



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

**La qualità di vita in pazienti con diagnosi genetica di
Sindrome di Lynch: una ricerca presso la Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori di Milano**

Quality of life in patients with genetic diagnosis of Lynch Syndrome: a research by the
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Relatore:

Prof.ssa Sabrina Cipolletta

Correlatore:

Dott. Marco Vitellaro

Laureanda: **Giulia Novali**

Matricola: **2021191**

Anno Accademico 2021/2022

Un ringraziamento particolare va a tutto il personale della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano per la disponibilità, il supporto e l'aiuto fornito nel corso di questa ricerca.

INDICE

Introduzione.....	7
Capitolo 1. La Sindrome di Lynch.....	9
1.1 La storia della Sindrome di Lynch.....	9
1.1.1 Genetica.....	11
1.1.2 Diagnosi.....	13
1.1.3 Sorveglianza.....	14
1.1.4 Trattamento.....	15
1.1.5 Chemioprevenzione.....	16
1.2 La Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.....	16
1.2.1 Il PDTA dei pazienti con Sindrome di Lynch.....	17
Capitolo 2. Le variabili psicosociali associate alla Sindrome di Lynch.....	19
2.1 La qualità di vita.....	19
2.1.1 La qualità di vita nella Sindrome di Lynch.....	20
2.2 La preoccupazione per il cancro.....	21
2.2.1 L’impatto della preoccupazione per il cancro sulle decisioni di screening genetico.....	22
2.2.2 La preoccupazione per il cancro nella Sindrome di Lynch.....	23
Capitolo 3. La ricerca.....	27
3.1 Obiettivi della ricerca.....	27
3.2 Ipotesi della ricerca.....	27
3.3 Metodo.....	30
3.3.1 Campione.....	30
3.3.2 Strumenti.....	32
3.3.3 Procedura.....	37
3.4 Analisi statistiche.....	37

Capitolo 4. Risultati.....	39
4.1 Statistiche descrittive.....	39
4.2 Associazione tra l'SF-36 e qualità di vita.....	39
4.2.1 Indagine esplorativa sulla preoccupazione per il cancro	50
Capitolo 5. Discussione dei risultati.....	58
5.1 Limiti e prospettive future.....	62
5.2 Conclusioni finali.....	63
Bibliografia.....	67
Sitografia.....	83

Introduzione

La qualità di vita è un costrutto psicologico che ha acquisito particolare importanza in ambito medico-sanitario. L'obiettivo dei servizi sanitari non è più solamente quello di porre attenzione alle manifestazioni di malattia e agli effetti dei trattamenti ma anche quello di garantire al paziente una qualità di vita soddisfacente. Ecco che valutare il benessere generale dei pazienti, nella sua dimensione fisica e psicologica ma anche emotiva, sociale e spirituale, è diventato di fondamentale importanza per capire l'impatto che la malattia ha sulla quotidianità delle persone che la vivono.

La qualità di vita è una variabile molto utile anche nello studio di pazienti oncologici, sia per valutare gli effetti collaterali e l'impatto del trattamento a lungo termine, che per raccogliere dati più significativi sulle esperienze soggettive dei pazienti nella terapia del cancro e, quindi, migliorare lo stato di benessere del singolo paziente oncologico.

L'ambito oncologico è il principale interesse di questo studio che coinvolge pazienti affetti da Sindrome di Lynch. La Sindrome di Lynch è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante che determina una predisposizione a sviluppare il cancro del colon-retto, il tumore dell'endometrio nelle donne e/o tumori in altre sedi (uretere, pelvi renali, stomaco, intestino tenue, ovaio, cervello e tumori sebacei). I portatori affetti da tale sindrome non solo vivono nel rischio di sviluppare un tumore ma addirittura nel rischio di svilupparne molteplici. Vista questa condizione di incertezza legata al rischio di poter sviluppare più di un cancro, nello studio si è deciso di esplorare anche la dimensione della preoccupazione per il cancro, connessa all'esperienza personale di malattia vissuta, alla paura per la recidiva e alla preoccupazione di sviluppare altri tumori.

Le ricerche che hanno indagato la qualità di vita o, più in generale, il disagio psicologico in relazione alla Sindrome di Lynch, si sono focalizzate su pazienti con tumore al colon-retto non sempre riconducibile alla Sindrome di Lynch e, nel caso di pazienti con Sindrome di Lynch, le dimensioni psicologiche indagate spesso si riferivano all'impatto del risultato positivo o negativo del test genetico. Di contro, questa ricerca ha voluto indagare l'impatto della malattia in pazienti con accertata diagnosi di Sindrome di Lynch ma con differente storia di tumore. I partecipanti dello studio sono stati selezionati direttamente dal Registro dell'Unità Tumori Ereditari Apparato Digerente (TEAD), attivo

presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e riconosciuto dal Ministero della Salute come centro di riferimento per la gestione e il trattamento delle patologie dell'apparato digerente e membro della Rete Europea di Riferimento sui tumori di origine genetica (ERN-GENTURIS). La ricerca è stata approvata dal Comitato Etico della Fondazione con il riferimento INT257/21.

Il progetto di ricerca si è inizialmente rivolto all'indagine della qualità di vita dei pazienti con diagnosi di Sindrome di Lynch. Si è poi deciso di raccogliere informazioni sulla storia personale di cancro, sulla diagnosi e sulla preoccupazione per il cancro nonché indagare il livello di conoscenza della malattia e degli aspetti di ereditarietà ad essa associati. In seguito, si è voluto valutare se alcune variabili qualitative quali storia di malattia, età e genere potessero essere in qualche modo legate alla valutazione che la persona fa della propria salute e del proprio benessere psicologico. In aggiunta, si è deciso di esplorare se la variabile della preoccupazione di sviluppare il cancro nei pazienti con Sindrome di Lynch potesse far emergere caratteristiche rilevanti per la ricerca.

Lo scopo ultimo di questa ricerca è quello di esplorare il vissuto di malattia di pazienti portatori di un difetto genetico ereditario che può essere trasmesso ai figli e che indirizza a programmi di sorveglianza intensiva e/o trattamenti mirati.

Nella prima parte di questo lavoro è stata descritta la Sindrome di Lynch e la letteratura psicologica riguardante la qualità della vita e la preoccupazione per il cancro.

Nella seconda parte è illustrata la ricerca condotta presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano in collaborazione con la Struttura Semplice Tumori dell'Apparato Digerente, la Struttura Semplice Dipartimentale di Psicologia Clinica e la Struttura Semplice di Bioinformatica e Biostatistica.

Capitolo 1. La Sindrome di Lynch

1.1 La storia della Sindrome di Lynch

La Sindrome di Lynch SL (o Hereditary Non Polyposis Colon Cancer; HNPCC) è la forma ereditaria più comune di cancro del colon-retto (CCR), responsabile di circa il 2-4% di tutti i casi di CCR. La prevalenza dei portatori di mutazioni MMR è di circa uno su 300, vale a dire 2 – 5 milioni di persone solamente in Europa (Seppälä et al., 2021).

La Sindrome di Lynch è associata anche al rischio di sviluppare tumori extracolonici che si presentano in giovane età, in particolare: endometrio (CE), uretere, pelvi renali, stomaco, intestino tenue, ovaio, cervello e tumori sebacei (Vasen et al., 1999). La Sindrome di Lynch venne descritta per la prima volta dal patologo Aldred Warthin, il quale riscontrò in alcune famiglie provenienti dal registro dell'Università di Medicina del Michigan, la presenza di una storia familiare di carcinoma che interessava particolarmente il tratto gastrointestinale e il colon negli uomini e gli organi genitali nelle donne (cit 3, Warthin AS., 1925). Gli studi sulla predisposizione ereditaria al cancro proseguirono dopo la morte di Warthin con il Dr. Henry Lynch che, in uno studio su due famiglie con storia familiare di carcinoma, trovò delle affinità con le famiglie studiate precedentemente da Warthin riscontrando una prevalenza di tumore del colon-retto negli uomini e di cancro dell'endometrio nelle donne, oltre che un'alta incidenza di tumori maligni primari (seno, labbro, pancreas, duodeno, ovaio, stomaco, rene) (Lynch et al., 1966). Il Dr. Lynch riscontrò quattro caratteristiche principali della Sindrome di Lynch: (1) aumento delle occorrenze di adenocarcinomi, principalmente del colon-retto e dell'endometrio; (2) aumento di multiple neoplasie maligne primarie; (3) eredità autosomica dominante e (4) insorgenza del cancro in giovane età (Lynch, H. T., & Krush, A. J., 1971).

Nel 1989, durante la seconda Conferenza Internazionale sul Cancro gastrointestinale, venne fondato l'International Collaborative Group on Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC), un gruppo internazionale di ricercatori interessati a studiare l'HNPCC nei suoi aspetti genetici, clinici e patologici (Lynch et al., 2003). Uno dei primi risultati di successo dell'ICG-HNPCC, formalizzato nel 1990 ad Amsterdam, è stata l'istituzione di una serie di criteri clinici di selezione per le famiglie con HNPCC [Tab. 1].

Criteri di Amsterdam I (1991)

Almeno tre membri della famiglia devono avere un CRC; i seguenti criteri devono essere rispettati:

- Uno deve essere parente di primo grado degli altri due
 - Almeno due generazioni successive devono essere affette
 - Almeno un CRC deve essere stato diagnosticato prima dei 50 anni
 - La poliposi adenomatosa familiare (FAP) deve essere esclusa
 - I tumori andrebbero verificati con esame istopatologico
-

Tab. 1: Vasen et al. (1991)

Nel 1999, i Criteri di Amsterdam I vennero revisionati nei Criteri di Amsterdam II, i quali prendono in considerazione nello studio dei soggetti anche la presenza di tumori extracolonici che sono associati alla Sindrome di Lynch [Tab. 2]

Criteri di Amsterdam II (1999)

Almeno tra membri della famiglia devono avere un tumore associato alla SL (colon-retto, endometrio, piccolo intestino, uretere o rene); i seguenti criteri devono essere rispettati:

- Uno deve essere parente di primo grado degli altri due
 - Almeno due generazioni successive devono essere affette
 - Almeno uno dei tumori associati alla SL deve essere stato diagnosticato prima dei 50 anni
 - Nei casi di cancro al colon-retto deve essere esclusa la poliposi adenomatosa familiare (FAP)
 - I tumori andrebbero verificati con esame istopatologico
-

Tab. 2: Vasen et al. (1999)

Nel corso degli anni '90 cominciò ad essere chiarita la patogenesi della malattia, riconoscendo come caratteristica molecolare dei tumori che insorgono in contesto di Sindrome di Lynch l'instabilità dei microsatelliti (MSI) nonché il difetto di espressione di almeno una dei prodotti proteici dei geni coinvolti nel meccanismo di riparazione del DNA (mismatch repair). Nel 1996, durante un workshop tenutosi a Bethesda con l'obiettivo di chiarire il ruolo della genetica nella SL, vennero istituiti i criteri di Bethesda (Rodriguez-Bigas et al., 1997), successivamente revisionati nel 2004 [Tab. 3] che hanno lo scopo di identificare i soggetti eleggibili per il test genetico.

Criteri di Bethesda (2004)

I tumori devono essere analizzati per instabilità dei microsatelliti (MSI) nelle seguenti situazioni:

- CRC diagnosticato in paziente più giovane di 50 anni
 - Presenza di tumori sincroni o metacroni, colorettali o di altri tipi correlati alla SL (colon-retto, endometrio, stomaco, ovaio, pancreas, uretere e pelvi renali, tratto biliare e piccolo intestino), indipendentemente dall'età
-

-
- CRC con istologia MSI-H diagnosticato in paziente più giovane di 60 anni
 - CRC diagnosticato in paziente con uno o più parenti di primo grado con un tumore correlato a SL, con almeno uno dei tumori diagnosticato prima dei 50 anni
 - CRC diagnosticato in un paziente con due o più parenti di primo grado o secondo grado con tumori correlati a SL, indipendentemente dall'età
-

Tab. 3: Umar et al. (2004)

1.1.1 Genetica

La Sindrome di Lynch è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da una suscettibilità per il cancro del colon-retto, con età di esordio precoce (circa 44 anni), in prevalenza tumori del colon sincroni e metacroni e frequenti carcinomi dell'endometrio e di altri organi [Tab. 4] (Lynch et al., 1993). È causata dalla presenza di mutazioni germinali in uno dei geni coinvolti nel meccanismo di riparazione del DNA (geni del mismatch repair, MMR), cioè *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2* (Liu et al., 1996), oppure dalla delezione del gene *EPCAM* (Ligtenber et al., 2009; Kovacs et al., 2009; Niessen et al., 2009) che causa l'inattivazione del gene adiacente, *MSH2*. La disfunzione in uno dei geni MMR è responsabile dell'instabilità dei microsatelliti (MSI) cioè l'incapacità del sistema MMR del DNA di riparare gli errori che si verificano durante la replicazione del DNA che causa alterazioni nel numero di sequenza ripetitivo dei microsatelliti (Thibodeau et al., 1993; Aaltonen et al., 1993).

I tumori che insorgono nel contesto di Sindrome di Lynch non sono immediatamente distinguibili dalle forme non ereditarie, ma presentano alcune caratteristiche peculiari che possono essere rilevate attraverso degli specifici approfondimenti a livello del tessuto tumorale quali, appunto, l'instabilità dei microsatelliti e la perdita d'espressione di una delle quattro proteine MMR all'esame immunohistochimico. I microsatelliti sono delle sequenze ripetute in tandem di DNA utilizzabili come marcatori molecolari di loci, se due o più delle sequenze di microsatelliti del DNA del tumore sono stati mutati, il tumore è definito altamente instabile (MSI-H); se solo uno delle cinque sequenze di microsatelliti del DNA del tumore risultata mutata, il tumore esprime una bassa instabilità dei microsatelliti (MSI-L) (Boland et al., 1998). Se nessuna sequenza è mutata il tumore è definito stabile (MSS) (Hampel et al. 2005). L'analisi immunohistochimica (IHC) consente di identificare la perdita di espressione delle proteine codificate da uno dei 4 principali

geni MMR implicati nella diagnosi di Sindrome di Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*).

Le mutazioni patogenetiche geminali (cioè costitutive) in uno dei geni MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*) come già affermato sono responsabili della Sindrome di Lynch e comportano diversi rischi di sviluppare il cancro, che possono variare anche in base all'età e al genere. Una stima accurata di tali rischi è essenziale per la pianificazione delle strategie di prevenzione o di diagnosi precoce dei tumori. A partire dai 50 anni, l'incidenza cumulativa di cancro nei portatori di mutazioni *MLH1* o *MSH2* aumenta rapidamente, mentre i portatori di mutazioni *MSH6* o *PMS2* hanno un'incidenza cumulativa di cancro che aumenta più tardivamente dall'età di 60 anni (Dominguez-Velentin et al., 2020). Il rischio cumulativo a 75 anni per qualsiasi cancro è del 76% per mutazione in *MLH1*, 80% per mutazione in *MSH2*, 61% in *MSH6* e 18% in *PMS2* (Møller et al., 2017; Møller et al., 2018). Il cancro del colon-retto è quello più frequentemente osservato con un'incidenza cumulativa a 70 anni maggiore per i portatori di mutazioni genetiche nei geni *MLH1* (46%) e *MSH2* (35%) e un'incidenza inferiore nei geni *MSH6* (20%) e *PMS2* (10%) (Møller et al., 2017). Il rischio di cumulativo di CRC per il gene *EPCAM* è del 75%, con un'età media di diagnosi di 43 anni (Kempers et al., 2011). Il rischio life-time di CRC nei portatori di geni *MLH1* e *MSH2* rimane intorno al 50% nonostante la prevenzione e la sorveglianza clinica (Møller et al., 2018).

Per le donne si aggiunge il rischio di tumori ginecologici che tendono a verificarsi prima dei 60 anni (Møller et al., 2018). L'incidenza del tumore all'endometrio è alta soprattutto tra le portatrici di mutazioni *MSH2* (51%), *MSH6* (49%) e *MLH1* (34%) ma bassa nelle donne con delezione del gene *EPCAM* (12%) (Kempers et al., 2011). Il tumore è frequente anche nelle donne anziane portatrici di mutazioni *PMS2* (24%) (Møller et al., 2017). In aggiunta, esiste anche il rischio per il tumore dell'ovaio del 10%, 17% e 13% rispettivamente nelle portatrici di mutazioni *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*. Il rischio cumulativo di tumori per quanto riguarda il tratto gastrointestinale superiore (stomaco, duodeno, tratto biliare, cistifellea e pancreas), diagnosticati nella popolazione generale prevalentemente in età avanzata, è particolarmente alto nei soggetti portatori di mutazione *MLH1* (21%), rispetto a *MSH2* (10%) e *MSH6* (7%). Il rischio di tumore delle vie urinarie si verifica prevalentemente in età avanzata con un'incidenza elevata nei portatori di geni *MSH2* (25%), rispetto a *MLH1* (8%) e *MSH6* (11%). L'incidenza cumulativa a 75 anni

di età per quanto riguarda il tumore alla prostata è del 17%, del 32% e del 18% rispettivamente per i geni *MLH1*, *MSH2* e *MSH6* ((Møller et al., 2018).

Organo	Rischio nell'arco della vita (%)	Età mediana di insorgenza
Colon	30-70 %	27-66
Endometrio	14-71%	48-54
Ovaio	3-22%	42-54
Pelvi renale-uretere	1-25%	52-57
Pancreas – vie biliari	2-18%	50-56
Stomaco	1-13%	49-55
Tumori gliali	1-4%	50-55
Cute (neoplasie sebacee)	< 10%	51-54
Piccolo intestino	1-12%	46-51

Tab. 4: AIOM Linee Guida Tumori del Colon 2020 (p. 25)

1.1.2 Diagnosi

Si sospetta la presenza di Sindrome di Lynch quando si verifica un CRC o un cancro correlato alla SL in giovane età, con una storia familiare di cancro (Lynch et al., 2009). I tumori che insorgono nel contesto della SL non sono immediatamente distinguibili dalle forme non ereditarie e, sempre più spesso, ci si è accorti che la SL può presentarsi anche senza una spiccata familiarità. I criteri di Amsterdam consentono di identificare i casi di SL associati a familiarità, ma non quelli in cui questa componente non è presente o così evidente. Per consentire di rilevare tutti i casi di tumori correlati alla SL sono stati scritti i criteri di Bethesda che prendono in considerazione gli approfondimenti a livello del tessuto tumorale quali l'instabilità dei microsatelliti (MSI) e l'analisi immunohistochimica (IHC) delle proteine MMR. Il test dell'instabilità dei microsatelliti (MSI) analizza un pannello di marcatori di microsatelliti (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 e D17S250) nel tessuto tumorale e nel tessuto sano (Boland et al., 1998; Lynch et al., 2009; Hampel et al., 2005). Il risultato del test è positivo quando in un allele almeno due marcatori sono alterati nel tessuto tumorale rispetto al tessuto sano. Il test MSI è sensibile ma non specifico per la SL, poiché solo il 20-25% di tutti i tumori MSI-H è associato a mutazioni germinali in uno dei geni MMR del DNA (Lynch et al., 2009). Inoltre, il test MSI è sensibile solo all'86% nei CRC di famiglie con mutazioni germinali in *MSH6*; IHC lo è del 90% (Hendriks et al. 2004). Per questa ragione, è utile integrare l'analisi

immunoistochimica (IHC) al test di analisi dei microsatelliti (MSI). L'analisi immunoistochimica (IHC) consente di valutare l'espressione proteica dei geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* (Sehgal et al., 2014). Si ritiene che i tumori che mostrano una colorazione assente per ognuna delle quattro proteine abbiano una disfunzione sottostante nel sistema MMR del DNA (MMR-D) a causa dell'inattivazione di uno dei geni MMR (Yurgelun et al., 2018). Tuttavia, si consideri che circa il 15% dei CRC sporadici, hanno un esordio tardivo e manifestano una perdita dell'espressione della proteina *MLH1* a causa dell'ipermetilazione del promotore *MLH1* che non permette alla proteina di essere espressa. Questa condizione è frequentemente associata alla presenza di una specifica mutazione somatica (cioè presente solo nel tessuto tumorale) del gene BRAF (V600E) (Lynch et al., 2009; Hitchins et al., 2013). In questo caso, la presenza della mutazione BRAF V600E può essere utilizzata come criterio per escludere la diagnosi di SL (Li et al., 2021).

1.1.3 Sorveglianza

Considerando il rischio maggiore a livello coloretale per entrambi i sessi, l'esame endoscopico è quello che maggiormente viene eseguito per tutta la vita. La sorveglianza tramite colonscopia periodica consente di ridurre del 50-63% il rischio di incidenza e mortalità del CRC (de Jong et al., 2006; Wullen et al., 2001). La colonscopia consente l'individuazione e la rimozione delle lesioni preneoplastiche e la diagnosi precoce di CRC (Perrod et al., 2021). Tuttavia, il 4-6% dei casi di CRC può non essere riscontrato dalla colonscopia a causa di diversi motivi: la lesione potrebbe non essere raggiunta durante la procedura; la preparazione intestinale potrebbe non essere adeguata, questo porta ad una scarsa visualizzazione della mucosa; il cancro potrebbe essere molto piccolo e localizzato dietro una piega dell'intestino; infine, alcuni tumori che presentano una rapida progressione potevano non essere presenti all'ultima colonscopia (Bressler et al., 2004; Bressler et al., 2007). Essendo elevato il rischio di sviluppare CRC in presenza di SL, le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO), dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), dell'American College of Gastroenterology (ACG), del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), dell'US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer e dell'European Hereditary Tumor Group (Mallorca Group) raccomandano la sorveglianza tramite colonscopia ogni 1-2 anni, a partire dai 20-25 anni (Stoffel et al., 2015; Balmaña et al., 2013; Syngal et al., 2015; Benson et al., 2018;

Giardiello et al., 2014; Vasen et al., 2013; Vasen et al., 2013). Queste raccomandazioni devono essere integrate dalla storia familiare e personale di ogni individuo altrimenti l'indicazione di un controllo endoscopico a 2 anni potrebbe esporre il paziente all'insorgenza di un cancro tra un esame e l'altro.

Per quanto riguarda la sorveglianza per il cancro all'endometrio e all'ovaio nelle donne con SL, le visite ginecologiche, l'ecografia transvaginale e la biopsia endometriale (Dove-Edwin et al., 2002; Rijcken et al., 2003; Renkonen-Sinisalo et al., 2007) vengono consigliate ogni anno a partire dai 30-35 anni (Stoffel et al., 2015; Balmaña et al., 2013; Syngal et al., 2015). Tuttavia, l'attenzione ai sintomi, incluso il sanguinamento vaginale irregolare, è altamente consigliata in quanto può identificare donne con un cancro dell'endometrio nella fase iniziale (Stoffel et al., 2015).

Per i tumori extracolici connessi alla Sindrome di Lynch non ci sono prove che lo screening di routine degli altri organi bersaglio della SL cambi i risultati, perciò, la sorveglianza deve essere considerata caso per caso anche in base alla storia familiare (Stoffel et al., 2015; Syngal et al., 2015).

1.1.4 Trattamento

Il tumore coloretale, nel 43% dei pazienti con SL si manifesta come secondo cancro (Møller et al., 2017) e il rischio di sviluppare un secondo tumore coloretale (cancro metacrono) dopo la resezione del primo è approssimativamente del 16-19% a 10 anni di follow-up (con un incremento di rischio del 3% ogni 2 anni), nonostante la stretta sorveglianza (Win et al., 2013). Per questo motivo secondo le linee guida dell'American College of Gastroenterology (ACG), la colectomia totale con ileo-retto-anastomosi (IRA) è il trattamento migliore per pazienti con SL. La colectomia parziale è un'opzione da prendere in considerazione nei pazienti non idonei per la colectomia totale ma deve essere condotta una regolare sorveglianza postoperatoria (Syngal et al., 2015). La US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer considera il trattamento con colectomia una soluzione in pazienti con CRC o polipi premaligni che non possono essere rimossi dalla colonscopia (Giardiello et al., 2014). Considerato il rischio sostanziale di sviluppare un secondo CRC dopo colectomia parziale (Win et al., 2013) e avendo riscontrato una qualità di vita simile nei pazienti dopo colectomia parziale e totale (Haanstra et al., 2012), secondo l'European Hereditary Tumor Group (Mallorca Group), l'opzione della

colectomia subtotale dovrebbe essere discussa con tutti i pazienti con Sindrome di Lynch con CRC, in particolare con i pazienti più giovani (Vasen et al., 2013; de Vos tot Nederveen Cappel et al., 2003). Nei pazienti con età più avanzata (per esempio, > 60 anni), il rischio di sviluppare un CRC è relativamente basso, quindi, la soluzione più appropriata è la resezione parziale del colon nel sito del tumore (Vasen et al., 2013).

Per quanto riguarda le donne affette da Sindrome di Lynch, l'isterectomia profilattica e la salpingo-ovariectomia bilaterale rappresentano opzioni utili per ridurre il rischio di EC e di cancro all'ovaio (Schmeler et al., 2006). Nonostante gli svantaggi dovuti a questi interventi chirurgici, in particolare complicanze chirurgiche (sanguinamento, infezioni e lesioni alle vie urinarie e intestinali), impatto negativo sulla vita sessuale e menopausa precoce, le donne che si sono sottoposte a questi interventi chirurgici hanno dimostrato di provare una preoccupazione minore di sviluppare tumori e un aumento di comportamenti di vita sani (Etchegary et al. 2018).

1.1.5 La chemioprevenzione

Attualmente sono in fase di studio alcuni percorsi di chemioprevenzione nel CRC per limitare l'insorgenza di carcinomi del colon-retto attraverso l'impiego di appositi farmaci, in particolare l'aspirina e i suoi analoghi (Burn et al., 2011). Lo studio CAPP2 (Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme) sulla chemioprevenzione con aspirina (600 mg al giorno per almeno 2 anni) in pazienti con SL ha evidenziato, dopo 10 anni di follow-up, una riduzione significativa dell'incidenza di nuovi CRC e tumori dell'endometrio (Liang et al., 2002). Non essendoci linee guida internazionali a riguardo, anche questa rimane una possibilità da poter discutere con i pazienti.

1.2 La Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano

Nel 1989 presso l'Istituto Nazionale Tumori di Milano è stato attivato il "Registro dei Tumori Colorettali Ereditari" a cui hanno aderito 69 centri distribuiti sul territorio nazionale. Nel 2009, è stata creata la Struttura "Tumori Ereditari dell'Apparato Digerente" (TEAD), riconosciuta dal Ministero della Salute come centro di riferimento per la gestione e il trattamento delle patologie dell'apparato digerente. L'attività clinica di questa struttura si svolge su base multidisciplinare grazie al coinvolgimento di diverse strutture per la diagnosi e la cura delle sindromi ereditarie dei tumori dell'apparato digerente; tra queste anche la Sindrome di Lynch. Dal 2022 la struttura TEAD è inserita

nella rete di riferimento europea per le sindromi predisponenti neoplasie ERN GENTURIS per la Sindrome di Lynch e la Poliposi Familiare.

La struttura TEAD si prefigge i seguenti obiettivi:

- Identificare i casi di tumore dell'apparato digerente riconducibili a predisposizione ereditaria, anche tramite lo screening di popolazione generale per l'identificazione di nuovi casi;
- Trattare e monitorare opportunamente i pazienti portatori di tumori ereditari dell'apparato digerente;
- Ricostruire e registrare in modo corretto e il più possibile completo i nuclei familiari cui questi casi appartengono al fine di razionalizzare il loro inquadramento diagnostico, anche mediante analisi genetiche specifiche;
- Promuovere l'elaborazione di adeguati programmi di sorveglianza per la diagnosi precoce delle neoplasie attese nei familiari asintomatici a rischio, appartenenti alle famiglie incluse nel registro;
- Coordinare e supportare importanti attività di ricerca e divulgazione scientifica.

1.2.1 Il PDTA dei pazienti con Sindrome di Lynch

La struttura TEAD raccoglie dati clinici, molecolari e alberi genealogici di famiglie (pazienti affetti e familiari a rischio) con suscettibilità genetica per lo sviluppo di Tumori dell'Apparato Digerente. I PDTA, ovvero i "percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali", dei pazienti con Sindrome di Lynch e altre sindromi ereditarie dei tumori dell'apparato digerente inizia con la diagnosi e la terapia, prosegue con il follow-up post-intervento e con la gestione di eventuali manifestazioni extracoliche, mediante l'interazione con altre strutture istituzionali. In caso di necessità, sono previste anche attività di supporto sociopsicologico e di supporto nutrizionale del paziente che affrisce alla struttura.

Per ciascun probando (primo soggetto della famiglia afferente alla struttura) viene ricostruito l'albero genealogico (estendendolo ad almeno 3 generazioni), si procede alla raccolta dettagliata di documentazione clinica per la definizione della malattia, si avvia un programma di follow-up clinico adeguato e si raccoglie, conservando e mantenendo disponibile il materiale biologico necessario alle analisi molecolari (ricerca di mutazioni

germinali, analisi immunoistochimiche, instabilità dei microsatelliti e ricerca di mutazioni somatiche in materiale paraffinato).

Infine, dopo la firma di un consenso informato tutti i dati vengono informatizzati in specifici database di gestione. I dati sono trattati nel rispetto della normativa vigente in materia di protezione dati, tra cui il Regolamento (UE) 2016/679, il d.lgs. 196/2003 e le “Prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici” adottate il 5 giugno 2019 dal Garante per la protezione dei dati personali.

Capitolo 2. Le variabili psicosociali associate alla Sindrome di Lynch

2.1 La qualità di vita

La qualità di vita è un costrutto che ha acquisito una particolare importanza in ambito medico-sanitario, spostando l'interesse principale della medicina dalla progressione della malattia e dagli esiti di sopravvivenza, alla valutazione del benessere generale del paziente, che comprende la dimensione fisica e psicologica ma anche emotiva, sociale e spirituale. L'organizzazione mondiale della Sanità (WHO, 1995) ha definito la qualità di vita come *“la percezione che gli individui hanno della propria posizione nella vita, nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui vivono e in relazione ai propri obiettivi, aspettative, standard e preoccupazioni”* (p. 1405). È un concetto ampio che include in modo complesso la salute della persona, il suo stato psicologico, il livello di indipendenza, le relazioni sociali, i rapporti con l'ambiente e infine le credenze personali, religiose e spirituali. Questa definizione fa emergere le due caratteristiche principali della qualità di vita: la multidimensionalità e la soggettività (WHOQOL, 1995).

La qualità di vita è un costrutto multidimensionale perché racchiude in sé il benessere fisico, funzionale, emotivo e sociale (Cella, 1994). Nello specifico, comprende: lo stato funzionale del soggetto (la “normalità” dei suoi parametri fisiologici e la sua capacità di compiere attività “normali”), i sintomi correlati alla malattia e alle terapie, le funzioni psicologiche e la presenza di disturbi mentali e l'adattamento sociale (C. A. Ripamonti, C. A. Clerici, 2008). Garantire una buona qualità di vita significa promuovere una condizione di benessere ottimale, soddisfazione generale per la vita, appagamento e felicità che vadano al di là dell'assenza di malattia e che, anzi, siano presenti indipendentemente dalla propria condizione di salute fisica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità, infatti, definisce la salute come *“uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale non semplice assenza di malattia”* (WHO, 1948).

La qualità di vita può essere descritta e misurata solo in termini individuali e dipende dallo stato di vita attuale, da esperienze passate, dalle speranze per il futuro, sogni e ambizioni (Calman K. C. 1984). L'altra caratteristica principale, infatti, è la sua soggettività: la qualità di vita può essere compresa solo dalla prospettiva del paziente, dalla sua percezione personale della malattia, del rischio/danno che comporta e delle sue capacità di affrontarlo (Cella, 1994).

La qualità di vita è una variabile molto utile anche nello studio di pazienti oncologici, sia per valutare gli effetti collaterali e l'impatto del trattamento a lungo termine, raccogliere dati più significativi sulle esperienze soggettive dei pazienti nella terapia del cancro e, quindi, migliorare lo stato del singolo paziente oncologico ma soprattutto per il riconoscimento del paziente come individuo e come persona nella sua interezza, unione di corpo, mente e spirito (WHO, 1948; Calman K.C., 1984). La qualità di vita può essere un predittore del successo di un trattamento e, in ambito oncologico, ha dimostrato di essere un forte predittore di sopravvivenza (Fayers P., & Machin, D., 2016), assumendo perciò anche un importante valore prognostico.

2.1.1 La qualità di vita nella Sindrome di Lynch

Nel contesto della Sindrome di Lynch, per cui avere la predisposizione genetica non significa necessariamente sviluppare in futuro uno o più tumori, la qualità di vita è associata a un differente decorso della storia di malattia, a partire dalla sorveglianza fino all'eventuale trattamento (Gritz et al., 2005; Collins et al., 2000; Esplen et al., 2001; Hadley et al., 2010).

Uno studio che ha confrontato la qualità di vita in pazienti sopravvissuti al CRC sporadico e CRC causato dalla SL non ha riscontrato differenze in termini di benessere emotivo, funzionale, sociale e fisico e qualità di vita (Burton-Chase et al., 2017). Tuttavia, non sono state riscontrate differenze nella qualità di vita neanche in pazienti a rischio per Sindrome di Lynch con risultato del test genetico positivo o negativo (Esplen et al., 2015). Inoltre, esistono una serie di variabili personali come lo stile di coping, il supporto sociale o la precedente esperienza di cancro in famiglia che, insieme alla qualità di vita, giocano un ruolo fondamentale nell'adattamento al risultato del test genetico per Sindrome di Lynch (McAllister M., 2003). Gritz et al (2005), hanno riscontrato che un sottogruppo di pazienti che si è sottoposto al test genetico per Sindrome di Lynch e che manifestava alti livelli di depressione e ansia alla baseline, bassa qualità di vita e scarso supporto sociale potrebbe essere a rischio di provare un aumentato distress psicologico connesso al risultato del test genetico sia nel breve che nel lungo periodo. Anche le persone senza una storia personale di cancro potrebbero essere particolarmente vulnerabili all'aumento di distress psicologico subito dopo la scoperta di essere portatori delle mutazioni per Sindrome di Lynch e potrebbero beneficiare di sessioni di consulenza aggiuntiva e di maggiore supporto per facilitare l'adattamento al risultato positivo del test. Simili risultati sono

presenti anche nello studio di Esplen et al. (2007) in cui un sottogruppo di pazienti sopravvissuti al CRC, che manifestavano bassa soddisfazione rispetto al supporto sociale e uno stile di coping basato sull'evitamento-fuga, erano maggiormente preoccupati del potenziale impatto dovuto dal risultato del test genetico e mostravano maggior distress dopo le sedute di counseling genetico.

2.2 La preoccupazione per il cancro

La paura del cancro venne descritta per la prima volta negli anni '40 parlando di 'cancerofobia' ovvero la paura nevrotica o preoccupazione di avere il cancro in assenza di prove mediche, che portavano ad ansia cronica, attacchi di panico e suicidio (Hay et al., 2005). Nel 1966, uno studio ha indicato che il 31% di un ampio campione di residenti negli USA sosteneva che il cancro era una causa significativa di preoccupazione nelle loro vite (Kirscht et al., 1966). È importante riconoscere che la preoccupazione è un processo, piuttosto che un evento o uno stato d'essere, in base al quale un individuo viene coinvolto in una potenziale minaccia futura (Kelly et al., 1999), che può provocare emozioni spiacevoli come paura e ansia (Hay et al., 2005). La prima ricerca sulla preoccupazione per il cancro (*cancer worry*) negli USA ha definito il fenomeno come una reazione emotiva negativa alla minaccia di malattia (Kirscht et al., 1966). Più nello specifico, la preoccupazione per il cancro è definita come la reazione emotiva alla minaccia del cancro (Kelly et al., 1999) e va distinta dalla percezione del rischio di cancro che, invece, è la dimensione cognitiva che fa riferimento alla propria convinzione sulla probabilità che si verifichi un evento avverso, come può essere, appunto, il cancro (Caruso et al., 2018).

Alcune ricerche hanno evidenziato come i sopravvissuti al cancro sperimentino una maggiore preoccupazione per la recidiva e ansia in diversi momenti durante l'esperienza di cancro, sia subito dopo la diagnosi che all'inizio e alla fine del trattamento (Mullens et al., 2004). Similmente, anche i sopravvissuti la cui esperienza di cancro risale a decenni fa, continuano a sperimentare preoccupazione per la propria salute legata a questa esperienza in termini di paura di recidive e preoccupazioni di sviluppare altri tumori (Deimling et al., 2006). I responsabili di tali persistenti preoccupazioni per il cancro, una volta finito il trattamento, potrebbero essere la percezione del rischio e le convinzioni sulla probabilità che il cancro ritorni (Mullens et al., 2004). Al contrario, nel corso del

tempo, i sopravvissuti al cancro del colon-retto tendono ad avvertire meno minaccia e a provare un maggiore senso di sicurezza avendo trascorso del tempo senza che l'esperienza di cancro si fosse ripetuta. Sebbene, complessivamente, i livelli di preoccupazione e ansia si siano dimostrati relativamente bassi in questo campione di partecipanti, l'età più giovane era associata ad un maggiore stress. In effetti, l'età è un forte predittore dei livelli di rischio, preoccupazione e ansia (Mullens et al., 2004). Nel complesso, quindi, il rischio percepito, la preoccupazione e l'ansia per il cancro diminuiscono nel tempo per i sopravvissuti al cancro e le loro interpretazioni sull'esperienza di cancro dipendono dal tempo che hanno convissuto con la malattia (Mullens et al., 2004).

2.2.1 L'impatto della preoccupazione per il cancro sulle decisioni di screening genetico

Nel contesto di una predisposizione genetica al cancro, è importante considerare la preoccupazione per il cancro non solo per quanto riguarda il benessere emotivo dei pazienti, ma perché l'ansia e lo stress associati alla preoccupazione possono impedire la comprensione delle informazioni e interferire con il processo decisionale, avendo questo un importante impatto sul comportamento di screening e sulle decisioni relative ai test genetici (Collins et al., 2000).

Nella popolazione generale è stata trovata una relazione negativa tra la preoccupazione per il cancro e lo screening, definendo la preoccupazione per il cancro come 'la paura di risultati positivi del test' piuttosto che come 'preoccupazione di sviluppare un cancro in generale'. Quando la preoccupazione per il cancro veniva definita e misurata come 'preoccupazione generale per il cancro', questa era generalmente correlata ad un maggiore utilizzo dello screening (Hay et al., 2005). Nonostante una buona parte dei pazienti con storia familiare di Sindrome di Lynch si sottoponga allo screening genetico, Lerman et al (1999) e Ponz de Leon et al (2004) hanno riscontrato alcuni fattori che non consentono l'ampia diffusione dei test genetici. Nello specifico, la depressione, che risulta maggiormente associata al genere femminile, può generare sentimenti di impotenza o fatalismo e, quindi, diminuire la motivazione a cercare informazioni genetiche. Anche le persone senza un'istruzione universitaria hanno mostrato un'adesione inferiore ai test genetici indicando probabilmente una difficoltà nel comprendere le informazioni sul rischio di cancro connesso alla Sindrome di Lynch. Infine, lo scarso utilizzo dei test

genetici tra le persone con un livello socioeconomico inferiore potrebbe essere dovuto al fatto che queste persone ritengono i test meno vantaggiosi perché, se positivi, non avrebbero accesso alle misure di prevenzione e sorveglianza raccomandate (Lerman et al., 1999). Al contrario, Collins et al (2000) e Gritz et al (2005) suggeriscono che la preoccupazione è un fattore che motiva l'interesse per il test genetico e può motivare l'adozione di raccomandazioni di screening, infatti, Codori et al (1999) hanno rilevato che la preoccupazione per il cancro e la percezione del rischio predicono l'interesse di svolgere il test genetico tra i parenti di primo grado di pazienti con CRC e anche i risultati di Esplen et al (2003) confermano che un sottogruppo di pazienti con una storia personale di cancro è interessata ad eseguire il test genetico.

Una forte motivazione per sottoporsi allo screening genetico nel caso di mutazione *BRCA1/2* e di SL, consiste nella volontà di scoprire se i propri figli sono a rischio, possibilmente alleviando i sensi di colpa o i sentimenti anticipati associati alla “trasmissione” di una malattia alla prole (Esplen et al., 2001). Uno studio che ha indagato le reazioni anticipale rispetto al test genetico per Sindrome di Lynch, ha messo in risalto che per alcuni pazienti con familiari diagnosticati recentemente con CRC, la scelta di non fare il test genetico alleviava solo leggermente la preoccupazione per il cancro rispetto a quella provata in seguito al risultato positivo del test stesso; perciò, le persone con un difetto genetico possono manifestare un'emozionalità negativa indipendentemente dal fatto che si siano sottoposti al test genetico o che non l'abbia fatto (van Oostrom et al., 2003). Charlotte C. Sun et al (2019) hanno riscontrato che le donne con storia familiare di cancro ginecologico connesso alla Sindrome di Lynch mostravano una minore probabilità di prendere in considerazione quasi tutte le strategie di riduzione del rischio di cancro ginecologico. Al contrario, le donne con una precedente diagnosi di cancro del colon-retto esibivano una maggiore probabilità di approvazione dello screening per SL rispetto alle donne senza storia personale di cancro, così come una maggiore probabilità di approvare lo screening per il CRC (Charlotte C. Sun et al., 2019). Infine, nel caso del tumore ereditario della mammella, la paura del cancro in generale aumenta la probabilità di screening ma la paura dei risultati positivi del test, o la paura della modalità di screening stessa, spesso scoraggiano lo screening (Hay et al., 2005). Inoltre, avere dubbi sulla validità del risultato del test genetico per *BRCA1/2* è associato a maggiore distress e preoccupazione per il cancro (van Oostrom et al., 2003).

Il contesto familiare sembra avere un ruolo centrale nell'influenzare la scelta di sottoporsi allo screening per suscettibilità al cancro ereditario e nel determinare una maggiore preoccupazione per il cancro. La fornitura di servizi genetici (consulenza genetica, valutazione del rischio e l'opzione del test genetico) all'interno di una famiglia spesso si verifica per un lungo periodo di tempo, sfruttando un approccio a cascata che consente, dopo l'identificazione di una mutazione correlata ad una malattia ereditaria, l'offerta di servizi genetici estesa ai parenti di primo grado e successivamente a parenti sempre più lontani (Hadley et al., 2010). L'approccio a cascata dei servizi genetici consente uno scambio costante di informazioni all'interno della famiglia e tra i membri per un lungo periodo di tempo, facendo sì che le informazioni, le esperienze, gli atteggiamenti e le convinzioni di coloro che hanno ricevuto servizi genetici in un momento precedente, possano essere trasmesse e condivise con i membri più nuovi, influenzando i livelli di conoscenza della malattia, di percezione del rischio genetico, comprensione dei benefici, dei rischi e dei limiti dei test genetici. Tali influenze possono avere un impatto sul benessere psicologico e sui comportamenti di screening dei nuovi membri e, in effetti, all'interno delle famiglie con malattie ereditarie si assiste ad un vero e proprio "effetto di contagio" che consente uno scambio di informazioni, fatti, credenze, sentimenti, osservazioni, esperienze e interpretazioni che aumentano la preoccupazione per il cancro e lo stress correlato al test genetico (Hadley et al., 2010). In effetti, avere altri parenti malati di cancro determina una maggiore preoccupazione per il cancro (van Oostrom et al., 2003). Le persone che avevano perso un parente per cancro o che avevano un parente affetto da cancro prima dell'adolescenza erano psicologicamente più vulnerabili e mostravano maggiore preoccupazione per il cancro, percezione del rischio e aumentati livelli di distress correlato al cancro ereditario diversi anni dopo essersi sottoposti al test genetico per riscontrare la suscettibilità per cancro ereditario. Inoltre, le donne che hanno perso la madre per tumore della mammella/ovaio o hanno avuto la madre malata di cancro alla mammella durante la pubertà, percepivano aumentato il loro rischio di sviluppare il cancro ed erano più preoccupate di poterlo sviluppare (van Oostrom et al., 2003; van Oostrom et al., 2006). Infine, le donne con un figlio giovane erano più preoccupate per il cancro, probabilmente per la paura di poter lasciare da solo il figlio piccolo e per la difficoltà di informarlo del loro rischio di cancro ereditario (van Oostrom et al., 2003).

2.2.2 La preoccupazione per il cancro nella Sindrome di Lynch

Diversi studi hanno riscontrato che la giovane età (< 50 anni) e il genere femminile sono correlati ad una maggiore preoccupazione per il cancro (Esplen et al., 2007; Collins et al., 2000; Esplen et al., 2003). Giovani pazienti con CRC sottoposti al test genetico per la SL manifestano una maggiore preoccupazione per il cancro e un aumentato distress correlato all'esperienza di cancro perché possono essere stati esposti a parenti che hanno sofferto di cancro, in particolare in presenza di una storia familiare, che contribuisce alla loro preoccupazione e che li porta ad anticipare con più frequenza un risultato positivo del test, rispetto a pazienti con età più avanzata (Collins et al., 2000; Esplen et al., 2003). È probabile che la maggiore preoccupazione nei giovani sia correlata alla paura di sviluppare un cancro in giovane età rispetto alla maggiore accettazione da parte della popolazione più anziana di potersi ammalare (Collins et al., 2000). Le pazienti donne con precedente storia di CRC che hanno eseguito il test genetico per Sindrome di Lynch hanno mostrato di provare un aumentato distress psicologico correlato sia al cancro che al test genetico, in termini di aumentata preoccupazione per il cancro, maggiore percezione del rischio di sviluppare cancro e alti livelli di ansia e depressione correlati al cancro (Esplen et al., 2007; Landesbergen et al., 2011; Landesbergen et al., 2012). Anche in questo caso, aver sperimentato in prima persona il cancro di un parente di primo grado influenza la preoccupazione per il cancro percepita (van Oostrom et al., 2003; van Oostrom et al., 2006). È stata riscontrata anche un'associazione tra la preoccupazione per il cancro e un basso livello di istruzione, questo perché la combinazione di ansia elevata e basso livello di istruzione potrebbe avere un impatto sul modo in cui le informazioni sui rischi e le raccomandazioni sullo screening vengono comprese e messe in atto (Collins et al., 2000). Infine, sempre nello studio di Collins et al (2000), la preoccupazione per il cancro è stata associata anche ad un basso livello di soddisfazione con i servizi clinici offerti, indipendentemente dall'età o dall'educazione, il che potrebbe sottolineare l'importanza che ulteriori sessioni di consulenza genetica potrebbero avere nell'aiutare ad affrontare ansie e preoccupazioni legate alla presenza di una sindrome ereditaria⁸⁷. La partecipazione ai servizi clinici ha consentito, tra l'altro, di chiarire lo stato di rischio degli individui che presentavano percezioni di rischio di cancro irrealistiche. Vista l'associazione positiva tra percezione del rischio e preoccupazione per il cancro, la

riduzione della percezione di rischio influenzava anche la riduzione della preoccupazione per il cancro.

Lo studio di Voorwinden & Jaspers (2016) ha riscontrato che la preoccupazione per il cancro dopo il test genetico per Sindrome di Lynch o mutazione *BRCA 1/2* era predetta da quattro fattori: preoccupazione per il cancro preesistente, risultato sfavorevole al test genetico, percezione ad alto rischio di contrarre il cancro ed essere single. Nonostante il fattore prognostico più noto per lo sviluppo di problemi psicologici dopo il test genetico per cancro ereditario fosse la presenza di disagio psicologico preesistente (Gritz et al. 2005; Van Oostrom et al. 2003), questo ha dimostrato di non predire la preoccupazione per il cancro. Inoltre, se da una parte la percezione ad alto rischio di contrarre il cancro ha portato ad una maggiore preoccupazione per il cancro subito dopo aver ottenuto il risultato del test, dall'altra, il risultato sfavorevole al test genetico ha inciso sull'aumento di preoccupazione per il cancro solo dopo 4-6 settimane. Le persone single, invece, potrebbero manifestare una maggiore preoccupazione per il cancro perché percepiscono meno supporto sociale. Di conseguenza, persone con molta preoccupazione per il cancro e distress emotivo prima del test genetico, con un risultato sfavorevole del test del DNA e con una percezione ad alto rischio di contrarre il cancro o una debole rete sociale sembrano avere un rischio maggiore di sviluppare problemi a livello psicologico in relazione alla condizione di cancro ereditario.

Capitolo 3. La ricerca

3.1 Obiettivi della ricerca

Questa ricerca nasce con l'intento di esplorare la dimensione psicosociale connessa alla Sindrome di Lynch, una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante che predispone gli individui ad un aumentato rischio di sviluppare un cancro. La qualità di vita è un aspetto fondamentale da prendere in considerazione nello studio di pazienti oncologici perché predittore di sopravvivenza e del successo di un trattamento. Tuttavia, la particolarità dei pazienti con Sindrome di Lynch è precisamente la condizione di aumentato rischio di sviluppare un tumore e non l'assoluta certezza, perciò, indagare come questo aumentato rischio incide sulla vita di un individuo è importante per capire l'impatto della malattia sulla salute e sul benessere. Lo stesso vale per la preoccupazione per il cancro, variabile psicosociale connessa all'esperienza personale di malattia vissuta, alla paura per la recidiva e alla preoccupazione di sviluppare altri tumori.

L'obiettivo primario di questo studio è quello di indagare la presenza di differenze in termini di qualità della vita (QoL) nei pazienti con Sindrome di Lynch in relazione alla storia di malattia, all'età e al genere. Come obiettivo secondario, si intende indagare la variabile della preoccupazione per il cancro (cancer worry) nei pazienti con Sindrome di Lynch coinvolti nello studio, tramite un'indagine esplorativa volta a evidenziare eventuali caratteristiche rilevanti per la nostra ricerca.

3.2 Ipotesi di ricerca

La prima ipotesi di ricerca riguarda le differenze nella qualità di vita e nella preoccupazione per il cancro in pazienti con Sindrome di Lynch e differente storia di malattia; a tal proposito ci si aspetta di non trovare differenze significative in termini di qualità di vita e preoccupazione per il cancro in pazienti con e senza storia personale di cancro (ipotesi 1). La letteratura sul tema ha evidenziato come si verifichi un aumento del disagio psicologico e della preoccupazione per il cancro nei pazienti con Sindrome di Lynch immediatamente dopo la scoperta del risultato del test genetico, in particolare per persone senza una storia personale di cancro, ma entrambi tendono a normalizzarsi e quindi diminuire nel lungo periodo (Gritz et al., 2005; Galiatsatos et al., 2015; Aktan-Collan et al., 2013). Gli studi di Gritz et al (2005) e Galiatsatos et al (2015) hanno riscontrato che nei portatori di mutazione per Sindrome di Lynch con e senza storia

personale di cancro, il risultato positivo del test genetico ha delle ripercussioni psicologiche negative nel breve periodo, cioè immediatamente dopo la scoperta del risultato del test, che però tendono a normalizzarsi nel lungo periodo. Nel suo studio, Collins et al (2007) ha osservato che, dopo tre anni di follow-up, le persone che avevano ricevuto il risultato del test genetico per Sindrome di Lynch non sperimentavano maggior distress e seguivano le indicazioni di screening in modo appropriato rispetto alla loro condizione di rischio aumentato. Nello specifico, i livelli di ansia generalizzata, distress connesso al CRC e preoccupazione per il cancro erano aumentati nel periodo immediatamente seguente la scoperta del risultato del test ma diminuivano dopo un anno (Gritz et al., 2005; Meiser et al., 2004; Aktan-Collan et al., 2001) rimanendo stabili anche dopo tre anni (Collins et al., 2007) e dopo sette anni (Aktan-Collan et al., 2013).

Non sono state riscontrate differenze nella qualità di vita in pazienti a rischio per Sindrome di Lynch con risultato del test genetico positivo o negativo però, la qualità di vita insieme ad altre variabili personali, può giocare un ruolo importante nell'adattamento al risultato del test genetico (Esplen et al., 2015). Gritz et al (2005) hanno riscontrato che un sottogruppo di pazienti che ha eseguito il test genetico per Sindrome di Lynch e che manifestava alti livelli di depressione e ansia alla baseline, bassa qualità di vita e scarso supporto sociale, potrebbe essere a rischio di provare un aumentato distress psicologico connesso al risultato del test genetico sia nel breve che nel lungo periodo. Inoltre, è emerso che le persone senza storia passata di cancro sperimentino un significativo aumento nei punteggi di depressione, ansia e preoccupazione per il cancro subito dopo la scoperta del test positivo ma il loro distress generale diminuiva dopo un anno di follow-up. Infine, la percezione del rischio di sviluppare un CRC ha raggiunto il picco dopo la divulgazione tra le persone senza storia di cancro con test positivo ed è rimasta leggermente elevata durante l'anno, rispetto al gruppo con risultato del test negativo nel quale i punteggi sono diminuiti durante l'anno di follow-up. Non sorprende che i portatori non affetti sperimentino un maggiore impatto psicologico rispetto agli altri partecipanti due settimane dopo la comunicazione dei risultati del test perché questo gruppo si deve adattare al fatto di avere un rischio aumentato di sviluppare un cancro. Infine, Aktan-collan et al (2001) hanno riscontrato una maggiore paura del cancro nelle persone con mutazione per SL rispetto quelli senza mutazione ma questa paura diminuiva con il

tempo, probabilmente perché il 68% dei partecipanti allo studio era già stata sottoposta a sorveglianza sulla base del loro alto rischio di sviluppare un tumore connesso alla SL.

La seconda ipotesi si focalizza sulle differenze di qualità di vita e preoccupazione di sviluppare un cancro in relazione all'età. Diversi studi hanno riscontrato che la giovane età (< 50 anni) è correlata ad una maggiore preoccupazione per il cancro (Esplen et al., 2007; Collins et al., 2000; Esplen et al., 2003). Giovani pazienti con CRC sottoposti al test genetico per SL manifestano una maggiore preoccupazione per il cancro e un aumentato distress correlato all'esperienza di cancro perché possono essere stati esposti a parenti che hanno sofferto di cancro, in particolare in presenza di una storia familiare, che contribuisce alla loro preoccupazione e che li porta ad anticipare con più frequenza un risultato positivo del test, rispetto a pazienti con età più avanzata (Collins et al., 2000; Esplen et al., 2003). Al contrario, una minore percezione del rischio di sviluppare un cancro è stata riscontrata in pazienti con età più avanzata, provenienti da famiglie con mutazione nota per Sindrome di Lynch (Codori et al., 2005). La giovane età è un fattore di rischio per una minore qualità di vita in pazienti sopravvissuti ad un cancro del colon-retto (Dunn et al., 2013) e, inoltre, giovani donne con cancro alla mammella risultano essere più vulnerabili e sperimentare una maggiore morbilità psicosociale rispetto alle donne di età più avanzata (Dunn et al., 2000). Per tali ragioni, si ipotizza di trovare una minor qualità di vita in pazienti più giovani (< 50 anni) e una maggiore preoccupazione per il cancro (ipotesi 2).

L'ultima ipotesi di ricerca esplora le differenze di qualità di vita e preoccupazione per il cancro in relazione al genere. In letteratura è stata riscontrata una maggiore preoccupazione per il cancro e maggior disagio psicologico in donne con diagnosi di cancro al colon retto e Sindrome di Lynch (Esplen et al., 2007; Esplen et al., 2003; Landesbergen et al., 2011; Landesbergen et al., 2012). Le pazienti donne con precedente storia di CRC che hanno eseguito il test genetico per Sindrome di Lynch hanno mostrato di provare un aumentato distress psicologico correlato sia al cancro che al test genetico, in termini di aumentata preoccupazione per il cancro, maggiore percezione del rischio di sviluppare cancro e alti livelli di ansia e depressione correlati al cancro (Esplen et al., 2007; Landesbergen et al., 2011; Landesbergen et al., 2012). Come per i pazienti più giovani (< 50 anni), anche in questo caso aver sperimentato in prima persona il cancro di un parente di primo grado influenza la preoccupazione per il cancro percepita (van

Oostrom et al., 2003; van Oostrom et al., 2006).

Nel confronto tra donne con Sindrome di Lynch e donne con mutazioni dei geni *BRCA1/2*, che predispongono al cancro della mammella, non è stata riscontrata una diminuzione della qualità di vita o reazioni emotive avverse (Arver et al., 2004). Non sono state riscontrate differenze significative in termini di qualità di vita neanche in donne sane, senza storia personale di tumore ma a rischio per cancro ereditario della mammella e/o dell'ovaio e per Sindrome di Lynch (Geirdal et al., 2006). Al contrario, le donne a rischio sia per cancro della mammella e/o ovaio che per Sindrome di Lynch hanno dimostrato di provare un maggior disagio psicologico rispetto alle donne portatrici di una mutazione genetica nota per le stesse condizioni (Geirdal et al., 2005). In questo studio ci si aspetta di trovare una minore qualità di vita e una maggiore preoccupazione per il cancro nelle pazienti donne rispetto che nei pazienti uomini (ipotesi 3).

3.3 Metodo

3.3.1 Campione

Il campione della ricerca è costituito da soggetti appartenenti al Registro dei Tumori Ereditari attivo presso l'Unità "Tumori Ereditari dell'Apparato Digerente" (TEAD) della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. I criteri di inclusione nel campione sono stati (1) essere affetti dalla Sindrome di Lynch; (2) appartenere al Registro TEAD ed aver espresso il consenso informato per il trattamento dei dati personali e sensibili e la disponibilità ad essere contattati via e-mail e/o telefono a scopo di ricerca (consenso del Registro TEAD INT 12/18); (3) essere maggiorenni.

Inizialmente sono stati contattati 321 partecipanti. Di questi, 238 hanno risposto ai questionari (74%) ma solo 223 partecipanti (69%) li hanno completati interamente. Il campione è formato da 128 donne (57.40%) e 94 uomini (42.15%), un soggetto non ha fornito quest'informazione (0.45%). L'età del campione varia da 19 a 78 anni, la media è di 51 anni. La maggior parte dei partecipanti al momento della compilazione dei questionari era coniugato (50.67%) con figli (59.19%).

La Tabella 1 contiene tutti i dati sociodemografici raccolti.

Dati sociodemografici	Numero	Percentuale
Genere		
Femmina	128	57.40

Maschio	94	42.15
<i>Missing</i>	1	0.45
Stato civile		
Nubile/Celibe	55	24.66
Coniugato	113	50.67
Convivente	30	13.45
Separato/a	9	4.04
Divorziato/a	14	6.28
Vedovo/a	1	0.45
<i>Missing</i>	1	0.45
Figli		
Si	132	59.19
No	90	40.36
<i>Missing</i>	1	0.45
Titolo di studio		
Licenzia elementare	3	1.35
Licenzia media	37	16.59
Diploma di scuola superiore	117	52.47
Laurea	66	29.60
Età al questionario		
Mediana (range)		51 (19-78)
<i>Missing</i>	6	
Età_categorica		
18-24	10	4.61
25-34	32	14.75
35-44	30	13.82
45-54	64	29.49
55-64	51	23.50
65-74	25	11.52
75 e oltre	5	2.30
<i>Missing</i>	6	
Attuale Condizione		
Lavorativa		
Occupato	156	69.96

Disoccupato	7	3.14
Inoccupato	11	4.23
Altro	49	21.97

Tab. 1: Dati sociodemografici del campione di ricerca

3.3.2 Strumenti

Prima della compilazione dei due questionari, sono state chieste ai partecipanti alcune informazioni sociodemografiche: genere, età, stato civile, figli, titolo di studio e attuale condizione lavorativa.

In seguito, sono stati utilizzati due strumenti:

Il *Short Form Health Survey* (SF-36) è un questionario self-report composto da 36 domande a risposta multipla che misura lo stato di salute tramite 8 scale e due indici sintetici, che riflettono la componente fisica e quella mentale. È uno strumento caratterizzato dalla completezza, dalla brevità e da alti livelli di affidabilità e validità. L'SF-36 è stato costruito come alternativa a misure più lunghe incluse nei questionari del MOS (*Medical Outcome Study*), uno studio longitudinale della durata di due anni che ha indagato le variazioni dello stato di salute dal punto di vista dei pazienti con condizioni croniche e con il principale obiettivo di sviluppare strumenti più pratici per il monitoraggio di routine degli esiti dei pazienti nella pratica medica e nella ricerca clinica (Tarlov et al., 1989). In Italia, intorno alla metà degli anni '90, il questionario è stato tradotto, validato e adattato culturalmente, mantenendo la validità psicometrica e clinica, dal progetto IQOLA (*International Quality of Life Assessment*) (Apolone, G. & Mosconi, P., 1998). L'SF-36 è una misura generica dello stato di salute, non è specifico per nessuna età, malattia o modalità di trattamento. È uno strumento utile per confrontare popolazioni generali e specifiche, stimare l'impatto relativo delle malattie, distinguere i benefici per la salute prodotti da una vasta gamma di trattamenti e adatto per lo screening di singoli pazienti (Ware, J. E., Jr & Grandek, B, 1998).

Gli 8 domini di salute misurati dall'SF-36 e selezionati dai 40 inclusi nella MOS sono: Funzionamento Fisico (PF; *Physical Functioning*), Ruolo e Salute Fisica (RP; *Role-Physical*), Dolore Fisico (BP; *Bodily Pain*), Salute in Generale (GH; *General Mental Health*), Vitalità (VT; *Vitality*), Funzionamento Sociale (SF; *Social Functioning*), Ruolo e Stato Emotivo (RE; *Role-Emotional*), Salute Mentale (MH; *Mental Health*). Tutte le

domande fanno riferimento a un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione, tranne l'item che rappresenta la scala del Cambiamento nello Stato di Salute (HT; *Self Reported Health Transition*) rispetto all'ultimo anno, utile per stimare la variazione media dello stato di salute durante l'anno prima della somministrazione (Ware J. E., Jr., 2000). Le tre scale RF, BP, PF correlano maggiormente con la componente fisica e contribuiscono a generale l'Indice della Salute Fisica (PCS; *Physical Component Summary*). Le scale MH, RE, SF, invece, correlano maggiormente con la componente mentale, contribuendo a generale l'Indice della Salute Mentale (MCS; *Mental Component Summary*). Infine, le scale VT e GH hanno correlazioni significative con entrambe le componenti (Ware & Grandek, 1998). Gli item, le scale e i due indici sintetici PCS e MCS dell'SF-36 sono valutati in modo che un punteggio più alto indichi un miglior stato di salute e benessere. I punteggi delle scale si ottengono sommando gli item della stessa scala (scala dei punteggi grezzi) e trasformando i punteggi grezzi in una scala da 0 a 100 (scala dei punteggi trasformati). Maggiore è il punteggio, migliore è lo stato di salute e benessere percepito. Nella Tabella 1 sono riassunte le informazioni sul questionario SF-36, il significato attribuito ai punteggi per la misura delle 8 scale di salute (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH) e dei due indici standardizzati (PCS e MCS). Cinque scale (PF, RP, BP, SF e RE) definiscono lo stato di salute come assenza di limitazioni o di disabilità e il massimo punteggio possibile, pari a 100, viene raggiunto quando non viene osservata alcuna limitazione o disabilità. Tre scale (GH, VT e MH) misurano una gamma molto più ampia di stati di salute, positivi e negativi e un punteggio intermedio di 50 significa che i soggetti non riferiscono alcuna limitazione o disabilità. Un punteggio pari a 100, invece, viene raggiunto soltanto quando i soggetti riferiscono di aver sperimentato condizioni di salute positive e valutano molto favorevolmente la loro salute (Ware, J.E., et al., 1993). Infine, anche nei due indici standardizzati PCS e MCS, più alto è il punteggio ottenuto, migliore è il livello di salute percepita dal soggetto.

		Significato dei punteggi	
Scale	N° items	Basso	Alto
Funzionamento (PF)	Fisico 10	Estremamente limitato nell'esercizio di molte attività fisiche, compreso fare il bagno o il vestirsi, a causa della salute	Esercita tutti i tipi di attività comprese le più impegnative senza alcuna limitazione dovuta alla salute

Ruolo e Salute Fisica (RP)	4	Problemi con il lavoro o verso altre attività quotidiane a causa della salute fisica	Nessun problema con il lavoro o con altre attività quotidiane a causa della salute fisica
Dolore Fisico (BP)	2	Dolore molto forte ed estremamente limitante	Nessun dolore né limitazione dovuta al dolore
Salute Generale (GH)	5	Ritiene che la sua salute personale sia scarsa e che possa peggiorare	Ritiene che la salute in generale sia eccellente
Vitalità (VT)	4	Si sente sempre stanco e sfinito tutto il tempo	Si sente sempre brillante e pieno di energia tutto il tempo
Funzionamento Sociale (SF)	2	Gravi e frequenti interferenze con le normali attività sociali dovute a problemi fisici o emotivi	Esercita le normali attività sociali senza alcuna interferenza dovuta a problemi fisici o emotivi
Ruolo e Stato Emotivo (RE)	3	Difficoltà con il lavoro o altre attività quotidiane a causa di problemi emotivi	Nessuna difficoltà con il lavoro o altre attività quotidiane a causa di problemi emotivi
Salute Mentale (MH)	5	Sentimenti di nervosismo e depressione per tutto il tempo	Si sente tranquillo, felice e calmo per tutto il tempo
Indice della Salute Fisica (PCS)	35	Sostanziali limitazioni nella cura di sé e nella attività fisica, sociale e personale; importante dolore fisico; frequente stanchezza; la salute è giudicata come scadente	Nessuna limitazione fisica, disabilità o diminuzione del benessere generale; elevata vitalità; la salute è giudicata come eccellente
Indice della Salute Mentale (MCS)	35	Frequente disagio psicologico; importante disabilità sociale e personale dovuta a problemi emotivi; la salute è giudicata scadente	Frequente attitudine psicologica positiva; assenza di disagio psicologico e limitazioni nelle attività sociali e personali dovute a problemi emotivi; la salute è giudicata eccellente

Tab. 1: Significato attribuito ai punteggi per la misura di ciascuna delle 8 dimensioni di salute (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH) e dei due indici standardizzati (PCS e MCS) (Apolone G., Mosconi P., John E., Ware J.E., 1997).

La *Cancer Worry Scale for Genetic Counseling* (CWS-GC) è uno strumento che è stato adattato a partire dalla sua versione originale, la *Cancer Worry Scale* (CWS) per essere utilizzato nel contesto della consulenza genetica per il cancro alla mammella (Caruso et al., 2018). La versione originale della CWS è stata creata da Lerman e colleghi (Lerman et al., 1991), è formata da 6 item ed è stata utilizzata per valutare le preoccupazioni sullo sviluppo del cancro o lo sviluppo di un nuovo cancro e l'impatto di queste preoccupazioni sul funzionamento quotidiano degli individui a rischio per cancro ereditario (Custers et al., 2014). Duoma e colleghi (2010) hanno tradotto la CWS in tedesco aggiungendo due item alla versione originale che misurassero le preoccupazioni della famiglia e di futuri interventi chirurgici. Gli 8 item della CWS vengono valutati su una scala Likert a 4 punti

che varia da “mai” a “quasi sempre” e i punteggi vanno da 8 a 32; punteggi più alti indicano preoccupazioni più frequenti per il cancro. Nella Tabella 2 sono riportati gli 8 item presenti nella CWS.

-
1. Quanto spesso pensi alla tua possibilità di avere un cancro (ancora)?
 2. Questi pensieri influenzano il tuo umore?
 3. Questi pensieri interferiscono con la tua capacità di affrontare attività quotidiane?
 4. Quanto sei preoccupato della possibilità di avere un cancro (ancora) un giorno?
 5. Quanto spesso di preoccupi riguardo la possibilità di sviluppare un cancro (ancora)?
 6. Quanto è un problema questa preoccupazione?
 7. Quanto spesso ti preoccupi della possibilità di un membro della famiglia di sviluppare un cancro?
 8. Quanto sei preoccupato della possibilità che tu avrai mai bisogno di un intervento chirurgico (ancora)?
-

Tab. 2: Principali item della Cancer Worry Scale (Lerman et al., 1991)

La versione della CWS adattata per la consulenza genetica del tumore alla mammella (CWS-GC) è stata tradotta in italiano e adattata culturalmente da Caruso et al., (2018). La CWS-GC viene utilizzata per indagare alcune dimensioni rilevanti nel contesto della consulenza genetica quali la preoccupazione di sviluppare un tumore alla mammella, l’impatto della preoccupazione per il cancro nella vita di tutti i giorni e la percezione del rischio in donne che partecipano a sessioni di consulenza genetica per la mutazione *BRCA 1/2*. Perciò, la CWS-GC è un breve strumento validato in grado di valutare sia la preoccupazione per il cancro (CW) che la percezione del rischio (PR) (Caruso et al., 2018).

La CWS-GC include 4 items della CWS originale, i quali misurano l’intensità della preoccupazione di sviluppare un tumore alla mammella, l’ansia per le future mammografie e l’impatto del cancro alla mammella sull’umore e sulle attività della vita quotidiana. Gli item vengono valutati su una scala Likert a 5 punti da 0 “per niente/mai” a 4 “molto/spesso”. In più, è stato aggiunto un item sulla frequenza della preoccupazione di sviluppare un tumore alla mammella e due item che misurano, rispettivamente, la percezione del rischio di avere il gene alterato del cancro al seno e di sviluppare il tumore al seno. Gli ultimi due item, a differenza degli altri, vengono valutati utilizzando una scala che va da “nessun rischio percepito” (0%) a “il rischio più alto percepito” (100%) (Caruso et al., 2018). Nella Tabella 2.1 sono elencati gli item che compongono la CWS-GC.

-
1. Quanto sei preoccupato della possibilità di sviluppare un tumore alla mammella un giorno?
 2. Quanto questa preoccupazione ha effetto sul tuo umore?
 3. Quanto questa preoccupazione interferisce con la tua abilità di svolgere attività della vita quotidiana?
 4. Quanto ti preoccupi dei risultati di future mammografie?
 5. Quanto spesso di preoccupi di poter sviluppare un cancro alla mammella?
 6. Quanto è probabile che tu abbia alterato uno dei geni per la predisposizione del cancro alla mammella?
 7. Quanto è probabile che tu abbia un cancro alla mammella nel corso della tua vita?
-

Tab. 2.1: Cancer Worry Scale Revised for Genetic Counseling (CWS-GC) (Caruso et al., 2018)

Nella nostra ricerca, la CWS-GC è stata adattata ad hoc per il contesto della Sindrome di Lynch da parte del gruppo di ricerca della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (“Unità Tumori dell’Apparato Digerente” e “Struttura Semplice Dipartimentale di Psicologia Clinica”) con l’obiettivo di indagare la preoccupazione di sviluppare, per la prima volta o nuovamente, uno o più tumori legati alla SL, quanto questa preoccupazione incida sull’umore e sulle attività giornaliere e la preoccupazione riguardo i risultati dei prossimi esami di controllo (colonscopie, visite ginecologiche, ecc.). Gli ultimi due quesiti sono stati sostituiti con due item che indagano il livello di comprensione del test genetico precedentemente eseguito e il livello di soddisfazione riguardo le informazioni ricevute sulla Sindrome di Lynch in sede di consulenza genetica [Tab. 2.3].

-
1. Quanto è preoccupato riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un (nuovo) tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?
 2. Quanto questa preoccupazione influisce sul suo umore?
 3. Quanto questa preoccupazione interferisce sulle sue abilità di svolgere le sue attività giornaliere?
 4. Quanto è preoccupato riguardo i risultati dei prossimi esami di controllo (colonscopie, visita ginecologica, ecc.)?
 5. Quanto spesso di preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un (nuovo) tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?
 6. Ritiene di aver compreso il risultato del test genetico da lei eseguito?
 7. Ritiene di aver ricevuto sufficienti informazioni riguardo alla Sindrome di Lynch da cui è affetto?
-

Tab 2.3: Item della Cancer Worry Scale Revised for Genetic Counseling (CWS-GC) adattata al contesto della Sindrome di Lynch

3.3.3 Procedura

La raccolta dati è stata condotta tra fine aprile e inizio giugno 2022. L'elenco dei partecipanti è stato messo a disposizione a partire dal Registro dei Tumori Ereditari attivo presso l'Unità Tumori Ereditari dell'Apparato Digerente (TEAD) che raccoglie pazienti con differenti storie di malattia in cura presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico della Fondazione e classificato INT257/21. A tutti i soggetti appartenenti al Registro TEAD è stato richiesto di esprimere un consenso informato per il trattamento dei propri dati personali e sensibili e la disponibilità ad essere contattati via e-mail e/o telefono a scopo di ricerca (consenso del Registro TEAD INT 12/18). I partecipanti al seguente studio sono stati contattati tramite e-mail contenente un link fruibile per la compilazione dei questionari online. La compilazione è avvenuta in forma totalmente anonima. La scelta di somministrare i questionari online nasce dalla necessità di coinvolgere più persone possibili in tempi brevi, tanto più che molti dei soggetti appartenenti al Registro TEAD provengono da tutte le regioni d'Italia.

3.4 Analisi statistiche

In primo luogo, è stato svolto un processo di "data cleaning" per verificare la completezza e la conformità dei dati raccolti. Per quanto riguarda il questionario SF-36, le otto dimensioni e i due indici standardizzati sono stati generati utilizzando il programma statistico SAS (Software Analysis System; versione 9.4; SAS Institute, Inc., Cary, NC) disponibile all'indirizzo <http://lsi.marionegri.it/qdv/downloads/SF36%20SAS.txt>, adottando un livello di significatività pari al 5% ($\alpha = 0,05$). In breve, ciascuna delle 36 domande del questionario, opportunamente codificata e trasformata in una scala da 0 (punteggio peggiore) a 100 (punteggio migliore), è stata poi opportunamente combinata per ottenere gli 8 domini (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH) e i due indici standardizzati (PCS e MCS). Questi ultimi sono stati calcolati utilizzando i coefficienti di riferimento ottenuti sulla popolazione generale degli Stati Uniti (Apolone et al., 2001).

La coorte in studio è stata descritta utilizzando opportuni indici di posizione e dispersione per le variabili continue o tabelle di frequenza per le variabili categoriche. Sono stati poi utilizzati grafici a barre (barplots) e grafici a scatola (boxplot) per rappresentare graficamente la distribuzione dei dati categoriali e continui. L'associazione tra gli score

dell'SF-36 (8 item e 2 indici standardizzati) e le caratteristiche principali dei partecipanti (quali genere, classi di età e pregressa insorgenza di tumore) è stata valutata ricorrendo al test non parametrico di Kruskal-Wallis. Tutte le analisi sono state eseguite in collaborazione con l'Unità di Bioinformatica e Biostatistica.

Capitolo 4. Risultati

4.1 Statistiche descrittive

Qualità di vita (SF-36)

Le Tabelle 1 e 1.1 riportano le statistiche descrittive dei punteggi ottenuti dal campione composto da 238 partecipanti nelle 8 scale (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH) e nei due indici standardizzati (PCS e MCS) dell'SF-36.

Indice	N	N Missing	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	IQR	Media	Deviazione std
Funzionamento fisico (PF)	230	8	0	90	95	100	100	10	88.82	19.91
Ruolo e salute fisica (RP)	230	8	0	50	100	100	100	50	78.48	35.11
Dolore fisico (BP)	229	9	0	62	84	100	100	38	78.96	25.6
Salute in generale (GH)	223	15	5	45	57	77	100	32	58.88	21.46
Vitalità (VT)	224	14	0	45	60	75	100	30	58.14	21.46
Funzionamento sociale (SF)	229	9	0	50	75	87.5	100	37.5	71.67	25.39
Ruolo e stato emotivo (RE)	229	9	0	33.33	100	100	100	66.67	72.2	38.57
Salute mentale (MH)	224	14	0	52	68	80	100	28	64.97	20.88
Indice componente fisica (PCS)	223	15	21.17	47.84	53.49	57	65.71	9.16	51.16	8.55
Indice componente mentale (MCS)	223	15	9.81	36.48	46.35	53.84	63.19	17.35	43.88	12.02

Tab. 1: Statistiche Descrittive (N, Media, Deviazione Standard) dell'SF-36

L'indice della componente fisica (PCS) dell'SF-36 raggiunge un punteggio medio di 51.16, che risulta essere più elevato rispetto a quello dell'indice della componente mentale (MCS) di 43.88, leggermente inferiore. Guardando alle singole scale, quella della

vitalità (VT) e della salute in generale (GH) hanno ottenuto punteggi medi più bassi, rispettivamente 58.14 per VT e 58.88 per GH. La media più alta dei punteggi si osserva nella scala del funzionamento fisico (PF) ed è di 88.82.

Indice	N	N	#Floor	#Ceiling	%	% Floor	% Ceiling
		Missing			Missing		
BP	229	9	2	113	3.78	0.87	40.34
GH	223	15	0	3	6.3	0	1.35
MH	224	14	1	7	5.88	0.45	3.13
PF	230	8	1	111	3.36	0.43	48.26
RE	229	9	36	139	3.78	15.72	60.7
RP	230	8	26	154	3.36	11.3	66.96
SF	229	9	7	51	3.78	3.06	22.27
VT	224	14	3	8	5.88	1.34	3.57

Tab. 1.1: Statistiche Descrittive dell'SF-36

Da questa tabella si osserva che 36 partecipanti (15.72%) per la scala che riguarda il grado in cui lo stato mentale limita il ruolo del soggetto (RE) e 26 partecipanti (11.3%) per quella che riguarda il grado in cui la salute fisica limita il ruolo del soggetto (RP) raggiungono il punteggio minimo (= 0).

Al contrario, il punteggio massimo (= 100) viene raggiunto da 154 partecipanti (66.96%) per la scala che riguarda il grado in cui la salute fisica limita il ruolo del soggetto (RP) e 139 partecipanti (60.7%) per quella che riguarda il grado in cui lo stato mentale limita il ruolo del soggetto (RE).

Preoccupazione per il cancro (CWS-GC adattata per Sindrome di Lynch)

La Tabella 2 riporta le analisi descrittive degli item presenti nella CWS-GC adattata per Sindrome di Lynch sul campione di 223 pazienti.

	Frequenza	Percentuale
Ha già sviluppato un tumore		
No	89	39.91
Si	134	60.09
Comprensione risultato test genetico		
Per nulla	2	0.90

Poco	2	0.90
Abbastanza	60	26.91
Molto	96	43.05
Moltissimo	63	28.25
Ricevute abbastanza informazioni riguardo la Sindrome di Lynch		
Per nulla	-	-
Poco	12	5.38
Abbastanza	72	32.29
Molto	84	37.67
Moltissimo	55	24.66
Preoccupazione per i prossimi esami (colonscopia, visite ginecologiche, ecc.)		
Per nulla	10	4.48
Poco	64	28.70
Abbastanza	104	46.64
Molto	32	14.35
Moltissimo	13	5.83

Tab. 2: Statistiche Descrittive della CWS-CG adattata per la Sindrome di Lynch

Possiamo osservare che 134 partecipanti (60%) hanno già sviluppato un tumore, 89 partecipanti (39.91%), al contrario, non l'hanno mai avuto.

In generale, un buon numero di partecipanti ha compreso il risultato del test genetico per Sindrome di Lynch (43% ha risposto 'molto'; 28.25% ha risposto 'moltissimo') e risultano soddisfatti delle informazioni ricevute riguardo alla malattia (37.67% ha risposto 'molto'; 24.66% ha risposto 'moltissimo' e un 32.29% è 'abbastanza' soddisfatto). La maggior parte dei soggetti ha risposto di essere 'abbastanza' preoccupato per prossimi esami medici (46.64%).

Se la risposta all'item 'Ha già sviluppato un tumore?' era positiva, i partecipanti venivano rimandanti a due successivi item: 'Se sì, in quale sede ha sviluppato il tumore?' [Tab. 2.1] e 'Se sì, quando ha sviluppato il tumore al xxx?' [Tab. 2.2].

	Frequenza	Percentuale
Colon		
No	44	32.84

Si	90	67.16
Stomaco		
No	131	97.76
Si	3	2.24
Endometrio		
No	97	72.39
Si	37	27.61
Ovaio		
No	116	86.57
Si	18	13.43
Altro		
No	108	80.60
Si	26	19.40

Tab. 2.1: Statistiche Descrittive dell'item 'Se sì, in quale sede ha sviluppato il tumore?'

Possiamo osservare che 90 soggetti (67.16%) hanno sviluppato un tumore al colon, il quale risulta essere il più frequente della popolazione in studio. Al contrario, il tumore allo stomaco è stato sviluppato solo dal 2.24% dei partecipanti. Nella categoria 'altro', i partecipanti hanno specificato tra diversi tumori, i più frequenti sono stati: pelle, prostata, pancreas e tumore alla mammella.

	Quando ha sviluppato il tumore?	Frequenza	Percentuale
Colon			
Si	<i>Missing</i>	2	2.22
Si	< 1 anno fa	7	7.78
Si	1-5 anni fa	33	36.67
Si	> 5 anni fa	48	53.33
Stomaco			
Si	< 1 anno fa	1	33.33
Si	1-5 anni fa	1	33.33
Si	> 5 anni fa	1	33.33
Endometrio			
Si	< 1 anno fa	3	8.11
Si	1-5 anni fa	13	35.14
Si	> 5 anni fa	21	56.75
Ovaio			

Si	< 1 anno fa	1	5.56
Si	1-5 anni fa	7	38.89
Si	> 5 anni fa	10	55.56
Altro			
Si	< 1 anno fa	1	3.85
Si	1-5 anni fa	6	23.08
Si	> 5 anni fa	19	73.08

Tab. 2.2 Statistiche Descrittive dell'item 'Se sì, quando ha sviluppato il tumore al xxx?'

La maggior parte dei partecipanti ha sviluppato i vari tumori correlati alla Sindrome di Lynch più di 5 anni fa (colon 53.33%; endometrio 56.75%; ovaio 55.56%; altro 73.08%). Al contrario, pochi partecipanti hanno sviluppato i tumori correlati alla Sindrome di Lynch meno di un 1 anno fa (colon 7.78%; endometrio 8.11%; ovaio 5.56%; altro 3.85%). L'unica eccezione riguarda il tumore allo stomaco, poco diffuso nel nostro campione (solo il 2.24%) che è stato sviluppato dai pazienti rispettivamente meno di un anno fa (33.33%), tra 1 e 5 anni fa (33.33%) e più di 5 anni fa (33.33%).

La Tabella 2.3 illustra nello specifico la storia di tumore rispetto al genere. Si può notare che sull'intera popolazione in studio, il 35.43% e il 24.22% sono donne e uomini che hanno già avuto un tumore. Nello specifico, tra le donne che hanno già sperimentato un tumore, i rispettivi 49.37% e 92.59% hanno sviluppato un tumore al colon [Tab. 2.4]. Delle 79 donne che hanno sviluppato il tumore, l'11.39 ha avuto un tumore all'ovaio, il 35.44% all'endometrio e l'11.39% sia all'endometrio che all'ovaio [Tab. 2.5].

Genere	Ha già sviluppato un tumore	Frequenza	Percentuale
F	No	49	21.97
F	Si	79	35.43
M	No	40	17.94
M	Si	54	24.22
<i>Missing</i>		1	0.45

Tab 2.3: Risposte all'item 'Ha già sviluppato un tumore?' rispetto al genere

Genere	Colon	Frequenza	Percentuale
F	No	40	50.63
F	Si	39	49.37
Genere	Colon	Frequenza	Percentuale

M	No	4	7.41
M	Si	50	92.59

Tab. 2.4: Risposte all'item 'Se si, in quale sede ha sviluppato il tumore?' rispetto al genere

Genere	Endometrio	Ovaio	Frequenza	Percentuale
F	No	No	33	41.77
F	No	Si	9	11.39
F	Si	No	28	35.44
F	Si	Si	9	11.39

Tab. 2.5: Risposte all'item 'Se si, in quale sede ha sviluppato il tumore?' rispetto alle donne del campione di ricerca

4.2 Associazione tra l'SF-36 e qualità di vita

È stato condotto il test di Kruskal Wallis (KW) che consente di valutare se esiste un'associazione statistica tra gli score dell'SF-36 e le variabili qualitative prese in considerazione nel nostro studio: storia di tumore, età e genere.

La Tabella 3 riporta le statistiche descrittive relative all'associazione tra le 8 scale dell'SF-36 (PF, RP, MH, VT, RE, SF, BP, GH), i due indici standardizzati (PCS e MCS) e la variabile clinica storia di tumore ('No': assenza della storia di tumore; 'Si': presenza della storia di tumore).

Scale	Classificazione	N	Media	Deviazione std	H	p
PF	No	89	93.93	15.53	21.987	<.001
PF	Si	134	85.92	21.14		
RP	No	89	89.61	24.66	14.264	<.001
RP	Si	134	71.46	38.92		
MH	No	89	65.26	21.83	0.150	0.69
MH	Si	134	64.66	20.35		
VT	No	89	59.48	21.52	0.569	0.45
VT	Si	134	56.94	21.57		
RE	No	89	76.78	35.94	2.3008	0.12
RE	Si	134	68.91	40.09		

SF	No	89	75.84	23.45		
					4.577	0.03
SF	Si	134	68.38	26.58		
BP	No	89	83.25	23.16		
					3.564	0.05
BP	Si	134	76.07	26.95		
GH	No	89	64.83	20.31		
					12.454	<.001
GH	Si	134	54.93	21.36		
PCS	No	89	54.19	6.76		
					19.481	<.001
PCS	Si	134	49.15	9.03		
MCS	No	89	44.20	12.30		
					0.143	0.70
MCS	Si	134	43.66	11.87		

Tab. 3: Statistiche Descrittive (N, Media, Deviazione Standard) dell'associazione SF-36 con la storia di malattia

Come possiamo osservare dalla tabella, esistono delle associazioni statisticamente significative tra la storia di malattia e le variabili che fanno riferimento a come i partecipanti valutano la loro attività fisica (PF) [$H(1) = 21.987, p < .001$], la loro salute in generale (GH) [$H(1) = 12.454, p < .001$], il loro funzionamento sociale (SF) [$H(1) = 4.577, p = 0.03$] e al grado in cui la salute fisica limita il ruolo del soggetto sul lavoro e nelle attività quotidiane (RP) [$H(1) = 14.264, p < .001$]. Esiste un'associazione significativa anche tra la storia di malattia e l'indice della componente fisica (PCS) [$H(1) = 19.481, p < .001$]. Le medie delle variabili PF, GH, SF, RP e dell'indice PCS sono diverse nei soggetti senza storia di tumore rispetto ai soggetti che già hanno sviluppato un tumore, in particolare le medie dei punteggi sono più elevate per i soggetti senza storia di tumore. Nello specifico, le medie dei punteggi dei pazienti senza tumore pregresso sono rispettivamente di 93.93 per PF, 86.61 per RP, 75.84 per SF, 64.83 per GH e 54.19 per PCS. Le medie dei punteggi dei pazienti che hanno già sviluppato un tumore sono rispettivamente di 85.92 per PF, 71.46 per RP, 68.38 per SF, 54.93 per GH e 49.15 per PCS.

Coloro che non hanno mai sviluppato un tumore correlato alla Sindrome di Lynch riportano punteggi più elevati in termini di qualità di vita sul piano fisico, mostrano un miglior funzionamento fisico e sociale, una migliore salute in generale e nessuna

limitazione del ruolo del soggetto sul lavoro e nelle attività quotidiane dal punto di vista fisico.

La Tabella 4 riporta le statistiche descrittive relative all'associazione tra le 8 scale dell'SF-3636 (PF, RP, MH, VT, RE, SF, BP, GH), i due indici standardizzati (PCS e MCS) e la variabile clinica età considerata su una scala categorica a 7 livelli.

Scale	Classificazione	N	Media	Deviazione std	H	<i>p</i>
PF	18-24	10	93.00	13.98		
PF	25-34	32	95.63	11.13		
PF	35-44	30	88.50	24.25		
PF	45-54	64	89.54	18.33	24.187	<.001
PF	55-64	51	89.31	16.58		
PF	65-74	25	88.69	18.71		
PF	75 e oltre	5	34.00	17.46		
RP	18-24	10	85.00	26.87		
RP	25-34	32	86.72	29.93		
RP	35-44	30	85.83	33.27		
RP	45-54	64	77.34	35.56	11.7156	0.06
RP	55-64	51	77.45	36.49		
RP	65-74	25	73.00	40.13		
RP	75 e oltre	5	30.00	41.08		
MH	18-24	10	59.20	20.90		
MH	25-34	32	64.25	18.26		
MH	35-44	30	65.30	22.86		
MH	45-54	64	70.66	21.48	12.578	0.05
MH	55-64	51	60.16	21.03		
MH	65-74	25	66.24	20.23		
MH	75 e oltre	5	56.00	11.31		
VT	18-24	10	56.00	18.83		
VT	25-34	32	57.19	18.00		
VT	35-44	30	55.17	24.51		
VT	45-54	64	61.72	22.08	11.767	0.06
VT	55-64	51	55.10	19.86		

VT	65-74	25	65.20	22.34		
VT	75 e oltre	5	38.67	25.01		
RE	18-24	10	70.00	36.68		
RE	25-34	32	73.44	36.87		
RE	35-44	30	74.44	38.84		
RE	45-54	64	78.91	34.53	9.1572	0.16
RE	55-64	51	66.67	40.00		
RE	65-74	25	72.00	43.76		
RE	75 e oltre	5	26.67	43.46		
SF	18-24	10	70.00	22.97		
SF	25-34	32	71.88	20.08		
SF	35-44	30	70.83	31.88		
SF	45-54	64	75.59	26.30	7.3874	0.28
SF	55-64	51	67.89	25.53		
SF	65-74	25	74.00	24.72		
SF	75 e oltre	5	55.00	24.37		
BP	18-24	10	85.50	19.97		
BP	25-34	32	85.47	15.34		
BP	35-44	30	75.90	28.21		
BP	45-54	64	78.66	27.59	7.2495	0.29
BP	55-64	51	73.67	28.69		
BP	65-74	25	85.80	20.86		
BP	75 e oltre	5	55.80	31.85		
GH	18-24	10	69.30	17.18		
GH	25-34	32	61.19	15.74		
GH	35-44	30	60.27	27.19		
GH	45-54	64	58.55	21.44	7.2669	0.29
GH	55-64	51	56.90	21.52		
GH	65-74	25	59.36	23.13		
GH	75 e oltre	5	44.90	14.58		

PCS	18-24	10	55.5	7.53		
PCS	25-34	32	54.35	4.805		
PCS	35-44	30	51.32	9.243		
PCS	45-54	64	49.95	8.831	18.274	<.001
PCS	55-64	51	50.98	8.791		
PCS	65-74	25	51.4	7.347		
PCS	75 e oltre	5	34.56	9.251		
MCS	18-24	10	40.71	12.24		
MCS	25-34	32	42.62	10.42		
MCS	35-44	30	43.84	12.91		
MCS	45-54	64	47.28	12.3	13.967	0.03
MCS	55-64	51	41.41	11.94		
MCS	65-74	25	45.33	11.89		
MCS	75 e oltre	5	39.75	9.668		

Tab. 4: Statistiche Descrittive (N, Media, Deviazione Standard) dell'associazione SF-36 con l'età

Come si osserva dalla tabella, esiste un'associazione statisticamente significativa tra l'età e la variabile che fa riferimento a come i partecipanti valutano la loro attività fisica (PF) [$H(6) = 21.187, p < .001$]. Inoltre, anche l'associazione tra l'età, l'indice della componente fisica (PCS) [$H(6) = 18.274, p < .001$] e l'indice della componente mentale (MCS) [$H(6) = 13.967, p = 0.03$] è risultata significativa. Le medie della variabile PF e degli indici PCS e MCS sono diverse per i soggetti classificati nelle varie fasce d'età. Nello specifico, i punteggi medi ottenuti dai soggetti con 75 anni e oltre sono sempre più bassi rispetto alle altre fasce d'età, rispettivamente 34.00 per PF, 34.56 per PCS e 39.75 per MCS. Per l'indice PF, il punteggio medio più elevato è di 95.63 per i soggetti tra 25-34 anni, seguito da 93.00 dei soggetti con 18-24 anni. Per l'indice PCS il punteggio medio più elevato è di 55.5 per i soggetti con 18-24 anni, seguito da 54.35 dei soggetti con 25-34 anni. Infine, per l'indice MCS il punteggio medio più elevato è di 47.28 per i soggetti con 45-54 anni, seguito da 45.33 dei soggetti con 65-74 anni. Coloro che presentano un'età compresa tra 18 e 34 anni hanno ottenuto punteggi più elevati in termini di qualità di vita sul piano fisico e mostrano un miglior funzionamento fisico. Al contrario, sul piano mentale, i punteggi più elevati sono stati ottenuti da soggetti con età compresa tra 45 e 74 anni.

La Tabella 5 riporta le statistiche descrittive relative all'associazione tra le 8 scale dell'SF-3636 (PF, RP, MH, VT, RE, SF, BP, GH), i due indici standardizzati (PCS e MCS) e il genere.

Scala	Classificazione	N	Media	Deviazione std	H	<i>p</i>
PF	F	128	87.29	21.29	4.121	0.04
PF	M	94	91.54	16.56		
RP	F	128	77.73	35.94	0.251	0.61
RP	M	94	82.32	33.97		
MH	F	128	60.88	22.57	9.192	<.001
MH	M	94	70.35	17.19		
VT	F	128	53.44	22.37	12.283	<.001
VT	M	94	64.29	18.76		
RE	F	128	69.79	39.5	1.132	0.28
RE	M	94	75.18	37.53		
SF	F	128	68.16	27.61	3.605	0.05
SF	M	94	75.93	21.94		
BP	F	128	75.69	27.04	5.353	0.02
BP	M	94	83.53	23.21		
GH	F	128	56.08	22.79	3.256	0.07
GH	M	94	62.71	19.09		
PCS	F	128	50.51	8.912	3.044	0.08
PCS	M	94	52.09	8.027		
MCS	F	128	41.97	12.55	6.954	<.001
MCS	M	94	46.5	10.84		

Tab. 5: Statistiche Descrittive (N, Media, Deviazione Standard) dell'associazione SF-36 con il genere

Come possiamo osservare dalla tabella, esistono delle associazioni statisticamente significative tra il genere e le variabili che fanno riferimento a come i partecipanti

valutano la loro attività fisica (PF) [H(1) = 4.121, p = 0.04], la loro salute mentale (MH) [H(1) = 9.192, p <.001], la loro vitalità (VT) [H(1) = 12.283, p <.001], il dolore fisico (BP) [H(1) = 5.353, p = 0.02] e con l'indice della componente mentale (MCS) [H(1) = 6.954, p <.001]. Le medie delle variabili PF, MH, VT, BP e dell'indice MCS sono diverse negli uomini rispetto che nelle donne, in particolare sono più elevate le medie dei punteggi degli uomini. Nello specifico, le medie dei punteggi ottenuti dagli uomini sono rispettivamente 91.54 per PF, 70.35 per MH, 64.29 per VT, 83.53 per BP e 46.5 per l'indice MCS. Le medie dei punteggi ottenuti dalle pazienti donne sono rispettivamente 87.29 per PF, 60.88 per MH, 53.44 per VT, 75.69 per BP e 41.97 per l'indice MCS. Gli uomini del nostro campione hanno riportato punteggi più elevati in termini di qualità di vita sul piano mentale, mostrando un miglior funzionamento fisico e mentale, maggiore vitalità e minor dolore rispetto alle partecipanti di genere femminile.

4.2.1 Indagine esplorativa sulla preoccupazione per il cancro

Nella Tabella 1 vengono illustrati i dati specifici riguardanti gli item '*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*' e '*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un nuovo tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*'.

Quando è preoccupato per possibilità di un tumore Lynch	Frequenza	Percentuale
Per nulla	4	4.49
Poco	19	21.35
Abbastanza	44	49.44
Molto	13	14.61
Moltissimo	9	10.11
Quanto è preoccupato per possibilità nuovo tumore Lynch	Frequenza	Percentuale
Per nulla	4	2.99
Poco	29	21.64
Abbastanza	52	38.81
Molto	30	22.39
Moltissimo	19	14.18

Tab. 1: Analisi descrittive degli item '*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*' e '*Quanto è preoccupato/a*

riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un nuovo tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?

Si può osservare che 89 dei 223 soggetti in studio (39.91% della popolazione in studio) [Tab. 2] è ‘abbastanza’ preoccupato (49.44%) della possibilità di sviluppare un tumore. Il 14.61% dei soggetti è ‘molto’ preoccupato e solo il 10.11% è ‘moltissimo’ preoccupato della possibilità di sviluppare un tumore. Per quanto riguarda i soggetti con precedente storia di tumore (60% della popolazione in studio) [Tab. 2], la maggior parte è ‘abbastanza’ preoccupata (38.81%) della possibilità di un nuovo tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Il 21.64% dei partecipanti è ‘poco’ preoccupato e il 22.39% è ‘molto’ preoccupato’ della possibilità di sviluppare un nuovo tumore. Solo il 14.18% dei soggetti si preoccupa ‘moltissimo’ dell’eventualità di un nuovo tumore.

La Tabella 1.1, invece, illustra la frequenza e la percentuale delle risposte agli item ‘*Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ e ‘*Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un nuovo tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’.

Quanto spesso è preoccupato per possibilità di un tumore Lynch	Frequenza	Percentuale
Per nulla	4	4.49
Poco	32	35.96
Abbastanza	39	43.82
Molto	8	8.99
Moltissimo	6	6.74
Quando spesso è preoccupato per possibilità di un nuovo tumore Lynch	Frequenza	Percentuale
Per nulla	8	5.97
Poco	48	35.82
Abbastanza	51	38.06
Molto	21	15.67
Moltissimo	6	4.48

Tab. 1.1: Analisi descrittive degli item ‘*Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ e ‘*Quanto spesso si*

preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un nuovo tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?’

I pazienti che non hanno mai avuto un tumore si preoccupano ‘poco’ spesso (35.96%) e ‘abbastanza’ spesso (43.82%) della possibilità di sviluppare un tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Pochi partecipanti si preoccupano ‘molto’ (8.99%) e ‘moltissimo’ (6.74%) spesso della possibilità di sviluppare un tumore connesso alla Sindrome di Lynch.

I pazienti che hanno già sviluppato un tumore, invece, si preoccupano ‘poco’ (35.82%) e ‘abbastanza’ (38.06%) spesso della possibilità di un nuovo tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Inoltre, una buona percentuale di pazienti (15.67%) si preoccupa ‘molto’ spesso dell’eventualità di un nuovo tumore.

Le Figura 2 e 2.1 illustrano le risposte agli item ‘*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un nuovo tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?’* (preoccupazione_tumore_a) e ‘*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?’* (preoccupazione_tumore_b) rispetto all’età considerata su una scala categorica a 7 livelli.

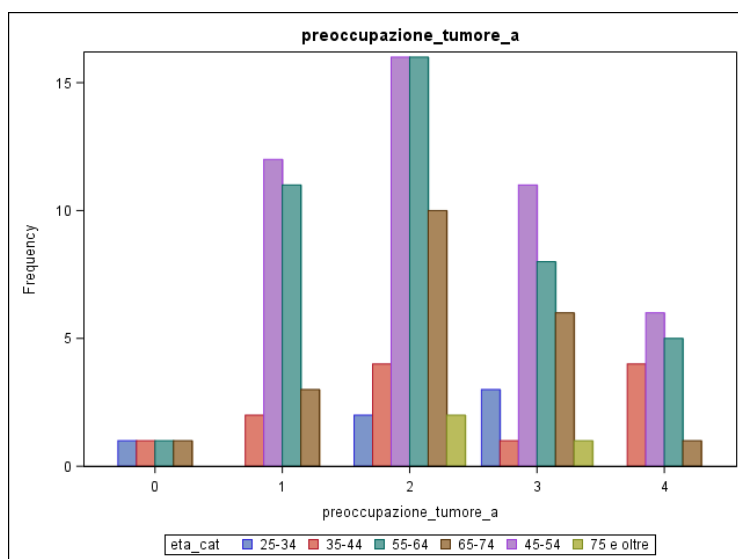


Fig. 2: Risposte all’item ‘*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un nuovo tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?’* rispetto all’età.

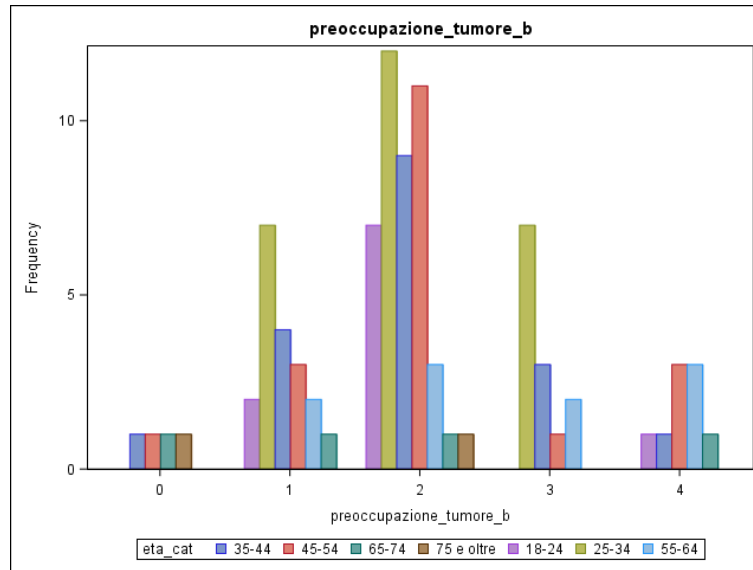


Fig. 2.1: Risposte all'item *'Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?'* rispetto all'età.

Come si può osservare nella Figura 2, emergono alcune differenze tra le varie classi d'età. I soggetti compresi nelle fasce d'età di 45-54 anni e di 55-64 anni risultano essere più preoccupati della possibilità di sviluppare un nuovo tumore correlato alla Sindrome di Lynch. Nello specifico, i soggetti di 45-54 anni e 55-64 si preoccupano 'abbastanza' della possibilità di sviluppare un nuovo tumore.

Anche osservando la Figura 2.1 emergono differenze significative nelle risposte date dai soggetti appartenenti alle varie classi d'età. In particolare, i soggetti di 25-34 anni risultano 'abbastanza' preoccupati di poter sviluppare un tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Seppur in minor numero, anche i soggetti di 45-54 anni sembrano essere 'abbastanza' preoccupati.

Le Figure 3 e 3.1 illustrano le risposte agli item *'Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un nuovo tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?'* (preoccupazione_lync_h_a) e all'item *'Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?'* (preoccupazione_lync_h_b) rispetto all'età.

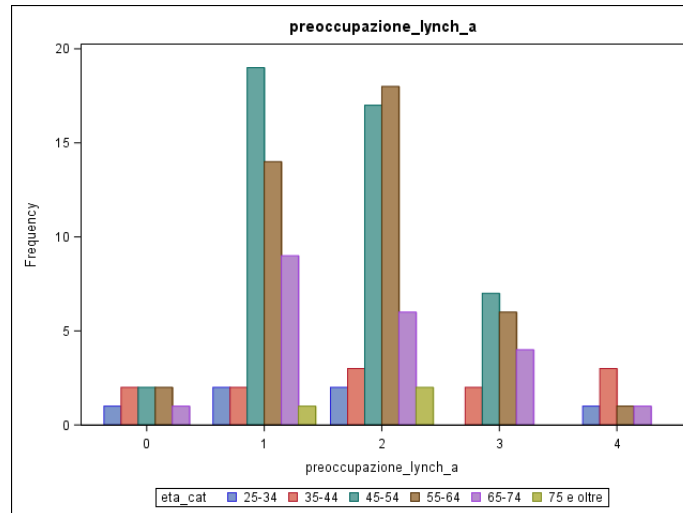


Fig. 3: Risposte all'item *'Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un nuovo tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?'* rispetto all'età.

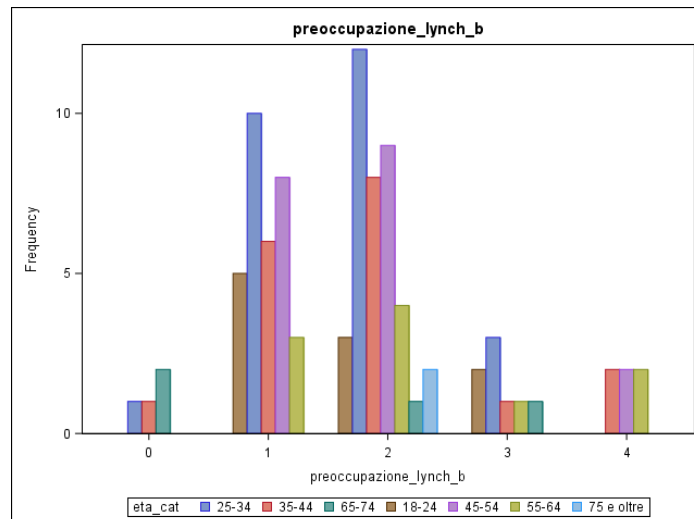


Fig. 3.1: Risposte all'item *'Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?'* rispetto all'età.

Come possiamo osservare dalla Figura 3, i soggetti di 45-54 anni si preoccupano 'poco' spesso e 'abbastanza' spesso della possibilità di sviluppare un nuovo tumore ma nessuno si preoccupa 'moltissimo' spesso. I soggetti di età compresa tra 55 e 64 anni di preoccupano 'abbastanza' spesso della possibilità di un nuovo tumore correlato alla Sindrome di Lynch.

Infine, la Figura 3.1 illustra che i giovani adulti appartenenti alla fascia d'età di 25-34 anni si preoccupano principalmente 'abbastanza' spesso e 'poco' spesso della possibilità di sviluppare un nuovo tumore; nessun giovane adulto si preoccupa 'moltissimo' spesso. Seppur in frequenza minore, anche i soggetti di 45-54 anni si preoccupano 'poco' e

‘abbastanza’ spesso, ma nessuno si preoccupa ‘molto’ spesso della possibilità di sviluppare nuovi tumori.

Le Figure 4 e 4.1 illustrano le risposte agli item ‘*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un nuovo tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ (preoccupazione_tumore_a) e ‘*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ (preoccupazione_tumore_b) rispetto al genere.

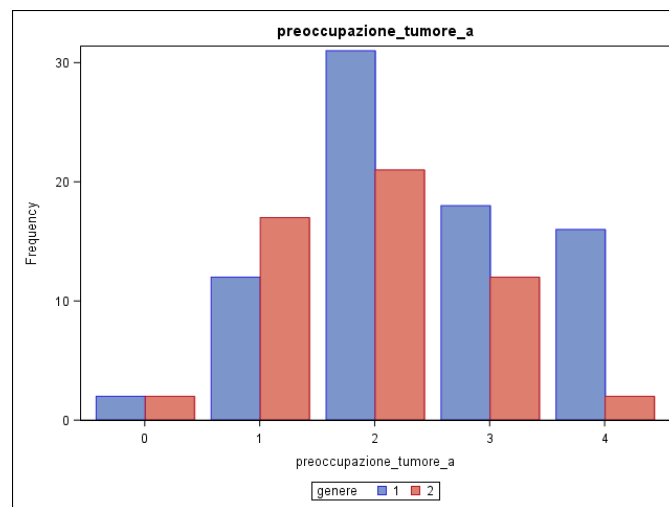


Fig. 4: Risposte all’item ‘*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un nuovo tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ rispetto al genere.

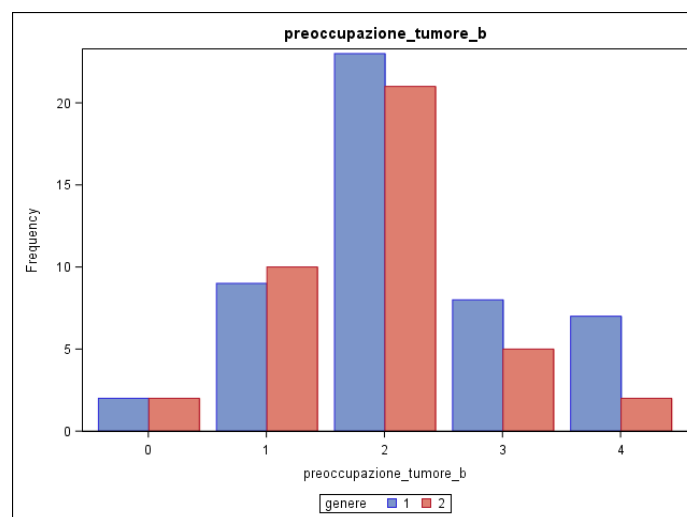


Fig. 4.1: Risposte all’item ‘*Quanto è preoccupato/a riguardo alla possibilità di sviluppare un giorno un tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ rispetto al genere.

Per quanto riguarda la Figura 4, emergono differenze significative nelle risposte fornite dagli uomini e dalle donne. Nello specifico, le donne hanno risposto con più frequenza dei maschi di essere ‘abbastanza’, ‘molto’ e ‘moltissimo’ preoccupate della possibilità di sviluppare un nuovo tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Al contrario, le differenze nelle risposte fornite da uomini e donne all’item della Figura 4.1 sono meno marcate. In ogni caso, però, le donne, più degli uomini, mostrano di essere ‘abbastanza’ preoccupate della possibilità di sviluppare un tumore connesso alla Sindrome di Lynch.

Le Figure 5 e 5.1 illustrano le risposte agli item ‘*Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un nuovo tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ (preoccupazione_lynch_a) e ‘*Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ (preoccupazione_lynch_b) rispetto al genere.

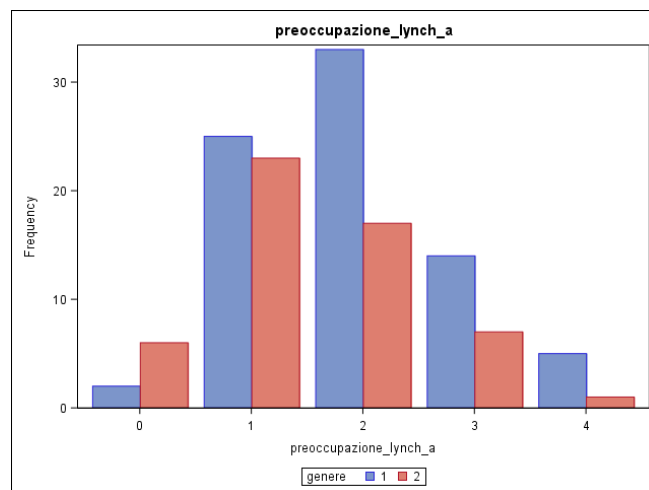


Fig. 5: Risposte all’item ‘*Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un nuovo tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?*’ rispetto al genere.

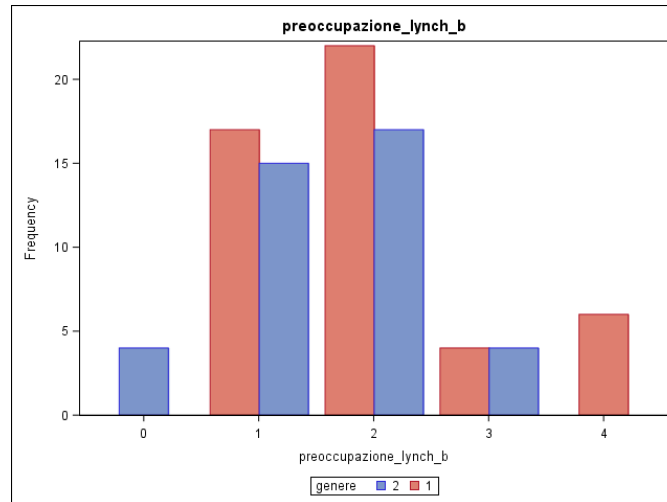


Fig. 5.1: Risposte all'item *'Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un tumore del colon o altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?'* rispetto al genere

Anche in questo caso, le differenze nelle risposte di uomini e donne sono più marcate. Per quanto riguarda l'item *'Quanto spesso si preoccupa riguardo alla possibilità di sviluppare un nuovo tumore del colon o un altro tumore correlato alla Sindrome di Lynch?'* [Fig. 5] sembra che le donne si preoccupino principalmente 'abbastanza' spesso della possibilità di sviluppare un nuovo tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Al contrario, gli uomini si preoccupano 'poco' spesso della possibilità di sviluppare un nuovo tumore e solamente l'1% degli uomini si preoccupa 'moltissimo' spesso. Osservando la figura 5.1, possiamo notare che nessuna donna si preoccupa 'per nulla' spesso e nessun uomo si preoccupa 'moltissimo' spesso della possibilità di sviluppare un tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Le donne in frequenza maggiore rispetto agli uomini si preoccupano 'abbastanza' spesso e 'poco' spesso della possibilità di sviluppare un tumore connesso alla Sindrome di Lynch.

Capitolo 5. Discussione

La ricerca è nata con lo scopo di indagare la qualità di vita in un campione di pazienti con diagnosi di Sindrome di Lynch e differente storia di malattia. Inoltre, esplora la dimensione psicosociale connessa alla preoccupazione per il cancro nei pazienti con Sindrome di Lynch, i quali vivono una condizione di incertezza legata al rischio di poter sviluppare un cancro.

L'obiettivo iniziale di questa ricerca è stato quello di indagare la qualità di vita in relazione alla storia di malattia, all'età e al genere nel nostro campione di ricerca.

La prima ipotesi di ricerca ha indagato la presenza di differenze nella qualità di vita in relazione alla storia di tumore. Secondo quanto evidenziato dalla letteratura presente sul tema, non si riscontrano differenze nella qualità di vita in pazienti a rischio per Sindrome di Lynch con risultato del test genetico positivo o negativo (Esplen et al., 2015). Nel nostro studio ci si aspettava di non trovare differenze significative nei punteggi dell'SF-36 tra pazienti con e senza storia di tumore. Le analisi condotte, però, non hanno confermato tale ipotesi mostrando, invece, che l'assenza di una storia di tumore è associata ad una miglior qualità di vita sul piano fisico, a migliori livelli di funzionamento fisico e sociale, ad una migliore salute in generale e a nessuna limitazione del ruolo del soggetto sul lavoro e nelle attività quotidiane dal punto di vista fisico. In sostanza, perciò, i risultati delle analisi suggeriscono che i soggetti senza pregressa storia di tumore sperimentino un miglior benessere fisico e sociale rispetto ai partecipanti che hanno già avuto almeno un tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Inoltre, questi risultati sono in contrasto con quanto osservato in letteratura da Gritz et al. (2005), Galiatsatos et al., (2015) e Aktan-Collan et al., (2013) in merito alla possibilità che il sottogruppo di pazienti senza storia passata di tumore sperimenti, almeno inizialmente, una maggiore vulnerabilità psicologica. Da quanto emerso dalla nostra ricerca, i soggetti che non hanno mai avuto un cancro sono quelli che sperimentano un miglior benessere dal punto di vista fisico e sociale. Questo risultato potrebbe essere legato al fatto che tutti i partecipanti, fin dal loro primo contatto con il personale della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, vengono immediatamente seguiti in un contesto di consulenza genetica oncologica e indirizzati a programmi di sorveglianza intensiva e/o trattamenti mirati che potrebbero fornire loro un maggior senso di sicurezza legato ai continui controlli. Questo potrebbe incidere sul modo in cui queste persone valutano il loro benessere generale. Al

contrario, i soggetti con storia di tumore sono ovviamente sottoposti allo stesso trattamento da parte del personale della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ma il timore di una possibile recidiva o le possibili conseguenze infauste legate al trattamento del tumore potrebbero influenzare negativamente la percezione del loro benessere generale.

La seconda ipotesi prevedeva di trovare una qualità di vita peggiore nei partecipanti di giovane età (< 50 anni) rispetto a quelli più anziani. Come supportato dalla letteratura scientifica, la giovane età (< 50 anni) è correlata ad una maggiore preoccupazione per il cancro, ad un aumentato distress correlato all'esperienza di cancro (Esplen et al., 2007; Collins et al., 2000; Esplen et al., 2003) e ad una minore qualità di vita nei pazienti sopravvissuti al cancro del colon-retto (Dunn et al., 2013). Dalle analisi condotte, tuttavia, sono emersi risultati contrastanti che confermano in parte la nostra ipotesi. I pazienti più anziani (≥ 75 anni) riportano una scarsa qualità di vita sia nella dimensione mentale che in quella fisica. I risultati suggeriscono, inoltre, che i pazienti con età compresa tra 18 e 34 anni (< 50 anni) sperimentino una miglior qualità di vita dal punto di vista fisico e un miglior funzionamento fisico rispetto a tutte le altre fasce d'età. Al contrario, i partecipanti con età compresa tra 45 e 74 anni (> 45 anni) hanno mostrato di provare una miglior qualità di vita dal punto di vista esclusivamente mentale. In sostanza, il benessere percepito dai soggetti varia a seconda della dimensione mentale o fisica della qualità di vita che viene considerata, suggerendo che i pazienti giovani (< 50 anni) mostrano un miglior benessere fisico e un peggior benessere mentale, mentre i pazienti più adulti (> 45 anni) un miglior benessere mentale e un peggiore benessere fisico. C'è un sostanziale accordo nel sostenere, invece, che i pazienti più anziani (≥ 75 anni) provino uno scarso benessere sia dal punto di vista fisico che mentale.

Infine, la terza ipotesi prevedeva di trovare nel campione delle differenze di genere rispetto alla valutazione della qualità di vita. La letteratura sul tema (Arver et al., 2004; Geirdal et al., 2006) non ha riscontrato una diminuzione della qualità di vita né confrontando donne con Sindrome di Lynch e donne con mutazioni dei geni BRCA1/, che predispongono al cancro della mammella (Arver et al., 2004), né confrontando donne senza storia personale di tumore ma a rischio per cancro ereditario della mammella e/o dell'ovaio e per Sindrome di Lynch (Geirdal et al., 2006). Nel confronto tra donne e uomini, però, le pazienti donne con precedente storia di cancro al colon-retto che hanno

eseguito il test genetico per Sindrome di Lynch hanno mostrato di provare un aumentato distress correlato sia al cancro che al test genetico, in termini di aumentata preoccupazione per il cancro, maggiore percezione del rischio di sviluppare cancro e alti livelli di ansia e depressione correlati al cancro (Esplen et al., 2007; Landesbergen et al., 2011; Landesbergen et al., 2012). Per tale ragione, la nostra ipotesi prevedeva che una scarsa qualità di vita fosse associata al genere femminile. I risultati delle analisi condotte hanno confermato tale ipotesi suggerendo che gli uomini presenti nel nostro campione presentano una miglior qualità di vita dal punto di vista mentale, mostrando un miglior funzionamento fisico e mentale, maggiore vitalità e minor dolore fisico rispetto alle partecipanti di genere femminile che sperimentano, al contrario, uno scarso benessere emotivo, mentale e fisico. Tale risultato potrebbe essere dovuto al fatto che la Sindrome di Lynch, oltre a predisporre principalmente al rischio di cancro del colon-retto, nelle donne include anche il rischio di tumore all'endometrio e/o all'ovaio prima dei 60 anni (Moller et al., 2018). Questo potrebbe avere delle ripercussioni su un possibile desiderio di gravidanza e, di conseguenza, influenzare in maniera negativa il benessere generale percepito. Inoltre, nel caso di tumori ginecologici correlati alla Sindrome di Lynch, l'isterectomia profilattica e la salpingo-ovariectomia bilaterale rappresentano opzioni utili per ridurre il rischio di tumore all'endometrio e/o all'ovaio (Schmeler et al., 2006). Le donne con Sindrome di Lynch che si sono sottoposte a tali trattamenti chirurgici hanno evidenziato alcune complicazioni mediche (sanguinamento, infezioni, lesioni alle vie urinarie e intestinali, impatto negativo sulla vita sessuale e menopausa precoce) che hanno inciso negativamente sulla loro qualità di vita (Etchegary et al. 2018).

L'obiettivo secondario di questa ricerca è stato quello di esplorare eventuali caratteristiche rilevanti connesse alla variabile della preoccupazione per il cancro messa in relazione con la storia di malattia, l'età e il genere.

La prima ipotesi ha indagato le differenze in termini di preoccupazione per il cancro in pazienti con e senza storia di malattia, prevedendo che non emergessero differenze significative. Studi precedenti hanno evidenziato che l'aumento del disagio psicologico e della preoccupazione per il cancro interessa i pazienti con Sindrome di Lynch senza storia di tumore solo inizialmente, appena dopo la comunicazione del risultato del test genetico. Nel lungo periodo, non emergono differenze in termini di distress psicologico e preoccupazione per il cancro confrontando pazienti con Sindrome di Lynch e differente

storia di tumore (Gritz et al., 2005; Meiser et al., 2004; Aktan-Collan et al., 2001; Collins et al., 2007; Aktan-Collan et al., 2013). In linea con tali risultati, il nostro studio ha confermato l'assenza di differenze in termini di preoccupazione per il cancro in pazienti con diagnosi di Sindrome di Lynch e differente storia di malattia. Nello specifico, i pazienti con precedente storia di tumore e quelli senza storia di tumore non sembrerebbero essere eccessivamente preoccupati né di preoccuparsi troppo spesso della possibilità di sviluppare per la prima volta e nuovamente un tumore connesso alla Sindrome di Lynch. Molto spesso, infatti, i partecipanti al nostro studio hanno privilegiato le risposte intermedie agli item della CWS-GC, sostenendo di essere 'abbastanza' preoccupati e di preoccuparsi 'abbastanza' spesso della possibilità di sviluppare un tumore per la prima volta o un nuovo tumore connesso alla Sindrome di Lynch.

L'indagine della preoccupazione per il cancro in relazione all'età ha fatto emergere risultati contrastanti. Secondo la letteratura, la giovane età (< 50 anni) è correlata ad una maggiore preoccupazione per il cancro (Esplen et al., 2007; Collins et al., 2000; Esplen et al., 2003) perciò la seconda ipotesi prevedeva che i pazienti più giovani (< 50 anni) sperimentassero una maggiore preoccupazione per il cancro. Dal nostro studio, però, è emerso che i pazienti più adulti (> 45 anni) sembrano essere più preoccupate di poter sviluppare un nuovo tumore correlato alla Sindrome di Lynch. Al contrario, quando la domanda è rivolta alla preoccupazione di sviluppare per la prima volta un tumore, le fasce d'età più preoccupate sembrano essere quelle dei più giovani (< 50 anni). Tale risultato potrebbe essere legato al fatto che i pazienti più adulti che già hanno sperimentato un tumore mostrino più preoccupazione per la possibilità di doverne affrontare uno nuovamente. Al contrario, i pazienti più giovani sperimentano una preoccupazione per il cancro più generica legata al rischio connesso alla malattia di poter sviluppare uno o più tumori. In merito alla frequenza della preoccupazione, non sembra che le persone si preoccupino spesso della possibilità di sviluppare un tumore per la prima volta o un nuovo tumore. Va comunque sottolineato che in frequenza maggiore rispetto alle altre fasce c'età, i pazienti più adulti (> 45 anni) hanno privilegiato le risposte intermedie agli item della CWS-GC, sostenendo di preoccuparsi 'abbastanza' spesso della possibilità di sviluppare un nuovo tumore correlato alla Sindrome di Lynch. Similmente, i soggetti più giovani (< 50 anni) hanno risposto di preoccuparsi 'abbastanza' spesso della possibilità di sviluppare un tumore della Sindrome di Lynch per la prima volta. Si trova, invece, un

generale accordo nel sostenere che le persone, indipendentemente dalla fascia d'età, non si preoccupano né eccessivamente né per nulla della possibilità di sviluppare per la prima volta e nuovamente un tumore correlato alla Sindrome di Lynch.

Infine, la terza ipotesi prevedeva che le donne mostrassero una preoccupazione per il cancro maggiore rispetto agli uomini. Di fatto, i risultati delle nostre analisi hanno confermato che le donne sembrano essere più preoccupate e sembra si preoccupino più spesso degli uomini della possibilità di sviluppare un tumore. Questi risultati sono in linea con quanto emerso dalla letteratura sul tema che ha evidenziato una maggiore preoccupazione per il cancro, maggiore percezione del rischio e maggiore vulnerabilità psicologica nelle donne con precedente storia di cancro del colon-retto e risultato del test genetico per Sindrome di Lynch (Esplen et al., 2007; Esplen et al., 2003; Landesbergen et al., 2011; Landesbergen et al., 2012). Analogamente a quanto emerso dall'indagine della qualità della vita in relazione al genere, una maggiore preoccupazione per il cancro nelle donne potrebbe essere influenzata dalle ripercussioni negative su un eventuale desiderio di gravidanza e dalle possibili conseguenze spiacevoli legate al trattamento chirurgico dei tumori ginecologici correlati alla Sindrome di Lynch. Nonostante ciò, è importante sottolineare che le donne con Sindrome di Lynch che si sono sottoposte a isterectomia profilattica e a salpingo-ovariectomia bilaterale, malgrado l'impatto negativo sulla qualità di vita, hanno sperimentato una riduzione della preoccupazione per il cancro (Etchegary et al. 2018).

5.1 Limiti e prospettive future

Un primo limite di questa ricerca riguarda il reclutamento del campione di ricerca che è stato selezionato a partire dal Registro TEAD, attivo presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, che include pazienti con storie di malattia differenti ma con un'esperienza di cura e di trattamento simile. Questo rende i nostri risultati meno generalizzabili rispetto alla popolazione italiana e le interpretazioni emerse da considerare con cautela.

Un altro limite è legato all'adattamento della Cancer Worry Scale for Genetic Counseling svolto ad hoc dal team di ricerca della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, che ci ha consentito di ricavare dati utili sulla variabile della preoccupazione per il cancro ma che risulta essere uno strumento non standardizzato e validato come invece è la CWS-GC nella sua versione originale (Caruso et al., 2018). In aggiunta, un ulteriore limite è

rappresentato dalla tendenza del nostro campione di ricerca a preferire la categoria di risposta centrale (“abbastanza”) agli item della CWS-GC, valutati su una scala Likert a 5 punti (da “per niente/mai” a “molto/spesso”). Questo tipo di bias, detto errore di tendenza centrale, porta i rispondenti a evitare di scegliere categorie di risposte estreme, sia in positivo che in negativo, preferendo invece la risposta centrale e la più neutrale. Tale consapevolezza ci porta a considerare con più cautela l’interpretazione dei risultati in merito alla preoccupazione per il cancro.

Guardando alle prospettive future della ricerca psicologica nell’ambito della Sindrome di Lynch, sarebbe interessante indagare più nel dettaglio la preoccupazione per il cancro sia nei pazienti con storia familiare di Sindrome di Lynch, che in pazienti con diagnosi accertata. Inoltre, studi qualitativi basati su interviste potrebbero aiutare ad approfondire il modo in cui queste persone vivono l’evento di malattia, l’adattamento ad essa e la sorveglianza medica consigliata. Studi longitudinali, invece, consentirebbero di seguire nel tempo eventuali cambiamenti nell’esperienza di malattia e nell’adattamento ad una condizione che implica un vissuto di incertezza dovuto all’imprevedibilità del cancro.

5.2 Conclusioni finali

Per concludere, la nostra ricerca ha evidenziato che esistono delle differenze nel modo in cui i pazienti con diagnosi di Sindrome di Lynch, provenienti dal Registro TEAD attivo presso la Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, valutano la loro qualità di vita e la preoccupazione per il cancro in relazione alla storia di malattia, all’età e al genere. In particolare, pazienti con storia di tumore, di genere femminile e più anziani (≥ 75 anni) sperimentano uno scarso benessere dal punto di vista mentale, fisico e sociale e maggiore preoccupazione per il cancro.

Questo studio ci ha permesso di indagare l’esperienza di malattia nella sua dimensione psicologica e sociale, consentendoci di capire il modo in cui i pazienti portatori di un difetto genetico ereditario affrontano, vivono e imparano a adattarsi a una malattia che implica un vissuto di incertezza, un aumentato rischio di sviluppare un cancro e la possibilità di trasmissione della Sindrome alla prole. Si ritiene che i risultati ottenuti dal nostro studio possano offrire interessanti prospettive future per la ricerca psicologica nell’ambito della Sindrome di Lynch.

Le persone con Sindrome di Lynch potrebbero trovarsi ad affrontare l’eventualità di una malattia, sviluppare uno o più tumori correlati alla Sindrome, senza essere effettivamente

ammalati ma dovendosi periodicamente sottoporre a controlli di sorveglianza medica. Questa condizione potrebbe avere delle ripercussioni sulla dimensione psicologica e sociale dell'esperienza di malattia e di cura di tali pazienti. È importante ricordare che la salute va considerata come uno stato di completo benessere fisico, mentale, sociale e psicologico e non come semplice assenza di malattia (WHO, 1948). Tale stato di completo benessere può essere raggiunto tramite la realizzazione delle proprie aspirazioni, la soddisfazione dei propri bisogni e la capacità di far fronte e di cambiare l'ambiente circostante. La promozione della salute, infatti, è il processo che mette in grado le persone di aumentare il controllo sulla propria salute e di migliorarla (Carta di Ottawa, 1986).

Alla luce di quanto emerso da questo studio possiamo sostenere che la Sindrome di Lynch è una malattia che coinvolge sia la dimensione medica-fisica, strettamente legata ai controlli di sorveglianza medica richiesti e agli interventi chirurgici preventivi o dovuti alla presenza di tumori, sia la dimensione più psicologica e sociale legata, invece, al vissuto di incertezza, all'imprevedibilità e alla preoccupazione del cancro e alla trasmissione della malattia alla prole. Per tali ragioni, unitamente al supporto medico il personale della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano fornisce ai pazienti affetti da Sindrome di Lynch tramite la prima consulenza genetica in cui si spiega la malattia, la ricostruzione insieme al paziente dell'albero genealogico della famiglia e la pianificazione dei controlli di sorveglianza medica, potrebbe essere utile implementare l'esperienza di cura tramite percorsi di supporto psicologico pensati per sostenere i pazienti nei diversi momenti di malattia, dalla comunicazione del risultato del test genetico alla notizia di una possibile trasmissione della Sindrome alla prole, dalla periodicità dei controlli di sorveglianza medici fino alle conseguenze dei possibili interventi chirurgici di prevenzione o rimozione di eventuali tumori correlati alla Sindrome di Lynch.

Ringraziamenti

Un ringraziamento particolare va a tutto il personale della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, in particolare al Dr. Marco Vitellaro e a Stefano Signoroni della Struttura Semplice Tumori Ereditari dell'Apparato Digerente per avermi seguita durante il percorso di tirocinio. È stata un'esperienza che mi ha arricchito sia a livello professionale che personale. Ringrazio Sara Alfieri del Dipartimento di Psicologia Generale per avermi sostenuto durante il percorso di stesura della tesi nei momenti più complessi e impegnativi. Ringrazio anche Chiara Ciniselli e Valeria Duroni della Struttura Semplice di Bioinformatica e Biostatistica per la loro enorme disponibilità e pazienza.

Grazie anche alle Associazioni APTEAD (Associazione Pazienti Ereditari Apparato Digerente) e Salute Donna Onlus per aver supportato il progetto di ricerca e alla Struttura Complessa di Information Communication Technology (ICT) per il supporto informatico fornito alla survey.

Vorrei poi ringraziare i miei genitori, Maeva e Giuliano, e i miei fratelli, Lorenzo e Iris, per avermi sempre sostenuta e supportata durante tutto il percorso universitario e per esserci sempre stati, nei momenti più gioiosi e in quelli più difficili. Ringrazio Lorenzo che, nonostante mi abbia conosciuta quasi alla fine del mio percorso universitario, mi è stato di grande aiuto e supporto.

Un sentito ringraziamento a tutte le mie amiche. Grazie per esservi sempre interessate al mio percorso di studi, per avermi ascoltata e sostenuta durante questo lungo percorso.

Infine, un ringraziamento speciale va a Giulia, mia compagna di studi dal primo anno di università. Grazie per tutti i momenti di condivisione di ansie, paure e gioie. Grazie per esserci sempre stata. Spero sia solo l'inizio di un lungo percorso da psicologhe insieme.

Grazie,

Giulia.

Bibliografia

Aaltonen, L. A., Peltomäki, P., Leach, F. S., Sistonen, P., Pylkkänen, L., Mecklin, J. P., Järvinen, H., Powell, S. M., Jen, J., & Hamilton, S. R. (1993). Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science (New York, N.Y.)*, 260(5109), 812–816

Aktan-Collan, K., Haukkala, A., Mecklin, J. P., Uutela, A., & Kääriäinen, H. (2001). Psychological consequences of predictive genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC): a prospective follow-up study. *International journal of cancer*, 93(4), 608–611.

Aktan-Collan, K., Kääriäinen, H., Järvinen, H., Peltomäki, P., Pylvänäinen, K., Mecklin, J. P., & Haukkala, A. (2013). Psychosocial consequences of predictive genetic testing for Lynch syndrome and associations to surveillance behaviour in a 7-year follow-up study. *Familial cancer*, 12(4), 639–646.

Aldred Scott Warthin. 1913. (1985). Classics in oncology. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *CA: a cancer journal for clinicians*, 35(6), 348–359.

Apolone, G., & Mosconi, P. (1998). The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *Journal of clinical epidemiology*, 51(11), 1025–1036

Apolone G, Mosconi P, John E, Ware JE (1997). Questionario sullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati. Guerini e Associati, Milano.

Apolone G, Mosconi P, Ware JE. (2001) Questionario sullo stato di salute SF-36. Manuale d'uso e guida all'interpretazione dei risultati; Apolone G, Mosconi P, Quattrocioni L, et al. Questionario sullo stato di Salute SF-12. Versione Italiana Milano; Guerini e Associati Editore (2001)

Arver, B., Haegermark, A., Platten, U., Lindblom, A., & Brandberg, Y. (2004). Evaluation of psychosocial effects of pre-symptomatic testing for breast/ovarian and colon cancer pre-disposing genes: a 12-month follow-up. *Familial cancer*, 3(2), 109–116

Balmaña, J., Balaguer, F., Cervantes, A., Arnold, D., & ESMO Guidelines Working Group (2013). Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice

Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi73–vi80.

Barrow, E., Alduaij, W., Robinson, L., Shenton, A., Clancy, T., Laloo, F., Hill, J., & Evans, D. G. (2008). Colorectal cancer in HNPCC: cumulative lifetime incidence, survival and tumour distribution. A report of 121 families with proven mutations. *Clinical genetics*, 74(3), 233–242.

Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Cederquist, L., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., Cohen, S., Cooper, H. S., Deming, D., Engstrom, P. F., Garrido-Laguna, I., Grem, J. L., Grothey, A., Hochster, H. S., Hoffe, S., Hunt, S., Kamel, A., Kirilcuk, N., Krishnamurthi, S., Messersmith, W. A., ... Freedman-Cass, D. A. (2018). NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 16(4), 359–369.

Boland, C. R., Thibodeau, S. N., Hamilton, S. R., Sidransky, D., Eshleman, J. R., Burt, R. W., Meltzer, S. J., Rodriguez-Bigas, M. A., Fodde, R., Ranzani, G. N., & Srivastava, S. (1998). A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer research*, 58(22), 5248–5257.

Bressler, B., Paszat, L. F., Chen, Z., Rothwell, D. M., Vinden, C., & Rabeneck, L. (2007). Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*, 132(1), 96–102.

Bressler, B., Paszat, L. F., Vinden, C., Li, C., He, J., & Rabeneck, L. (2004). Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. *Gastroenterology*, 127(2), 452–456.

Brosens, L. A., Keller, J. J., Offerhaus, G. J., Goggins, M., & Giardiello, F. M. (2005). Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 54(7), 1034–1043.

Bülow, S., Björk, J., Christensen, I. J., Fausa, O., Järvinen, H., Moesgaard, F., Vasen, H. F., & DAF Study Group (2004). Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut*, *53*(3), 381–386.

Burn, J., Gerdes, A. M., Macrae, F., Mecklin, J. P., Moeslein, G., Olschwang, S., Eccles, D., Evans, D. G., Maher, E. R., Bertario, L., Bisgaard, M. L., Dunlop, M. G., Ho, J. W., Hodgson, S. V., Lindblom, A., Lubinski, J., Morrison, P. J., Murday, V., Ramesar, R., Side, L., ... CAPP2 Investigators (2011). Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, *378*(9809), 2081–2087.

Burton-Chase, A. M., Parker, W. M., Donato, K. M., McCormick, S., Gritz, E. R., Amos, C. I., Lu, K. H., Lynch, P. M., Rodriguez-Bigas, M. A., Nancy You, Y., & Peterson, S. K. (2017). Health-related quality of life in colorectal cancer survivors: are there differences between sporadic and hereditary patients? *Journal of patient-reported outcomes*, *2*(1), 21.

Calman K. C. (1984). Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *Journal of medical ethics*, *10*(3), 124–127.

Carethers, J. M., Smith, E. J., Behling, C. A., Nguyen, L., Tajima, A., Doctolero, R. T., Cabrera, B. L., Goel, A., Arnold, C. A., Miyai, K., & Boland, C. R. (2004). Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology*, *126*(2), 394–401.

C.A. Ripamonti, C.A. Clerici (2008). *Psicologia e salute: introduzione alla psicologia clinica in ambito sanitario / Bologna: Il Mulino, 2008. - ISBN 978-88-15-11396-2.*

Caruso, A., Vigna, C., & Gremigni, P. (2018). The Cancer Worry Scale Revised for Breast Cancer Genetic Counseling. *Cancer nursing*, *41*(4), 311–319.

Cella D. F. (1994). Quality of life: concepts and definition. *Journal of pain and symptom management*, *9*(3), 186–192.

Charlotte C. Sun, C. C., Meyer, L. A., Daniels, M. S., Bodurka, D. C., Nebgen, D. R., Burton-Chase, A. M., Lu, K. H., & Peterson, S. K. (2019). Women's preferences for

cancer risk management strategies in Lynch syndrome. *Gynecologic oncology*, 152(3), 514–521

Codori, A. M., Petersen, G. M., Miglioretti, D. L., Larkin, E. K., Bushey, M. T., Young, C., Brensinger, J. D., Johnson, K., Bacon, J. A., & Booker, S. V. (1999). Attitudes toward colon cancer gene testing: factors predicting test uptake. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 8(4 Pt 2), 345–351.

Codori, A. M., Waldeck, T., Petersen, G. M., Miglioretti, D., Trimbath, J. D., & Tillery, M. A. (2005). Genetic counseling outcomes: perceived risk and distress after counseling for hereditary colorectal cancer. *Journal of genetic counseling*, 14(2), 119–132.

Collins, V., Halliday, J., Warren, R., & Williamson, R. (2000). Cancer worries, risk perceptions and associations with interest in DNA testing and clinic satisfaction in a familial colorectal cancer clinic. *Clinical genetics*, 58(6), 460–468.

Collins, V. R., Meiser, B., Ukoumunne, O. C., Gaff, C., St John, D. J., & Halliday, J. L. (2007). The impact of predictive genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: three years after testing. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 9(5), 290–297

Custers, J. A., van den Berg, S. W., van Laarhoven, H. W., Bleiker, E. M., Gielissen, M. F., & Prins, J. B. (2014). The Cancer Worry Scale: detecting fear of recurrence in breast cancer survivors. *Cancer nursing*, 37(1), E44–E50.

de Jong, A. E., Hendriks, Y. M., Kleibeuker, J. H., de Boer, S. Y., Cats, A., Griffioen, G., Nagengast, F. M., Nelis, F. G., Rookus, M. A., & Vasen, H. F. (2006). Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*, 130(3), 665–671.

Deimling, G. T., Bowman, K. F., Sterns, S., Wagner, L. J., & Kahana, B. (2006). Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. *Psycho-oncology*, 15(4), 306–320.

de Vos tot Nederveen Cappel, W. H., Buskens, E., van Duijvendijk, P., Cats, A., Menko, F. H., Griffioen, G., Slors, J. F., Nagengast, F. M., Kleibeuker, J. H., & Vasen, H. F. (2003). Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut*, *52*(12), 1752–1755.

de Vos tot Nederveen Cappel WH, Meulenbeld HJ, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Menko FH, Griffioen G, Cats A, Morreau H, Gelderblom H, Vasen HF. (2004) Survival after adjuvant 5-FU treatment for stage III colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer*, *109*:468–71.

Dominguez-Valentin, M., Sampson, J. R., Seppälä, T. T., Ten Broeke, S. W., Plazzer, J. P., Nakken, S., Engel, C., Aretz, S., Jenkins, M. A., Sunde, L., Bernstein, I., Capella, G., Balaguer, F., Thomas, H., Evans, D. G., Burn, J., Greenblatt, M., Hovig, E., de Vos Tot Nederveen Cappel, W. H., Sijmons, R. H., ... Møller, P. (2020). Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, *22*(1), 15–25.

Dove-Edwin, I., Boks, D., Goff, S., Kenter, G. G., Carpenter, R., Vasen, H. F., & Thomas, H. J. (2002). The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer*, *94*(6), 1708–1712.

Douma, K. F., Aaronson, N. K., Vasen, H. F., Gerritsma, M. A., Gundy, C. M., Janssen, E. P., Vriends, A. H., Cats, A., Verhoef, S., & Bleiker, E. M. (2010). Psychological distress and use of psychosocial support in familial adenomatous polyposis. *Psycho-oncology*, *19*(3), 289–298.

Dunn, J., Ng, S. K., Breitbart, W., Aitken, J., Youl, P., Baade, P. D., & Chambers, S. K. (2013). Health-related quality of life and life satisfaction in colorectal cancer survivors: trajectories of adjustment. *Health and quality of life outcomes*, *11*, 46.

Dunn, J., & Steginga, S. K. (2000). Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psycho-oncology*, *9*(2), 137–146.

Esplen, M. J., Madlensky, L., Aronson, M., Rothenmund, H., Gallinger, S., Butler, K., Toner, B., Wong, J., Manno, M., & McLaughlin, J. (2007). Colorectal cancer survivors undergoing genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer: motivational factors and psychosocial functioning. *Clinical genetics*, 72(5), 394–401.

Esplen, M. J., Madlensky, L., Butler, K., McKinnon, W., Bapat, B., Wong, J., Aronson, M., & Gallinger, S. (2001). Motivations and psychosocial impact of genetic testing for HNPCC. *American journal of medical genetics*, 103(1), 9–15.

Esplen, M. J., Wong, J., Aronson, M., Butler, K., Rothenmund, H., Semotiuk, K., Madlensky, L., Way, C., Dicks, E., Green, J., & Gallinger, S. (2015). Long-term psychosocial and behavioral adjustment in individuals receiving genetic test results in Lynch syndrome. *Clinical genetics*, 87(6), 525–532.

Esplen, M. J., Urquhart, C., Butler, K., Gallinger, S., Aronson, M., & Wong, J. (2003). The experience of loss and anticipation of distress in colorectal cancer patients undergoing genetic testing. *Journal of psychosomatic research*, 55(5), 427–435.

Etchegary, H., Dicks, E., Tamutis, L., & Dawson, L. (2018). Quality of life following prophylactic gynecological surgery: experiences of female Lynch mutation carriers. *Familial cancer*, 17(1), 53–61.

Fallik, D., Borrini, F., Boige, V., Viguier, J., Jacob, S., Miquel, C., Sabourin, J. C., Ducreux, M., & Praz, F. (2003). Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer research*, 63(18), 5738–5744.

Fayers, P., & Machin, D. (2016). *Quality of Life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*. (3 ed.). Hoboken, NJ: Wiley Blackwell.

Galiatsatos, P., Rothenmund, H., Aubin, S., & Foulkes, W. D. (2015). Psychosocial Impact of Lynch Syndrome on Affected Individuals and Families. *Digestive diseases and sciences*, *60*(8), 2246–2250.

Giardiello, F. M., Allen, J. I., Axilbund, J. E., Boland, C. R., Burke, C. A., Burt, R. W., Church, J. M., Dominitz, J. A., Johnson, D. A., Kaltenbach, T., Levin, T. R., Lieberman, D. A., Robertson, D. J., Syngal, S., Rex, D. K., & US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (2014). Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology*, *147*(2), 502–526.

Geirdal, A. Ø., Maehle, L., Heimdal, K., Stormorken, A., Møller, P., & Dahl, A. A. (2006). Quality of life and its relation to cancer-related stress in women of families with hereditary cancer without demonstrated mutation. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, *15*(3), 461–470.

Geirdal, A. Ø., Reichelt, J. G., Dahl, A. A., Heimdal, K., Maehle, L., Stormorken, A., & Møller, P. (2005). Psychological distress in women at risk of hereditary breast/ovarian or HNPCC cancers in the absence of demonstrated mutations. *Familial cancer*, *4*(2), 121–126.

Gritz, E. R., Peterson, S. K., Vernon, S. W., Marani, S. K., Baile, W. F., Watts, B. G., Amos, C. I., Frazier, M. L., & Lynch, P. M. (2005). Psychological impact of genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(9), 1902–1910.

Haanstra, J. F., de Vos Tot Nederveen Cappel, W. H., Gopie, J. P., Vecht, J., Vanhoutvin, S. A., Cats, A., van der Zaag-Loonen, H. J., Langers, A. M., Bergmann, J. H., van de Meeberg, P. C., Dekker, E., Kleibeuker, J. H., Vasen, H. F., Nagengast, F. M., & van Duijvendijk, P. (2012). Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. *Diseases of the colon and rectum*, *55*(6), 653–659.

Hadley, D. W., Ashida, S., Jenkins, J. F., Martin, J. C., Calzone, K. A., Kuhn, N. R., McBride, C. M., Kirsch, I. R., & Koehly, L. M. (2010). Generation after generation: exploring the psychological impact of providing genetic services through a cascading approach. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, *12*(12), 808–815.

Hampel, H., Frankel, W. L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P., Nakagawa, H., Sotamaa, K., Prior, T. W., Westman, J., Panescu, J., Fix, D., Lockman, J., Comeras, I., & de la Chapelle, A. (2005). Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *The New England journal of medicine*, *352*(18), 1851–1860.

Hay, J. L., Buckley, T. R., & Ostroff, J. S. (2005). The role of cancer worry in cancer screening: a theoretical and empirical review of the literature. *Psycho-oncology*, *14*(7), 517–534.

Hendriks, Y. M., Wagner, A., Morreau, H., Menko, F., Stormorken, A., Quehenberger, F., Sandkuijl, L., Møller, P., Genuardi, M., Van Houwelingen, H., Tops, C., Van Puijenbroek, M., Verkuijlen, P., Kenter, G., Van Mil, A., Meijers-Heijboer, H., Tan, G. B., Breuning, M. H., Fodde, R., Wijnen, J. T., ... Vasen, H. (2004). Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: impact on counseling and surveillance. *Gastroenterology*, *127*(1), 17–25.

Hitchins M. P. (2013). The role of epigenetics in Lynch syndrome. *Familial cancer*, *12*(2), 189–205.

Kelly, W. E., & Miller, M. J. (1999). A discussion of worry with suggestions for counselors. *Counseling and Values*, *44*(1), 55–66.

Kempers, M. J. E., Kuiper, R. P., Ockeloen, C. W., Chappuis, P. O., Hutter, P., Rahner, N., Schackert, H. K., Steinke, V., Holinski-Feder, E., Morak, M., Kloor, M., Büttner, R., Verwiel, E. T. P., van Krieken, J. H., Nagtegaal, I. D., Goossens, M., van der Post, R. S.,

- Niessen, R. C., Sijmons, R. H., ... Sijmons, R.H. (2011). Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. *lancet oncology*, *12*(1), 49-55.
- Kirscht, J. P., Haefner, D. P., Kegeles, S. S., & Rosenstock, I. M. (1966). A national study of health beliefs. *Journal of health and human behavior*, *7*(4), 248–254.
- Kovacs, M. E., Papp, J., Szentirmay, Z., Otto, S., & Olah, E. (2009). Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Human mutation*, *30*(2), 197–203.
- Landsbergen, K. M., Prins, J. B., Brunner, H. G., & Hoogerbrugge, N. (2011). Shortened time interval between colorectal cancer diagnosis and risk testing for hereditary colorectal cancer is not related to higher psychological distress. *Familial cancer*, *10*(1), 51–57.
- Landsbergen, K. M., Prins, J. B., Brunner, H. G., van Duijvendijk, P., Nagengast, F. M., van Krieken, J. H., Ligtenberg, M., & Hoogerbrugge, N. (2012). Psychological distress in newly diagnosed colorectal cancer patients following microsatellite instability testing for Lynch syndrome on the pathologist's initiative. *Familial cancer*, *11*(2), 259–267.
- Lerman, C., Hughes, C., Trock, B. J., Myers, R. E., Main, D., Bonney, A., Abbaszadegan, M. R., Harty, A. E., Franklin, B. A., Lynch, J. F., & Lynch, H. T. (1999). Genetic testing in families with hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA*, *281*(17), 1618–1622.
- Lerman, C., Trock, B., Rimer, B. K., Jepson, C., Brody, D., & Boyce, A. (1991). Psychological side effects of breast cancer screening. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*, *10*(4), 259–267.
- Liang, J. T., Huang, K. C., Lai, H. S., Lee, P. H., Cheng, Y. M., Hsu, H. C., Cheng, A. L., Hsu, C. H., Yeh, K. H., Wang, S. M., Tang, C., & Chang, K. J. (2002). High-frequency microsatellite instability predicts better chemosensitivity to high-dose 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for stage IV sporadic colorectal cancer after palliative bowel resection. *International journal of cancer*, *101*(6), 519–525.
- Ligtenberg, M. J., Kuiper, R. P., Chan, T. L., Goossens, M., Hebeda, K. M., Voorendt, M., Lee, T. Y., Bodmer, D., Hoenselaar, E., Hendriks-Cornelissen, S. J., Tsui, W. Y.,

Kong, C. K., Brunner, H. G., van Kessel, A. G., Yuen, S. T., van Krieken, J. H., Leung, S. Y., & Hoogerbrugge, N. (2009). Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nature genetics*, *41*(1), 112–117.

Liu, B., Parsons, R., Papadopoulos, N., Nicolaides, N. C., Lynch, H. T., Watson, P., Jass, J. R., Dunlop, M., Wyllie, A., Peltomäki, P., de la Chapelle, A., Hamilton, S. R., Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (1996). Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nature medicine*, *2*(2), 169–174.

Li, X., Liu, G. & Wu, W. Recent advances in Lynch syndrome. (2021). *Exp Hematol Oncol* *10*, 37.

Lynch, H. T., Cristofaro, G., Rozen, P., Vasen, H., Lynch, P., Mecklin, J. P., & St John, J. (2003). History of the International Collaborative Group on Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer. *Familial cancer*, *2*(Suppl 1), 3–5.

Lynch, H. T., & Krush, A. J. (1971). Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer*, *27*(6), 1505–1511.

Lynch, H. T., Lynch, P. M., Lanspa, S. J., Snyder, C. L., Lynch, J. F., & Boland, C. R. (2009). Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical genetics*, *76*(1), 1–18.

Lynch, H. T., Shaw, M. W., Magnuson, C. W., Larsen, A. L., & Krush, A. J. (1966). Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Archives of internal medicine*, *117*(2), 206–212.

Lynch, H. T., Smyrk, T. C., Watson, P., Lanspa, S. J., Lynch, J. F., Lynch, P. M., Cavalieri, R. J., & Boland, C. R. (1993). Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology*, *104*(5), 1535–1549.

McAllister M. (2003). Personal theories of inheritance, coping strategies, risk perception and engagement in hereditary non-polyposis colon cancer families offered genetic testing. *Clinical genetics*, 64(3), 179–189.

Meiser, B., Collins, V., Warren, R., Gaff, C., St John, D. J., Young, M. A., Harrop, K., Brown, J., & Halliday, J. (2004). Psychological impact of genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Clinical genetics*, 66(6), 502–511.

Møller, P., Seppälä, T., Bernstein, I., Holinski-Feder, E., Sala, P., Evans, D. G., Lindblom, A., Macrae, F., Blanco, I., Sijmons, R., Jeffries, J., Vasen, H., Burn, J., Nakken, S., Hovig, E., Rødland, E. A., Tharmaratnam, K., de Vos Tot Nederveen Cappel, W. H., Hill, J., Wijnen, J., ... Mallorca Group (<http://mallorca-group.eu>) (2017). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*, 66(3), 464–472.

Møller, P., Seppälä, T., Bernstein, I., Holinski-Feder, E., Sala, P., Evans, D. G., Lindblom, A., Macrae, F., Blanco, I., Sijmons, R., Jeffries, J., Vasen, H., Burn, J., Nakken, S., Hovig, E., Rødland, E. A., Tharmaratnam, K., de Vos Tot Nederveen Cappel, W. H., Hill, J., Wijnen, J., ... Mallorca Group (<http://mallorca-group.eu>) (2017). Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut*, 66(3), 464–472.

Møller, P., Seppälä, T. T., Bernstein, I., Holinski-Feder, E., Sala, P., Gareth Evans, D., Lindblom, A., Macrae, F., Blanco, I., Sijmons, R. H., Jeffries, J., Vasen, H., Burn, J., Nakken, S., Hovig, E., Rødland, E. A., Tharmaratnam, K., de Vos Tot Nederveen Cappel, W. H., Hill, J., Wijnen, J. T., ... Mallorca Group (2018). Cancer risk and survival in *path_MMR* carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*, 67(7), 1306–1316.

- Mullens, A. B., McCaul, K. D., Erickson, S. C., & Sandgren, A. K. (2004). Coping after cancer: risk perceptions, worry, and health behaviors among colorectal cancer survivors. *Psycho-oncology*, *13*(6), 367–376.
- Newcomb, P. A., Haile, R. W., Lindor, N. M., Gallinger, S., Hopper, J. L., & Jenkins, M. A. (2013). Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Annals of surgical oncology*, *20*(6), 1829–1836.
- Niessen, R. C., Hofstra, R. M., Westers, H., Ligtenberg, M. J., Kooi, K., Jager, P. O., de Groote, M. L., Dijkhuizen, T., Olderode-Berends, M. J., Hollema, H., Kleibeuker, J. H., & Sijmons, R. H. (2009). Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes, chromosomes & cancer*, *48*(8), 737–744.
- Perrod, G., Rahmi, G., & Cellier, C. (2021). Colorectal cancer screening in Lynch syndrome: Indication, techniques and future perspectives. *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, *33*(4), 520–528.
- Ponz de Leon, M., Benatti, P., Di Gregorio, C., Pedroni, M., Losi, L., Genuardi, M., Viel, A., Fornasarig, M., Lucci-Cordisco, E., Anti, M., Ponti, G., Borghi, F., Lamberti, I., & Roncucci, L. (2004). Genetic testing among high-risk individuals in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *British journal of cancer*, *90*(4), 882–887.
- Renkonen-Sinisalo, L., Bützow, R., Leminen, A., Lehtovirta, P., Mecklin, J. P., & Järvinen, H. J. (2007). Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *International journal of cancer*, *120*(4), 821–824.
- Ribic, C. M., Sargent, D. J., Moore, M. J., Thibodeau, S. N., French, A. J., Goldberg, R. M., Hamilton, S. R., Laurent-Puig, P., Gryfe, R., Shepherd, L. E., Tu, D., Redston, M., & Gallinger, S. (2003). Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England journal of medicine*, *349*(3), 247–257.

Rijcken, F. E., Mourits, M. J., Kleibeuker, J. H., Hollema, H., & van der Zee, A. G. (2003). Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecologic oncology*, *91*(1), 74–80.

Rodriguez-Bigas, M. A., Boland, C. R., Hamilton, S. R., Henson, D. E., Jass, J. R., Khan, P. M., Lynch, H., Perucho, M., Smyrk, T., Sobin, L., & Srivastava, S. (1997). A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *Journal of the National Cancer Institute*, *89*(23), 1758–1762.

Schmeler, K. M., Lynch, H. T., Chen, L. M., Munsell, M. F., Soliman, P. T., Clark, M. B., Daniels, M. S., White, K. G., Boyd-Rogers, S. G., Conrad, P. G., Yang, K. Y., Rubin, M. M., Sun, C. C., Slomovitz, B. M., Gershenson, D. M., & Lu, K. H. (2006). Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *The New England journal of medicine*, *354*(3), 261–269.

Schneider, R., Schneider, C., Jakobeit, C., Fürst, A., & Möslein, G. (2014). Gender-Specific Aspects of Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis. *Viszeralmedizin*, *30*(2), 82–88.

Sehgal, R., Sheahan, K., O'Connell, P. R., Hanly, A. M., Martin, S. T., & Winter, D. C. (2014). Lynch syndrome: an updated review. *Genes*, *5*(3), 497–507.

Seppälä, T. T., Latchford, A., Negoi, I., Sampaio Soares, A., Jimenez-Rodriguez, R., Sánchez-Guillén, L., Evans, D. G., Ryan, N., Crosbie, E. J., Dominguez-Valentin, M., Burn, J., Kloor, M., Knebel Doeberitz, M. V., Duijnhoven, F., Quirke, P., Sampson, J. R., Møller, P., Möslein, G., & European Hereditary Tumour Group (EHTG) and European Society of Coloproctology (ESCP) (2021). European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *The British journal of surgery*, *108*(5), 484–498.

Stinton, C., Fraser, H., Al-Khudairy, L., Court, R., Jordan, M., Grammatopoulos, D., & Taylor-Phillips, S. (2021). Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer

using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies - A systematic review of test accuracy. *Gynecologic oncology*, 160(1), 148–160.

Stoffel, E. M., Mangu, P. B., Gruber, S. B., Hamilton, S. R., Kalady, M. F., Lau, M. W., Lu, K. H., Roach, N., Limburg, P. J., American Society of Clinical Oncology, & European Society of Clinical Oncology (2015). Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(2), 209–217.

Susswein, L. R., Marshall, M. L., Nusbaum, R., Vogel Postula, K. J., Weissman, S. M., Yackowski, L., Vaccari, E. M., Bissonnette, J., Booker, J. K., Cremona, M. L., Gibellini, F., Murphy, P. D., Pineda-Alvarez, D. E., Pollevick, G. D., Xu, Z., Richard, G., Bale, S., Klein, R. T., Hruska, K. S., & Chung, W. K. (2016). Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(8), 823–832.

Syngal, S., Brand, R. E., Church, J. M., Giardiello, F. M., Hampel, H. L., Burt, R. W., & American College of Gastroenterology (2015). ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *The American journal of gastroenterology*, 110(2), 223–263.

Tarlov, A. R., Ware, J. E., Jr, Greenfield, S., Nelson, E. C., Perrin, E., & Zubkoff, M. (1989). The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA*, 262(7), 925–930.

Thibodeau, S. N., Bren, G., & Schaid, D. (1993). Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science (New York, N.Y.)*, 260(5109), 816–819.

The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. (1995). *Social science & medicine (1982)*, 41(10), 1403–1409.

Umar, A., Boland, C. R., Terdiman, J. P., Syngal, S., de la Chapelle, A., Rüschoff, J., Fishel, R., Lindor, N. M., Burgart, L. J., Hamelin, R., Hamilton, S. R., Hiatt, R. A., Jass, J., Lindblom, A., Lynch, H. T., Peltomaki, P., Ramsey, S. D., Rodriguez-Bigas, M. A., Vasen, H. F., Hawk, E. T., ... Srivastava, S. (2004). Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(4), 261–268.

van Oostrom, I., Meijers-Heijboer, H., Duivenvoorden, H. J., Bröcker-Vriends, A. H., van Asperen, C. J., Sijmons, R. H., Seynaeve, C., Van Gool, A. R., Klijn, J. G., & Tibben, A. (2006). Experience of parental cancer in childhood is a risk factor for psychological distress during genetic cancer susceptibility testing. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 17(7), 1090–1095.

van Oostrom, I., Meijers-Heijboer, H., Lodder, L. N., Duivenvoorden, H. J., van Gool, A. R., Seynaeve, C., van der Meer, C. A., Klijn, J. G., van Geel, B. N., Burger, C. W., Wladimiroff, J. W., & Tibben, A. (2003). Long-term psychological impact of carrying a BRCA1/2 mutation and prophylactic surgery: a 5-year follow-up study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(20), 3867–3874.

Vasen, H. F., Blanco, I., Aktan-Collan, K., Gopie, J. P., Alonso, A., Aretz, S., Bernstein, I., Bertario, L., Burn, J., Capella, G., Colas, C., Engel, C., Frayling, I. M., Genuardi, M., Heinimann, K., Hes, F. J., Hodgson, S. V., Karagiannis, J. A., Lalloo, F., Lindblom, A., ... Mallorca group (2013). Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*, 62(6), 812–823.

Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M., & Lynch, H. T. (1991). The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Diseases of the colon and rectum*, 34(5), 424–425.

- Vasen, H. F., Watson, P., Mecklin, J. P., & Lynch, H. T. (1999). New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*, *116*(6), 1453–1456.
- Voorwinden, J. S., & Jaspers, J. P. (2016). Prognostic Factors for Distress After Genetic Testing for Hereditary Cancer. *Journal of genetic counseling*, *25*(3), 495–503.
- Ware, J. E., Jr, & Gandek, B. (1998). Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Journal of clinical epidemiology*, *51*(11), 903–912.
- Ware J. E., Jr (2000). SF-36 health survey update. *Spine*, *25*(24), 3130–3139.
- Ware, J. E., Jr, & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, *30*(6), 473–483.
- Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., et al. (1993) *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. New England Medical Center, the Health Institute, Boston.
- Warthin AS. (1925). The further study of a cancer family. *Cancer Research*, *9*:279–286.
- Win, A. K., Parry, S., Parry, B., Kalady, M. F., Macrae, F. A., Ahnen, D. J., Young, G. P., Lipton, L., Winship, I., Boussioutas, A., Young, J. P., Buchanan, D. D., Arnold, J., Le Marchand, L.,
- World Health Organization (1948) Constitution of the World Health Organization. Geneva, WHO Basic Documents.
- World Health Organization. (1986). *Ottawa charter for health promotion, 1986*. World Health Organization. Regional Office for Europe.
- Wullen, B., Mühlhöfer, A., & Zoller, W. G. (2001). Kontrollierte Studie über das Screening des kolorektalen Karzinoms in Familien mit hereditärem nichtpolypösem Kolonkarzinom [Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, *39*(11), 981–984.

Yurgelun, M. B., & Hampel, H. (2018). Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 38, 101–109.

Sitografia

AIOM Linee Guida Tumori del colon.

https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Colon.pdf

PDTA della Sindrome di Lynch in Regione Lombardia.

http://malattierare.marionegri.it/images/downloads/PDTA/PDTA_schede/sindrome_di_lynch.pdf

“Attività clinica”

<https://www.istitutotumori.mi.it/attivita-clinica-s.s.d.-tumori-ereditari-apparato-digerente>

“Struttura Semplice Tumori Ereditari dell’Apparato Digerente”

<https://www.istitutotumori.mi.it/s.s.d.-tumori-ereditari-dell-apparato-digerente>