

Il cancro della mammella maschile. La nostra esperienza di 5 anni e confronto con la letteratura internazionale

A. SANGUINETTI, P. SPERLONGANO*, M. D'AJELLO, D. PARMEGGIANI*, A. PIATTO*,
M. DE FALCO*, I. SORDELLI*, M. MONACELLI, F. CALZOLARI, R. LUCCHINI, D. PISANIELLO*,
U. PARMEGGIANI*, N. AVENIA

RIASSUNTO: Il cancro della mammella maschile. La nostra esperienza di 5 anni e confronto con la letteratura internazionale.

A. SANGUINETTI, P. SPERLONGANO, M. D'AJELLO, D. PARMEGGIANI, A. PIATTO, M. DE FALCO, I. SORDELLI, M. MONACELLI, F. CALZOLARI, R. LUCCHINI, D. PISANIELLO, U. PARMEGGIANI, N. AVENIA

Il cancro della mammella nell'uomo è una malattia rara, ne consegue una scarsa conoscenza circa l'eziologia, la clinica ed il trattamento. Questa neoplasia non mostra differenze di sopravvivenza rispetto all'analoga femminile, tuttavia, a causa delle ridotte dimensioni della ghiandola mammaria maschile, è caratterizzata da una più rapida diffusione locale, con conseguente diagnosi tardiva e bassi tassi di sopravvivenza.

Gli Autori presentano la propria esperienza di 5 anni e attraverso la revisione della letteratura internazionale cercano di precisare lo stato attuale delle conoscenze circa prognosi, terapia e sopravvivenza.

SUMMARY: Male breast cancer. Five years experience and literature review.

A. SANGUINETTI, P. SPERLONGANO, M. D'AJELLO, D. PARMEGGIANI, A. PIATTO, M. DE FALCO, I. SORDELLI, M. MONACELLI, F. CALZOLARI, R. LUCCHINI, D. PISANIELLO, U. PARMEGGIANI, N. AVENIA

Male breast cancer is an uncommon disease and its aetiology, clinical behaviour and treatment is not well-known. Retrospective studies show that age and stage-matched breast cancer in men and women are compared. Nevertheless, the poor mammary tissue in man allow a rapid local infiltration, late diagnosis and poor survival rate.

The Authors report their five years experience and with a short literature review they summarise what is currently known about this uncommon neoplasm in terms of prognostic factors, therapy and survival.

KEY WORDS: Cancro della mammella maschile - Diagnosi, prognosi e terapia.
Male breast cancer - Diagnosis, prognosis and treatment.

Introduzione

Il carcinoma della mammella maschile è un tumore raro nei paesi occidentali, rappresentando circa l'1% di tutte le neoplasie della mammella. L'incidenza aumenta nei Paesi dell'Africa Centrale, dove raggiunge il 6%, per motivi non bene conosciuti. Negli ultimi anni l'incidenza di questa patologia ha registrato un incremento, presentandosi con circa 1500 nuovi casi

l'anno negli Stati Uniti d'America. L'età media di presentazione è di 65 anni ed è superiore di circa dieci anni rispetto a quella del sesso femminile. Non si evidenzia l'andamento bimodale come nella donna, ma la frequenza aumenta progressivamente con l'età (1).

I fattori di rischio sono stati, oramai, ben definiti e molti di questi sono in comune fra i due sessi; altri, invece, sono peculiari del genere maschile. Fra questi ultimi troviamo condizioni di iperestrogenismo relativo o assenza di androgeni. Nelle epatopatie croniche (cirrosi, schistosomiasi, alcolismo) può determinarsi una alterazione del metabolismo degli estrogeni con iperestrogenismo relativo. Nella sindrome di Klinefelter il rischio di sviluppare il cancro della mammella aumenta fino a 50 volte così che il carcinoma della mammella maschile viene da molti considerato un marcatore di tale sindrome, riscontrandosi quest'ultima, insospettata, nel 4-20% dei maschi con carcinoma mammario e

Azienda Ospedaliera "Santa Maria", Terni
Dipartimento Chirurgia Testa Collo e Tessuti Molli
S.C. Chirurgia Endocrina del Collo e Tessuti Molli
Centro Di Riferimento Regionale
(Direttore: Prof. N. Avenia)

* Il Università degli Studi di Napoli
Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza
V Divisione di Chirurgia Generale
(Direttore: Prof. U. Parmeggiani)

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

soltanto nello 0,1% dei casi nella popolazione generale (2-4). Anche nell'obesità si riscontra iperestrogenismo relativo, effetto questo della aromatizzazione periferica degli androgeni. In presenza di storia familiare di cancro della mammella il rischio di sviluppare tale neoplasia è di circa il 4% ed aumenta proporzionalmente al numero di casi presenti nei parenti di primo grado (5-7). La ginecomastia non è da considerarsi quale fattore di rischio, poiché riscontrabile nel 35-40% della popolazione maschile sana e, pertanto, non ci può essere alcuna corrispondenza con l'incidenza di carcinoma. Il gene BRCA 1 non è associato allo sviluppo del carcinoma della mammella maschile, mentre nel caso di storia familiare (almeno un caso) di carcinoma della mammella si riscontra mutazione del BRCA 2 fino nel 60-70% dei casi (8).

Pazienti, metodi e risultati

Nel quinquennio 2000-2004 sono giunti alla nostra osservazione 9 casi di carcinoma della mammella maschile. In 4/9 (44,5%) era presente tumefazione sub-areolare con retrazione ed ulcerazione del complesso areola-capezzolo. In 8/9 (89%) si apprezzava tumefazione non dolente, eccentrica, irregolare e scarsamente mobile. Soltanto in un caso (11%) il paziente si presentava con pseudoginecomastia monolaterale, all'interno della quale si apprezzava la lesione nodulare di dimensioni sub-centimetriche. Tutti i pazienti presentavano linfonodi palpabili nel cavo ascellare omolaterale alla ghiandola interessata e 3 (30%) avevano un'anamnesi familiare positiva per carcinoma della mammella. Tutti sono stati sottoposti a stadiazione pre-operatoria che non ha dimostrato presenza di metastasi ad organi o tessuti elettivi, ragione per la quale sono stati ritenuti eleggibili per trattamento chirurgico radicale.

Il trattamento chirurgico è stato per tutti i pazienti la mastectomia radicale secondo Madden (inclusa la dissezione ascellare condotta sui tre livelli) con esecuzione dell'esame istologico estemporaneo per la valutazione dei margini di sezione.

L'esame istologico definitivo ha dato i seguenti risultati:

- in 4 casi (44,5%) veniva confermata la diagnosi clinica trattandosi di carcinoma duttale infiltrante, G2, con infiltrazione dell'areola e della cute periareolare, dove peraltro venivano trovate cellule di Paget, e con linfonodi ascellari diffusamente interessati da macrometastasi (pT4b, pN3a, M0);

- in altri 4 casi (44,5%) la diagnosi definitiva era di carcinoma duttale infiltrante, G1, senza infiltrazione delle strutture cutanee e sottocutanee, ma con metastasi in più di tre linfonodi (pT2, pN2, M0);

- in un solo caso (11%) si trattava di carcinoma papillare con metastasi linfonodali a più di tre linfonodi.

All'esame istologico le lesioni avevano dimensioni comprese tra 7 a 23 mm (diametro medio 15 mm), presentavano marcata infiltrazione perineurale ed evidente trombosi neoplastica dei dotti linfatici regionali. Nei 4 casi con infiltrazione cutanea era presente diffuso coinvolgimento della giunzione dermo-epidermica, con notevole presenza alla superficie epiteliale dell'areola di cellule di Paget. Sempre in questi casi, dove venivano segnalati linfonodi diffusamente e macroscopicamente metastatici, lo studio del cellulare lasso perilinfondale presente nel cavo ascellare mostrava la presenza di noduli secondari di chiara natura neoplastica a carico della componente fibroadiposa. Nella nostra serie è stata riscontrata

una positività al BRCA 2 nel 22%, alla p53 nel 33%.

I trattamenti adiuvanti eseguiti sono stati: terapia ormonale nel 33% con positività ai recettori, chemioterapia (doxorubicina, 5-fluoruracile e ciclofosfamide) e radioterapia in tutti i casi.

Non sono state riscontrate differenze di sopravvivenza tra questi casi e quelli analoghi di sesso femminile a parità di età e stadiazione, anche se la prognosi è risultata peggiore nel sesso maschile in quanto al momento della diagnosi la malattia risultava essere più estesa che nel sesso femminile. Attualmente tutti i pazienti sono vivi con presenza di malattia (metastasi ossee 22%, epatiche e polmonari 33%).

Discussione

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequente nel sesso femminile, mentre compare soltanto nell'1% dei casi in quello maschile, con un rapporto, quindi di 1:100. Negli ultimi 15 anni si è notato notevole incremento della sua insorgenza (+64%); negli Stati Uniti si è passati da 70 nuovi casi registrati nel 1985 a 260 del 2000.

Questa neoplasia può insorgere nell'uomo indifferentemente dai 10 ai 90 anni; diverso è, invece, il suo comportamento nel sesso femminile, dove riscontriamo un andamento bimodale con picchi di incidenza nella quinta e nella settima decade di vita.

L'etiopatogenesi non è ancora completamente conosciuta, molto si conosce, invece, circa fattori di rischio e fattori predisponenti. Il 15-20% dei pazienti con carcinoma della mammella ha familiarità (parenti di primo grado) per questa malattia ma, a differenza del sesso femminile, dove troviamo mutazioni sia nel BRCA 1 che nel BRCA 2, nell'uomo si evidenzia mutazione del BRCA 2 soltanto nel 60% dei casi. Il gene *cerB-2*, conosciuto come fattore prognostico negativo nel sesso femminile, è raramente evidenziabile in forma propria o amplificata nelle forme che colpiscono il genere maschile; non è ancora, quindi, possibile determinare quale ruolo possa avere nella prognosi delle forme maschili. I risultati di titolazione immunohistochemica hanno dimostrato una mutazione del gene p53 nel 30% dei casi e questo dato è costante, indipendentemente dal sesso (8-11).

Per quanto concerne l'obiettività clinica, l'esiguo numero dei casi non ci ha consentito di valutare la frequenza delle manifestazioni cliniche; abbiamo però riscontrato, in accordo con la letteratura internazionale, che nella maggioranza dei casi il cancro della mammella maschile si presenta con la comparsa di lesione singola, centrale, non dolente e con margini irregolari. In accordo con la maggioranza degli Autori, abbiamo notato che la diagnosi di malattia avviene in fase tardiva con conseguente presenza alla diagnosi di coinvolgimento metastatico dei linfonodi ascellari, la prevalente localizzazione nella ghiandola destra, la bassa percentuale della malattia

di Paget (12-15). Come nella patologia femminile l'estensione locale della malattia, il numero dei linfonodi ascellari coinvolti, l'istotipo e la positività dei recettori ormonali sono stati individuati quali maggiori fattori prognostici anche nell'uomo (16-18). Al contempo, la biologia molecolare, la distribuzione per età, l'espressione dei recettori ormonali hanno mostrato che la forma maschile è molto più assimilabile alla forma post-menopausale femminile che non a quella pre-menopausale soprattutto in termini di prognosi e sopravvivenza.

Nella nostra esperienza abbiamo in ogni caso optato per una chirurgia demolitiva poiché:

- la malattia era in fase localmente avanzata;
- era quindi impossibile ottenere la radicalità oncologica con una chirurgia "conservativa".

Per questo abbiamo sempre eseguito una mastectomia radicale modificata secondo Madden con valutazione estemporanea dei margini di sezione, asportazione di una vasta area cutanea e rimozione accurata della fascia del muscolo grande pettorale.

In tutti i casi al trattamento chirurgico ha fatto se-

guito la radioterapia post-operatoria con gli stessi protocolli e con gli stessi dosaggi adottati per la chirurgia conservativa delle forme femminili. I pazienti con recettori positivi sono stati trattati con terapia ormonale: la risposta è stata poco lusinghiera, tanto che sono stati successivamente sottoposti a trattamento chemioterapico con doxorubicina, 5-fluoruracile e ciclofosfamide.

Conclusioni

Il cancro della mammella maschile è malattia rara; questo preclude la possibilità di *trials* randomizzati che permettano una maggiore conoscenza circa la storia naturale, la biologia e soprattutto il trattamento, che fino ad ora è stato estrapolato da quello oramai codificato della forma femminile.

Il trattamento chirurgico radicale, quando possibile, rimane attualmente la migliore forma terapeutica, a complemento sono consigliabili radio- e chemioterapia.

Bibliografia

1. Hodgson NCF, Button JH, Franceshi D, Moffet FL, Livingstone AS. Male breast cancer: is the incidence increasing. *Ann Surg Onc* 2004; 11: 751-5.
2. Ravaldi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Canc* 1998; 34: 1341-7.
3. Lenfant-Pejovic MH, Mlika-Cabanne N, Buochardy C, Auquier A. Risk factors for male breast cancer: a Franco-Swiss case control study. *Int J Cancer* 1990; 45: 661-665.
4. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999; 85: 629-639.
5. Eldar S, Nash E, Abrahamson J. Radiation carcinogenesis in the male breast. *Eur J Surg Oncology* 1989; 15: 274-8.
6. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuidy JM, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1960-4.
7. Salvadori B, Saccozzi R, Mannari A, Andreola S, Conti RA, Cusumano F, Grassi M. Prognosis of breast cancer in males: an analysis of 170 cases. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 930-5.
8. Struewing JP, Brody LC, Erdos MR, Cape RG, Giambarresi TR, Smith SA, Collins FS, Tucker FA. Detection of eight BRCA1 mutations in 10 patients breast/ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer. *Am J Human Genet* 1995; 57: 1-7.
9. Joshi MG, Lee AK, Loda M, Camus MG, Pedersen G, Heatley GI, Hughes KS. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer* 1996; 77: 490-8.
10. Pich A, Margaria E, Chiusa L. Oncogenes of male breast carcinoma: c-erbB2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2948-56.
11. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Int Med* 2002; 137: 678-87.
12. Crichlow RW. Carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 13: 1011-9.
13. Ewerz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen PV, Kristensen A. Risk factors for male breast cancer-a case control study from Scandinavia. *Acta Oncol* 2001; 40: 467-71.
14. Borgen PI, Wong GI, vlamis U, Potter C, Hoffman B, Kinne Dw et al. Current management of male breast cancer: a review of 104 cases. *Ann. Surg.* 1992; 215: 451-9.
15. Beyrouti MI, Kharrat Koubaa M, affes N et al. Male breast cancer. *Tunis Med.* 2003; 81: 48-54.
16. Riberio G. Male breast carcinoma. A review of 301 cases from the Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester. *Br J Cancer* 1985; 51: 115-9.
17. Jaiyesmi I, Buzdar A, Sahinn AA, Ross MA. Carcinoma of the male breast. *Ann Intern Med* 1992; 117: 771-7.
18. Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa BA, Zurrida S, Renne G, Intra M, Galimberti V, Luini A, Orecchia R, Viale G, Goldrisc A, Veronesi U. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? *Int J Oncol* 2004; 24: 663-70.



edizioni internazionali

Il cancro della mammella

L'arte e la scienza
della diagnosi precoce
mediante mammografia

László Tóth
Tibor Tot
Peter B. Dean

Edizione italiana a cura di
A. TRIGERIO



1632 illustrazioni

Volume cartonato

146 cm 27x30

pagg. 488

€ 150,00

Le strane somiglianze della natura...

