trasparenza e consapevolezza (Volk, Lewellyn-Thomas, Stacey e Elwyn., 2013). La consulenza genetica e il materiale informativo elaborato dal genetista, per supportare la decisione se fare il test predittivo BRCA hanno la stessa finalità, pertanto la loro implementazione dovrebbe essere adeguata ai criteri qualitativi stabiliti dall'IPDAS.

Le prescrizioni dell'IPDAS prevedono che sia indicato che il supporto alla decisione si concretizzi al di fuori dei conflitti d'interesse e l'informazione trasmessa si basi sulla comprensione e valutazione critica delle prove scientifiche documentate finora.

Uno dei criteri fondamentali stabiliti per i PtDAS è che l'informazione sia presentata in modo bilanciato, cosa essenziale perché sia presa una decisione informata. Un'informazione presentata in modo incompleto, o non neutrale, è, infatti, causa di biases cognitivi, che pregiudicano la conoscenza, la percezione del rischio, i benefici e le preferenze del paziente. Generalmente, per informazione bilanciata ci si riferisce alla completa presentazione obiettiva di tutte le opzioni rilevanti e delle informazioni ad esse associate, in modo che l'individuo sia agevolato ad elaborare le informazioni, senza ricorrere a distorsioni ed errori di giudizio. Tuttavia, non è ancora chiaro cosa si intenda con il termine "bilanciato". Per questo motivo, il concetto andrebbe migliorato, così da poter migliorare l'informazione fornita e la presentazioni delle opzioni che guidano la decisione (Abhyankar *et al.*, 2013). Nel supporto alla decisione di sottoporsi al test predittivo, andrebbero quindi esplicitate: la possibilità di fare e di non fare il test, le conseguenze di entrambe, e le varie opzioni di gestione e riduzione del rischio disponibili. L'informazione dev'essere fornita in modo completo e bilanciato, "depurato" dai valori, dalle preferenze e dalle opinioni del consulente genetico.

Per quanto riguarda la presentazione dell'informazione nel suo formato numerico/quantitativo, sono state formalizzati undici specifici elementi chiave, nella comunicazione del rischio ,nel supporto decisionale del paziente, cioè indicazioni da seguire per comunicare l'informazione: (i) indicare le probabilità che un evento si manifesti; (ii) presentare la stima probabilistica in un formato numerico; (iii) fornire l'entità numerica dei risultati associati alla decisione di *screening* o di *testing*; (iv) fornire le stime numeriche contestualizzandole ed etichettandole per chiarirne il significato; (v) veicolare anche informazioni legate all'incertezza; (vi) adottare formati visivi (grafici); (vii) fornire stime di rischio personalizzate; (viii) utilizzare formati che permettano di interpretare i risultati in modo continuativo nel tempo; (ix) adottare metodi narrativi per comunicare informazioni probabilistiche associate ad un evento; (x) valutare le abilità di numeracy del paziente e, se necessario, spiegare e riadattare le informazioni alle abilità riscontrate; (xi) utilizzare strumenti web-based interattivi, che agevolano la semplificazione dell'informazione e la sua comprensione, elaborazione e memorizzazione (Trevena *et al.*, 2013).

Un altro criterio stabilito dall'IPDAS è che siano usati metodi per chiarire i valori e le preferenze del paziente (*Value Clarification Methods, VCMs*). L'adozione di queste metodologie aiuta il paziente a riflettere sulla desiderabilità delle opzioni fornite,

in modo che egli possa identificare l'opzione che più preferisce. Non è stato stabilito il metodo migliore per identificare valori e preferenze, il più utilizzato rimane comunque la lista dei pro e contro associati alla decisione (valutazione costi/benefici) (Fagerlin et al., 2013).

Un punto ancora ampiamente discusso è l'utilizzo di storie personali. Non è certo se effettivamente il loro ricorso conferisca alla decisione maggiore consapevolezza. Fornire degli esempi su esperienze altrui (*narrative prose*), da una parte, è utile per comunicare informazioni sulla salute e la malattia, dall'altra, però, potrebbe influenzare i giudizi, i valori e le scelte. Deve ancora essere appurato se l'uso di esempi illustrativi, tratti da storie personali, rappresentino un effettivo aiuto oppure un ostacolo alla decisione consapevole (Bekker et al., 2013). Il ricorso alla *narrative communication* si è dimostrato efficace nel ridurre l'*impact bias*, associato all'anticipazione dello stato emozionale successivo lo svelamento di un risultato positivo del test predittivo. Errori di giudizio nell'euristica dell'*affective forecasting* potrebbero, infatti, ostacolare il ricorso al test predittivo BRCA. Esporre una persona ad una concreta narrazione della storia di vita di qualcuno che ha già vissuto l'evento in questione, invece, decresce l'intensità della previsione sovrastimata, con le conseguenze che da essa ne derivano (Peters et al., 2013).

I *Patient Decision Aids* possono essere supportati da approcci strutturati di *coaching* e di *guidance*, con lo scopo di semplificare il processo decisionale. Mentre il coaching (counselling) è fornito direttamente all'individuo, la guidance (guida) è incorporata nel materiale informativo consegnato (Stacey et al., 2013).

Oggi, siamo entrati in un'era in cui è sufficiente un click per accedere ad informazioni personalizzate riguardo alle possibili opzioni cliniche o i possibili percorsi di cura disponibili per la propria salute. Si è aperto un sistema designato per fornirci tutte le necessità materiali di cui potremmo avere bisogno, come farmaci e test (si veda per esempio i test genetici DTC, discussi in precedenza e acquistabili semplicemente on-line), quello che manca è, però, un'informazione tale che possa guidarci nello scegliere veramente quello che è giusto per noi, in una scelta che sia presa consapevolmente. L'informazione non è importante solo per il paziente, è importante per l'intera società, per ridefinire i ruoli, le strutture e tutto ciò che deriva dai cambiamenti osservati e ancora in atto. Possiamo, infatti, ritenere che nulla sia cambiato

in modo così drammatico nella cura della salute come il crescente volume e l'influenza dell'informazione (Woolf, *et al.*, 2005) . Affinché ciò accada, e avvenga quindi il cambiamento, è necessario che vi sia una guida, un mentore che supporti un paziente nella propria scelta di cura, che lo ascolti e lo aiuti nell'interpretazione di un linguaggio che per alcuni individui potrebbe rivelarsi un ostacolo a una scelta consapevole, un supporto a definire i costi e i benefici, perché la scelta sia compiuta nel modo più informato e nel pieno rispetto delle reali volontà dell'individuo.

Capitolo IV

La ricerca: Obiettivo, metodologia e risultati

4.1 Obiettivo della ricerca

Il lavoro analizzato in queste pagine parte da un interrogativo di fondo, il quale si traduce nel tentativo di analizzare e quindi comprendere gli *atteggiamenti* adottabili nei confronti di una ipotetica decisione di effettuare o meno il test predittivo per la rilevazione di una possibile mutazione del gene BRCA. A questo obiettivo si aggiunge quello di capire come comunicare con trasparenza e chiarezza informazioni ritenute fondamentali affinché la decisione sia presa nel modo migliore possibile, dunque con la consapevolezza in merito a rischi e vantaggi annessi a tale scelta. La ricerca si circoscrive nella fattispecie in donne -con e senza figli- appartenenti alla fascia d'età 30-45 anni, alle quali si è chiesto di immaginarsi in una situazione ad alto rischio, ovvero di appartenere a famiglie in cui è nota la presenza di tale mutazione. La mutazione del gene BRCA, come si riporta nei capitoli precedenti, è responsabile di un aumentato rischio di cancro al seno e all'ovaio.

Dato l'obiettivo sono state ricreate due condizioni sperimentali suddividendo il materiale informativo per ciascuna tipologia di gene BRCA. A metà del campione è stato somministrato il materiale informativo relativo alla mutazione BRCA 1, all'altra metà quello relativo alla mutazione BRCA 2. La distinzione delle due condizioni poggia su una differenza di natura probabilistica. Mentre nella mutazione del gene BRCA1 le probabilità di sviluppare il cancro sono del 60% sia per il seno che per l'ovaio, nella mutazione BRCA 2 le probabilità di cancro al seno sono del 60% mentre per l'ovaio del 20%. Questa differenza potrebbe quindi portare a decisioni e atteggiamenti diversi, a seconda di quale sia la mutazione della quale si è portatori. Le informazioni sono state riportate secondo un metodo di comunicazione integrato, laddove al testo scritto (verbale) è stata aggiunta la parte grafica: un diagramma di flusso (una mappa). La scelta è stata effettuata a partire da alcune considerazioni sorte dall'esame di articoli e testi riguardanti la comunicazione del rischio e il *decision making* in ambito clinico. Da ciò si è desunto che l'inserimento di un supporto grafico possa rivelarsi utile nel processo di memorizzazione delle informazioni, soprattutto se si

considera che un aspetto importante legato alla comprensione sia la sollecitazione di aspetti emotivi. Un testo informativo come quello oggetto della nostra ricerca può essere coadiuvante nello scaturire emozioni perlopiù negative, come l'ansia o la paura di ammalarsi. Emozioni di questo tipo, se originate dalla lettura delle informazioni, possono ostacolare la comprensione rendendo vani i tentativi di evidenziare con chiarezza rischi e vantaggi di fare il test. Un supporto grafico, dunque, aiuterebbe ad evitare questo tipo di inconvenienti.

4.2 Metodologia della ricerca

4.2.1 Partecipanti.

Alla ricerca hanno partecipato 181 donne di età compresa tra i 30 e i 45 anni, con e senza figli, divise in tre fasce d'età -nello specifico 65 donne rientravano nella fascia d'età 30-34 anni, 59 in quella 35-39 anni, 57 nella fascia d'età 40-45 anni-. Nella selezione delle partecipanti si è inoltre prestato attenzione all'equilibrio numerico tra chi aveva figli (51% del campione) e chi non ne aveva (49% del campione). Il reclutamento delle partecipanti è avvenuto stratificandole in gruppi omogenei per queste caratteristiche, osservando questo principio anche nella somministrazione del materiale informativo nelle due condizioni BRCA 1 e BRCA 2 (tabella 1).

Tabella 1. Distribuzione del campione

Fascia d'età		Condizione BRCA		Totale
		BRCA1	BRCA2	
30-34	con figli	16	19	35
	senza figli	15	15	30
	tot	31	34	65
35-39	con figli	15	13	28
	senza figli	14	17	31
	tot	29	30	59
40-45	con figli	11	14	25
	senza figli	19	13	32
	tot	30	27	57

Tot	con figli	42	46	88
	senza figli	48	45	93
	tot	90	91	181

La scelta delle intervistate è stata limitata al nord Italia per potersi attenere ad un criterio di omogeneità del campione, evitando così distorsioni derivanti da fattori culturali. La partecipazione, volontaria e priva di compenso, contemplava la possibilità di essere interrotta in qualsiasi momento, senza penalizzazioni e con l'esclusione dei dati della persona intervistata. La raccolta dei dati è avvenuta a cura di tre laureande magistrali (Ballestrin; Favaro; Gogna).

4.2.2 *Gli strumenti*

Il materiale somministrato alle partecipanti si componeva di sei parti disposte in ordine sequenziale:

1. La *scheda informativa* della ricerca conteneva una breve descrizione del lavoro. Includeva l'indicazione dei soggetti promotori della ricerca, una descrizione degli obiettivi dello studio, dei compiti dell'intervistata, informando quest'ultima sul tempo richiesto per la partecipazione (attorno i 25-30 minuti) e sui diritti che la tutelavano in caso di rinuncia alla partecipazione, al disagio psicologico che il tema in questione poteva creare, e al trattamento dei dati personali;
2. Il *modulo di consenso informato* riassumeva i nodi salienti della scheda informativa di interesse per l'intervistata nonché chiedeva di sottoscrivere il consenso di partecipazione allo studio;
3. Le *istruzioni* spiegavano il compito della partecipante chiedendo di richieda di immedesimarsi in una situazione in cui si ha una storia familiare di cancro alla mammella e all'ovaio;
4. Il *materiale informativo a cura del servizio di consulenza genetica*. Distinto nelle due condizioni BRCA 1 e BRCA 2, comprendeva tutte le informazioni relative al cancro ereditario alla mammella e all'ovaio, alla mutazione genetica BRCA (1 o 2 a seconda della condizione) e al test predittivo. Di quest'ultimo si

sottolineavano le conseguenze del fare o non fare il test nonché le conseguenze derivanti da un esito positivo o negativo, incluse le opzioni di gestione e rimozione del rischio in entrambe le eventualità di accertamento di mutazione e di mancato accertamento.

Al materiale scritto si affiancava un diagramma di flusso che riassumeva le informazioni contenute nella parte discorsiva.

5. Il *questionario*, un insieme di domande standardizzate strutturate nei diversi formati: domande aperte, domande chiuse a scelta multipla, su scala Likert, Vero e Falso, e domande di tipo socio-demografiche;
6. La *scheda informativa per chi ha partecipato alla ricerca*, nella quale si ricordava la condizione ipotetica dello studio e si fornivano contatti e riferimenti utili ad avere maggiori informazioni riguardo l'argomento trattato.

4.2.3. *La procedura*

I dati sono stati raccolti nei mesi da Marzo a Giugno 2015 nel Nord Italia, in particolare tra il Veneto e la Lombardia (Treviso 34%; Brescia 27%; Venezia 13%; Padova 13%). Il reclutamento delle partecipanti all'indagine è avvenuto in parte fermando donne in luoghi pubblici (dopo averne verificato la corrispondenza con le caratteristiche del campione), in parte attraverso il passa parola, in modo che le intervistate rispondessero alle esigenze di ricerca, per quanto ne concerne la fascia d'età e l'aver o meno figli. Una volta accertata la compatibilità con le caratteristiche della popolazione del campione, veniva richiesta la disponibilità a partecipare, informando sulla durata della ricerca. Si spiegava brevemente quali fossero i compiti per coloro che decidevano di aderire e quali gli obiettivi per i quali si richiedeva il loro contributo - studiare gli atteggiamenti nei confronti di comportamenti legati alla salute e migliorare i metodi di comunicazione a vantaggio della prevenzione del cancro ereditario al seno e all'ovaio-.

Completavano le informazioni l'indicazione dei soggetti promotori della ricerca, svolta dall'Università degli studi di Padova- Dipartimento di Psicologia dello sviluppo e della Socializzazione-, in collaborazione con il Centro Tumori Ereditari- I.R.C.C.S. Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino – Istituto Scientifico Tumori – di Genova.

Tali informazioni erano comunque riportate all'interno della *scheda informativa*, la prima parte del materiale consegnato, nel quale erano esplicitati gli scopi della ricerca, le modalità in cui questa si svolgeva, il tempo richiesto e i diritti del partecipante.

Le stesse informazioni erano sintetizzate nella loro parte più rilevante nel *modulo di consenso*, che si consegnava successivamente alla scheda informativa e che doveva essere firmato per poter garantire l'utilizzo dei dati del rispondente. Questo documento, che successivamente veniva separato dal resto del materiale per garantire l'anonimato dell'intervistata, aveva lo scopo di accertare che la partecipante avesse compreso i propri diritti e le finalità della ricerca e di permetterle quindi il trattamento dei dati personali.

Si consegnavano quindi le *istruzioni* di lettura del materiale. Per agevolare le partecipanti a “calarsi nei panni” di coloro che nella realtà possono decidere di fare il test predittivo, si chiedeva loro di immaginarsi nell'ipotetica situazione in cui si fosse scoperto che uno dei genitori presentasse una mutazione a carico del gene BRCA. Considerate le aumentate probabilità di sviluppare un tumore al seno o alle ovaie, le era stato consegnato del materiale contenente tutte le informazioni necessarie a una presa di decisione consapevole su come agire per gestire o ridurre l'aumentato rischio di sviluppare una delle due neoplasie. Completavano le istruzioni la descrizione di una storia specifica per aiutare maggiormente a immedesimarsi nella situazione. Si richiedeva di immaginare che nel ramo paterno della propria famiglia vi fossero stati casi di tumore al seno e all'ovaio nella bisnonna, nella nonna e nella zia paterna e che si fosse poi scoperto una mutazione del gene BRCA anche nel padre. Si chiede dunque di calarsi nella situazione in cui si ha un alto rischio di essere portatore di questa mutazione, di doversi quindi affidare ad un centro specializzato che le da delle informazioni relative al test predittivo e alla mutazione genetica in questione.

A questo punto veniva fornito il *materiale informativo*, che poteva riferirsi alla mutazione genetica BRCA 1 o alla mutazione genetica BRCA 2, corredato da un diagramma di flusso che sintetizzasse gli aspetti rilevanti dell'informativa.

La distribuzione delle due versioni del materiale (BRCA 1 e BRCA 2) è stata fatta in modo casuale cercando di bilanciare dal punto di vista numerico le due condizioni con le altre caratteristiche considerate (avere figli/fascia d'età). Una

mutazione genetica a carico del gene BRCA 1 non da le stesse probabilità di sviluppare un carcinoma di una mutazione BRCA 2.

Il *materiale informativo* distribuito alle partecipanti consisteva in sei fogli che riportavano le informazioni in un formato di tipo domanda-risposta. Le informazioni riguardavano nello specifico una breve descrizione del carcinoma ovarico/mammarico e della loro ereditarietà, cosa fosse la mutazione BRCA e quali i rischi e le conseguenze ad essa connessi. Si fornivano inoltre informazioni riguardo la riduzione del rischio: sia nel caso di accertamento della mutazione rilevato in seguito al test predittivo, che nel caso di mancato accertamento, qualora si decidesse di non fare il test.

Si riportano le domande contenute nel materiale informativo corredate da un riassunto delle risposte:

- *“Il cancro della mammella e quello dell’ovaio sono ereditari?”*

Vengono fornite informazioni riguardo la probabilità percentuale di sviluppare un carcinoma alla mammella o alle ovaie nel corso della vita –rispettivamente 10 donne su 100 (10%) e 1 donna su 100 (1%)- e sulla probabilità percentuale che questi siano legati a difetti genetici – 5% per la mammella e 10% per l’ovaio-. Si introduce la specifica mutazione del gene BRCA.

- *Cos’è il test predittivo BRCA (1 o 2)?*

Si danno indicazioni circa la presenza del gene BRCA (1 o 2) nel nostro corredo genetico. Vengono illustrate le possibilità che vi sia una mutazione a carico del suddetto gene e si rendono partecipi le lettrici dell’esistenza di un test, detto predittivo, che consente di constatare la presenza o l’assenza della mutazione, nel caso in cui sia stata identificata la mutazione in un familiare.

- *“La decisione di fare il test predittivo”*

Si specifica che il test avviene tramite un semplice prelievo del sangue. Sono inoltre elencate le possibili conseguenze psicologiche (negative) nel fare il test predittivo, in particolare sul fatto che il 25 % delle donne che fanno il test possono sperimentare

disagi psicologici a causa del possibile svelamento di un aumentato rischio di sviluppare una malattia grave. Si introduce l'importanza della consulenza genetica come aiuto per prendere una decisione riguardo il fare o non fare il test, soprattutto considerata l'impossibilità di seguire un programma di prevenzione prima dei 30 anni.

Conclusa questa parte si apre quella relativa alle conseguenze della decisione di fare il test predittivo BRCA (1 o 2). Si consiglia l'utilizzo del diagramma di flusso fornito per facilitare la comprensione durante la lettura. Il diagramma di flusso è osservabile nella Figura 1.

- *Che cosa succede se si decide di fare il test subito?*

Si scopre se si è portatori –o meno- della mutazione.

- *Che cosa succede se si risulta positivi al test?*

Aumenta notevolmente il rischio di ammalarsi di cancro della mammella e/o dell'ovaio rispetto alle altre donne della stessa età prive di mutazione. Il rischio è stimato essere circa il 60% sia per l'ovaio che per la mammella nella mutazione BRCA 1, circa il 60% per la mammella e circa il 20% per l'ovaio nella mutazione BRCA 2. Viene esplicitata la probabilità di trasmettere la mutazione ai propri figli: la mutazione è ereditabile nel 50% dei casi, indipendentemente da sesso e ordine di nascita.

- *Che cosa si può fare se si risulta positive al test per gestire il rischio aumentato di cancro della mammella e dell'ovaio?*

Si riportano le opzioni di riduzione del rischio di cancro della mammella e dell'ovaio. Le opzioni sono riportate in modo dettagliato, corredate dalla percentuale di riduzione del rischio per ciascuna di esse, così come descritte nei primi capitoli di questa tesi. Le opzioni considerate sono: Sorveglianza senologica intensificata; Rimozione chirurgica delle mammelle sane; farmaco-prevenzione per quanto riguarda il seno. Sorveglianza ginecologica intensificate; rimozione chirurgica delle ovaie e delle tube; pillola anticoncezionale per quanto riguarda le ovaie.

- *Che cosa succede se si risulta negativi al test?*

Si hanno le stesse probabilità di sviluppare il cancro mammario/ovarico delle donne appartenenti alla popolazione generale (10% seno e 1% ovaio).

Non c'è possibilità di trasmissione della mutazione ai propri figli.

- *Quali controlli si devono fare se si risulta negative al test?*

Come per tutte le altre donne si consiglia uno screening mammografico ogni due anni a partire dai 45-50 anni.

- *Che cosa succede se si decide di non fare il test?*

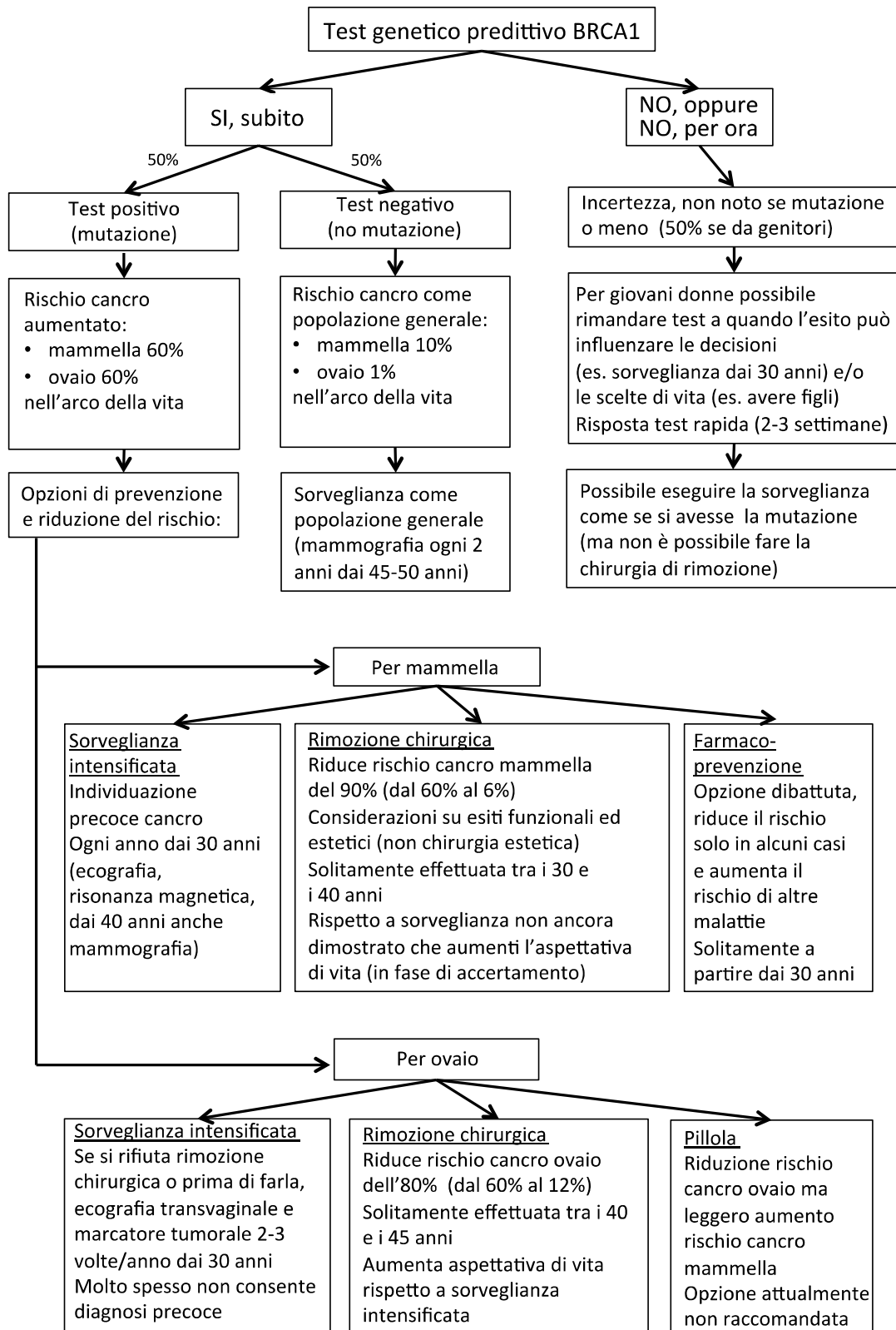
Si resta nell'incertezza di aver ereditato o meno la mutazione. Si sa di avere il 50% di probabilità di aver ereditato la mutazione, considerata la familiarità. Le lettrici vengono informate sulla possibilità di fare il test in qualsiasi momento, sulla sua rapidità (2/3 settimane per avere i risultati) e sul fatto non ci sia urgenza perché le opzioni di gestione e riduzione del rischio sono rese disponibili solo dopo il trentesimo anno di età.

- *Quali controlli si possono fare se si decide di non fare il test?*

Per chi ha un familiare con mutazione ma non intende sottoporsi al test è possibile sottoporsi a sorveglianza intensificata.

Seguiva infine il diagramma di flusso, disponibile per entrambe le condizioni (BRCA 1/ BRCA 2). Creato per supportare la lettura e agevolare la comprensione, la mappa si sviluppava in blocchi disposti seguendo lo svolgimento temporale, la sequenzialità degli eventi. Si presentava come un insieme di domande a cascata, relative al volere o meno fare il test e alle conseguenze legate a ciascuna delle due scelte. Sintetizzava quindi i rischi e le opzioni disponibili per ciascuna tipologia di cancro sviluppabile in caso di mutazione.

Figura 1. Diagramma di flusso della condizione sperimentale BRCA 1.



Successivamente alla somministrazione delle informazioni è stato consegnato il *questionario*, iniziando così la vera e propria procedura di raccolta dati.

La prima domanda del questionario era stata formulata a partire dalla traduzione della *Preparation For Decision Making Scale* (Graham e O'Connor, 1996: revisione nel 2009). La scala, divisa in 10 item, nella sua traduzione dall'inglese all'italiano è stata suddivisa per necessità di semplificazione in due sezioni: gli Item dall' 1 al 7 misurano la percezione da parte delle partecipanti dell'utilità del materiale informativo nel supporto a una presa di decisione informata, gli Item dall'8 al 10, invece, l'utilità delle informazioni dispensate nel comunicare con il personale sanitario in occasione di una successiva consulenza.

La scala è stata elaborata nella prospettiva di valutare la preparazione alla presa di decisione così come percepita dal paziente e consiste in una scala Likert a 5 punti che valuta l'accordo con gli item (da 1 = "per niente d'accordo" a 5 = "estremamente d'accordo"). I punteggi più alti rappresentano una maggiore preparazione alla decisione. Le prime sette domande della scala avevano l'obiettivo di sondare l'aiuto percepito a prendere una decisione informata sull'argomento, le ultime tre invece indagavano la percezione dell'aiuto effettivo nella preparazione ad un secondo incontro con uno specialista in una futura consulenza.

Nelle domande successive si indagavano la decisione di fare il test, in una scala da 0= "sicuramente non lo farei, almeno per ora" a 6 = "sicuramente lo farei subito"; nonché quanto siano state comprese le possibili conseguenze derivanti dalla sua esecuzione, sempre su una scala da 0 = "per niente" a 6 = "del tutto".

Procedendo con le domande, si chiedeva di immaginarsi nella situazione di aver fatto il test predittivo e di aver ricevuto un esito positivo. Si richiedeva una valutazione per ciascuna delle tre opzioni disponibile per la prevenzione e la riduzione del rischio sia della mammella che dell'ovaio. Per la mammella si chiedeva di rispondere, in una scala da 0 = "sicuramente non lo sceglierei" a 6 = "sicuramente lo sceglierei" , la propensione alla scelta delle tre opzioni "sorveglianza senologica intensificata"; "rimozione chirurgica mammelle"; "farmaco-prevenzione". Successivamente si chiedeva di scegliere tra le tre opzioni quella che si adotterebbe , lasciando la possibilità di specificare "altro", chiedendo di indicare cosa si intendesse.

Lo stesso avveniva per l'ovaio. Si chiedeva di valutare su una scala da 0 = "sicuramente non lo sceglierei" a 6 = "sicuramente lo sceglierei", la propensione alla scelta per ciascuna delle tre opzioni "sorveglianza ginecologica intensificata"; "rimozione chirurgica ovaie e tube"; "pillola anticoncezionale", con successiva richiesta dell'opzione che si sceglierebbe, mantenendo la possibilità di scegliere l'opzione "altro", specificando quanto non suggerito nel materiale consegnato.

Arrivati a questo punto del questionario, le intervistate si trovavano a dover rispondere a tre domande aperte. Si chiedeva di non rileggere il materiale, rassicurandole che non si trattava di un test per verificare le loro abilità personali. Le tre domande chiedevano di ricordare cosa succede se:

- a) Non si effettua il test predittivo;
- b) Il test predittivo è negativo;
- c) Il test predittivo è positivo.

Terminate le tre domande aperte, altri quesiti si ponevano l'obiettivo di valutare quanto le partecipanti ricordassero del materiale letto. Quindi si trovavano in primis nella condizione di rispondere a quindici domande chiuse Vero e Falso, con possibilità di rispondere "Non so" qualora ritenessero di non saper effettivamente rispondere alla domanda. In seguito quattro domande chiedevano di riportare la stima percentuale di sviluppare il cancro nell'arco della vita, sia per il seno che per l'ovaio, nel caso in cui si abbia e nel caso in cui non si abbia la mutazione genetica BRCA. In queste ultime domande la risposta corretta differiva per tipologia di gene mutato (BRCA 1/ BRCA 2). Come riportato precedentemente (Tabella 2), il rischio di sviluppare il cancro per le due mutazioni BRCA 1 e 2 è simile per quanto riguarda il cancro al seno (circa il 60%), ma differisce per quanto riguarda il cancro all'ovaio (circa il 60% per il BRCA 1; circa il 20% per il BRCA 2). Si avevano dunque risposte corrette diverse a seconda che il materiale consegnato riguardasse il gene BRCA 1 o il gene BRCA 2, ma nel questionario i valori indicati per essere scelti come risposta rimanevano invariati (1%; 10%; 20%; 40%; 60%; 80%; 90%).

Nelle tre domande successive si tornava ad immaginarsi nella situazione di responso positivo al test predittivo. Le domande erano mirate a rilevare le variabili di rischio percepito; la preoccupazione personale delle rispondenti dinanzi l'eventualità di sviluppare il cancro; la sensazione di essere o meno a rischio di ammalarsi. Tali

domande sono state riadattate da un lavoro precedente (Cameron, Sherman, Marteau e Brown, 2009).

La parte seguente aveva l'obiettivo di raccogliere dati di natura socio-demografica. Si chiedeva l'età, il titolo di studio, la professione e la provincia di residenza. Ovviamente dati personali come nome e cognome non erano richiesti, in quanto la rilevazione avveniva in pieno rispetto dell'anonimato delle intervistate. In questa sezione erano richieste informazioni rilevanti per lo scopo della ricerca: si chiedeva di indicare se si aveva figli, il numero e l'età in caso di risposta positiva, e se si avesse il desiderio di averne altri. In caso di risposta negativa si chiedeva esplicitamente se fossero contemplati o meno nel proprio progetto di vita. La rilevanza di tali domande sta nel fatto che difficilmente chi desidera avere figli, e magari ancora non ne ha, sceglierebbe l'asportazione chirurgica delle tube e delle ovaie. Almeno dalle previsioni di partenza. Conoscere l'età delle rispondenti e il loro desiderio di maternità sicuramente costituisce un valido supporto alla successiva analisi dei dati e relativa comprensione dei risultati.

Le ultime domande seguivano percorsi diversi. Chi rispondeva che aveva figli ma non ne voleva altri o chi non ne aveva ma nemmeno ne voleva - dunque le partecipanti esenti da desiderio di maternità-, erano chiamate a saltare delle domande intermedie. Queste domande avevano lo scopo di capire quanto il desiderio di maternità avesse inciso nella scelta dell'opzione adottata per coloro che avevano manifestato il desiderio di diventare (o ri-diventare) madre, e quanto invece la paura di trasmettere la mutazione ai propri figli avesse destato preoccupazione in coloro che erano già madri o desideravano diventarlo.

Ritornando alle domande comuni a tutte le partecipanti il questionario si concludeva chiedendo loro di rispondere su una scala da 0 = "per niente" a 6 = "moltissimo", quanto si sentivano toccate dall'argomento, se ne avevano già sentito parlare o se si sentivano informate sul "caso Jolie", in merito alla rimozione chirurgica di seno e ovaie a cui l'attrice Americana si è sottoposta tra il 2014 e il 2015, gettando un grosso punto di domanda nel panorama mediatico internazionale.

In fondo all'ultima pagina del questionario le intervistate avevano la possibilità di lasciare il loro indirizzo e-mail per essere contattate per un breve resoconto dei risultati della ricerca, oppure di lasciare un commento.

Al termine dell'iter procedurale si consegnava *la scheda informativa per chi aveva partecipato alla ricerca*. Si ribadiva il carattere ipotetico dello scenario, creato ad hoc ai fini dello studio.

Considerata la delicatezza del tema trattato si dava la possibilità, in caso di disagio, di rivolgersi alla Dott.ssa Gavaruzzi o alla Prof.ssa Lotto, disponibili per un colloquio finalizzato a ripristinare lo stato di benessere psicologico precedente la partecipazione allo studio. Si fornivano inoltre segnalazioni per informarsi sul tema trattato e sulla possibilità di effettuare una consulenza genetica.

4.3 I risultati

4.3.1. L'analisi del campione

Il campione oggetto dello studio si componeva di 181 donne, di età compresa tra i 30 e 45 anni, distribuite uniformemente nelle tre fasce d'età: 30-34 anni; 35-39 anni; 40-45 anni. La distribuzione delle due versioni dell'informativa (BRCA 1 e BRCA 2) è stata stratificata per fascia di età e per presenza o meno di figli (si veda Tabella 1). Nel nostro campione 93 (51.4%) donne avevano figli, 88 (48.6%) non ne avevano. Tra le donne con figli il 44.1% ne aveva uno, il 46.2% ne aveva due. Solo il 7.6% delle intervistate superava i due figli, sempre comunque di numero pari o inferiore a quattro ($M = 1.65$, $DS = .69$). Per chi aveva figli la preoccupazione di poter trasmettere loro la mutazione in caso di risultato positivo al test predittivo era piuttosto alta ($M = 4.56$, $DS = 1.69$).

Parallelamente, si è indagato il desiderio di maternità delle partecipanti. I dati emersi rivelano che 106 donne, il 58.6% del campione, desiderano avere figli, o averne altri. Allo scopo di verificare contemporaneamente la presenza di queste due caratteristiche, ovvero avere figli e avere desiderio di maternità, è stata realizzata una *tabella a doppia entrata (o tabella di contingenza)* per incrociare i dati precedentemente analizzati. A partire da ciò si sono potute fare le seguenti osservazioni: le donne che hanno figli presentano un desiderio di maternità inferiore rispetto a coloro che non ne hanno. Rispettivamente il 44.1% di donne con figli ne vorrebbero altri mentre il 73.9% di donne senza figli desidererebbe averne almeno uno. Con questi dati si è potuto utilizzare il *test chi-quadrato* (χ^2) per analizzare la distribuzione congiunta delle due variabili. Il risultato mostra che l'associazione tra l'aver figli e il desiderio di maternità è significativa ($\chi^2 (3) = 16.52$, $p < .001$), dove p indica la probabilità di respingere una *ipotesi zero* vera, essendo p inferiore a .05 (livello di significatività stabilito a priori), si rifiuta l'ipotesi nulla e si può affermare che il desiderio di maternità si distribuisca equamente nelle tre fasce d'età.

È facilmente intuibile come il desiderio di avere altri figli sia minore in chi ne ha già rispetto a chi contrariamente non ne ha.

Sempre per quanto riguarda il desiderio di maternità, si è voluto indagare quanto dipendesse dalla fascia d'età delle partecipanti. Come prevedibile, il desiderio di maternità è inversamente proporzionale alla categoria fascia d'età: man mano che la fascia d'età aumenta, il desiderio di maternità diminuisce. Dall'incrocio di questi dati è,

infatti, emerso che tra le donne appartenenti alla fascia d'età più bassa (30-34 anni) il desiderio di maternità è dell'81.5%; scende a 62.7% nella fascia d'età 35-39, fino a raggiungere il 28.1 % nelle donne tra i 40-45 anni. Il fatto che il risultato non sia determinato da una casualità è prevedibile se si considera che con l'avanzare dell'età la fertilità diminuisce. L'età media di nascita del primo figlio è circa 31 anni e meno del 7% dei primogeniti ha una madre di 40 anni o più.¹ Ciò è confermato dal test *del chi-quadrato*, che risulta significativo ($\chi^2(4) = 36.40, p < .001$). La variabile “*desiderio di maternità*” è una variabile essenziale per analizzare il grado di influenza che questo aspetto esercita sulla scelta dell'opzione da adottare in caso di mutazione BRCA per il cancro alla mammella e all'ovaio. Le 106 donne che hanno espresso il desiderio di avere figli -o averne altri-, hanno indicato quale opzione maggiormente influenzata da tale desiderio quella relativa all'ovaio ($M = 3.47, DS = 2.17$), piuttosto di quella relativa alla mammella ($M = 2.83, DS = 2.11$). Il dato è piuttosto comprensibile dato che la scelta della rimozione chirurgica delle ovaie e delle tube comprometterebbe per sempre la possibilità di avere figli biologici, mentre i trattamenti per la mammella non compromettono la possibilità di averne.

Queste considerazioni tornano nuovamente utili quando si procede all'esame dei risultati relativi la rivalutazione delle scelte della sorveglianza per mammella e ovaio, una volta che si è soddisfatto il desiderio di maternità. Le partecipanti si rivelano più inclini a rivalutare la scelta della sorveglianza relativa all'ovaio ($M = 3.25, DS = 2.12$) rispetto a quanto non accada per la mammella ($M = 2.59, DS = 2.04$). La rimozione chirurgica di ovaie e tube, infatti, viene presentata nel materiale informativo come la più efficace delle tre indicate.

Per verificare se l'influenza del desiderio di maternità sulla scelta relativa all'ovaio differisce tra le due condizioni BRCA1 e BRCA2, è stata eseguita un'analisi della varianza (ANOVA). La variabile dipendente è rappresentata dall'influenza del desiderio di maternità sulla scelta relativa l'ovaio (domanda numero 22 del questionario), mentre la variabile indipendente è costituita dal fattore *between-subjects* “condizione BRCA1 o BRCA 2”. I risultati hanno messo in evidenza una *tendenza alla significatività*² del fattore “condizione BRCA1-BRCA2” ($F(1, 460.58) = 3.22; p =$

¹ Fonte : ISTAT <http://www.istat.it/it/archivio/147180>

² Parliamo di tendenza alla significatività in quanto il valore di p è vicino al valore .05 ma lo supera. La comunità scientifica generalmente stabilisce come statisticamente significativi valori di $p < .05$. Si tratta

.076), indicando che l'influenza del desiderio di maternità sulla scelta relativa all'ovaio è maggiore nella condizione BRCA 1 ($M = 3.89$, $DS = 1.98$) che nella condizione BRCA 2 ($M = 3.12$, $DS = 2.27$). Una scelta sensata se si pensa che il rischio per l'ovaio in caso di mutazione BRCA 1 (del 60%) è maggiore di quello per la mutazione BRCA 2 (del 20%).

Alla domanda relativa all'occupazione, il 45.3% delle partecipanti ha risposto "impiegata"; il 13% "personale medico-sanitario", il 12.7% "libera professionista", il 9,5% "insegnante" e il 3.3% "operaia". La maggior parte delle partecipanti ha un'istruzione superiore (42% del campione), il 15% ha una laurea triennale e il 29% una laurea magistrale. Solo il 7% del campione ha la sola licenza media, mentre il restante 7% ha un titolo più elevato o equivalente al diploma superiore.

Dall'analisi dei dati si evince una tendenza per le più giovani ad essere più istruite. Il 40 % delle partecipanti nella fascia d'età 30-34 anni ha conseguito una laurea magistrale, quasi il doppio rispetto alle altre due fasce d'età (22% 35-39 anni; 23% 40-45 anni). Similmente, il 22% delle 30-34enni ha conseguito una laurea triennale, mentre l'ha conseguita il 12% delle 35-39enni e l'11% delle 40-45enni.

Per quanto riguarda le altre caratteristiche del campione è possibile osservare come le partecipanti percepiscano un medio-alto coinvolgimento al tema trattato in questo studio ($M = 4.03$, $DS = 1.58$). Le donne intervistate hanno espresso come media la precedente conoscenza del caso Angelina Jolie ($M = 2.59$, $DS = 1.76$). Minore invece la conoscenza del test predittivo prima che fossero coinvolte nello studio ($M = 1.92$, $DS = 1.92$). Per indagare se la conoscenza del test predittivo prima della partecipazione alla ricerca differisse in base alla fascia d'età delle partecipanti, sono state confrontate le medie dei tre gruppi attraverso una ANOVA. La variabile dipendente (VD) è rappresentata dalla precedente conoscenza del test genetico BRCA, mentre la variabile indipendente (VI) dal fattore *between-subjects* "fascia d'età". Il fattore fascia d'età dimostra una tendenza alla significatività ($F(2, 177) = 2.70$; $p = .070$). I test post-hoc (eseguiti apportando la correzione di Bonferroni) rivelano una tendenza tra le 40-45enni ad avere una maggiore conoscenza del test genetico BRCA già da prima della partecipazione allo studio ($M = 2.39$) rispetto alle donne tra i 30-34 anni ($M = 1.60$, $p = .074$).

di una convenzione con lo scopo di utilizzare gli stessi parametri di analisi e poter così confrontare i risultati con altre ricerche.

Per concludere l'analisi delle caratteristiche del campione, non possiamo esimerci dalle differenze rilevate nei dati raccolti rispettivamente delle tre ricercatrici Ballestrin, Favaro, Gogna. Sono state evidenziate differenze significative, o tendenzialmente significative, soprattutto tra i dati raccolti da Favaro e Gogna. La prima osservazione sta nella differenza nella precedente conoscenza del test genetico per il BRCA. Per rilevare differenze significative tra chi ha raccolto i dati è stata eseguita una ANOVA, in cui la variabile dipendente era costituita dalla precedente conoscenza del test genetico BRCA, quella indipendente dal fattore *between-factors* "(dati) raccolti da". E' stata quindi rilevata una significatività tra chi ha raccolto i dati ($F(2, 177) = 6.81, p = .001$). Il successivo test post-hoc, sempre eseguito apportando la correzione di Bonferroni, ha rilevato che la differenza è significativa tra i dati di Favaro e Gogna, laddove la precedente conoscenza del test genetico BRCA è maggiore nei dati raccolti da Gogna ($M = 2.57$) che in quelli raccolti da Favaro ($M = 1.32, p = .001$), mentre quelli raccolti da Ballestrin non si differenziano dai due estremi ($M = 1.93$).

Sempre tra Favaro e Gogna è stata rilevata una tendenza a differenze nella conoscenza del caso Jolie. Questa evidenza è il risultato di una ANOVA in cui la variabile dipendente è rappresentata dalla precedente conoscenza del caso Jolie, quella indipendente dal fattore *between-subjects* "(dati) raccolti da". La tendenza alla significatività è osservabile dal risultato ($F(2, 177) = 2.63, p = .075$) mentre la tendenza a differenze tra i dati raccolti da Favaro e Gogna è desumibile dal successivo test post-hoc, con correzione Bonferroni, che rileva come la precedente conoscenza del caso Jolie sia maggiore tra le intervistate reclutate da Gogna ($M = 2.98$) rispetto a quelle selezionate da Favaro ($M = 2.26, p = .069$). I dati raccolti da Ballestrin si collocano invece nel mezzo ($M = 2.58$). Si rivela un'associazione in chi ha raccolto i dati nel desiderio di maternità, appurata con *test chi-quadrato* $\chi^2(4) = 6.06, p = .048$. Tra chi ha desiderio di maternità ci sono più donne della raccolta Favaro (69.2%) rispetto a quelle della raccolta Gogna (47.4%). I dati raccolti da Ballestrin si collocano ancora in un punto intermedio (57.9% delle intervistate con desiderio di maternità).

4.3.2 Analisi della preparazione alla decisione

In apertura del questionario è stata proposta la "*Preparation for Decision Making Scale*" (Graham e O'Connor, 2005), una scala di valutazione ampiamente riconosciuta in ambito medico, composta da 10 items, con risposta da 1 a 5. I risultati

sono stati analizzati utilizzando la media delle risposte, a punteggi maggiori corrispondono livelli percepiti di preparazione alla decisione maggiori.

La scala presenta un coefficiente *alpha di Cronbach (Cronbach's α)* uguale a .906. Il punteggio medio totale, ovvero di tutti gli items, supera il punto medio della scala Likert, è cioè superiore a 3 punti ($M = 3.57$). Questo significa che, mediamente, le partecipanti percepiscono che il materiale informativo le abbia preparate adeguatamente alla presa di decisione.

Per quanto riguarda il punteggio medio specifico per ciascuna delle due parti della scala, entrambi superano il punto medio della scala (pari a 3 = abbastanza) e non si differenziano. Gli items da 1 a 7 (utilità del materiale informativo nel supporto a una presa di decisione informata) presentano un risultato medio pari a 3.57, quelli da 8 a 10 (utilità delle informazioni dispensate nel comunicare con il personale sanitario in occasione di una successiva consulenza) esibiscono un punteggio medio uguale a 3.59.

Dall'analisi dei risultati non sono emerse differenze significative nella preparazione alla decisione in funzione della condizione sperimentale, della fascia d'età e del desiderio di maternità.

È stata invece evidenziata una tendenza per chi ha figli a percepirsi più preparato alla decisione. Questa tendenza è stata rilevata attraverso una ANOVA che ha messo in relazione la preparazione alla presa di decisione (VD) con il fattore *between-subjects* "avere figli". I risultati hanno messo in luce che il fattore "avere figli" è tendenzialmente significativo ($F(1, 179) = 3.52, p = .062$): chi ha figli percepisce mediamente di trarre maggior utilità dalla lettura del materiale informativo nel supporto alla presa di decisione ($M = 3.66$) rispetto a chi non ne ha ($M = 3.48$).

Una ANOVA multivariata (MANOVA) sulle due sezioni (items 1-7; items 8-10) della preparazione alla presa di decisione (VD), e il fattore *between-subjects* "avere figli" (VI), ha evidenziato che a differenziarsi significativamente tra coloro che hanno figli e coloro che non li hanno è la seconda sezione della scala, relativa alla preparazione alla comunicazione con il personale sanitario in vista di una successiva consulenza ($F(1, 179) = 4.39, p = .038$). I valori medi sono riportati in Tabella 3.

Tabella 3. Valori medi rilevati dalla scala di preparazione alla decisione, in base alla presenza o meno di figli

Figli	Valori medi Item 1-10	Valori medi Item 1-7	Valori medi Item 8-10
SI	3.66	3.64	3.70
NO	3.48	3.48	3.47

4.3.3 Analisi dell'intenzione a sottoporsi al test predittivo

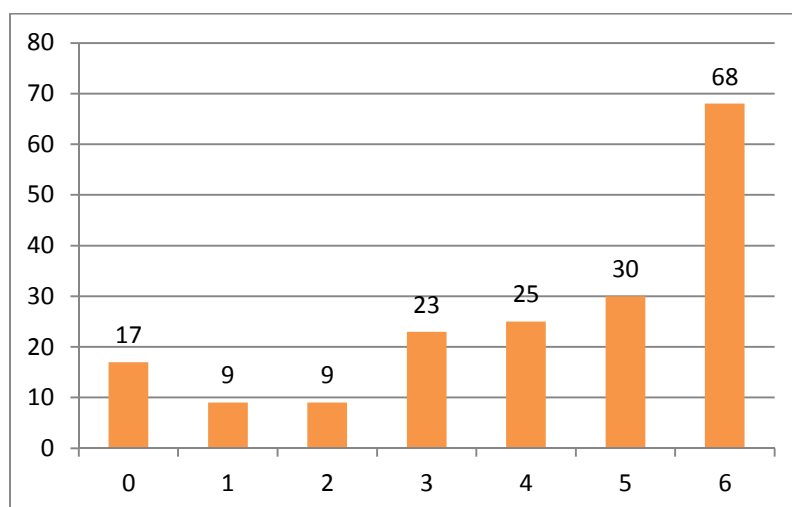
Per valutare l'intenzione a fare il test predittivo dopo la lettura del materiale informativo è stata utilizzata una scala Likert a 7 punti (da 0= "sicuramente non lo farei, almeno per ora" a 6= "sicuramente lo farei subito"). Dall'analisi dei dati è emerso che la maggior parte delle donne intervistate sarebbe disposta a fare il test ($M = 4.17$). La distribuzione delle risposte, sia in frequenza che in percentuale, è riportata in Tabella 4 e in Figura 2.

Tabella 4. Distribuzione di frequenze e percentuali delle risposte relative all'intenzione a sottoporsi al test predittivo.

Risposte	Frequenze	Percentuali
0	17	9,4
1	9	5
2	9	5
3	23	12,7
4	25	13,8
5	30	16,6
6	68	37,6
totale	181	100

Dal grafico (Fig. 2) è possibile osservare non solo che la maggior parte delle intervistate sarebbe disposta a fare il test predittivo, ma che 68 di queste (il 37.6% del campione), sarebbero disposte a farlo subito (risposta 6). La maggior frequenza delle risposte, comunque, ricade sulle risposte comprese nell'intervallo dal punto 3 al punto 6.

Figura 2. Distribuzione delle risposte sull'intenzione di fare il test predittivo



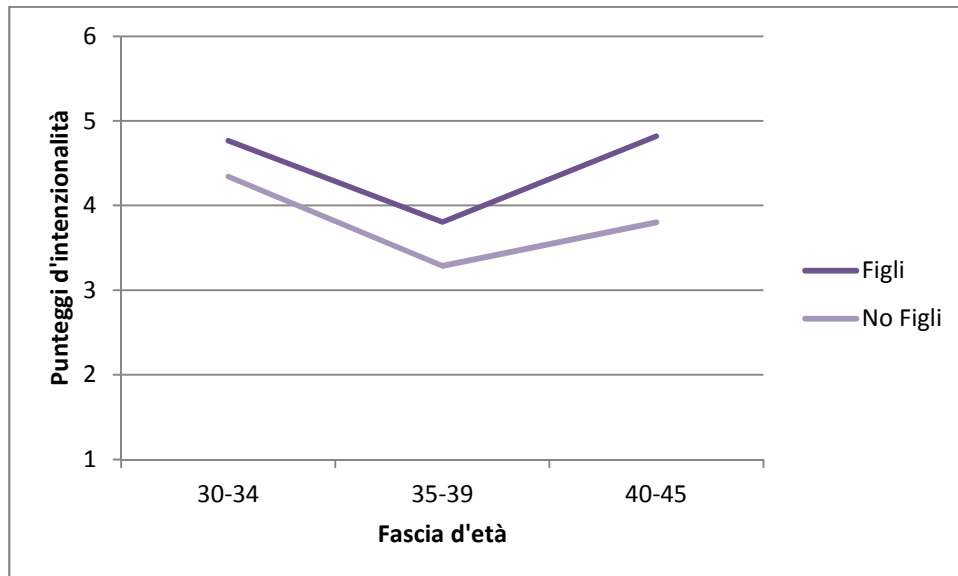
Nella prima domanda che ci siamo posti al momento dell'analisi delle risposte si volevano verificare eventuali differenze a seconda che il materiale consegnato riguardasse la mutazione del gene BRCA 1 ($M = 4.06$) o la mutazione del gene BRCA 2 ($M = 4.27$). E' stata eseguita una ANOVA tra l'intenzione a fare il test predittivo (VD) e le condizione BRCA 1/2 (VI). Dall'analisi non sono emersi risultati significativi ($F(1,179) = .550$ $p = .459$): l'intenzione a fare il test non dipende dal tipo di mutazione.

Gli aspetti più importanti evidenziati dall'analisi dei dati riguardano invece la differenza nelle risposte a seconda della fascia d'età di appartenenza e all'avere o meno figli.

Per indagare se l'intenzione a fare il test predittivo differisce tra il gruppo di partecipanti con figli e quello senza figli è stata eseguita un'ANOVA. La VD è rappresentata dai punteggi di intenzionalità, mentre la VI è costituita dal fattore *between-subjects* "avere figli". I risultati hanno messo in luce che il fattore "avere figli" è significativo ($F(1, 179) = 4.352$, $p = .038$), indicando che l'intenzione è maggiore tra coloro che hanno figli ($M = 4.46$) rispetto coloro che non ne hanno ($M = 3.85$). Anche la differenza nella distribuzione delle risposte di intenzione (VD) nelle tre fasce d'età (VI) è risultata significativa ($F(2, 178) = 4.354$, $p = .014$). Un test post-hoc, eseguito apportando la correzione di Bonferroni, ha rivelato una differenza significativa nell'intenzionalità a fare il test tra le 35-39enni ($M = 3.56$), che hanno espresso un'intenzione significativamente inferiore rispetto alle 30-34enni ($M = 4.54$, $p = .017$), e tendenzialmente inferiore a quella delle 40-45enni ($M = 4.37$, $p = .080$), le quali non differiscono tra loro ($p = 1.000$).

Per indagare se l'effetto della fascia d'età e quello della presenza di figli fossero indipendenti oppure interagissero, è stata condotta una ANOVA con i fattori "fascia d'età" (3 livelli: 30-34, 35-39, 40-45) e "avere figli" (2 livelli: si, no) come fattori *between-subjects*. La VD è rappresentata dai punteggi di intenzionalità. Entrambi i fattori sono statisticamente significativi (fascia d'età: $F(2, 175) = 4.466$; $p = .013$; figli: $F(1, 175) = 4.466$; $p = .025$) e non interagiscono tra loro ($p = .678$, Figura 3)

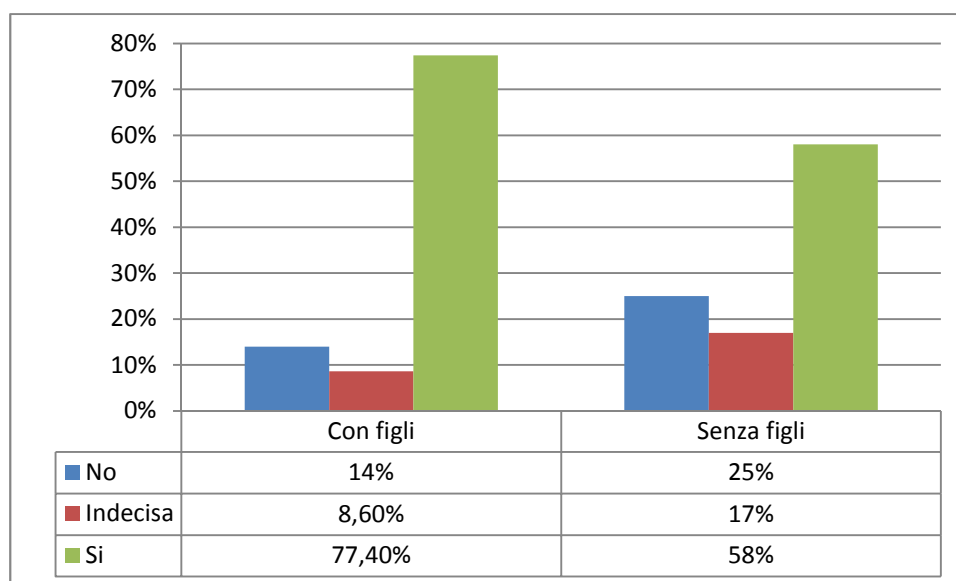
Figura 3. Indipendenza tra fattori fascia d'età/avere figli nell'intenzione di fare il test predittivo



I risultati sono stati confermati anche categorizzando l'intenzione a fare il test predittivo, raggruppando le risposte in tre categorie: No (1-2-3); Indecisa (3); Si (4-5-6). Non c'è differenza nella scelta a seconda della condizione (BRCA 1 o 2) o del desiderio di maternità. Tuttavia uno scostamento dai risultati precedenti è stato rilevato nel fattore fascia d'età, che nel raggruppamento in tre categorie perde di significatività ($p = .099$).

Il fattore figli, invece, rimane invariato per quanto ne concerne la significatività. Dall'analisi *chi-quadrato*, infatti, risulta un'associazione significativa ($\chi^2(2) = 7.898$, $p = .019$) tra l'avere figli e l'intenzionalità a fare il test: tra le donne che hanno figli, sono di più quelle decise a fare il test (77.4%) e sono meno quelle decise a non fare il test (14.0%) o indecise (8.6%) rispetto alle donne senza figli (rispettivamente 58.0%, 25.0% e 17.0%). I risultati sono visibili in Figura 4.

Figura 4. Associazione tra avere figli e intenzione a fare il test nelle tre categorie: no (0-1-2), indecisa (3), si (4-5-6).



4.3.4 Analisi della comprensione delle conseguenze del test predittivo

Si richiedeva il grado di comprensione percepito riguardo tutte le possibili conseguenze del test predittivo (in una scala da 0 = per niente a 6 = del tutto). La popolazione partecipante ha risposto mediamente di ritenere di aver compreso bene le possibili conseguenze del test ($M = 4.85$, $DS = 1.18$).

La distribuzione delle risposte si concentra nella seconda metà della scala, in particolar modo nelle ultime due risposte, scelte dal 67% delle partecipanti.

Il grado di comprensione non differisce né in base alla condizione BRCA 1 o BRCA 2, né in relazione alla fascia d'età.

Attraverso un'ANOVA è stata invece riscontrato un effetto sulla comprensione delle conseguenze (VD) della presenza o meno di figli (VI). Nonostante la media delle risposte risulti piuttosto elevata sia per le partecipanti con che per quelle senza figli, i risultati hanno messo in luce che il fattore "avere figli" è significativo ($F(1, 179) = 4.326$, $p = .039$), indicando che il grado di comprensione percepito da coloro che hanno figli ($M = 5.02$) è maggiore rispetto quello percepito da coloro che non li hanno ($M = 4.66$).

Un'altra differenza riscontrata nell'analisi dei dati è stata rilevata nel fattore "desiderio di maternità". Per verificare se il grado di comprensione percepito dalle

partecipanti differiva tra il gruppo di donne che desidera (altri) figli e quello che invece non ne desidera, o non ne desidera altri, è stata eseguita un'ANOVA in cui la VD è rappresentata dal grado di comprensione delle conseguenze e la VI dal fattore *between-subjects* “desiderio di maternità”, che è risultato significativo ($F(1, 179) = 6.446, p = .012$). Chi non desidera (altri) figli riferisce maggiore comprensione ($M = 5.11$) rispetto a chi ne vorrebbe avere o ne vorrebbe avere altri ($M = 4.66$), per le quali il grado di comprensione delle conseguenze rimane comunque elevato.

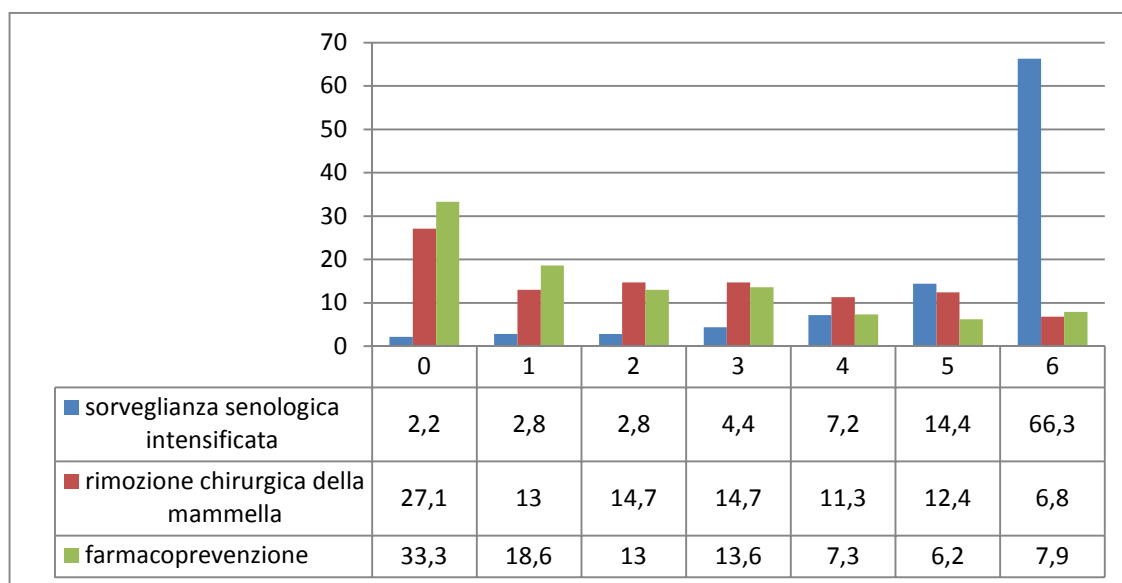
Per indagare se i due fattori “avere figli” e “desiderio di maternità” interagiscono o siano tra loro dipendenti, sono stati inclusi entrambi in un'ANOVA fattoriale come VI con i punteggi relativi la comprensione delle conseguenze come VD. Il risultato ha evidenziato come solo uno dei due fattori rimane significativo: mentre desiderare o meno (altri) figli rimane un fattore rilevante nella comprensione delle conseguenze nel fare il test ($F(1, 177) = 4.006, p = .047$), il fatto di avere o meno figli non è più significativo ($p = .189$). I risultati evidenziano inoltre che l'interazione dei due fattori non è significativa ($p = .875$).

4.3.5 Analisi delle valutazioni e della scelta sulle opzioni di riduzione e gestione del rischio per la mammella

Si chiedeva alle partecipanti di immaginarsi nella situazione in cui avessero deciso di effettuare il test predittivo e di essere risultate positive. Si proponeva allora di scegliere tra le tre opzioni di riduzione del rischio per il cancro della mammella quella che sarebbe stata scelta in caso di risultato positivo e di indicare il grado di giudizio sulle opzioni consigliate.

Per quanto riguarda le valutazioni di accettabilità delle opzioni, i dati raccolti ci dicono che l'opzione preferita dalle partecipanti è la sorveglianza senologica intensificata, che ha ricevuto i punteggi più elevati ($M = 5.20$). Non hanno invece ricevuto valutazioni positive né la rimozione chirurgica ($M = 2.34$) né la farmacoprevenzione ($M = 1.93$). La distribuzione delle risposte dei punteggi percentuali per ciascuna opzione è osservabile in Figura 5.

Figura 5. Distribuzione percentuale dei punteggi per ciascuna opzione di prevenzione e riduzione del rischio cancro alla mammella.



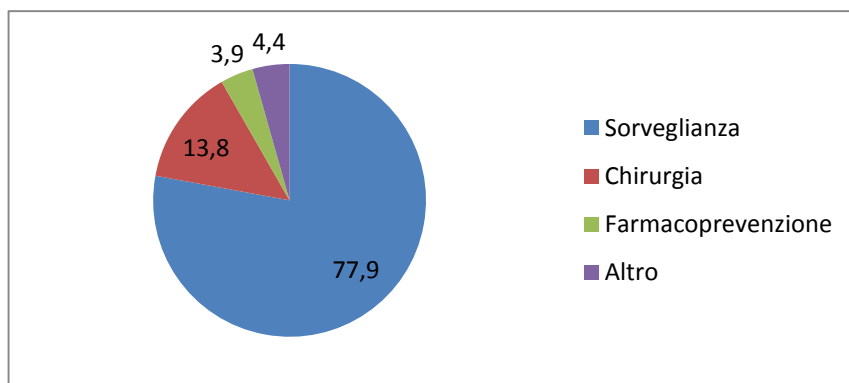
Inoltre, dalle analisi effettuate possiamo concludere che le valutazioni espresse dalle partecipanti non dipendono dalla condizione sperimentale (BRCA 1 o 2), né dalla fascia d'età o dal desiderio di maternità.

Per valutare invece se l'aver o meno figli abbia o meno avuto un impatto sulla valutazione delle opzioni per la mammella, è stata effettuata una MANOVA. Le VD sono costituite dai punteggi (su scala 0-6) forniti alle tre opzioni di riduzione del rischio, mentre la variabile indipendente è costituita dal fattore between-subjects "avere figli". Il fattore avere figli è significativo solo nel caso della sorveglianza ($F(1, 175) = 4.169$, $p = .043$). In particolare, la sorveglianza intensificata è giudicata statisticamente come più accettabile dalle partecipanti con figli ($M = 5.46$) che da quelle senza figli ($M = 5.03$). Le valutazioni delle altre opzioni, invece, non differiscono in base alla presenza di figli ($p > .484$).

Per quanto riguarda le scelte espresse dalle partecipanti, osservando il grafico di Figura 6 possiamo notare come la maggior parte delle intervistate abbia scelto l'opzione "sorveglianza" (77.9%), seguita da "farmacoprevenzione" (3.9%) e "chirurgia" (13.8%). Il restante 4.4% del campione ha scelto come opzione "altro": di questa piccola percentuale il 37.7% ha motivato la risposta contemplando la rimozione chirurgica delle mammelle sane. In un ordine temporale la sorveglianza senologica è stata anteposta alla chirurgia, propendendo per la prima almeno fino ad un'età in cui il

desiderio di maternità può essere soddisfatto (45-50 anni), per procedere poi con la seconda opzione.

Figura 6. Distribuzione percentuale delle scelte per la mammella



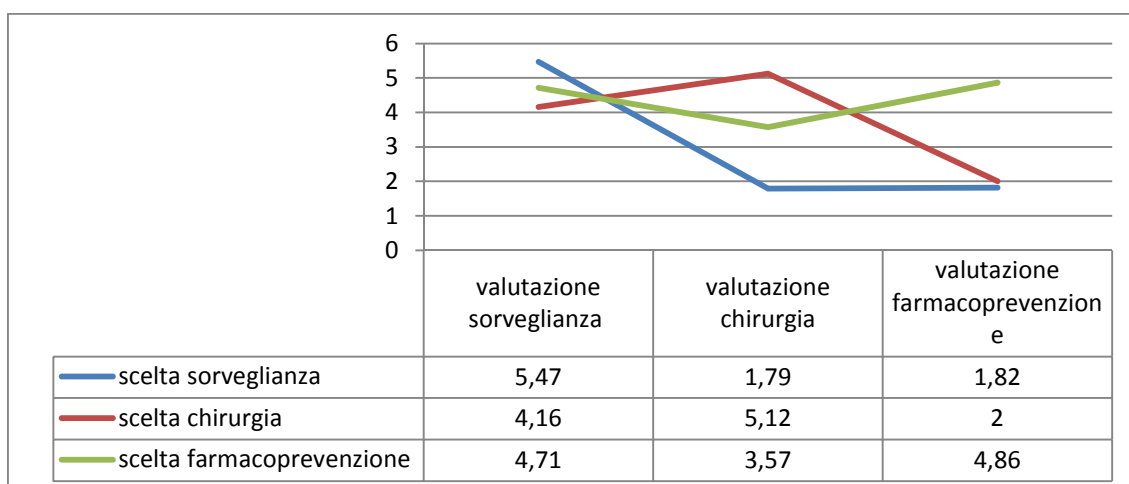
Considerato l'elevato peso percentuale della scelta relativa la sorveglianza (77,9%), le opzioni "chirurgia", "farmaco-prevenzione" e "altro" sono state raggruppate nella categoria più ampia "altre opzioni", che rappresenta il 22,1% della scelta totale del campione. Le analisi su queste due categorie di scelta hanno evidenziato che la scelta non dipende dalla condizione (BRCA 1 o 2), dalla fascia d'età, dall'aver o meno figli o dal desiderio di maternità.

Successivamente è stata indagata la variabilità dei giudizi di accettabilità delle opzioni in base alle scelte preferite dalle partecipanti.

In Figura 7 sono riportate le valutazioni espresse per ciascuna opzione della mammella in base alla scelta.

Sono stati confrontati i punteggi medi ottenuti da ciascuna opzione (sorveglianza, chirurgia, farmaco-prevenzione) in base alla scelta indicata come opzione ipoteticamente adottabile. E' stata eseguita una MANOVA tra i tre gruppi, dalla quale sono emersi risultati statisticamente significativi per ciascuna delle tre valutazioni delle opzioni ($p < 0.01$).

Figura 7. Valutazione opzioni mammella in base alla scelta.



I test post hoc, ottenuti con correzione di Bonferroni, rivelano che la sorveglianza è valutata come significativamente più accettabile da chi sceglie la sorveglianza ($M = 5.47$) rispetto a chi sceglie la chirurgia ($M = 4.16$, $p < .001$). La chirurgia, invece, è valutata come più accettabile rispetto da chi sceglie la chirurgia ($M = 5.12$) rispetto sia a chi sceglie la farmacoprevenzione ($M = 3.57$, $p = .065$) sia a chi sceglie la sorveglianza ($M = 1.79$, $p < .001$), che, a loro volta, differiscono significativamente ($p = 0.011$). Infine, la farmacoprevenzione è valutata come significativamente più accettabile da chi sceglie la farmacoprevenzione ($M = 4.86$) rispetto sia a chi sceglie la sorveglianza ($M = 1.82$, $p < .001$) sia a chi sceglie la chirurgia ($M = 2.00$, $p = 0.001$), che non differiscono tra loro ($p = 1.00$).

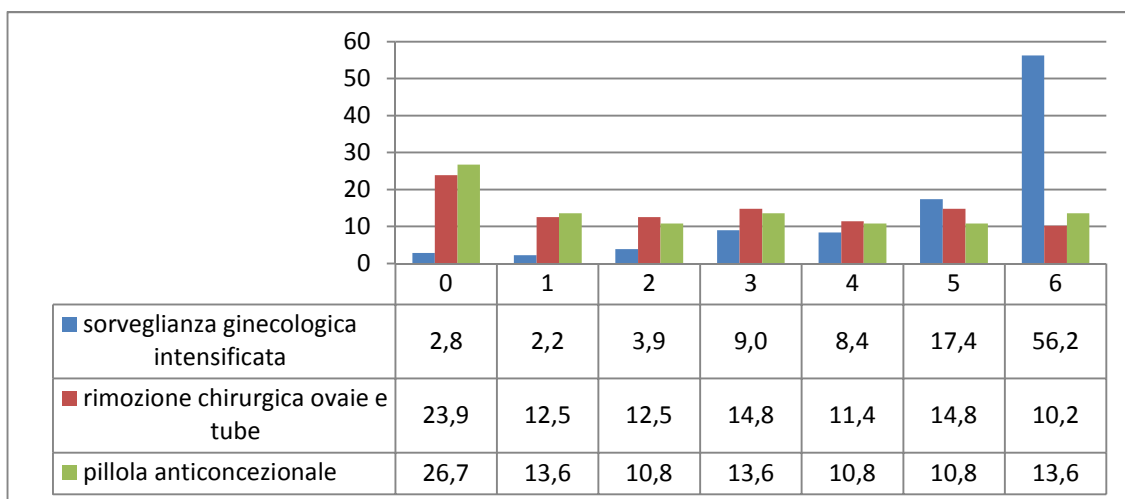
4.3.5 Analisi delle valutazioni e della scelta sulle opzioni di riduzione e gestione del rischio per l'ovaio

Nell'analisi delle valutazioni e della scelta sulle opzioni di riduzione e gestione del rischio per l'ovaio è stato seguito lo stesso iter procedurale della mammella. Le opzioni rimangono pressoché le stesse: sorveglianza e chirurgia (ora riferite a tube e ovaio), e pillola anticoncezionale al posto della farmaco-prevenzione.

Anche per l'ovaio, nonostante la differenza nell'efficacia della sorveglianza rispetto alla mammella, il grado di valutazione più elevato è riservato alla sorveglianza ginecologica intensificata ($M = 4.95$), seguita dalla chirurgia ($M = 2.63$) e dalla pillola anticoncezionale ($M = 2.55$). In Figura 8 possiamo vedere la distribuzione percentuale delle valutazioni date alle tre opzioni dalle quali si può osservare come più del 50% del

campione abbia dato il massimo del punteggio (6) alla sorveglianza ginecologica intensificata.

Figura 8. Distribuzione percentuale dei punteggi per ciascuna opzione di prevenzione e riduzione del rischio cancro all’ovaio.



A differenza del cancro alla mammella, che ha un rischio di svilupparsi pari al 60% in entrambe le mutazioni BRCA 1 e BRCA 2, quello all’ovaio è diverso a seconda del tipo di mutazione: il rischio di sviluppo è del 60% per la condizione BRCA 1 e del 20% per il BRCA 2. Pertanto, ci si aspettavano risultati significativamente diversi tra le due condizioni, sia nella valutazione delle tre opzioni che nella scelta di quale tra queste adottare. Contrariamente alle nostre aspettative, tuttavia, i risultati delle nostre analisi muovono in senso contrario. Per verificare se il tipo di condizione potesse avere un impatto sulle valutazioni delle opzioni per l’ovaio è stata effettuata una MANOVA, dove le VD sono costituite dai punteggi forniti alle tre opzioni di riduzione del rischio mentre la VI è costituita dal fattore *between-subjects* “condizione BRCA 1/2”. Il fattore preso in esame non è risultato significativo in nessuno dei tre casi ($p >.05$): le valutazioni non dipendono dalla condizione.

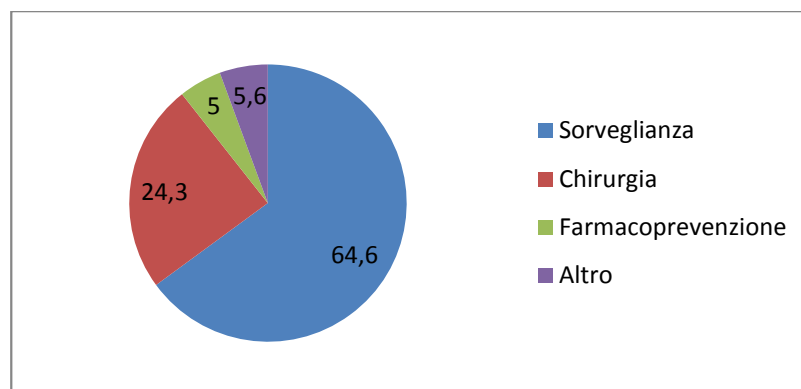
Successive analisi hanno mostrato come le valutazioni non dipendono neanche dalla fascia d’età, né dall’aver figli.

Un esito differente è stato riscontrato per il desiderio di maternità. Per verificare se il giudizio espresso nei confronti delle tre opzioni dipendesse dal desiderio di maternità è stata effettuata una MANOVA sui punteggi (0-6) assegnati alle tre opzioni di riduzione del rischio (VD) e il fattore *between-subjects* “desiderio di maternità” (VI).

Il volere (altri) figli è risultato significativo solo nel caso della rimozione chirurgica di tube e ovaie ($F(1, 173) = 4.528, p = .035$). Il punteggio medio dell'accettabilità della rimozione chirurgica da parte di chi vorrebbe (altri) figli ($M = 2.37$) è significativamente inferiore rispetto a quello di chi non ne vorrebbe ($M = 3.04$). Tale risultato è in linea con il fatto che la scelta relativa alla rimozione chirurgica di ovaie e tube compromette la possibilità di soddisfare il desiderio di maternità.

Come osservabile dalla figura 9, la distribuzione delle scelte per l'ovaio vede la predilezione della sorveglianza ginecologica intensificata da parte di più di metà del campione (65%), nonostante fosse specificato nell'informativa che tale opzione non è efficace nella diagnosi precoce del tumore. Segue l'asportazione chirurgica di tube e ovaie, scelta dal 24.3% delle intervistate. La pillola anticoncezionale è scelta dal minor numero di partecipanti (5%), mentre il restante 5.5% ha scelto l'opzione "altro", proponendo varianti delle opzioni riportate, combinazioni delle stesse, senza includere suggerimenti alternativi a quelli indicati nel materiale consegnato.

Figura 9. Distribuzione percentuale delle scelte per l'ovaio



Per verificare se la scelta per l'ovaio dipendesse dalla fascia d'età, dalla tipologia di mutazione BRCA o dall'aver o meno figli, la scelta dell'opzione di sorveglianza è stata messa a confronto con la categoria "altre opzioni", raggruppando le opzioni scelte con minor frequenza (chirurgia, pillola, altro). Nessuna delle tre variabili indipendenti è risultata statisticamente significativa.

Contrariamente a quanto ci si poteva aspettare, considerando che le percentuali di rischio sono differenti nelle due mutazioni, le scelte delle partecipanti sono risultate insensibili a tale differenza ($p = .876$). Le partecipanti che hanno scelto l'opzione

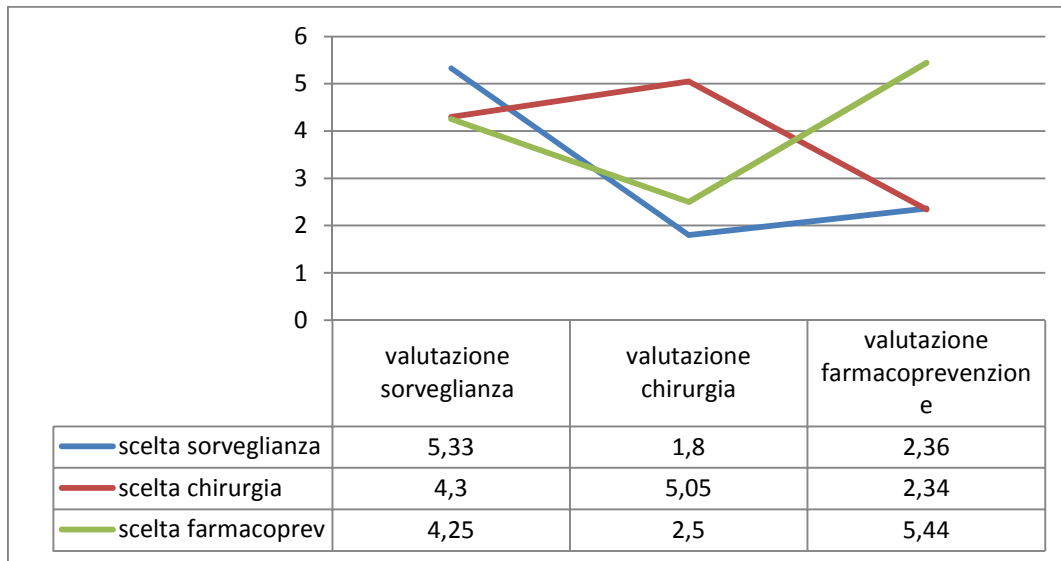
sorveglianza rappresentavano rispettivamente il 65.6% del campione nella condizione BRCA 1 e il 64,4% del campione nella condizione BRCA 2.

Anche la variabile indipendente “desiderio di maternità” manca di significatività statistica quando le scelte sono raggruppate in due categorie. Con le opzioni riportate separatamente, il non volere (altri) figli sembrava associarsi alla scelta dell'intervento chirurgico, in quanto solo il 17.9% di chi desidera (altri) figli avrebbe scelto la chirurgia, contro il 33.8% di chi non li desidera. Tuttavia il ridotto numero di scelte di intervento di rimozione, pillola e altro non consente l'analisi statistica di tale dato, per la quale è necessario raggruppare le scelte meno frequenti. Dopo il raggruppamento, la scelta “altre opzioni” non si differenzia a seconda del desiderio di maternità: 32.1% di chi vorrebbe (altri) figli e sul 39.2% di chi al contrario non ne vorrebbe e la mancanza di significatività risulta da un test del chi-quadrato ($p = .888$).

Nell'immagine di figura 10 sono riportati i punteggi medi delle valutazioni espresse per ciascuna opzione dell'ovaio in base alla scelta delle partecipanti. Analogamente a quanto osservato per le opzioni relative al cancro alla mammella, la sorveglianza è valutata positivamente dall'intero campione oggetto di studio, a prescindere dalla scelta effettuata. Per indagare se la valutazione delle opzioni varia con il variare della scelta indicata è stata eseguita una MANOVA che mette a confronto le medie delle tre valutazioni nei tre gruppi (scelta sorveglianza, chirurgia, pillola). Il risultato è statisticamente significativo per tutte e tre le valutazioni delle opzioni ($p < .001$).

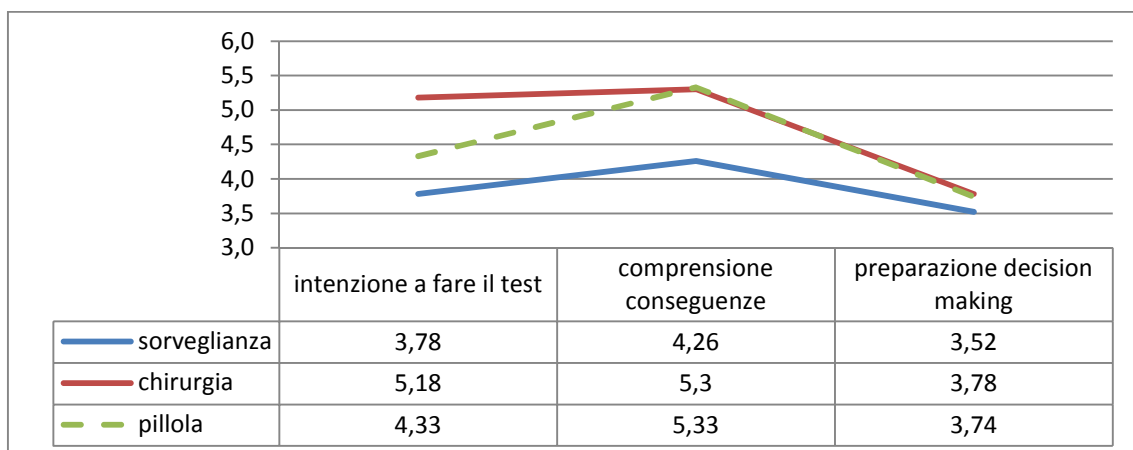
I test post-hoc, eseguiti con correzione di Bonferroni, rivelano che la sorveglianza è valutata significativamente più accettabile da parte di chi la sceglie ($M = 5.33$) rispetto a chi sceglie la chirurgia ($M = 4.30$, $p < .001$); la chirurgia è valutata significativamente meglio da parte di chi la sceglie ($M = 5.05$) rispetto sia a chi sceglie la sorveglianza ($M = 1.8$, $p < .001$), sia a chi sceglie la pillola ($M = 2.50$, $p < .001$), che non differiscono tra loro ($p = .605$); infine, la pillola è valutata come significativamente più accettabile da chi la sceglie ($M = 5.44$) sia rispetto a chi sceglie la sorveglianza ($M = 2.36$, $p < .001$) sia rispetto a chi sceglie la chirurgia ($M = 2.34$, $p < .001$), che non differiscono tra loro ($p = 1.00$).

Figura 10 .Valutazione opzioni ovaio in base alla scelta.



Per valutare come variano l'intenzione a fare il test predittivo, la comprensione delle conseguenze e la preparazione alla decisione in base alla scelta per l'ovaio è stata eseguita una MANOVA. Il modello è risultato significativo per tutte e tre le variabili dipendenti (intenzione a fare il test $F(2, 167) = 9.006, p < .001$; comprensione delle conseguenze $F(2, 167) = 6.748, p = .002$; preparazione alla decisione $F(2, 167) = 3.185, p = .044$). I risultati sono visibili in figura 11.

Figura 11. Variazione punteggio medio dell'intenzione a fare il test, comprensione delle conseguenze e preparazione alla decisione in base alla scelta fatta per l'ovaio.



I successivi test post-hoc, eseguiti con la correzione di Bonferroni, rivelano che chi sceglie l'opzione chirurgica ($M = 5.18$) è significativamente più disposta a fare il test predittivo rispetto a chi sceglie la sorveglianza ($M = 3.78$, $p < .001$), esprime maggiore comprensione delle conseguenze (scelta chirurgia: $M = 5.30$; scelta sorveglianza $M = 4.62$, $p = .002$) e si sente più preparata alla decisione (scelta chirurgia: $M = 3.78$; scelta sorveglianza: $M = 3.52$, $p = .051$).

In una ulteriore analisi, l'intenzione di fare il test è stata suddivisa in tre categorie: no (0; 1; 2), indecisa (3), sì (4; 5; 6). È stata creata una tabella a doppia entrata in cui le diverse scelte per l'ovaio si incrociano con le tre categorie ottenute raggruppando i punteggi d'intenzionalità. Il successivo *test del chi-quadrato* ci informa sulla significatività statistica dell'associazione tra la tipologia di scelta per l'ovaio e l'intenzione di sottoporsi al test ($\chi^2(6) = 19.14$, $p = .004$).

Coloro che rifiutano il test e coloro che sono indecise scelgono la sorveglianza quale opzione di riduzione e gestione di aumentato rischio di cancro all'ovaio maggiormente rispetto a coloro che sono decise a fare il test (rispettivamente 85.7% e 78.3%) mentre chi è decisa a fare il test sceglie di più la chirurgia (33.6%) rispetto a chi lo rifiuta o è indecisa (rispettivamente il 2.9% e l' 8,7%).

4.3.6 Analisi delle domande a risposta aperta

Le tre domande aperte sono state analizzate con lo scopo di individuare e quindi valutare quali aspetti delle informazioni date fossero ricordati maggiormente e con quale frequenza uno stesso concetto ricorresse nelle risposte.

Il contenuto delle risposte è stato categorizzato isolandone gli aspetti salienti comuni. Questi ultimi sono stati raggruppati in macro categorie. Le categorie sono state valutate nella loro frequenza percentuale e nella loro distribuzione nelle due condizioni BRCA 1 e 2, con lo scopo di verificare l'eventuale presenza di una differenza statistica significativa. I dettagli delle categorie di risposte alle tre domande possono essere osservati in tabella 6.

Alla domanda: “Le chiediamo ora di provare a raccontare con parole sue, senza rileggere il materiale informativo, cosa succede se non si effettua il test predittivo”, le risposte fornite con maggior frequenza in entrambe le condizioni rientrano nelle categorie “incertezza”(66%) , “non si sa se si è portatrici” (41.4%) e “dubbio” (29%). A risultare significative nel confronto tra le due condizioni BRCA troviamo invece le

categorie “rischio che sia troppo tardi” ($p = .026$) e “ansia, depressione, paura, frustrazione” ($p = .073$). Entrambe sono state indicate con maggior frequenza nella condizione BRCA 2, rispettivamente dall’ 11.8% (contro il 3.2%) e dal 9.7% (contro il 3.2%). Il fatto che queste etichette siano più frequenti nella condizione BRCA 2 rispetto alla condizione BRCA 1 potrebbe confonderci, considerando che nella prima condizione il rischio associato all’ovaio è minore rispetto a quello associato alla condizione BRCA 1. Tuttavia tali differenze, anche se significative, riguardano un numero esiguo di risposte. Significativa è risultata anche la differenza nella categoria “sorveglianza (ma no asportazione organi)” ($p = .011$), indicata dal 20.4% delle partecipanti nella condizione BRCA 2 contro il 7.5% nella condizione BRCA 1. Tale risultato è invece in linea con la differenza di rischio comportata dalle due mutazioni

Alla domanda “Le chiediamo ora di provare a raccontare con parole sue, senza rileggere il materiale informativo, cosa succede se il test predittivo è negativo”, le risposte date hanno evidenziato l’importanza della probabilità di sviluppo del tumore, nella categoria “stesse probabilità donne sane”, espressa dal 53.2 % del campione. A questa va aggiunta la categoria “stesse probabilità donne sane con percentuali esplicitate”: l’8.6% delle partecipanti oltre a riportare il fatto di avere le stesse probabilità di sviluppare il tumore delle altre donne, ne riporta anche l’esatto valore percentuale. In ordine di frequenza, segue la categoria “consigliati controlli normali/regolari”, informazione riportata dal 31.2% del campione. Quest’ultima categoria è risultata significativa nel confronto tra condizioni ($p = .058$), in quanto espressa dal 37.6% delle donne nella condizione BRCA 2 contro il 21.5% della condizione BRCA 1.

Troviamo infine la categoria “no trasmissione ai figli”, informazione ricordata dal 21.5% delle partecipanti.

Alla domanda: “Le chiediamo ora di provare a raccontare con parole sue, senza rileggere il materiale informativo, cosa succede se il test predittivo è positivo”, le risposte che hanno raggiunto la frequenza percentuale più elevata sono: “alta probabilità di avere un tumore - non definita” (49.5%), alla quale si aggiunge “alta probabilità di avere un tumore - esplicita con percentuale” (11.3%). Seguono le categorie “elencate tutte le terapie” (31.2%), “trasmissione ai figli”(16.7%) e “implica controlli frequenti” (14.0%).

Tabella 6. categorizzazione del contenuto domande aperte, relative percentuali e confronto tra BRCA 1 e BRCA 2 (p di χ^2).

ETICHETTA-CATEGORIA	%	BRCA 1	BRCA 2	p
SE NON SI EFFETTUA IL TEST PREDITTIVO				
Incertezza	66.7	65.6	67.7	0.756
Non si sa se si è portatrici	41.4	37.6	45.2	0.297
Dubbio	29.0	29.0	29.0	1.000
Trasmissione ai figli	17.7	21.5	14.0	0.179
Sorveglianza (ma no asportazione organi)	14.0	7.5	20.04	0.011
Risposte "sbagliate"	11.3	15.1	7.5	0.105
Rischio che sia troppo tardi	7.5	3.2	11.8	0.026
Risposte con giudizio personale su fare il test	7.0	8.6	5.4	0.388
Ansia, depressione, paura, frustrazione	6.5	3.2	9.7	0.073
Probabilità del 50%	5.9	5.4	6.5	0.756
Possibilità rimandare	4.8	3.2	6.5	0.305
Risposte lasciate in bianco	3.2	3.2	3.2	1.000
SE IL RISULTATO DEL TEST E' NEGATIVO				
Stesse probabilità donne sane	53.2	54.8	51.6	0.659
Consigliati controlli normali/regolari	31.2	24.7	37.6	0.058
No trasmissione ai figli	21.5	21.5	21.5	1.000
Permane una probabilità indefinita	10.8	9.7	11.8	0.636
Stesse probabilità donne sane- percentuali esplicitate	8.6	9.7	7.5	0.601
Risposte sbagliate	4.8	4.3	5.4	0.733
Risposte lasciate in bianco	3.8	4.3	3.2	0.700
Risultato test non cambia nel tempo	1.1	0.0	2.2	0.155
SE IL RISULTATO DEL TEST E' POSITIVO				
Alta probabilità di avere un tumore- non definita	49.5	47.3	51.6	0.557
Elencate tutte le terapie	31.2	28.0	34.4	0.342
Trasmissione ai figli	16.7	16.1	17.2	0.844
Implica controlli frequenti	14.0	17.2	10.8	0.205
Alta probabilità di avere tumore- esplicita con %	11.3	15.1	7.5	0.105
Avere paura/ansia	6.5	4.3	8.6	0.233
Risposte sbagliate	6.5	8.6	4.3	0.233
Elencata una sola terapia	4.8	5.4	4.3	0.733
Risposte lasciate in bianco	3.8	4.3	3.2	0.700
Non c'è certezza di ammalarsi	2.7	2.2	3.2	0.650
Si agisce dopo i 30 anni	2.2	3.2	1.1	0.312

4.3.7 Analisi sulla conoscenza: domande vero o falso

Per verificare quanto il materiale informativo è stato compreso e ricordato dalle partecipanti sono state formulate 15 domande alle quali si poteva rispondere con vero, falso o non so. In tabella 7 è possibile osservare l'elenco delle domande e relativa distribuzione percentuale delle risposte corrette .

Tabella 7. Domande V/F, risposte corrette e loro distribuzione percentuale

	Risposta	Risposte corrette
1. Anche se è comune avere una parente o una persona a noi cara che ha avuto il cancro della mammella, solo una minoranza (5%) dei casi è legata a mutazioni genetiche ereditarie.	V	58 %
2. Il test predittivo consente di predire con certezza se una persona svilupperà il cancro in base alla presenza di mutazioni genetiche nei geni BRCA1 e BRCA2.	F	77,9%
3. Il risultato del test può determinare cambiamenti nel modo in cui vengono vissuti aspetti importanti della vita (ansia, paura della malattia, stima di sé, relazioni con gli altri, desiderio di maternità).	V	95%
4. Dopo un risultato positivo al test predittivo, il rischio di sviluppare cancro della mammella e/o ovaio è uguale a quello delle donne della stessa età che non hanno la mutazione.	F	91,7%
5. Nelle donne con mutazione, la sorveglianza senologica intensificata riduce la probabilità di sviluppare il cancro alla mammella.	F	70,2%
6. La chirurgia di rimozione delle mammelle viene solitamente effettuata tra i 30 e i 40 anni.	V	75,7%
7. Il rischio di cancro della mammella si riduce del 90% e diventa quindi più basso di quello delle donne che non hanno la mutazione se si effettua la rimozione chirurgica delle mammelle.	V	75,7%
8. Sia la sorveglianza senologica intensificata sia la rimozione chirurgica delle mammelle sane non sono effettuate prima dei 30 anni.	V	76,2%
9. La sorveglianza ginecologica intensificata consiste nell'eseguire ogni 4/6 mesi, dai 30 anni, un'ecografia transvaginale e un esame dei marcatori tumorali.	V	81,2%
10. La sorveglianza ginecologica intensificata consente l'individuazione precoce del cancro all'ovaio	F	44,2%
11. La rimozione chirurgica delle ovaie e tube è più efficace della sorveglianza intensificata, infatti le donne che vi si sottopongono hanno un'aspettativa di vita più lunga.	V	69,6%
12. Se si risulta negative al test è comunque possibile avere un gene latente che predispone alla malattia e quindi è possibile trasmetterlo ai propri figli.	F	65,7%
13. Siccome le opzioni di gestione del rischio vengono generalmente consigliate solo a partire dai 30 anni, si può decidere di aspettare a fare il test.	V	68,%
14. Se si risulta negative al test è consigliato effettuare comunque una mammografia ogni due anni a partire dai 45-50 anni.	V	92,3%
15. Se si decide di non fare il test genetico, è comunque possibile sottoporsi a sorveglianza intensificata e/o rimozione chirurgica come se si avesse la mutazione.	F	67,4%

Come è possibile osservare in tabella 7, solo una delle domande (la numero 10) è stata sbagliata da più della metà delle intervistate: si chiedeva se la sorveglianza ginecologica

intensificata consentisse l'individuazione precoce del cancro all'ovaio. Il 65.8% delle intervistate ha risposto "vero", quando invece nell'informativa distribuita si riportava la mancata efficacia di questa opzione nell'individuazione precoce del carcinoma ovarico. Questo potrebbe spiegare il motivo per cui il 64.6% del campione avrebbe scelto la sorveglianza quale opzione di riduzione del rischio per l'ovaio, come abbiamo visto nel paragrafo precedente.

Dalle analisi è risultato che il numero delle risposte corrette dato da ciascuna partecipante varia da un minimo di 4 risposte esatte a 15 su un totale di 15 domande. In media le partecipanti hanno risposto correttamente al 73.9% delle domande ($M = 11.09$; $DS = 2.39$).

Dalle analisi non emergono differenze nei punteggi di conoscenza in base alla condizione ($p = .948$), così come non ci sono differenze per quanto riguarda la fascia d'età ($p = .934$) e l'aver o meno figli ($p = .721$).

I punteggi di conoscenza risultano invece significativamente diversi a seconda di desiderare o meno (altri) figli. Un'ANOVA sul il totale delle risposte corrette nelle domande V o F (VD) in base al desiderio di maternità (VI) ha messo in luce che il fattore "desiderio di maternità" è significativo ($F(1, 179) = 3.978, p = .048$). Chi non desidera (altri) figli risponde correttamente a più domande ($M = 11.51$) di chi invece li desidera o ne desidera altri ($M = 10.79$). Il risultato è in linea con le analisi precedenti sulla comprensione delle conseguenze: le partecipanti che non desideravano (altri) figli riferivano maggiore comprensione percepita.

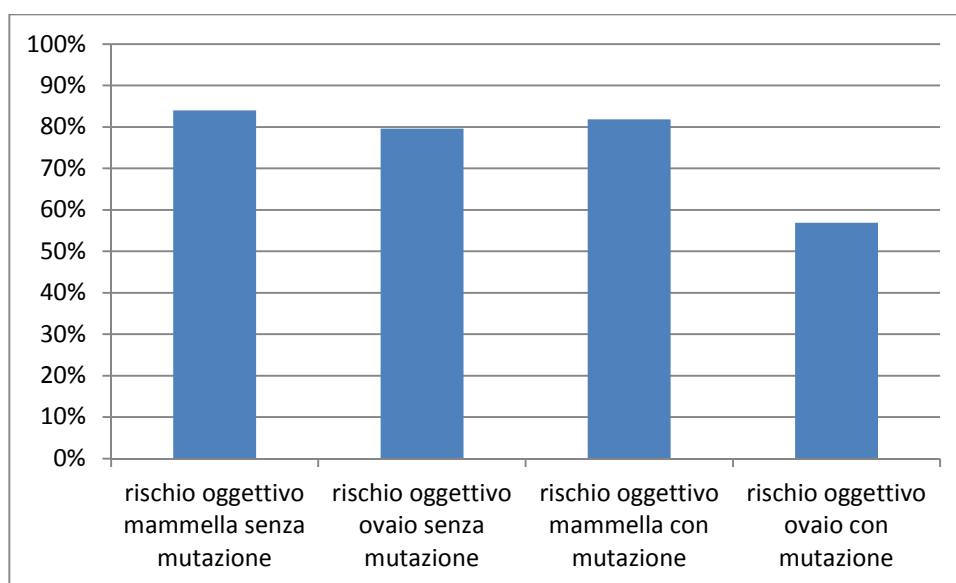
Ci si è allora chiesti se l'autovalutazione della comprensione delle conseguenze del test è confermata dal numero di domande V/F risposte correttamente. È stata eseguita un'ANOVA che confronta il numero di risposte V/F corrette (VD) in chi pensa di aver capito bene (risposte 5-6) e in chi pensa di non aver capito bene (risposte da 1 a 4), secondo una versione dicotomica della comprensione delle conseguenze (VI). I risultati emersi sono significativi ($F(1, 179) = 25.104, p < .001$): chi pensa di aver capito bene risponde in media più correttamente ($M = 11.68$) di chi pensa di non aver capito bene ($M = 9.90$).

4.3.8 Analisi del ricordo del rischio oggettivo di sviluppare il cancro con e senza mutazione

Si chiedeva di rispondere alla domanda relativa le probabilità di sviluppare il cancro alla mammella e all'ovaio per una donna con o senza mutazione BRCA. Si poteva scegliere un unico valore per ognuna delle quattro domande tra: 1%; 10%; 20%; 40%; 60%; 80%; 90%.

Come si può osservare dal grafico di figura 12, circa l'80% del campione risponde correttamente alle domande relative al rischio oggettivo di base (senza mutazione), sia per la mammella (84% di risposte corrette) che per l'ovaio (79.6%). E simile è la percentuale di risposte corrette relative al rischio oggettivo per la mammella in presenza di mutazione BRCA (81.8%). La percentuale di risposte corrette per la domanda sul rischio oggettivo all'ovaio in caso di mutazione, invece, è nettamente inferiore (56.9%).

Figura 12. Distribuzione percentuali di risposte corrette

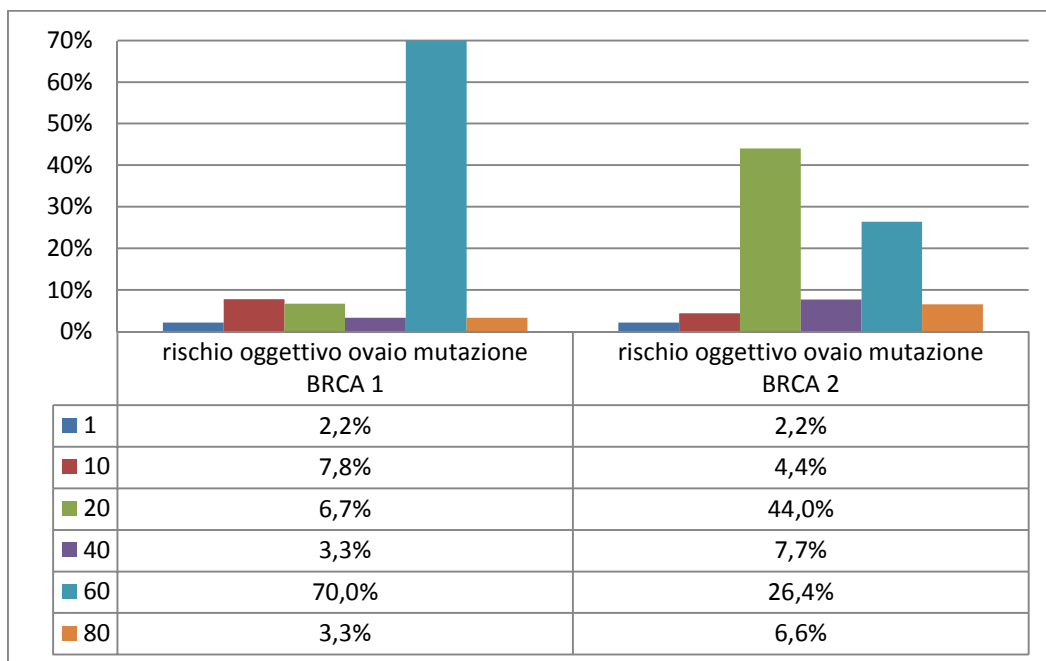


Tuttavia, tale dato (56.9% di risposte corrette alla domanda sul rischio oggettivo dell'ovaio con mutazione) non specifica se la mutazione è a carico del gene BRCA 1 o BRCA 2. Il dato è stato ottenuto dalla media delle percentuali di risposte corrette per ciascuna delle due condizioni. Si ricorda che la percentuale di rischio oggettivo all'ovaio differisce se la mutazione interessa il gene BRCA 1 (60%) o il gene BRCA 2 (20%).

In un'analisi più approfondita si è voluto esaminare le risposte date dalle partecipanti nelle due condizioni. La distribuzione delle risposte è visibile in figura 13.

La percentuale più elevata di risposte errate è stata data dalle partecipanti alle quali era stata consegnata l'informativa BRCA 2. Mentre il 70% di chi aveva l'informativa BRCA 1 ha risposto correttamente alla domanda relativa al rischio oggettivo all'ovaio con mutazione, solo il 44% di coloro che avevano letto l'informativa BRCA 2 ha risposto correttamente. Si può inoltre notare che la maggioranza delle risposte errate sono costituite da risposte indicanti il 60% (indicato dal 26.4% del campione).

Figura 13. Distribuzione percentuale risposte corrette per rischio oggettivo all'ovaio in caso di mutazione BRCA 1 e BRCA 2.



Attribuendo un punteggio al numero di risposte corrette (range da 0 = nessuna risposta corretta a 4 = tutte corrette) si è potuto osservare come il 42.0% delle partecipanti abbia risposto correttamente a tutte le domande, il 33.1% a tre domande, il 14.9% a due, il 5% a una e il restante 5% a nessuna. In media le partecipanti hanno risposto correttamente a tre domande ($M = 3.02$).

Per osservare se i punteggi di conoscenza sul rischio oggettivo differiscono in base alla condizione BRCA è stata eseguita un'ANOVA sul totale delle risposte corrette sul rischio oggettivo (VD) in base al fattore "condizione BRCA 1/2" (VI). Sebbene vi sia una tendenza ad avere punteggi maggiori per coloro che hanno letto l'informativa BRCA 1 ($M = 3.167$) rispetto a coloro che hanno letto l'informativa BRCA 2 ($M = 2.879$), tale differenza non è statisticamente significativa ($F(1, 179) = 3.089, p = .080$).

In un'ulteriore analisi è stato indagato se l'autovalutazione della comprensione delle conseguenze del test è confermata dalle misure di conoscenza del rischio oggettivo.

A tale scopo è stata eseguita un'ANOVA sul numero di risposte corrette relative al rischio oggettivo (VD) in base all'autovalutazione della comprensione delle conseguenze nella sua versione dicotomica: SI' ("ho capito bene", valori 5-6); NO ("non ho capito bene", valori 1-4). Il risultato è significativo ($F(1, 179) = 7.085, p = .008$). Chi pensa di aver capito bene risponde più correttamente alle domande sul rischio oggettivo ($M = 3.17$) di chi dice di non aver capito bene ($M = 2.72$).

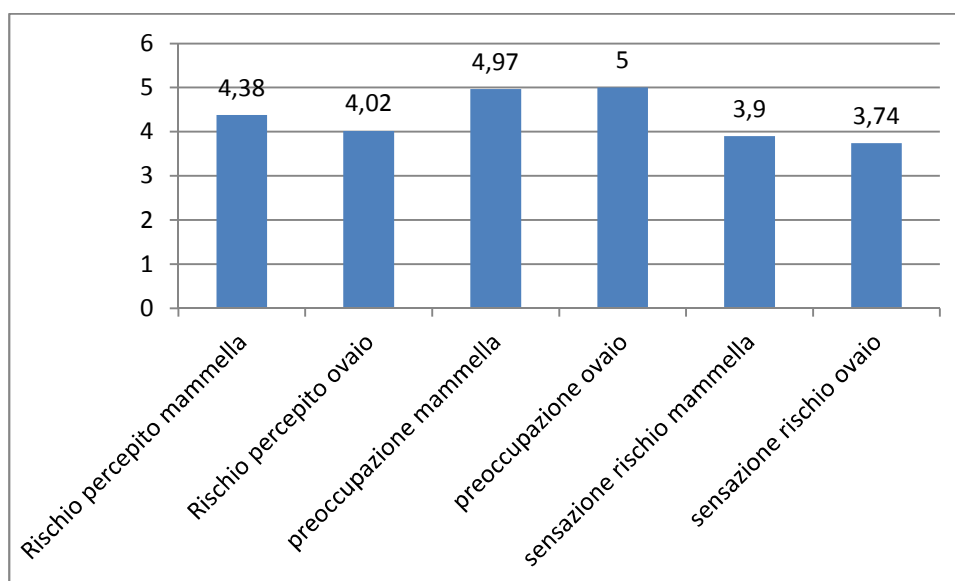
4.3.9 Analisi sul rischio percepito, preoccupazione e sensazione di rischio di sviluppare il cancro

Si chiede nuovamente alle partecipanti di immaginare di aver scoperto di essere portatrici della mutazione BRCA dopo aver fatto il test predittivo. Su una scala Likert a sette punti (da 0 = "per niente" a 6 = "estremamente") si richiedeva di esprimere tre giudizi relativi al grado di rischio percepito dalle partecipanti di sviluppare il cancro sia alla mammella che all'ovaio, alla loro preoccupazione che ciò accada, e alla loro sensazione di rischio, indicando il loro accordo con la frase "se avessi la mutazione mi sentirei che svilupperò il cancro".

La distribuzione dei punteggi medi per ciascuno dei tre aspetti (rischio percepito, preoccupazione e sensazione del rischio) è visibile in figura 14.

Per indagare se la distribuzione delle risposte alle domande relative al rischio percepito, alla preoccupazione e alla sensazione di rischio (VD) variano al variare della condizione BRCA (VI), è stata eseguita una MANOVA, che è risultata significativa ($F(1, 171) = 2.281, p = .038$) e che indica che ad essere differente è esclusivamente per la preoccupazione di sviluppare un tumore all'ovaio ($F(1, 171) = 4.731, p = .031$). Come potevamo prevedere, considerando che nella condizione BRCA 2 il rischio all'ovaio è minore, le partecipanti sono più preoccupate di sviluppare un cancro all'ovaio nella condizione BRCA 1 ($M = 5.26$) che nella condizione BRCA 2 ($M = 4.79$). Non sono state riscontrate invece differenze per quanto riguarda il rischio percepito ($p = .113$) e la sensazione di rischio per l'ovaio ($p = .661$) in base alla condizione.

Figura 14. Medie dei punteggi di rischio percepito, preoccupazione e sensazione di rischio.



Per quanto riguarda gli altri fattori considerati, non sono state riscontrate differenze nelle risposte in base alla fascia d'età e al desiderio di maternità.

Il fattore avere figli, al contrario, è risultato statisticamente significativo ($F(1, 171) = 2.921, p = .010$). Sono stati riscontrate differenze significative nella preoccupazione di sviluppare il cancro sia alla mammella ($F(1, 171) = 10.768, p = .001$) che all'ovaio ($F(1, 171) = 9.482, p = .002$), e nella percezione del rischio all'ovaio ($F(1, 171) = 5.960, p = .016$).

Si riscontra maggior preoccupazione di sviluppare un tumore alla mammella e all'ovaio nelle donne con figli (rispettivamente $M = 5.31$ e $M = 5.34$) rispetto che nelle donne senza figli ($M = 4.63$ per la mammella e $M = 4.69$ per l'ovaio).

Le donne con figli percepiscono un rischio maggiore per l'ovaio ($M = 4.27$) rispetto alle donne senza figli ($M = 3.73$).

4.3.10 Analisi delle opzioni per la mammella e per l'ovaio scelte dalle partecipanti con maggiore ricordo del rischio oggettivo

Per concludere l'analisi dei dati raccolti, ci si è chiesti qual è l'opzione scelta da coloro che hanno risposto correttamente ad almeno tre delle domande sul rischio oggettivo (il 42% ha risposto correttamente a quattro domande, il 33.1% a tre) e da

coloro che hanno risposto correttamente ad entrambe le domande sul rischio oggettivo in presenza di mutazione (95 donne ovvero il 52.5% del campione).

I risultati mettono in luce come in ognuna delle condizioni sopra descritte la scelta ricada sempre sull'opzione "sorveglianza", sia per la mammella che per l'ovaio. La sorveglianza alla mammella è scelta dal 77.6% di coloro che rispondono correttamente a tutte e quattro le domande, dal 78.7% di coloro che rispondono correttamente a tre di esse e dal 76.8% di coloro che rispondono correttamente alle due domande sul rischio oggettivo in caso di mutazione. L'opzione sorveglianza per la mammella è scelta dal 77.9% del campione nel suo complesso.

Un risultato analogo si ha per il rischio oggettivo all'ovaio. Anche se in misura minore l'opzione "sorveglianza ginecologica intensificata" rimane la scelta più frequente: il 68.4% di chi non commette errori, il 66.2% di chi risponde correttamente a tre domande e il 67.4% di chi risponde correttamente alle due domande sul rischio oggettivo in caso di mutazione, sceglie la sorveglianza come opzione di riduzione del rischio. L'opzione sorveglianza per l'ovaio è scelta dal 64.6% del campione nel suo complesso.

Per indagare se il rischio percepito, la preoccupazione e la sensazione di rischio (VD) variano in base alla condizione BRCA (VI), considerando solo le partecipanti che hanno risposto correttamente a tutte e 4 le domande (42%), è stata eseguita una MANOVA, che è risultata significativa ($F(1, 74) = 3.487, p = .005$). Nello specifico, i risultati sono significativi per il rischio percepito per l'ovaio ($F(1, 74) = 8.685, p = .004$) e tendenzialmente significativi per la preoccupazione relativa all'ovaio ($F(1, 74) = 3.513, p = .065$). Al contrario del risultato ottenuto sull'intero campione, quando si considera solo chi ha risposto correttamente a tutte le domande sul rischio oggettivo, chi ha letto l'informativa BRCA 1 percepisce il rischio all'ovaio come più rischioso ($M = 4.30$) di chi ha letto l'informativa BRCA 2 ($M = 3.38$).

Similmente a quanto ottenuto sull'intero campione, chi ha letto l'informativa BRCA 1, e ha risposto correttamente a tutte le domande, è tendenzialmente più preoccupata di sviluppare il cancro all'ovaio ($M = 5.34$) di chi ha letto l'informativa BRCA 2 ($M = 4.76$). Non sono emerse ulteriori differenze significative.

4.4 Discussione

Lo studio oggetto di questa tesi si proponeva di individuare gli atteggiamenti assunti da donne in età adulta, nei confronti dell'ipotetica decisione di fare o non fare il test genetico predittivo. Il test potrebbe rivelare la presenza di una mutazione genetica, che comporta un aumentato rischio di cancro alla mammella e all'ovaio, nel corso della vita.

Lo studio tocca argomenti che possono suscitare reazioni emotive molto diverse, a seconda delle caratteristiche proprie di ciascun individuo e delle sue esperienze personali. Se si considera che, in Italia, circa 1 uomo su 2 ed 1 donna su 3 si ammalerà di cancro nel corso della vita, e che il tumore alla mammella è il secondo tumore più frequente in assoluto (AIOM-AIRTUM, 2014), è facilmente intuibile come molti individui possano sentirsi in qualche modo coinvolti personalmente, dal punto di vista emotivo, avendo con molta probabilità avuto esperienza diretta o indiretta della malattia tumorale, in generale, o di cancro alla mammella e/o all'ovaio, in particolare.

In questo studio si è posta l'attenzione su due situazioni complesse che, sotto alcuni aspetti, si completano a vicenda.

La prima situazione fondamentale consiste nella sperimentazione degli atteggiamenti in donne adulte, nella fascia d'età 30-45 anni, nei confronti della scelta ipotetica di sottoporsi al test predittivo, per la rilevazione della mutazione genetica BRCA 1/2. La seconda, invece, si propone di comprendere il modo più efficace di comunicare le informazioni, affinché la decisione sia presa consapevolmente, in seguito a un'attenta valutazione di rischi e benefici.

Si tratta di uno studio ipotetico. Le partecipanti sono state messe nella condizione di immaginarsi in un contesto di storia familiare di cancro alla mammella e/o all'ovaio, e, nella fattispecie, di immaginarsi nella condizione di dover prendere una decisione sull'eventualità di essere testate per il rilevamento della mutazione genetica, responsabile della sofferenza o della morte di una o più persone care. La fascia d'età è stata individuata con lo scopo di comprendere tutte le donne in età fertile, le quali, oltre a poter effettuare il test, possono adottare misure di prevenzione e riduzione del rischio di carcinoma mammario e ovarico. Mentre il test predittivo è disponibile a partire dalla

maggiore età, le opzioni di riduzione del rischio fino ad oggi disponibili non sono raccomandate prima dei 30 anni.

Il test predittivo comporta notevoli benefici, ma, allo stesso tempo, altrettanti costi, che possono tradursi in ragguardevoli effetti negativi sullo stato psicologico della donna che vi si sottopone. La specificità del campione selezionato deve fare i conti con alcuni fattori che possono influenzare la scelta: l'aver o il non avere figli; essere nella prima fascia d'età individuata (30-34 anni), in quella intermedia (35-39 anni), o nell'ultima (40-45 anni); la presenza o l'assenza del desiderio di avere figli. Per questo motivo, il campione è stato diviso in donne con figli e donne senza figli. Essendo la mutazione trasmissibile ereditariamente, ci si aspetta che coloro che hanno figli assumano atteggiamenti differenti rispetto a coloro che non ne hanno, e che coloro che li desiderano si discostino dagli atteggiamenti di chi, al contrario, non ne desidera.

Per quanto riguarda gli aspetti relativi alla presa di decisione nei confronti del fare o no il test predittivo, in relazione a quelli relativi alla scelta delle opzioni di riduzione del rischio in donne adulte, non esistono ad ora in letteratura studi che presentino un'impostazione metodologica simile a quella indagata. Lo studio da noi condotto si colloca dunque tra le ricerche di tipo esplorativo, che non hanno ipotesi da verificare, ma partono da un interesse generale di conoscenza.

La seconda situazione sulla quale si è focalizzata la ricerca, riguardava la modalità con cui sono state comunicate le informazioni. In particolare, si voleva verificare che il messaggio fosse stato formulato in modo chiaro e informativo, tenendo conto (i) del coinvolgimento emotivo delle partecipanti e (ii) delle loro abilità cognitive, nella valutazione del rischio nelle diverse formulazioni (numeriche, linguistiche, terminologiche). Si prevedeva che, tra coloro che hanno espresso un forte coinvolgimento emotivo, fossero fatte scelte diverse rispetto a coloro che si ponevano in una condizione di maggior distacco dall'argomento trattato. Allo stesso modo, si prevedeva che il ricordo di un'informazione, sulla stima del rischio e la sua percezione, fossero predittivi di una specifica risposta, traducibile in questo caso nell'espressione di una scelta.

Per quanto riguardava questa particolare situazione comunicativa, ad ogni partecipante è stato consegnato sia il materiale verbale, ovvero il contenuto scritto dell'informativa, che quello visivo, un diagramma di flusso, che sintetizzava le

informazioni più rilevanti e supportava la lettura del testo. È indubbio, infatti, che una rappresentazione visiva possa migliorare la comunicazione del rischio, supportando l'individuo nei processi di elaborazione, comprensione e memorizzazione delle informazioni, specialmente in coloro che non hanno elevate abilità nell'elaborazione di dati numerici. Una rappresentazione grafica deve essere supportata da un'attenta riflessione nei confronti del contenuto e del design. Per questo motivo, è stato scelto il formato grafico della mappa concettuale, in particolare, del diagramma di flusso, il quale, in un'ottica di tipo costruttivista, è ritenuto utile nella rappresentazione dell'informazione, in particolare, nel suggerire un percorso che rifletta un significativo cambiamento cognitivo, nel processo di comprensione delle informazioni (Novack, 1998; Thomson, Edwards e Grey, 2005; Hawley, Zikmund-Fisher, Ubel, Jancovic, Lucas, & Fagerlin, 2008).

Per semplificare ulteriormente il carico cognitivo delle partecipanti, le stime del rischio sono state espresse nell'informativa, sia in termini percentuali, che nella proporzione 1 a 100 (i.e. il rischio di cancro mammario, in entrambe le mutazioni BRCA 1/2, è del 60%, quindi 60 donne su 100, sono portatrici dell'una o l'altra mutazione, svilupperanno il cancro alla mammella nella vita). La comunicazione del rischio, nel duplice formato percentuale/"X su 100", è stata utilizzata limitatamente nell'espressione delle stime di rischio, che si voleva fossero assimilate dalle partecipanti, ed esclusivamente nel formato di comunicazione verbale. Nel materiale informativo, sono espresse sia le stime di rischio relativo (con mutazione), che le stime di rischio assoluto (rischio nella popolazione generale). Dire che la rimozione chirurgica delle mammelle diminuisce il rischio di sviluppare il carcinoma mammario del 90% nella mutazione BRCA 2, e che il rischio relativo passa dal 60% al 6%, non ha alcuna utilità nel processo decisionale, se questa informazione non è accompagnata da un confronto con il rischio assoluto (Thomson et al., 2005). In questo caso, sappiamo che il rischio assoluto di rischio di cancro alla mammella è del 10% (10 su 100), e che, di conseguenza, è più elevato di quello stimato in donne che si sottopongono a mastectomia bilaterale preventiva (6%, ovvero 6 su 100).

Nell'informativa si riportava anche la stima di rischio, nel formato di tipo linguistico che si usa quando si parla di "alto rischio". Convenzionalmente, si parla di alto rischio quando le probabilità di rischio sono di almeno 1 su 100 (Edwards, Elwin e Mulley, 2002).

La cornice temporale utilizzata è sintetizzata nell'indicatore temporale "nell'arco della vita". Non è prevedibile il decorso temporale, dal rilevamento della mutazione allo sviluppo della malattia, anzi, essendo la mutazione dei geni BRCA di natura probabilistica, e non causale, quest'ultima condizione potrebbe non verificarsi mai. Le ricerche, tuttavia, mettono in guardia dal ricorrere ad indicatori temporali troppo generici, che potrebbero modificare la percezione del rischio, facendolo ritenere un evento lontano (Thomson et al., 2005). Per questo motivo, è stata riportata una fascia d'età approssimativa, dettata dall'esperienza, nella quale molte donne si ammalano (tra i 30 e i 50 anni).

Il materiale informativo consegnato alle partecipanti è stato diviso nelle due condizioni BRCA 1 e BRCA 2. La scelta di dividere le partecipanti in due gruppi numericamente omogenei, in base alla mutazione BRCA assegnata, è stata pensata in termini di riduzione del carico informativo e, di conseguenza, dell'onere cognitivo richiesto. Le differenze nelle due condizioni sono, tuttavia, marginali e riguardano esclusivamente la stima del rischio per l'ovaio (60% - 20%). Nella realtà pratica, in genere, quando si ricerca una mutazione attraverso un test predittivo, si conosce già il gene per il quale ci si vuole testare, in quanto la mutazione è presente in un membro della propria famiglia. È quindi utile fornire informazioni relative ai rischi associati alla singola mutazione. Solo qualora non si disponesse di informazioni sul tipo di mutazioni da ricercare, si trarrebbe utilità dal fornire entrambe le informazioni. Una divisione nelle due condizioni è stata ugualmente condizionata dalla volontà di analizzare il grado di comprensione e memorizzazione del rischio oggettivo e del rischio percepito. Presentare entrambe le informazioni avrebbe ulteriormente complicato il processo di assimilazione delle informazioni. Mettendo insieme le due condizioni è, infatti, creare confusione con le percentuali di rischio associate all'ovaio.

I risultati rilevati dall'analisi dei dati hanno mostrato diversi aspetti peculiari delle donne in età adulta. Non sono stati riscontrati, in generale, risultati sorprendenti circa eventuali differenze, tra le due condizioni BRCA. Laddove siano state riscontrate differenze statisticamente significative, nelle risposte fornite dalle partecipanti nelle due condizioni, queste riguardano differenze sostanzialmente prevedibili, in linea con gli studi passati e coerenti con "la logica". Risultati più complessi, dal punto di vista interpretativo, riguardano, invece, i fattori più propriamente legati alle specificità del

campione selezionato, nella loro interazione con le variabili indipendenti emerse nel corso dello studio, quindi: figli, fascia d'età e desiderio di maternità.

Come si può osservare dalla tabella riassuntiva, i primi risultati evidenziabili riguardano, nello specifico, le caratteristiche del campione, in particolar modo il desiderio di maternità. Più della metà del campione (58.6%) ha espresso il desiderio di avere (altri) figli. Il desiderio di maternità non ha contribuito alla selezione delle partecipanti, in quanto non rappresenta un dato oggettivo, bensì un atteggiamento mentale, nel senso che non esiste di per sé, al di fuori della mente di chi lo concepisce, fino al momento in cui non lo traduce nel rispettivo comportamento. Il desiderio di maternità è stato indagato con una domanda all'interno delle informazioni personali, ed è, dunque, a tutti gli effetti, parte della composizione del campione. Conoscerlo è fondamentale nell'analisi delle scelte e del modo in cui vengono elaborate le informazioni. Come abbiamo visto nel capitolo 2, il desiderio di avere figli può sensibilmente influenzare gli atteggiamenti nei confronti di una ipotetica decisione di fare il test predittivo, così come la percezione del rischio relativo alla probabilità di rilevare una mutazione o di sviluppare la malattia.

Dall'analisi dei dati, riguardo alle caratteristiche del campione, è emerso che (i) il desiderio di maternità ha influenzato mediamente la scelta relativa alle opzioni di riduzione del rischio nell'ovaio; (ii) l'influenza esercitata è maggiore nella scelta relativa all'ovaio che alla mammella; (iii) le partecipanti sono più influenzate dal desiderio di maternità sulla scelta per l'ovaio, nella condizione BRCA 1.

Per il primo punto, possiamo facilmente spiegare la scelta: il desiderio di maternità è incompatibile con la scelta della rimozione delle tube e delle ovaie, per ovvie ragioni. Le raccomandazioni fornite suggeriscono, infatti, di sottoporsi a salpingo-ooforectomia bilaterale, una volta soddisfatto il desiderio di maternità (Salerno et al., 2001). In secondo luogo, è prevedibile che il desiderio di maternità influenzi maggiormente la decisione, sia per l'ovaio, che per la mammella. Mentre per l'ovaio, l'unica soluzione, indicata come davvero efficace nella riduzione del rischio, è la rimozione chirurgica, lo stesso non vale per la mammella, per cui la sorveglianza intensificata può contribuire alla gestione del rischio, in quanto consente una diagnosi precoce del tumore quando è in uno stato facilmente trattabile%. In ultima analisi, anche il terzo punto è facilmente prevedibile ed è in linea con gli studi pregressi. Il desiderio di maternità, difatti, influenza l'adozione della rimozione chirurgica, in qualità di opzione di riduzione del

rischio, sia nella mammella, che nell'ovaio, e la rimozione delle ovaie è contemplata soprattutto nella mutazione BRCA 1, in cui il rischio di sviluppare il carcinoma ovarico è maggiore (60% vs. 20%) (Chai et al., 2014).

L'analisi dell'autovalutazione alla preparazione alla presa di decisione ha evidenziato come le partecipanti percepiscano il materiale informativo come adeguatamente utile alla presa di decisione ($M = 3.57$). È stato rilevato che la percezione di preparazione alla presa di decisione è maggiore nelle donne con figli, rispetto alle donne senza figli, in particolare, nella prospettiva di comunicare con un medico in una successiva consulenza ($p = .038$). Una delle evidenze ricorrenti in letteratura è che l'aver figli è una delle principali motivazioni per cui una donna si sottopone al test predittivo (Lerman et al., 1994). Altre ricerche hanno evidenziato come solo la prospettiva di poter essere portatrici di una mutazione ad aumentato rischio di cancro a trasmissione mendeliana, quindi ereditabile dai propri figli, in aggiunta alla tensione psicologica che ne deriva, e alla sensazione di incapacità di affrontare una simile situazione, possa indurre nelle madri effetti psicologici negativi anticipati, cioè prima di effettuare il test (O'Neill et al., 2015). È facilmente intuibile come informazioni su un tema così delicato possano far sorgere dubbi e domande in donne con figli. Va da sé che non c'è persona, più di un medico, che possa rispondere alle domande di una donna e dei suoi figli.

Come in altre numerose ricerche, anche le partecipanti coinvolte in questo studio hanno espresso una maggiore intenzione di sottoporsi al test predittivo, e il 37.6% di queste sarebbero disposte a farlo subito. Come riportato nei precedenti capitoli, è piuttosto limitato il numero di coloro che rifiutano il test predittivo. Solitamente, presentano caratteristiche psicologiche debilitanti presenti già prima di decidere se fare o non fare il test, o sopravvalutano le loro capacità di resistenza nei confronti delle avversità, percependo se stesse come immuni da qualsiasi evento negativo (Lerman, 1998; Biesecker et al., 2000).

Una delle considerazioni più interessanti, nell'analisi dell'intenzione di fare il test, è la rilevazione di un'intenzione maggiore tra le donne con figli, rispetto a donne senza figli ($p = .038$), anche nella categorizzazione dell'intenzione a fare il test predittivo ottenuto raggruppando le risposte nelle tre categorie No (0-1-2); Indecisa (3); Sì (4-5) ($p = .019$). Questa scelta può essere motivata dalla preoccupazione che una

madre ha nei confronti di una potenziale situazione di rischio per i propri figli, percependo una sorta di responsabilità genetica (Dancyger et al., 2010) nei confronti di questi ultimi. In questo caso, la decisione potrebbe essere stata presa incorrendo in un bias di previsione empatica (*empathic forecasting*), che porta a sovrastimare l'impatto di un evento futuro (specialmente negativo) nel benessere di qualcun altro, in questo caso del proprio figlio. Sono ipotesi che riguardano nello specifico il coinvolgimento emotivo delle partecipanti, più che la loro abilità cognitiva di prendere di decisione. L'ipotesi appare comunque plausibile, se si considera che le stesse partecipanti hanno detto di percepire un coinvolgimento medio-alto nei confronti del tema trattato ($M = 4.03$) e che la preoccupazione di poter trasmettere la mutazione era piuttosto alta ($M = 4.56$)

Un risultato interessante, nell'intenzione di fare il test, è stato rilevato anche per quanto riguarda la fascia d'età ($p = .014$). L'intenzione è minore nella fascia d'età 35-39 anni. Non ci sono studi che possano chiarire un simile risultato, ma possiamo cercare di fornire una spiegazione a partire dagli altri risultati emersi nell'analisi e da evidenze osservabili al di fuori della specificità della nostra indagine. Una osservazione possibile è legata al desiderio di maternità. Come è stato rilevato in precedenza, il desiderio di avere figli decresce con l'aumentare dell'età. Tuttavia, il 62.7% delle donne, tra i 35-39 anni, desidera dei figli. Una diminuzione del desiderio di avere figli proporzionale all'aumentare dell'età potrebbe corrispondere a una normale risposta fisiologica del nostro organismo: la fertilità tende a diminuire, così come i rischi associati alla gravidanza tendono ad aumentare¹. Una donna potrebbe allora percepire di essere in un'età critica in cui deve prendere una decisione in merito al soddisfacimento del proprio desiderio di maternità e la prospettiva di eventi negativi futuri (*affective forecasting bias*) portare all'assunzione di una strategia di evitamento di situazioni che potrebbero rivelarsi come potenzialmente minacciose. Nei capitoli precedenti, si è descritto l'impatto psicologico negativo di fare il test in termini di ansia, e la strategia dell'evitamento rientra, per l'appunto, nelle strategie di difesa adottate nei soggetti ansiosi.

¹ Secondo i più aggiornati dati ISTAT, in Italia nel 2007 sono stati registrati 173 casi di aborto spontaneo per ogni 1000 nascite nella fascia d'età 35-39 anni, mentre nella fascia d'età 30-34 anni il dato tende a scendere a 106 e nella fascia d'età 40-44 anni a salire fino al raggiungimento di 413 casi all'anno (Fonte: ISTAT <http://www.istat.it/it/archivio/2383>).

La decisione di fare il test è complicata dal fatto che una persona potrebbe avere il desiderio di valutare i costi e i benefici conseguenti allo svelamento di un risultato positivo. Coerentemente con quanto è stato appena detto, una donna nella fascia d'età considerata potrebbe valutare più elevati i costi associati all'intenzione di sottoporsi al test, rispetto ai benefici. Alcune opzioni di riduzione del rischio, tra quelle elencate nell'informativa, non sono prive di effetti a lungo termine (si pensi alla compromissione della fertilità o all'eventualità di doversi sottoporre ad interventi chirurgici invasivi). La previsione di eventi futuri negativi, riguardanti sia la propria vita, che quella dei propri figli potrebbe allora influenzare la decisione di sottoporsi al test. Ovviamente, questa è solo un'ipotesi. Dalle analisi effettuate non sono emersi altri dati che giustifichino un tale risultato.

L'analisi della comprensione delle conseguenze del test predittivo ha dato risultati coerenti con quelli appena discussi. In media, tutte le partecipanti hanno percepito un elevato grado di comprensione ($M=4.85$). I fattori "avere figli" e "desiderio di maternità" sono risultati significativi. Chi ha figli ha percepito un grado di comprensione maggiore di chi non ne ha ($p = .039$). Questo risultato si pone in linea di continuità con le osservazioni fatte per l'intenzione di sottoporsi al test e per la percezione del grado di preparazione nella comunicazione in una successiva consulenza con un medico. Questo significa che, nelle donne con figli, l'intenzione espressa nei confronti di un'ipotetica decisione di fare il test è supportata dalla percezione di aver compreso bene sia le opportunità, che i rischi di un possibile risultato positivo. Come precedentemente riportato, nonostante l'informazione genetica possa provocare un insieme di risposte psicologiche differenziate, perlopiù legate agli effetti negativi ravvisabili nella conferma di una mutazione genetica, che variano dallo stress da cancro ai problemi associati alla stigmatizzazione e alla formazione di una possibile immagine del sé negativa nei propri figli (Sharpe, 1994; Segal et al., 2004), una madre percepisce una sorta di senso del dovere che si esplica nella volontà di proteggere i propri figli da un possibile pericolo rappresentato dallo sviluppo del cancro. Si noti, comunque, che la media delle risposte rimane piuttosto elevata per entrambi i gruppi di partecipanti: con figli ($M = 5.02$) e senza figli ($M= 4.66$).

Inoltre, chi desidera figli ha percepito un minor grado di comprensione ($M = 4.66$), rispetto chi non ne desidera ($M = 5.11$). Anche qui possiamo riprendere le osservazioni fatte in precedenza, richiamando in causa il possibile ostacolo che il

coinvolgimento emotivo potrebbe aver costituito nei confronti della comprensione delle informazioni. Nonostante la differenza, il grado di comprensione risulta comunque elevato in entrambe le situazioni. La differenza nella comprensione delle conseguenze non è associata all'intenzione a sottoporsi al test. Infatti, come osservato in precedenza, non sono state rilevate differenze significative nell'intenzione di chi ha figli e di chi non ne ha.

Il desiderio di maternità associato all'aver o non avere figli non interagiscono ($p = .875$). Ciò significa che una percezione di maggiore comprensione delle conseguenze, in chi è già madre, non è influenzata dal desiderio di maternità, così come la minore comprensione percepita da chi desidera figli non è stata influenzata dal fatto di averne o non averne già. Tuttavia, quando entrambi i fattori sono considerati contemporaneamente, l'aver figli perde di significatività statistica ($p = .189$) mentre il desiderio di maternità rimane un fattore statisticamente significativo ($p = .047$). Chi desidera figli, quindi, riferisce minor comprensione di chi non li desidera, indipendentemente dal fatto di avere già figli.

Risultati interessanti sono osservabili nella valutazione e nella scelta delle opzioni di riduzione del rischio indicate per la mammella e per l'ovaio. L'analisi della valutazione delle opzioni, riportate per la mammella, ha rivelato che le partecipanti hanno valutato più positivamente l'opzione di sorveglianza senologica intensificata ($M = 5.20$), rispetto alle altre opzioni. All'opzione sorveglianza è stato assegnato il punteggio massimo (6) dal 66.3% delle partecipanti. Secondo la teoria dei processi decisionali, adottati nei confronti di una conclamata o potenziale diagnosi di cancro (*decision making about cancer*, Reyna et al., 2008), così come osservato nella prospettiva di un aumentato rischio di sviluppo della malattia, la tendenza nella scelta delle opzioni di trattamento, prevenzione o cura, è sintetizzata nel concetto di *massimizzazione della sopravvivenza*, secondo cui si tende a scegliere l'opzione che ha la stessa efficacia, nel prolungamento della vita, delle altre opzioni e che, contemporaneamente, possiede meno effetti collaterali (Jeffers, 2014; Reyna et al., 2015). Nell'informativa consegnata alle partecipanti si spiega che la sorveglianza intensificata non riduce il rischio. Tuttavia, essa consente una diagnosi precoce, cioè di trovare un eventuale tumore quando è il più piccolo possibile e quindi potenzialmente più facilmente curabile. La rimozione chirurgica, invece, consente una riduzione relativa del rischio del 90%, cioè si passa da un rischio del 60% ad un rischio del 6%,

ma la sua adozione comporta notevoli costi, dal punto di vista del benessere psicofisico, ed è sempre un'operazione chirurgica con i suoi rischi. La farmaco-prevenzione è indicata tra le opzioni, sebbene sia descritta come un'opzione dibattuta. Viene presentata come molto recente, di dubbia efficacia e ricca di effetti collaterali anche gravi.

Il coinvolgimento emotivo è maggiore nelle donne che hanno avuto esperienza diretta di cancro, con o senza mutazione (Shatz et al., 2015); nel nostro studio, invece, l'esperienza pregressa non è stata indagata nelle domande, mentre lo studio è di tipo ipotetico, non si può allora sapere se le partecipanti abbiano avuto o meno l'esperienza della malattia, nel corso della loro vita. Le probabilità che le donne intervistate si sentano come probabili portatrici di mutazione è bassa, mentre le conseguenze dell'intervento chirurgico portano con sé costi notevoli, in termini di percezione del sé, autostima, femminilità e stigmatizzazione (Segal et al., 2003; Federici, 2014; Jeffers, 2014). Con queste considerazioni, quindi, non c'è da stupirsi che le partecipanti abbiano disatteso il principio di massimizzazione della sopravvivenza, preferendo l'opzione con meno ripercussioni sulla propria vita.

Non sono state rilevate differenze nei giudizi sulle opzioni per la mammella, in base alla condizione sperimentale o ad altri fattori, ad eccezione del fattore avere figli: la sorveglianza è considerata come più accettabile dalle partecipanti con figli ($M = 5.46$), rispetto alle partecipanti senza figli ($M = 5.03$), sebbene tutte esprimano comunque un giudizio positivo. A questo proposito, il fatto stesso di essere madri e il relativo coinvolgimento emotivo potrebbero aver avuto un peso maggiore nella valutazione. Nel contesto in cui le donne sono state chiamate a calarsi, l'ereditarietà della mutazione porta inevitabilmente a riflettere sulla salute dei propri figli, oltre che sulla propria, inducendole in questo modo a riflettere sulle ripercussioni negative che le opzioni disponibili potrebbero avere, sulla vita dei propri figli, nei casi fosse trasmessa loro la mutazione, sia in termini di costi psicologici, che di influenza in eventuali decisioni riproduttive. L'anticipazione di eventi negativi per i propri figli (*empathic forecasting bias*) condurrebbe, dunque, a rivedere la propria posizione, nei confronti delle opzioni di gestione e riduzione del rischio, da una parte sovrastimando l'efficacia della sorveglianza, dall'altra tendendo ad escludere la chirurgia che, nonostante sia descritta come la più efficace, è presentata anche come l'opzione con maggiori costi psicologici (O'Neill, 2014; Reyna et al., 2015).

Coerentemente con i giudizi espressi, la scelta dell'opzione di gestione e riduzione del rischio della maggior parte delle partecipanti ricade sulla sorveglianza senologica intensificata. La sorveglianza è, infatti, scelta dal 77.9% delle partecipanti. La chirurgia ha ricevuto il maggior numero di preferenze nella scelta (13.8%), dopo la sorveglianza, rispetto alla farmaco-prevenzione (3.9%). Chi ha risposto "altro" (4.4%) ha suggerito ulteriori opzioni di gestione e riduzione del rischio, e il 37.7% di queste ha contribuito ad esplicitare come sia ritenuto importante preservare la propria immagine di femminilità e la propria fertilità, fino a un'età prossima alla menopausa (45-50 anni), suggerendo di far precedere la sorveglianza alla mastectomia preventiva.

Se si osservano i punteggi medi ottenuti da ciascuna opzione (sorveglianza; chirurgia; farmaco-prevenzione), in base alla scelta indicata come ipoteticamente adottabile da parte di ciascuna partecipante, possiamo fare alcune riflessioni. Innanzitutto, sebbene chi scelga la sorveglianza la valuti molto positivamente, in linea con gli altri risultati che mostrano una coerenza tra giudizio e scelta, anche chi è più propenso alla scelta delle altre opzioni valuta ugualmente la sorveglianza in modo molto positivo. La sorveglianza è l'opzione meno rischiosa, in termini di costi psico-fisici, e proprio per questa peculiarità potrebbero esserne sovrastimati i benefici. La sorveglianza senologica con mammografia, in particolare, presenta dei limiti, nella capacità di ridurre il rischio di sviluppare il tumore (sebbene ne consenta la diagnosi precoce) così come non è facilmente quantificabile in termini di costi e benefici. Il suo utilizzo prolungato nel tempo può danneggiare la persona attraverso *overdiagnosis*, ovvero aumentando le probabilità di diagnosi di piccole masse tumorali che, se non rilevate, non si sarebbero mai trasformate in tumori effettivi (ma che sono comunque trattate come tumori veri e propri), e attraverso l'esposizione ai raggi X (Reyna et al., 2015; <http://www.airc.it/esami-medici/mammografia.asp>).

Chi sceglie l'asportazione delle mammelle sane, quale opzione di riduzione del rischio, valuta la chirurgia molto positivamente. Un simile risultato indica che tale scelta è supportata da una valutazione positiva. Chi è insicuro, sugli effettivi benefici della mastectomia, o valuta i costi ad essa associati come molto elevati, non la sceglierebbe.

Infine, la farmaco-prevenzione è l'opzione che ha ricevuto il punteggio più basso, nella valutazione, e chi la sceglie valuta molto bene anche le altre opzioni. La farmaco-prevenzione viene presentata nell'informativa come l'opzione maggiormente soggetta ad effetti collaterali e come dubbiosamente efficace. Il fatto che una risposta in

tal senso supporti comunque un buon giudizio delle altre opzioni potrebbe far pensare che non siano state ben comprese le conseguenze della scelta, infatti tale scelta è stata fatta da poche partecipanti (7 su 181, pari al 3.9% del campione).

La questione ovaio è invece molto più delicata. Le probabilità associate allo sviluppo del carcinoma ovarico, in caso di mutazione, differiscono nelle due condizioni BRCA 1 (60%) e BRCA 2 (20%) e le opzioni disponibili, al di fuori della rimozione chirurgica delle tube e delle ovaie, sono giudicate esplicitamente come inefficaci, sia nella riduzione del rischio, che nella diagnosi precoce del cancro. Considerando queste premesse, possiamo rilevare un'anomalia nella valutazione delle opzioni di gestione e riduzione del rischio suggerite dall'informativa (sorveglianza ginecologica intensificata; rimozione chirurgica ovaie e tube; pillola anticoncezionale): più del 50% delle partecipanti ha dato il massimo del punteggio alla sorveglianza ginecologica (56.2%), che riceve nel complesso una valutazione media positiva ($M = 4.95$), seguita dalla chirurgia ($M = 2.63$) e dalla pillola anticoncezionale ($M = 2.55$). La valutazione non cambia in base alla condizione sperimentale. Risultati analoghi sono emersi nella scelta dell'opzione di riduzione del rischio: la scelta più frequente ricade sulla sorveglianza ginecologica intensificata (65.0%), seguita dalla chirurgia (24.3%) e dalla pillola anticoncezionale (5.0%). Anche in questo caso, non è stata rilevata alcuna differenza tra le due condizioni sperimentali BRCA.

Questi risultati portano a porsi una prima domanda, relativa al perché le partecipanti abbiano valutato come più positiva e, conseguentemente, abbiano scelto maggiormente la sorveglianza ginecologica intensificata, poiché l'informativa ne riportava espressamente l'inefficacia, anche nella diagnosi precoce del cancro. Una possibile risposta va ricercata nel carattere ipotetico dello studio. Per quanto si chieda ad una persona di immaginarsi in una determinata situazione, questo processo non comporta l'annullamento delle proprie esperienze né dei propri valori, a prescindere dal coinvolgimento indicato. Quante delle partecipanti hanno effettivamente assistito agli effetti deleteri del cancro al seno e all'ovaio in qualche parente stretto? Essendo poco frequente nelle donne senza mutazione (1%), in uno studio ipotetico tale esperienza è sicuramente meno intensa dell'esperienza di chi ha almeno un familiare con la mutazione, ed è stato chiaramente dimostrato che, nella presa di decisioni riguardanti la salute, il coinvolgimento emotivo influenza la decisione più di aspetti riguardanti la cognizione e la logica, soprattutto qualora questa si basasse su un'esperienza diretta

(Lerman et al., 1994; Peters et al., 2013; Shatz et al., 2015; Reyna et al., 2015). Bisogna, inoltre, considerare che le partecipanti allo studio non superavano i 45 anni, erano soggetti sani e più della metà desiderava figli. Rispetto alla sorveglianza, quindi, i “costi” di un’eventuale operazione chirurgica di rimozione di tube e ovaie erano molto elevati, soprattutto considerando che essa comporta una menopausa precoce, con tutte le conseguenze del caso.

Sebbene i benefici derivanti dall’operazione fossero sostenuti da una significativa riduzione del rischio, non solo per il carcinoma ovarico, ma anche per quello mammario (la salpingo-ooforectomia oltre a ridurre il rischio per l’ovaio, riduce del 50% il rischio di sviluppare il tumore alla mammella), i valori, in termini di immagine e fertilità, così come i costi psicologici di una scelta che comporta conseguenze a lungo termine, potrebbero aver prevalso, favorendo l’esclusione a priori di una scelta così invasiva. Perché, allora, scegliere la sorveglianza e non invece la pillola? L’efficacia di queste due opzioni è stata presentata in un’ottica di incertezza, ossia esse vengono generalmente proposte tra le opzioni di gestione e riduzione del rischio, ma non si conosce la dimensione dei benefici che hanno. In molte ricerche, è stata sostenuta l’ipotesi che l’incertezza sia valutata dalle persone come avversiva (Tversky & Kahneman, 1986), per questo motivo, tra due opzioni equivalenti, dal punto di vista dell’efficacia, si tende a scegliere quella meno rischiosa. In questo caso, eliminata la chirurgia, che abbiamo escluso per le considerazioni fatte sopra, le partecipanti si sono trovate a dover scegliere tra le due opzioni di gestione e riduzione del rischio “sorveglianza ginecologica intensificata” e “pillola anticoncezionale”. Per la sorveglianza ginecologica non esistono rischi, la pillola, invece, ha un basso rischio (non quantificato nell’informativa) di aumentare le probabilità di sviluppare il cancro al seno. Entrambe le opzioni sono presentate come “incerte”. Questo potrebbe allora essere sufficiente per spiegare perché, tra le opzioni sorveglianza e pillola, le partecipanti abbiano scelto la prima.

Le ricerche dimostrano come la comunicazione di ambiguità (incertezze) nei confronti di misure di riduzione del rischio (o prevenzione), inclusi i test di screening per la diagnosi di cancro, o per la riduzione del rischio di svilupparlo, renda gli individui meno disposti ad adottarle (Reyna et al., 2015). Molti individui, tuttavia, potrebbero non essere sensibili all’incertezza, cercarla a loro volta o tollerarla in certi casi, come nel caso ora discusso. I valori e i costi di un intervento chirurgico sono molto

elevati, e questo vale anche per coloro che presentano effettivamente una mutazione a carico dei geni BRCA, che analogamente tendono a sottoutilizzare la chirurgia per l'ovaio o a ricorrervi in età avanzata (Chai et al., 2014). Questa evidenza potrebbe aver favorito, nel nostro caso, la tolleranza ad opzioni potenzialmente avverse, dall'utilità incerta, ma dai costi maggiormente accettabili.

Il fatto che non siano state riscontrate differenze significative tra le due condizioni BRCA, né per quanto riguarda la valutazione delle opzioni di gestione e riduzione del rischio per l'ovaio, né per quanto ne concerne la scelta, porta a fare riflettere su alcune ipotesi, che erano state avanzate all'inizio della ricerca. In base alle differenze oggettive nel rischio di cancro dell'ovaio comportato dalle due mutazioni, ci si aspettava che la chirurgia sarebbe stata valutata più positivamente e scelta con maggior frequenza nella condizione BRCA 1, dove il rischio è più elevato (60%), rispetto alla condizione BRCA 2 (20%). I dati non hanno supportato tale ipotesi. Anche in questo caso, bisogna considerare uno dei limiti del nostro studio, il fatto che fosse ipotetico e che le partecipanti non si sentissero effettivamente a rischio di mutazione, il che avrebbe potuto favorire l'adozione di una strategia di valutazione costi e benefici che ha fatto prevalere i primi sui secondi, a prescindere dalla percentuale di rischio indicata. La chirurgia e le sue conseguenze potrebbero non essere "sopravvissute" ai valori legati ad un'immagine di femminilità o del desiderio di preservare la fertilità. Nelle domande formulate esclusivamente per le partecipanti che desideravano avere (altri) figli, le 106 donne selezionate hanno espresso il fatto che il desiderio di maternità avesse influenzato maggiormente la loro scelta nelle opzioni di riduzione e gestione del rischio riguardanti l'ovaio ($M = 3.47$), che in quelle riguardanti la mammella ($M = 2.83$), così come le stesse hanno espresso una maggiore disponibilità a rivalutare la scelta della sorveglianza relativa all'ovaio, rispetto a quanto non accada per la mammella. Un'ulteriore analisi delle domande sul desiderio di maternità hanno, infine, messo in luce come l'influenza del desiderio di maternità sulla scelta relativa all'ovaio sia maggiore nella condizione BRCA 1 ($M = 3.89$) che nella condizione BRCA 2 ($M = 3.12$). La differenza è comunque espressa da una tendenza alla significatività ($p = .076$).

È stato indagato come variano l'intenzione, la comprensione e la preparazione, in funzione della scelta per l'ovaio. I risultati più rilevanti riguardano l'opzione chirurgica. Chi sceglie l'opzione chirurgica esprime un'intenzione maggiore nel volere fare il test ($M = 5.18$), rispetto alla sorveglianza ($p < .001$), esprime una maggiore

comprensione delle conseguenze ($M = 5.3$), rispetto a chi sceglie la sorveglianza ($M = 4.26$; $p = .002$), si sente più preparata alla decisione ($M = 3.78$), sia di chi sceglie la sorveglianza ($M = 3.52$), che di chi sceglie la pillola ($M = 3.52$; $p = .051$). Questi dati sono in linea con il fatto che la scelta chirurgica è una scelta delicata, che ha, nelle sue conseguenze, effetti a lungo termine, che pregiudicano la fertilità della donna e rimettono in discussione la sua identità legata ad un'immagine di femminilità. Una tale scelta dev'essere supportata da valide motivazioni e la decisione dev'essere presa valutando con attenzione i pro e i contro. Si può speculare che chi ha una maggiore comprensione delle conseguenze e una maggiore preparazione alla decisione sia più propensa a scegliere l'opzione chirurgica. L'intenzione di sottoporsi al test predittivo è la naturale conseguenza logica a una tale scelta, dal momento che, se non si fa il test non si può sapere se si ha la mutazione, quindi non si può scegliere di sottoporsi all'operazione chirurgica. Queste osservazioni suggeriscono, inoltre, come ad un minor livello di comprensione, preparazione alla decisione e intenzione a fare il test corrisponda una minore propensione a scelte rischiose. I rischi psicologici e le conseguenze fisiche, nell'ambito delle mutazioni del BRCA, richiedono conseguentemente che la scelta sia una scelta consapevole.

Nell'analisi delle domande aperte il contenuto di ciascuna delle tre risposte fornite è stato categorizzato, isolandone gli aspetti salienti comuni. In questo modo, si è potuto analizzare sia l'entità quantificata del ricordo espresso dalle partecipanti, sia la frequenza con cui ciascun concetto indicato è stato presentato.

La prima domanda riguardava le conseguenze associate all'eventualità di non fare il test predittivo. Le risposte fornite hanno evidenziato come le partecipanti abbiano ricordato con maggior frequenza l'aspetto di incertezza legato al non sapere se la mutazione è presente oppure no nel proprio DNA, sintetizzato nelle categorie "incertezza" (66%), "non si sa se si è portatrici" (41,4%) e "dubbio" (29%). È stato riportato, in alcuni studi, come l'incertezza legata alla conoscenza del risultato sia una delle questioni psico-sociali alla base delle motivazioni per cui una donna (ad alto rischio) decide di fare il test (Jeffers, 2014). La motivazione alla base di una scelta si pone in relazione di continuità con le conseguenze di una "non-scelta": scegliere di fare il test significa sapere di avere una mutazione ereditaria che comporta un aumento del rischio di cancro alla mammella e all'ovaio, scegliere di non farlo significa non poter mettere in pratica le opzioni di gestione e riduzione del rischio previsti per chi presenta

una mutazione accertata, così come non sapere se la mutazione può essere stata trasmessa ai propri figli. Il fatto di non sapere, e quindi di non poter intervenire strategicamente nella gestione e riduzione del rischio, potrebbe aver avuto un peso rilevante per le partecipanti, nel momento in cui gli si chiedeva di ricordare quali fossero le conseguenze di una non-scelta. L'ipotesi può essere sostenuta dal fatto che il 68% delle partecipanti si è rivelato intenzionato a sottoporsi al test predittivo. Alcune di loro (17%) hanno, inoltre, ricordato, tra le conseguenze di non fare il test, la possibile "trasmissione ai figli", sottolineando ulteriormente quanto il fatto di avere figli costituisca un elemento fondamentale nella presa di decisione. Come osservato in precedenza, infatti, a descriversi come maggiormente intenzionate a fare il test sono state proprio le donne con figli, rispetto alle donne senza figli.

Tra le risposte fornite, due sono state indicate con maggior frequenza nella condizione BRCA 2, che nella condizione BRCA 1: "rischio che sia troppo tardi" ($p = .026$) e "ansia, depressione, paura" ($p = .073$). Tali risposte sono in contrasto con l'ipotesi di partenza, secondo cui emozioni negative (identificabili nell'anticipazione di eventi negativi -Affect forecasting biases- e nella presenza di stati ansiosi) sarebbero dovute ricorrere con maggior frequenza nella condizione BRCA 1, dove il rischio per l'ovaio è più elevato, rispetto alla condizione BRCA 2. Tuttavia, tali risposte, anche se significative, sono date da un numero esiguo di partecipanti. In linea con l'ipotesi di partenza, è, invece, la differenza significativa riscontrata nella categoria "sorveglianza (ma no asportazione organi)" ($p = .011$), indicata dal 20.4% delle partecipanti nella condizione BRCA 2, contro il 7.5% nella condizione BRCA 1. Il risultato è coerentemente giustificato dal fatto che il rischio all'ovaio è minore nella condizione BRCA 2, per cui è più probabile che, dalle partecipanti, in quest'ultima condizione, la chirurgia possa essere considerata come un evento poco desiderabile.

Alla domanda aperta su quali fossero le conseguenze associate a un test predittivo con risultato negativo, le partecipanti hanno indicato con maggior frequenza le conseguenze, riportandone la natura probabilistica. Queste sono riassunte nella categoria "stessa probabilità donne sane" (53.2%), alla quale si aggiunge la categoria "stessa probabilità donne sane-percentuali esplicitate" (8.6%). Le risposte sono sostenute dall'esattezza con cui le partecipanti ricordano l'informazione associata al rischio assoluto di sviluppare un tumore alla mammella (84% di risposte corrette) e all'ovaio (79.6%) nelle normali condizioni in cui non è presente la mutazione BRCA. Il

rischio oggettivo di base di cancro alla mammella e all'ovaio, in caso di test predittivo negativo, è riportato prevalentemente in termini linguistici, mentre solo una piccola parte del campione lo esprime in termini numerici. Questo potrebbe significare che le partecipanti avessero elaborato, e quindi memorizzato, le informazioni, basandosi sul confronto con le altre donne, anziché sulla percentuale numerica riportata. Nella comunicazione del rischio, la terminologia utilizzata per descrivere il rischio non segue rigorosamente una regola generale, ma può variare, in base alla persona e al contesto in cui avviene il processo comunicativo (Thomson, 2005). A partire dalle risposte ottenute, possiamo osservare come nella comunicazione del rischio associato al cancro al seno e all'ovaio, in caso di test negativo, l'utilizzo di esempi legati alla vita quotidiana, in questo caso di analogie che veicolano il livello e la natura del rischio, prevalgano sulla comunicazione del rischio in un formato percentuale. Le partecipanti hanno ricordato prevalentemente l'essenza dell'informazione di rischio veicolata, più che la stima esatta di quest'ultima.

Un'altra risposta tra le più frequenti riguardava il consiglio di controlli normali/regolari, come suggerito per tutte le altre donne (31.2%). Ancora una volta, si riporta il paragone con la popolazione femminile "sana", sottolineando, in aggiunta, il fatto di non dover ricorrere alle operazioni di gestione e riduzione del rischio suggerite nell'informativa per le donne con mutazione. Anche in questa risposta, è stata rilevata una differenza significativa tra condizione BRCA ($p = .58$). La risposta è stata data dal 37.6% delle donne nella condizione BRCA 2 e dal 21.5% delle donne nella condizione BRCA 1. Questa differenza si pone in contrasto con l'ipotesi associata alla logica delle diverse percentuali introdotta in precedenza, ovvero ci si poteva aspettare che le donne nella condizione BRCA 1, laddove il rischio di cancro all'ovaio è maggiore, sottolineassero con frequenza maggiore la questione legata alle strategie suggerite per la gestione e la riduzione del rischio. Questo potrebbe voler dire che la significatività riscontrata potrebbe avere origini casuali.

Il 21.5% delle intervistate riporta il fatto che, in caso di test negativo, non vi sia la possibilità di trasmettere la mutazione ai figli. Questa risposta si pone in continuità con le osservazioni fatte finora. Una delle conclusioni che possono essere tratte dalle considerazioni fatte fino a questo momento è che l'aver figli è una determinante fondamentale, nella presa di decisione, nella specificità dello studio effettuato.

Una parte del campione (10.8%) evidenziava il permanere di una risposta indefinita alle probabilità di sviluppare comunque il cancro. Una tal risposta potrebbe essere determinata dalla comprensione del fatto che il cancro ereditario sia di natura probabilistica e che l'assenza di mutazione non comporti l'impossibilità di sviluppare un tumore di tipo "sporadico". Un'altra ipotesi plausibile è che le donne che hanno risposto in questo modo possano aver avuto esperienza diretta di cancro. È stato, infatti, dimostrato come l'aver avuto esperienza di cancro in parenti stretti possa essere correlato al permanere di uno stato di preoccupazione, anche qualora il test predittivo risultasse negativo (Lerman, 1994).

La terza domanda aperta riguardava le conseguenze di un test predittivo positivo. La risposta ricorsa con maggior frequenza è stata fornita dal 49.5% delle partecipanti e riguardava l'alto rischio (non definito) di poter sviluppare un tumore, in seguito all'accertamento di una mutazione BRCA. Un ulteriore 11.3%, oltre a riportare il concetto di alto rischio, lo completava con l'esplicitazione del relativo dato percentuale. Questo significa che più di metà del campione (60.8%) ha ritenuto importante sottolineare le conseguenze di un rischio aumentato di cancro associato alla presenza della discussa mutazione genetica. Anche in caso di test positivo, la formulazione del rischio in termini linguistici (sintetizzata nella categoria "alto rischio") è prevalsa sulla formulazione del rischio in formato numerico. L'informazione probabilistica è stata formulata nell'informativa consegnata, sia in termini numerici, che verbali. La letteratura sulla comunicazione del rischio, infatti, è unanime nell'indicare quanto un'informazione statistica sia insufficiente nella comunicazione con il pubblico, se presentata da sola (Wallsten et al., 1993). L'utilizzo di termini verbali, per esplicitare un'informazione statistica, è preferito in certe situazioni, dove sono percepiti come più naturali, più facili da utilizzare e quando riflettono, con un grado di precisione maggiore, l'opinione di chi comunica, nonostante sia stato rilevato, in alcuni studi, come l'utilizzo di etichette verbali, o categorie, possa indurre un'interpretazione troppo soggettiva (Vos et al., 2011). Nella nostra analisi, l'integrazione dei due formati (verbale *vs* numerico) è stata riportata con lo scopo di agevolare la comprensione. Nella comunicazione sulla salute, il rischio dev'essere presentato in modo semplice e chiaro, affinché possa essere compreso da un pubblico del quale non si conosce né il grado di alfabetizzazione statistica, né le abilità di calcolo numerico (*numeracy*) (Thomson et al., 2005; Federici, 2014; Reyna et al., 2015).

La seconda risposta più frequente (31.2%) riguardava l'elencazione di tutte le terapie suggerite, in quanto opzioni di gestione e riduzione del rischio. Le partecipanti hanno dunque ritenuto importante ricordare quali fossero le conseguenze "mediche" che, in caso di mutazione, avrebbero potuto incidere sulle loro vite, in modo più o meno radicale.

Una terza risposta molto frequente (16.7%) riguardava la possibilità di trasmettere la mutazione ai figli. Ancora una volta, la questione figli si è rivelata significativa per le stesse motivazioni illustrate in precedenza.

Nelle risposte alla domanda relativa alle conseguenze di un test predittivo positivo, non sono state rilevate differenze significative, nelle due condizioni BRCA. Contrariamente, ci si poteva aspettare una differenza significativa, nell'indicare con maggior enfasi la soluzione chirurgica in qualità di opzione di gestione e riduzione del rischio, nell'elencazione delle terapie (sempre per la differenza di probabilità di cancro all'ovaio nelle due condizioni), così come per tutte le altre risposte che implicavano stati di ansia e stress, o la possibilità di trasmissione ai figli.

Per verificare il grado di comprensione delle partecipanti nei confronti del materiale informativo, sono state elaborate 15 domande con il formato vero/falso e "non so". Il risultato più evidente è stato che, mentre alla maggior parte delle domande, più del 50% delle partecipanti ha risposto esattamente, ad un'unica domanda il numero di risposte esatte era inferiore a tale soglia (44.2%). La domanda chiedeva se la sorveglianza ginecologica intensificata consentisse l'individuazione precoce del cancro. L'elevato numero di errori può costituire un'ulteriore rinforzo, in aggiunta al carattere ipotetico dello studio, all'ipotesi circa l'anomalia riscontrata nella valutazione e nella scelta dell'opzione di sorveglianza ginecologica intensificata come opzione di gestione e riduzione del rischio, che, come visto in precedenza, è stata scelta dal 56.2% delle partecipanti e valutata in media positivamente ($M = 4.95$), nonostante nel materiale informativo fosse stata esplicitata la sua inefficacia.

I punteggi di conoscenza rilevati sono risultati significativi solo per il fattore "desiderio di maternità" ($p = .048$). Il risultato rilevato è coerente con le osservazioni fatte in precedenza, sul grado di comprensione delle conseguenze: chi non desidera (altri) figli riferisce maggior comprensione, così come esprime un maggior grado di conoscenza (e quindi di ricordo) delle informazioni contenute nel materiale. Per

motivare il risultato, possiamo riferirci al coinvolgimento emotivo delle partecipanti che vorrebbero avere dei figli, come abbiamo osservato per la comprensione delle conseguenze.

Un'ulteriore risultato importante è ravvisabile nella corretta percezione del grado di comprensione delle partecipanti, che si pone in relazione di coerenza con l'effettivo numero di risposte corrette sull'analisi della conoscenza ($p < .001$).

L'entità del ricordo oggettivo del rischio di sviluppare il cancro, con o senza mutazione, è stata analizzata chiedendo alle partecipanti di scegliere tra una serie di numeri espressi in formato percentuale, e corrispondenti alle percentuali di rischio oggettivo di sviluppare il cancro al seno o all'ovaio, in assenza o in presenza di mutazione BRCA. Per quanto riguarda il rischio oggettivo senza mutazione, circa l'80% delle partecipanti ha indicato correttamente la percentuale di rischio, sia per la mammella che per l'ovaio. Per quanto riguarda, invece, il rischio oggettivo con mutazione BRCA (mutazione non specificata), la percentuale di risposte corrette per la mammella (81.8%) è più elevata, che per l'ovaio (56.9%). Le risposte riguardo all'ovaio presentano una differenza tendenzialmente significativa tra le condizioni sperimentali BRCA: le partecipanti, nella condizione BRCA 1, hanno risposto correttamente nel 70% dei casi, al contrario, solo il 44% delle partecipanti, nella condizione BRCA 2, ha risposto correttamente. Il 26.4% delle risposte errate, nella condizione BRCA 2, indicava un rischio oggettivo del 60% (al posto del 20%). Possiamo motivare il risultato ottenuto formulando diverse ipotesi. Una prima ipotesi è che, a differenza della condizione BRCA 2, nella condizione BRCA 1, le percentuali di rischio per la mammella e per l'ovaio sono le stesse, rendendo conseguentemente il dato più facile da memorizzare. Le partecipanti potrebbero non aver percepito una grande differenza tra il 60% di rischio e il 20%, dal punto di vista soggettivo, ricordando solamente la percentuale di rischio più elevata. Come osservato in precedenza, le partecipanti hanno ricordato con maggior frequenza il valore del rischio associato alla presenza o all'assenza di mutazione, nella sua espressione categorizzata verbalmente, piuttosto che nella sua espressione numerica. Questo può significare che il concetto di "alto rischio" è stato memorizzato con maggior frequenza della sua stima percentuale, favorendo in tal modo l'annullamento della differenza tra mammella e ovaio. Un'ulteriore ipotesi è che, nella condizione BRCA 2, il valore 60% è riportato due volte: 60% è la percentuale di rischio di sviluppare il cancro alla mammella, ma è anche la percentuale di rischio che,

nell'arco della vita, le donne nella condizione BRCA 2, possano sviluppare almeno uno dei due tumori.

Le partecipanti hanno risposto correttamente alle domande sul rischio oggettivo con e senza mutazione, con una media di tre risposte su 4. Il 42% ha risposto correttamente a tutte e quattro le domande, il 33.1% a tre domande. Non c'è una significativa differenza tra condizione sperimentale, sebbene sia stata rilevata una tendenza per chi ha letto l'informativa BRCA 1 ad avere punteggi maggiori di chi ha letto l'informativa BRCA 2, giustificata dalle differenze individuate nelle risposte relative al rischio per l'ovaio, in caso di mutazione. A partire dalla rilevazione, si è potuto verificare la corrispondenza di questi dati con l'autovalutazione della comprensione delle conseguenze del test: chi dice di aver capito bene le conseguenze del test ha coerentemente dimostrato di aver assimilato in misura maggiore le informazioni relative al rischio di sviluppo di tumore, con e senza mutazione.

Nello studio, sono state indagate variabili come: il rischio percepito, la preoccupazione di sviluppare il cancro alla mammella e all'ovaio e la sensazione di rischio. Il rischio percepito può essere considerato come la versione del rischio oggettivo (o reale) bypassata dall'individuo, che lo interpreta in base a processi di natura cognitiva ed emozionale, che ne determinano la consistenza probabilistica. La percezione del rischio di cancro, in particolare, non è determinata dalla somma di rappresentazioni contestualizzate, regole, schemi o *biases*, è, invece, il risultato di come un individuo inserisce il rischio oggettivo comunicato (nell'ambito di una consulenza in generale, o nel materiale informativo in particolare) nella propria esperienza di vita e nel contesto generale della propria esistenza. Quest'ultimo include il modo in cui sono gestite le problematiche e i bisogni personali, e dal tipo di persona che si è (dal punto di vista psicosociale). Sono proprio i bisogni fondamentali, come possono esserlo il desiderio di gravidanze e l'autostima, a promuovere l'uso di tecniche cognitive che incentivano interpretazioni aberranti del rischio oggettivo comunicato (Vos et al., 2011).

Lo studio ha evidenziato come le donne abbiano percepito, ad un livello medio/alto, il rischio di sviluppare il cancro, sia alla mammella ($M = 4.38$), che all'ovaio ($M = 4.02$). La percezione del rischio è stata misurata con una scala Likert a sette punti (0 = "per niente", 6 = "estremamente"). È stato dimostrato che la misurazione del rischio percepito è più attendibile con l'utilizzo di una scala Likert, rispetto a una scala

percentuale, in quanto più in linea con le modalità di descrizione del rischio dell'individuo intervistato (Ketapodi, Lee e Facione, 2004; Vos et al, 2011). L'elevata percezione del rischio associata all'eventualità di poter avere una mutazione a carico di uno dei due geni BRCA (ma non del rischio di sviluppare il cancro al seno/ovaio) potrebbe aver influenzato l'alta disponibilità a effettuare il test rilevata precedentemente nelle partecipanti. In una ricerca è stato dimostrato come la valutazione del rischio non sia determinata esclusivamente dall'utilizzo di "lenti cognitive" o "*risk as analysis*", ma sia basata ad ogni modo sulle reazioni di tipo istintivo e intuitivo, o "*risk as feeling*" (Shatz et al., 2015).

Alla percezione del rischio è associata la preoccupazione di poter sviluppare il cancro alla mammella e all'ovaio. Un alto rischio percepito porterà inevitabilmente a sperimentare alti livelli di preoccupazione. Le partecipanti hanno espresso un'elevata preoccupazione di sviluppare il cancro alla mammella ($M = 4.97$) e all'ovaio ($M = 5$). Una differenza significativa, rilevata nella preoccupazione, tra le variabili indagate, è rappresentata dalla condizione sperimentale BRCA ($p = .031$). Come prevedibile, le partecipanti, nella condizione BRCA 1 ($M = 5.26$), dove il rischio per l'ovaio è più elevato (60%), sono maggiormente preoccupate di sviluppare il cancro all'ovaio, delle partecipanti nella condizione BRCA 2 ($M = 4.79$), dove invece il rischio è più basso (20%).

Rischio percepito e preoccupazione si differenziano anche per quanto riguarda il fattore avere figli. Le donne con figli hanno rivelato un rischio percepito maggiore per l'ovaio ($M = 4.27$), rispetto alle donne senza figli ($M = 3.73$). Come riportato in precedenza, il fatto di avere figli potrebbe portare allo sviluppo di stati ansiosi e di stress, legati soprattutto all'anticipazione degli eventi negativi che potrebbero in un futuro coinvolgerli, nel caso in cui la mutazione fosse accertata. Lo stesso motivo potrebbe essere alla base del fatto che è stato riscontrata maggior preoccupazione di sviluppare un tumore alla mammella e all'ovaio in donne con figli (rispettivamente $M = 5.31$ e $M = 5.34$), rispetto a donne senza figli ($M = 4.63$ per la mammella e $M = 4.27$ per l'ovaio). Infine, la sensazione di rischio, misurata su una scala Likert a 7 punti (0 = "per niente d'accordo", 6 = "estremamente d'accordo"), a partire dall'affermazione: "Se avessi la mutazione, mi sento che svilupperò il cancro", ha rivelato punteggi più bassi, sia del rischio percepito che della preoccupazione, mentre non sono state riscontrate differenze significative in nessuna delle variabili indagate. La sensazione di rischio riguarda il

modo in cui ci si sente, in particolare il modo in cui si reagisce ad uno stimolo esterno, come può esserlo, nel nostro caso, il rischio di sviluppare un tumore comunicato. La sensazione di rischio implica, dunque, un coinvolgimento personale che l'ipotesi dello studio potrebbe aver compromesso.

Tra gli ultimi aspetti indagati nella ricerca, è stato analizzato come variano le scelte di gestione e riduzione del rischio per la mammella e per l'ovaio, nelle partecipanti che hanno presentato il ricordo migliore del rischio oggettivo. Il risultato è stato confrontato con quello ottenuto nell'intero campione delle partecipanti. Una prima osservazione è che il grado di ricordo della percentuale di rischio oggettivo, con e senza mutazione, non incide sulla scelta delle opzioni per la mammella e per l'ovaio: la scelta ricade sempre sulla sorveglianza. In particolare, per quanto riguarda la mammella, è propenso a scegliere la sorveglianza, rispettivamente il 77.6% del campione che ricorda con esattezza tutte e quattro le percentuali di rischio oggettivo, il 78.7% di chi ne ricorda con esattezza tre e il 76.8% di chi risponde correttamente alle due domande sul rischio oggettivo con mutazione. Non c'è una grande differenza nelle diverse condizioni sopra illustrate, se non una leggera diminuzione nella propensione a scegliere la sorveglianza in chi evidenzia un ricordo limitato alle percentuali di rischio oggettivo con mutazione. Questo dato, tuttavia, non si discosta significativamente da quello rilevato nell'intero campione (77.9%), il che significa che la maggior consapevolezza non è associata alla scelta. Il dato può essere sostenuto dal fatto che nell'informativa la sorveglianza senologica intensificata fosse indicata come una opzione efficace nella diagnosi precoce del cancro alla mammella, che può essere rilevato in uno stadio in cui le opzioni di trattamento sono maggiori. La chirurgia è un'operazione che comporta complicanze minime, dal punto di vista del rischio associato al trattamento, ma massime, dal punto di vista psicologico. Essa prevede, infatti, la mutilazione di una parte fondamentale nell'espressione della femminilità in una donna, influenzandone il senso di identità, la qualità della vita e il suo benessere psicologico (Federici, 2014; Jeffers et al., 2014).

Anche per l'ovaio, l'opzione di sorveglianza è la scelta preferita, sia da coloro che ricordano tutte e quattro le percentuali di rischio oggettivo con e senza mutazione (68.4%), sia da coloro che ne ricordano tre (66.2%), o che ricordano le due associate alla presenza di mutazione (67.4%), similmente alla preferenza espressa dalla totalità delle partecipanti (64.6%). Ci si poteva aspettare che la scelta della sorveglianza

ricorresse con minore frequenza in coloro che riportavano correttamente le percentuali di rischio in quanto, come osservato in una delle considerazioni fatte in precedenza, la scelta chirurgica prevale nelle partecipanti con alti livelli di consapevolezza, con una maggiore intenzione di fare il test e un'elevata percezione della preparazione alla decisione. Tuttavia, la differenza tra coloro che sceglierebbero la sorveglianza ed esprimono un grado di ricordo superiore e coloro che scelgono la sorveglianza nella popolazione generale è minima e non significativa.

I dati riportati non si discostano da quanto succede nella realtà delle donne nelle quali è stata accertata la presenza di una mutazione a carico dei geni BRCA. In uno studio, è stato osservato come, a un anno dal risultato positivo del test predittivo BRCA, solo il 3% delle donne (1 su 29), prive di una precedente diagnosi di cancro, si fossero sottoposte a mastectomia preventiva, mentre il 13% delle stesse si fossero sottoposte a salpingo-ooforectomia bilaterale (Lerman et al., 2002). In molti studi, è stato riportato come l'utilizzo della mastectomia preventiva (*risk reducing mastectomy RRM*) sia inferiore all'utilizzo della salpingo-ooforectomia (*risk reducing salpingo-oophorectomy RRSO*). La RRM è facilmente sostituibile dalle opzioni di screening (mammografia o risonanza magnetica) e dal trattamento preventivo, mediante l'uso di *modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM)*, come il Tamoxifene o il Raloxifene. Per l'ovaio, non esistono opzioni per le quali sia stata comprovata l'efficacia nella riduzione del rischio, o per lo meno nella diagnosi precoce del cancro, al di fuori dell'opzione RRSO, per questo generalmente vi si ricorre con maggior frequenza, specialmente nella condizione BRCA 1. Rimane tuttavia una pratica sottoutilizzata, se confrontata con i numerosi benefici che potrebbe arrecare a chi vi si sottopone, probabilmente perché le operazioni chirurgiche non sono prive di conseguenze psicosociali e mediche potenzialmente negative per chi decide di ricorrervi (Chai et al., 2014).

Al termine dell'analisi dei dati, è stato indagato come il rischio percepito, la preoccupazione e la sensazione di poter sviluppare il cancro variassero al variare della condizione BRCA, nelle partecipanti che hanno risposto correttamente a tutte e quattro le domande sul rischio oggettivo di base e con mutazione. L'analisi è stata condotta con lo scopo di comprendere come l'impatto psicologico, associato all'aver memorizzato correttamente i dati dell'informativa, possa essersi differenziato nelle due condizioni sperimentali, considerando che il rischio oggettivo con mutazione all'ovaio è più elevato nella condizione BRCA 1 (60%), che nella condizione BRCA 2 (20%). I dati

hanno evidenziato una differenza significativa nel rischio percepito dell'ovaio ($p = .004$), e una tendenza alla significatività nella preoccupazione relativa all'ovaio ($p = .065$). Mentre la preoccupazione relativa all'ovaio era maggiore nelle partecipanti che avevano letto l'informativa BRCA 1, rispetto a coloro che avevano letto l'informativa BRCA 2, anche nei risultati ottenuti nel campione generale, il rischio percepito associato all'ovaio si discosta dai risultati del campione, quando si selezionano solo le donne che hanno espresso un grado di memorizzazione maggiore. Il rischio di tumore all'ovaio è percepito come più elevato da coloro che hanno risposto correttamente a tutte le domande e hanno ricevuto l'informativa BRCA 1 ($M = 4.30$), rispetto a coloro che hanno risposto correttamente a tutte le domande e hanno ricevuto l'informativa BRCA 2 ($M = 3.38$). Questo significa che ad un grado maggiore di comprensione si associa, da una parte una maggiore percezione del rischio relativo all'ovaio, dall'altra un discernimento ottimale tra le reali potenzialità delle due mutazioni BRCA, nel favorire lo sviluppo del cancro. La diversità riscontrata nella percezione del rischio per l'ovaio è coerente con le previsioni fatte all'inizio dello studio. Una comprensione ottimale è necessaria, dunque, a favorire una percezione del rischio che sia il più possibile coerente con il rischio oggettivo, affinché la decisione possa essere presa in modo consapevole dall'individuo chiamato a scegliere su un aspetto che potrebbe cambiare radicalmente la percezione che egli ha della propria vita: fare o non fare il test predittivo?

Conclusioni

Il lavoro di ricerca presentato aveva l'obiettivo di evidenziare come donne in età adulta (30-45 anni) si rapportano alla scelta di fare o non fare il test predittivo BRCA, identificando quali siano i giudizi e quali gli atteggiamenti che dirigono maggiormente la decisione, e quali le preferenze e i valori che influenzano la scelta.

La ricerca si è focalizzata anche sulle modalità con cui sono state trasmesse le informazioni, sia dal punto vista del formato, che del contenuto. Alle partecipanti è stato fornito uno strumento di supporto alla decisione in ambito medico, il materiale informativo, elaborato con lo scopo di fornire le informazioni necessarie alla decisione di fare o non fare il test predittivo. I risultati (giudizi, atteggiamenti, valori e preferenze) sono stati misurati attraverso un questionario.

I risultati ottenuti hanno principalmente evidenziato quali sono le necessità di una donna adulta, ancora in età fertile, e come questi bisogni, in certi casi, possano influenzare il giudizio e, di conseguenza, la scelta di fare il test, o di scegliere un'opzione di riduzione e gestione del rischio, piuttosto di un'altra.

Le due variabili che hanno avuto un impatto maggiore sull'intenzione di fare il test, sui giudizi e sulle scelte delle opzioni di gestione e riduzione del rischio, sono nella fattispecie riconducibili al fattore "*avere figli*" e al fattore "*desiderio di maternità*".

Le partecipanti con figli si sono rivelate più attente nella lettura del materiale, di conseguenza, hanno dimostrato un maggior coinvolgimento emotivo, un più intenso desiderio informativo e un atteggiamento pro-attivo nei confronti della decisione di fare il test predittivo.

L'essere madre diventa allora un valore fondamentale nella decisione. Una madre si percepisce più preparata, in particolare nelle informazioni necessarie ad un colloquio con uno specialista. È stato più volte argomentato in questa tesi che l'avere figli implica responsabilità, anche di natura informativa. Per questo motivo, le donne con figli cercano maggiori certezze, richiedono informazioni, e vogliono sapere, e per questo motivo sarebbero disposte a fare il test predittivo. Questo atteggiamento proattivo si traduce nell'opposto atteggiamento di rifiuto di scelte ritenute rischiose. Tra le opzioni di gestione e riduzione del rischio quella maggiormente scelta dalle madri è la

sorveglianza intensificata. Questa opzione non riduce la probabilità di sviluppare il cancro, ma permette comunque una diagnostica precoce, quindi l'implementazione di percorsi di cura quando il tumore è ancora facilmente trattabile. Il fatto di avere figli porta una donna a manifestare stati di ansia e di stress da cancro in modo superiore alle partecipanti nullipare; sono quindi maggiormente soggette ad errori di giudizio e distorsioni, anticipando stati emotivi riferiti ad eventi negativi futuri, supportati da una percezione del rischio di cancro all'ovaio superiore alle altre donne. Le partecipanti con figli manifestano la propensione a ritenere la sorveglianza utile nella gestione e riduzione del rischio, e questo fenomeno è ancora più evidente per la sorveglianza ginecologica, ritenuta di dubbia efficacia nel materiale consegnato, anche in una prospettiva di diagnosi precoce.

Un secondo fattore significativo è stato rilevato nel desiderio di maternità, che si riflette nel desiderio di preservare la propria fertilità, fondamentale nell'influenzare la comprensione delle informazioni, gli atteggiamenti e i giudizi delle partecipanti alla ricerca. Il desiderio di maternità influenza la presa di decisione, in particolare ostacolando la comprensione delle informazioni fornite. I risultati emersi dalla ricerca hanno evidenziato che le donne che desiderano figli percepiscono un grado di comprensione minore, confermato dal minor numero di risposte corrette alle domande orientate a misurare la conoscenza effettiva delle informazioni necessarie al processo decisionale. Il desiderio di maternità è stato ritenuto responsabile della diminuzione dell'intenzionalità a fare il test, riscontrata nelle partecipanti nella fascia d'età 35-39 anni. Mentre i risultati suggeriscono che le donne con figli hanno una sorta di responsabilità morale nell'intenzione di fare il test, la stessa responsabilità potrebbe non essere stata percepita dalle donne che ancora non sono madri ma che ne desiderano e che si trovano in un'età decisiva, in cui non c'è tempo per riflettere: la decisione di avere o non avere figli dev'essere presa nel breve periodo. Il valore associato alla fertilità potrebbe allora interferire con il senso di responsabilità morale nei confronti di un figlio. Mentre, però, una donna con figli ha già la certezza di averne, una donna che li desidera è priva di tale certezza, per cui il coinvolgimento emotivo di fronte a possibili "minacce" nel valore assegnato alla propria fertilità si traduce nell'assunzione di non-posizioni. Si preferisce non sapere, rinviare in un momento successivo, quando il coinvolgimento emotivo sarà dovuto a un dato certo.

Le donne intervistate hanno rivelato, generalmente, una buona comprensione delle informazioni fornite, hanno percepito il materiale come adeguatamente utile alla presa di decisione, manifestato una elevata intenzione di fare il test e percepito un elevato grado di comprensione.

Quando si è chiesto di esprimere una valutazione sulle opzioni di gestione e riduzione del rischio, la maggior parte delle partecipanti ha espresso giudizi favorevoli, in particolar modo sull'opzione di sorveglianza, quindi su un'opzione di gestione del rischio, e non di riduzione, sia per la mammella che per l'ovaio. La sorveglianza è stata valutata positivamente anche da coloro che non l'hanno scelta. Coerentemente, la maggior parte delle partecipanti ha scelto la sorveglianza, sia per la mammella, che per l'ovaio, nonostante fossero state esplicitamente informate sulla dubbia efficacia per l'ovaio. In una domanda successiva, molte hanno però erroneamente sostenuto che la sorveglianza ginecologica permette la diagnosi precoce, la scelta potrebbe allora essere stata determinata da un errore di comprensione. Chi ha scelto la chirurgia per l'ovaio, tuttavia, fonda la propria scelta su un'accurata valutazione delle informazioni. Esprime, infatti, una maggiore preparazione alla decisione, una maggiore intenzionalità di fare il test e una maggiore comprensione delle conseguenze.

Le donne intervistate hanno dato grande importanza all'incertezza di non sapere se si è o meno portatrici della mutazione BRCA nella decisione di fare il test, riportando le conseguenze della scelta di fare o non fare il test, in termini prevalentemente probabilistici, indicando il rischio associato alla decisione in un formato linguistico. Non sono stati indagati i livelli di numeracy delle partecipanti, il materiale informativo tuttavia è stato elaborato secondo gli standard minimi dell'IPDAS, che suggerisce di intervenire nel semplificare l'informazione.

Generalmente, le donne intervistate hanno espresso una buona comprensione del materiale, ma hanno percepito un rischio medio/alto di sviluppare il cancro e un'elevata preoccupazione.

Per quanto riguarda le differenze nella condizione sperimentale BRCA, tendenzialmente le intervistate hanno riportato risultati in linea con quelli attesi, determinati dalle conseguenze logiche dell'aver compreso correttamente le informazioni. Tuttavia, una differenza anomala è stata riscontrata nella determinazione del rischio oggettivo con mutazione per l'ovaio, che ha ricevuto un minor numero di

risposte corrette nella condizione BRCA 2. Non è chiaro se il dato è giustificato da un errore nella comprensione delle informazioni, da una distorsione di valutazione nella percezione del rischio, o se l'origine sia casuale. Tra le donne che hanno mostrato di conoscere il rischio associato alla mammella e all'ovaio, con e senza mutazione, nelle due condizioni, le differenze nelle due condizioni sono state coerenti con le aspettative, e il rischio associato all'ovaio è percepito in misura maggiore nella condizione BRCA 1 rispetto alla condizione BRCA 2.

Naturalmente, questa ricerca presenta il limite dell'ipotesi. Oltre a non sapere se le scelte indicate dalle partecipanti nel questionario corrispondano a quanto farebbero, non è stato accertato se le donne che hanno partecipato alla ricerca abbiano avuto o meno esperienze personali di cancro nella loro vita, né se avessero avuto esperienze, in particolare, di carcinoma familiare alla mammella. Una cosa è stata comunque accertata, e riguarda il peso che i valori di femminilità, maternità e fertilità hanno avuto nella decisione. Andrebbero allora elaborati modelli informativi di supporto alla decisione, adattati alle caratteristiche di una donna in un'età in cui potrebbe essere madre, o potrebbe decidere di avere figli.

In questo senso, andrebbero allora sviluppate e perfezionate ulteriori ricerche che vadano ad esplorare in modo più approfondito come tali fattori intervengano nel processo decisionale, in particolare nella scelta di fare o non fare il test predittivo BRCA 1/2.

IL TEST GENETICO PREDITTIVO BRCA1

Il cancro della mammella e quello dell'ovaio sono ereditari?

Il cancro della mammella è relativamente comune, circa 10 donne su 100 (10%) in Italia lo sviluppano nell'arco della vita, più frequentemente dopo la menopausa. Quindi, è comune avere una parente o conoscere una persona a noi cara che ha avuto il cancro della mammella. Il cancro dell'ovaio è meno frequente; circa 1 donna su 100 (1%) lo sviluppa nell'arco della vita.

In genere non si tratta di malattie con base ereditaria, se non in alcuni casi. Nello specifico, circa il 5% dei casi di cancro della mammella e circa il 10% dei casi di cancro dell'ovaio sono legati a difetti genetici (mutazioni) ereditari.

Ci sono due geni che, se mutati, aumentano notevolmente il rischio di cancro della mammella e dell'ovaio: sono chiamati BRCA1 e BRCA2 (si legge "bi-erre-ci-a" e deriva dall'inglese BReast CAncer).

Nella sua famiglia è stata riscontrata la presenza di una mutazione sul gene BRCA1. Questo significa che la maggior parte dei tumori della mammella e dell'ovaio presenti nel ramo della sua famiglia in cui la mutazione è stata osservata possono essere attribuiti a questa specifica mutazione.

Cos'è il test predittivo BRCA1?

Il gene BRCA1 fa parte del corredo genetico di tutti noi; ciascuno ne possiede due copie, una ereditata dal padre e una dalla madre. Se uno dei genitori ha una mutazione BRCA1, ogni figlio ha il 50% di probabilità di averla ereditata (cioè la stessa probabilità che esca testa o croce lanciando una moneta).

Esistono migliaia di diverse mutazioni del gene BRCA1. Quando in una famiglia è stata trovata la specifica mutazione BRCA1 responsabile della storia di cancro, è possibile eseguire un'analisi genetica sui famigliari (figlie/i, fratelli/sorelle, ecc.) per sapere se anch'essi hanno ereditato quella specifica mutazione oppure no. Questo tipo di test si chiama "predittivo" perché consente alle donne della famiglia di sapere se sono portatrici della mutazione (e quindi ad aumentato rischio di cancro) oppure se non sono portatrici della mutazione (e quindi hanno un rischio uguale a quello di tutte le altre donne della loro età che non hanno la mutazione, nonostante la storia familiare).

Appendice

La decisione di fare il test predittivo

Questo tipo di test prevede un semplice prelievo di sangue da analizzare in un laboratorio specializzato. Viene eseguito nell'ambito di una consulenza genetica che ha lo scopo di aiutare a prendere una decisione consapevole su un test il cui risultato non cambia nel tempo. Poiché eseguire il test implica il possibile svelamento di una situazione di aumentato rischio di sviluppare una malattia grave, di cui si è probabilmente avuto esperienza in un familiare stretto, il risultato del test può determinare cambiamenti anche profondi nel modo in cui vengono vissuti aspetti importanti della vita (ansia, paura della malattia, stima di sé, relazioni con gli altri, desiderio di maternità). La maggior parte delle donne che eseguono il test non lamenta un peggioramento importante di questi aspetti ma circa il 25% (25 su 100) riferiscono un aumento dei livelli di ansia, depressione, e/o stress dopo la consulenza.

Dopo la consulenza la persona decide se vuole fare il test genetico predittivo oppure no. Ovviamente, se non intende farlo subito, può poi decidere di farlo in un momento successivo. Non vi sono motivi medici per prendere questa decisione in fretta perché il test non viene eseguito per curare una malattia presente ma per meglio programmare cosa fare negli anni in relazione all'aumentato rischio di tumore che il test può svelare.

Nelle donne ad aumentato rischio perché portatrici di mutazione BRCA1, viene in genere consigliato di iniziare un programma speciale di prevenzione a partire dai 30 anni .

CONSEGUENZE DELLA DECISIONE DI FARE O NON FARE IL TEST PREDITTIVO BRCA1

Le informazioni che seguono riguardano le principali conseguenze della decisione di fare o non fare il test.

Tali informazioni sono rappresentate e riassunte nel diagramma a lato. Per facilitare la comprensione, le consigliamo di seguire il diagramma mentre legge i dettagli.

Che cosa succede se si decide di fare il test subito?

Si può sapere con certezza se la specifica mutazione presente nella famiglia è stata ereditata (test positivo) oppure no (test negativo). Questo test va fatto una sola volta perché evidenzia una mutazione genetica presente dalla nascita e che non si modifica nel corso della vita.

Che cosa succede se si risulta positive al test?

Essere portatrici della mutazione BRCA1 significa avere un rischio di ammalarsi di cancro della mammella e/o ovaio molto aumentato rispetto a quello delle donne della stessa età non portatrici della mutazione.

Se consideriamo l'insieme delle donne con mutazione BRCA1, i dati attuali indicano che nel corso della loro vita circa il 60% (60 su 100) svilupperà un cancro della mammella e circa il 60% (60 su 100) svilupperà un cancro dell'ovaio. Una donna può sviluppare più di un cancro (es. prima un cancro al seno e poi un cancro all'ovaio). I dati attuali indicano che nel corso della loro vita circa il 90% (90 su 100) delle donne con mutazione BRCA1 svilupperà almeno uno dei due tumori. Molte donne si ammalano tra i 30 e i 50 anni.

Appendice

Sapere di essere positivi al test, implica anche sapere che la probabilità di trasmettere la mutazione è del 50% per ciascun figlio, indipendentemente dal sesso o dall'ordine di nascita (cioè la stessa probabilità che esca testa o croce lanciando una moneta per ogni gravidanza).

Che cosa si può fare se si risulta positive al test per gestire il rischio aumentato di cancro della mammella e dell'ovaio?

E' importante ricordare che il risultato del test non indica che ci sia una malattia ma una maggiore probabilità di svilupparla nell'arco della vita. Questo implica che le informazioni disponibili e le opzioni offerte dalla medicina per affrontare sia questo aumento di rischio che la malattia (nel caso si sviluppi) potrebbero subire delle modifiche nel tempo.

Le opzioni attualmente discusse con le donne con mutazione BRCA1 per il rischio di **cancro della mammella** sono le seguenti:

1) Sorveglianza senologica intensificata

Una volta all'anno, a partire dai 30 anni, si effettua una risonanza magnetica e un'ecografia al seno; dai 40 anni si effettua anche una mammografia.

Questa opzione non riduce il rischio di ammalarsi di cancro alla mammella, ma serve a fare una diagnosi precoce, e cioè individuare il tumore quando è il più piccolo possibile, e quindi potenzialmente più facilmente curabile attraverso la chirurgia e la terapia medica (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia). Attualmente la maggior parte (ma non tutti) i tumori della mammella sono curabili.

2) Rimozione chirurgica delle mammelle sane

Si tratta di un intervento in cui si asportano chirurgicamente le mammelle sane, che vengono sostituite con delle protesi. Non è la stessa cosa della chirurgia estetica (nella quale non viene asportato tessuto mammario ed il cui risultato estetico solitamente è migliore). Questa operazione viene solitamente effettuata tra i 30 e i 40 anni.

Questa opzione riduce significativamente il rischio di ammalarsi, facendolo diventare più basso di quello delle donne che non hanno la mutazione BRCA1. Tuttavia, il rischio non diventa pari a zero perché non è possibile eliminare tutto il tessuto mammario; le stime numeriche indicano che il rischio di sviluppare un cancro della mammella viene ridotto di circa il 90%, cioè si passa da un rischio di circa il 60% ad un rischio attorno al 6% (ovvero circa 6 su 100 donne BRCA1 che si sottopongono a questo intervento svilupperà lo stesso un tumore della mammella).

Al momento gli studi che confrontano l'aspettativa di vita delle donne che hanno scelto di fare l'intervento di rimozione con quella delle donne che hanno scelto di fare la sorveglianza intensificata non hanno dimostrato differenze. Cioè mancano ancora dati solidi che dimostrino che questo intervento aumenti l'aspettativa di vita. Tuttavia questo potrebbe essere dovuto al fatto che si tratta di un'opzione relativamente recente e non è passato ancora abbastanza tempo per sapere se ci sia un beneficio in termini di aumento dell'aspettativa di vita e, se sì, di quanto aumenti (per rispondere a questa domanda sono in corso studi in diversi paesi).

Appendice

3) Farmacoprevenzione

Alcuni farmaci comunemente usati nella cura dei tumori della mammella (es. tamoxifen) riducono il rischio di sviluppare tumore se assunti da donne sane. Questa opzione è stata introdotta solo recentemente in alcuni centri; viene proposta alle donne ad alto rischio di tumore della mammella per 5 anni a partire dai 30 anni.

Questa opzione è ancora molto dibattuta per diverse ragioni: la riduzione del rischio riguarda un tipo di tumore della mammella che è meno frequente nelle donne BRCA1; l'assunzione di questi farmaci aumenta il rischio di alcune malattie (trombosi venose, tumore dell'utero); è controindicato intraprendere gravidanze durante il trattamento; non ci sono dati che dimostrino che l'aspettativa di vita delle donne che assumono questi farmaci aumenti rispetto a chi si sottopone a sorveglianza intensificata.

Le opzioni attualmente discusse con le donne con mutazione BRCA1 per il rischio di **cancro dell'ovaio** sono le seguenti:

1) Sorveglianza ginecologica intensificata

Per chi non intende sottoporsi alla rimozione chirurgica delle ovaie sane, o per chi non ha ancora raggiunto l'età in cui si consiglia l'intervento, è possibile effettuare ogni 4/6 mesi, a partire dai 30 anni, un'ecografia transvaginale e un esame dei marcatori tumorali (tramite prelievo del sangue).

Tuttavia, questo tipo di sorveglianza non è considerato efficace in quanto, nei casi in cui si sviluppasse il tumore, capita molto spesso che sia diagnosticato in fase avanzata anche se si sono eseguiti i controlli in modo regolare. La diagnosi in fase avanzata rende la malattia molto difficile da curare.

2) Rimozione chirurgica delle ovaie e delle tube

Si tratta di un intervento in cui vengono asportate le ovaie e le tube (cioè i condotti che insieme a utero e vagina formano gli organi riproduttivi femminili). Si consiglia attorno ai 40 anni, tenendo conto del desiderio di maternità.

Uno degli effetti negativi di questo intervento è il fatto che si sviluppa una menopausa precoce, con tutti i sintomi ad essa associati (vampate di calore, osteoporosi, effetti sul sistema cardiocircolatorio, effetti sull'umore e sulla sessualità).

Questa opzione riduce significativamente il rischio di ammalarsi, pur non azzerandolo. Il rischio di tumore dell'ovaio viene ridotto dell'80%, cioè si passa da un rischio di circa il 60% ad un rischio attorno al 12% (ovvero circa 12 su 100 donne BRCA1 che si sottopongono alla chirurgia ginecologica svilupperà lo stesso un tumore dell'ovaio). Inoltre, questo intervento riduce del 50% il rischio di cancro della mammella, cioè rimane un rischio di circa il 30% (ovvero circa 30 donne BRCA1 su 100 che si sottopongono alla chirurgia ginecologica profilattica svilupperà un tumore della mammella).

Appendice

Gli studi indicano che se confrontiamo l'aspettativa di vita di due gruppi di donne, quelle che hanno scelto di fare l'intervento di rimozione hanno in media un'aspettativa di vita più lunga rispetto a quelle che hanno scelto di fare la sorveglianza intensificata.

3) Pillola anticoncezionale

In una recente revisione degli studi pubblicati sull'argomento, è stato riportato che l'assunzione della pillola anticoncezionale riduce quasi della metà il rischio di cancro ovarico. Allo stesso tempo, la pillola aumenta il rischio di sviluppare cancro della mammella, anche se probabilmente non di molto. Gli studi attuali presentano però tanti limiti; oggi la pillola anticoncezionale non viene proposta alle donne portatrici di mutazione BRCA1 come opzione di farmacoprevenzione per il cancro dell'ovaio, ma allo stesso tempo non c'è controindicazione assoluta ad usarla.

Che cosa succede se si risulta negative al test?

Il rischio di tumore della mammella e/o ovaio delle donne negative al test predittivo BRCA1 è simile a quello delle altre donne della stessa età senza mutazione (10% tumore della mammella, 1% tumore dell'ovaio nella vita).

Sapere di essere negative al test, implica sapere che non è possibile trasmettere la mutazione ai propri figli.

Quali controlli si devono fare se si risulta negative al test?

Si consiglia di partecipare allo screening mammografico come tutte le donne senza mutazione (mammografia ogni due anni a partire dai 45-50 anni).

Che cosa succede se si decide di non fare il test?

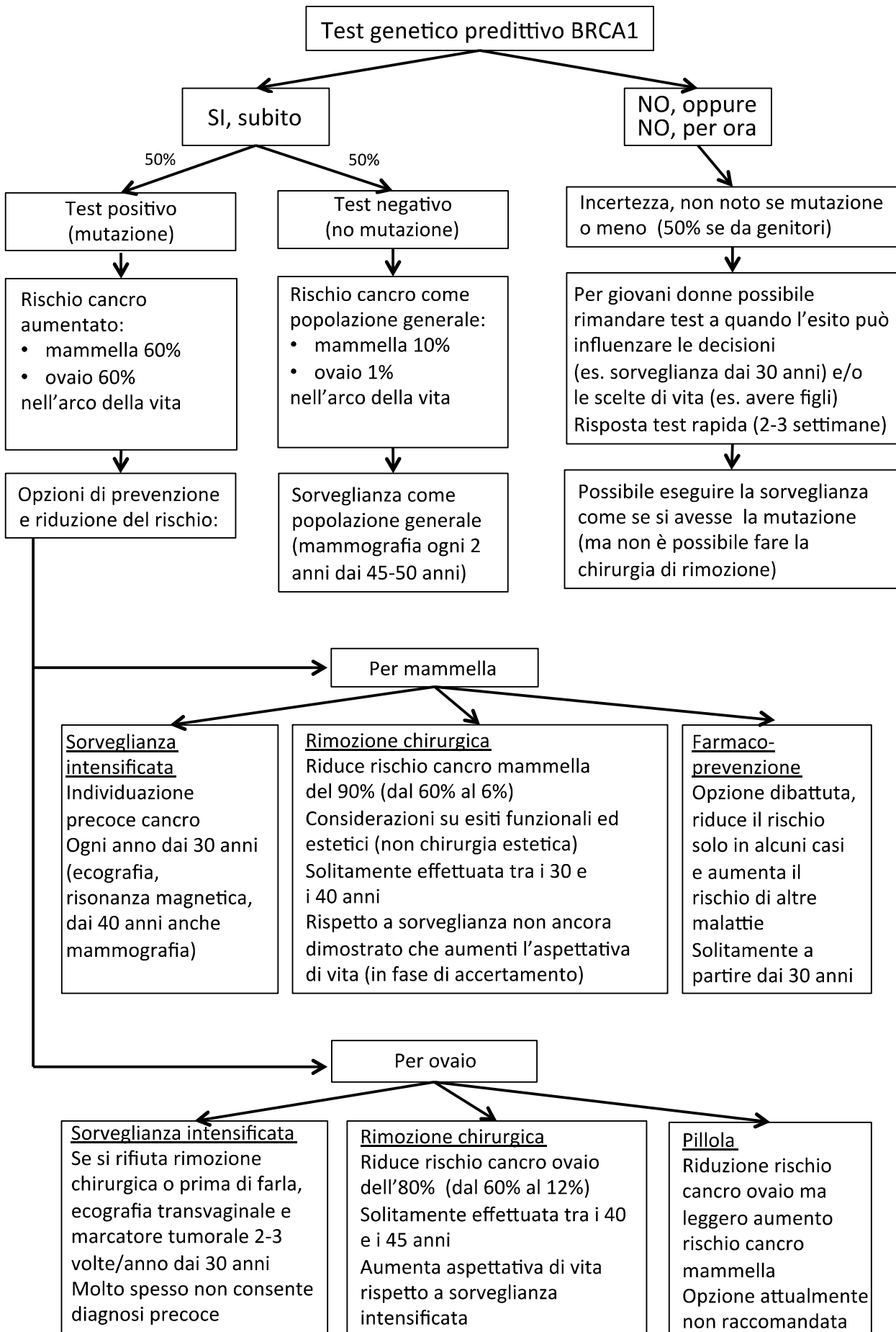
Si resta nell'incertezza di avere ereditato la mutazione o meno. Si conosce solo la probabilità di avere ereditato la mutazione in base al grado di parentela con i familiari che presentano la mutazione: ad esempio, se uno dei genitori presenta la mutazione, la probabilità di avere ereditato la mutazione è pari al 50%.

Per le giovani donne è possibile rimandare il test. Non vi sono motivi medici per prendere questa decisione in fretta. Infatti, le diverse opzioni di gestione del rischio vengono generalmente consigliate solo a partire dai 30 anni. La risposta al test è rapida (2-3 settimane), quindi non serve farlo molto in anticipo rispetto a quando l'esito può influenzare le decisioni nei riguardi della prevenzione e/o delle scelte di vita.

Quali controlli si possono fare se si decide di non fare il test?

Qualora si decidesse di non fare il test genetico, si può seguire la sorveglianza come se si avesse la mutazione (quindi intensificata rispetto al resto della popolazione), ma non è generalmente possibile sottoporsi alla chirurgia per togliere gli organi sani che potrebbero essere a rischio.

Appendice



QUESTIONARIO

1) Per favore indichi il suo grado di accordo con le seguenti frasi riguardo al materiale informativo che ha appena letto:

Il materiale informativo...	per niente	un po'	abbastanza	molto	estremamente
1. L'ha aiutata a rendersi conto che deve prendere una decisione?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. L'ha preparata a prendere una decisione migliore?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. L'ha aiutata a pensare ai pro e contro di ogni opzione?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. L'ha aiutata a pensare quali pro e contro sono i più importanti?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. L'ha aiutata a capire che la decisione dipende da quello che è più importante per lei? (es. evitare preoccupazioni, sapere, fare qualcosa, ecc..)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. L'ha aiutata a organizzare i suoi pensieri riguardo alla decisione?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. L'ha aiutata a pensare a quanto vuole essere coinvolta in questa decisione?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Immagini che dopo avere letto il materiale informativo abbia un appuntamento con un medico specialista per discutere della sua scelta.					
8. L'ha aiutata a identificare le domande da fare al medico?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. L'ha preparata a parlare al medico di quello che è più importante per lei?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. L'ha preparata per l'appuntamento con il	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

medico?					
---------	--	--	--	--	--

2) Se dovesse decidere adesso se effettuare il test predittivo...

(Indichi la sua decisione utilizzando anche i gradi intermedi della scala)

<i>Sicuramente NON lo farei, almeno per ora</i>							<i>Sicuramente lo farei subito</i>
0	1	2	3	4	5	6	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3) In che misura ritiene di avere compreso tutte le possibili conseguenze del test predittivo?

<i>Per niente</i>							<i>Del tutto</i>
0	1	2	3	4	5	6	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4) Immagini di avere deciso di effettuare il test predittivo e di essere risultata positiva (cioè è portatrice della mutazione); quanto è propensa a scegliere le seguenti opzioni di prevenzione e riduzione del rischio per il cancro della mammella?

(Indichi la sua propensione utilizzando anche i gradi intermedi della scala)

	<i>Sicuramente NON lo sceglierei</i>						<i>Sicuramente lo sceglierei</i>
	0	1	2	3	4	5	6
sorveglianza senologica intensificata	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
rimozione chirurgica mammelle	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
farmaco- prevenzione	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Se dovesse scegliere, quale opzione adotterebbe? (indichi una sola opzione)

- sorveglianza senologica intensificata
- rimozione chirurgica mammelle
- farmaco-prevenzione
- altro (specificare) _____

5) Immagini di avere deciso di effettuare il test predittivo e di essere risultata positiva (cioè è portatrice della mutazione); quanto è propensa a scegliere le seguenti opzioni di prevenzione e riduzione del rischio per il cancro dell'ovaio?

(Indichi la sua propensione utilizzando anche i gradi intermedi della scala)

	<i>Sicuramente NON lo sceglierei</i>						<i>Sicuramente lo sceglierei</i>
	0	1	2	3	4	5	6
sorveglianza ginecologica intensificata	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
rimozione chirurgica ovaie e tube	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pillola anticoncezionale	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Se dovesse scegliere, quale opzione adotterebbe? (indichi una sola opzione)

sorveglianza ginecologica intensificata

rimozione chirurgica ovaie e tube

pillola anticoncezionale

altro (specificare) _____

6) Le chiediamo ora di provare a raccontare con parole sue, senza rileggere il materiale informativo, cosa succede se non si effettua il test predittivo.



9) Vero o Falso? Non le verrà dato un voto, è importante quello che lei ricorda, perciò la preghiamo di rispondere senza rileggere il materiale informativo.
Se non sa la risposta, usi l'apposita casella.

		Vero	Falso	Non so
1	Anche se è comune avere una parente o una persona a noi cara che ha avuto il cancro della mammella, solo una minoranza (5%) dei casi è legata a mutazioni genetiche ereditarie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
2	Il test predittivo consente di predire con certezza se una persona svilupperà il cancro in base alla presenza di mutazioni genetiche nei geni BRCA1 e BRCA2.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
3	Il risultato del test può determinare cambiamenti nel modo in cui vengono vissuti aspetti importanti della vita (ansia, paura della malattia, stima di sé, relazioni con gli altri, desiderio di maternità).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
4	Dopo un risultato positivo al test predittivo, il rischio di sviluppare cancro della mammella e/o ovaio è uguale a quello delle donne della stessa età che non hanno la mutazione.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
5	Nelle donne con mutazione, la sorveglianza senologica intensificata riduce la probabilità di sviluppare il cancro alla mammella.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
6	La chirurgia di rimozione delle mammelle viene solitamente effettuata tra i 30 e i 40 anni.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
7	Il rischio di cancro della mammella si riduce del 90% e diventa quindi più basso di quello delle donne che non hanno la mutazione se si effettua la rimozione chirurgica delle mammelle.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
8	Sia la sorveglianza senologica intensificata sia la rimozione chirurgica delle mammelle sane non sono effettuate prima dei 30 anni.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
9	La sorveglianza ginecologica intensificata consiste nell'eseguire ogni 4/6 mesi, dai 30 anni, un'ecografia transvaginale e un esame dei marcatori tumorali.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
10	La sorveglianza ginecologica intensificata consente l'individuazione precoce del cancro all'ovaio.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
11	La rimozione chirurgica delle ovaie e tube è più efficace della sorveglianza ginecologica intensificata, infatti le donne che vi si sottopongono hanno un'aspettativa di vita più lunga.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
12	Se si risulta negative al test è comunque possibile avere un gene latente che predispone alla malattia e quindi è possibile trasmetterlo ai propri figli.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
13	Siccome le opzioni di gestione del rischio vengono generalmente consigliate solo a partire dai 30 anni, si può decidere di aspettare a fare il test.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
14	Se si risulta negative al test è consigliato effettuare comunque una mammografia ogni due anni a partire dai 45-50 anni.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
15	Se si decide di non fare il test genetico, è comunque possibile sottoporsi a sorveglianza intensificata e/o rimozione chirurgica come se si avesse la mutazione.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>

10) Per una donna senza mutazione, nell'arco della vita il rischio di cancro è circa ...

	1%	10%	20%	40%	60%	80%	90%
mammella	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ovaio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

11) Per una donna con mutazione, nell'arco della vita il rischio di cancro è circa ...

	1%	10%	20%	40%	60%	80%	90%
mammella	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ovaio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12) Se decidesse di fare il test e risultasse che ha la mutazione....

a) quanto pensa che sia probabile che Lei, nell'arco della vita, sviluppi il cancro ...

	<i>Per niente probabile</i> 0	1	2	3	4	5	<i>Estremament e probabile</i> 6
mammella	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ovaio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

b) quanto sarebbe preoccupata di sviluppare il cancro ...

	<i>Per niente preoccupata</i> 0	1	2	3	4	5	<i>Estremament e preoccupata</i> 6
mammella	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ovaio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

13) Indichi quanto è d'accordo con la seguente frase.

Se avessi la mutazione mi sentirei che svilupperò il cancro...

	<i>Per niente d'accordo</i> 0	1	2	3	4	5	<i>Estremament e d'accordo</i> 6
mammella	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ovaio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

23) Per quanto riguarda la mammella, se ha indicato come preferenza la sorveglianza periodica, pensa che riconsidererebbe la sua scelta e opterebbe per l'intervento chirurgico una volta soddisfatto il suo desiderio di maternità?

<i>Per niente</i>						<i>Moltissimo</i>
0	1	2	3	4	5	6
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

non ho indicato come preferenza la sorveglianza periodica

24) Per quanto riguarda l'ovaio, se ha indicato come preferenza la sorveglianza periodica, pensa che riconsidererebbe la sua scelta e opterebbe per l'intervento chirurgico una volta soddisfatto il suo desiderio di maternità?

<i>Per niente</i>						<i>Moltissimo</i>
0	1	2	3	4	5	6
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

non ho indicato come preferenza la sorveglianza periodica

25) In che misura sarebbe preoccupata di trasmettere la sua mutazione genetica ai suoi figli?

<i>Per niente</i>						<i>Moltissimo</i>
0	1	2	3	4	5	6
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

26) Considerando le sue esperienze personali, quanto si sente toccata dall'argomento trattato in questo studio (cancro della mammella e dell'ovaio)?

<i>Per niente</i>						<i>Moltissimo</i>
0	1	2	3	4	5	6
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

27) Prima di partecipare allo studio, quanto aveva già sentito parlare del test genetico per il rischio di cancro alla mammella e/o ovaio?

<i>Per niente</i>						<i>Moltissimo</i>
0	1	2	3	4	5	6
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

28) Quanto si sente informata sul caso di Angelina Jolie, che si è sottoposta alla rimozione chirurgica delle mammelle lo scorso anno?

<i>Per niente</i>						<i>Moltissimo</i>
0	1	2	3	4	5	6
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Lo studio è terminato.

La ringraziamo sinceramente per la sua partecipazione.

Se desidera può lasciare dei commenti e/o la sua email per essere contattata per un breve resoconto dei risultati dello studio.

Bibliografia

Abhyankar,P., Volk, R.J., Blumenthal-Barby, J., Bravo, P., Buchholz, A., Ozanne, E., DalRe Colins Vidal, Coll, N., and Stalmeier, P. (2013). Balancing the presentation of information and options in patient decision aids: an updated review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13(2):S6 doi:10.1186/1472-6947-13-S2-S6.

Annas, G.J. (2000). Rules for research on human genetic variation – Lessons from Iceland. *New Engl J Med* 342: 1830-1833.

Antoniou, Pharoah, P.D.P., Narod, S., Risch, H.A., Eyfjord, J.E., Hooper, J.L., Loman, N., Olsson, H., Johannsson, O., Borg, A., Pasini, B., Radice, P., Manoukian, S., Eccles, D.M., Tang, N., Olah, E., Anton-Culver, H., Warner, E., Lubinski, J., Gronwald, J., Gorski, B., Tulinius, H., Thorlacius, S., Eerola, H., Nevanlinna, H., Syrjakoski, K., Kallioniemi, P., Thompson, D., Evans., C. Peto, J., Lalloo, F., Evans, D.G. and Easton, F. (2003). Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA 1 or BRCA 2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A combined Analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics*, 72, 1117-1130.

Armstrong, A.C., & Evans, G.D. (2014). Management of women at high risk of breast cancer. *British Medical Journal* , 348: g2756. doi: 10.1136/bmj.g2756.

Associazione Italiana di Oncologia Medica –Societa Italiana Genetica Umana (AIOM-SIGU) (2013). *Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU*, tavolo AIOM – SIGU Tumori Ereditari (a cura di).

Associazione Italiana Registri Tumori-Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIRTUM-AIOM) (2014). *I numeri del cancro in Italia 2014*, Intermedia editore, Brescia.

Azien, I. (1991). The theory of planned behavior. *Organ Beh Hum Dec Proc*, 50, 179-211.

Azien, I., Madden, T.J., (1986) Prediction of goal-directed behavior: attitudes, intentions and perceived behavioral control. *J. Exper Soc Psychol*, 22, 453-474.

Bekker, H.L., Winterbottom A.E., Butow, P., Dillard, A.J., Feldman-Stewart, D., Fowler, F.J., Jibaja-Weiss, M.L., Shaffer, V.A. and Volk, R.J. (2013). Do personal stories make patient decision aids more effective? A critical review of theory and evidence. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13(2),S9 doi:10.1186/1472-6947-13-S2-S9.

Biesecker, B.B., Ishibe, N., Hadley, D.W., Giambarresi, T.R., Kase, R.G., Lerman, C., Struewing, J.P. (2000). Psychological factors predicting BRCA1/BRCA2 testing decision in members of hereditary breast and ovarian cancer families. *American Journal of Medical Genetics*, 93, 257-263.

Boccia, S., Simone, B., Gualano, M.R., Agodi, A., Coviello, D., Bricarelli, F.D., Dallapiccola, B., Di Maria, E., Genuardi, M., Ricciardi, W. (2012). Il genoma in sanità pubblica. Sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione. *Italian Journal of Public Health*, 9 (1), s1-241.

Bucchi, M. (2000). Il Progetto Genoma e la scienza che cambia. *Il Mulino RIVISTE, il progetto genoma umano*, 3, 1031-1039.

Cartabellotta, A., Crivellari, D., Carcinoma familiare della mammella: valutazione del rischio e strategie di prevenzione. *Evidence, Best Practice*, 5(7), 1-4.

Chai, X., Friebel, T.M., Singer, C.F., Gareth Evans • Lynch, H. T., Isaacs, C., Garber, J. E., Neuhausen, S.E., Matloff, E., Eeles, R., Tung, N., Weitzel, J.N., Couch, F.J., Hulick, P.J., Ganz, P.A., Daly, M., Olopade, O.I., Tomlinson, G., Blum, J.L., Domchek, S.M., Chen, J., Rebbeck, T.R. (2014). Use of risk-reducing surgeries in a prospective cohort of 1,499 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat , epidemiology*, 148, 397–406.

Charles, C., Gafni, A., & Whelan, T. (1997). Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Social science & medicine*, 44(5), 681-692.

Collins, Francis S. (1995). Positional cloning moves from preditional to traditional. *Nature Genetics*, 9, 347-350.

Comitato Nazionale per la Biosicurezza le Biotecnologie e le Scienze della Vita [CNBBSC] (1998). Linee guida per i test genetici, *Rapporto del gruppo di lavoro del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie*.

Comitato Nazionale per la Bioetica [CNB] (1999). *Orientamenti bioetici per i test genetici*, Presidenza del consiglio dei ministri Dipartimento per l'informazione e l'editoria, Roma.

Comitato Nazionale per la Bioetica-Comitato Nazionale per la Bio-sicurezza le Biotecnologie e le Scienze della Vita [CNB-CNBBSV] (2010). *Test genetici di suscettibilità e medicina personalizzata*, Presidenza del Consiglio dei Ministri .

Comunita Europea [CE] (2004). *Venticinque raccomandazioni concernenti le implicazioni etiche, politiche e sociali dei test genetici*, Ufficio delle pubblicazioni ufficiali delle comunità europee, Lussemburgo.

Dancyger, C., Smith, J.A., Jacobs, C., Wallace, M., Michie, S. (2010). Comparing family members' motivations and attitudes towards genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer: a qualitative analysis. *European Journal of Human Genetics*, 18, 1289-1295.

Dipartimento Ligure di Genetica (s.d.), *Documenti sull'appropriatezza nella prescrizione di alcuni test genetici*, Elaborato del Comitato Direttivo del Dipartimento Ligure di Genetica.

Domcheck, S.M., Bradbury. B. (2013). Multiplex genetic testing for cancer susceptibility: out on the high wire without a net?. *Journal of clinical oncology*, 31, 1267-1270.

Domchek, S.M., Chen, Rebbeck. (2014). Use of risk-reducing surgeries in a prospective cohort of 1,499 BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat , epidemiology*, 148, 397–406.

Dorval, M., Bouchard, K., Maunsell, E., Plante, M., Chiquette, J., Camden, S., Dugas, M.J, Simard, J. (2008), Health behaviors and psychological distress in women initiating BRCA ½ genetic testing: comparison with control population. *Journals of Genetic Counseling*, Springer, 17, 314-326.

Edwards, A., Elwyn, G., Mulley, A. (2002). Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. *BMJ British Medical Journal*, 324 (7341), 827–830.

Emanuel, E.J. & Emanuel, L.L. (1992). Four models of the physician-patient relationship. *The Journal of American Medical Association*, 267, 2221-2226.

Fagerlin, A., Pignone, M., Abhyankar, P., Col, N., Feldman-Stewart, D., Gavaruzzi, T., Kryworuchko, J., Levin, C., Pieterse, A., Reyna, V., Stiggelbout, A., Scherer, L.D., Wills, C. and Witteman, H.O. (2013) Clarifying values: an updated review. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13(2), S8 doi:10.1186/1472-6947-13-S2-S8.

Federici, R. (2014). Effetto Jolie: rischio e immagine corporea. Reti, informazioni e trasformazioni della medicina predittiva. *Sociologia della Comunicazione, riviste Franco Angeli Ed.*, 48, 68-75.

Francken, A.B., Schouten, P.C., Bleiker, E.M.A., Linn, S.C. (2013). Breast cancer in women at high risk: The role of rapid genetic testing for BRCA 1 and -2 mutations and the consequences for treatment strategies, *The Breast*, Elsevier, 22, 561-568.

Gevers, S. (1993). Use of genetic data, employment and insurance: an international perspective. *Bioethics*, 7 (2-3), 126-134.

Gigerenzer, G., Gaissmaier, W., Kurz-Milcke, E., Schwartz, L. M., & Woloshin, S. (2007). Helping doctors and patients make sense of health statistics. *Psychological science in the public interest*, 8(2), 53-96.

Guttmacher, A.E., McGuire, A.L., Ponder, B., Steffanson, K. (2010). Personalized genomic information: preparing for the future of genetic medicine. *Nature review genetics (Perspectives)*, 11, 161-165.

Hawley, S.T., Zikmund-Fisher, B., Ubel, P., Jancovic, A., Lucas, T., & Fagerlin A. (2008). The impact of the format of graphical presentation on health-related knowledge and treatment choices. *Patient Education and Counseling*, 73, 448-455.

Jeffers, L., Morrison, P.J., McCaughan, E., Fitzsimons, D. (2014). Maximising survival: The main concern of women with hereditary breast and ovarian cancer who

undergo genetic testing for BRCA ½ . *European Journal of Oncology Nursing*, 18, 411-418.

Jonsen A.R., Durfy S.J., Burke W., Motulsky A.G. (1996). The advent of the unpatients. *Nature Medicine*, 2 (6), 622-624.

Ketapodi, M.C., Lee, K.A., Facione, N.C., Predictor of perceived breast cancer risk and the relation between perceived risk and breast cancer screening: a meta-analytic review. *Prev Med*, 38, 388-402.

Kirkman, M., Winship, I., Stern, C., Neil, S., Mann, G.B., Fisher, J.R.W. (2014). Women's reflections on fertility and motherhood after breast cancer and its treatment. *European Journal of Cancer Care*, 23, 502-513.

Kolata, G. (1996). *Discovery of breast cancer gene produces clues but no answers*. In New York Times, pp. C3.

Laberge, A.M., Burke, W. (2008). "Personalized Medicine and Genomics," in *From Birth to Death and Bench to Clinic: The Hastings Center Bioethics Briefing Book for Journalists, Policymakers, and Campaigns*, ed. Mary Crowley (Garrison, NY: The Hastings Center), 133-136.

Lea, D.H., Kaphingst, K.A., Bowen, D., Lipkus, I., Hadley, D.W.(2011). Communicating Genetic and Genomic Informations: Health Literacy and Numeracy Consideration. *Public Healt Genomics*, 14, 279-289.

Lerman, C., Biesecker, B., Benkenford, L, J., Kerner, J., Gomez-Caminero, A., Hughes, C., Reed, M.M. (1997). Controlled trial of pretest education approaches to enhance informed decision-making for BRCA 1 gene testing. *Journal of the National Cancer Institute*, 89 (2), 148-157.

Lerman, C., Daly, M., Masny, A., Balshem, A. (1994). *Attitudes About Genetic Testing for Breast-Ovarian Cancer Susceptibility*. *Journal Of Clinical Oncology*, 12 (4), 843-850.

Lerman, C., Hughes, C., Lemon, S.J., Main, D., Snyder, C., Durham, C., Narod, S., Lynch, H.T. (1998). What you don't know can hurt you: Adverse psychologic

effects in members of BRCA-1 linked and BRCA-2 Linked families who decline genetic testing. *Journal of Clinical Oncology*, 16 (5), 1650-1654.

Lerman, C., Croyle, R.T., Tercyak, K.P., Hamann, H. (2002). Genetic Testing: psychological aspects and Implications. *Journal of Counseling and Clinical Psychology*, 70 (3), 784-797.

Meiser, B. (2005). Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: an update of the literature. *Psycho-Oncology*, 14, 1060-1074.

Metcalfe, Jan Lubinski, Henry T. Lynch, Parviz Ghadirian, William D. Foulkes, Charmaine Kim-Sing, Susan Neuhausen, Nadine Tung, Barry Rosen, Jacek Gronwald, Peter Ainsworth, Kevin Sweet, Andrea Eisen, Ping Sun, Steven A. Narod. (2010). Family History of Cancer and Cancer Risks in Women with BRCA1 or BRCA2 Mutations. *JNCI Journal of the National Cancer Institute, Brief Communication*, 102, 1-5.

Metcalfe, K. A., Snyder, C., Seidel, J., Hanna, D., Lynch, H.T. e Narod, S. (2005). The use of preventive measures among healthy women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Springer: Familial Cancer*, (4), 97–103.

Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P.A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L.M., Ding, W. et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266(5182):66-71.

Moxey, L. M., & Sanford, A. J. (2000). Communicating quantities: A review of psycholinguistic evidence of how expressions determine perspectives. *Applied Cognitive Psychology*, 14(3), 237-255.

Nasim Mavaddat, S. Peock, Debra Frost, Steve Ellis, Radka Platte, Elena Fineberg, D. Gareth Evans, Louise Izatt, Rosalind A. Eeles, Julian Adlard, Rosemarie Davidson, Diana Eccles, Trevor Cole, Jackie Cook, Carole Brewer, Marc Tischkowitz, Fiona Douglas, Shirley Hodgson, Lisa Walker, Mary E. Porteous, Patrick J. Morrison, Lucy E. Side, M. John Kennedy, Catherine Houghton, Alan Donaldson, Mark T. Rogers, Huw Dorkins, Zosia Miedzybrodzka, Helen Gregory, Jacqueline Eason, Julian Barwell, Emma McCann, Alex Murray, Antonis C. Antoniou, Douglas F. Easton.

(2013). Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *Journal of the National Cancer Institute, JNCI*, 105 (11), 812-822.

Novak, J.D. (1998) Learning, Creating, and Using Knowledge: Concept maps as facilitative tools for schools and corporations. *Mahwah, N.J., Lawrence Erlbaum & Assoc. pubblicato in Italia da Erikson(2001)*, L'apprendimento significativo. Le mappe concettuali per creare e usare la conoscenza.

O'Neill, S.C., Mays, D., Partenaude, A.F., Garber, J.E., DeMarco, T.A., Peshkin, B.N., Schneider, K.A., Tercyak, K.P. (2015). Women's concerns about the emotional impacts of awareness of heritable breast cancer risk and its implications for their children. *Journal Community Genetic*, 6, 55-62.

Palma, M., Ristori, E., Ricevuto, E., Giannini, G., Gulino, A.(2006). BRCA1 and BRCA2: the genetic testing and the current management options for mutation carriers. *Critical Review in Oncology/Hematology*, 57 (1), 1-23.

Peters, S.A., Laham, S.M., Pachter, N. (2013). The future in clinical genetics: affective forecasting biases in patient and clinician decision making. *Clinical Genetics*, doi:10.1111/cge.12255, 1-6.

Ponder, B.A.J. (2001). Cancer genetics, *Macmillan Magazines Ltd, Nature*, 411, 336-341.

Reyna, V. F. (2004). How People Make Decisions That Involve Risk: A Dual-Processes Approach. *American Psychological Society*, 13(2), 60-66.

Reyna, V.F., Nelson, W.L., Han, P.K., Pignone, M.P. (2015). Decision making and cancer. *American Psychologist*, 70 (2), 105-118.

Salerno, M.G., Perutelli, A., Scambia, G. (2009). Tumori maligni di ovaio e tube. In Caruso, A. (a cura di), *Manuale di ginecologia e ostetricia*, (cap. 25, pp.221-249) *CIC Ed.- edizioni Internazionali*.

Saslow, D., Boetes, Burke, W., Harms, S., Leach M., Lehman, C.D., Morris, E., Pisano, E., Schnall M., Sener, S., Smith, R.A., Warner, E., Yaffe, M., S. Andrews, K.A. A. Russell, C., for the American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group.(2007)

American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography, CA: A Cancer Journal for Clinician, 57 (2), 75–89.

Segal, J., Esplen, M.J., Toner, B., Baedorf, S., Narod, S., Butler, K. (2004). An investigation of the disclosure process and support needs of BRCA1 and BRCA2 carriers. *American Journal of Medical Genetics*, 125A, 267-272.

Sharpe, N.F. (1994). Informed consent and Huntington disease: A model for communication. *American Journal Medicine Genetic*, 50, 239-246.

Shatz, M.t., Hanoch, Y., Katz, B.A., Doniger, G.M., Ozanne, E.M. (2015). Willingness to test for BRCA 1/2 in high risk women: Influenced by perception and family experience, rather than by objective or subjective numeracy?. *Judgement and Decision Making*, 10 (4), 386-399.

Stacey, D., Kryworuchko, J., Belkora, J., Davison, B.J., Durand, M.A., Eden, K.B., Hoffman, A.S., Koerner, M., Légaré, F., Loiselle, M.C. and Street, R.L. (2013). Coaching and guidance with patient decision aids: A review of theoretical and empirical evidence. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13(2), S11, doi:10.1186/1472-6947-13-S2-S11.

Struewing, J.P., Lerman, C, Kase, R.G., Giambarresi, T.R. Tucker, M.A. (1995). Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer epidemiology Biomarkers e Prevention*, 4, 169-173.

Tibiletti, M.G. (2012). Identificazione e gestione delle donne ad alto rischio per carcinoma ovarico e mammella. *Lavoro presentato all'U.O. Formazione del personale, responsabile Dott.ssa Aletti, 20 gennaio, Varese, Italia.*

Thomson, R., Edwards, A., Grey, J. (2005). Risk communication in the clinical consultant. *Clinical Medicine*, 5, 465-469.

Timmermans, D., Ockuhusen-Vermeij, C.F., Henneman, L. (2008). Presenting Health Information in different formats: The effect on participants' cognitive and emotional evaluation and decisions. *Patient Education and Counseling*, 73, 443-447.

Trevena, L.J., Zikmund-Fisher, B.J., Edwards, A., Gaissmaier, W., Galesic, M., Han, P. K.J. et al. (2013). Presenting quantitative information about decision outcomes:

a risk communication primer for patient decision aid developers. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13, S7 doi:10.1186/1472-6947-13-S2-S7.

Tversky, A. & Kahneman, D. (1974). Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. *Science*, 185, 1124-1131.

Tversky, A., Kahneman, D. (1986). Rational Choice and the Framing of Decisions. *The Journal of Business*, 59 (4), S251-S278.

Venkitaraman, Ashok R. (2002). Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell Press*, 108 (2), 171-182.

Volk, R.J., Lewellyn-Thomas, L. Stacey, D. Elwyn, G. (2013). Ten years of the International Patient Decision Aid Standards Collaboration: evolution of the core dimensions for assessing the quality of patient decision aids. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13, S1, doi: 10.1186/1472-6947-13-S2-S1.

Vos, J., Stiggelbout, A.M., Oosterwijk, J., Gomez-Garcia, E., Menko, F., Collee, M., Van Asperen, C.J., Tibben, A. (2011). A counselee-oriented perspective on risk communication genetic counseling: Explaining the inaccuracy of the counselee's risk perception shortly after BRCA ½ test result disclosure. *Genetic Medicine*, 13 (9), 800-811.

Vos, J., Oosterwijk, J., Gomez-Garcia, E., Menko, F., Collee, M., Van Asperen, C.J., M.Jansen, A., Stiggelbout, A.M., and Tibben, A. (2012). Exploring the short-term impact of DNA-testing in breast cancer patients: The counselee's perception matters, but the actual BRCA ½ result does not. *Patient Education and Counseling*, 86, 239-251.

Wilkie, T. (1993). La sfida della conoscenza. Il Progetto Genoma Umano e le sue implicazioni. *Ed. Raffaello Cortina*.

Wolfe, C.R, Reyna, V.F., Widmer, C. L., Cedillos, E., Fisher, C.R., Brust-Renck, P., Weil, A. (2014). Efficacy of a Web-Based Intelligent Tutoring System for Communicating Genetic Risk of Breast Cancer: A Fuzzy-Trace Theory. *Med Decis Making*, DOI: 10.1177/0272989X14535983, 1-14.

Wolf, S.H., Chan, E.C.Y., Harris, R., Sheridan, S.L., Braddock, C.H., Kaplan, R.M., Krist, A., O'Connor, A.M., Tunis, S. (2005). Promoting Informed Choice:

Transforming Health Care To Dispense Knowledge for Decision Making. *American College of Physicians, Ann Intern Med*, 143, 293-300.

Wooster,R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C., Micklem, G. (1995). *Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2*. *Nature*, 378(6559):789-92.

Sitografia

http://www.ansa.it/salutebenessere/notizie/rubriche/salute/2013/05/28/Effetto-Jolie-boom-test-genetici-cancro-seno_8781425.html

http://www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html?_r=0 ;

<http://www.forbes.com/sites/davidkroll/2015/03/26/angelina-jolies-round-two-with-mutated-brca1-solid-science-sprinkled-with-nonsense/>

Sito Istituzionale IPDAS <<http://ipdas.ohri.ca/index.html>>.

Sito aziendale 23andme: <<https://www.23andme.com>>

Associazione Italiana Ricerca sul Cancro, AIRC, *La mastectomia preventiva*, <<http://www.airc.it/cancro/screening/seno-mammografia>>.

Ministero Della Salute, *Screening per il cancro del seno*, <http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=23&area=Screening>.

Istituto Europeo di Oncologia (IEO) <<https://www.ieo.it/it/PER-I-PAZIENTI/Cure/Tumori-ovarici/#second>> .

Associazione Italiana Ricerca sul cancro, AIRC, <<http://www.airc.it/tumori/tumore-all-ovaio.asp>>).

BRCAnalysis, azienda genetica “Myriad Genetics”. <www.myriadgenetics.eu>.