



IL CANCRO DELLA MAMMELLA MASCHILE



Gruppo Regionale
AIRO APPULO-LUCANO

La Radioterapia nel cancro della mammella: indicazioni e tecnica

I Convegno
del Gruppo Regionale AIRO APPULO-LUCANO

Taranto, 19 giugno 2010

Auditorium Ospedale SS. Annunziata
Padiglione Vinci

A. Sardaro

Epidemiologia

- Rappresenta circa 1% di tutti i carcinomi mammari e <1% di tutti i tumori maligni del sesso maschile
- Pur potendosi presentare in qualsiasi periodo della vita, viene in genere diagnosticato in una fascia d'età compresa tra i 60 e i 70 anni
- La diagnosi è in genere più tardiva rispetto a quella del sesso femminile probabilmente per una minore attenzione al problema. Spesso al momento della diagnosi la malattia è già in uno stadio avanzato (stadio III)

Fattori di rischio

Demographic Factors

High socioeconomic status¹²⁻¹⁴

Race¹⁵

Higher education^{12,16}

Jewish ancestry^{12,13,17,18}

Lifestyle Factors

Increased body mass index^{14,19,20}

Unmarried¹¹⁻¹⁴

Occupational exposure to electromagnetic fields^{21,22}

Employment in blast furnaces, rolling mills, and steel mills¹²

Medical History

First-degree relative with breast cancer^{11,19,23}

Klinefelter's syndrome^{11,24,25}

Testicular abnormalities^{12,13,26}

Liver disease²⁷

Exogenous estrogen exposure^{4,28-31}

Radiation exposure³²⁻³⁴

History of head injury²⁶

Fattori di rischio

Diversi studi riportano l'iperestrogenismo maschile come fattore patogenetico per lo sviluppo del carcinoma mammario.

Una review recentemente pubblicata indica che l'81% di questi tumori sono positivi per i recettori degli ER e il 74 % per i recettori PgR e si pensa che gli estrogeni possono avere un ruolo nello sviluppo di questi carcinomi

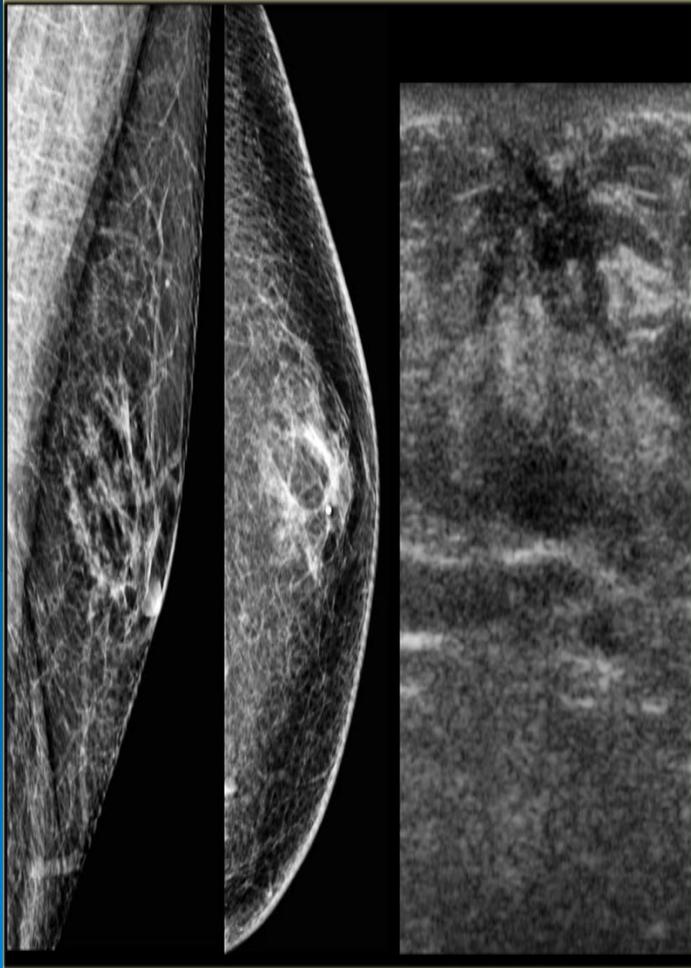
La ginecomastia è un fattore di rischio per il cancro della mammella maschile?

In passato diversi studi riportavano una correlazione tra ginecomastia e carcinoma della mammella.

Analisi retrospettive hanno messo in evidenza che tra i pazienti con cancro della mammella solo una percentuale dal 2.7% al 20% aveva ginecomastia clinicamente evidente, mentre l'incidenza nella popolazione generale variava dal 40% al 65%.

Tali analisi hanno portato alla conclusione che non c'è una diretta causalità.

Ginecomastia

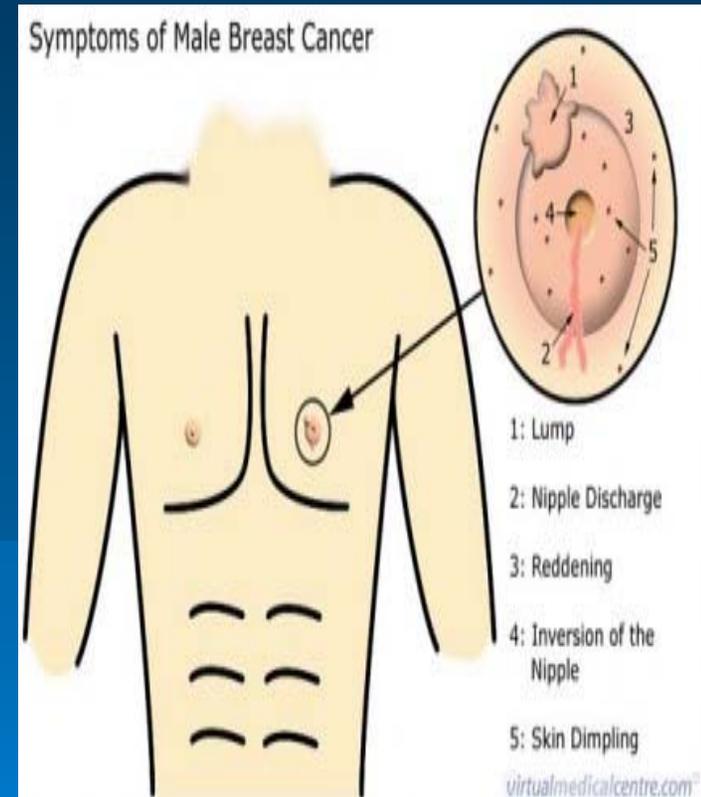


C'è una predisposizione genetica per il cancro della mammella maschile?

Functional Class	Gene
DNA repair	<i>BRCA1</i> ^{41, 65, 66}
Cell cycle regulation	<i>BRCA2</i> ^{41, 65, 66}
Steroid hormone synthesis and regulation	<i>PTEN</i> ⁶⁷ <i>MLH1</i> ⁶⁸ <i>CHEK2</i> ⁶⁹ Androgen receptor ⁷⁰⁻⁷¹ <i>CYP17</i> ⁷²

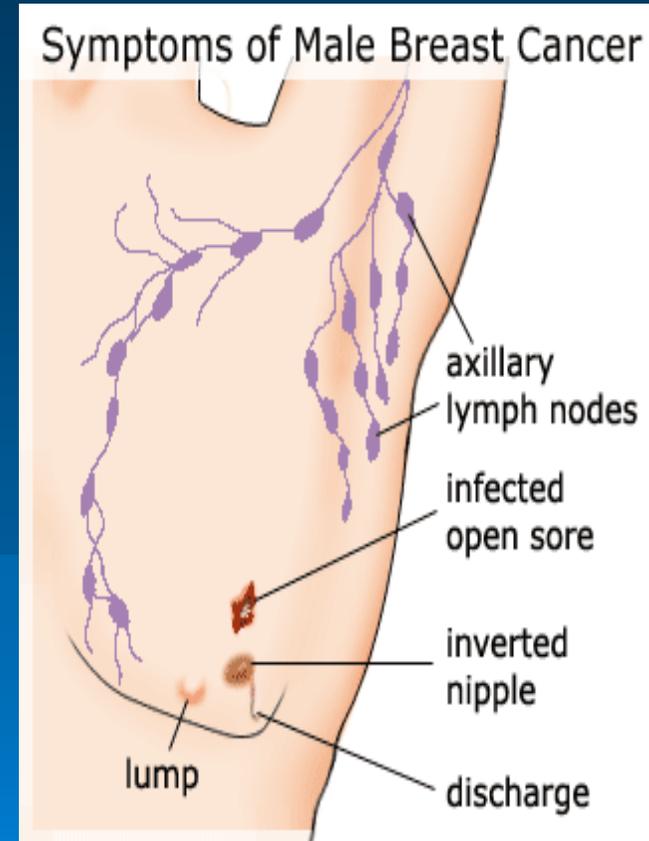
Clinica

- Massa sottoareolare è presente nel 60%-90% dei casi.
- Secrezione del capezzolo si manifesta nel 5%-15% dei casi.
- Ulcerazione cutanea nel 7%-10% dei casi.
- La malattia di Paget si presenta nel 5%
- Più frequentemente è interessata la mammella sinistra rispetto a quella di destra.

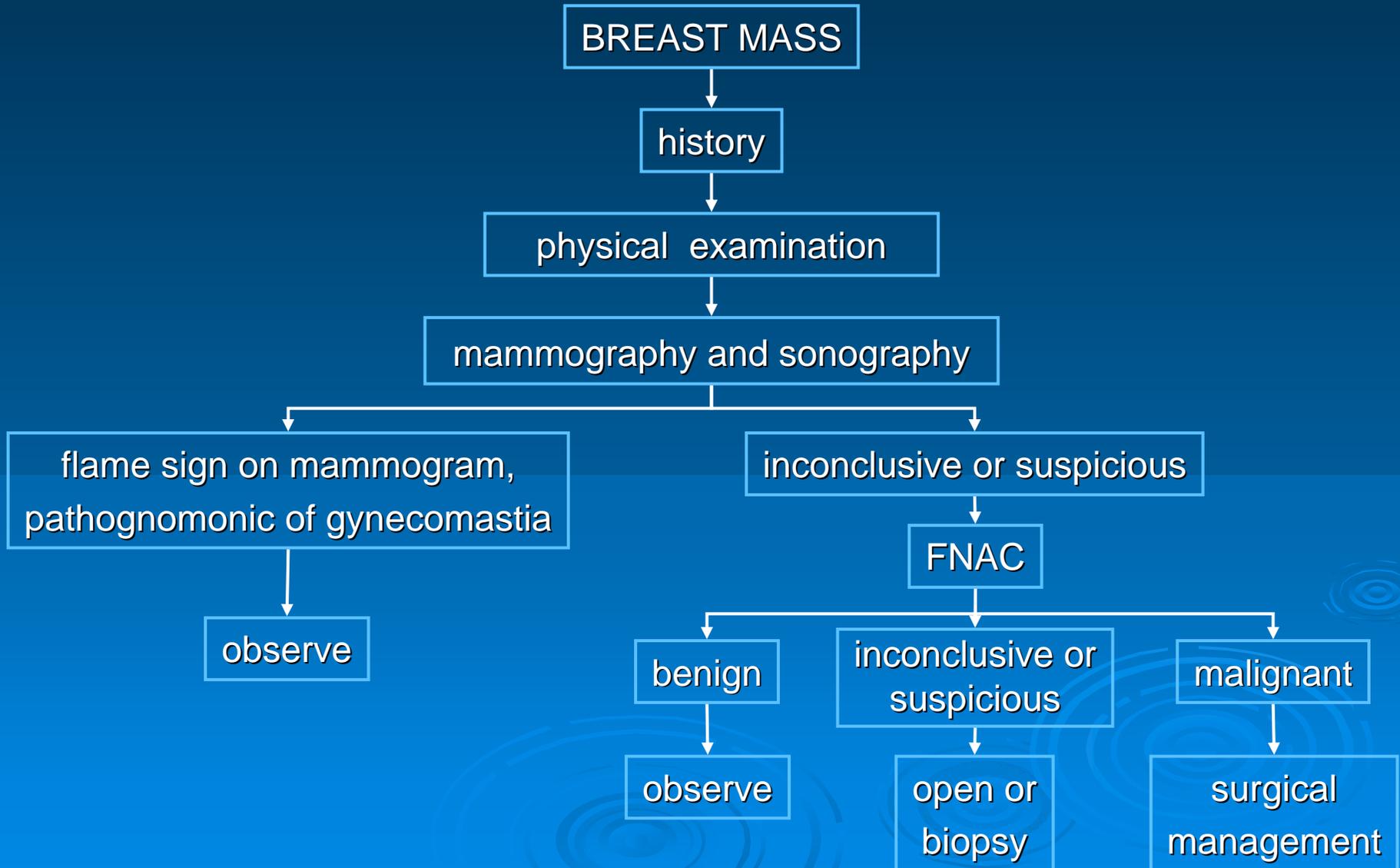


Clinica

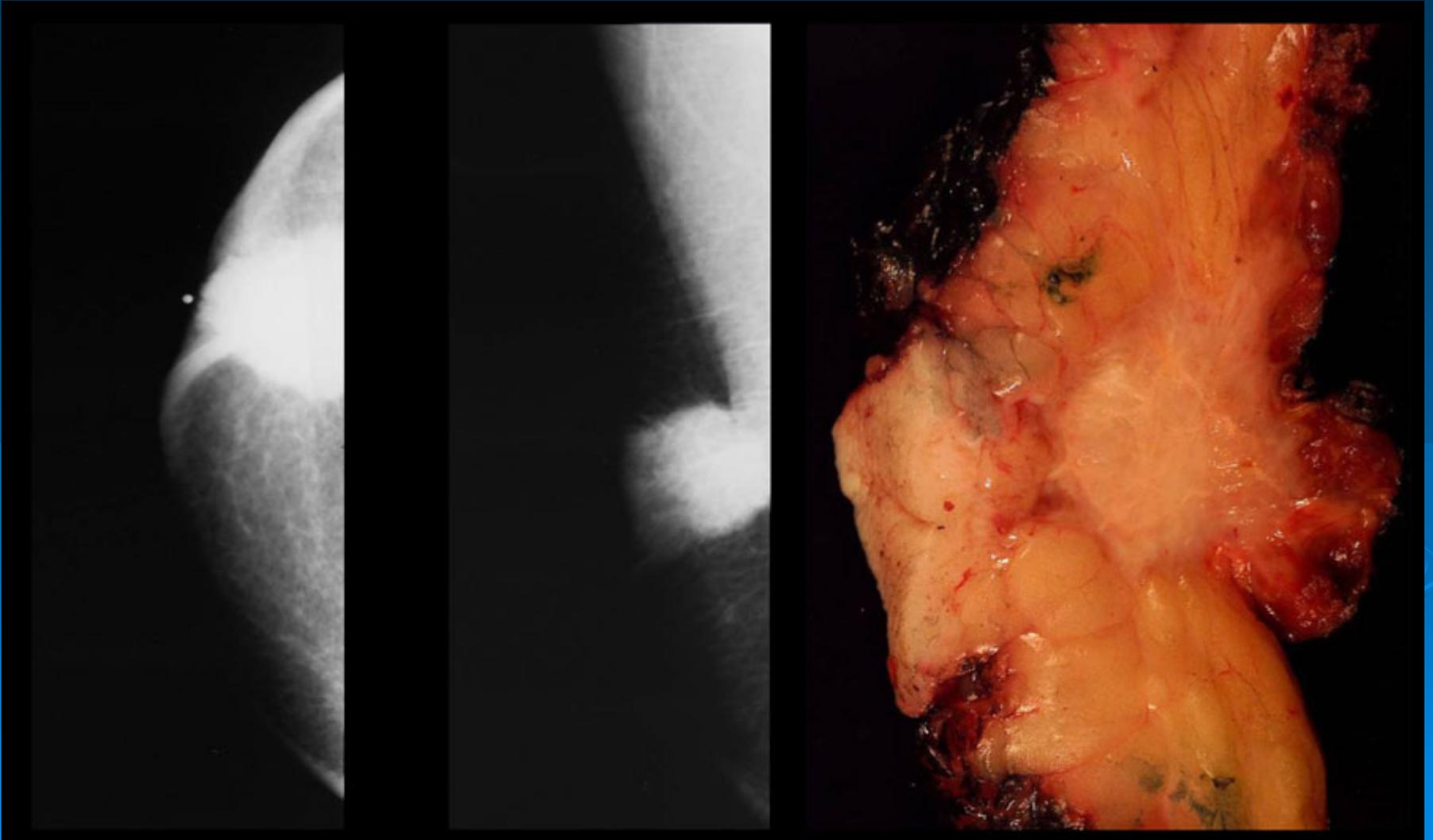
- Linfoadenopatie clinicamente evidenti con estensione della neoplasia alla cute e/o al muscolo sono presenti nel 55% dei casi.
- La durata media dei sintomi prima della diagnosi varia tra le 9 e le 18 settimane.
- Il carcinoma bilaterale ha una frequenza del 5%.



Qual è l'approccio diagnostico più appropriato?

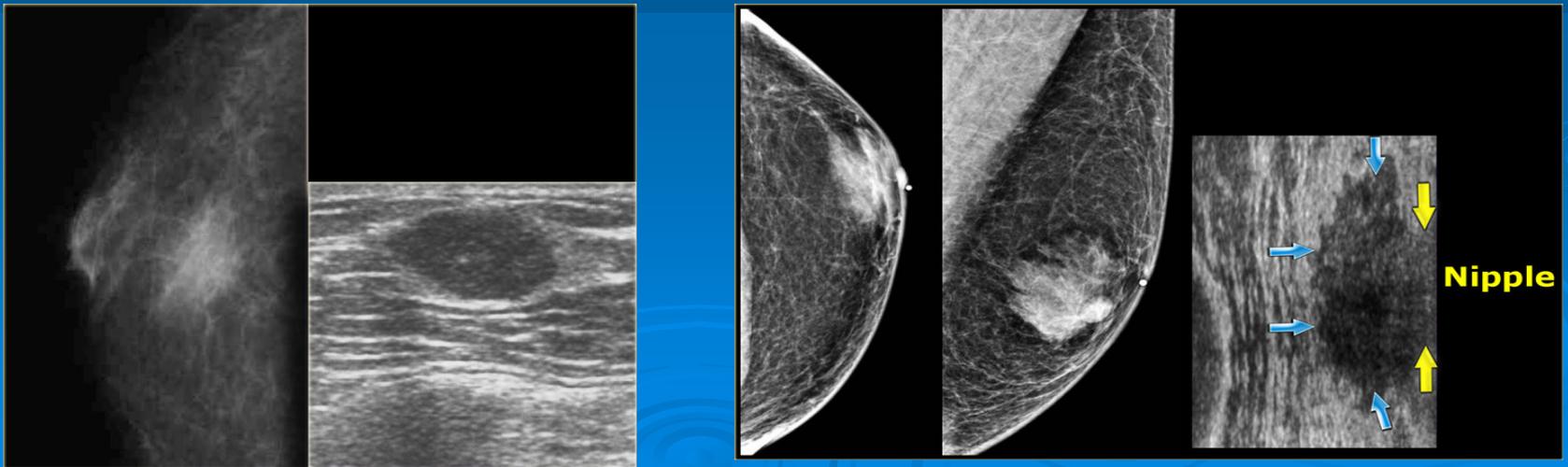


Mammografia



ECOGRAFIA

E' un esame complementare alla mammografia, da eseguirsi in pazienti con ghiandola mammaria particolarmente densa, per definire con maggiore accuratezza i dati necessari alla programmazione terapeutica.



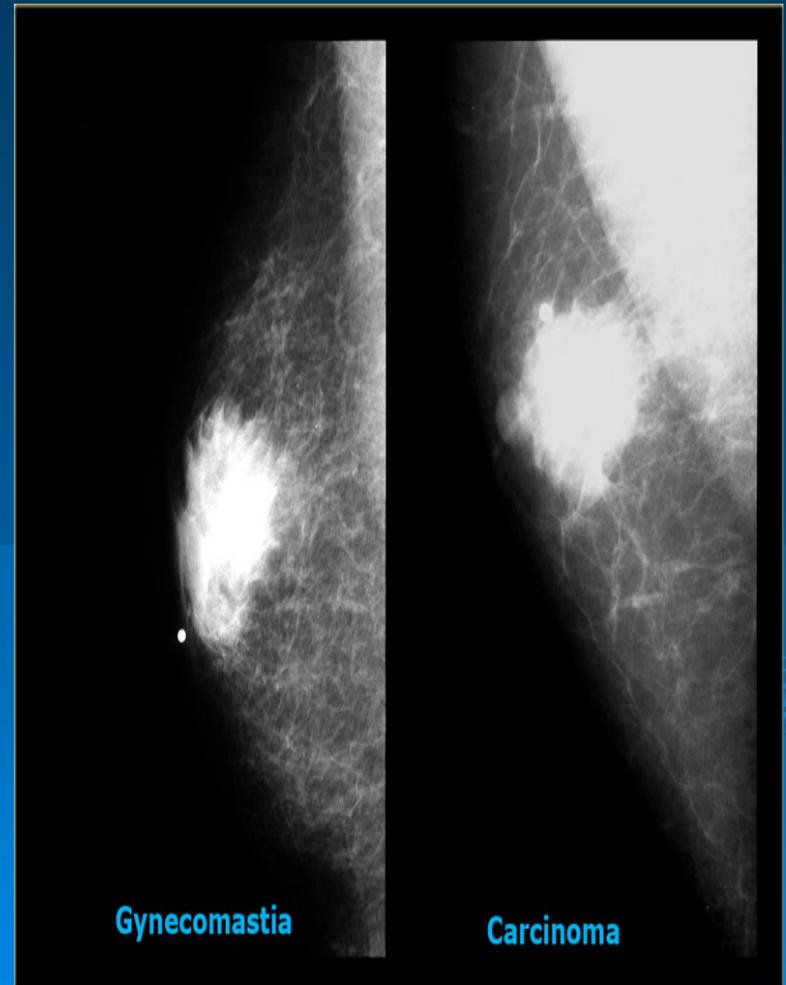
DIAGNOSI DIFFERENZIALE

ADIPOSOMASTIA:

Incremento del volume mammario legato alla deposizione di tessuto adiposo

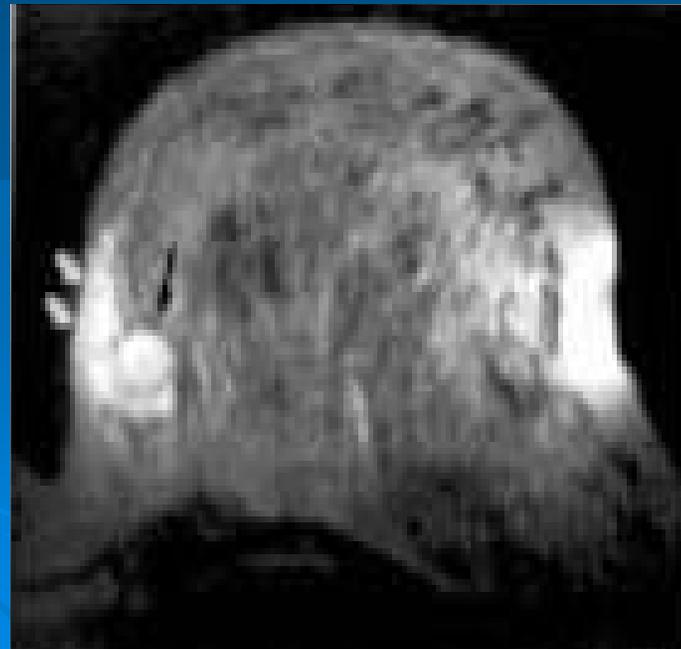
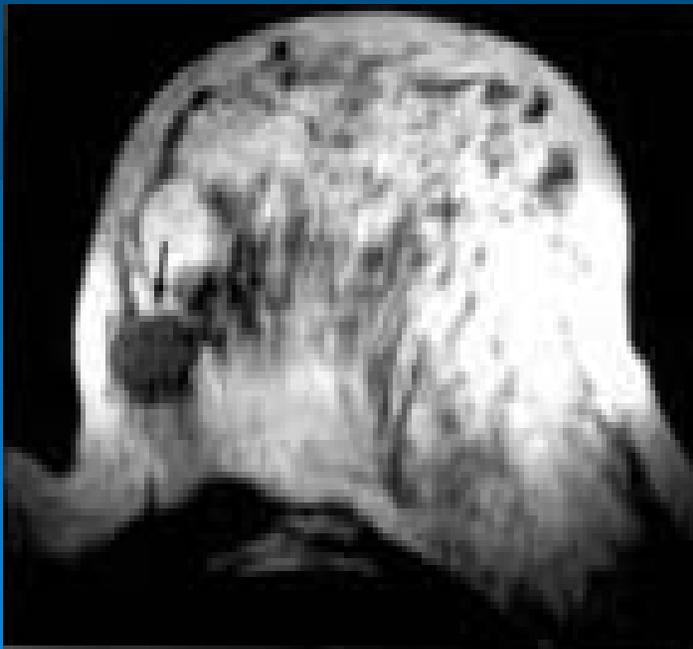
GINECOMASTIA:

Aumento di volume della mammella maschile mono o bilaterale. Quella puberale è legata a modificazioni ormonali che hanno luogo durante la pubertà. Nell'adulto è più spesso idiopatica, ma può anche essere associata a patologie (tumori del testicolo, cirrosi epatica, disfunzioni tiroidee) o ad assunzione di farmaci (estrogeni, metocloparamide, spironolattone, cimetidina).



Risonanza Magnetica

E' una indagine che potrebbe integrare la mammografia e l'ecografia nelle mammelle di difficile interpretazione.



Risonanza Magnetica

Nei protocolli diagnostici sulla valutazione della RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico o parenti di primo grado di soggetti portatori di mutazioni BRCA1/2 e familiarità per carcinoma mammario o ovarico vengono arruolati anche soggetti di sesso maschile di età pari o superiore a 50 anni.

Vedi Trial multicentrico italiano sulla valutazione della RM in soggetti con alto rischio genetico

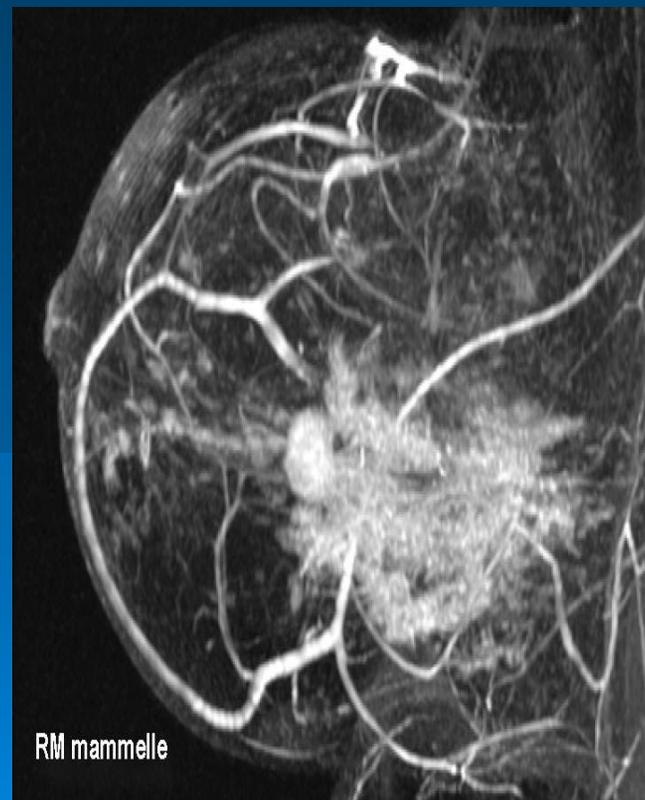
Risonanza Magnetica

VANTAGGI:

- Indipendenza della sensibilità della metodica dalla densità del tessuto mammario
- Assenza di radiazioni ionizzanti
- Capacità di offrire informazioni sulla permeabilità microvascolare e volume extra-cellulare.

LIMITI

- Utilizzo di CE
- Maggiore durata dell'esame
- Costi più elevati



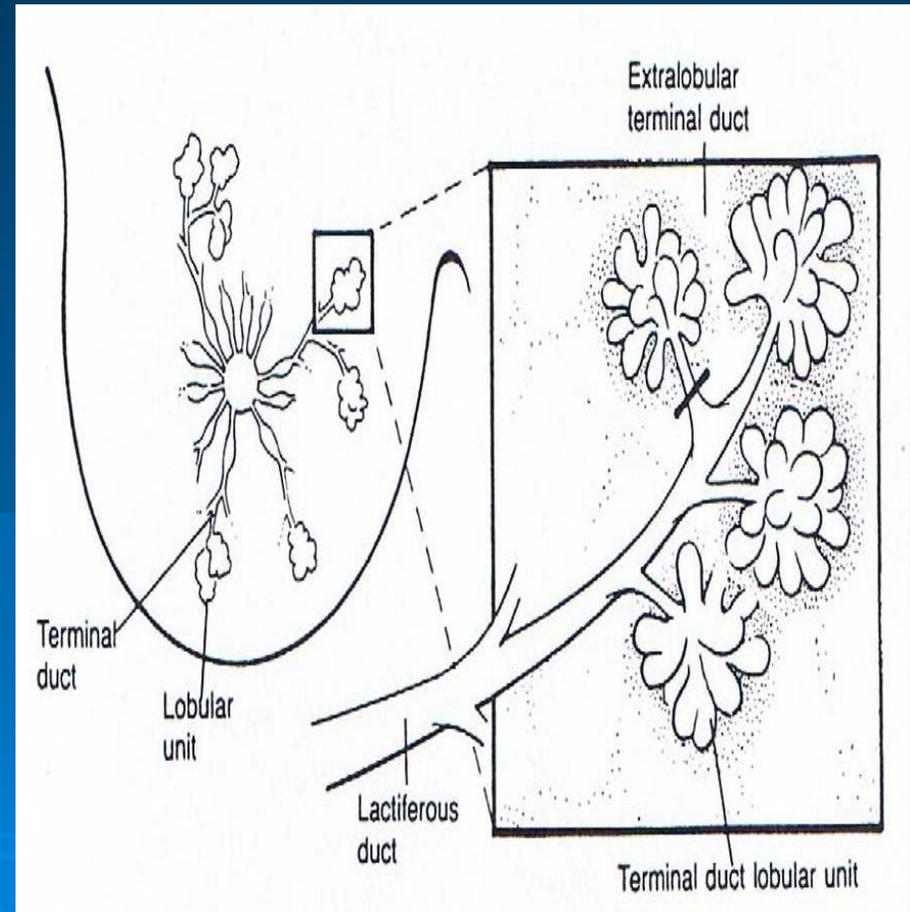
Caratteristiche istopatologiche del carcinoma della mammella maschile

- Carcinoma duttale infiltrante nel 34 - 85%.
- Ca duttale infiltrante e ca duttale in situ nel 18 – 48%.
- Ca intraduttale nel 5 – 7%.
- Ca tubulare e midollare nell' 1 – 2%.
- Ca infiammatorio in meno dell'1%.

Caratteristiche istopatologiche del carcinoma della mammella maschile

Il carcinoma lobulare è raro in quanto nel maschio la mammella non presenta l'unità terminale dutto-lobulare perché non è sensibile alla stimolazione ormonale che comporta la differenziazione lobulare.

Rari casi di Ca lobulare sono stati riportati in pazienti con sindrome di Klinefelter.



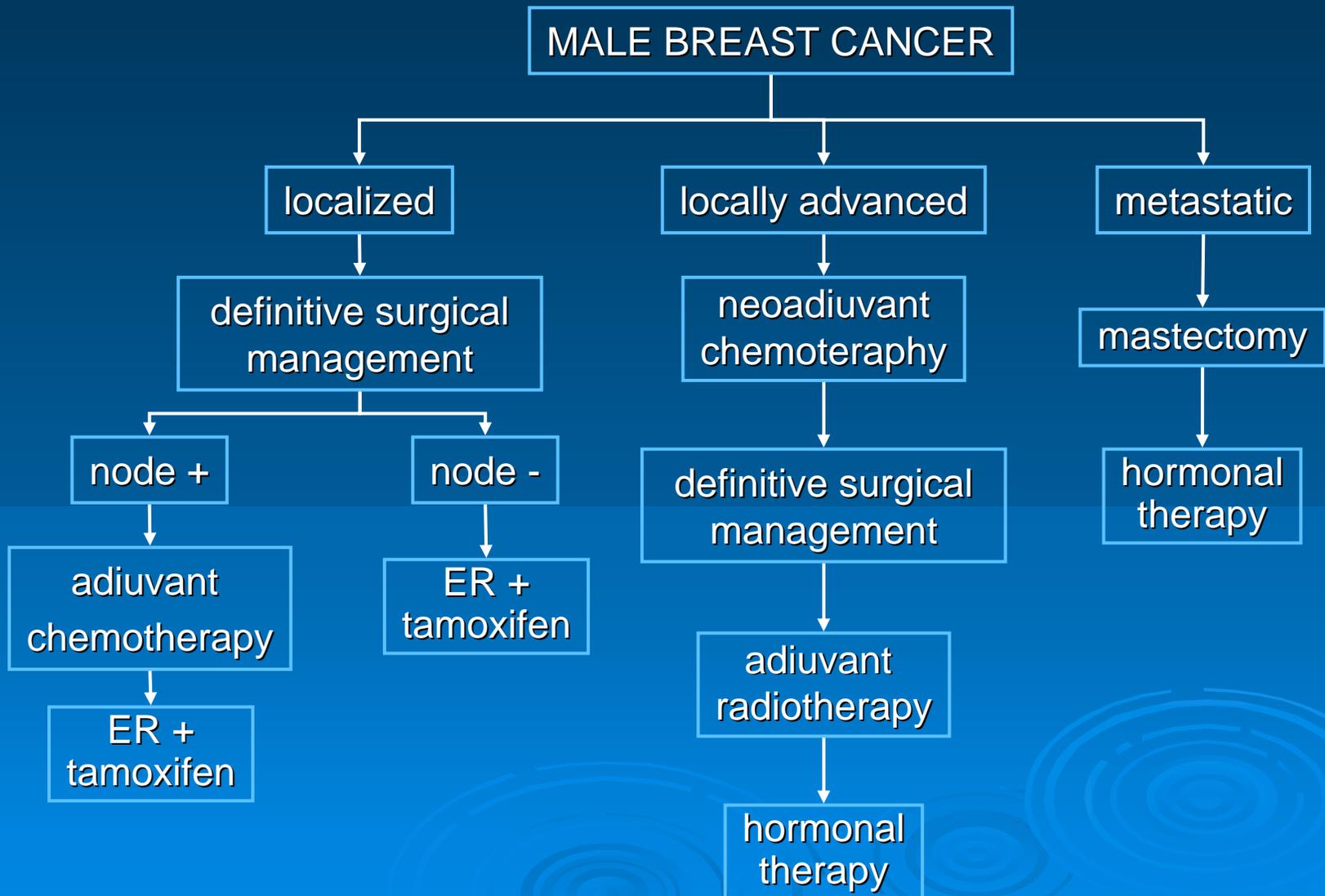
Caratteristiche istopatologiche del carcinoma della mammella maschile

La presenza di recettori per gli ormoni steroidei è più comune nella mammella maschile rispetto a quella femminile.

Positività per i recettori degli estrogeni è compresa tra l'80 – 85%; mentre per il progesterone è del 75%.

La sovraespressione della proteina HER-2/neu è stata riportata in casi tra il 9 – 56% se vengono effettuate colorazioni immunoistochimiche delle membrane cellulari solo in rari casi se si usa la tecnica di ibridazione fluorescente in situ.

Algoritmo terapeutico per il carcinoma della mammella maschile



Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico prevede l'asportazione totale della ghiandola mammaria, con la cute soprastante ed il complesso areola-capezzolo (mastectomia radicale) poiché la ridotta dimensione della mammella e la frequente localizzazione retroaereolare, con conseguente interessamento del capezzolo, rendono difficoltosa la chirurgia conservativa. Non c'è differenza, come nella mammella femminile, nella sopravvivenza tra la mastectomia radicale modificata e quella secondo Halsted. La mastectomia radicale potrebbe avere un ruolo solo se la lesione è adesa alla parete toracica.

A giudizio clinico la valutazione di interessamento linfonodale ascellare può essere limitata alla biopsia del linfonodo sentinella ma nella pratica clinica di solito si procede all'asportazione di tutti i linfonodi ascellari del I e II livello.

Qual è il ruolo della radioterapia adiuvante?

Nelle pazienti sottoposte a mastectomia la radioterapia adiuvante ha un ruolo importante nei casi ad alto rischio di recidiva locoregionale. Il razionale della radioterapia adiuvante nei soggetti di sesso maschile post mastectomia è lo stesso.

Nei rari studi disponibili solo nei pazienti ad alto rischio di recidiva locoregionale è stato dimostrato un miglioramento della sopravvivenza dopo radioterapia. Invece il rischio di recidiva locoregionale in pazienti con malattia in fase iniziale non si riduce con il trattamento radiante.

Finchè non saranno intrapresi studi controllati su larga scala le indicazioni al trattamento radiante restano incerte.

Qual è il ruolo della ormonoterapia?

Trials non randomizzati di pazienti in stadio II e in stadio III operabili con recettori per estrogeni positivi e linfonodi positivi hanno dimostrato un tasso di sopravvivenza del 61% a 5 anni se trattati con tamoxifene adiuvante rispetto al 44% del gruppo di controllo senza trattamento con tamoxifene.

In uno studio di 5 pazienti con malattia metastatica trattati con inibitori dell'aromatasi si è dimostrata una stabilizzazione della patologia senza regressione della patologia.

Questi piccoli studi suggeriscono che il tamoxifene è superiore agli inibitori dell'aromatasi come prima linea nella malattia metastatica da carcinoma della mammella maschile.

Qual è il ruolo della chemioterapia adiuvante?

Studi recenti retrospettivi di pazienti in stadio II e III sottoposti a chemioterapia adiuvante secondo lo schema CMF e FAC hanno dimostrato sopravvivenza a 5 anni dall'80 al 85% considerevolmente più alto rispetto ai gruppi di controllo.

Analizzando la letteratura è riportato un solo caso sottoposto ad intervento chirurgico di mastectomia radicale, pT4b, HER-2/neu positivo trattato con l'anticorpo monoclonale "trastuzumab". Dopo recidiva locoregionale, metastasi polmonari e vertebrali con 9 cicli di terapia con trastuzumab si è ottenuto remissione locoregionale parziale, regressione della malattia polmonare e stabilizzazione delle metastasi vertebrali.

Prognosi

Dati relativi ai più numerosi e recenti studi retrospettivi di cancro della mammella maschile mostrano tassi di sopravvivenza a 5-10 anni che vanno rispettivamente dal 51 all'86% e dal 24 al 64%.

L'assetto linfonodale è il più importante predittore di sopravvivenza.

La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con linfonodi positivi va dal 47 al 73%; mentre quella con linfonodi negativi è compresa tra il 68 e il 100%.

Prognosi

La sopravvivenza superiore a 5 anni stratificata in base allo stadio è stata riportata come segue:

- Stadio I 83 - 100%
- Stadio II 63 - 83%
- Stadio III 45 - 75%
- Stadio IV 0 - 25%

Prognosi

La prognosi è peggiore per l'uomo affetto da questa neoplasia rispetto alle pazienti donne a causa dello stadio più avanzato della malattia alla presentazione.

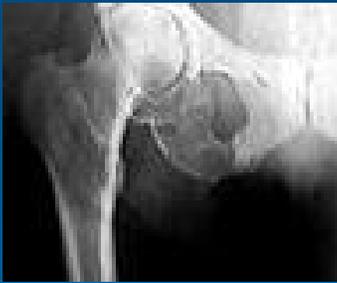
Stesso risultato se si confrontano le sopravvivenze per linfonodi positivi.

Altri studi invece hanno dimostrato che la sopravvivenza malattia specifica è simile quando confrontata secondo lo stadio.

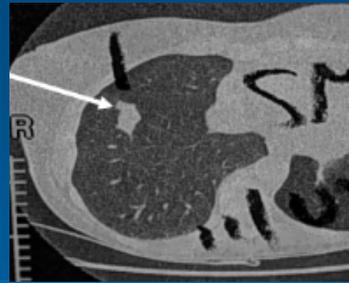
Prognosi

Le sedi più comuni di metastasi a distanza sono:

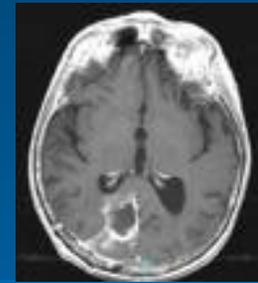
Osso



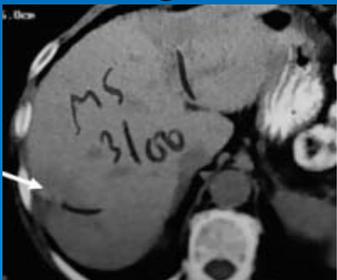
Polmone



Encefalo



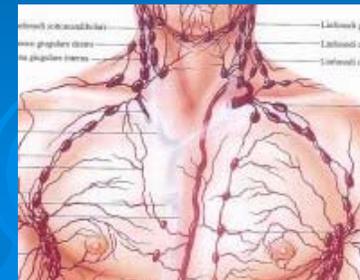
Fegato



Cute



Linfonodi



Quali i fattori prognostici?

Characteristic	Patient No. (%)	5-year overall survival rate(%)	P	Median survival time (months)	95% CI	
					lower	upper
Age (years)						
< 61	34 (45.2)	76.5	0.499	129	62.9	195.0
≥ 61	38 (52.8)	67.9				
Tumor location						
Left	36 (50.0)	76.3	0.924	168	0.0	360.7
Right	36 (50.0)	68.4				
Tumor size (cm)						
< 5	44 (80.0)	82.5	< 0.001	129	24.5	233.5
≥ 5	11 (20.0)	22.7		23	14.4	31.6
Nodal status						
Negative	41 (66.1)	87.8	0.001	228	151.0	304.9
Positive	21 (33.9)	53.2				
Skin/nipple involvement						
No	45 (72.6)	79.2	0.165	168	70.0	266.0
Yes	17 (27.4)	70.7				
TNM						
I + II	38 (57.6)	84.5	0.001	228	83.1	372.9
III + IV	28 (42.4)	55.2				
ER/PR						
Negative	2 (6.1)	0	0.659	-	-	-
Positive	31 (93.9)	73.1				
Treatment modality						
Comprehensive	60 (83.8)	76.1	0.881	128	76.4	179.7
Operation only	11 (15.2)	63.6				
Operation model ^a						
Hastid	46 (63.8)	79.0	< 0.001	184	104.6	263.4
Modified	15 (0.8)	66.7				
Others	7 (9.7)	51.4		61	18.6	103.4
Not operation	4 (5.5)	0		13	1.0	25.0
Chemotherapy			0.484			
Yes	36 (50.0)	79.8		168	65.0	271.0
No	36 (50.0)	65.2		91	50.5	131.5
Adjuvant radiotherapy (Stages II + III)						
Yes	10 (20.8)	61.7	0.197	71	33.6	108.4
No	38 (79.2)	67.0				
Endocrine therapy						
Yes	32 (44.4)	100	0.02	184	151.4	216.5
No	40 (55.5)	56.0		69	27.4	110.6
Pathologic type						
Infiltrating ductal carcinoma	59 (81.9)	71.5	0.916	128	78.4	177.5
Non-infiltrating ductal carcinoma	13 (18.1)	76.9				

Direttive Future

Un data base nazionale potrebbe facilitare l'osservazione clinica di un gran numero di pazienti per valutare la risposta alla chemioterapia, radioterapia e terapia ormonale.

Ciò potrebbe fornire campioni biologici per l'identificazione di geni associati al cancro della mammella maschile.

Queste conoscenze potrebbero fornire i mezzi per un miglior approccio terapeutico.

Cosa ci aspettiamo nel futuro?

- Più programmi di prevenzione con attenzione alle abitudini alimentari e allo stile di vita
- Diagnosi più precoci
- Maggiore collaborazione tra specialisti
- Farmaci meno tossici
- Novità dalla ricerca



INDICAZIONI

Si ritiene indicato l'impiego della RT dopo mastectomia nei seguenti casi:

- Tumore superiore a 5 cm nella sua dimensione massima, indipendentemente dallo stato linfonodale
- Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute indipendentemente dallo stato linfonodale
- Metastasi ai linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4
- Pazienti con margini positivi o close, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio.

INDICAZIONI

Si ritiene indicata la Radioterapia dei

- LINFONODI ASCELLARI in presenza di accertata malattia residua
- LINFONODI INFRA-SOVRACLAVEARI in presenza di interessamento dei linfonodi stessi, nei T3-4 indipendentemente dallo stato linfonodale e nei T1-2 con quattro o più linfonodi ascellari positivi
- LINFONODI DELLA CATENA MAMMARIA INTERNA in presenza di interessamento dei linfonodi stessi e secondo i risultati dello studio EORTC

Trattamento Radiante della parete toracica

Il PTV della parete toracica è costituito dal tessuto cutaneo e sottocutaneo della parete fino al piano costale e include l'intera cicatrice chirurgica.

Si considerano organi a rischio le coste, il polmone omolaterale, la mammella controlaterale e, nei pazienti irradiati a sinistra, il cuore.

La parete toracica può essere irradiata con 1 o più campi di elettroni o con campi tangenziali da 4-6 MV.

Trattamento radiante

Caratteri microscopici:

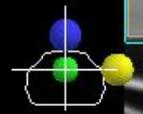
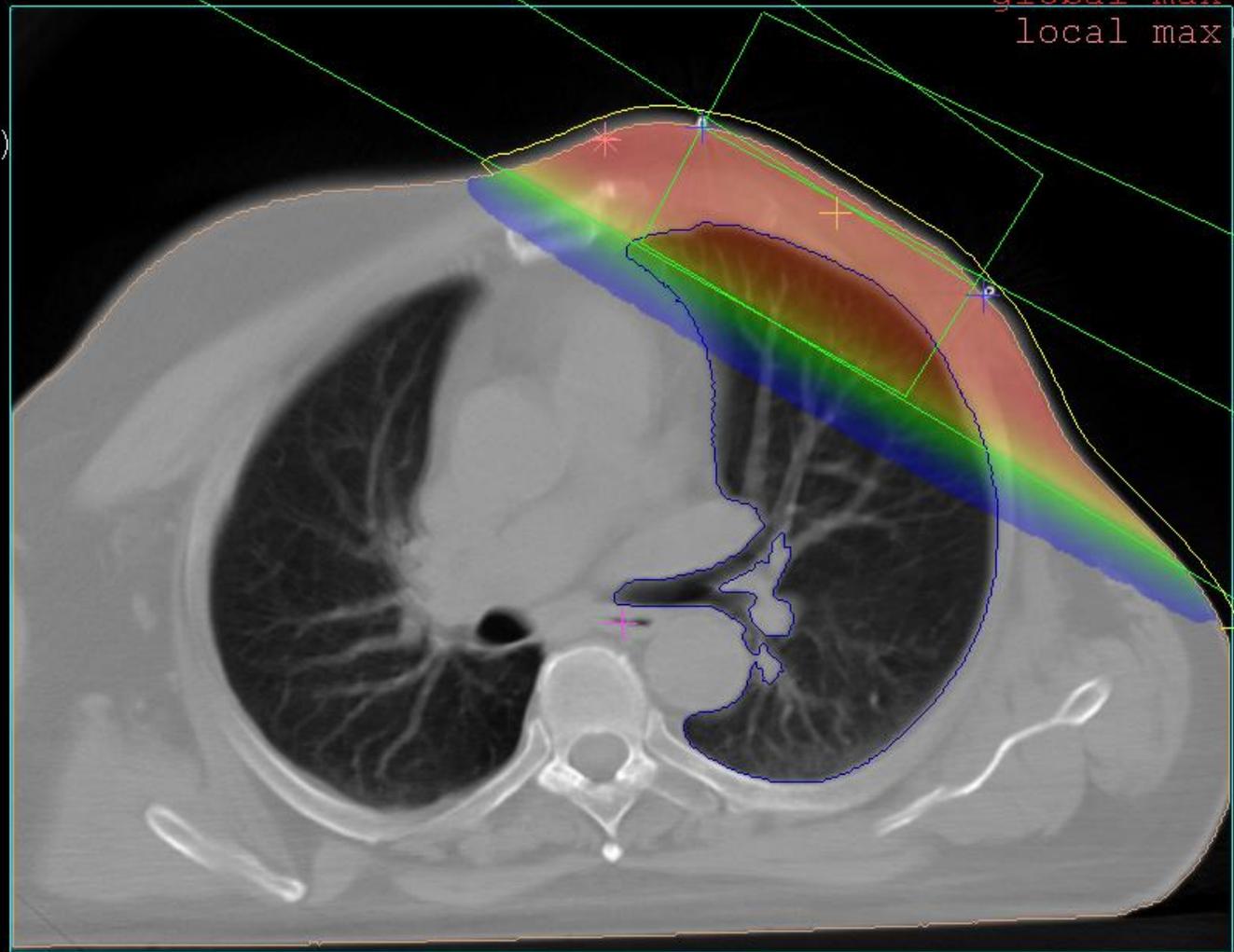
- Tipo istologico e grado istologico
- Stato recettoriale
- Multifocalità in situ/invasiva
- Interessamento del margine di escissione ed estensione del coinvolgimento
- Presenza della componente in situ
- Presenza di invasione linfatica e/o vascolare
- Numero di linfonodi asportati, livello, numero di linfonodi positivi, superamento della capsula
- Stato di HER-2
- Attività proliferativa (Ki 67, MIB-1)

Alcuni di questi parametri fra loro integrati consentono di individuare categorie prognostiche più a rischio.

Norm: Pnt (5000.1 cGy = 100%)
(X(cm): 6.52, Y(cm): -87.15, Z(cm): 12.37)

ref pnt X(cm): 6.52
Y(cm): -87.15
Z(cm): 12.37
dose(cGy): 5000.1
global max(cGy): 5630.9
local max(cGy): 5371.7

Isovalues (%)



Maximized

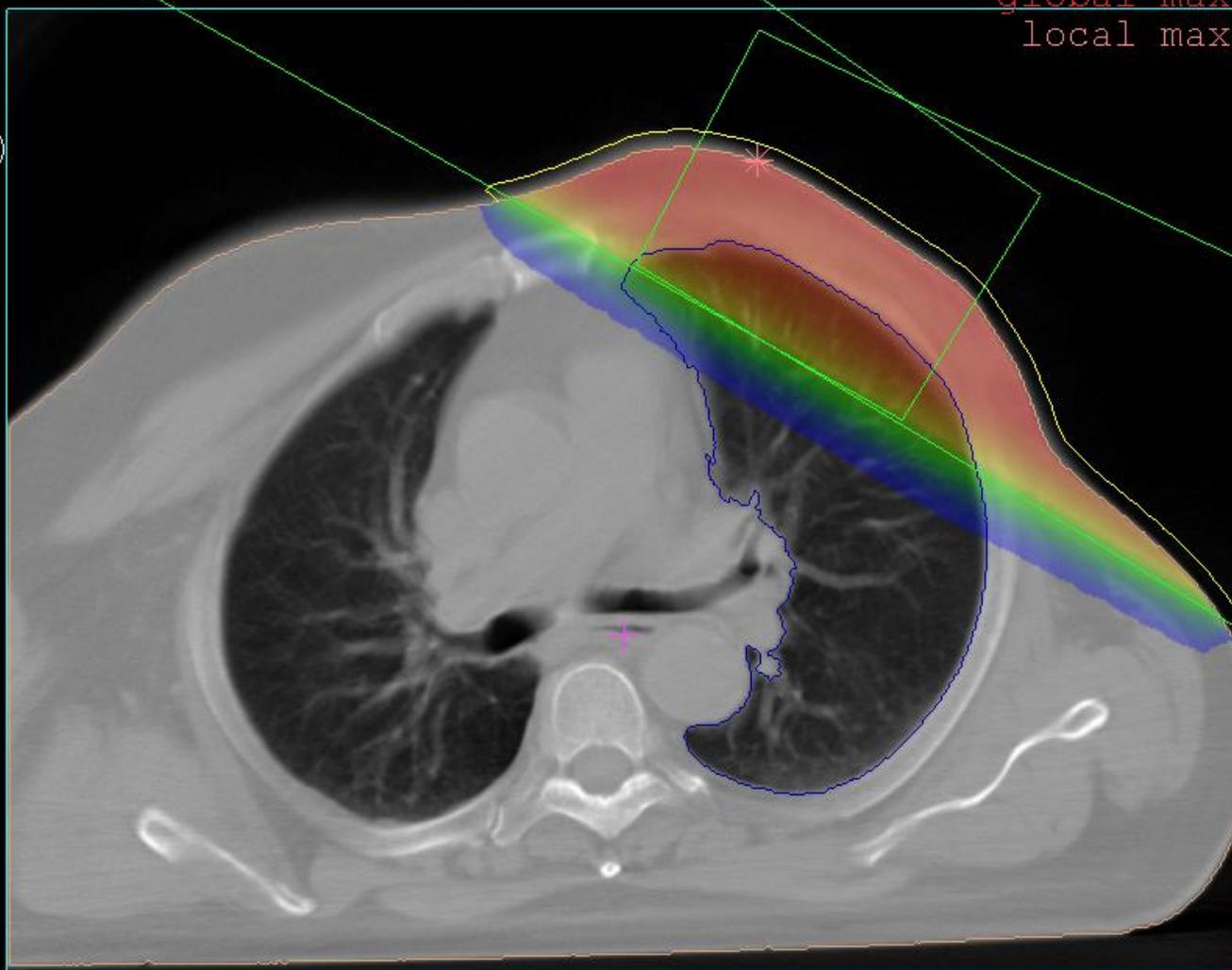
T: -87.15 (cm)

Scale=1: 1.75

Norm: Pnt (5000.1 cGy = 100%)
(X(cm): 6.52, Y(cm): -87.15, Z(cm): 12.37)

ref pnt X(cm): 6.52
Y(cm): -87.15
Z(cm): 12.37
dose (cGy): 5000.1
global max (cGy): 5630.9
local max (cGy): 5440.9

Isovalues (%)



1

Maximized

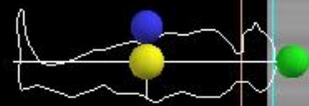
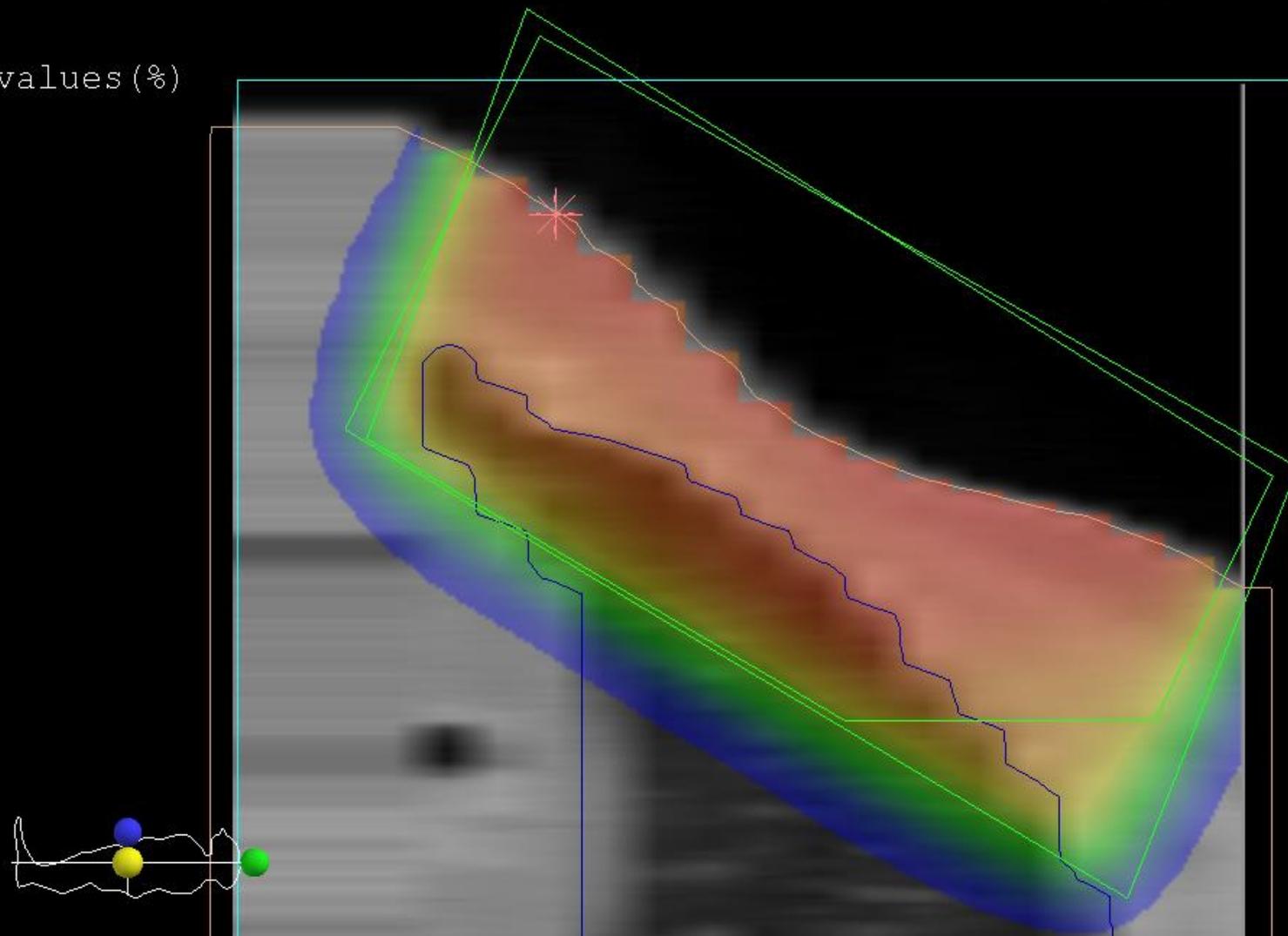
T: -86.16 (cm)

Scale=1: 1.75

Norm: Pnt (5000.1 cGy = 100%)
(X(cm): 6.52, Y(cm): -87.15, Z(cm): 12.37)

ref pnt X(cm): 6.52
Y(cm): -87.15
Z(cm): 12.37
dose(cGy): 5000.1
global max(cGy): 5630.9
local max(cGy): 5372.2

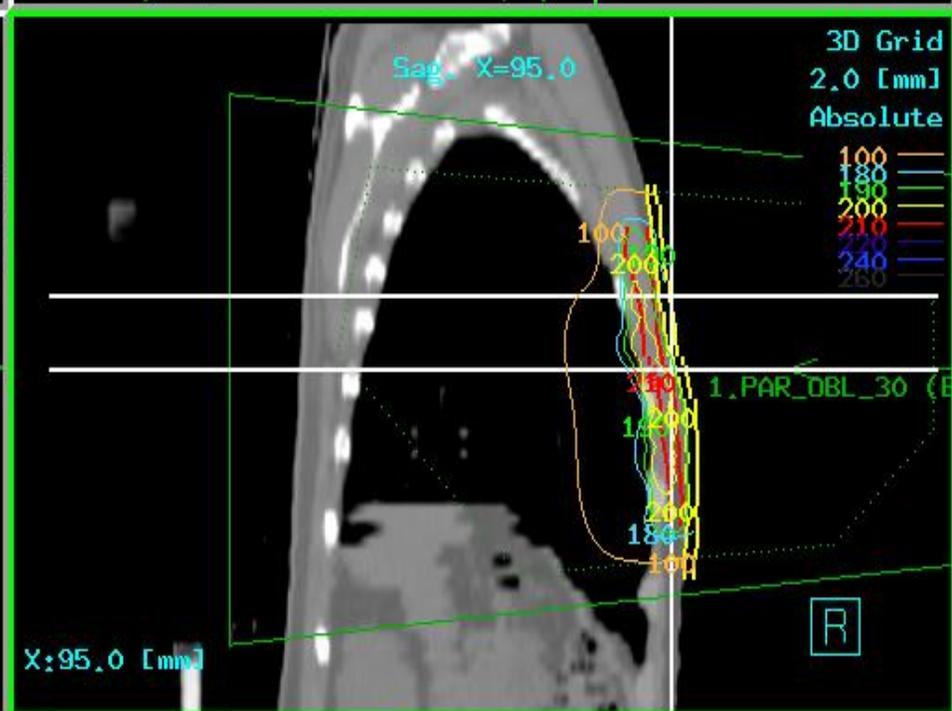
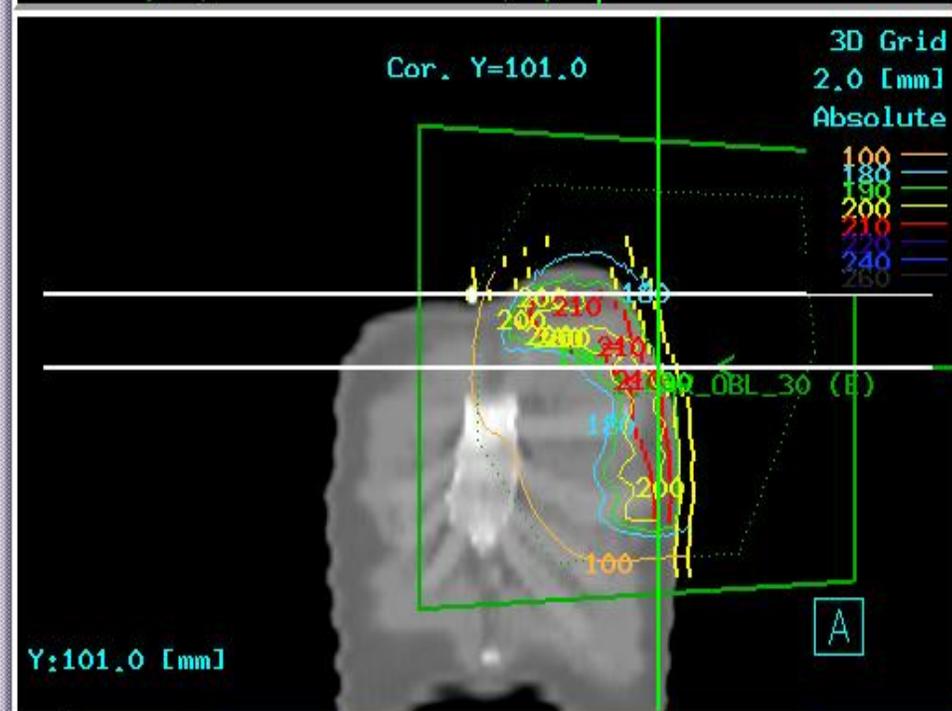
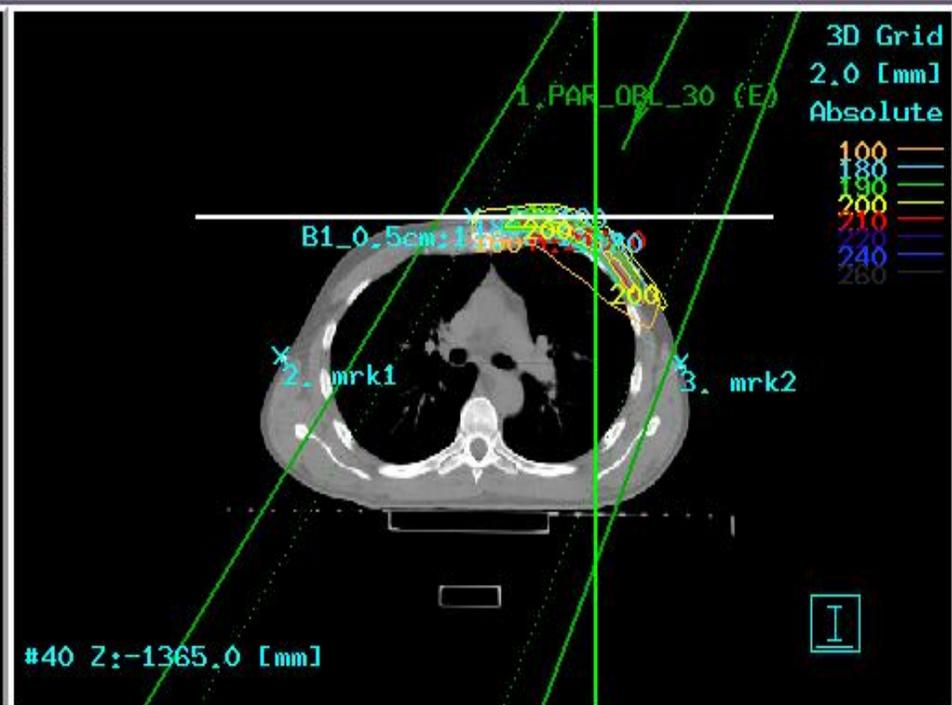
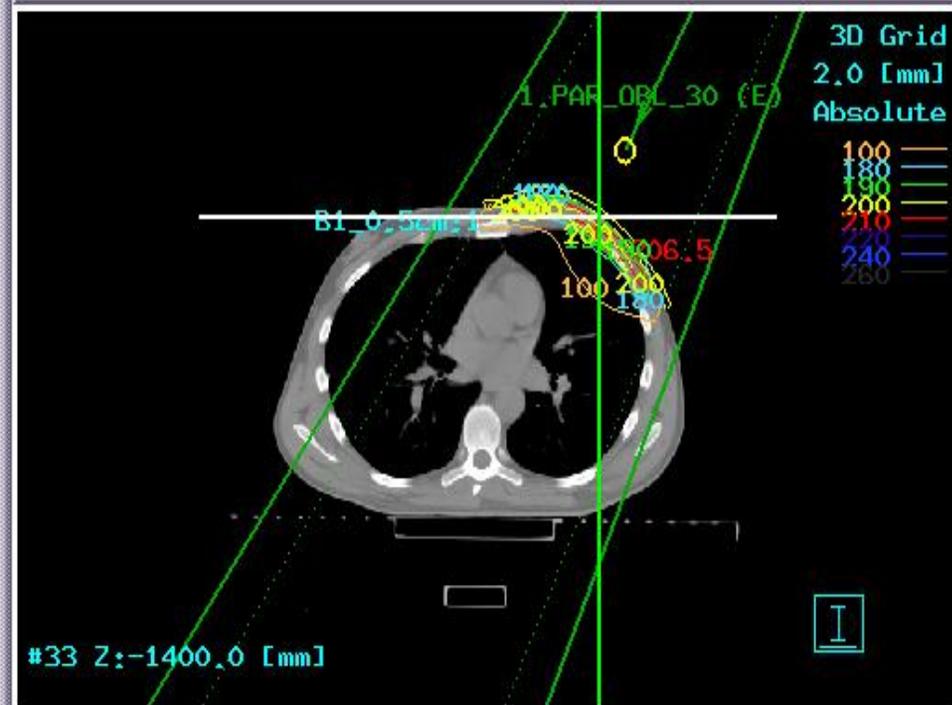
Isovalues (%)

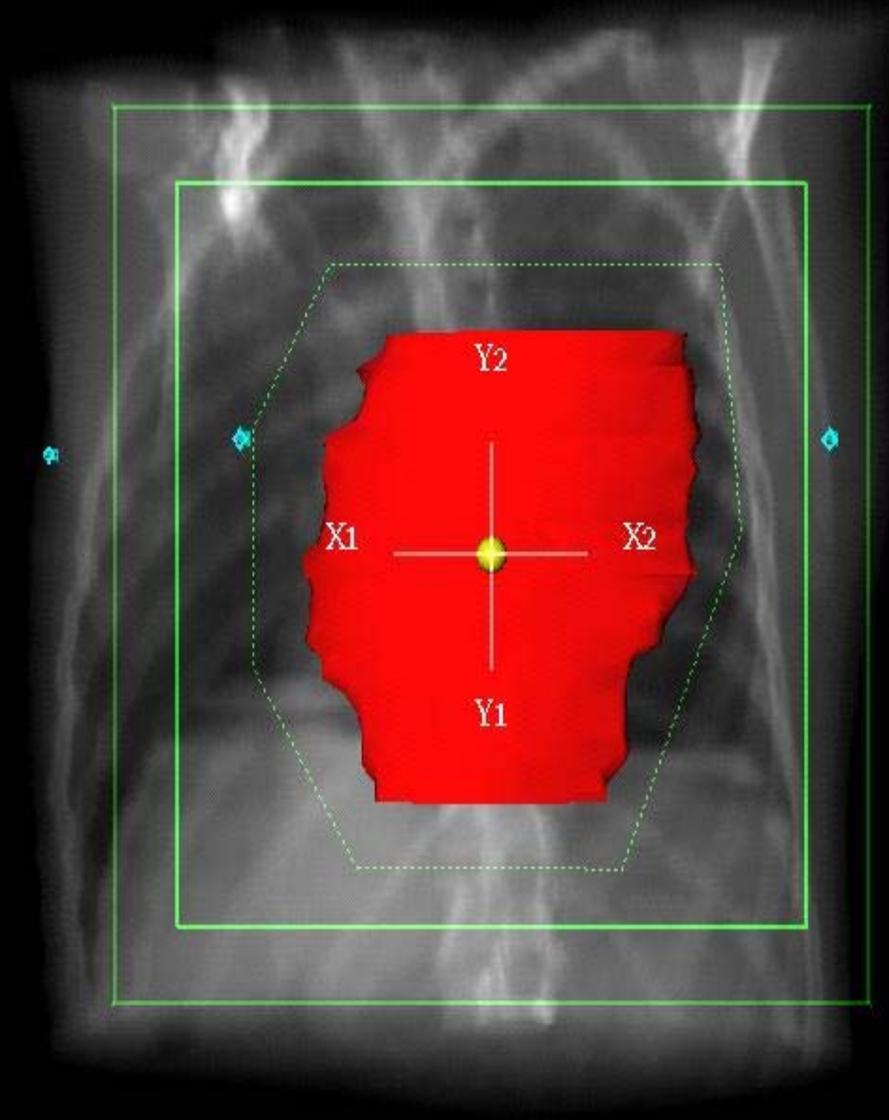


Maximized

S: 8.50 (cm)

Scale=1: 1.02



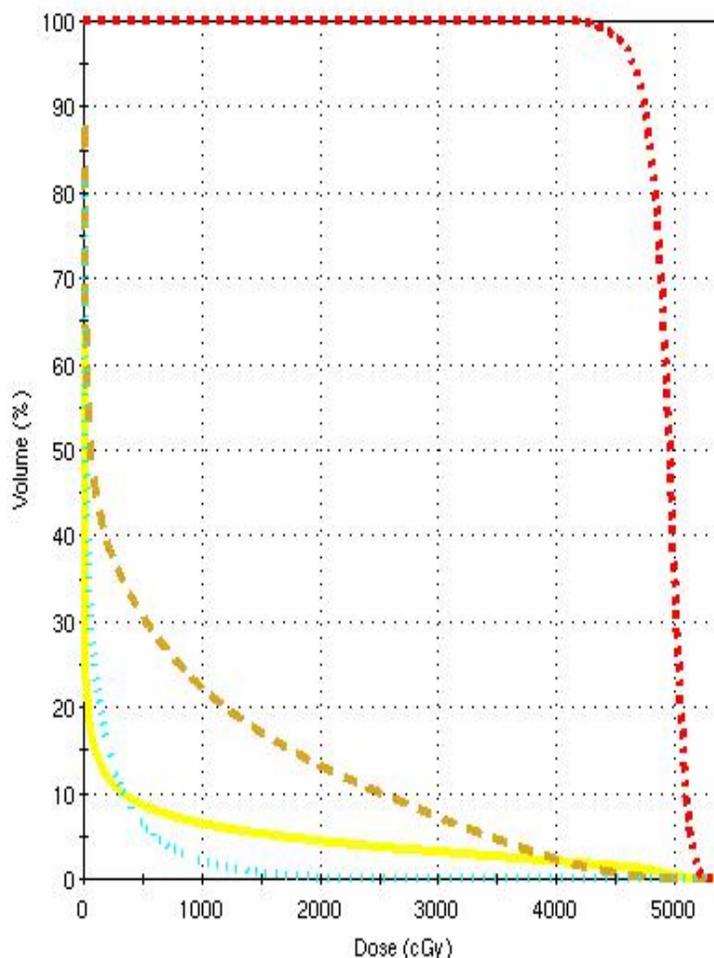


<-dark Background light->

Toggle display plots on/off by clicking on legend.

3D Grid
2.0 [mm]
Absolute

Cumulative Dose Volume Histogram



*=incomplete	V(CC)	Min	Max	Mean	SD
body*	20367.6	0.0	4888.0	230.7	818.0
polmone sx	2265.2	0.0	3960.0	663.7	1108.8
cuore	748.4	0.0	1042.0	117.7	252.7
PTVparete	122.2	4381.0	5263.0	4936.7	152.3

Nr. random points=100000

#40 Z:-1365.

** Patient name: MAMMELSX Mascellaro Giovanni Patient Id: 20090024 Birth: 05-Feb-1972 Study date: 2009.02.05 (11:58:52) Plan label: Mascellaro con bolus ***** (Sa



Grazie