

## CARCINOMA MAMMARIO: SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI

### CARCINOMA DELLA MAMMELLA MASCHILE

Il carcinoma della mammella maschile ha una frequenza pari allo 0,5-1% del corrispondente nelle donne. Nelle ultime decadi l'incidenza della malattia non si è sostanzialmente modificata a differenza di quanto avvenuto nel sesso femminile dove si è assistito a un crescente aumento del numero di casi. Tre sono i principali fattori di rischio: la sindrome di Klinefelter a cui è legato un rischio stimato fino 50 volte superiore), la storia familiare spiccatamente positiva e la presenza di una mutazioni di BRCA2. Criptorchidismo, orchiti, traumi testicolari, infertilità, obesità e cirrosi sono altri fattori che risultano associati a un aumento del rischio ma in misura meno significativa mentre non ci sono evidenze di una correlazione con ginecomastia, pregresse patologie mammarie benigne e traumi in regione mammaria

Per quanto riguarda le caratteristiche istologiche e bio-patologiche tipo istologico, grading nucleare e indice di proliferazione sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli normalmente riscontrati nei tumori femminili. L'assetto recettoriale è invece diverso, nei maschi infatti la percentuale di casi con uno o entrambi i recettori positivi è maggiore raggiungendo mediamente valori del 75-80%.

Per la scarsa consapevolezza della possibilità di poter sviluppare un carcinoma della mammella gli uomini sono portati a trascurarne i sintomi. Questo comporta spesso un ritardo nell'identificazione della malattia per cui, al momento della diagnosi, le dimensioni dei tumori e il numero di casi con metastasi linfonodali risultano mediamente di un terzo maggiori nei maschi rispetto alle donne. Per contro, a parità di stadio, i valori di prognosi e sopravvivenza sono sovrapponibili in entrambi i sessi.

Per il controllo loco-regionale la mastectomia rappresenta l'intervento di elezione mentre per la stadiazione ascellare, soprattutto in assenza di adenopatie clinicamente e/o eco graficamente sospette, in luogo della dissezione linfonodale di principio va senz'altro preferita la biopsia del linfonodo sentinella seguita, solo in caso di positività, dall'asportazione radicale di tutti i linfonodi ascellari. Le indicazioni alla radioterapia - dopo chirurgia o nei casi localmente avanzati - non differiscono da quelle poste per il carcinoma della mammella femminile. Simili sono anche i criteri utilizzati per la scelta della terapia medica adiuvante. Nei casi con recettori positivi il trattamento standard è oggi rappresentato dall'assunzione di Tamoxifen (20 mg/die per 5 anni) anche in considerazione del fatto che non ci sono ancora dati consolidati relativi all'uso degli inibitori dell'aromatasi. La terapia ormonale rappresenta l'opzione terapeutica di prima linea anche nella malattia metastatica mentre la chemioterapia dovrebbe essere riservata ai casi con recettori negativi o non più responsivi alla ormonoterapia stessa

### Bibliografia

- Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann of Int Med 2002; 137: 678-687.
- Javidiparsijani S, Rosen LE, Gattuso P; Male Breast Carcinoma: A Clinical and Pathological Review. Int J Surg Pathol. 2016 Nov 9. pii: 1066896916675953.
- Ruddy KJ, Winer EP: Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment and survivorship. Ann Oncol 2013; 24:1434-1443.

## Collegio Italiano dei Senologi – linee guida 2016

### *Carcinoma mammario:situazioni cliniche particolari*

- Deb S, Lakhani SR, Ottini L, Fox SB ; The cancer genetics and pathology of male breast cancer. *Histopathology*. 2016 Jan;68(1):110-8. doi: 10.1111/his.12862.
- Greif JM, Pezzi CM, Klimberg VS, Gender differences in breast cancer: analysis of 13,000 breast cancers in men from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012:3199-3204.
- Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol*. 2013 May;20(5):1545-1550.
- Kuba S, Ishida M, Oikawa M, Nakamura Y; Aromatase inhibitors with or without luteinizing hormone-releasing hormone agonist for metastatic male breast cancer: report of four cases and review of the literature.
- Hong JH, Ha KS, Jung YH; Clinical Features of Male Breast Cancer: Experiences from Seven Institutions Over 20 Years. *Cancer Res Treat*. 2016 Oct;48(4):1389-1398. Epub 2016 Apr 11.
- Van der Pol CC, Lacle MM, Witkamp AJ et Al; Prognostic models in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Nov;160(2):339-346. Epub 2016 Sep 26.
- Staruch RM, Rouhani MJ, Ellabban M; The surgical management of male breast cancer: Time for an easy access national reporting database? *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Jun 21;9:41-9. doi: 10.1016/j.amsu.2016.06.001. eCollection 2016.
- Gargiulo P, Pensabene M, Milano M et Al; Long-term survival and BRCA status in male breast cancer: a retrospective single-center analysis. *BMC Cancer*. 2016 Jul 4;16:375. doi: 10.1186/s12885-016-2414-y.
- Henriques Abreu M, Henriques Abreu P, Afonso N et Al; Patterns of recurrence and treatment in male breast cancer: A clue to prognosis? *Int J Cancer*. 2016 Oct 15;139(8):1715-20. doi: 10.1002/ijc.30225. Epub 2016 Jul 8.
- Leone JP, Zwenger AO, Iturbe J. et Al; Prognostic factors in male breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr;156(3):539-48. doi: 10.1007/s10549-016-3768-1. Epub 2016 Apr 2.
- Burki TK. Genomic profiling of male breast cancer. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):e141. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00179-0. Epub 2016 Mar 18.
- Silvestri V, Barrowdale D, Mulligan AM et Al; Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*. 2016 Feb 9;18(1):15. doi: 10.1186/s13058-016-0671-y.
- Chau A, Jafarian N, Rosa M; Male Breast: Clinical and Imaging Evaluations of Benign and Malignant Entities with Histologic Correlation. *Am J Med*. 2016 Aug;129(8):776-91.
- Zaenger D, Rabatic BM, Dasher B, Mourad WF; Is Breast Conserving Therapy a Safe Modality for Early-Stage Male Breast Cancer? *Clin Breast Cancer*. 2016 Apr;16(2):101-4. doi: 10.1016/j.clbc.2015.11.005.
- Popovic DS, Popovic LS; Obesity and breast cancer - Association even more relevant in males? *Eur J Intern Med*. 2016 Apr;29:e11-2. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.024. No abstract available.
- Ferzoco RM, Ruddy KJ; The Epidemiology of Male Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2016 Jan;18(1):1. doi: 10.1007/s11912-015-0487-4.

## CARCINOMA OCCULTO A ESORDIO LINFONODALE ASCELLARE

Nelle situazioni di metastasi linfonodali ascellari da carcinoma accertate citologicamente o istologicamente (CUP syndrome degli Autori anglosassoni ovvero carcinoma unknown primary), la presunta origine mammaria (< 1% dei tumori della mammella) deve essere ricercata con metodiche immunoistochimiche sul linfonodo mentre la ricerca del primitivo deve essere attuata anche con metodiche avanzate di imaging a livello mammario. All' iter diagnostico tradizionale (esame clinico accurato, mammografia ed ecografia) deve essere aggiunta la risonanza magnetica nucleare, eventualmente associata a biopsia RMN guidata; vi sono segnalazioni di utilità dell'impiego della PET.

La prognosi sembra essere migliore di quella osservata con il medesimo interessamento linfonodale ma con lesione primaria evidente. Dal punto di vista dell'approccio locale, in luogo della mastectomia radicale modificata (associata al mancato riscontro del tumore primitivo in 1/3 dei casi), indicata la linfadenectomia ascellare completa seguita da radioterapia sull'intera mammella (60 Gy). Riguardo la sequenza terapeutica post-chirurgica la priorità è rappresentata dal trattamento sistemico e l'attuazione della radioterapia sulla mammella al termine non influenza negativamente il controllo locale.

### Bibliografia

- Anderson SR, Scarborough CS. - Axillary node metastatic carcinoma without definitive primary: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2016;25:196-8.
- Sohn G, Son BH, Lee SJ, Kang EY et Al - Treatment and survival of patients with occult breast cancer with axillary lymph node metastasis: a nationwide retrospective study. *J Surg Oncol.* 2014 Sep;110(3):270-4.
- Sanguinetti A, Polistena A, D'Ermo G - Axillary metastases from occult breast cancer. Our experience. *Ann Ital Chir.* 2014 Feb 28;85
- Masinghe SP, Faluyi OO, Kerr GR, Breast radiotherapy for occult breast cancer with axillary nodal metastases--does it reduce the local recurrence rate and increase overall survival? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011 Mar;23(2):95-100
- Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jan;119(1):1-11.
- Tamiolakis D, Antoniou C. Axillary nodal metastasis of occult breast primary cancer. *Chirurgia (Bucur)* .2008 Jul-Aug;103(4):467-71
- Varadarajan R, Edge SB, Yu J, Watroba N, Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology.* 2006;71(5-6):456-9
- Yamaguchi H, Ishikawa M, Hatanaka K, Occult breast cancer presenting as axillary metastases. *Breast.* 2006 Apr;15(2):259-62
- Matsuoka K, Ohsumi S, Takashima S, Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases: follow-up of eleven patients. *Breast Cancer.* 2003;10(4):330-4
- Brill KL, Brenin DROccult breast cancer and axillary mass. *Curr Treat Options Oncol.* 2001 Apr;2(2):149-55.
- Schelfout K, Kersschot E, Van Goethem M, Breast MR imaging in a patient with unilateral axillary lymphadenopathy and unknown primary malignancy. *Eur Radiol.* 2003 Sep;13(9):2128-32.

## **CARCINOMA MAMMARIO BILATERALE**

L'incidenza del carcinoma bilaterale della mammella risulta poco superiore al 3% di tutti i tumori mammari; in particolare i tumori sincroni rappresentano lo 0.6%, mentre i metacroni costituiscono il 2.2%. In realtà non esiste una esatta definizione dei tumori sincroni dal momento che a seconda della letteratura vengono considerati tali i tumori diagnosticati contemporaneamente o nell'ambito di 1, 3, 6 sino a 12 mesi dal primo intervento.

Una storia familiare positiva é di più frequente riscontro nei tumori metacroni. Non sono segnalate differenze particolari per l'età di comparsa o lo stadio alla diagnosi rispetto alle forme unilaterali. Nelle forme sincrone l'istotipo lobulare sembra essere più frequente. Sotto il profilo prognostico viene segnalata una prognosi peggiore per le forme sincrone , forse legata a caratteristiche biologiche particolari quali quelle di una maggiore overespressione di HER-2-Neu. In queste forme sono inoltre inferiori sia la sopravvivenza globale che quella libera da malattia.

Per le forme metacrone invece la sopravvivenza sembra essere in relazione anche alla lunghezza dell'intervallo di comparsa. Dal punto di vista terapeutico, sia per le forme sincrone che per quelle metacrone, il trattamento va programmato in base allo stadio di malattia e considerando il risultato estetico. Non vi sono controindicazioni all'esecuzione del trattamento radiante per le forme sincrone e metacrone; di conseguenza può essere indicato l'impiego della chirurgia conservativa secondo le indicazioni tradizionali.

### **Bibliografia**

- Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F et AL. - Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep;153(2):277-83.
- Ibrahim NY, Sroor MY, Darwish DO - Impact of bilateral breast cancer on prognosis: synchronous versus metachronous tumors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(3):1007-10.
- Holm M, Tjønneland A, Balslev E et AL. - Prognosis of synchronous bilateral breast cancer: a review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Aug;146(3):461-75.
- Setz-Pels W, Duijm LE, Groenewoud JH et AL. - Patient and tumor characteristics of bilateral breast cancer at screening mammography in the Netherlands, a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Oct;129(3):955-61.
- Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N et AL. - Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Feb;126(1):131-40.
- Skasko E, Kluska A, Niwińska A et AL. - Age at onset of bilateral breast cancer, the presence of hereditary BRCA1, BRCA2, CHEK2 gene mutations and positive family history of cancer.
- Irvine T, Allen DS, Gillett C et AL. - Prognosis of synchronous bilateral breast cancer. *Br J Surg.* 2009 Apr;96(4):376-80
- Marpeau O, Ancel PY, Antoine M et AL. - Synchronous bilateral breast cancer: risk factors, diagnosis, histology and treatment. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 Jan;36(1):35-44.
- Crowe JP, Patrick RJ, Rybicki LA et AL. - HER2 status in bilateral breast cancer. *Int J Fertil Womens Med.* 2006 Sep-Oct;51(5):219-23.
- Verkooijen HM, Chatelain V, Fioretta G et AL. - Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Nov;105(3):347-57.