

## **Mutazione BRCA1 e BRCA2 e rischio di tumori al seno: come scegliere la strategia di prevenzione migliore**

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

### **Indice**

Che cosa significa, per la donna e per la sua femminilità, avere un aumentato rischio di tumori al seno, o essere operata per un tumore?	pag.	1
Che cosa significa essere portatrici di una mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2?	pag.	2
Che cosa comporta avere queste mutazioni dal punto di vista del rischio di tumori al seno?	pag.	2
A che età è consigliata la mastectomia profilattica?	pag.	3
Se si tolgono entrambe le mammelle (mastectomia bilaterale) nelle portatrici di BRCA1/2 quali sono i vantaggi?	pag.	3
Se si tolgono ovaie e tube, quali sono i vantaggi per la salute? E i rischi?	pag.	3
Quali considerazioni è necessario condividere con la donna prima dell'eventuale intervento di mastectomia profilattica?	pag.	4
Se si non si ritiene di fare la mastectomia profilattica, quali altre opzioni di prevenzione o diagnosi precoce restano?	pag.	5
Le mutazioni BRCA1 e BRCA2 aumentano anche il rischio di avere altri tipi di tumori, oltre a mammelle e ovaie?	pag.	5
L'aver queste mutazioni aumenta i rischi di tumore anche nell'uomo?	pag.	6
Conclusioni	pag.	6
Approfondimenti specialistici	pag.	6

### **Che cosa significa, per la donna e per la sua femminilità, avere un aumentato rischio di tumori al seno, o essere operata per un tumore?**

Il tumore al seno colpisce la donna su molteplici fronti: di salute fisica generale in primis, ma anche psicoemotivi, sessuali e relazionali. Colpisce la femminilità, perché la mammella è l'organo più visibile e sensuale della donna. Avere un aumentato rischio, o ritrovarsi con una diagnosi di tumore al seno, colpisce la donna in tre grandi dimensioni della sua sessualità:

- **identità sessuale:** «Mi sento meno donna», «Non mi riconosco più nella mia femminilità»;
- **funzione sessuale:** «La mastectomia mi ha reso insensibile sul seno: non sento più niente! In più la pelle è anche più fredda»; «Ho meno desiderio, e mi sento anche meno desiderabile»; «L'idea che ho un rischio più alto di avere un tumore al seno mi fa sentire triste, mi ha fatto passare anche la voglia di far l'amore»; «Ho più difficoltà ad eccitarmi, a lasciarmi andare»;
- **relazione sessuale:** «La mia crisi, le mie paure hanno messo in crisi anche il nostro rapporto»; «Adesso abbiamo problemi anche lì».

E' quindi importante condividere le conoscenze sulle molte implicazioni di salute, fisica e

sessuale, che comporta l'essere portatrici di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, che aumentano il rischio di tumori al seno. E, ancor più, quando si riceve la diagnosi di tumore mammario, soprattutto nelle donne giovani (Graziottin 2017; Cardoso et al 2012).

### **Che cosa significa essere portatrici di una mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2?**

Questi geni (Breast Related Cancer Antigens) codificano e coordinano parte dell'efficienza del nostro sistema di difesa immunitario contro le **cellule "anarchiche"** che diventano poi tumorali: quando questi geni sono mutati, in particolare ma non solo nel caso dei BRCA 1 e 2, le cellule del tessuto mammario perdono progressivamente la sensibilità sia ai sistemi di controllo della loro moltiplicazione nel tessuto stesso, sia ai sistemi di controllo che le tengono legate a quel tessuto. A causa di questa perdita di controllo, le cellule anarchiche tendono sia a moltiplicarsi, sia a "staccarsi" dal tessuto originario, e quindi a migrare, a radicarsi in altri tessuti e lì moltiplicarsi, originando le metastasi.

Nelle persone sane, i geni BRCA1 e BRCA2 aiutano il nostro sistema immunitario, la nostra polizia di stato, a fare due cose: riconoscere le cellule con le alterazioni genetiche che, sommandosi nel tempo, le renderebbero sempre più anarchiche; e riparare tempestivamente i geni malati, così da mantenere, diciamo così, la giusta disciplina di ogni cellula all'interno del proprio tessuto e organo, anzitutto (ma non solo) mammella oppure ovaio. Avere questi geni "mutati" significa quindi:

- **avere cellule che tengono a moltiplicarsi di più e a staccarsi sempre di più dal tessuto originario**, diventando sempre più anarchiche;
- **avere una minore efficienza della nostra polizia di controllo e di riparazione del territorio**, che in questo caso è il tessuto mammario.

Il concetto chiave è che non tutte le persone portatrici di una mutazione genica del BRCA1, del BRCA2, o di entrambi, svilupperanno un tumore della mammella. Tutte però sono soggette a un maggior rischio e necessitano perciò di ponderate strategie per ridurre il rischio stesso e migliorare la qualità di vita e la sessualità, e aumentare la longevità in salute, su tutti i fronti.

### **Che cosa comporta avere queste mutazioni dal punto di vista del rischio di tumori al seno?**

E' bene descrivere che cosa significhino queste mutazioni, in base alle evidenze oggi disponibili:

- meno del 15% dei tumori alla mammella sono dovuti a mutazioni genetiche ereditarie;
- la maggioranza dei tumori su base genetica sono dovuti a mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2;
- il rischio di avere un tumore alla mammella nell'arco della vita ("rischio cumulativo") è intorno al **72% per le donne portatrici del gene BRCA1** e del **69% per le portatrici del BRCA2**, prima degli 80 anni di età;
- nelle portatrici di questi geni è anche più alto il rischio di avere tumori bilaterali e multicentrici, ossia originati da diverse cellule "anarchiche", che si trovano in parti diverse della ghiandola mammaria e in entrambe le mammelle.

Avere **la mutazione BRCA1** aumenta in particolare il rischio che:

- i tumori alle mammelle compaiano in età più giovane, in genere prima dei 50 anni;

- siano "triplo negativi", ossia che non abbiano recettori per gli estrogeni, il progesterone e la proteina HER-2, che media un fattore di crescita epiteliale. Quando le cellule tumorali hanno questi recettori sono in genere più differenziate, un po' meno aggressive e hanno un andamento clinico più controllabile con le terapie (I) ormonali, in caso di presenza, e quindi di positività, dei recettori ormonali per estrogeni e/o progesterone, o (II) con gli anticorpi monoclonali, in caso di positività all'HER-2. Il non avere questi tre recettori rende inefficaci e quindi non utilizzabili le terapie ormonali (tamoxifene o inibitori delle aromatasi), che sono invece efficaci nel caso di recettori ormonali positivi. La negatività per l'HER-2 rende inefficaci le terapie con anticorpi monoclonali, usati invece con buoni risultati in caso di positività dell'HER-2;

- abbiano di conseguenza un andamento clinico più aggressivo, per il fatto di non rispondere ai trattamenti già usati con successo in caso di tumori positivi per questi recettori (Franceschini et al 2019).

### **A che età è consigliata la mastectomia profilattica?**

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili ci dicono che è consigliata **fra i 35 e i 40 anni, o quando la donna abbia già completato il suo desiderio di maternità e di famiglia**. L'intervento riduce del 90-95 per cento l'incidenza del carcinoma alla mammella nelle portatrici, e secondo alcuni studi allunga la vita. Sembra migliorare nettamente anche la qualità della vita, grazie alla grande riduzione dell'angoscia di ammalarsi.

Va segnalato che l'asportazione di ovaie e tube da sola (salpingo-ovariectomia bilaterale), qualora si decida di farla per il concomitante aumento di rischio di carcinoma ovarico, riduce comunque di circa il 50 per cento il rischio di tumori alle mammelle nelle donne portatrici di BRCA1 e BRCA2, causando però tutti i sintomi della menopausa iatrogena, secondaria all'asportazione delle ovaie e delle tube, sintomi che sono più intensi nelle donne più giovani.

### **Se si tolgono entrambe le mammelle (mastectomia bilaterale) nelle portatrici di BRCA1/2 quali sono i vantaggi?**

I vantaggi più evidenti includono meno tumori alla mammella, meno tumori controlaterali (se un seno è già stato colpito da tumore) e minore mortalità da cancro mammario (Carbine et al 2018).

### **Se si tolgono ovaie e tube, quali sono i vantaggi per la salute? E i rischi?**

I vantaggi più evidenti includono (Eleje et al 2018):

- **meno carcinomi a tube ed ovaie**. Gli studi scientifici finora disponibili evidenziano la netta riduzione dei rischi di carcinoma delle ovaie. La mortalità da carcinoma delle ovaie è conseguentemente minima. E' inoltre segnalato con un aumento di sopravvivenza generale del 68% (OR=0.32) rispetto a chi non fa l'intervento.

- **meno carcinomi alla mammella**. E' ridotta del 42% la mortalità per carcinoma alla mammella (OR=0.58). I benefici in termini di riduzione della mortalità sembrano maggiori per le portatrici della mutazione BRCA1, anche perché gli studi includono un gruppo più alto di queste donne .

I rischi della menopausa precoce causata dall'asportazione delle ovaie sono legati alla precoce e drastica perdita degli ormoni sessuali (estrogeni, progesterone, testosterone), con effetti tanto maggiori quanto più è giovane la donna al momento dell'intervento (Graziottin 2017):

- **sintomi menopausali severi:** vampate, sudorazioni, insonnia, tachicardie notturne, caduta dell'umore e aumento dell'ansia, difficoltà di memoria, dolori articolari, secchezza vaginale, secchezza e assottigliamento della cute, se non viene iniziata una terapia ormonale sostitutiva attentamente valutata e personalizzata (Gasparri et al 2019; Gordhandas et al 2019);
- **deterioramento cognitivo,** fino alla demenza di Alzheimer: entrambi tendono a comparire prima nelle donne che hanno avuto ovariectomia bilaterale, per qualsiasi indicazione medica (Rocca et al 2007, 2014);
- **perdita di tessuto osseo,** con osteopenia fino all'osteoporosi e alle fratture associate;
- **perdita di tessuto muscolare,** con sarcopenia;
- **malattie cardiovascolari:** ipertensione, infarto, trombosi/ictus;
- **disfunzioni sessuali:** dolore ai rapporti, secchezza vaginale, perdita del desiderio sessuale, difficoltà orgasmiche;
- **ridotta qualità di vita** (Gasparri et al 2019; Gordhandas et al 2019).

### **Quali considerazioni è necessario condividere con la donna prima dell'eventuale intervento di mastectomia profilattica?**

Sono riflessioni importanti affinché la decisione, di operare o meno, sia assunta in modo consapevole e ponderato (Franceschini et al 2019; Graziottin 2017):

- **l'intervento non può garantire il 100 per cento di eliminazione di cellule mammarie:** le dimensioni di una cellula umana variano da 10 a 100 micron, con una media tra 20 a 40 micron (1 micron equivale a 1 millesimo di millimetro). Anche l'intervento più accurato può lasciare in sede una minima quota di cellule mammarie. E' possibile inoltre che vi siano piccole aree di tessuto mammario in altra sede (ectopiche), per esempio in alto, lungo il prolungamento ascellare o lungo i residui della cosiddetta "linea del latte" (quella dove a volte troviamo mammelle o capezzoli soprannumerari, residuo delle mammelle multiple presenti in altri mammiferi). I ricercatori ritengono che il rischio complessivo legato a tessuto residuo sia del 2-5 per cento;
- **esteticamente l'intervento può non dare i risultati di una mastoplastica additiva cosmetica.** Nel complesso gli effetti collaterali sono intorno al 15-20 per cento. Includono risultati cosmetici poco soddisfacenti, che possono richiedere un secondo intervento; ematomi; infezioni; ischemie nella zona dell'areola o della cute adiacente; fallimenti degli impianti protesici;
- **dal punto di vista psicosessuale, vanno considerati alcuni rischi specifici,** tra cui la perdita di sensibilità tattile ed erotica sul capezzolo e l'areola, anche se il chirurgo oggi cerca di non ledere le fibre nervose sensitive che li innervano (nerve sparing technique); la perdita dell'orgasmo attivato dalla stimolazione del capezzolo, nelle donne che prima lo godevano; alterazioni della sensibilità, con la sensazione di avere "spillini" o "piccole punture", o comunque sensazioni fastidiose (parestesie). Queste alterazioni della sensibilità, dovute alla lesione delle piccole terminazioni nervose sensitive, a causa dell'intervento, sono avvertite soprattutto vicino alle cicatrici, che a volte possono risultare rosse, rilevate, spiacevolmente visibili (cheloidi). Molte

donne riferiscono inoltre un senso di "estraneità" in quelle mammelle, magari belle, nel senso di chirurgicamente ed esteticamente ben riuscite, ma insensibili e più fredde, e hanno un'immagine corporea diversa e meno soddisfacente. Complessivamente possono sentirsi anche meno attraenti sessualmente (Graziottin 2017).

In positivo, la maggioranza delle donne dopo la mastectomia bilaterale riferisce **una netta riduzione dell'angoscia di potersi ammalare**, con un netto aumento della serenità e della qualità della vita complessiva. Proprio perché gli aspetti da considerare sono molteplici, le linee guida consigliano di valutare i pro e i contro dell'eventuale intervento, in centri oncologici specializzati, e con un'équipe multidisciplinare, all'interno della quale, accanto al senologo oncologo e ad altri specialisti medici, ci sia anche lo psicologo/a. E' necessario inoltre che vengano presentate bene anche le opzioni preventive alternative alla mastectomia profilattica.

Se la donna, ben informata, decide per l'intervento, le evidenze scientifiche suggeriscono di procedere a una mastectomia bilaterale risparmiando il capezzolo (nipple sparing technique) e possibilmente l'innervazione sensitiva (nerve sparing technique), con ricostruzione immediata con protesi bilaterali, per ridurre i rischi e ottimizzare il risultato, anche psicosessuale.

### **Se si non si ritiene di fare la mastectomia profilattica, quali altre opzioni di prevenzione o diagnosi precoce restano?**

Le Società Scientifiche consigliano di fare **un monitoraggio mammario più precoce e accurato**, e quindi di fare ecografia mammaria e mammografia **già a partire dai 25 anni**, per aumentare la probabilità di una diagnosi davvero tempestiva, da alternare con la risonanza magnetica mammaria, anche a cadenza semestrale, su giudizio del senologo-oncologo di fiducia.

I **farmaci** più usati per la prevenzione sono:

- i **SERMS** (Selective Estrogen Receptors Modulators, modulatori selettivi del recettore estrogenico). Non sono ormoni e non diventano ormoni. Interagiscono con i recettori degli estrogeni, come una chiave nella serratura. Sulla mammella questa interazione blocca il recettore degli estrogeni, soprattutto di tipo A, che media le azioni proliferative. In questo modo si riduce il rischio di tumori al seno. Il tamoxifene è il SERM più usato da decenni per ridurre il rischio sia di tumori al seno, sia di recidive. Altri SERMs sono l'ospemifene e il bazedoxifene;
- gli **inibitori dell'aromatasi**, che bloccano il passaggio da ormoni maschili, come il testosterone, ben presente anche nelle donne, a estrogeni.

Non ci sono al momento dati definitivi sull'entità della riduzione del rischio di tumori mammari con questi farmaci nelle donne con mutazioni BRCA1 e/o BRCA2.

### **Le mutazioni BRCA1 e BRCA2 aumentano anche il rischio di avere altri tipi di tumori, oltre a mammelle e ovaie?**

Proprio perché è ridotta la capacità generale di difesa immunitaria contro le cellule anarchiche, i ricercatori hanno evidenziato un più modesto aumento di rischio anche per altri tumori, globalmente più basso rispetto a mammelle e ovaie. Attualmente, in base ai dati disponibili, è possibile affermare che le due mutazioni aumentano il rischio oncologico generale, in particolare di:

- **tumori al colon** (OR=1.49, ossia il rischio aumenta del 49%) nelle persone, uomini e donne, portatrici della mutazione sul gene BRCA1, mentre il BRCA2 non sembra comportare un aumento di questo rischio (Oh et al 2018);
- **tumori al pancreas**, ad andamento familiare, soprattutto del tipo adenocarcinoma duttale pancreatico;
- **tumori alla pelle**: questo è un problema più discusso, perché ci sono dati contrastanti sul possibile maggior rischio di melanoma nelle persone portatrici di mutazione BRCA2; i dati sono più tranquillizzanti per la mutazione BRCA1. Sono contrastanti anche i dati sul rischio degli altri tumori della pelle (carcinomi spinocellulari e basocellulari). Gli esperti suggeriscono di fare comunque un controllo dermatologico annuale (Gumaste et al 2015).

### **L'aver queste mutazioni aumenta i rischi di tumore anche nell'uomo?**

I dati più recenti indicano che **il rischio di tumori alla prostata** quasi raddoppia nei portatori di queste mutazioni (OR=1.90). Questo netto aumento è legato al forte impatto dei portatori della mutazione BRCA2, in cui questo rischio aumenta più di due volte e mezzo (OR=2.64), mentre resta molto più contenuto nei portatori della mutazione BRCA1 (OR=1.35).

La mutazione BRCA2 è più frequente nei portatori di tumori alla prostata. Sembra correlata anche a una maggiore mortalità. Una diagnosi tempestiva di queste mutazioni può, in positivo, aiutare l'urologo oncologo a riconoscere i pazienti a più alto rischio di tumori aggressivi, per iniziare tempestivamente terapie più efficaci (Oh et al 2019).

### **Conclusioni**

Quando viene diagnosticata la mutazione BRCA1 e/o BRCA2, è opportuna una valutazione accurata e ponderata dei rischi che questa comporta e delle strategie di prevenzione più adatte alla singola donna, anche in considerazione dell'età, dell'aver o meno già realizzato il suo progetto di maternità o di famiglia, delle sue paure e delle sue priorità.

E' importante offrirle un adeguato supporto medico, ma anche psicosessuale, personale e/o di coppia, se indicato e desiderato.

---

---

#### **Approfondimenti specialistici**

Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 5; 4: CD002748

Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. Eur J Cancer. 2012 Dec; 48 (18): 3355-77

Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral

salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 24; 8: CD012464

Franceschini G, Di Leone A, Terribile D, Sanchez MA, Masetti R. Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. *Ann Ital Chir.* 2019; 90: 1-2

Gasparri ML, Taghavi K, Fiacco E, Zuber V, Di Micco R, Gazzetta G, Valentini A, Mueller MD, Papadia A, Gentilini OD. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy for BRCA mutation carriers and hormonal replacement therapy: if it should rain, better a drizzle than a storm. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 29; 55 (8)

Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol.* 2019 Apr; 153 (1): 192-200

Graziottin A. Breast cancer and sexuality with focus in young women: from evidence-based data to women's wording to treatment perspectives. In: Veronesi U, Goldhirsch A, Veronesi P, Gentilini O, Leonardi MC. *Breast cancer. Innovation in research and management.* Springer Verlag, 2017, p. 739-752

Gumaste PV, Penn LA, Cymerman RM, Kirchhoff T, Polsky D, McLellan B. Skin cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Dermatol.* 2015 Jun; 172 (6): 1498-1506

Oh M, McBride A, Yun S, Bhattacharjee S, Slack M, Martin JR, Jeter J, Abraham I. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Nov 1; 110 (11): 1178-1189

Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, Jeter J, Martin JR, Babiker HM, McBride A, Abraham I. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: a meta-analysis. *Prostate.* 2019 Jun; 79 (8): 880-895

Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, Melton LJ 3rd. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007. 69 (11): 1074-83

Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 May 25; 389 (1-2): 7-12

---

---