

SITUAZIONI CLINICHE PARTICOLARI

Gruppo di lavoro

C. Andreoli, Milano - coordinatore

R. Aldi (Lucca) - M. Bortul (Trieste) - L. Branchini (Castellanza) - A. Caramanica (Arezzo) - I. D'Angelo (Cefalù) - A. D'Amuri (Tricase) - D. Friedman (Genova) - L. Galletto (Savigliano) - I. Gomarasca (Rho) - W. Gatzemeier (Milano) - R. Giardini (Milano) - M. Lagrassa (Aviano) - P. Maddaluno (Napoli) - P. Malerba (Milano) - S. Perrotta (Napoli) - P.C. Rasso (Novi Ligure) - F. Ricci (Latina) - P.A. Riccio (Imola) - G. Scaperotta (Milano) - R. Spina (Napoli) - G. Tazzioli (Modena) - A. Testori (Milano) - R. Thomas (Napoli) - U. Torchia (Messina) - Cristiana Vidali (Trieste) - M. Zuradelli (Milano).

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. Nei paesi occidentali, Italia compresa, si registra mediamente 1 caso ogni 100.000 abitanti.

Tre sono i principali fattori di rischio: la sindrome di Klinefelter (cariotipo XXY) che si ritrova nell'anamnesi del 4% dei maschi affetti da carcinoma mammario, la storia familiare spiccatamente positiva e la presenza di mutazioni di BRCA1 e, soprattutto, di BRCA2 che si riscontra in circa il 15% dei casi. Va inoltre ricordato che i maschi con questo tipo di mutazione genetica presentano anche un maggior rischio di sviluppare un carcinoma della prostata per cui è importante che queste persone vengano inserite anche in protocolli di controllo urologici. Non ci sono invece evidenze di una significativa correlazione con la ginecomastia né con 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'istologico di gran lunga più frequente è il duttale infiltrante mentre raro è il lobulare proprio a causa della conformazione della mammella maschile che non presenta le unità duttulo-lobulari. L'assetto recettoriale è invece diverso, nei maschi infatti la maggior parte dei casi (75-80%) è di tipo luminale A con elevata percentuale di recettori positivi sia per estrogeni che per progesterone.

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. Nei pazienti sani in cui sia stata accertata una mutazione di BRCA1 o BRCA2 può essere proposta la mastectomia bilaterale profilattica e, in quelli con diagnosi di carcinoma, la mastectomia controlaterale contestuale alla mastectomia. Per la stadiazione ascellare, soprattutto in assenza di adenopatie clinicamente e/o ecograficamente 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 ed in particolare richiedono il trattamento i casi:

- tumori > di 5 cm indipendentemente dallo stato dei linfonodi ascellari
- tumori di qualsiasi dimensione con infiltrazione della cute o del muscolo pettorale e parete toracica
- presenza di più di 4 linfonodi ascellari metastatici

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. Va comunque sottolineato che studi retrospettivi di recente pubblicazione hanno dimostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza in pazienti con malattia in stadio I e II trattati con chemioterapia CMF e FEC. Nei casi HER2 positivi, nonostante siano scarsissime le segnalazioni in letteratura sull'uso del trastuzumab nei maschi, appare comunque ragionevole offrire quest'opzione terapeutica in associazione con chemioterapia ed eventuale terapia ormonale visti i risultati ottenuti nelle donne.

BIBLIOGRAFIA

- Eggemann H, Bernreiter AL, Reinisch M, Loibl S, Taran FA, Costa SD, Ignatov A. Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: prospective cohort analysis. *Br J Cancer*. 2019 Feb;120(3)
- Simsek O, Belli AK, Aydogan F, Karatas A, Canbay E, Kepil N, Selcukbiricik F, Celik V, Uras C. Combination Technique Is Superior to Dye Alone in Identification of the Sentinel Lymph Node in Male Breast Cancer. *Am Surg*. 2018 Dec 1;84(12):1957-1960.
- Oana Cristina V, Monica Mihaela C, Daniel I, Maria S, Adrian Vasile D, Oana Mari P. Histology of Male Breast Lesions. Series of Cases and Literature Review. *Maedica (Buchar)*. 2018 Sep;13(3):196-201
- Wei JL, Zhang JX, Fu DY. Characterization and prognosis of estrogen receptor-positive/progesterone receptor-negative male breast cancer: a population-based study. *World J Surg Oncol*. 2018 Dec 17;16(1):236.
- Altman AM, Marmor S. ASO Author Reflections: 21-Gene Recurrence Scores in Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Dec;25(Suppl 3)
- Wang W, Xu X, Tian B, Wang Y, Du L, Sun T, Shi Y, Zhao X, Jia Y, Xi Y, Jing J. Clinical features of patients with male breast cancer in Shanxi province of China from 2007 to 2016. *J Investig Med*. 2018 Oct 27. pii: jim-2018-000823.
- Vadi SK, Mittal BR, Sood A, Singh G, Bal A, Parihar AS, Bhattacharya A. Diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT imaging in suspected recurrence of male breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2019 Jan;40(1):63-72.

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida

Situazioni cliniche particolari (ultimo aggiornamento 31 gennaio 2019)

- Li N, Wang X, Zhang H, Wang H.
Young male breast cancer, a small crowd, the survival, and prognosis?: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(40):e12686.
- Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, Elias AD, Baskin-Bey ES, Cardoso F.
Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Sep 28.
- Nemchek L.
Male Breast Cancer: Examining Gender Disparity in Diagnosis and Treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2018 Oct 1;22(5):E127-E133.
- Leon-Ferre RA, Giridhar KV, Hieken TJ, Mutter RW, Couch FJ, Jimenez RE, Hawse JR,
A contemporary review of male breast cancer: current evidence and unanswered questions. *Cancer Metastasis Rev*. 2018 Dec;37(4):599-614.
- Grönberg M, Nilsson C, Markholm I, Hedenfalk I, Blomqvist C, Holmberg L, Tiensuu Janson E, Fjällskog ML.
Ghrelin expression is associated with a favorable outcome in male breast cancer. *Sci Rep*. 2018 Sep 11;8(1):13586
- Wan BA, Ganesh V, Zhang L, Sousa P, Drost L, Lorentz J
Response to: The Survival Time of 8376 Male Breast Cancer Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018 Dec;30(12):818-819.
- Fentiman IS.
Surgical options for male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Dec;172(3):539-544
- Özkurt E, Tükenmez M, Yılmaz R, Cabioglu N, Müslümanoğlu M, Dinççağ AS, İğci A, Özmen V.
Favorable Long-Term Outcome in Male Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2018 Jul 1;14(3):180-185. .
- Chesebro AL, Rives AF, Shaffer K.
Male Breast Disease: What the Radiologist Needs to Know. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2018 Jul 29. pii: S0363-0188(18)30061-6.
- Demoor-Goldschmidt C, Allodji RS, Jackson A, Vu-Bezin G, Souchard V, Fresneau B,
Breast Cancer, Secondary Breast Cancers in Childhood Cancer Male Survivors-Characteristics and Risks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Nov 1;102(3):578-583
- Abd-Elhay FA, Elhousseiny KM, Kamel MG, Low SK, Sang TK, Mehayar GM, Nhat Minh LH, Hashan MR, Huy NT.
Negative Lymph Node Count and Lymph Node Ratio Are Associated With Survival in Male Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018 Dec;18(6):e1293-e1310.
- Wang J, Sun Y, Qu J, Zuo H, Zhao X, Liu L, Feng J, Wang J, Zhang G.
Survival analysis for male ductal and lobular breast cancer patients with different stages. *Future Oncol*. 2018 Aug 8.
- Gao Y, Heller SL, Moy L.
Male Breast Cancer in the Age of Genetic Testing: An Opportunity for Early Detection, Tailored Therapy, and Surveillance. *Radiographics*. 2018 Sep-Oct;38(5):1289-1311
- Mannu GS, Gammer B, Bettencourt-Silva JH, Tsoti SM, Wekesa W, Ahmed SF, Cunnick G.
Prognostic factors for male breast cancer: A breast center's 10-year experience. *Breast J*. 2018 Nov;24(6):1116-1117.
- Liu N, Johnson KJ, Ma CX.
Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):e997-e1002.
- Reinhardt F, Mathys B, Reinecke P, Neubauer H, Fehm T, Mohrmann S.
Magnetic resonance imaging findings of high-grade ductal carcinoma in situ of the male breast: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018 Jun 12;6:2050313X18781727.

- Giordano SH.
Breast Cancer in Men.
N Engl J Med. 2018 Jun 14;378(24):2311-2320.
- Wang J, Yan F, Wang Y, Sheng Y, Li H.
The Survival Time of 8376 Male BreastCancer Patients.
Clin Oncol (R Coll Radiol). 2018 Sep;30(9):596-597
- Kim SH, Kim YS.
Ultrasonographic and Mammographic Findings of Male Breast Disease.
J Ultrasound Med. 2019 Jan;38(1):243-252.

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 DR
Occult breast cancer and axillary mass.
Curr Treat Options Oncol. 2001 Apr;2(2):149-55

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 e 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

- Wang Y, Du C, Tu L, Luo F, Yan X.
Favorable progression-free survival in women with two different histopathological subtypes of bilateral breast cancer.
J Cancer Res Ther. 2018;14(7):1627-1631.
- Dhadlie S, Whitfield J, Hendahewa R.
Synchronous bilateral breast cancer: A case report of heterogeneous estrogen receptor status.
Int J Surg Case Rep. 2018;53:102-106.
- Niu YR, Wu HW, Liang ZY.
Clinicopathologic and molecular characteristics of synchronous bilateral breast cancer.
Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2018 Oct 8;47(10):811-813.
- Pinheiro J, Rodrigues D, Fernandes P, Pereira A, Trigo L.
Synchronous bilateral breast cancer patients submitted to conservative treatment and brachytherapy - The experience of a service.
Rep Pract Oncol Radiother. 2018 Sep-Oct;23(5):322-330.
- Roumeliotis M, Long K, Phan T, Graham D, Quirk S.
Including internal mammary lymph nodes in radiation therapy for synchronous bilateral breast cancer: an international survey of treatment technique and clinical priorities.
Breast Cancer Res Treat. 2018 Sep;171(2):471-475.

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida

Situazioni cliniche particolari (ultimo aggiornamento 31 gennaio 2019)

- Callari M, Dugo M, Miodini P, Veneroni S, Bianchini G, Daidone MG, Cappelletti V. Dissecting Time- from Tumor-Related Gene Expression Variability in Bilateral Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 9;19(1).
- Wadasadawala T, Lewis S, Parmar V, Budrukkar A, Gupta S, Nair N, Shet T, Badwe R, Sarin R. Bilateral Breast Cancer After Multimodality Treatment: A Report of Clinical Outcomes in an Asian *Clin Breast Cancer.* 2018 Aug;18(4):e727-e737
- Farooqi AS, Sun TL, Thang S, Shaitelman SF. Treatment of bilateral breast cancer and regional nodes using an opposed lateral beam arrangement. *Pract Radiat Oncol.* 2017 Nov - Dec;7(6):e385-e389
- Copur MS, Ramaekers R, Gauchan D, Crockett D, Clark D. Synchronous Bilateral Breast Cancer With Discordant Histology. *Oncology (Williston Park).* 2017 Apr 15;31(4):274-7, 312.
- Fiorentino A, Mazzola R, Naccarato S, Giaj-Levra N, Fersino S, Sicignano G, Tebano U, Alongi F. Synchronous bilateral breast cancer irradiation: clinical and dosimetric issues using volumetric modulated arc therapy and simultaneous integrated boost. *Radiol Med.* 2017 Jun;122(6):464-471.
- Fountzilias E, Kotoula V, Zagouri F, Giannoulatou E, Kouvatseas G, Pentheroudakis G, Koletsis T, Bobos M,. Disease evolution and heterogeneity in bilateral breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2016 Nov 1;6(11):2611-2630.
- Ursaru M, Jari I, Gheorghe L, Naum AG, Scripcariu V, Negru D. BILATERAL BREAST CANCER: DIAGNOSIS AND PROGNOSIS. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2016 Apr-Jun;120(2):316-20.
- Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Riemersma S, Struikmans H. Bilateral breast cancer, synchronous and metachronous; differences and outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Sep;153(2):277-83.
- O'Brien JA, Ho A, Wright GP, Stempel M, Patil S, Krause K, Morrow M, Gemignani ML. Breast-Conserving Surgery in Bilateral Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(10):3389-96.
- 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, Tjonneland 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.
- Kheirleisid 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

Collegio Italiano dei Senologi – linee guida

Situazioni cliniche particolari (ultimo aggiornamento 31 gennaio 2019)

- 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.
- Zhang M, Zhang X, Liu J, Su W, Li J, Zhang S, Zhang J.
Body mass index and diabetes are important prognostic signatures for bilateral breast cancer prognosis.
J Cell Biochem. 2019 Jan 7.
- Ozturk A, Alco G, Sarsenov D, Ilgun S, Ordu C, Koksall U, Nur Pilanci K, Erdogan Z, Izci F, Elbuken
Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term experience.
J BUON. 2018 Nov-Dec;23(6):1591-1600.