



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e
Gastroenterologiche- DiSCOG

Direttore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

UOC Oncologia 2- Istituto Oncologico Veneto I. R. C. C. S

Direttore: Prof.ssa Valentina Guarneri

TESI DI LAUREA

**Caratteristiche clinico-patologiche ed outcomes dei
pazienti con carcinoma mammario maschile: una
casistica monoistituzionale**

Relatrice: Prof.ssa Maria Vittoria Dieci

Correlatore: Dott. Carlo Alberto Giorgi

Laureando: Francesco Di Napoli

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Epidemiologia e fattori di rischio del carcinoma mammario maschile	5
1.1.1 Epidemiologia	5
1.1.2 Fattori di rischio	6
1.1.2.1 Obesità e carcinoma mammario maschile	8
1.2 Classificazione del carcinoma mammario maschile	9
1.2.1 Differenze anatomiche tra mammella maschile e femminile	9
1.2.2 Classificazione del carcinoma mammario	11
1.2.2.1 I recettori ormonali	15
1.2.2.2 HER2	16
1.2.2.3 Ki-67	16
1.2.3 Profilo genomico ed epigenomico del carcinoma mammario maschile	17
1.3 Diagnosi e presentazione clinica del carcinoma mammario maschile	18
1.4 Trattamento e prognosi del carcinoma mammario maschile	19
1.4.1 Intervento chirurgico	19
1.4.2 Radioterapia	19
1.4.3 Terapia ormonale adiuvante	20
1.4.4 Chemioterapia adiuvante e test genomici	21
1.4.5 PARP-inibitori	23
1.4.6 Trattamento in stadio avanzato	25
1.4.7 Prognosi del carcinoma mammario maschile	28
1.4.7.1 Seconde neoplasie primitive nei pazienti con carcinoma mammario maschile	29
1.4.8 Prospettive future	30
2. SCOPO DELLO STUDIO	32
3. MATERIALI E METODI	33
3.1 Popolazione in studio	33
3.2 Analisi statistica	33
4. RISULTATI	35
4.1 Popolazione in studio	35
4.1.1 Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti	35

4.1.2 Outcomes e follow up a lungo termine	38
4.1.3 Comorbidità alla diagnosi	39
4.1.4 Storia familiare, mutazioni genetiche e seconde neoplasie.....	40
4.1.5 Trattamento in stadio precoce.....	44
4.1.6 Stadio avanzato di malattia.....	47
4.2 Inquadramento del fenotipo HER2-low	49
4.2.1 Profili di espressione di HER2 nella popolazione in studio.....	49
4.2.2 Curve di sopravvivenza HER2-0 vs HER2-low.....	51
4.3 Trattamento con inibitori CDK4/6	52
4.3.1 Regimi e linee di terapia.....	52
4.3.2 Tossicità del trattamento.....	53
4.3.3 Curve di sopravvivenza CDK4/6i in prima linea	55
5. DISCUSSIONE.....	57
6. CONCLUSIONI.....	64
BIBLIOGRAFIA	65

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Il carcinoma mammario maschile (MBC) rappresenta l'1% di tutte le diagnosi di neoplasia mammaria indipendentemente dal sesso del paziente e meno dell'1% di tutti i tumori diagnosticati negli uomini. È contraddistinto da caratteristiche cliniche e istopatologiche diverse da quelle del carcinoma mammario femminile (FBC), spesso riflettendo e/ o determinando outcomes clinici peggiori, da qui la necessità di cambiamenti nella gestione clinica di questi pazienti e maggiori dati real-world per implementare la conoscenza di questa neoplasia da parte della comunità scientifica e della popolazione generale.

Scopo dello studio: Il primo obiettivo di questo studio è quello di descrivere le caratteristiche clinico-patologiche e gli outcomes dei pazienti con tumore mammario maschile a causa della scarsità di informazioni in letteratura. Il secondo obiettivo è quello di definire l'inquadramento del sottotipo HER2-low nella popolazione maschile per capire la sua reale incidenza e le possibili implicazioni terapeutiche. L'ultimo obiettivo è quello di analizzare l'aderenza dei pazienti alla prima linea di terapia a base di inibitori delle CDK4/6 nel setting metastatico, definendo i loro tassi di sopravvivenza e le tossicità riscontrate.

Materiali e metodi: Nel corso dello studio è stata arruolata una coorte di pazienti di sesso maschile con diagnosi di MBC presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova dal 1988 al 2024. In questa casistica monocentrica retrospettiva sono stati raccolti i dati clinici e di follow-up a lungo termine, per poi essere elaborati con metodiche di statistica descrittiva.

Risultati: Sono stati inclusi 157 pazienti (pts) trattati in oltre 35 anni di esperienza.

La popolazione di studio presentava alti tassi di comorbidità cardiometaboliche (78% sovrappeso/obeso, 64% comorbidità cardiovascolari, 19,2% dislipidemia e 12,8% diabete).

È stato identificato un ruolo significativo riguardo la storia familiare oncologica, la positività alle mutazioni geniche di *BRCA 1/2* o *PALB2* (21,3%) e la prevalenza di una seconda diagnosi oncologica (28,7%).

Mentre la maggior parte dei pazienti sono stati trovati HR+/HER2- (91.3%), gli altri sottotipi erano meno rappresentati (8% HR+/HER2+, 0.7% TN e 0% HR-/HER2+).

Di questi 157 pazienti sono stati calcolati gli indici di sopravvivenza: mentre per i pazienti non in stadio IV alla diagnosi è risulta un'OS a 5 e 10 anni rispettivamente del 38.15% (58/152) e del 14.5% (22/152), per i pazienti in stadio IV alla diagnosi è risultata un'OS mediana di 38 mesi.

Circa l'espressione di HER2, il 42% dei pazienti sono risultati HER2-low. Un aspetto interessante emerso da tale studio è che nei pazienti con recidiva è stato riscontrato un alto tasso di concordanza tra la neoplasia primitiva e le metastasi (88%, 22/25 pts), a differenza di quanto accade nella controparte femminile.

In questa coorte, 20 pts sono stati trattati con inibitori CDK (Palbociclib e Abemaciclib) sia in regime adiuvante (1 pt) che in stadio avanzato (19 pts): focalizzandosi sulla malattia metastatica sono emersi dati interessanti riguardanti la PFS in prima linea, l'incidenza di riduzione della dose (47,1%) e il profilo di tossicità.

L'uso di trattamenti più innovativi e recenti è stato marginale (1 pt trattato con Olaparib in ambiente adiuvante e 2 in stadio avanzato, nessuno ha ricevuto immunoterapia o ADC).

Conclusioni: Sono state descritte le caratteristiche clinico-patologiche e gli outcomes dei pazienti con carcinoma mammario maschile, accentuando le sfide attuali nella sua gestione clinica con il desiderio di portare l'attenzione su questa entità nosologica piuttosto rara che detiene ancora caratteristiche biologiche inesplorate. Un altro aspetto importante è stato l'inquadramento del fenotipo HER2-low nella popolazione maschile perché è stato evidenziato come possa essere un possibile target terapeutico anche nel maschio. Riguardo gli inibitori di CDK, è stato dimostrato il loro importante ruolo nella gestione clinica dei pazienti con MBC con ottimi dati di efficacia e un buon profilo di tollerabilità malgrado gli effetti avversi possibili, sebbene sarebbero necessari ulteriori studi più approfonditi. I risultati ottenuti supportano un'inclusione maggiore dei pazienti con MBC negli studi clinici e la necessità di dati multicentrici real-world per un migliore inquadramento di questa malattia con dati basati sull'evidenza e una maggiore consapevolezza da parte della popolazione in generale e della comunità scientifica.

ABSTRACT

Background: Male breast cancer (MBC) represents 1% of all BC diagnosis regardless of the patient's sex and it represents less than 1% of all cancer diagnosed in men. It is characterized by clinical and histopathological features different from those of female breast carcinoma (FBC), often reflecting and/or determining worse clinical outcomes, therefore we need clinical changes in the management of these patients and more real-world trials to implement the knowledge of this cancer by the scientific community and the general population.

Aim of the study: The first aim of this study is to describe the clinical-pathological characteristics and outcomes of patients with male breast cancer because of the lack of information in literature. The second aim is to define the classification of the subtype HER2-low in the male population to understand its real incidence and possible therapeutic implication. The last endpoint is to analyze the adherence of patients to CDK4/6 inhibitors therapy in first line in the metastatic setting, defining their survival rates and possible toxicity.

Materials and methods: We enrolled a cohort of male patients with a BC diagnosis treated at Istituto Oncologico Veneto in Padova from 1988 to 2024. In this large monocentric retrospective case series, we collected their clinical and long-term follow-up data and we processed them with methods of descriptive statistics.

Results: We included 157 patients (pts) treated across more than 35 years of experience.

The case series population presented high rates of cardiometabolic comorbidities (78% overweight/obese, 64% cardiovascular comorbidities, 19.2% dyslipidemia and 12.8% diabetes).

We identified a significant role about oncologic family history, positivity to *BRCA 1/2* or *PALB2* gene mutations (21.3%) and prevalence of second oncologic diagnosis (28.7%).

While most of the pts have been found HR+/HER2- (91.3%), the other subtypes were less represented (8% HR+/HER2+, 0.7% TN and 0% HR-/HER2+).

Survival indices were calculated for these 157 patients: while for patients not in stage IV at diagnosis there was a 5- and 10-year OS of 38.15% (58/152) and 14.5%

(22/152) respectively., for patients in stage IV at diagnosis there was a median OS of 38 months.

About the expression of HER2, 42% of patients resulted HER2-low. An interesting aspect emerged from this case study is that in pts with a recurrence, a high rate of concordance between primary tumour and metastasis has been found (88%, 22/25 pts), differently from what happens in the female counterpart.

In this cohort of pts, 20 were treated with CDK inhibitors (Palbociclib and Abemaciclib) both in the adjuvant (1 pt) and advanced settings (19 pts); focusing on the metastatic disease, we found interesting data about PFS in first line of therapy, dose reduction incidence (47.1%) and side effect profile.

The use of more innovative and recent treatments was marginal (1 pt treated with Olaparib in the adjuvant setting and 2 in advanced stage, none received immunotherapy or ADCs).

Conclusions: We described clinical-pathological characteristics and outcomes of patients with male breast cancer, and we accentuated current challenges in the management of MBC with a desire to bring attention to this rare entity that still holds unexplored biologic features. Another important aspect analyzed in this case series has been the HER2-low phenotype framing in the male population with BC because it showed that it can give an important impact on the survival of patients. About the CDK inhibitors, this case series showed their important role in the clinical management of MBC with a significant increase in survival and a good tolerability profile despite possible adverse effects, although further in-depth studies would be needed. Our results support a more open inclusion of patients with MBC in clinical trials and the necessity of multicentric real-world data for a better framework of this disease in the scientific community and a greater awareness by the general population.

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia e fattori di rischio del carcinoma mammario maschile

1.1.1 Epidemiologia

Il carcinoma mammario maschile è un tumore raro, costituendo meno dell'1% di tutte le neoplasie dell'uomo e meno dell'1% di tutte le neoplasie mammarie diagnosticate indipendentemente dal sesso, sebbene con il progressivo invecchiamento della popolazione generale la sua incidenza sembri in aumento. (1)

L'incidenza del carcinoma mammario maschile varia notevolmente nelle differenti aree geografiche e tra gruppi etnici differenti, registrando una più alta percentuale di casi in Africa a causa del più alto tasso di malattie infettive endemiche come la schistosomiasi (detta anche bilharziosi), l'epatite B e l'epatite C che, causando un danno epatico cronico, determinano un innalzamento dei livelli plasmatici di estrogeni, aumentando il rischio di sviluppare un carcinoma mammario negli uomini. (2)

La mortalità correlata al carcinoma mammario maschile sembra esser rimasta stabile nel corso del tempo, seppur con differenze significative relative all'etnia del paziente, risultando peggiore nei soggetti afrodiscendenti.(3)

La prognosi non è simile a quella del carcinoma mammario femminile (2), l'overall survival (OS) negli uomini risulta infatti inferiore a causa dell'età di insorgenza e dello stadio di malattia alla diagnosi, in media più avanzati.

La distribuzione dei casi di carcinoma mammario maschile per età risulta unimodale con un picco a 71 anni, a differenza di quella del carcinoma mammario femminile che si presenta bimodale con picchi a 52 e 71 anni (4); di conseguenza anche l'età media alla diagnosi risulta differente e pari a 63.4 anni per gli uomini e 58.2 per le donne. (5)

Dalle evidenze epidemiologiche emerge un ritardo diagnostico, dai 3 mesi fino anche ai 2 anni, per il carcinoma mammario maschile, soprattutto a causa del ridotto sospetto da parte di un uomo di poter sviluppare tale neoplasia, della mancanza di screening specifici e dei ritardi diagnostici relati alla scarsa consapevolezza della malattia anche in ambito medico. (6)

1.1.2 Fattori di rischio

Lo sviluppo del carcinoma mammario maschile riconosce l'interazione di molteplici fattori di rischio, sia di natura genetica che di natura ambientale, occupazionale e ormonale.

Tra i fattori determinanti un elevato rischio di carcinoma mammario maschile vi sono l'età avanzata, le mutazioni a carico dei geni *BRCA2* e *BRCA1* e l'alterato rapporto androgeni/estrogeni.

I fattori genetici che contribuiscono allo sviluppo del carcinoma mammario negli uomini sono simili, ma non identici, a quelli che contribuiscono al suo sviluppo nelle donne; di rilevante importanza sono le mutazioni a carico dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, responsabili del 5-10% di tutte le neoplasie mammarie femminili. (7)

Per quanto riguarda il sesso maschile le mutazioni a carico di *BRCA2* costituiscono il più importante fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Tale mutazione è riscontrabile, secondo diverse casistiche pubblicate, in una percentuale variabile di pazienti compresa tra il 3.7% e il 40% (8).

Inoltre, i pazienti portatori di mutazioni a carico di *BRCA2* presentano una minore età alla diagnosi rispetto ai pazienti non portatori (58.8 anni VS 63.4 anni) (9) e in generale un maschio portatore di tale mutazione presenta un rischio di sviluppare carcinoma mammario del 6.9%, pari a circa 80-100 volte il rischio nella popolazione generale (10). Di contro i portatori di una mutazione a carico di *BRCA1* presentano un rischio di sviluppare tale carcinoma del 5.8%, pari a 53 volte quello nella popolazione generale maschile. (11)

Per quanto riguarda la genetica, oltre alle già citate mutazioni a carico di *BRCA1* e *BRCA2*, presenti rispettivamente tra lo 0-4% e il 4-16% dei casi, sono state individuate come potenzialmente pericolose anche le mutazioni a carico dei geni *CHEK2*, *PALB2* e *PTEN*. (21)

CHEK2 è una chinasi coinvolta nei checkpoint del ciclo cellulare che può andare incontro alla mutazione *CHEK2 1100delC*, determinando un rischio di carcinoma mammario maschile 10 volte maggiore rispetto a quello nella popolazione generale (22). Altri possibili fattori di rischio di natura genetica sono le mutazioni germinali a carico dei geni *PALB2*, del recettore degli androgeni (*AR*) e di *CYP17*, il quale

codifica per un enzima responsabile della produzione degli steroidi sessuali, oltre che la sindrome di Cowden, causata da una mutazione a carico di *PTEN*. (23)

Un altro importante fattore di rischio per lo sviluppo di questa neoplasia è il verificarsi di un disequilibrio ormonale caratterizzato da un eccesso di estrogeni e una deficienza di testosterone. Tale situazione ormonale si verifica in diverse condizioni patologiche come ad esempio la sindrome di Klinefelter, che, contraddistinta dalla presenza di un cromosoma X in più (genotipo XXY), determina un rischio neoplastico 20-50 volte maggiore rispetto a quello nella popolazione generale maschile (12). Altri fattori di rischio sono quelli determinanti una ridotta esposizione agli androgeni o un' aumentata esposizione agli estrogeni, come l'uso di antiandrogeni nella terapia del carcinoma prostatico o anche la somministrazione estrogenica e antiandrogenica negli individui transessuali (13,14). Esistono anche delle cause endogene di iperestrogenismo come obesità, cirrosi, criptorchidismo, affezioni testicolari e orchiti (15). Per quanto questo alterato equilibrio ormonale sia un noto fattore di rischio per la ginecomastia, questa di per sé non è un chiaro fattore di rischio per lo sviluppo della neoplasia, sebbene possa ritrovarsi in una percentuale variabile tra il 6% e il 38% dei pazienti affetti da tumore mammario maschile (16).

Se ci focalizziamo sulla ricorrenza di tumore della mammella nella famiglia dei pazienti, è noto come una storia familiare positiva di cancro alla mammella maschile e/o femminile in un parente di primo grado conferisca un incremento di 2-3 volte del rischio di carcinoma mammario maschile, il quale aumenta all'aumentare del numero di familiari di primo grado affetti, oltre che al diminuire dell'età di esordio (17). Inoltre, una storia personale positiva per pregresso carcinoma mammario aumenta di circa 30 volte il rischio di cancro alla mammella controlaterale. (18)

A tal proposito, gli uomini affetti da carcinoma mammario maschile presentano un rischio di sviluppare seconde neoplasie primitive aumentato del 16% rispetto alla popolazione generale. Da un' ampia casistica americana pubblicata nel 2007, seconde neoplasie primitive sono state riscontrate nell'11% dei casi di carcinoma mammario maschile, e dalla stessa casistica si evince come queste determinino un importante impatto sulla prognosi di questi pazienti. (19)

Altro importante fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario maschile emerso dalla letteratura, è rappresentato dall'esposizione del paziente alle radiazioni ionizzanti con finalità terapeutica. (20)

Per quanto riguarda i fattori di rischio di natura occupazionale, dalla letteratura è emerso come vi sia un basso-moderato aumento del rischio neoplastico per gli uomini che siano stati esposti professionalmente a prodotti da combustione, idrocarburi policiclici e solventi industriali, oltre che a campi magnetici (24).

In conclusione, l'incidenza del carcinoma mammario maschile sta aumentando a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. A causa della scarsa sensibilizzazione circa lo sviluppo di questa neoplasia sia nella popolazione generale che nella classe medica, essa generalmente si presenta alla diagnosi in stadio avanzato, da qui la necessità di pensare a programmi di sensibilizzazione per la popolazione generale in merito a tale patologia e ai suoi fattori di rischio. (25)

1.1.2.1 Obesità e carcinoma mammario maschile

Un altro possibile fattore di rischio che merita di essere analizzato separatamente è l'obesità, la quale da tempo risulta essere connessa ad un aumentato rischio neoplastico e sembra che l'aumentata incidenza di questa problematica globale di salute rifletta l'aumentata incidenza di carcinoma mammario maschile (26).

Numerosi studi hanno infatti evidenziato come questa condizione sia frequentemente associata al carcinoma mammario maschile (27). Il tessuto adiposo esprime l'aromatasi, enzima in grado di convertire il testosterone in estrogeni, motivo per cui nei soggetti obesi, specie anziani di sesso maschile, si possono raggiungere dei livelli di estrogeni piuttosto elevati, addirittura maggiori di quelli di una donna in post-menopausa. (28)

Questa condizione di iperstrogenismo, associata al calo dei livelli di testosterone cui vanno inevitabilmente incontro i soggetti di sesso maschile con l'avanzare dell'età, contribuisce alla genesi di un microambiente in grado di promuovere la cancerogenesi con un rischio comparabile a quello presente nelle donne in età post-menopausale. (29) (30)

Il riconoscimento dell'obesità come possibile fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario maschile trova il suo più importante contributo nello studio di Swerlow, il quale ha evidenziato una connessione importante tra BMI elevato e

rischio di carcinoma mammario nell'uomo. Per quanto questo sia stato uno dei più grandi studi relativi a tale associazione, i suoi risultati non possono essere generalizzati per gruppi etnici differenti in quanto la popolazione di studio è stata costituita primariamente da soggetti caucasici, nonostante tale neoplasia abbia maggior incidenza in quelli di etnia africana; motivo per cui vi è l'auspicio a futuri studi scientifici, magari di tipo prospettico, che possano indagare più a fondo tale aspetto. (31)

1.2 Classificazione del carcinoma mammario maschile

1.2.1 Differenze anatomiche tra mammella maschile e femminile

Il tessuto mammario degli uomini e delle donne è identico dalla nascita alla pubertà, fino a che le differenze ormonali non conducono ad una sua differenziazione, poiché mentre gli estrogeni ne stimolano la crescita, gli androgeni la antagonizzano e portano i tessuti all'atrofia. (32)

Durante la pubertà negli uomini assistiamo sia ad un aumento dei livelli di estrogeni ma anche, soprattutto, ad un aumento dei livelli di testosterone di circa 30 volte; ciò porta a una transitoria proliferazione dei dotti e dello stroma seguita prima da un'involuzione e successiva atrofia dei dotti stessi. Dunque, il tessuto mammario maschile adulto risulta costituito principalmente da grasso sottocutaneo e un residuo di tessuto duttale sottoareolare (33).

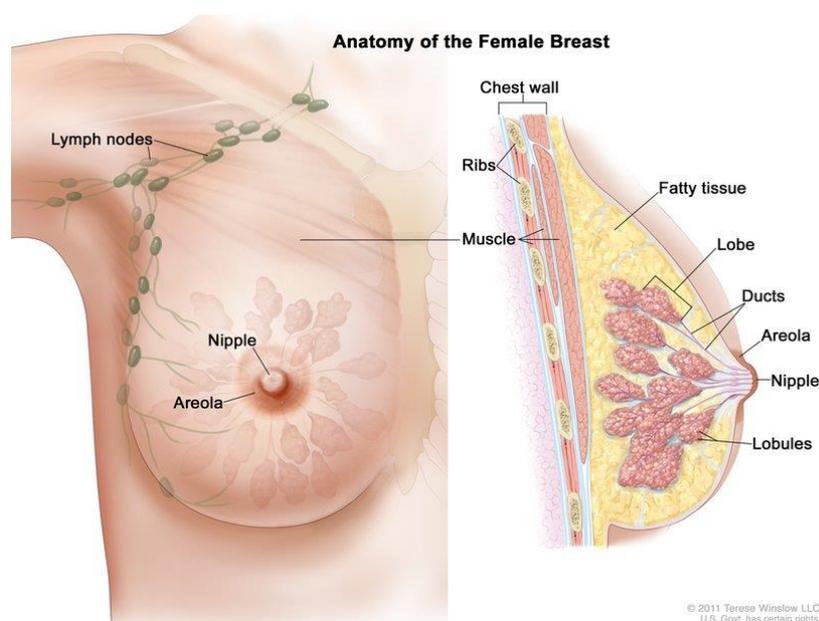


Figura 1 Anatomia della mammella femminile, da National Cancer institute visualsonline.cancer.gov, Terese Winslow

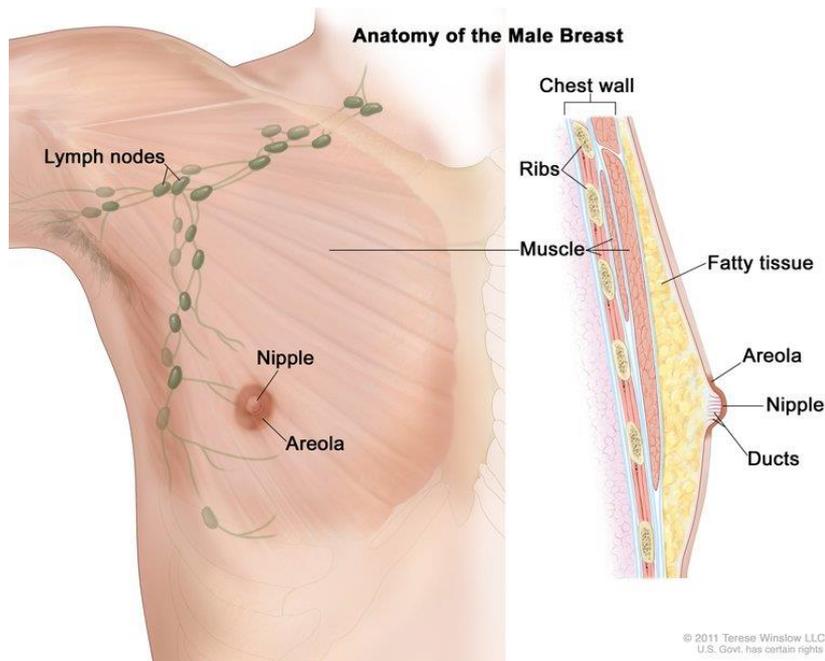


Figura 2: Anatomia della mammella maschile, da National Cancer institute visualsonline. cancer, Terese Winslow

A causa di questa differente anatomia ghiandolare, il carcinoma mammario maschile raramente si presenta con istotipo lobulare, bensì, come evidenziato in una metanalisi pubblicata nel 2006, dal punto di vista istologico, questo si presenta in più del 90% dei casi nella variante duttale invasiva (15). Altri sottotipi possibili sono il carcinoma duttale in situ, quello papillare e, seppur raramente, quello lobulare, vista appunto l'assenza dei lobuli nella ghiandola mammaria maschile. I lobuli sono invece presenti nella ghiandola mammaria femminile, costituita anche da dotti ben sviluppati (a differenza di quelli primitivi della ghiandola maschile), cute, stroma e grasso; da qui l'evidenza di come, a differenza della donna, l'uomo sia raramente colpito da patologie lobulari, come fibroadenomi, cisti e neoplasie lobulari.(34)

Altri dati a conferma della predominante istologia duttale derivano da diversi studi, come quello pubblicato da Bradley nel 2014, il quale, a partire dalla valutazione di diversi casi di neoplasia mammaria maschile e femminile, ha dato come risultati il riscontro di un carcinoma duttale infiltrante in 154 uomini (97% del totale) e in 812 donne (86% del totale), evidenziando una differenza staticamente significativa tra i due generi. (35)

1.2.2 Classificazione del carcinoma mammario

Nel corso degli anni sono stati individuati diversi biomarker da poter utilizzare per descrivere le differenti caratteristiche biologiche e i diversi profili di rischio sia per il carcinoma mammario maschile sia per quello femminile.

La classificazione del carcinoma mammario è possibile sia mediante un approccio basato sui cDNA microarray (36), dai costi elevati e poco riproducibile in pratica clinica, che mediante un approccio basato sull'immunoistochimica, la quale, tramite i livelli di espressione di un ridotto numero di proteine (ER, PgR, HER2, Ki67, CDK 5/6) permette di ottenere una buona approssimazione della classificazione molecolare di tale neoplasia. (37)

Dai diversi profili di espressione genica ottenuti tramite approccio con cDNA microarray, sono stati individuati i cosiddetti "sottotipi intrinseci", revisionati e rivalutati nel corso degli anni, fino a che non se ne sono individuati i 5 principali (36) (38), i quali sono i luminali A e B, i basal-like, gli HER2-positivi e i normal-like, tutti contraddistinti da caratteristiche cliniche e prognosi differenti.(39)

Nella pratica clinica, a causa delle motivazioni sopracitate, si tende a considerare maggiormente i sottotipi di carcinoma mammario individuati sulla base dei risultati dell'immunoistochimica, per i quali sono state proposte diverse definizioni esitanti tutte nella individuazione dei sottotipi luminali A e B, triplo negativi e HER2-positivi, vista l'importanza di tale suddivisione nella scelta terapeutica. (40)

I carcinomi luminali A e B sono accomunati dalla positività per il recettore degli estrogeni (ER) e/o del progesterone (PgR) con associata rispettivamente, la negatività di HER2 e un basso indice di proliferazione per i luminali A e la possibile positività di HER2 e/o un alto indice di proliferazione per i luminali B. Le neoplasie classificate come triplo negative (o basal-like) si caratterizzano per la negatività di ER, PgR e HER2, a differenza di quelle classificate come HER2-positive, contraddistinte dalla negatività o positività dei recettori ormonali e dalla positività di HER2.

Per quanto concerne l'espressione di HER2 da parte delle cellule tumorali, recentemente è stato introdotto un nuovo sottogruppo, definito HER2-low in riferimento alla bassa espressione di HER2. I carcinomi con score 0 all'immunoistochimica vengono classificati come HER2-0 o negativi, quelli con

score 1+ all'immunoistochimica o con score 2+ e successiva FISH negativa vengono classificati come HER2-low; invece vengono classificate HER2-positive le neoplasie con score 3+ all'immunoistochimica o con score 2+ e FISH positiva.

Il riconoscimento di questa sottopopolazione sta assumendo notevole importanza per il possibile ricorso alle terapie target anti-HER2 comprendenti il coniugato anticorpo-tossina (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd). Ad oggi l'incidenza del sottotipo HER2-low nel carcinoma mammario maschile è poco nota: a tal proposito a gennaio 2024 è stato pubblicato uno studio multicentrico italiano di tipo osservazionale e retrospettivo finalizzato a descrivere l'incidenza dei vari sottotipi nel carcinoma mammario maschile nella popolazione italiana. Secondo le linee guida ASCO del 2018, sulla base dell'espressione di HER2, i carcinomi mammari venivano distinti classicamente in HER2-negativi e positivi; in questo studio italiano si è provveduto a suddividere ulteriormente i casi HER2-negativi in HER2-0 e HER2-low. Dei 144 casi di carcinoma mammario maschile arruolati, 79 (54.9%) sono stati identificati come HER2-0, 39 (27.1%) HER2-low e 26 (18%) HER2-positivi; prendendo in considerazione le sole neoplasie a recettori ormonali positive HER2-negative, il 34.8% è risultato HER2-low e il 65.2% HER2-0. Dal confronto tra le due categorie HER2-0 e HER2-low non emergono grandi differenze in termini di istologia, stadio tumorale e grading, a differenza di quanto riguarda il coinvolgimento linfonodale che è risultato positivo per il 74% dei casi HER2-low e per il 55% degli HER2-0; tale dato suggerisce come le neoplasie HER2-low somiglino maggiormente alle HER2-positive che alle HER2-negative, presentando caratteristiche patologiche suggestive di una maggior aggressività. Altro aspetto degno di nota è che il 13% dei carcinomi mammari maschili HER2-low presenta mutazioni a carico dei geni *BRCA1/2*, soprattutto a carico di *BRCA2*; dunque, molte neoplasie *BRCA2*-mutate classificate come HER2-negative, potrebbero in realtà essere HER2-low. Da questo studio emerge come la percentuale di carcinomi HER2-low negli uomini sia leggermente minore rispetto che nelle donne, nelle quali questo sottotipo molecolare è osservato più frequentemente nei tumori a recettori ormonali positivi; mentre tra gli uomini reclutati è stato osservato nei soli casi a recettori ormonali positivi, probabilmente per la rarità dei casi a recettori ormonali negativi nel sesso maschile. In generale dai risultati di questo studio, si conferma che la triplice suddivisione delle neoplasie mammarie in HER2-0, HER2-low e HER2-positive sulla base dell'espressione di HER2, possa essere considerata

anche per le neoplasie maschili al fine di colmare il gender gap relativo allo studio di tale neoplasia e la sottorappresentazione degli uomini affetti nei trial clinici condotti. (41)

Ad oggi non è ancora chiaro il significato biologico di definire una neoplasia HER2 low tra i carcinomi mammari maschili primitivi. Considerando come la maggior parte di questi siano classificati HER2 negativi, vi è il bisogno di capire se vi sia una distribuzione degli HER2 low simile a quella nella controparte femminile, al fine di ottenere un cambiamento nella valutazione patologica e nel trattamento clinico di queste neoplasie. In uno studio di Nobbe et al. del 2024, si è andati a descrivere la prevalenza degli HER2 low in una coorte di carcinomi mammari maschili primitivi, andando a distinguere ulteriormente gli HER2 low dagli HER2 ultralow, riprendendo il disegno dello studio ancora in corso DESTINY-breast06 (D-b06) che va a indagare l'efficacia dell'ADC T-DXd nei tumori esprimenti valori molto bassi di HER2. In questo studio multicentrico retrospettivo sono stati raccolti i dati di 120 pazienti di sesso maschile, cui è stato diagnosticato e trattato un carcinoma mammario tra il 1995 e il 2022. Questi, sulla base dell'espressione di HER2, sono stati classificati come HER2 low a seguito di uno score 1+ all'immunoistochimica e di uno score 2+ con successiva FISH non amplificata; mentre lo score 1+ è attribuito in caso di una colorazione incompleta appena percettibile in più del 10% delle cellule tumorali, il 2+ è attribuito in caso di una colorazione completa debole-moderata della membrana in più del 10% delle cellule tumorali. I pazienti sono stati invece classificati HER2 ultralow in caso di una colorazione incompleta in meno del 10% delle cellule tumorali.

Di questi 120 pazienti, 77 (64.2%) sono stati classificati HER2-negativi, 39 (32.5%) HER2 low e 4 (3.3%) HER2-positivi. Dei 77 HER2-negativi, 47 (39.2% del totale) son risultati HER2 ultralow, i restanti 30 HER2-0 (25% del totale). Dei 39 HER2 low, 7 (5.8% del totale) erano con score 2+ e FISH negativa, 32 (26.7% del totale) con score 1+ all'immunoistochimica.

Dall'analisi dei dati ottenuti non è emerso alcuna differenza statisticamente significativa sulla PFS e l'OS per gli HER2-negativi e gli HER2-low. Tuttavia, confrontando l'OS per gli HER2-0, HER2 low e gli HER2 ultralow, si evidenzia un trend di beneficio per gli HER2-0. Da questi dati emerge come la neoplasia HER2 low abbia una prevalenza notevole nei carcinomi mammari maschili, ma inferiore rispetto alla controparte femminile; ciononostante son necessari ulteriori studi per meglio definire tale sottotipo tumorale in generale e soprattutto nell'uomo. Per quanto la bassa espressione di HER2 da parte delle cellule tumorali non definisca uno specifico sottogruppo tumorale nell'uomo, questo può essere un importante bersaglio terapeutico, dato che un certo numero di pazienti maschi potrebbe beneficiare del T-DXd, come recentemente stabilito per le donne in stadio metastatico. (42)

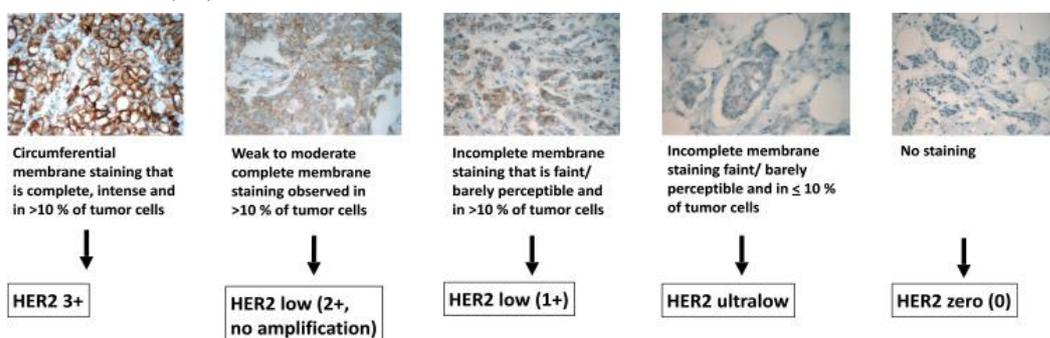


Figura 3: Colorazione di HER2 all'IHC, Nobbe et al. 2024

Numerosi gruppi di ricerca indipendenti hanno cercato di valutare l'incidenza dei vari sottotipi nel carcinoma mammario maschile arrivando alla conclusione di come, rispetto alla controparte femminile, la maggior parte dei casi fosse di tipo luminal, sottogruppo dalla migliore sopravvivenza nelle donne; mentre i casi basal-like e HER2-positivi, dalla peggior prognosi, sono risultati di numero inferiore rispetto a quanto si vede nella popolazione femminile (43).

In generale emerge come donne e uomini colpiti dallo stesso istotipo di carcinoma mammario non abbiano un outcome simile e rispondono in maniera diversa alle terapie standard; da qui la necessità di individuare biomarker che identifichino e classifichino tutti i casi aggressivi di carcinoma mammario maschile richiedenti differenti strategie terapeutiche.

Uno studio promosso dall'EORTC nell'ambito dell'International Male Breast Cancer Program piuttosto recente ha evidenziato, dall'analisi di 1483 casi di questa neoplasia, che il 99% aveva positività per il recettore degli estrogeni, l'82% per

quello del progesterone e il 97% per quello degli androgeni. In quanto alla caratterizzazione molecolare, il 42% è risultato essere luminal A, il 49% luminal B, il solo 9% HER2+ e meno dell'1% triplo negativo. (44)

1.2.2.1 I recettori ormonali

Come precedentemente anticipato, dalle casistiche pubblicate, ad oggi emerge come la maggior parte dei carcinomi mammari maschili si presenti con una positività per i recettori ormonali, ovvero per il recettore degli estrogeni e per quello del progesterone.

Un importante studio ha raccolto dati relativi all'incirca 34.000 casi di carcinoma mammario femminile e 2600 di carcinoma mammario maschile, da cui è emerso come il 77.5% e il 92.4 % rispettivamente fossero positivi per il recettore degli estrogeni; da qui si evidenzia come nei maschi la neoplasia mammaria sia più frequentemente positiva per i recettori ormonali, come sostenuto anche da ulteriori studi e metanalisi come quella di Korde del 2010. (45) (46)

Altro recettore ormonale degno di nota è quello degli androgeni (AR), il quale va a inibire il signaling estrogeno-dipendente e potrebbe fungere da fattore prognostico per il carcinoma mammario maschile. Uno studio condotto presso il Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center e l'Istituto di Oncologia di Cracovia ha evidenziato come su 32 pazienti con carcinoma mammario maschile, diagnosticato tra il 1950 e il 2010, ben 20 (62.5%) risultavano positivi all'immunoistochimica per il recettore degli androgeni e soli 6 risultavano negativi; mentre per la restante parte non è stato possibile reperire informazioni vista la scarsità del campione tissutale ottenuto. Tutti i carcinomi mammari maschili ER-negativi sono risultati non esprimere neanche il recettore degli androgeni; mentre l'85% dei tumori AR-positivi è risultata esprimere anche il recettore per gli estrogeni. Tuttavia, per quanto i carcinomi AR-positivi siano risultati, rispetto a quelli AR-negativi, ben più differenziati, dalla più bassa attività proliferativa e dallo stadio clinico-patologico minore, le conclusioni di questo studio e le differenze evidenziate non son risultate statisticamente significative. In compenso la positività al recettore degli androgeni si è vista determinare un miglioramento sia dell'OS sia del DFS a 5 anni rispettivamente del 29.6% e del 52.4%, sebbene siano risultati statisticamente significativi i soli dati sull'OS. Dallo studio sono emerse differenze anche in termini di metastasi sviluppate a distanza di tempo, le quali hanno

coinvolto rispettivamente 6 casi sui 20 AR-positivi (30%) dopo 80 mesi dal trattamento e 3 casi sui 6 AR-negativi (50%) dopo soli 10 mesi, evidenziando come la negatività della neoplasia ai recettori degli androgeni possa predire lo sviluppo metastatico. Dai risultati di questo studio emerge come il recettore degli androgeni sia espresso frequentemente nei carcinomi mammari maschili, soprattutto in quelli positivi per il recettore degli estrogeni, e come la sua positività possa fungere da fattore prognostico positivo per il paziente, visto l'impatto che ha sull'OS e il DFS. (47)

1.2.2.2 HER2

I dati raccolti in letteratura sono estremamente eterogenei per quanto riguarda l'espressione di HER2 nei casi di carcinoma mammario maschile poiché la sua analisi è pesantemente influenzata dalla tecnica usata, dalla qualità del tessuto prelevato e dalla definizione stessa di positività ad HER2, tutti fattori cambiati nel corso del tempo.

Dai dati derivanti dagli studi di caratterizzazione immunoistochimica dei sottotipi di carcinoma mammario maschile sappiamo che esiste una differenza in termini di positività di HER2 tra il carcinoma mammario maschile e quello femminile, con una minor rappresentazione dei casi HER2 positivi nella popolazione maschile, ma a causa della rarità della neoplasia e della difficoltà di raggruppare un campione numeroso ed omogeneo, non si è ancora in grado di stabilire la reale prevalenza dei tumori HER2 positivi, a fronte di una percentuale molto variabile nelle casistiche ad oggi pubblicate. (48)

Inoltre, come precedentemente analizzato, non è ancora chiara l'incidenza dei tumori considerabili HER2 low nella popolazione maschile e il ruolo prognostico relato a questo sottogruppo. (41)

1.2.2.3 Ki-67

Ki-67 è un antigene nucleare che caratterizza le cellule proliferanti, essendo presente esclusivamente nelle cellule in divisione. Per questa sua peculiarità viene usato come indice di proliferazione. Le più recenti linee guida ASCO (American Society of Clinical Oncology) delineano come i dati in letteratura siano insufficienti a raccomandare la misurazione di Ki-67 come marker prognostico a causa della mancata standardizzazione delle procedure e del cut-off (49), ciononostante è ampiamente utilizzato per definire la prognosi in caso di malattia precoce e i

differenti sottotipi neoplastici, soprattutto per discriminare i luminal A dai luminal B (40). Dunque, come nel carcinoma mammario femminile, anche in quello maschile esiste la possibilità di usare Ki-67 come marcatore prognostico, a patto di una standardizzazione della metodologia di misurazione e della definizione della sua utilità clinica. (48)

1.2.3 Profilo genomico ed epigenomico del carcinoma mammario maschile

A differenza del carcinoma mammario femminile, quello maschile non è stato finora ben studiato dal punto di vista genetico ed epigenetico; infatti, sono pochi gli studi che ne hanno investigato l'espressione genica, le aberrazioni cromosomiche e i profili dei microRNA.

Tutti concorrono nel definire tale neoplasia eterogenea, come anche la controparte femminile; sebbene queste due entità sembrano differire dal punto di vista molecolare, suggerendo dei possibili differenti meccanismi di cancerogenesi. (50)

Dal punto di vista epigenetico, diversi studi sui microRNA hanno confrontato il carcinoma mammario maschile con la ginecomastia, ma anche con la controparte neoplastica femminile, evidenziando un differente profilo di espressione tra i due generi (51). Per quanto riguarda ad esempio la metilazione del DNA, da uno studio pubblicato nel 2012 emerge come in entrambe le tipologie di tumore fossero condivisi più geni andati incontro a metilazione; tuttavia, molti dei geni investigati erano meno frequentemente metilati nei carcinomi maschili, specie *ESR1*, *BRC1A1* e *BRC1A2*. (52).

Dal punto di vista genomico inoltre sussistono evidenze che suggeriscono una differenza tra carcinoma mammario maschile e femminile, tanto che dallo studio di Johansson et al. è emerso come il carcinoma maschile vada incontro ad un più alto numero di duplicazioni e un minor numero di delezioni, oltre che di amplificazioni. (53)

Degno di nota è un altro studio di Johansson et al dove, sulla base del profilo di espressione genica, il carcinoma mammario maschile è stato suddiviso in due sottogruppi: i luminali M1, comprendenti il 70% dei casi, e i luminali M2, comprendenti il restante 30%. Mentre i luminali M2 hanno dimostrato avere un più alto tasso di risposta immunologica e più frequenti mutazione di *ER*, i luminali M1 hanno dimostrato avere una più alta capacità invasiva e metastatica, oltre che più

frequenti mutazioni di *HER2*, risultando biologicamente più aggressivi. Il confronto di questi due sottogruppi con quelli del carcinoma mammario femminile ha messo in evidenza come non vi fossero somiglianze tra queste categorie e come questi sottogruppi maschili fossero unici dal punto di vista biologico. (54)

Con lo scopo di individuare dei fattori prognostici attendibili per questi pazienti, è stato individuato un gene dalla trascrizione variabile tra i tumori luminal M1 e M2, ossia *NATI*, che codifica per l'N-acetiltransferasi-1. Gli uomini con neoplasie mammarie non esprimenti *NATI* registrano una sopravvivenza inferiore rispetto a quelli con neoplasia *NATI*- positiva, non a caso alti livelli di questo enzima correlano con una maggior risposta al tamoxifene nelle donne con malattia luminale. (54,55)

1.3 Diagnosi e presentazione clinica del carcinoma mammario maschile

Anche da un punto di vista di presentazione clinica e di diagnostica, il carcinoma mammario maschile registra delle differenze rispetto alla controparte femminile.

A causa della mancanza di un programma di screening, della mancata consapevolezza dell'esistenza di questa patologia neoplastica da parte della popolazione generale e del mancato sospetto da parte del personale medico, solitamente il carcinoma mammario maschile viene diagnosticato in stadio avanzato, specie rispetto a quello femminile, più spesso individuato ad uno stadio più precoce (15). Seppur raramente, è possibile la diagnosi di un carcinoma papillare in situ, sottotipo di neoplasia pre-invasiva più comune nell'uomo; da qui l'importanza di indagare eventuali lesioni cistiche negli individui di sesso maschile, in quanto si presentano raramente da sole, bensì con un elevato rischio di essere associate a lesioni papillari. (60)

Il carcinoma mammario maschile si presenta dal punto di vista clinico come una massa palpabile non dolente in posizione subareolare eccentrica rispetto al capezzolo, talvolta con coinvolgimento cutaneo e ulcerazione, nonché con possibile perdita di sangue dal capezzolo stesso, sebbene questo avvenga soprattutto nelle donne. Questa presentazione clinica è opposta a quella della ginecomastia, costituente la più comune diagnosi senologica negli uomini, la quale spesso si manifesta con dolore, talvolta asimmetrico e unilaterale, oltre che in posizione centrale. (33)

A causa della localizzazione subareolare tipica del carcinoma mammario maschile, delle minori dimensioni della ghiandola mammaria maschile e della più tardiva presentazione clinica, spesso questa neoplasia si manifesta nell'uomo con la retrazione del capezzolo e l'ispessimento della cute sovrastante (61). Oltre a questa sintomatologia, a causa dello stadio avanzato di malattia, circa il 50% degli uomini con carcinoma mammario si presenta già alla diagnosi, più spesso delle donne, con linfonodi positivi, indice della già avvenuta disseminazione neoplastica linfonodale. (46)

1.4 Trattamento e prognosi del carcinoma mammario maschile

1.4.1 Intervento chirurgico

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, l'intervento maggiormente eseguito, a causa della localizzazione del carcinoma mammario maschile, è la mastectomia; sebbene una recente review della letteratura abbia suggerito come la chirurgia conservativa possa essere una valida alternativa in pazienti selezionati (62). Per quel che riguarda il trattamento dei linfonodi, vengono seguite le direttive vigenti per il management del carcinoma mammario femminile; dunque, si ha indicazione alla biopsia del linfonodo sentinella qualora la stadiazione linfonodale dovesse risultare negativa, alla linfadenectomia nel caso in cui la stadiazione dovesse risultare positiva, evenienza frequente dato il più avanzato stadio di malattia alla diagnosi. (63)

Fino a poco tempo fa si ricorreva alla sola ricostruzione con lembi cutanei per la chiusura della pelle dopo mastectomia, poi col tempo sono stati adoperati differenti nuovi approcci di chirurgia ricostruttiva come il lembo trasverso di retto addominale (TRAM), quello deltopettorale o anche quello gran dorsale o latissimus dorsi, sebbene questo ultimo vada a ridurre la funzione della spalla. (64) (65,66)

1.4.2 Radioterapia

Altra opzione terapeutica è quella della radioterapia adiuvante, le cui indicazioni sono le stesse vigenti per il carcinoma mammario femminile; infatti, va considerata negli uomini andati incontro a chirurgia conservativa o anche in quelli andati incontro a mastectomia, ma ad alto rischio, come quelli con tumore primitivo di dimensioni superiori ai 5 cm, con estesa invasione linfovaskolare o anche 4 o più linfonodi coinvolti. Dagli studi in letteratura è emerso come il ricorso alla radioterapia sia estremamente variabile negli uomini, con una quota minore di

pazienti che vi va incontro dopo chirurgia conservativa o mastectomia parziale rispetto alla controparte femminile, sebbene vi sia un miglior controllo locale di malattia (67). Riguardo coloro che vi vengono sottoposti a seguito di una mastectomia radicale, è stato dimostrato come per quanto non ci siano differenze in termini di sopravvivenza globale (OS), si ha un vantaggio significativo nella salvaguardia da recidive locali in chi vien sottoposto alla radioterapia. (68)

1.4.3 Terapia ormonale adiuvante

La maggior parte dei pazienti con carcinoma mammario maschile risulta positiva ai recettori ormonali, in particolare a quello degli estrogeni; ciononostante il numero di coloro che vengono sottoposti a terapia ormonale adiuvante è piuttosto variabile. Le linee guida ASCO (American Society of Clinical Oncology) attuali raccomandano a tutti i pazienti ER-positivi un trattamento iniziale di 5 anni di tamoxifene, proseguibile per altri 5 anni, in caso la terapia sia tollerata (69). Purtroppo, sembra che la tollerabilità al trattamento sia inferiore per gli uomini rispetto che per le donne; infatti, vengono riportati alte percentuali di sospensione della terapia ormonale e una scarsa compliance al trattamento, correlate a eventi avversi come vampate di calore, disfunzioni sessuali e tromboembolismo venoso, circa cinque volte superiori rispetto a quelli delle donne. (70)

Per quanto concerne la terapia ormonale, dalla comparazione del tamoxifene e degli inibitori delle aromatasi, sembra sia emersa in letteratura una minor sopravvivenza per i pazienti trattati con questi ultimi (71). Dunque, il tamoxifene, modulatore selettivo del recettore degli estrogeni, costituisce attualmente lo standard terapeutico; in caso esso sia controindicato si ricorre invece agli inibitori delle aromatasi in associazione ai LH-RH analoghi, questi ultimi necessari al fine di impedire che la riduzione dei livelli estrogenici comporti un aumento di FSH e testosterone con conseguente aumento di substrati dell'aromatasi e successiva aumentata sintesi estrogenica. (69)

Altro importante schema terapeutico in adiuvante è la combinazione di abemaciclib, inibitore delle chinasi ciclina dipendenti 4/6 (CDK 4/6i), e della terapia endocrina nei pazienti ad alto rischio con carcinoma mammario a recettori ormonali positivo, HER2-negativo e con linfonodi positivi. Questo trattamento combinato è stato oggetto dello studio MONARCH E, il quale da luglio 2017 ad agosto 2019 ha reclutato 5637 pazienti, di cui 5601 donne (99.4%) e 36 uomini (0.6%); di questi,

in maniera del tutto casuale, 2808 sono stati assegnati a ricevere abemaciclib in 150 mg per via orale due volte al giorno per 2 anni con associata la terapia endocrina standard e 2829 la sola terapia endocrina. Dopo 4 anni di follow up la differenza assoluta in termini di invasive disease-free survival (IDFS) tra i due gruppi era notevole e pari al 6.4%, in quanto i due tassi erano pari rispettivamente all'85.8% nel primo gruppo e al 79.4% nel secondo. Per quanto concerne la mortalità, nel corso del follow up sono morti 157 (5.6%) dei 2808 pazienti che avevano ricevuto abemaciclib e terapia endocrina e 173 (6.1%) dei 2829 che avevano ricevuto la sola terapia endocrina. Dai risultati di questo studio emerge come l'abemaciclib in regime adiuvante riduca il rischio di recidiva con un beneficio che sembra mantenersi anche oltre il periodo di trattamento, pari a 2 anni, con un aumento assoluto a 4 anni di follow up. Questa evidenza supporta l'uso dell'abemaciclib nei pazienti ad alto rischio, anche di sesso maschile, con carcinoma mammario in fase iniziale a recettori ormonali positivi, HER2-negativo; si è poi in attesa dei futuri dati sull'OS con l'aggiunta all'abemaciclib della terapia endocrina adiuvante. (72)

1.4.4 Chemioterapia adiuvante e test genomici

Riguardo altre possibili terapie sistemiche, ad oggi sono pochi gli studi che si siano soffermati sull'effetto della chemioterapia nel trattamento del carcinoma mammario nell'uomo.

Lo studio di Li et al. del 2020 ha valutato il ruolo della chemioterapia adiuvante nei primi tre stadi di carcinoma, il quale sembra essere piuttosto rilevante in termini di overall Survival, con un suo aumento nel gruppo di pazienti sottoposti alla terapia. Lo studio è stato condotto utilizzando il database SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) per valutare la relazione tra la chemioterapia adiuvante e gli outcomes di sopravvivenza in pazienti affetti da carcinoma mammario maschile in stadio I-III in modo da comprendere se qualcuno potesse evitare in sicurezza il trattamento. La popolazione di coorte è costituita da 514 pazienti, di cui 257 erano stati trattati con la chemio e 257 senza. Da questo studio è emerso come la chemioterapia adiuvante possa incrementare significativamente l'overall survival (OS), ma non il breast cancer-specific survival (BCSS); nello specifico dal confronto tra il braccio avente ricevuto la chemio e l'altro non avente ricevuto il trattamento, si ottiene un OS a 4 anni migliore (97.5% e 95.2% rispettivamente) e un BCSS a 4 anni simile (98% e 98.8% rispettivamente). Successivamente si sono valutati gli effetti di differenti fattori tra i due gruppi,

determinando come la chemioterapia avesse un migliore impatto prognostico in termini di OS, ma non di BCSS, per i pazienti con neoplasia HR+/HER2- di grado I-III e di stadio II-III, ma non per quelli di stadio I. Mentre non è stata registrata alcuna differenza per le neoplasie con linfonodi negativi; la chemioterapia è risultata determinare un maggiore OS per i pazienti con neoplasia HR+/HER2- di almeno due cm e con linfonodi positivi, senza differenze per il BCSS, evidenziando come riduca il rischio di morire, ma non quello di morire specificatamente di tumore alla mammella. In conclusione, questo studio ha evidenziato il beneficio, in termini di OS e non di BCSS, dato dalla chemio ai pazienti di stadio IIB e III di malattia, ma non per quelli di stadio I o IIA che dunque potrebbero non beneficiarne affatto, prediligendo quindi la sola terapia ormonale. (73)

Altro importante studio è quello di Yu et al. del 2017 riguardante l'effetto della chemioterapia adiuvante del carcinoma mammario maschile. Questo è uno studio retrospettivo che ha raccolto i dati relativi a 134 casi di carcinoma mammario maschile diagnosticati presso lo Zhejiang Cancer Hospital in Cina tra il 1990 e il 2008; di questi il 58.21% (N=78) era andato incontro alla chemioterapia e il 41.79% (N=56) no; i regimi chemioterapici inclusi erano CMF6 (ciclofosfamide, metotrexate e 5-fluorouracile), FEC6 (5-fluorouracile, epirubicina e ciclofosfamide)/EC4 (epirubicina, ciclofosfamide), FEC3T3 (docetaxel)/ EC4T4 e TEC6(docetaxel, epirubicina e ciclofosfamide). Dall'analisi di questa coorte di pazienti è emerso come sono andati incontro a recidiva/metastasi 20 casi del braccio sottoposto alla chemio e 6 tra quelli che non vi erano stati sottoposti. Per quanto concerne gli indici di sopravvivenza di DFS e OS, non sono state registrate differenze significative tra i due gruppi; ciononostante, tramite analisi stratificata, emerge come il carcinoma mammario maschile possa beneficiare della chemioterapia, specie nei casi a più alto rischio di recidiva/metastasi come quelli con un più alto numero di metastasi linfonodali o con overespressione di HER2, sebbene sarebbero necessari ulteriori studi prospettici. (74)

Per definire con maggior precisione la prognosi e selezionare il miglior trattamento per i singoli pazienti è possibile adoperare dei test genomici come l'Oncotype DX che, analizzando l'espressione di 21 geni su tessuto paraffinato, conferisce a ciascuno un recurrence score (RS) in grado di stimare il rischio di recidiva a distanza e i benefici della chemio. Vista l'efficacia di tale test nelle pazienti di sesso femminile affette da neoplasia HR+/HER2-, uno studio di Turashvili et al. del 2018

ha valutato la possibile associazione tra l'RS e il tipo di trattamento attuabile nei pazienti con carcinoma mammario maschile dello stesso tipo molecolare. Il test è basato sulla reazione a catena della polimerasi con trascrittasi inversa ed utilizza un algoritmo integrante l'espressione di 16 geni cancro-correlati e 5 geni di riferimento per calcolare l'RS, in base al quale distinguiamo 3 categorie di rischio: basso (RS ≤ 17), intermedio (RS 18-30) e alto (RS ≥ 31). Questo è uno studio retrospettivo che ha arruolato 38 pazienti con carcinoma mammario maschile diagnosticato tra il 2006 e il 2016 presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, tutti positivi per il recettore degli estrogeni; di questi, 26 (68.4%) rientravano nella categoria a basso rischio, 9 (23.7%) in quella a rischio intermedio e 3 (7.9%) in quella ad alto rischio. Tutti erano andati incontro a mastectomia totale, uno era stato sottoposto alla radioterapia e ben 34 (89.5%) avevano ricevuto una terapia ormonale adiuvante; di questi ultimi, in 31 (81.6%) il tamoxifene. Per quanto riguarda la chemioterapia adiuvante in aggiunta all'ormonoterapia, vi sono stati sottoposti 5 pazienti, di cui tre del gruppo a rischio intermedio e 2 di quello ad alto rischio. Nessuno di questi 38 pazienti ha sviluppato recidive locoregionali e solo uno ne ha sviluppate a distanza, pur rientrando nella categoria a rischio intermedio e avendo ricevuto anche la chemioterapia. In conclusione, lo studio dimostra come la distribuzione dell'RS nella coorte maschile sia simile a quella nella coorte femminile trattata presso lo stesso centro e di come il recurrence score abbia un'utilità clinica anche nel management dei pazienti affetti da carcinoma mammario maschile; infatti, si è visto come a quelli a basso rischio sia stata risparmiata la chemio e non abbiano sviluppato recidive. (75)

1.4.5 PARP-inibitori

Tra i vari trattamenti già in uso nei pazienti *BRCA*-mutati, vi è l'utilizzo dei PARP-inibitori, come l'olaparib. Questi sono farmaci in grado di indurre la morte delle cellule tumorali tramite il principio noto come "letalità sintetica", il quale sfrutta appunto le mutazioni a carico del gene *BRCA2*, frequentemente rinvenibili in questi pazienti. L'inibizione di PARP ottenuta farmacologicamente fa sì che i danni a singolo filamento del DNA (SSBs) non possano essere corretti, degenerando in danni a doppio filamento (DSBs); questi ultimi nelle cellule *BRCA2* mutate non vengono corretti tramite ricombinazione omologa, bensì tramite non-homologous end joining, la quale induce un'instabilità genomica tale da facilitare la morte delle cellule tumorali (76). Il ruolo dell'olaparib in adiuvante nei pazienti ad alto rischio

BRCA-mutati con carcinoma mammario HER2-negativo in stadio precoce è stato oggetto dello studio OlympiA, un trial clinico randomizzato a doppio cieco di fase III che ha reclutato 1836 pazienti dal 2014 al 2019, i quali sono stati successivamente assegnati a ricevere l'olaparib o il placebo a seguito di chemioterapia (neo)adiuvante, intervento chirurgico e radioterapia qualora richiesti. Una prima analisi ad interim ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS) e nella sopravvivenza libera da malattia a distanza (DDFS); riguardo l'OS, nonostante il gruppo ricevente l'olaparib fosse andato incontro a un minor numero di morti, la differenza non è risultata significativa dal punto di vista statistico. A seguito di un follow-up mediano di 3.5 anni, una seconda analisi ad interim ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo riguardo l'overall survival dei due bracci, con un OS a 4 anni dell'89.8% per quello ricevente Olaparib e dell'86.4% per quello ricevente il placebo. Questa seconda analisi ha confermato anche i dati relativi all'IDFS e al DDFS, registrando un IDFS a 4 anni dell'82.7% per coloro che avevano ricevuto l'olaparib e del 75.4% per coloro che avevano ricevuto il placebo, oltre che un DDFS a 4 anni rispettivamente dell'86.5% e del 79.1%. Dai dati di questo studio emerge come con 3.5 anni di follow up mediano, l'olaparib adiuvante rispetto al placebo determini un miglioramento statisticamente significativo dell'OS per i pazienti ad alto rischio *BRCA*-mutati con carcinoma mammario precoce e mantenga i miglioramenti in termini di IDFS e DDFS ottenibili più precocemente, indipendentemente dallo stato dei recettori ormonali. Per quanto concerne il profilo di sicurezza, gli eventi avversi che hanno portato ad un'interruzione della somministrazione in 98 pazienti (10.8%) assunti l'olaparib e 42 (4.6%) assunti il placebo sono stati nausea (2.2%), anemia (1.8%) e diminuzione della conta neutrofila (1%). Tra gli effetti avversi di speciale interesse, la leucemia mieloide acuta e la sindrome mielodisplastica sono state osservate solo in 2 (0.2%) pazienti riceventi l'olaparib e in 3 (0.3%) riceventi il placebo; questo costituisce un dato a sostegno del buon profilo di tollerabilità del farmaco. I risultati ottenuti da questo studio evidenziano l'importanza del test di ricerca delle mutazioni a carico dei geni *BRCA1/2* nei pazienti con carcinoma mammario precoce ad alto rischio di nuova diagnosi; inoltre, il follow-up in cieco dei pazienti reclutati permetterà di continuare a valutare gli effetti a lungo termine sui rischi di recidiva e di altri tumori, nonché a fornire basi su futuri studi traslazionali. (77)

1.4.6 Trattamento in stadio avanzato

A causa della scarsa incidenza di tale neoplasia negli uomini, i pazienti di sesso maschile inizialmente non erano inseriti nei trial clinici, motivo per cui molti studi sul carcinoma mammario maschile sono retrospettivi e la gestione clinica di questi pazienti, sia dal punto di vista diagnostico sia terapeutico, è frutto dei trial eseguiti su di una popolazione di sesso femminile in età post-menopausale, con la quale condividono gli stessi fattori prognostici (78). Le indicazioni terapeutiche dello stadio metastatico della neoplasia mammaria maschile dovrebbero attenersi il più possibile a quelle della controparte femminile.

Trattamento	Trial clinico	Soggetti di sesso maschile %	Indicazione Stato autorizzazione AIFA per il carcinoma mammario maschile
Pertuzumab-Trastuzumab-Paclitaxel	Cleopatra ²⁵	0%	Carcinoma mammario HER2-positivo non trattato in precedenza con terapia anti-HER2 + chemioterapia per malattia metastatica <i>Indicazione rimborsata</i>
TDMI	Emilia ²⁶	0.5%	Carcinoma mammario HER2-positivo sottoposto in precedenza a trattamento trastuzumab + taxano per malattia metastatica o con recidiva nel corso o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante <i>Indicazione rimborsata</i>
Atezolizumab + Nab-Paclitaxel	Impassion130 ²⁷	0.7%	Carcinoma mammario triplo-negativo PD-L1 positivo <i>Indicazione rimborsata</i>
Olaparib	OlympiAd ²⁸	2.4%	Carcinoma mammario HER2-negativo, HR-negativo, e mutazione germinale di BRCA 1/2 e precedente trattamento con antracicline e taxani nel setting (neo)adiuvante o metastatico. <i>Indicazione rimborsata</i>
Talazoparib	Embraca ²⁹	1.4%	Carcinoma mammario HER2-negativo e mutazione germinale di BRCA 1/2 e precedente trattamento con antracicline e taxani e progressione a precedente terapia ormonale in caso di recettori ormonali positivi e nessun'altra opzione terapeutica autorizzata. <i>Indicazione rimborsata</i>
Palbociclib + Letrozolo	Paloma 2 ²²	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Indicazione rimborsata</i>
Palbociclib + Fulvestrant	Paloma 3 ²³	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>
Abemaciclib + Letrozolo	Monarch 3 ³¹	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>
Abemaciclib + Fulvestrant	Monarch 2 ³²	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>
Ribociclib + Letrozolo	Monaleesa 2 ³³	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>
Ribociclib + Fulvestrant	Monaleesa 3 ³⁴	0%	Carcinoma mammario HR-positivo, HER2-negativo localmente avanzato o metastatico <i>Non rimborsato nel carcinoma mammario maschile</i>

Tabella 1: Popolazione di sesso maschile inclusa nei principali trial clinici di trattamento a bersaglio molecolare attualmente approvati per il carcinoma mammario avanzato nel sesso femminile, Linee guida AIOM, 2021

Nello studio OlympiAD pubblicato nel 2019 è emerso come l'olaparib determini un incremento del progression-free survival maggiore in confronto al trattamento chemioterapico nei pazienti *BRCA*-mutati con carcinoma mammario metastatico HER2-negativo precedentemente sottoposti a due o meno linee di chemioterapia; invece non sono state riscontrate differenze statisticamente significative circa l'OS tra i due bracci dello studio. La percentuale di soggetti di sesso maschile reclutati nella popolazione di studio risulta pari al 2.4%, motivo per cui l'AIFA ha reso rimborsabile l'olaparib per i pazienti affetti da carcinoma mammario maschile HER2-negativo, HR-negativo con mutazione germinale di *BRCA 1/2* e sottoposti a precedente trattamento con antracicline e taxani, poiché da questo stesso studio è emerso come l'efficacia dell'olaparib sia maggiore in coloro che siano stati pretrattati. (79)

Per quanto riguarda il carcinoma a recettori ormonali positivi/HER2 negativo, si ricorre in prima linea all'ormonoterapia (inibitori delle aromatasi associati a LH-RH analoghi) con associato un CDK 4/6i. In Italia, ad oggi, l'unico inibitore delle ciclasi chinasi-dipendenti 4/6 che ha ottenuto la rimborsabilità nel maschio è palbociclib, a differenza di abemaciclib che ha la rimborsabilità nel trattamento adiuvante nei pazienti ad alto rischio e del ribociclib, ad oggi non rimborsabile.

Questa associazione della terapia ormonale a palbociclib è stata approvata non sulla base di studi che abbiano valutato specificatamente la popolazione maschile, ma da trial clinici randomizzati (studio PALOMA-2) condotti su quella femminile, che non hanno comunque arruolato maschi (80). Oltre ai dati di efficacia ottenuti da questi studi registrativi, ne sono emersi degli altri, questa volta di tipo real-world, a partire dallo studio POLARIS, pubblicato nel febbraio 2024 ed incentrato sul trattamento con palbociclib del carcinoma mammario maschile HR+/HER2-negativo in stadio avanzato. Lo studio POLARIS è uno studio multicentrico prospettico che ha provveduto ad arruolare 1242 pazienti, di cui 15 uomini e 1227 donne dal 1° gennaio 2017 al 30 settembre 2019, sottoposti poi ad un follow up di 3 anni. Dei 15 uomini reclutati, 9 (60%) hanno ricevuto il palbociclib come prima linea di terapia, i restanti 6 (40%) come seconda linea; in generale i pazienti sono stati sottoposti ad una mediana di 20 cicli di trattamento con palbociclib associato a fulvestrant, un antagonista del recettore degli estrogeni, o AI (antiandrogeni come letrozolo o anastrozolo). Per quanto 2 pazienti avessero sviluppato neutropenia e ben 11 degli eventi avversi di grado severo, il loro stato di salute globale e la loro

qualità di vita son rimasti generalmente buoni nel corso dello studio. A seguito del follow-up è emerso come un solo paziente (6.7%) sia andato incontro ad una risposta completa, 4 (26.7%) abbiano registrato una risposta parziale ed 8 abbiano mantenuto una stabilità di malattia; dei restanti due, 1 è andato incontro a progressione e i dati dell'ultimo non sono stati definiti. Mentre il paziente andato incontro a risposta completa era stato sottoposto a palbociclib in prima linea associato ad un antiandrogeno, dei quattro andati incontro a risposta parziale, due avevano ricevuto palbociclib in prima linea associato al fulvestrant e gli altri due lo avevano ricevuto in seconda linea. Questo studio real-world mostra come il palbociclib sia ben tollerato dai pazienti e fornisce dati preliminari circa il trattamento e l'outcome degli uomini con carcinoma mammario in stadio avanzato a recettore ormonali positivo/HER2-negativo. (81)

Riguardo il ruolo dell'abemaciclib, inibitore delle CDK4/6, nel trattamento iniziale del carcinoma mammario in stadio avanzato (82), nel 2017 è stato pubblicato lo studio MONARCH 3. Lo studio è stato condotto in doppio cieco tramite la somministrazione dell'abemaciclib o del placebo in combinazione con un inibitore delle aromatasi in 493 donne in età post-menopausa con neoplasia a recettori ormonali positiva/HER2-negativa in stadio avanzato. Dai risultati ottenuti è emerso come tale combinazione terapeutica in prima linea risulti efficace, determinando un aumento del progression-free survival ed una buona risposta terapeutica con buona tollerabilità da parte delle pazienti. In Italia, Abemaciclib non ha ottenuto la prescrivibilità nella popolazione maschile in fase avanzata di malattia. (83)

Altro importante inibitore delle CDK 4/6 è il ribociclib, il quale è stato approvato per l'uso, in combinazione con un inibitore delle aromatasi, nel trattamento del carcinoma mammario a recettori ormonali positivo/HER2-negativo in stadio avanzato. L'approvazione per il suo utilizzo deriva dai risultati di uno studio a doppio cieco denominato MONALEESA-2, il quale ha evidenziato un significativo aumento del progression-free survival nelle pazienti reclutate e trattate con ribociclib e letrozolo rispetto a quelle trattate con placebo e letrozolo. Dalla suddivisione della popolazione reclutata in sottogruppi sulla base di età, metastasi viscerali, metastasi esclusivamente ossee, malattia de novo e terapia, è emerso come il ribociclib dia un beneficio nel trattamento di queste differenti sottocategorie. Ciononostante, non è stato reclutato alcun individuo di sesso maschile nella popolazione di studio e le evidenze riscontrate non sono traslabili agli uomini,

motivo per cui tale farmaco non è per loro rimborsabile. (84) Nei casi di carcinoma mammario maschile HER2-positivo e triplo negativo, ci si attiene il più possibile alle indicazioni di trattamento per quello femminile poiché non sono ancora stati condotti degli studi clinici che abbiano valutato l'efficacia delle terapie a bersaglio molecolare su queste coorti di pazienti.

1.4.7 Prognosi del carcinoma mammario maschile

A causa del ritardo nella presentazione clinica e dello stadio piuttosto avanzato alla diagnosi, il carcinoma mammario maschile ha una prognosi peggiore rispetto a quello femminile, soprattutto a causa della più alta incidenza di seconde neoplasie, correlate alle mutazioni di *BRCA2*, riscontrabili in circa il 15% dei pazienti. (85)

Da questo aumentato rischio di essere portatori di mutazioni a carico di *BRCA1/2*, emerge l'importanza dello screening genetico per tutti i pazienti con carcinoma mammario maschile; infatti, la raccomandazione da parte di ASCO, ESMO ed AIOM è unanime nell'indicare utile l'esecuzione del test genetico in tutti questi pazienti a prescindere dall'età. (69)

In termini di sorveglianza, vari studi hanno evidenziato i benefici di un potenziale screening in soggetti selezionati ad alto rischio perché portatori di mutazioni patogenetiche note o contraddistinti da storia familiare e/o personale positiva per carcinoma. Tale sorveglianza può estrinsecarsi sia in forma esclusivamente clinica con esame obiettivo della mammella sia in forma radiografica tramite l'esecuzione di una mammografia; ciononostante si ha un'importante lacuna in termini di raccomandazioni per la sorveglianza di questi pazienti. (86)

La prognosi non così buona del carcinoma mammario maschile è correlata anche al ritardo diagnostico imputabile alla scarsa conoscenza di questa possibile neoplasia nella popolazione generale, ai limiti in termini di conoscenze e trattamenti disponibili e alla sensazione di imbarazzo e di demascolinizzazione cui potrebbe andare incontro il paziente dopo una diagnosi di questo tipo. A tale riguardo da uno studio pubblicato nel 2006 che andava a valutare il distress psicologico dei pazienti con carcinoma mammario maschile, è emerso come gli uomini sottoposti a mastectomia per carcinoma abbiano più alti livelli di depressione, in particolare quelli di più giovane età. (87)

1.4.7.1 Seconde neoplasie primitive nei pazienti con carcinoma mammario maschile

Negli uomini il rischio di una seconda neoplasia primitiva, a seguito di una prima neoplasia mammaria, è circa cento volte maggiore rispetto alla loro controparte femminile, nonostante i fattori di rischio siano simili tra le due popolazioni.(18)

Questa maggior predisposizione allo sviluppo di seconde neoplasie negli uomini con carcinoma mammario deriva dal fatto che il fattore di rischio genetico più comune, rinvenibile in circa il 15% dei casi, è dato dalle mutazioni di *BRCA2*, le quali determinano un maggior rischio di melanoma, tumore della prostata, del pancreas e dello stomaco. Meno comuni negli uomini con neoplasia mammaria sono le mutazioni di *BRCA1*, le quali possono anch'esse dare un aumentato rischio di carcinoma prostatico.(88)

In letteratura è stato pubblicato un importante studio multicentrico internazionale, con dati provenienti da 13 registri oncologici piuttosto estesi e di diverse nazioni, sul rischio di una seconda neoplasia primitiva successiva ad una diagnosi di carcinoma mammario maschile, e sul rischio di una neoplasia mammaria maschile seguente una qualsiasi altra diagnosi neoplastica. I dati emersi hanno evidenziato come su di un totale di 3409 uomini con avvenuta diagnosi di carcinoma mammario, ben 426 (12.5%) hanno sviluppato una seconda neoplasia primitiva con un eccesso di rischio complessivo di seconda neoplasia del 34%. In particolare, il più alto rapporto di incidenza standardizzato (SIR) è stato riscontrato per le neoplasie del piccolo intestino e per la leucemia mieloide; degni di nota come siti di possibile insorgenza di seconde neoplasie sono anche il retto, il pancreas, la prostata e la cute. Il rischio di seconde neoplasie a carico di diversi siti di origine dipende non soltanto dal periodo di follow up intrapreso, ma anche dall'età alla diagnosi del paziente. Ad esempio, per quanto riguarda l'età, i tumori dello stomaco e del pancreas son stati riscontrati maggiormente nei soggetti più giovani, con diagnosi prima dei 56 anni; quello della laringe nelle diagnosi eseguite tra i 56 e i 65 anni; quello del piccolo intestino negli uomini con diagnosi tra i 66 e 74 anni e i tumori del retto e della pelle nei soggetti ancora più anziani alla diagnosi. D'altra parte, sono stati individuate anche 225 nuove diagnosi di carcinoma mammario maschile a seguito di una precedente diagnosi di neoplasia di altro tipo, sebbene un incremento significativo di tale rischio sia stato riscontrato solo a seguito di malattie linfoproliferative. (89)

Per l'interpretazione di questo studio bisogna tenere a mente le opzioni di trattamento disponibili per il periodo in esame, ottenute per lo più a partire dai trial condotti sulla controparte femminile, nonché i possibili fattori di rischio genetici condivisi. L'aumentato rischio di carcinoma prostatico, pancreatico e gastrico a seguito di una diagnosi di carcinoma mammario maschile, può essere imputato alle mutazioni di *BRC A2*; un aspetto interessante è che non è emerso nessun aumentato rischio di melanoma, diversamente da quanto trovato nei precedenti studi in letteratura. Riguardo il trattamento, l'aumentato rischio di una seconda neoplasia a seguito della terapia intrapresa per una prima diagnosi neoplastica, potrebbe essere dovuto ai danni al DNA indotti dalla radioterapia o anche dai farmaci chemioterapici, ma questo sarebbe confermato da un aumento del rischio di sviluppo durante il follow up del paziente oncologico a lungo termine, per il quale mancano ancora dati significativi.(89)

È importante tenere conto di come gli uomini affetti da carcinoma mammario tendano a sviluppare non soltanto altre neoplasie ma anche altre comorbidità importanti, a causa delle quali hanno tassi di mortalità superiori rispetto alla popolazione femminile affetta da neoplasia mammaria; da qui l'evidenza di come il disease-specific survival (DSS) potrebbe essere un indice statistico più accurato dell'OS nella popolazione maschile, nonché dal valore migliore rispetto a quello delle donne. (90)

1.4.8 Prospettive future

La ricerca scientifica negli ultimi anni si sta iniziando a concentrare sulla migliore conoscenza del carcinoma mammario maschile; infatti, sebbene la sua gestione terapeutica ricalchi quella del carcinoma mammario femminile, queste sono due malattie neoplastiche distinte e caratterizzate da differenti caratteristiche molecolari e clinico-patologiche. (76)

Un aspetto di attiva ricerca nell'ambito del carcinoma mammario maschile è il ruolo svolto dal gene *AR*, codificante per il recettore degli androgeni, dato il suo potenziale ruolo di target terapeutico; infatti, recentemente è emerso il suo ruolo di fattore prognostico positivo nei carcinomi ER-positivi (91). Attualmente dalla letteratura è possibile ottenere dati relativi all'utilizzo, nei casi di carcinoma mammario femminile, di tre farmaci aventi come target il recettore degli androgeni e che, per quanto usati nel trattamento del carcinoma prostatico resistente alla

castrazione, potrebbero essere utili anche nella terapia del carcinoma mammario maschile.

Il primo di questi è la bicalutamide, il quale è un antiandrogeno che si lega al recettore degli androgeni senza attivarne l'espressione genica; questo è stato ben tollerato dalla popolazione femminile studiata nella fase due di studio e, per quanto non sia stato ancora valutato negli uomini, potrebbe essere utile nella terapia del carcinoma mammario maschile (92).

Il secondo è l'enzalutamide, un inibitore del recettore degli androgeni, il cui sviluppo per i tumori triplo negativi è stato sospeso, per quanto fosse stato ben tollerato nelle prime fasi di studio.

L'ultimo è il seviteronel, un inibitore del recettore degli androgeni e della CYP17-liasi; dunque, blocca la sintesi degli steroidi sessuali. Questo è in fase due di studio ed è l'unico tra i tre ad avere incluso nella coorte reclutata pazienti affetti da carcinoma mammario maschile, risultando il più ampio trial clinico prospettico relativo al trattamento di tale patologia; dunque, i suoi risultati evidenzieranno il potenziale ruolo del recettore degli androgeni come target terapeutico nei pazienti affetti da carcinoma mammario maschile. (93)

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo principale di questo studio è la valutazione delle caratteristiche clinico-patologiche e degli outcomes dei pazienti con carcinoma mammario maschile, vista la scarsa conoscenza di questa neoplasia, alla luce del basso tasso di incidenza che lo classifica tra i tumori rari nonostante negli ultimi anni, complice anche l'invecchiamento della popolazione e la maggior diffusione di fattori di rischio, l'incidenza di questo tumore sembri in aumento.

Inoltre, scopo di questo studio è indagare la presenza di comorbidità e l'incidenza di seconde neoplasie in questa specifica popolazione, e l'impatto delle stesse in termini di sopravvivenza globale.

Altro obiettivo di questa casistica monoistituzionale è l'inquadramento del sottotipo HER2-low nella popolazione maschile, al fine di comprenderne la reale incidenza e i possibili risvolti terapeutici, andando ad analizzare la differente prognosi dei pazienti sulla base del differente profilo di espressione di HER2.

Ultimo aspetto degno di interesse è l'adesione dei pazienti alla terapia con inibitori delle chinasi ciclina dipendenti 4/6 (CDK4/6i) in prima o successiva linea di terapia per malattia metastatica, calcolandone gli indici di sopravvivenza e analizzandone le eventuali tossicità. Tali dati acquistano valore nella misura in cui, negli studi registrativi di questa classe di farmaci, i maschi affetti da carcinoma mammario o non erano inclusi o lo erano in misura davvero esigua, non permettendo valutazioni sulla reale efficacia di questa nuova classe di farmaci nel carcinoma mammario maschile.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione in studio

Per questa casistica monoistituzionale è stata presa in esame una coorte di 157 pazienti, afferenti all'Istituto Oncologico Veneto di Padova, che hanno ricevuto diagnosi di carcinoma mammario maschile tra il 1988 e il 2024. I pazienti sono stati selezionati retrospettivamente analizzando le cartelle cliniche informatizzate e i registri cartacei.

I dati ottenuti sono stati trattati in forma anonima e raccolti in un database elettronico secondo le linee guida della GCP (Good Clinical Practice) e la dichiarazione di Helsinki sulla sperimentazione umana.

Dalle cartelle cliniche dei pazienti sono stati raccolti diversi tipi di informazioni, quali:

- l'anamnesi clinica (età e comorbidità alla diagnosi);
- l'anamnesi oncologica personale e oncologica familiare (numero di neoplasie solide in famiglia, in particolare quelle possibilmente BRCA-associate);
- la prevalenza di mutazioni genetiche (*BRCA1/2* e *PALB2*);
- le caratteristiche anatomopatologiche della neoplasia mammaria (istotipo, grado e caratteristiche immunoistochimiche, dimensioni, coinvolgimento linfonodale, presenza di eventuali metastasi e sede delle stesse);
- trattamenti sistemici e locoregionali nei vari setting di malattia neoadiuvante e/o adiuvante (chemioterapia, ormonoterapia, anti-HER2, CDK4/6i, PARPi e radioterapia) e metastatica;
- dati di follow up a lungo termine (relapse free-survival (RFS), progression free survival (PFS) e overall survival (OS), incidenza di seconde neoplasie)

3.2 Analisi statistica

L'analisi dei dati raccolti è stata condotta mediante metodi di statistica descrittiva presentando frequenze, percentuali, medie, mediane con relativi intervalli di confidenza o range interquartili; la presentazione dei dati è accompagnata da rappresentazioni grafiche e tabelle.

Si è provveduto alla determinazione di Relapse-Free Survival (RFS), Progression-Free Survival (PFS) e di Overall Survival (OS), definite rispettivamente come il

periodo di tempo trascorso tra la diagnosi di malattia iniziale e il verificarsi dell'evento recidiva sia locale che a distanza, il periodo di tempo tra la diagnosi di malattia metastatica e l'evento progressione (per la PFS) o morte (per l'OS).

I dati di sopravvivenza sono stati elaborati con curve di Kaplan-Meier e log-rank test utilizzando Rstudio versione 4.3.0

4. RISULTATI

4.1 Popolazione in studio

4.1.1 Caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti

La popolazione di coorte reclutata dallo studio risulta costituita da 157 pazienti di sesso maschile afferenti all'Istituto Oncologico Veneto e aventi ricevuto diagnosi di carcinoma mammario maschile tra il 1988 e il 2024.

I pazienti inclusi nello studio hanno un'età media alla diagnosi di 64.5 anni (CI 62.7-66.4 anni).

Le caratteristiche delle neoplasie alla diagnosi (*vedi Tabella 2*) sono state determinate su materiale istologico proveniente da biopsia o pezzo operatorio.

La maggior parte delle neoplasie è risultata di istotipo NST (non special type) (84.1%, 132/157) e di grado intermedio o elevato (46.5% e 33.1% rispettivamente).

In quanto alla positività d'espressione per i recettori ormonali, va distinta quella per il recettore degli estrogeni (ER) e quella per il recettore del progesterone (PgR), entrambe fissate all'1%. La quasi totalità dei pazienti è risultata positiva per il recettore degli estrogeni (93.7%, 147/157), similmente la maggior parte lo è risultata per quello del progesterone (88.6%, 139/157).

Altro importante marcatore molecolare analizzato è il ki-67, il quale è risultato elevato nel 65% dei casi (102/157), scegliendo come cut-off il 20%.

In merito allo stadio alla diagnosi, la maggior parte dei pazienti si è presentata in stadio I o II (33.1%, 52/157 e 42%, 66/157 rispettivamente).

Histotype	
NST	132/157 (84.1%)
Lobular	3/157 (1.9%)
Other (including intraductal carcinoma (1), papillary (6), mixed (6), cribriform (2))	15/157 (9.6%)
Not specified	7/157 (4.4%)
Grade	
G1	10/157 (6.4%)
G2	73/157 (46.5%)
G3	52/157 (33.1%)
Not specified	22/157 (14.0%)
Estrogen receptor	
≥ 1%	147/157 (93.7%)
< 1%	1/157 (0.6%)
Not specified	9/157 (5.7%)
Progesteron receptor	
≥ 1%	139/157 (88.6%)
< 1%	9/157 (5.7%)

Not specified	9/157 (5.7%)
Ki- 67	
≥ 20%	102/157 (65%)
< 20%	37/157 (23.5%)
Not specified	18/157 (11.5%)
Stage at diagnosis	
I	52/157 (33.1%)
II	66/157 (42%)
III	34/157 (21.7%)
IV	5/157 (3.2%)

Tabella 2 Caratteristiche clinico-patologiche della popolazione in studi alla diagnosi.

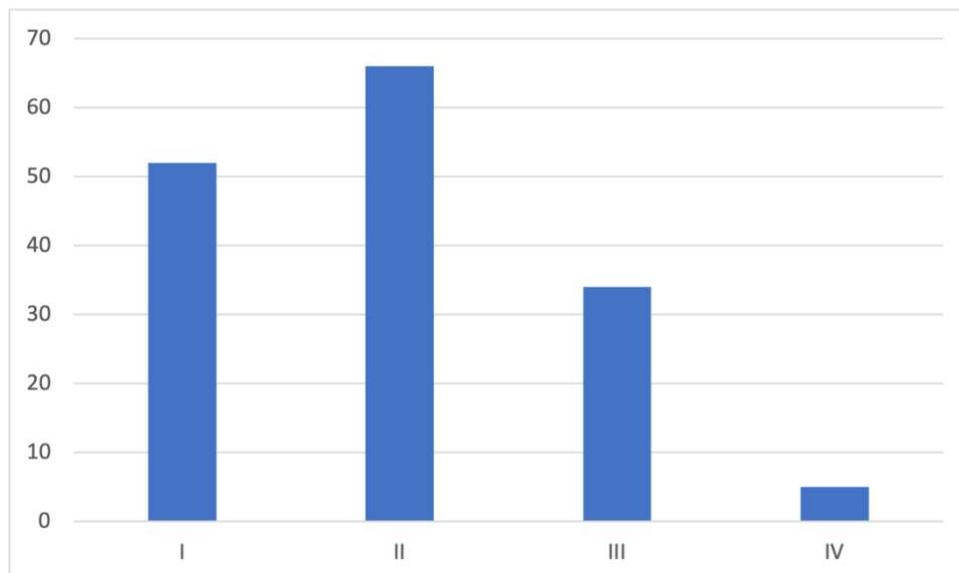


Figura 4: Distribuzione della popolazione in studio divisa per stadio alla diagnosi

4.1.2 Outcomes e follow up a lungo termine

In corso di follow-up, al 21 aprile 2024, quasi un terzo dei pazienti (31.84%, 50/157) è andato incontro a morte, di questi il 44% per carcinoma mammario, il 26% per causa ignota, il 20% per altre neoplasie, il 6% per cause cardiovascolari e il 4% per altre cause.

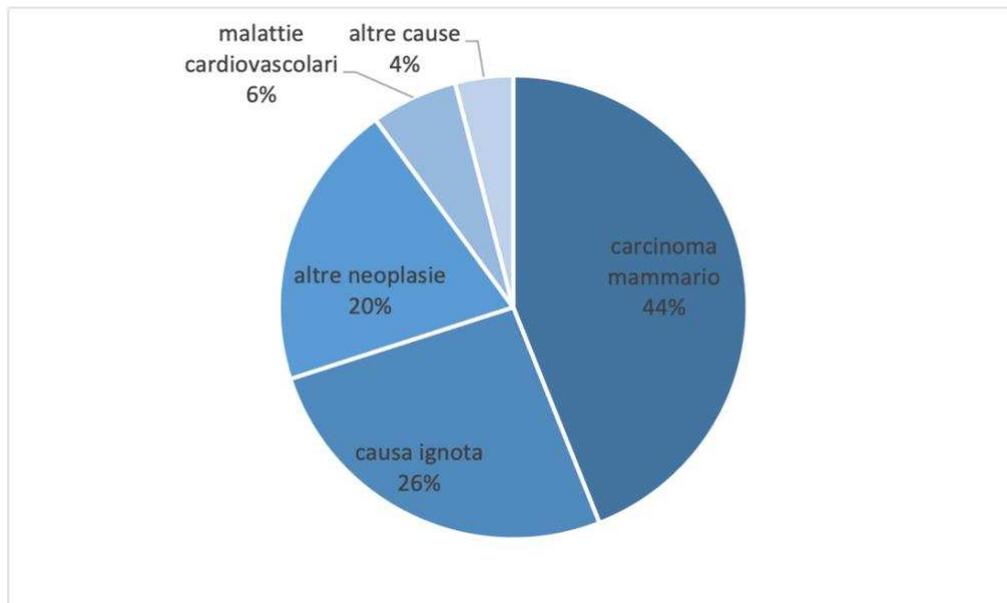


Figura 5: Distribuzione delle cause di morte nella popolazione in studio

Di questi pazienti sono stati calcolati gli indici di sopravvivenza RFS (Relapse- free survival) e OS (Overall survival) operando una suddivisione tra quelli non in stadio IV alla diagnosi (152 pts) e quelli in stadio IV (5 pts).

Per quanto riguarda i pazienti non in stadio IV alla diagnosi, sono stati determinati un tasso di recidiva pari al 23% (35/152), una RFS a 5 e 10 anni rispettivamente del 28.9% (44/152) e del 6.6% (10/152) ed un'OS a 5 e 10 anni rispettivamente del 38.15% (58/152) e del 14.5% (22/152).

Dei pazienti in stadio IV alla diagnosi è stata invece calcolata la OS mediana risultata pari a 38 mesi.

Pazienti non in stadio IV alla diagnosi	
Tasso di recidiva	23% (35/152)
RFS a 5 anni	28.9% (44/152)
RFS a 10 anni	6.6% (10/152)
OS a 5 anni	38.15% (58/152)
OS a 10 anni	14.5% (22/125)
Pazienti in stadio IV alla diagnosi	
OS mediana	38 mesi

Tabella 3: Indici di sopravvivenza della popolazione in studio divisa per stadio alla diagnosi

4.1.3 Comorbidità alla diagnosi

Riguardo le comorbidità, i pazienti presentavano un medication burden alla diagnosi con un numero mediano di farmaci di 2 (RIQ 1-4) con il 24.3% di questi (27/111) assunti 5 o più principi attivi al giorno. Si è provveduto al calcolo del BMI (body mass index) medio, risultato pari a 27.9 Kg/m² (CI 27.2-28.6 Kg/m², p0.05) e indicativo di sovrappeso.

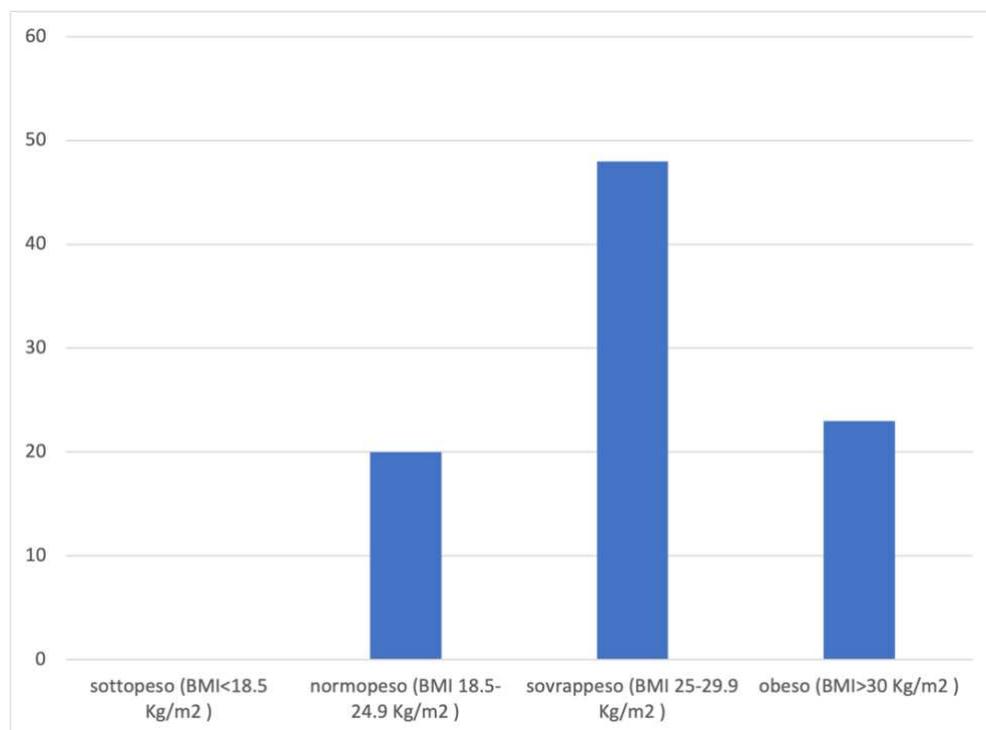


Figura 6: Distribuzione della popolazione in studio secondo il BMI.

Andando a operare una suddivisione dei pazienti per classe di BMI di appartenenza, emerge come il 52.7% sia in sovrappeso (48/91), il 25.3% obeso (23/91) e solo il 22% normopeso (20/91).

Altre importanti comorbidità individuate sono state le patologie cardiovascolari (64.8%, 81/125 pazienti), il diabete (12.8%, 16/125) e la dislipidemia (19.2%, 24/125).

4.1.4 Storia familiare, mutazioni genetiche e seconde neoplasie

Riguardo l'anamnesi oncologica familiare, 2/3 dei pazienti avevano almeno un familiare con storia personale di neoplasia (66.9%, 83/125).

Analizzando la familiarità per neoplasie potenzialmente *BRCA*-mutate, la prevalenza era distribuita come segue: quasi la metà (42.4%, 53/125) riferisce di almeno un tumore alla mammella e in minor misura son stati riferiti casi di tumore allo stomaco, al pancreas, alla prostata e all'ovaio (10.5%, 9.7%, 7.3% e 5.6% rispettivamente).

La popolazione su cui sono state testate le mutazioni di *BRCA1/2* e *PALB2*, è risultata modesta (75 pazienti); ciononostante tale studio ha evidenziato come la mutazione più frequente fosse quella a carico di *BRCA2* (17.3%, 13/75).

Altre mutazioni identificate sono state quelle a carico di *BRCA1*, *PALB2* e VUS (variants of uncertain significance) di *BRCA2* (1.3%, 2.7% e 1.3% rispettivamente).

L'incidenza di seconde neoplasie nella popolazione in studio è risultata piuttosto alta e pari al 28.7% (45/157), in particolare l'8.2% (13/157) è risultato affetto da ben due neoplasie senza contare quella mammaria.

Una seconda neoplasia è stata diagnosticata nel 43.8% (7/16) dei pazienti portatori di una mutazione genetica e nel 23.7% (14/59) dei pazienti WT; nello specifico tra i pazienti andati incontro allo sviluppo di seconde neoplasie 6 sono risultati portatori di mutazioni a carico di *BRCA*, 1 di *PALB2*, 14 WT e di 26 non si hanno informazioni in merito.

Nella *tabella 4* e nelle *figure 7 e 8* sottostanti è possibile osservare le seconde neoplasie della popolazione in studio divise per sede e/o genotipo.

District and histology	Number of cases
Bilateral breast cancer	2
GI	
<ul style="list-style-type: none"> a) colon adenocarcinoma b) pancreatic adenocarcinoma c) anal-rectal carcinoma d) gastric adenocarcinoma e) GIST f) HCC g) pancreas adenosquamous carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> a) 7 (1 BRCA 2 carrier, 1 wt) b) 2 (1 PALB2 and 1 BRCA 2 carriers) c) 1 d) 1 e) 1 f) 1 (wt) g) 1 (wt)
Hematological	
<ul style="list-style-type: none"> a) CLL b) Hodgkin lymphoma c) LLA pro-B d) promyelocytic leukemia 	<ul style="list-style-type: none"> a) 3 (1 wt) b) 1 (1 wt) c) 1 d) 1 (PALB2 carrier)
GU	
<ul style="list-style-type: none"> a) prostate adenocarcinoma b) renal carcinoma c) urethral carcinoma d) bladder carcinoma e) prostate intraepithelial neoplasia f) renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation/pleomorphic sarcoma g) testicular cancer 	<ul style="list-style-type: none"> a) 15 (2 BRCA 2 carrier, 1 PALB2, 7 wt) b) 2 (1 BRCA 2 carrier) c) 2 (1 wt) d) 1 (1 wt) e) 1 f) 1 g) 1 (1 wt)
Thoracic	
<ul style="list-style-type: none"> a) lung adenocarcinoma b) lung squamous cell carcinoma c) bronchoalveolar mucinous carcinoma d) LCNEC e) SCLC 	<ul style="list-style-type: none"> a) 3 (1 BRCA 2 carrier) b) 2 c) 1 d) 1 e) 1 (wt)
Miscellaneous	
<ul style="list-style-type: none"> a) Melanoma b) Enchondroma c) Basal cell carcinoma d) Osteosarcoma e) SCC tongue 	<ul style="list-style-type: none"> a) 2 b) 1 (BRCA 2 carrier) c) 1 d) 1 e) 1 (wt)

Tabella 4: *Seconde neoplasie nella popolazione in studio divise per distretto e genotipo*

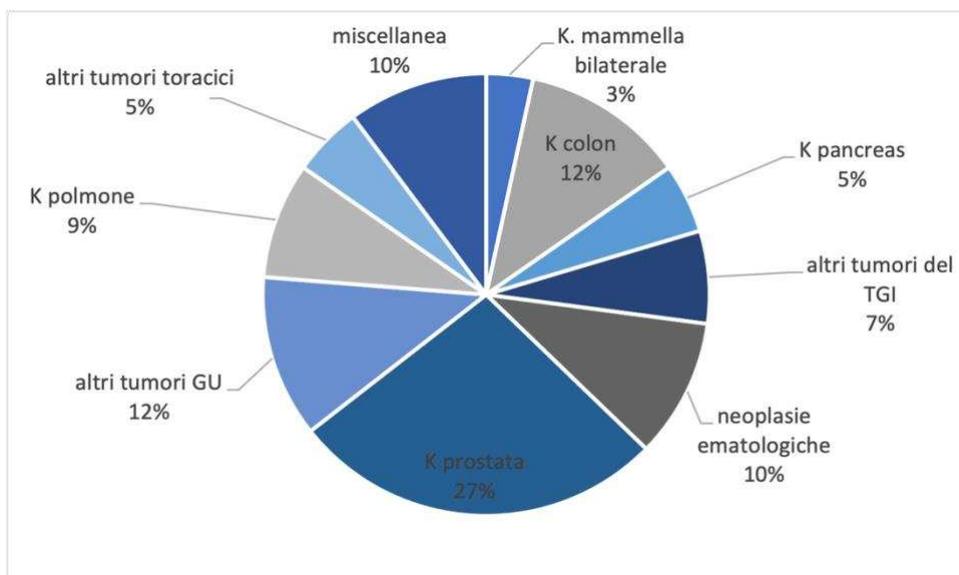


Figura 7 Distribuzione delle seconde neoplasie nella popolazione in studio divise per sede

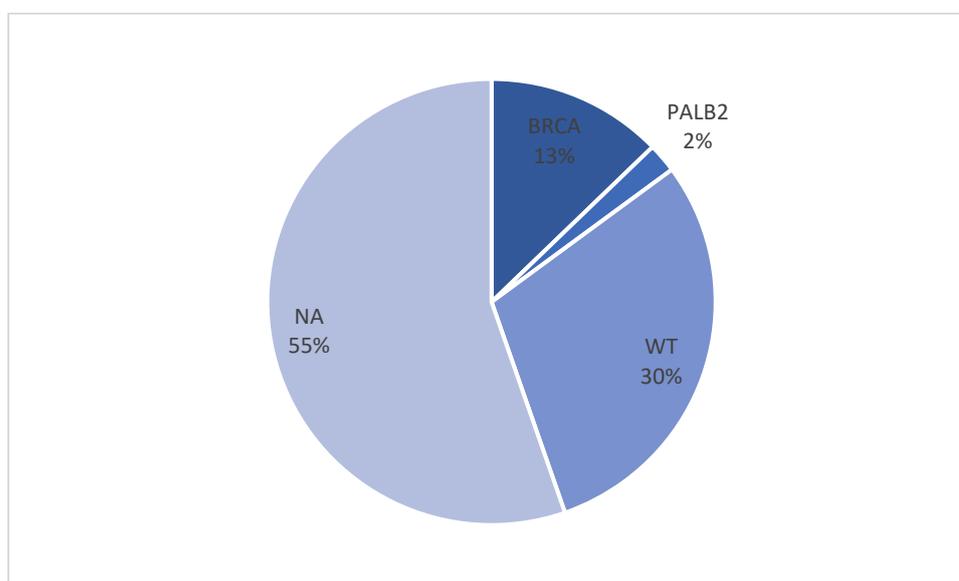


Figura 8 Distribuzione delle seconde neoplasie nella popolazione in studio divise per genotipo

Analizzando la distribuzione delle seconde neoplasie della popolazione in studio divise per sede e genotipo, emerge come le istologie più frequenti siano quelle più frequenti anche nella popolazione generale. In particolare, emerge un'elevata incidenza di adenocarcinoma della prostata (27.11%, 16/59) e del colon (11.86%, 7/59), ma è stato possibile osservare anche istologie rare come il carcinoma adenosquamoso del pancreas e della lingua, seppur con incidenza minore.

Dall'analisi delle curve di Kaplan-Meier tra i pazienti cui è stata diagnosticata una seconda neoplasia e coloro che hanno ricevuto solo una diagnosi di carcinoma mammario, emerge come una seconda diagnosi di neoplasia non impatti sull'overall survival dei pazienti; ciononostante il 20% dei decessi è dovuto proprio ad esse. Infatti, mentre l'OS mediana è di 12.5 anni (150 mesi) per coloro che hanno ricevuto una sola diagnosi mammaria, quello per le seconde neoplasie è pari a 15 anni (180 mesi). Come verrà discusso successivamente, tale dato potrebbe essere fonte di un bias legato alla capacità della popolazione di sopravvivere talmente a lungo da poter sviluppare seconde neoplasie e/o di decedere precocemente dopo la diagnosi di seconde neoplasie per cause non oncologiche.

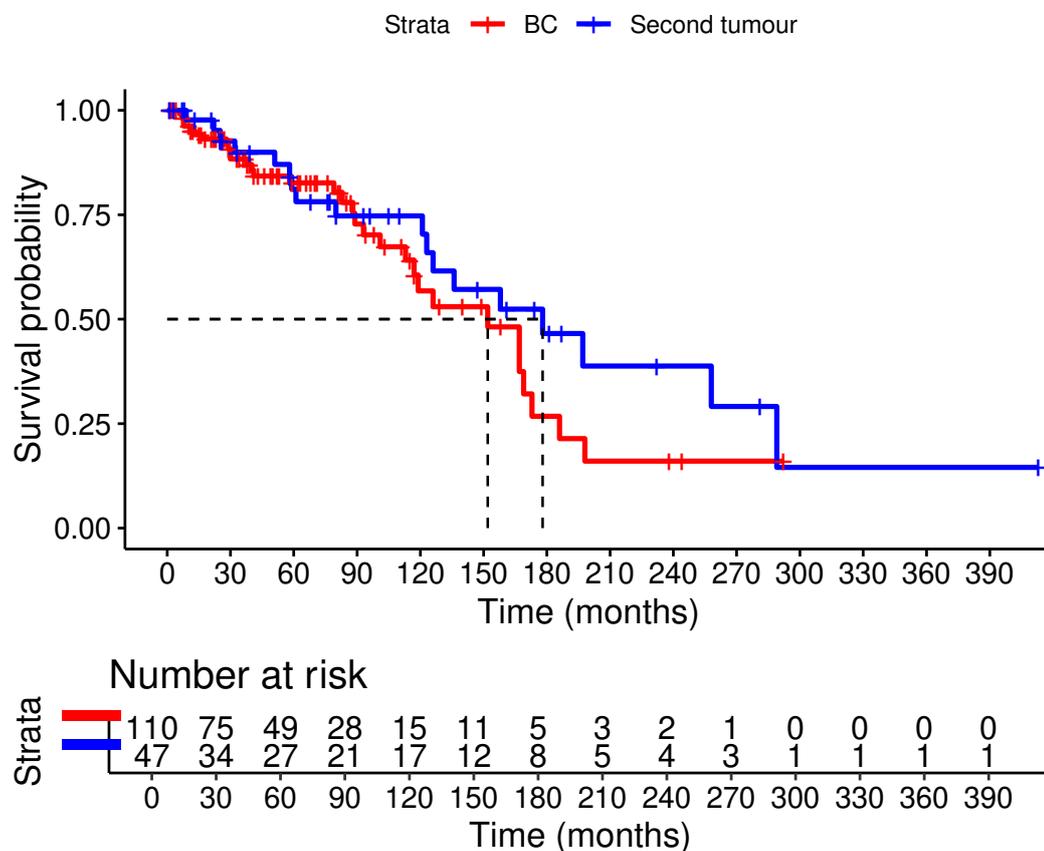


Figura 9: Confronto OS pazienti con sola neoplasia mammaria e pazienti con seconda neoplasia.

	Only BC (N=110)	Second tumour (N=47)
Mean age at diagnosis	64.0 years [CI 61.8- 66.2 years]	65.7 years [CI 61.1-67.9 years]
BMI	28.2 kg/m ² [CI 26.9-29.6 kg/m ²]	27.2 kg/m ² [CI 25.8-28.6 kg/m ²]
Cardiovascular comorbidity	54/85 (63.5 %)	27/40 (67.5 %)
Diabetes	9/85 (10.6 %)	7/40 (17.5 %)
Dyslipidemia	16/85 (18.8 %)	8/40 (20.0 %)
Median number of medication at diagnosis	2 [IQR 0-2]	2 [IQR 1-5]
Number of breast cancer recurrences	35/110 (31.8 %)	13/47 (27.7 %)
local	4/110 (3.6 %)	3/47 (6.4 %)
distant	31/110 (28.2 %)	10/47 (21.3 %)
Gene mutation (n. positive/n. tested)	9/54 (16.7 %)	7/21 (33.3 %)

Tabella 5: Caratteristiche clinico-patologiche prognostiche seconde neoplasie e pazienti con sola neoplasia mammaria

4.1.5 Trattamento in stadio precoce

Per quanto concerne la terapia in stadio precoce, si passano in rassegna i dati relativi al trattamento neoadiuvante, all'intervento chirurgico e al trattamento adiuvante subiti dai pazienti.

Riguardo il trattamento neoadiuvante, solo il 9% (14/151) dei pazienti lo ha ricevuto. Di questi il 78.57% (11/14) è stato trattato con la chemioterapia, di cui la maggior parte con antracicline e taxani.

Alcuni pazienti (21.43%, 3/14) sono stati trattati con terapia ormonale in neoadiuvante, in particolare con tamoxifene o letrozolo in associazione a LH-RH analoghi, a causa delle comorbidità concomitanti. Non sono stati osservati casi di pathological complete response (PCR).

La maggior parte dei pazienti (95.2% ,138/145), è stato sottoposto a mastectomia in associazione allo svuotamento ascellare (67.6%, 96/142).

A seguito dell'intervento chirurgico, è stato possibile individuare una suddivisione dei pazienti per stadio patologico (pTNM) che ha visto la maggior parte dei pazienti di stadio IA o IIA (32.4% e 21.6% rispettivamente).

0	5/130 (3.8%)
IA	42/130 (32.4%)
IB	5/130 (3.8%)
IIA	28/130 (21.6%)
IIB	20/130 (15.3%)
IIIA	10/130 (7.7%)
IIIB	7/130 (5.4%)
IIIC	8/130 (6.2%)
IV	5/130 (3.8%)

Tabella 6: Distribuzione della popolazione in studio secondo pTNM

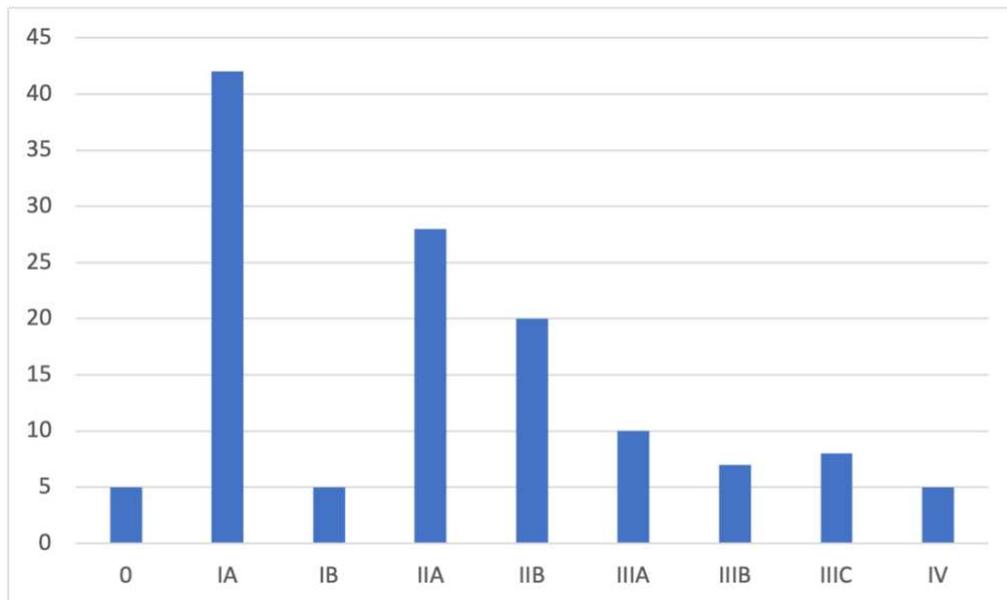


Figura 10: Distribuzione della popolazione in studio secondo pTNM

Riguardo il trattamento in regime adiuvante, quasi tutti i pazienti lo hanno ricevuto (83.78%, 124/148). Mentre quasi la metà (45.2%, 57/126) ha ricevuto la chemioterapia, di questi la maggior parte è stata trattata con antracicline e taxani; quasi la totalità dei pazienti (97.6%, 122/128) ha ricevuto la terapia ormonale, di questi la maggior parte il tamoxifene. Sempre in regime adiuvante un paziente ha ricevuto l'olaparib e uno l'abemaciclib.

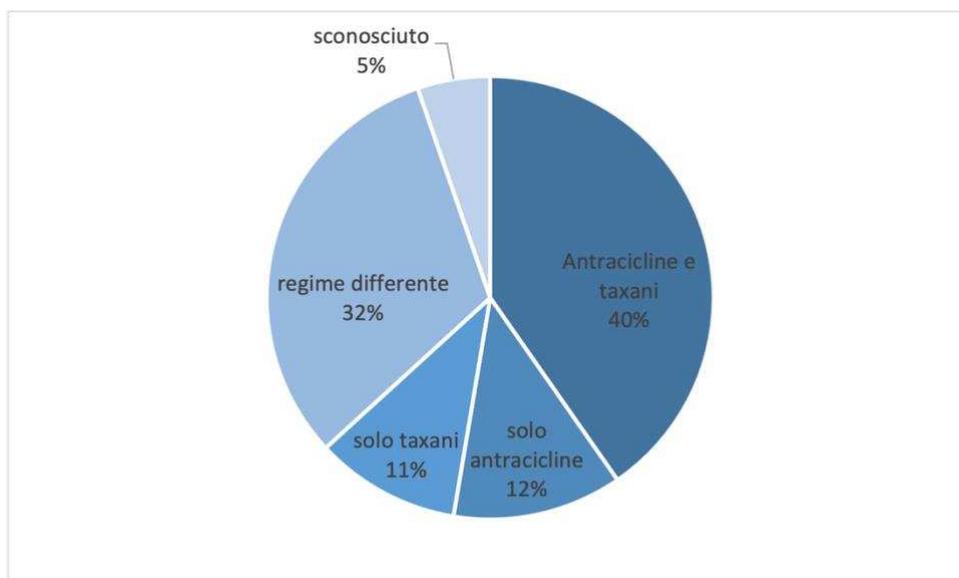


Figura 11: Distribuzione della popolazione in studio secondo tipo di chemioterapia adiuvante ricevuta

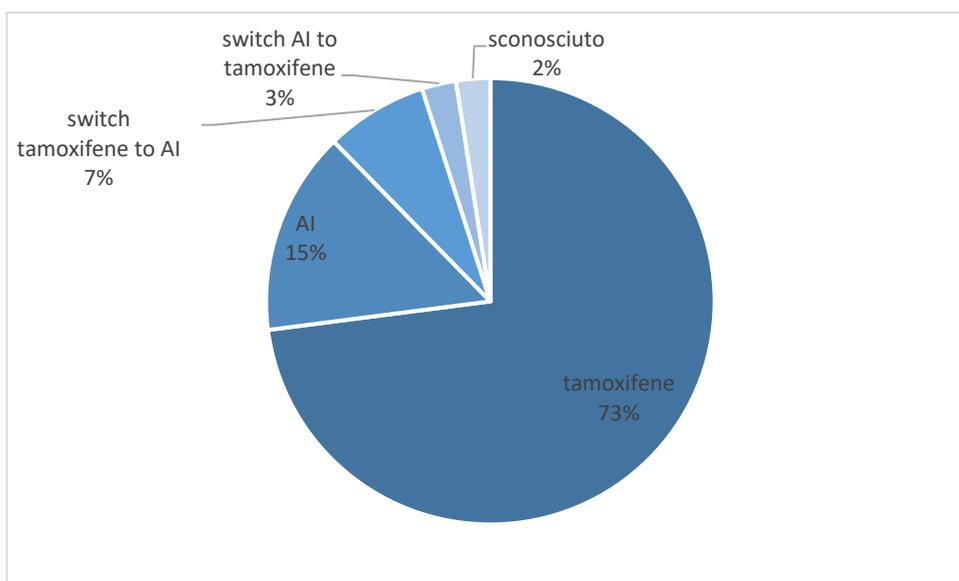


Figura 12: Distribuzione della popolazione in studio secondo tipo di terapia ormonale adiuvante ricevuta

4.1.6 Stadio avanzato di malattia

Dallo studio del follow-up dei pazienti, è emerso come quasi un terzo dei pazienti (31.8%, 50/157) abbia sviluppato una recidiva locale e/o sistemica; in particolare il 22% di questi (11/50) a livello locale e l'84% (42/50) a livello sistemico.

Nelle biopsie eseguite, per quanto la numerosità sia bassa (26 pazienti) non è stata osservata alcuna conversione di sottotipo tumorale (ad esempio da HR+/HER2- a triplo negativo), con una concordanza tra neoplasia primitiva e metastasi nell'88% dei pazienti (22/25), a differenza di quanto accade in un terzo dei casi di carcinoma mammario femminile.

Tutte le biopsie hanno evidenziato una recidiva di istotipo non special type (100%, 14/14) e di grado intermedio o elevato (50% e 37.5% rispettivamente).

Per quanto concerne i recettori ormonali, la quasi totalità dei pazienti è risultata positiva sia per l'ER (96.3%, 26/27), sia per il PgR (85.2%, 23/27).

In merito all'espressione di HER2, tali recidive sono risultate in più della metà dei casi HER2-0 (53.6%, 15/28); risultando per lo più, dal punto di vista molecolare, di tipo HR+/HER2- (92.3%, 24/26) e in minor numero HR+/HER2+ (7.7%, 2/26).

Di questi pazienti in stadio metastatico, in 44 hanno ricevuto un qualche tipo di trattamento; nello specifico 21 sono stati sottoposti alla chemioterapia, 28 all'ormonoterapia, 19 hanno ricevuto un CDK 4/6i (18 il palbociclib ed uno l'abemaciclib), 5 un anti-HER2 e 2 un PARPi.

Histotype	
NST	14/14 (100 %)
Grade	
G1	1/8 (12.5%)
G2	4/8 (50%)
G3	3/8 (35.7%)
Estrogen receptor	
≥ 1%	26/27 (96.3%)
< 1%	1/27 (3.7%)
Progesteron receptor	
≥ 1%	23/27 (85.2%)
< 1%	4/27 (14.8%)
Ki- 67	
≥ 20%	8/16 (50%)
< 20%	8/16 (50%)
HER2	
0	15/28 (53.6%)
Low	10/28 (35.7%)
Positive	3/28 (10.7%)
Primary phenotype	

HR+/HER2-	24/26 (92.3%)
HR+/HER2+	2/26 (7.7%)

Tabella 7: Caratteristiche istopatologiche delle recidive della popolazione in studio

4.2 Inquadramento del fenotipo HER2-low

4.2.1 Profili di espressione di HER2 nella popolazione in studio

Degna di nota ai fini dello studio è la valutazione del profilo di espressione di HER2 all'IHC e della sua amplificazione alla FISH nella popolazione in studio.

Dai dati ottenuti dall'immunoistochimica e dall'eventuale FISH, emerge come la maggior parte dei pazienti sia risultata HER2-0 (35%, 55/157) o HER2-low (42%, 66/157) e in minima parte HER2-positiva (6.3%, 10/157).

Dunque, stabilendo un cut-off dell'1% per quanto riguarda la positività ai recettori ormonali, la popolazione reclutata può essere distinta dal punto di vista molecolare nei seguenti fenotipi primari: la maggior parte presenta una neoplasia luminal HR+/HER2- (91.3%, 126/138), una piccola parte una neoplasia tripla positiva HR+/HER2+ (8%), una minima parte una tripla negativa (0.7%) e non vi è alcun caso di neoplasia HR-/HER2+.

HER2-0	55/157 (35%)
HER2-low	66/157 (42%)
HER2 +	10/157 (6.3%)

Tabella 8: Distribuzione della popolazione in studio secondo profilo di espressione di HER2

HER2	
0	55/157
1+	52/157
2+ FISH not amplified	14/157
2+ FISH amplified	4/157
2+ FISH unknown	3/157
3+	6/157
Not specified	23/157 (15.3%)
Primary phenotype	
HR+/HER2-	126/157(80,3%) 126/138 (91.3%)
Triple negative	1/157 (0.6%) 1/138 (0.7%)
HR+/HER2+	11/157 (7.0%) 11/138 (8.0%)
HR-/HER2+	0/157 (0%) 0/138
Not specified	19/157 (12.1%)

Tabella 9: profilo di espressione di HER2 e fenotipi primari della popolazione in studio

4.2.2 Curve di sopravvivenza HER2-0 vs HER2-low

Nel corso dello studio si è andati a valutare e confrontare l'OS dei pazienti in base al profilo di espressione di HER2, distinguendo quelli HER2-0 e quelli HER2-low.

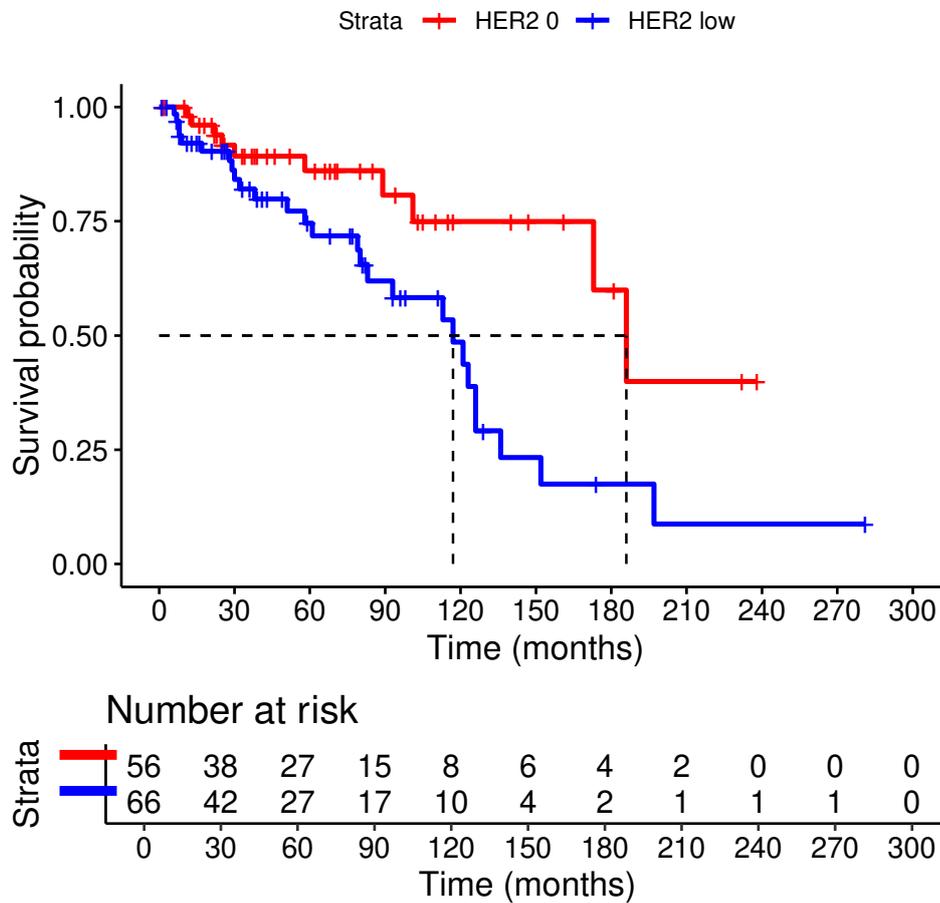


Figura 13 Confronto OS pazienti HER2-0 vs HER2-low

Dal confronto tra le due curve riportate nella *figura 12* è possibile osservare una differenza statisticamente significativa ($p=0.008$) in termini di sopravvivenza globale (OS) tra i pazienti HER2-0 e quelli HER2-low. Mentre per gli HER2-0 è stato osservato un'OS mediana di 15 anni (180 mesi), per gli HER2-low è stata osservata un'OS mediana di 10 anni (120 mesi).

4.3 Trattamento con inibitori CDK4/6

4.3.1 Regimi e linee di terapia

Altro importante aspetto su cui vuole focalizzarsi lo studio di questa casistica monoistituzionale è il trattamento con inibitori delle chinasi ciclina dipendenti (CDK 4/6i).

Dall'analisi del trattamento dei pazienti in stadio avanzato, è emerso come 19 pazienti abbiano ricevuto tale regime terapeutico. Più nello specifico un solo paziente ha ricevuto l'abemaciclib in associazione con letrozolo e LH-RH analoghi, i restanti 18 il palbociclib; di questi ultimi, il 22.2% (4/18) in associazione al fulvestrant e il 77.8% (14/18) in associazione al letrozolo.

Il palbociclib come prima linea di terapia nel trattamento del carcinoma mammario HR+/HER2- in stadio avanzato nelle donne in post-menopausa, in termini di sicurezza ed efficacia, è stato valutato dal trial clinico PALOMA-2 che è andato a confermare quanto evidenziato dal precedente studio PALOMA-1. (94)

Nella casistica monoistituzionale di Padova il trattamento con i CDK4/6i nella maggior parte dei casi è stato somministrato come prima linea di terapia (73.7%, 14/19), in minor misura come seconda (10.5%, 2/19) o successiva (15.8%, 3/19), registrando un numero mediano di 14 cicli di terapia [IQR 6-46 cycles].

In quanto ai livelli di riduzione della dose di farmaco somministrata, è possibile osservare come in circa la metà dei pazienti (47.4%, 9/19) non sia stata osservata alcuna necessità di riduzione della dose terapeutica, mentre sono state osservate una riduzione di primo e secondo livello rispettivamente nel 31.6% (6/19) e nel 10.5% (2/19) dei casi; dunque, globalmente nel 47.1% (8/17) dei pazienti è stata necessaria una riduzione di dose.

Risulta opportuno specificare che i pazienti assunti CDK4/6i reclutati nella casistica di Padova sono tutti *BRCA WT*, vista l'evidenza di come una sua mutazione sembra indurre una certa resistenza a tale trattamento (95). Tale casualità permette di valutare l'effettiva efficacia dei CDK4/6i nel setting metastatico in una popolazione scevra da caratteristiche note di eventuale resistenza al trattamento con CDK4/6i.

4.3.2 Tossicità del trattamento

Nonostante l'efficacia, il trattamento con il palbociclib, indipendentemente dalla terapia ormonale associata, non è risultato scevro da tossicità e complicanze. Queste ultime sono state reperite in soli 16 pazienti e sono state riassunte nella tabella sottostante (*tabella 10*) poiché i restanti due pazienti sono stati sottoposti al trattamento presso altri centri.

	Any grade	Grade 3
Anemia	16/16 (100%)	
Any ion alterations	16/16 (all G1) (100%)	-
Neutropenia	15/16 (93.8%)	6/16 (37.5%)
Lymphopenia	12/16 (75%)	2/16 (12.5%)
Thrombocytopenia	12/16 (75%)	1/16 (6.3%)
Transaminase increase	10/16 (62.5%)	-
Fatigue	6/16 (37.5%)	-
Creatinine increase	6/16 (37.5%)	-
Bilirubine increase 3/16	3/16 (18.8%)	-

Tabella 10: Effetti collaterali della terapia con Palbociclib osservati e riferiti dalla popolazione in studio.

Come emerso dalla tabella riportata, tutti i pazienti hanno presentato anemia e disionia.

Nella casistica di Padova le tossicità ematologiche di qualsiasi grado e in particolare quelle di grado tre (neutropenia, linfopenia e trombocitopenia) sono state piuttosto frequenti e son risultate le maggiori responsabili delle riduzioni di dose, con un importante potenziale impatto sulla categoria dei pazienti anziani e pluricomorbidi.

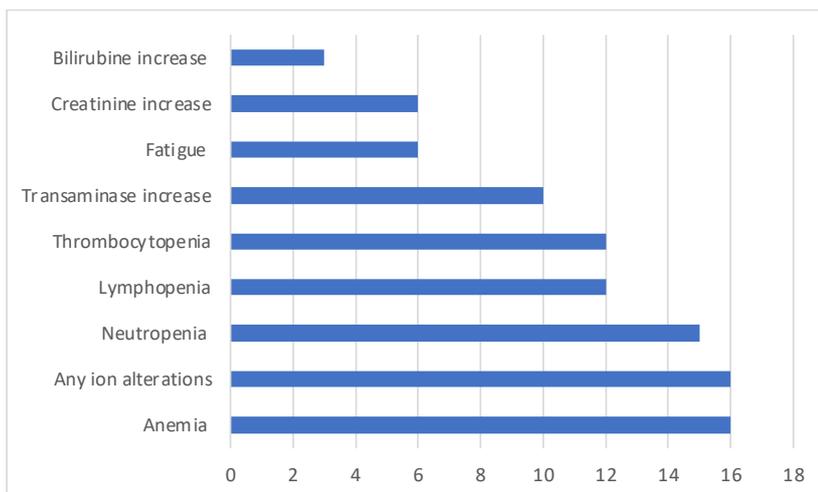


Figura 14: Prevalenza delle tossicità dei pazienti in trattamento con CDK4/6i.

Gli altri eventi avversi, sebbene frequenti, come la disionia, sono risultati di grado inferiore e con impatto non ugualmente rilevante.

Riguardo la terapia con abemaciclib vi è stato sottoposto solo un paziente in setting metastatico, il quale è andato incontro a due cicli di trattamento e ad una successiva riduzione di dose di primo livello.

In quanto a tossicità di natura ematologica, questo ha presentato neutropenia di grado tre, nonché linfopenia ed anemia di grado 1; per quanto riguarda quelle di natura non ematologica, ha presentato un'iperkaliemia e un rialzo della creatinina di grado 1 e riferisce, come principale effetto collaterale, una diarrea di grado 2.

4.3.3 Curve di sopravvivenza CDK4/6i in prima linea

Nel corso dello studio si è provveduto a valutare la progression-free survival (PFS) e l'overall survival dei pazienti che hanno ricevuto la terapia con CDK4/6i in prima linea.

Dall'analisi statistica eseguita è emerso come per i pazienti trattati in prima linea non siano stati raggiunti i dati mediani né dell'OS né della PFS.

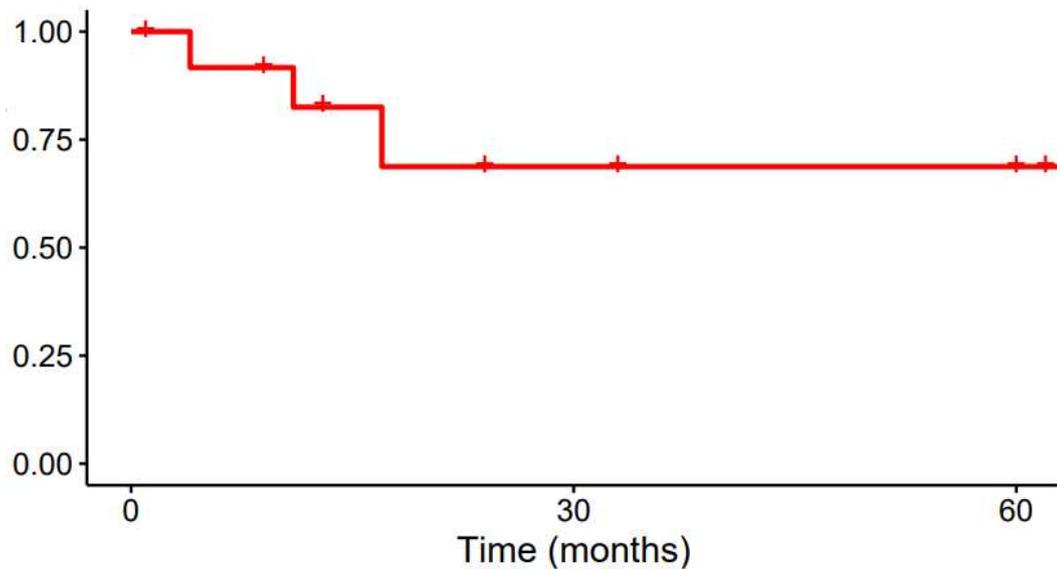


Figura 15: PFS dei pazienti trattati con CDK4/6 in prima linea

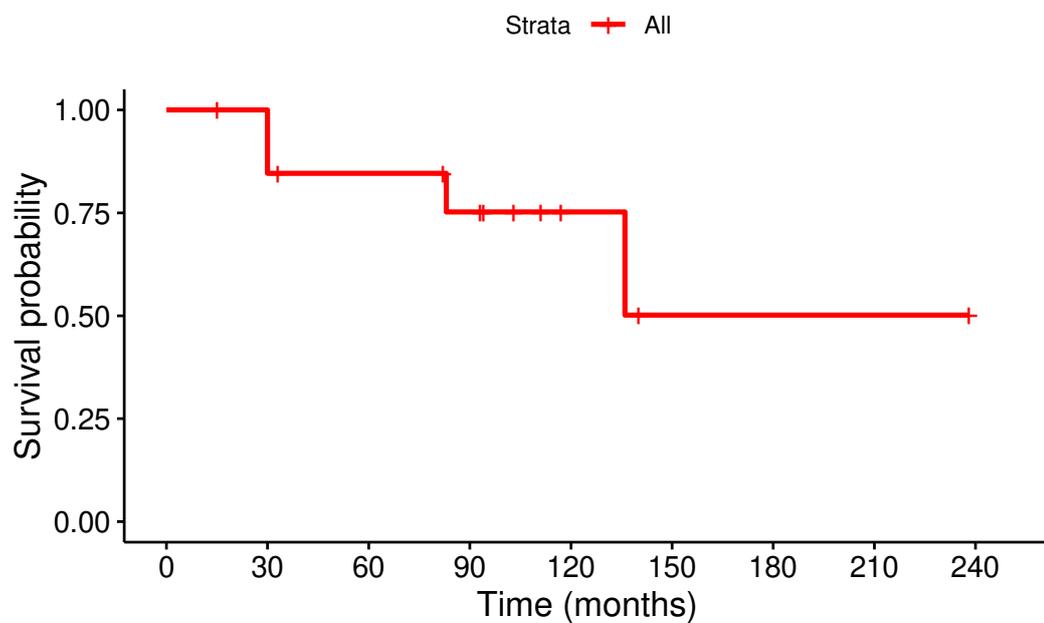


Figura 16: OS dei pazienti trattati con CDK4/6 in prima linea

Operando una suddivisione per sede di metastasi dei pazienti assunti CDK4/6i in prima linea in setting metastatico, è possibile osservare come la maggior parte di questi sia risultata affetta da metastasi ossee, nello specifico il 78.6% (11/14).

Altra sede di metastasi piuttosto frequente in questo sottogruppo di pazienti è quella a livello polmonare/pleurico, affliggente il 35.7% (5/14) dei pazienti.

Sede di metastasi	Pazienti con CDK 4/6i in prima linea affetti
Osso	11/14 (78.6%)
Polmone/pleura	5/14 (35.7%)
Linfonodi locoregionali	3/14 (21.4%)
Linfonodi (non locoregionali)	3/14 (21.4%)
Encefalo	1/14 (7.1%)
Fegato	1/14 (7.1%)
Mammella	1/14 (7.1%)

Tabella 11: Distribuzione della popolazione trattata con CDK4/6i in prima linea in studio secondo sede di metastasi.

5. DISCUSSIONE

Il carcinoma mammario maschile è un tumore raro; costituisce meno dell'1% di tutte le neoplasie dell'uomo e meno dell'1% di tutte le neoplasie mammarie diagnosticate indipendentemente dal sesso. Ciononostante, la sua incidenza sembra stia aumentando a causa non soltanto del progressivo invecchiamento della popolazione, ma anche per la maggior diffusione dei suoi fattori di rischio (1). Per quanto concerne la presentazione clinica, la diagnosi e il trattamento, il carcinoma mammario maschile presenta delle differenze rispetto a quello femminile. Innanzitutto, a causa della mancanza di un programma di screening, della mancata consapevolezza della sua esistenza da parte della popolazione generale e del mancato sospetto da parte del personale medico, solitamente viene diagnosticato in uno stadio più avanzato rispetto a quello cui viene diagnosticato quello femminile (15). I pazienti di sesso maschile inizialmente non erano inseriti nei trial clinici in virtù della ridotta incidenza di tale neoplasia, motivo per cui molti studi sono retrospettivi e la loro gestione clinico-terapeutica è frutto dei trial eseguiti su di una popolazione di sesso femminile in età post-menopausale, visti i fattori prognostici condivisi (78).

In questo contesto la casistica monoistituzionale di Padova si prefigge lo scopo di valutare le caratteristiche clinico-patologiche e gli outcomes dei pazienti con carcinoma mammario maschile, vista la scarsa conoscenza di questa neoplasia alla luce del basso tasso di incidenza, il quale fa sì che sia classificato tra i tumori rari; la finalità è quella di valutare se vi sia concordanza o meno tra i dati in letteratura, ricavati anche da casistiche molto più piccole di quella presente nel nostro studio, e quanto osservato da questa casistica. In merito alle caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti, i risultati hanno dato un'età media alla diagnosi pari a 64.5 anni, in linea con quella emersa in letteratura pari a 63.4 anni (5). Dai risultati è emerso come la maggior parte dei pazienti abbia presentato una neoplasia di istotipo NST (non special type) di grado intermedio-elevato e raramente una di istotipo lobulare, similmente a quanto riferito dai dati in letteratura (15). Per quanto concerne la caratterizzazione molecolare, la quasi totalità dei pazienti arruolati è risultata possedere una neoplasia positiva ai recettori ormonali degli estrogeni e del progesterone similmente a quanto emerge dagli studi in letteratura (45). Oltre alle caratteristiche isto-patologiche delle neoplasie, sono state indagate anche le comorbidity presentate dai pazienti alla diagnosi; in particolare si è visto come tre

quarti della popolazione in studio fosse in sovrappeso o obesa, andando a consolidare il possibile rischio di carcinoma mammario maschile correlato all'obesità, in virtù dell'iperestrogenismo che ne deriva, il quale è stato oggetto dello studio di Swerlow et al. (31). Importanti aspetti su cui si è focalizzata la corrente casistica riguardano la storia familiare e le mutazioni genetiche dei pazienti reclutati, vista l'evidenza in letteratura di come le mutazioni a carico di *BRCA2* rappresentino il più importante fattore di rischio per lo sviluppo della neoplasia (8). Tra i pazienti reclutati, sebbene un terzo negasse di avere un'anamnesi oncologica familiare positiva, si è provveduto all'esecuzione di test genetici, visti i potenziali tumori *BRCA*-associati in famiglia riferiti, specie alla mammella. Per quanto la popolazione sottoposta al test genetico sia stata modesta (75 pz), dai suoi esiti è emerso come circa un quinto di questa (16 pz) fosse portatrice di mutazioni patogenetiche; di questi la quasi totalità (13 pz) è risultata portatrice di una mutazione a carico di *BRCA2*. Il ridotto numero di test genetici eseguiti è giustificabile tenendo conto di come l'esecuzione di tale test sia entrata nella pratica clinica piuttosto recentemente; dunque, i pazienti diagnosticati diversi anni fa, non vi sono stati sottoposti o non è stato possibile reperire informazioni in merito. Ciononostante, il 17.3% della popolazione testata (13/75) è risultata portatrice di una mutazione di *BRCA2*, percentuale che non si discosta di molto da quella riportata in letteratura, pari al 15% (85). In generale sembra che la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma mammario maschile sia peggiore rispetto a quella della controparte femminile, a causa non solo del ritardo nella presentazione clinica e dello stadio più avanzato alla diagnosi, ma anche a causa della più alta incidenza di seconde neoplasie, in parte correlabili alle mutazioni di *BRCA1/2*. Nella casistica di Padova ben il 28.7% (45/157) ha sviluppato una seconda neoplasia, sia dall'istologia piuttosto frequente nella popolazione generale, come l'adenocarcinoma della prostata e del colon, sia dalle istologie più rare, come il carcinoma del pancreas e della lingua, seppur con incidenza minore. In letteratura, a partire da un importante studio multicentrico internazionale, emerge una percentuale di pazienti andati incontro a seconde neoplasie minore rispetto a quella di Padova e pari al 12.5%, sebbene le tipologie riscontrate siano state le medesime (89). Un aspetto molto interessante emerso dalla casistica monoistituzionale di Padova è che una seconda diagnosi di neoplasia sembra non impattare sull'OS dei pazienti reclutati, per quanto un quinto dei decessi riportati sia da imputare ad essa;

ciò potrebbe essere giustificato non soltanto dal ridotto numero dei dati disponibili, ma anche dal forte impatto in termini di mortalità da parte di altri fattori come la prima diagnosi di neoplasia mammaria, l'età avanzata alla diagnosi o anche le comorbidità presentate alla diagnosi. Riguardo il trattamento in stadio precoce, è emerso come pochi pazienti (9%) siano stati sottoposti ad una chemioterapia o ormonoterapia in regime neoadiuvante, nonostante l'avanzato stadio alla diagnosi. Per quanto concerne la chirurgia, la quasi totalità dei pazienti è stata sottoposta a mastectomia e una minima parte a chirurgia conservativa; al tempo stesso circa due terzi hanno subito un intervento di svuotamento ascellare e meno di un terzo la biopsia del linfonodo sentinella similmente a quanto riportato in letteratura (63). A differenza del trattamento in neoadiuvante, a quello adiuvante sono stati sottoposti quasi tutti i pazienti. Di questi quasi tutti hanno ricevuto una terapia ormonale a base di tamoxifene, come da linee guida (69) e quasi la metà è stata sottoposta alla chemioterapia a base di antracicline e taxani, come eseguito in diversi studi di letteratura (73). Riguardo il trattamento in stadio avanzato, cui sono stati sottoposti 44 pazienti, questo è risultato a base di chemioterapia e ormonoterapia, ma anche, seppur in misura minore, di farmaci a bersaglio molecolare come i PARPi, i CDK4/6i e gli anti-HER2, in virtù degli studi che ne hanno comprovato l'efficacia nel maschio e ne hanno permesso la rimborsabilità da parte dell'AIFA, come l'OlympiAD per l'olaparib (79) e il PALOMA-2 per il palbociclib in associazione alla terapia ormonale (81).

Oltre alla valutazione delle caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti con carcinoma mammario maschile, altro importante scopo di questa casistica monoistituzionale è l'inquadramento del fenotipo HER2-low nella popolazione maschile. Andando a considerare il profilo di espressione di HER2 all'IHC e la sua amplificazione alla FISH nella popolazione in studio, è emerso come il 42% dei pazienti sia risultato HER2-low, vale a dire dai bassi livelli di espressione di HER2, ossia con score 1+ all'immunoistochimica o con score 2+ e successiva FISH negativa. La percentuale di pazienti HER2-low riscontrata nella casistica padovana risulta maggiore di quella di un importante studio multicentrico italiano pubblicato a gennaio 2024, il quale aveva arruolato 144 pazienti, di cui 39 (27.1%) HER2-low (41). Andando a stabilire un cut-off dell'1% per la positività ai recettori ormonali e considerando i diversi profili di espressione di HER2, la quasi totalità dei pazienti risulta affetta da neoplasia luminal HR+/HER2-, una piccola parte da una neoplasia

triplo positiva, una minima da una tripla negativa e nessuna da una HER2+, similmente a quanto emerso dai lavori di numerosi gruppi di ricerca indipendenti reperibili in letteratura (43). A partire dall'osservazione delle curve di sopravvivenza ottenute a partire dalla casistica monoistituzionale di Padova ($p=0.008$), il trend di beneficio per i pazienti HER2-0 rispetto agli HER2-low sembra consolidarsi nel tempo e ricalcare quello osservato in un importante studio di Nobbe et al. del 2024, relativo proprio all'espressione di HER2 nei carcinomi mammari maschili, evidenziante in maniera significativa ($p=0.058$) un vantaggio in termini di OS per i pazienti HER2-0 rispetto agli HER2-ultralow e HER2-low (42).

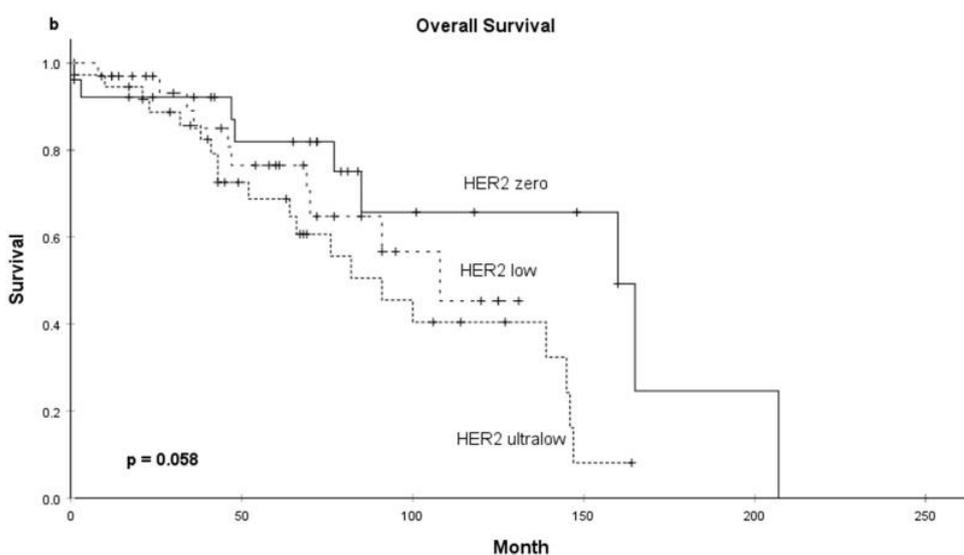


Figura 17: Confronto OS pazienti HER2-0, HER2-ultralow e HER2-low arruolati, Nobbe et al., 2024

Questo dato conferma quanto emerso dallo studio di Nobbe, ossia come la neoplasia HER2-low sembri avere una prevalenza notevole nei carcinomi mammari maschili, per quanto siano necessari ancora ulteriori studi per meglio definire tale sottotipo tumorale; ciononostante per quanto questo basso livello di espressione di HER2 da parte delle cellule tumorali non definisca un sottogruppo tumorale specifico, può comunque determinare importanti risvolti clinici ed essere considerato un bersaglio terapeutico.

Ultimo obiettivo perseguito dallo studio è la valutazione dell'adesione dei pazienti alla terapia con inibitori delle chinasi ciclina dipendenti 4/6 (CDK 4/6i) in prima linea per il trattamento della malattia in stadio metastatico, in virtù della loro ridotta, se non addirittura assente, inclusione negli studi registrativi di questa classe di farmaci. È importante specificare come la coorte dei pazienti sottoposti a CDK4/6i nella popolazione di Padova sia composta da tutti pazienti *BRCA WT*, vista

l'evidenza in letteratura di come una sua mutazione sembri indurre una certa resistenza a tale trattamento. All'interno di questa casistica monoistituzionale, quasi la metà (48.7%) dei pazienti metastatici HR+/HER2- è stata trattata con CDK4/6i; di questi 19 pazienti, solo uno ha ricevuto l'abemaciclib associato a letrozolo e LH-RH analoghi, i restanti 18 sono stati trattati con palbociclib associato a letrozolo o fulvestrant. Questo riflette come ad oggi in Italia solo il palbociclib abbia ottenuto la rimborsabilità nel maschio, mentre l'abemaciclib solo nel trattamento adiuvante dei pazienti ad alto rischio. La maggior parte di questi pazienti (77.8%, 14/18) ha ricevuto una terapia in prima linea data dall'associazione della terapia ormonale al palbociclib, approvata sulla base dello studio registrativo PALOMA-2, che non arruolava maschi. In real-world, i dati ottenuti dallo studio multicentrico POLARIS, che ha arruolato 15 pazienti maschi, numero non poi distante da quello dei pazienti inclusi nella casistica di Padova, confermano l'efficacia del palbociclib nel carcinoma mammario maschile luminale. Mentre i pazienti reclutati nello studio di Padova sono andati incontro a un numero mediano di 14 cicli, quelli arruolati nel POLARIS hanno ricevuto un numero mediano di 20 cicli di trattamento; in entrambi gli studi la maggior parte dei pazienti ha ricevuto il palbociclib in prima linea (60%, 9/15 vs 73.7%, 14/19) o al più in seconda linea (40%, 6/15 vs 10.5%, 2/19) (81). Per quanto concerne gli indici di sopravvivenza, mentre la PFS mediana dei pazienti nella casistica di Padova che hanno ricevuto la terapia in prima linea a 60 mesi non è stata raggiunta; quella riscontrata nello studio PALOMA-2 è risultata pari a 24.8 mesi, quella ottenuta dai dati real-world dello studio POLARIS, è risultata pari a 19.8 mesi (81) (94). Nella nostra casistica la PFS mediana non è ancora stata raggiunta verosimilmente poiché la maggior parte dei pazienti metastatici che assumono CDK4/6i in prima linea presentano metastasi ossee (78.6%, 11/14). Gli eventi avversi riferiti dalla popolazione in studio a Padova sono pressoché gli stessi riferiti dalla popolazione del PALOMA-2, nel corso del quale il braccio cui è stato somministrato il palbociclib in associazione al letrozolo ha riferito come effetti collaterali più comuni neutropenia, leucopenia, fatigue, nausea, artralgia e alopecia. Andando a confrontare la popolazione di Padova con quella del PALOMA-2 si osservano tra gli effetti avversi più comuni, in termini di alterazioni ematologiche, la neutropenia (93.8% vs 79.5%), la trombocitopenia (75% vs 15.5%) e l'anemia (100% vs 24.1%). Riguardo altri effetti avversi di natura non ematologica, e dal minore impatto, è stata riferita la fatigue (37.5% vs 37.4%).

Andando a valutare nello specifico gli effetti avversi di grado 3 sono state riscontrate sia nella casistica monoistituzionale di Padova sia nella popolazione assumente palbociclib-letrozolo del PALOMA-2, la neutropenia (37.5% vs 66.4%), la linfopenia (12.5% vs 24.8%) e la trombocitopenia (6.3% vs 1.6%) (94).

Table 2. Adverse Events from Any Cause That Occurred in at Least 10% of the Patients in Either Study Group in the As-Treated Population.

Adverse Event	Palbociclib-Letrozole (N=444)			Placebo-Letrozole (N=222) ^{2c}		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4 [†]	Any Grade	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any adverse event	439 (98.9)	276 (62.2)	60 (13.5)	212 (95.5)	49 (22.1)	5 (2.3)
Neutropenia [‡]	353 (79.5)	249 (56.1)	46 (10.4)	14 (6.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
Leukopenia [§]	173 (39.0)	107 (24.1)	3 (0.7)	5 (2.3)	0	0
Fatigue	166 (37.4)	8 (1.8)	0	61 (27.5)	1 (0.5)	0
Nausea	156 (35.1)	1 (0.2)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	0
Arthralgia	148 (33.3)	3 (0.7)	0	75 (33.8)	1 (0.5)	0
Alopecia [¶]	146 (32.9)	0	0	35 (15.8)	0	0
Diarrhea	116 (26.1)	6 (1.4)	0	43 (19.4)	3 (1.4)	0
Cough	111 (25.0)	0	0	42 (18.9)	0	0
Anemia	107 (24.1)	23 (5.2)	1 (0.2)	20 (9.0)	4 (1.8)	0
Back pain	96 (21.6)	6 (1.4)	0	48 (21.6)	0	0
Headache	95 (21.4)	1 (0.2)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	0
Hot flush	93 (20.9)	0	0	68 (30.6)	0	0
Constipation	86 (19.4)	2 (0.5)	0	34 (15.3)	1 (0.5)	0
Rash ^{**}	79 (17.8)	4 (0.9)	0	26 (11.7)	1 (0.5)	0
Asthenia	75 (16.9)	10 (2.3)	0	26 (11.7)	0	0
Thrombocytopenia ^{††}	69 (15.5)	6 (1.4)	1 (0.2)	3 (1.4)	0	0
Vomiting	69 (15.5)	2 (0.5)	0	37 (16.7)	3 (1.4)	0
Pain in extremity	68 (15.3)	1 (0.2)	0	39 (17.6)	3 (1.4)	0
Stomatitis	68 (15.3)	1 (0.2)	0	13 (5.9)	0	0
Decreased appetite	66 (14.9)	3 (0.7)	0	20 (9.0)	0	0
Dyspnea	66 (14.9)	5 (1.1)	0	30 (13.5)	3 (1.4)	0
Insomnia	66 (14.9)	0	0	26 (11.7)	0	0
Dizziness	63 (14.2)	2 (0.5)	0	33 (14.9)	0	0
Nasopharyngitis	62 (14.0)	0	0	22 (9.9)	0	0
Upper respiratory tract infection	59 (13.3)	0	0	25 (11.3)	0	0
Dry skin	55 (12.4)	0	0	13 (5.9)	0	0
Pyrexia	55 (12.4)	0	0	19 (8.6)	0	0
Myalgia	53 (11.9)	0	0	20 (9.0)	0	0
Urinary tract infection	53 (11.9)	5 (1.1)	0	17 (7.7)	0	0
Abdominal pain	50 (11.3)	4 (0.9)	0	12 (5.4)	0	0
Peripheral edema	50 (11.3)	0	0	14 (6.3)	0	0
Dysgeusia	45 (10.1)	0	0	11 (5.0)	0	0
Dyspepsia	41 (9.2)	0	0	27 (12.2)	1 (0.5)	0
Anxiety	36 (8.1)	0	0	25 (11.3)	0	0

Tabella 11: Effetti avversi riferiti dalla popolazione dello studio PALOMA-2, Finn et al, 2016

Dal confronto di questi studi presenti in letteratura e i dati rinvenibili nella popolazione reclutata a Padova, emerge come tale trattamento a base di CDK4/6i sia generalmente ben tollerato nonostante i possibili effetti collaterali di natura ematologica e non. È stata osservata globalmente una riduzione della dose terapeutica in quasi la metà della popolazione.

I dati noti in letteratura sulla casistica maschile dello studio POLARIS e quelli della nostra casistica, che appaiono sostanzialmente in linea con i dati del PALOMA2, dimostrano come questo trattamento risulti efficace nei pazienti con carcinoma

mammario maschile luminale metastatico benché non sia scevro da tossicità di varia natura che però non sembra impattare sulla qualità di vita dei pazienti.

Alla luce della scarsa numerosità dei pazienti trattati con olaparib in adiuvante e in fase metastatica e dei pazienti trattati con abemaciclib in adiuvante nella nostra casistica, non possiamo trarre conclusioni su questi trattamenti.

6. CONCLUSIONI

Questa casistica monoistituzionale di Padova relativa al carcinoma mammario maschile ha messo in risalto le attuali sfide e difficoltà nella gestione di questa neoplasia con il desiderio di portare l'attenzione su questa rara entità che ha ancora caratteristiche biologiche inesplorate, risultate molto diverse da quelle del tumore alla mammella femminile. Un altro aspetto importante analizzato è stato l'inquadramento del fenotipo HER2-low nella popolazione maschile a causa delle possibili implicazioni terapeutiche e prognostiche. Si è arrivati all'evidenza di come, per quanto non possa essere considerato un sottotipo a sé, il suo basso livello di espressione di HER2 sembra avere un impatto importante sulla sopravvivenza dei pazienti. Riguardo gli inibitori delle CDK4/6, questi farmaci sono risultati ricoprire un ruolo importante nella gestione clinica del carcinoma mammario maschile. Palbociclib, unico ad oggi approvato, sembra un farmaco efficace nel trattamento del carcinoma mammario maschile ER+HER2- metastatico, con buon profilo di tollerabilità malgrado gli effetti avversi possibili, sebbene sarebbero necessari ulteriori studi più approfonditi sulla sola popolazione maschile anche con gli altri CDK4/6 inibitori.

I risultati di questa casistica supportano un'inclusione maggiore dei pazienti di sesso maschile con carcinoma mammario negli studi clinici e la necessità di dati multicentrici real-world per un migliore inquadramento di questa malattia alla luce di evidenze scientifiche e una maggiore consapevolezza da parte della comunità scientifica e della popolazione in generale.

BIBLIOGRAFIA

1. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* gennaio 2005;14(1):20–6.
2. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer.* 1 luglio 2004;101(1):51–7.
3. O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. *Cancer.* 1 giugno 2002;94(11):2836–43.
4. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* gennaio 2004;83(1):77–86.
5. Ying MWL, Agrawal A, Cheung KL. The 'other half' of breast cancer: A review of male breast cancer. *J Mens Health Gend.* dicembre 2005;2(4):406–13.
6. Fentiman I. Male breast cancer: a review. *ecancermedicalsecience.* 20 marzo 2009;3:140.
7. Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 19 luglio 2000;92(14):1126–35.
8. Ding YC, Steele L, Kuan CJ, Greilac S, Neuhausen SL. Mutations in BRCA2 and PALB2 in male breast cancer cases from the United States. *Breast Cancer Res Treat.* aprile 2011;126(3):771–8.
9. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002;4(1):R2.
10. Thompson D, Easton D, Breast Cancer Linkage Consortium. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet.* febbraio 2001;68(2):410–9.
11. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers Identified in a Risk Evaluation Program. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 18 settembre 2002;94(18):1365–72.

12. Price WH, Clayton JF, Wilson J, Collyer S, De Mey R. Causes of death in X chromatin positive males (Klinefelter's syndrome). *J Epidemiol Community Health*. dicembre 1985;39(4):330–6.
13. Coard K, McCartney T. Bilateral synchronous carcinoma of the male breast in a patient receiving estrogen therapy for carcinoma of the prostate: cause or coincidence? *South Med J*. marzo 2004;97(3):308–10.
14. Ganly I, Taylor EW. Breast cancer in a trans-sexual man receiving hormone replacement therapy. *Br J Surg*. marzo 1995;82(3):341.
15. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *The Lancet*. 18 febbraio 2006;367(9510):595–604.
16. Krause W. Male breast cancer--an andrological disease: risk factors and diagnosis. *Andrologia*. dicembre 2004;36(6):346–54.
17. Rosenblatt KA, Thomas DB, McTiernan A, Austin MA, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Breast cancer in men: aspects of familial aggregation. *J Natl Cancer Inst*. 19 giugno 1991;83(12):849–54.
18. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 4 settembre 2002;94(17):1330–2.
19. Satram-Hoang S, Ziogas A, Anton-Culver H. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2007;9(1):R10.
20. Thomas DB, Rosenblatt K, Jimenez LM, McTiernan A, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Ionizing radiation and breast cancer in men (United States). *Cancer Causes Control CCC*. gennaio 1994;5(1):9–14.
21. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med*. 14 giugno 2018;378(24):2311–20.
22. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. maggio 2002;31(1):55–9.
23. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WTA, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, et al. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast

cancer susceptibility. *J Med Genet.* aprile 2002;39(4):225–42.

24. McLaughlin JK, Malker HS, Blot WJ, Weiner JA, Ericsson JL, Fraumeni JF. Occupational risks for male breast cancer in Sweden. *Br J Ind Med.* aprile 1988;45(4):275–6.

25. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol.* agosto 2017;44(4):267–72.

26. White J, Kearins O, Dodwell D, Horgan K, Hanby AM, Speirs V. Male breast carcinoma: increased awareness needed. *Breast Cancer Res BCR.* 2011;13(5):219.

27. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, Lacey JV, Park Y, Hollenbeck AR, et al. Prospective Evaluation of Risk Factors for Male Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 15 ottobre 2008;100(20):1477–81.

28. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male Off J Int Soc Study Aging Male.* giugno 2002;5(2):98–102.

29. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med.* 22 ottobre 2007;167(19):2091–102.

30. Humphries MP, Jordan VC, Speirs V. Obesity and male breast cancer: provocative parallels? *BMC Med.* 4 giugno 2015;13(1):134.

31. Swerdlow AJ, Bruce C, Cooke R, Coulson P, Griffin J, Butlin A, et al. Obesity and Breast Cancer Risk in Men: A National Case-Control Study in England and Wales. *JNCI Cancer Spectr.* ottobre 2021;5(5):pkab078.

32. *Diagnosis of Diseases of the Breast*, 2nd ed. *Radiology.* febbraio 2007;242(2):387–387.

33. Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitopakarn M, Zhu EQ, et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2006;26(4):993–1006.

34. Kopans DB, Meyer JE, Sadowsky N. Breast imaging. *N Engl J Med.* 12 aprile 1984;310(15):960–7.

35. Bradley KL, Tyldesley S, Speers CH, Woods R, Villa D. Contemporary Systemic Therapy for Male Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 1 febbraio 2014;14(1):31–9.
36. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. agosto 2000;406(6797):747–52.
37. Ge Y, Sneige N, Eltorkey MA, Wang Z, Lin E, Gong Y, et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Res*. 14 maggio 2009;11(3):R28.
38. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. ottobre 2012;38(6):698–707.
39. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron J, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 27 aprile 2006;7(1):96.
40. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. settembre 2013;24(9):2206–23.
41. Silvestri V, Valentini V, Bucalo A, Conti G, Manzella L, Turchetti D, et al. HER2-Low Expression in Male Breast Cancer: Results from a Multicenter Series in Italy. *Cancers*. 27 gennaio 2024;16(3):548.
42. Nobbe K, Erices-Leclercq M, Foerster F, Förster R, Baldus SE, Rudlowski C, et al. HER2 Low Expression in Primary Male Breast Cancer. *Breast Cancer Targets Ther*. 28 marzo 2024;16:141–8.
43. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 25 maggio 2010;7(5):e1000279.

44. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, et al. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 febbraio 2018;29(2):405–17.
45. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 gennaio 2010;28(2):232–9.
46. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 aprile 2010;28(12):2114–22.
47. Sas-Korczynska B, Adamczyk A, Niemiec J, Harazin-Lechowska A, Ambicka A, Jakubowicz J. Androgen receptor in male breast cancer. *Pol J Pathol*. 2015;4:347–52.
48. Losurdo A, Rota S, Gullo G, Masci G, Torrisi R, Bottai G, et al. Controversies in clinicopathological characteristics and treatment strategies of male breast cancer: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. maggio 2017;113:283–91.
49. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 novembre 2007;25(33):5287–312.
50. Johansson I, Killander F, Linderholm B, Hedenfalk I. Molecular profiling of male breast cancer - lost in translation? *Int J Biochem Cell Biol*. agosto 2014;53:526–35.
51. Fassan M, Baffa R, Palazzo JP, Lloyd J, Crosariol M, Liu CG, et al. MicroRNA expression profiling of male breast cancer. *Breast Cancer Res*. 10 agosto 2009;11(4):R58.
52. Kornegoor R, Moelans CB, Verschuur-Maes AH, Hogenes MC, de Bruin PC, Oudejans JJ, et al. Promoter hypermethylation in male breast cancer: analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Breast Cancer Res BCR*.

2012;14(4):R101.

53. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Strand C, Jönsson G, Staaf J, et al. High-resolution genomic profiling of male breast cancer reveals differences hidden behind the similarities with female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* ottobre 2011;129(3):747–60.

54. Johansson I, Nilsson C, Berglund P, Lauss M, Ringnér M, Olsson H, et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast Cancer Res BCR.* 14 febbraio 2012;14(1):R31.

55. Bièche I, Girault I, Urbain E, Tozlu S, Lidereau R. Relationship between intratumoral expression of genes coding for xenobiotic-metabolizing enzymes and benefit from adjuvant tamoxifen in estrogen receptor alpha-positive postmenopausal breast carcinoma. *Breast Cancer Res.* 2004;6(3):R252–63.

56. Shaaban AM, Ball GR, Brannan RA, Cserni G, Di Benedetto A, Dent J, et al. A comparative biomarker study of 514 matched cases of male and female breast cancer reveals gender-specific biological differences. *Breast Cancer Res Treat.* giugno 2012;133(3):949–58.

57. Weber-Chappuis K, Bieri-Burger S, Hurlimann J. Comparison of prognostic markers detected by immunohistochemistry in male and female breast carcinomas. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. settembre 1996;32A(10):1686–92.

58. Johansson I, Ringnér M, Hedenfalk I. The Landscape of Candidate Driver Genes Differs between Male and Female Breast Cancer. *PLOS ONE.* 23 ottobre 2013;8(10):e78299.

59. Kouros-Mehr H, Kim J whan, Bechis SK, Werb Z. GATA-3 and the regulation of the mammary luminal cell fate. *Curr Opin Cell Biol.* aprile 2008;20(2):164–70.

60. Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: a morphologic study of 84 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma--a preliminary report. *Cancer.* 15 novembre 1998;83(10):2139–49.

61. Yang WT, Whitman GJ, Yuen EH, Tse GM, Stelling CB. Sonographic

features of primary breast cancer in men. *AJR Am J Roentgenol.* febbraio 2001;176(2):413–6.

62. De La Cruz LM, Thiruchelvam PTR, Shivani J, Trina J, Blankenship SA, Fisher CS. Saving the Male Breast: A Systematic Literature Review of Breast-Conservation Surgery for Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 1 novembre 2019;26(12):3939–44.

63. Rutherford CL, Goodman D, Lannigan A. A systematic literature review of the management, oncological outcomes and psychosocial implications of male breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* ottobre 2022;48(10):2104–11.

64. Spear SL, Bowen DG. Breast reconstruction in a male with a transverse rectus abdominis flap. *Plast Reconstr Surg.* ottobre 1998;102(5):1615–7.

65. Banys-Paluchowski M, Burandt E, Banys J, Geist S, Sauter G, Krawczyk N, et al. Male papillary breast cancer treated by wide resection and latissimus dorsi flap reconstruction: A case report and review of the literature. *World J Clin Oncol.* 10 ottobre 2016;7(5):420–4.

66. Nakao A, Saito S, Naomoto Y, Matsuoka J, Tanaka N. Deltopectoral flap for reconstruction of male breast after radical mastectomy for cancer in a patient on hemodialysis. *Anticancer Res.* 2002;22(4):2477–9.

67. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of Partial Mastectomy in Male Breast Cancer Patients: Analysis of SEER, 1983–2009. *Ann Surg Oncol.* 1 maggio 2013;20(5):1545–50.

68. Fields EC, DeWitt P, Fisher CM, Rabinovitch R. Management of Male Breast Cancer in the United States: A Surveillance, Epidemiology and End Results Analysis. *Int J Radiat Oncol.* 15 novembre 2013;87(4):747–52.

69. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* giugno 2020;38(16):1849–63.

70. Moredo Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebwohl DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer.* 1994;74(1):74–7.

71. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, von Minckwitz G, Röhl FW, et al. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 1 gennaio 2013;137(2):465–70.
72. Johnston SRD, Toi M, O’Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 gennaio 2023;24(1):77–90.
73. Li WP, Gao HF, Ji F, Zhu T, Cheng MY, Yang M, et al. The role of adjuvant chemotherapy in stage I–III male breast cancer: a SEER-based analysis. *Ther Adv Med Oncol.* 1 gennaio 2020;12:1758835920958358.
74. Yu XF, Wang C, Chen B, Liang C lu, Chen D bao, Yu Y, et al. The effect of adjuvant chemotherapy in male breast cancer: 134 cases from a retrospective study. *ESMO Open* [Internet]. 1 gennaio 2017 [citato 2 maggio 2024];2(2). Disponibile su: [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(20\)32444-3/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(20)32444-3/fulltext)
75. Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, Dickler M, Norton L, Morrow M, et al. The 21-Gene Recurrence Score in Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* giugno 2018;25(6):1530–5.
76. del Rivero J, Kohn EC. PARP Inhibitors: The Cornerstone of DNA Repair-Targeted Therapies. *Oncol Williston Park N.* 15 aprile 2017;31(4):265–73.
77. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in *BRCAl/2* and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 1 dicembre 2022;33(12):1250–68.
78. Jardel P, Vignot S, Cutuli B, Creisson A, Vass S, Barranger E, et al. Should Adjuvant Radiation Therapy Be Systematically Proposed for Male Breast Cancer? A Systematic Review. *Anticancer Res.* gennaio 2018;38(1):23–31.
79. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy

treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 1 aprile 2019;30(4):558–66.

80. Im SA, Mukai H, Park IH, Masuda N, Shimizu C, Kim SB, et al. Palbociclib Plus Letrozole as First-Line Therapy in Postmenopausal Asian Women With Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III, Randomized PALOMA-2 Study. *J Glob Oncol*. 24 maggio 2019;5:JGO.18.00173.

81. Blum JL, DiCristo C, Gordon D, Karuturi MS, Oubre D, Jepsen E, et al. Outcomes of male patients with HR+/HER2- advanced breast cancer receiving palbociclib in the real-world POLARIS study. *Breast Cancer Res Treat*. febbraio 2024;203(3):463–75.

82. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat*. gennaio 2015;149(1):269–75.

83. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 10 novembre 2017;35(32):3638–46.

84. Hortobagyi GN. Ribociclib for the first-line treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer: a review of subgroup analyses from the MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res BCR*. 2018;20:123.

85. Iorfida M, Bagnardi V, Rotmensz N, Munzone E, Bonanni B, Viale G, et al. Outcome of Male Breast Cancer: A Matched Single-Institution Series. *Clin Breast Cancer*. 1 ottobre 2014;14(5):371–7.

86. Gao Y, Goldberg JE, Young TK, Babb JS, Moy L, Heller SL. Breast Cancer Screening in High-Risk Men: A 12-year Longitudinal Observational Study of Male Breast Imaging Utilization and Outcomes. *Radiology*. novembre 2019;293(2):282–91.

87. Brain K, Williams B, Iredale R, France L, Gray J. Psychological distress in men with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 gennaio 2006;24(1):95–101.

88. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol Off J Am*

Soc Clin Oncol. 15 febbraio 2004;22(4):735–42.

89. Hemminki K, Scélo G, Boffetta P, Mellekjær L, Tracey E, Andersen A, et al. Second primary malignancies in patients with male breast cancer. *Br J Cancer*. 11 aprile 2005;92(7):1288–92.

90. El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, Li H, Joseph KA, Dittkoff BA, et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg Chic Ill 1960*. ottobre 2004;139(10):1079–82.

91. Humphries MP, Sundara Rajan S, Honarpisheh H, Cserni G, Dent J, Fulford L, et al. Characterisation of male breast cancer: a descriptive biomarker study from a large patient series. *Sci Rep*. 28 marzo 2017;7:45293.

92. Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, Ingle JN, Liu MC, Carey LA, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 ottobre 2013;19(19):5505–12.

93. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. gennaio 2019;173(1):37–48.

94. Finn Richard S., Martin Miguel, Rugo Hope S., Jones Stephen, Im Seock-Ah, Gelmon Karen, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–36.

95. Militello AM, Zielli T, Boggiani D, Michiara M, Naldi N, Bortesi B, et al. Mechanism of Action and Clinical Efficacy of CDK4/6 Inhibitors in BRCA-Mutated, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancers: Case Report and Literature Review. *Front Oncol [Internet]*. 13 agosto 2019 [citato 31 maggio 2024];9. Disponibile su: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.00759/full>