



## **DOCUMENTO DI CONSENSO SUL TRATTAMENTO DEI SARCOMI DELLA MAMMELLA**

### **Gruppo di Studio sui tumori rari**

#### **Coordinatori**

Maria Pia Brizzi, Alessandro Comandone

#### **Comitato estensore**

Sandra Aliberti, Michele Boffano, Antonella Boglione, Alda Borrè, Angelina Cistaro, Lorenzo D'Ambrosio, Marco Gatti, Giovanni Grignani, Federica Olimpia Grosso, Alessandra Linari, Patrizia Lista, Raimondo Piana, Alberto Pisacane, Monica Rampino, Tiziana Robba, Sergio Sandrucci, Dimitrios Siatis

#### **Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento**

Albertini Ugo, Aliberti Sandra, Birocco Nadia, Boffano Michele, Boglione Antonella, Borrè Alda, Cauchi Carolina, Cinquegrana Armando, Cistaro Angelina, Ciuffreda Libero, D'Ambrosio Lorenzo, Deandrei Desirè, Gallo Teresa Maria, Gatti Marco, Grignani Giovanni, Grosso Federica Olimpia, Linari Alessandra, Lista Patrizia, Mosca Alessandra, Natoli Guido, Ocelli Marcella, Pia Anna Rosa, Piana Raimondo, Piovesan Alessandro, Pisacane Alberto, Poti Carlo, Rampino Monica, Razzore Paola, Rossi Maura, Russolillo Nadia, Sandrucci Sergio, Siatis Dimitrios

Il presente documento si propone di essere uno strumento per armonizzare il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti affetti da sarcoma mammario all'interno della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta. Pertanto è basato su linee guida internazionali e non ha lo scopo di sostituirle.

Assunto fondamentale: nella diagnosi e nel trattamento di queste neoplasie l'obiettivo principale è di indirizzare il paziente al centro di riferimento per l'opportuna valutazione multidisciplinare.

## **BACKGROUND**

I sarcomi ad insorgenza mammaria sono un gruppo di neoplasie istologicamente eterogeneo. Si tratta di tumori molto rari pari a meno dell'1% delle neoplasie mammarie e del 5% dei sarcomi dei tessuti molli. L'incidenza annuale è di circa 4,5 casi/milione. La rarità e la diversità del comportamento biologico richiedono che ogni caso sia discusso all'interno di un gruppo multidisciplinare con esperienza nel trattamento dei sarcomi.

I sarcomi della mammella si possono sviluppare de novo (primitivi), oppure insorgere su tessuto precedentemente radiotrattato per altra neoplasia ed è definito secondario sarcoma mammario secondario radioindotto (RIS).

## **SARCOMI PRIMITIVI DELLA MAMMELLA**

Derivano dal mesenchima proprio della ghiandola mammaria. Generalmente hanno caratteristiche cito-architetturali e biologiche sovrapponibili agli istotipi classici più frequentemente osservabili in altri distretti, come ad es. l'angiosarcoma, il leiomiomasarcoma, il liposarcoma, i sarcomi a differenziazione fibro/miofibroblastica, osteogenica o condroide.

Altri istotipi sono maggiormente caratteristici, se non esclusivi del distretto mammario. Tra questi meritano particolare attenzione due forme c.d. bifasiche molto simili clinicamente ma con nette differenze cito-architetturali e immunoistochimiche come il sarcoma stromale periduttale e il sarcoma filloide (corrispondente alla varietà maligna del tumore filloide\*), costituite da una popolazione mesenchimale maligna (sarcomatosa) che si sviluppa in modo esuberante attorno alla componente cellulare epiteliale benigna, di tipo duttale.

(\*)Il tumore filloide (FT), caratteristico di questa sede anatomica, è una neoplasia bifasica, caratterizzata da una componente stromale a maggior cellularità rispetto a quella epiteliale. Si presenta clinicamente come nodo di consistenza dura-elastica, a margini netti e a rapida crescita. Ha uno spettro morfologico variabile e in relazione alle caratteristiche istopatologiche, viene classificato in tre differenti gradi: benigno (60- 75%), borderline (13- 26%) e maligno (10 - 20%).

### **SARCOMA RADIOINDOTTO (RIS)**

Si stima che a 15 anni l'incidenza cumulativa di RIS sia pari a 3,2/1000 pazienti trattati con radioterapia. Il rischio è direttamente proporzionale alle dosi di radioterapia somministrate, inversamente proporzionale all'età del paziente ed è accentuato dal trattamento chemioterapico concomitante nonché da alcune condizioni genetiche preesistenti (ataxia teleangectasia, mutazione BRCA1 e 2). L'istotipo più comunemente correlato al trattamento radiante è l'angiosarcoma, diagnosticato nel 56% dei casi. Altri istotipi radioindotti osservati più raramente sono i sarcomi con differenziazione osteogenica; leiomiomi; fibrosarcomi e sarcomi pleomorfi.

L'età media di presentazione è 64 anni (range 44-84 anni).

È stato dunque proposto di classificare come RIS i tumori che soddisfino i seguenti criteri:

- diagnosi di neoplasia ad istologia differente rispetto a quella precedentemente radiotrattata
- insorgenza nel campo di irradiazione
- periodo di latenza (generalmente > 4 anni)

L'angiosarcoma radio-indotto tipicamente insorge nella cute/sottocute mammaria e successivamente infiltra il parenchima sottostante.

Spesso è stata riscontrata la presenza di amplificazione del gene MYC che, alterando l'omeostasi vascolare, promuove l'angiogenesi e il rimodellamento del microambiente in senso tumorale.

L'angiosarcoma secondario non radioindotto, ma comunque conseguente a trattamento di altra neoplasia, può svilupparsi in contesti clinici differenti: può insorgere su tessuto sede di linfedema cronico post-linfadectomia (sindrome di Stewart-Treves) oppure può insorgere nel contesto di un tessuto radiotrattato come conseguenza di terapia conservativa. Nel primo caso la sede di insorgenza è generalmente il braccio o il cavo ascellare con interessamento secondario della regione pettorale.

Tra le neoplasie vascolari radio-indotte è inoltre necessario ricordare la c.d. Lesione Vascolare Atipica (AVL). Tale entità si presenta clinicamente come singole o multiple formazioni papulose rossastre della cute mammaria, in media a 4 anni di distanza dalla radioterapia. Istologicamente corrisponde ad una proliferazione di strutture vascolari esili e irregolari, dotate di lieve atipia citologica. Ritenuta clinicamente benigna, può istologicamente porre un problema di diagnosi differenziale con un angiosarcoma secondario ben differenziato, da cui si distingue essenzialmente per il basso indice proliferativo e per l'assenza di amplificazione di MYC, anche se la possibilità di trasformazione in angiosarcoma non è stata definitivamente esclusa.

## **DIAGNOSI**

In presenza di una neoformazione mammaria non esistono elementi che consentano di distinguere i sarcomi da lesioni di origine epiteliale. Con tecnica ecografica, la lesione si presenta di solito ipoecogena, a margini indistinti o spicolati, con un cono d'ombra posteriore e spesso priva di ipervascolarizzazione (eccetto che nel caso dell'angiosarcoma). La mammografia mostra due differenti pattern quali presenza di massa a crescita isolata o contenuta in un parenchima diffusamente infiammato oppure con distorsione architetturale. Nel primo caso si identifica una massa ovalare dotata, nella maggior parte dei casi, di margini indistinti piuttosto che circoscritti. La presenza di calcificazioni può essere identificata in una percentuale variabile tra il 10 e il 21%. Infine, la RMN ha un ruolo chiave nella definizione dell'estensione di malattia e dei rapporti con le strutture della parete toracica e della cute. La diagnosi è istologica, condotta mediante biopsia con ago tranciante. Raramente si rende necessaria la biopsia incisionale. Esami biochimici e marker tumorali non sono dirimenti.

## **STADIAZIONE**

Ottenuta la diagnosi istologica di sarcoma mammario sarà cruciale indirizzare il paziente ad un Centro di riferimento. In tale sede la diagnosi istologica deve essere confermata da parte di un patologo esperto della patologia. Seguirà la stadiazione generale di malattia comprensiva di TC di torace e addome con mdc per la propensione alla metastatizzazione in particolare in sede polmonare. L'approfondimento in altri distretti deve essere valutato in relazione al sottotipo istologico. Ad esempio, nei pazienti con angiosarcoma, lo studio dell'addome, del sistema nervoso centrale e la valutazione della finestra ossea dovrebbero essere presi in considerazione.

## **STRATEGIA TERAPEUTICA DELLA FORMA PRIMITIVA**

Per la pianificazione del trattamento del sarcoma mammario è fondamentale la discussione multidisciplinare del caso clinico. E' raccomandato l'inserimento dei pazienti in studi clinici. In funzione del trattamento chemioterapico si eseguiranno:

Preservazione fertilità

Esami di funzionalità d'organo

## **INTERVENTO CHIRURGICO**

La resezione chirurgica completa, con margini adeguati, rappresenta il trattamento cardine del sarcoma mammario, essendo l'unico approccio curativo e al contempo il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza a lungo termine.

La strategia chirurgica non è ad oggi standardizzata e viene proposta sulla base della sede e dimensioni tumorali, possibilità di assicurare margini di resezione oncologicamente adeguati e scelta del paziente, al fine di assicurare un risultato estetico soddisfacente.

E' ancora controversa la definizione di margine di resezione adeguato. La raccomandazione standard è quella di ottenere margini >1 cm, eccezion fatta per l'angiosarcoma che, a causa della spiccata tendenza alla recidiva locale, impone un intervento di mastectomia o in alternativa una chirurgia conservativa con margini liberi >3 cm.

La biopsia del linfonodo sentinella e la dissezione del cavo ascellare non sono in genere indicate, salvo interessamento clinicamente/radiologicamente evidente dei linfonodi.

## **CHEMIO E RADIOTERAPIA PREOPERATORIA**

L'indicazione ad un trattamento chemio o radioterapico preoperatorio, nel tentativo di migliorare la resecabilità e la probabilità di ottenere margini negativi, non rappresenta uno standard terapeutico.

La risposta alla chemioterapia è molto variabile e il rischio di progressione tumorale potrebbe determinare un allungamento del tempo alla chirurgia fino a comprometterne la fattibilità.

Pertanto tale indicazione andrebbe condivisa con il paziente, informato dei possibili rischi e benefici connessi al trattamento e comunque sempre dopo discussione multidisciplinare.

## **CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE**

La chemioterapia adiuvante non è routinariamente raccomandata ed il suo ruolo è dibattuto in quanto non supportata da studi clinici controllati. Può essere utilizzata nel caso di lesione di dimensioni maggiori di 5 cm di alto grado e sempre dopo discussione multidisciplinare e condivisione della scelta con i pazienti.

## **RUOLO DELLA RADIOTERAPIA**

L'alto tasso di recidiva locale dopo intervento chirurgico (fino ad 1/3 dei pazienti operati) giustificherebbe il ruolo della radioterapia adiuvante. Tuttavia gli studi disponibili riportano risultati contrastanti con tassi di recidiva loco-regionale soddisfacenti, ma impatto incerto sulla sopravvivenza. Pertanto dopo discussione multidisciplinare, la radioterapia adiuvante potrebbe essere proposta in presenza di lesioni > 5 cm e di alto grado con margini positivi o “close” in cui il re-intervento non sia fattibile. In casi selezionati è considerata un'opzione ragionevole per lesioni comprese tra 2 e 5 cm, di alto grado ed istologia aggressiva. Nei pazienti affetti da tumore filloide maligno la radioterapia adiuvante potrebbe essere proposta in base a studi retrospettivi allo scopo di ridurre il rischio di recidiva qualora questa comportasse una significativa morbidità (ad esempio per prevenire recidiva sulla parete toracica dopo mastectomia). Ciò non si tradurrebbe però, nella maggior parte degli studi, in un aumento della sopravvivenza per cui le linee guida NCCN considerano questa indicazione controversa. E' stata recentemente pubblicata una metanalisi del 2019, eseguita su 696 casi, che evidenzia un ruolo della radioterapia adiuvante nella riduzione delle recidive locali e nella prevenzione delle metastasi a distanza. Infine particolarmente complessa è la valutazione nei casi di **RIS** alla luce dei possibili effetti tossici dose relati (fratture costali, fibrosi polmonare, polmonite post-attinica, necrosi dei tessuti molli, cardiomiopatia). Pertanto tale indicazione deve essere posta dopo aver attentamente valutato rischi e benefici connessi al trattamento.

## **TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA**

I sarcomi della mammella presentano una spiccata tendenza alla recidiva locale. Polmoni, ossa e fegato sono le sedi più frequentemente interessate dalla diffusione metastatica, in particolare in caso di angiosarcoma. In assenza di possibilità chirurgiche, o in presenza di plurime recidive è possibile proporre una chemioterapia sistemica palliativa in relazione alla sensibilità dei diversi istotipi.

## **FOLLOW UP**

Limitatamente alla diagnosi di metastasi polmonari o recidive locali operabili il follow up può consentire un anticipo diagnostico e impattare sulla prognosi del paziente. E' pertanto consigliato nella pratica clinica un follow up clinico-strumentale secondo lo schema seguente:

Visita medica comprensiva di anamnesi ed esame obiettivo

TC torace ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni

TC torace ogni 6 mesi per il 3<sup>^</sup> - 5<sup>^</sup> anno

RX torace/TC torace ogni 12 mesi dal 5<sup>^</sup> al 10<sup>^</sup> anno (a seconda della situazione clinica e del paziente)

Per il follow up delle metastasi polmonari l'esame TC del torace è eseguito nelle condizioni basali, poiché è dimostrato che il livello di contrast-enhancement del nodulo consente di differenziare noduli maligni da quelli benigni. Il mezzo di contrasto è comunque spesso indispensabile per meglio valutare le linfadenopatie mediastiniche e le lesioni della parete toracica.

Nei pazienti affetti da angiosarcoma la TC dell'addome, del sistema nervoso centrale e la valutazione della finestra ossea dovrebbe essere presa in considerazione all'inizio del follow up ed in caso di insorgenza di sintomi organospecifici.

## **BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE**

1. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau HU et al. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:619-26;
2. Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y et al. Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007;68:359-63;
3. Yap J, Chuba PJ, Thomas R et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;52:1231-37;
4. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD et al. Radiation-Induced Sarcoma of the Breast: A Systematic Review. *The Oncologist* 2012;17:405-18;
5. Kadouri L, Sagi M, Goldberg Y et al. Genetic predisposition to radiation induced sarcoma: possible role for BRCA and p53 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:207-11;

6. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1:64-81;
7. Fields RC, Aft RL, Gillanders WE et al. Treatment and outcomes of patients with primary breast sarcoma. *Am J Surg* 2008;196:559-61;
8. Bousquet G, Confavreux C, Magné N et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol* 2007;85:355-61;
9. Adem C, Reynolds C, Ingle JN et al. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004;91:237-41;
10. Surov A, Holzhausen HJ, Ruschke K et al. Primary breast sarcoma: prevalence, clinical signs, and radiological features. *Acta Radiol* 2011;52:597-601;
11. Surov A, Holzhausen HJ, Ruschke K et al. Primary breast sarcoma: prevalence, clinical signs, and radiological features. *Acta Radiol* 2011;52:597-601;
12. Cary H, McCloskey SA, Parvin F et al. Management of Breast Sarcoma. *Surgical Clinics* 2016;96:1047-58;
13. Sanders LM, Groves AC, Schaefer S. Cutaneous angiosarcoma of the breast on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:143-6;
14. Lum YW, Jacobs L Primary breast sarcoma. *Surg Clin N Am* 2008;88:559-70;
15. Chikarmane SA, Gombos EC, Jagadeesan J et al. Breast MRI Findings of Radiation Associated Angiosarcoma of the Breast (RAS) *J Magn Reson Imaging* 2015;42:763-70;
16. Monroe AT, Felgenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy *Cancer* 2003;97:1832-40;
17. Guerrero MA, Ballard BR, Grau AM et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: review of the literature and case report of stromal overgrowth. *Surg Oncol* 2003;12:27-37;
18. Tse GM, Niu Y, Shi HJ. Phyllodes tumor of the breast: an update. *Breast Cancer*. 2010;17:29-34;
19. Kubala O, Prokop J, Petráš L et al. Breast angiosarcoma induced by radiotherapy surgical treatment options and review of literature. *Rozhl Chir* Fall 2017;96:353-58;
20. Pencavel TD, Hayes A. Breast sarcoma-a review of diagnosis and management. *Int J Surg* 2009;7:20-3;
21. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK et al. Angiosarcoma of the breast cancer 2005;104:2682-8;

22. Lim SZ, Ong KW, Benita KTT et al Sarcoma of the breast: an update on a rare entity. *J Clin Pathol* 2016;69:373-81;
23. Quadros CA, Vasconcelos A, Andrade R et al. Good outcome after neoadjuvant chemotherapy and extended surgical resection for a large radiation-induced high-grade breast sarcoma. *Int Semin Surg Oncol* 2006;3:18;
24. Barrow BJ, Janjan NA, Gutman H et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast- a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol* 1999;52:173-8;
25. Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos KN et al. Breast angiosarcoma that is not related to radiation exposure: a comprehensive review of the literature. *Surg Today* 2011;41:163-8;
26. Lahat G, Lev D, Gerstenhaber F et al. Sarcoma of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1045-51;
27. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD et al. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist* 2012;17:405-18;
28. Penel N, Bui BN, Bay JO et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study *J Clin Oncol* 2008;26:5269-74;
29. Penel N, Italiano A, Ray-Coquard I et al. Metastatic angiosarcomas: doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome. *Ann Oncol* 2012;23:517-23;
30. Italiano A, Cioffi A, Penel N et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012;118:3330-6;
31. Kollár A, Jones RL, Stacchiotti S et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncologica* 2017;56:88-92;
32. Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella” del Gruppo di Coordinamento AIRO Mammella 2019;
33. Xue Chao, Kai Chen, Jiayi Zeng, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 19:372,2019 ;
34. NCCN guidelines breast cancer version 3.2019 page 158.