

LEADERSHIP

Medicine, Economy, News and Culture for OPINION LEADERS

MEDICA

www.cesil.com

In esclusiva per l'Italia:

Il carcinoma mammario maschile

eziologia, indicatori
biologici recenti
e trattamento attuale

Male Breast Cancer

*Etiology, recent Biologic
Indicators of Prognosis
and Updating Treatments*

Isaac Roisman

Il tempo è galantuomo!

Genina Iacobone

Cosa significa procreare?

Adriano Pessina

Arabia Saudita tra Medioevo e modernità

*Saudi Arabia torn
between the Middle
Age and modernity*

Livio Caputo

ISSN 1122 - 4967

house organ di:



Il carcinoma mammario maschile :eziologia, indicatori biologici recenti e trattamento attuale

Male Breast Cancer: Etiology, Recent Biologic Indicators of Prognosis and Updated Treatment



Roisman Isaac

This article is dedicated to Prof. Zvi Eisikovits and Mrs. Miriam Ben-Oz (M.A.), Faculty of Social Welfare and Health Studies, Haifa University, ISRAEL, by Roisman Isaac, M.D., Dip. Surg., M. Surg., D.Sc.

Abstract

Aims: To introduce our experience with male breast cancer, new modalities of detection, and updated treatment.

Breast cancer in men is a rare disease, accounting for approximately 1% of all breast cancer patients. Although the epidemiologic literature regarding female breast cancer is extensive, relatively little is known about the etiology of male breast cancer (MBC).

Major genetic factors associated with an increased risk of breast cancer for men include BRCA2 mutations, which are believed to account for the majority of inherited breast cancer in men, Klinefelter syndrome, and a positive family history. Suspected genetic factors include AR gene mutations, CYP17 polymorphism, Cowden syndrome, and CHEK2.

Methods: Progression free (PFS) and overall (OS) survival distributions were estimated using the Kaplan - Meier method. The log rank test was used to determine whether any patient

Questa relazione è dedicata al Prof. Zvi Eisikovits e alla Signora Miriam Ben-Oz (Master in scienze umanistiche), Facoltà di Previdenza Sociale e Studi sulla Salute, Università di Haifa, ISRAELE da parte di Roisman Isaac, medico chirurgo, Dip. di chirurgia, master in chirurgia, dottore di Scienze

Abstract

Obiettivi: presentare la nostra esperienza del carcinoma mammario negli uomini, le nuove modalità di rilevamento e il trattamento attuale. Il carcinoma mammario è una patologia rara negli uomini e si quantifica in circa l'1% di tutti i pazienti affetti da carcinoma mammario. Sebbene la letteratura epidemiologica sul cancro al seno nelle donne sia ampia, si sa relativamente poco dell'eziologia del cancro al seno negli uomini (MBC).

I principali fattori genetici associati ad un aumentato rischio di carcinoma mammario negli uomini comprendono le mutazioni del gene BRCA2, che sono ritenuti responsabili della maggior parte dei carcinomi mammari ereditari negli uomini, della sindrome di Klinefelter e dell'anamnesi familiare positiva. I fattori genetici sospetti comprendono mutazioni del gene AR, polimorfismo CYP17, sindrome di Cowden e CHEK2.

Metodiche: si è fatta una stima della distribuzione della sopravvivenza libera da progressione (PFS) e della sopravvivenza complessiva (OS) mediante il metodo di Kaplan - Meier. Il test della posizione logaritmica è stato usato per determinare se qualche caratteristica dei pazienti, dei tumori o dei marcatori molecolari era associata in modo significativo con la PFS o con l'OS.

Esito: fra il 1997 e il 2004 abbiamo trattato 43 uomini affetti da carcinoma mammario. Un paziente presentava un carcinoma mammario

Fig.1 The Edwin Smith Surgical Papyrus (1)



bilaterale. L'età media era di 64 anni. L'89% dei pazienti si è presentato con una massa mammaria. In linea con la letteratura, il 77,3% era affetto da carcinomi duttali invasivi, il 68% era allo stadio I e l'11% era allo stadio IV. La mastectomia radicale modificata è l'intervento chirurgico al quale sono stati sottoposti tutti i pazienti. La sopravvivenza di 5 anni è stata osservata: nel 73% allo stadio I, nel 42% allo stadio II e nel 26% allo stadio III. Presenteremo i nostri referti in modo approfondito e parleremo della letteratura.

Conclusioni: si opta per la mastectomia radicale modificata seguita da un supplemento di terapia aggiornata al trattamento elettivo per il cancro al seno negli uomini.

Il riferimento più precoce al carcinoma mammario si trova nell'Edwin Smith Surgical Papyrus, un testo egiziano datato dal 3000 al 2500 a.C., dove sembra che ci si riferisca all'uomo ⁽¹⁾ (Fig. 1). Si attribuisce la prima descrizione clinica di un caso all'inglese John di Arderne nel 1307. Più tardi seguirono altre descrizioni: Franciscus Areacus (1493-1573), Ambroise Paré (1510-1590), Fabricius Hildanus (1537-1619), Poirier, Stern, Crichton e De Souza, Donegan e Redlich e altri ⁽²⁾.

Introduzione

Il carcinoma mammario è una patologia rara nell'uomo e annovera meno dell'1% di tutti i pazienti affetti da carcinoma mammario negli Stati Uniti e lo 0,1% della mortalità da cancro negli uomini. Secondo le stime dell'American Cancer Society, a 1450 uomini verrà diagnosticato il carcinoma mammario negli Stati Uniti, mentre 470 sono morti di questa patologia nel 2004. L'incidenza del carcinoma mammario negli uomini (MBC), che una volta si riteneva fosse relativamente stabile, ora sembra essere in sostanziale aumento. L'incidenza dell'MBC è aumentata significativamente da 0,86 a 1,06 per 100.000 individui negli ultimi 26 anni.⁽³⁾ Il rapporto complessivo fra il carcinoma mammario nelle donne (FBC) e l'MBC nella maggior parte delle popolazioni occidentali bianche è di 100:1; tuttavia nella popolazione afroamericana statunitense il rapporto tra donne e uomini è di 100:1,4 per il carcinoma mammario⁽⁴⁾. I pochi dati anagrafici disponibili sulle popolazioni africane di pelle scura suggeriscono un minor rapporto tra donne e uomini (100:6) in una stretta fascia geografica che

characteristic, tumor feature, or molecular marker was associated significantly with PFS or OS.

Results: Between 1997 - 2004 we treated 43 men with breast cancer. One patient had bilateral breast cancer. The mean age was 64. 89% of the patients presented with breast mass. 77.3%, as in the literature, were invasive duct carcinoma, 68% were in stage I, and 11% were in stage IV. Modified radical mastectomy was the operation all the patients underwent. Five year survival were: stage I - 73%, stage II - 42%, stage III - 26%. We shall present in details our findings and discuss the literature. Conclusion: Modified radical mastectomy followed by supplement of updated medication is the treatment of choice in male breast cancer. The earliest reference to breast cancer is in the Edwin Smith Surgical Papyrus from Egypt, which dates from 3000 to 2500 years B.C., and appears to have referred to a man ⁽¹⁾ (Fig. 1). The first clinical description of a case is attributed to John of Arderne in England in 1307. Later there were other descriptions: Franciscus Areacus (1493-1573), Ambroise Paré (1510-1590), Fabricius Hildanus (1537-1619), Poirier, Stern, Crichton & De Souza, Donegan & Redlich, and others ⁽²⁾.

Tab. 1 Patients and Age Standardized Rate 1980-2001 - continents

year	ISRAEL				EUROPE AMERICA				ASIA				AFRICA			
	male		female		male		female		male		female		male		female	
	Cases	ASR	Cases	ASR	Cases	ASR	Cases	ASR	Cases	ASR	Cases	ASR	Cases	ASR	Cases	ASR
1980			145	78.15	10	0.92	871	93.60			167	57.33	2	1.08	143	56.07
1981	2	0.70	165	77.83	13	1.14	773	78.54	2	0.57	158	51.26	2	0.92	106	40.13
1982	1	0.61	203	83.87	11	1.16	810	85.35	2	0.56	168	53.04	2	0.95	132	48.19
1983	2	0.62	180	73.82	14	1.24	739	75.74	2	0.64	137	41.83	5	2.09	114	40.47
1984	2	0.25	221	77.57	17	1.26	853	84.40	3	0.67	154	48.17	1	0.45	127	43.31
1985	3	1.52	256	92.74	16	1.25	788	82.62			181	56.77	1	0.43	123	40.77
1986	1	0.07	244	78.90	7	0.65	867	87.62			187	56.62	1	0.40	136	43.81
1987	2	1.51	253	80.74	16	1.85	837	87.07	2	0.45	180	51.79	2	0.72	148	47.14
1988	2	0.70	294	76.62	11	0.85	881	100.2	1	10.45	171	50.45	2	0.61	163	51.15
1989	4	0.88	355	100.17	15	0.97	1006	106.02	2	0.61	220	64.06	3	1.04	170	51.06
1990	8	4.06	375	95.66	18	1.74	1192	120.02	1	0.19	244	70.78	1	0.34	205	61.20
1991	4	1.80	407	91.49	20	1.42	1255	108.88	3	0.72	236	65.16	3	0.95	189	53.27
1992	3	1.14	459	100.39	23	1.60	1290	103.93	4	0.87	249	70.39	8	2.29	188	51.20
1993	8	2.86	486	97.47	25	1.93	1347	103.68	6	1.59	284	77.48	6	1.71	231	62.46
1994	3	0.41	493	94.76	21	1.56	1342	99.54	5	1.25	252	67.34	1	0.29	239	63.53
1995	7	1.57	592	98.65	27	1.81	1474	103.75			297	80.45	2	0.58	227	61.99
1996	9	1.89	585	97.63	24	1.40	1453	97.77	5	1.18	281	73.63	1	0.27	266	65.12
1997	5	1.29	677	91.72	17	1.21	1563	102.42	5	1.09	246	65.01	3	0.70	258	64.42
1998	3	0.68	757	104.34	20	1.22	1656	101.04	3	0.66	336	84.98	4	0.87	298	71.05
1999	5	1.27	804	99.16	13	0.66	1669	103.88	7	1.32	336	87.76	4	1.07	298	69.89
2000	11	2.34	829	99.91	17	1.03	1631	96.96	11	2.18	286	77.36	4	0.89	313	74.01
2001	6	1.17	850	92.57	14	0.74	1528	88.31	5	1.09	322	84.25	7	1.48	269	62.45

ASR = Age Standardized Rate * Data: Israel Cancer Association

Tab. 2 Patients and Age Standardized Rate 1980-2002 – Jews and Non-Jews

year	JEWS				NON JEWS			
	male		female		male		female	
	Cases	ASR	Cases	ASR	Cases	ASR	Cases	ASR
1980	12	0.66	1326	74.85	1	0.52	34	20.06
1981	19	1.07	1202	67.37			16	9.43
1982	16	0.86	1313	73.46	1	0.53	36	18.91
1983	23	1.17	1170	61.98			27	14.15
1984	23	1.00	1355	70.33	1	0.42	32	15.66
1985	20	0.90	1348	69.25	2	1.00	36	17.32
1986	9	0.43	1434	72.68			42	18.92
1987	22	1.18	1418	70.32			42	18.71
1988	16	0.78	1509	75.20	1	0.67	47	20.40
1989	24	1.15	1751	84.52	3	2.04	45	19.42
1990	28	1.34	2016	93.10			51	21.72
1991	30	1.27	2087	88.56			56	20.40
1992	38	1.48	2166	87.69			74	27.14
1993	45	1.86	2348	91.00			74	25.21
1994	30	1.20	2326	86.58			86	27.06
1995	36	1.38	2590	93.35	1	0.36	73	23.91
1996	39	1.47	2585	89.60	2	0.66	100	31.71
1997	30	0.99	2744	91.00	3	1.23	131	36.14
1998	30	0.95	3047	99.39	2	0.42	121	30.89
1999	29	0.88	3107	96.87	1	0.34	146	45.79
2000	43	1.41	3059	95.89	2	0.82	127	44.20
2001	32	1.04	2969	90.82	1	0.13	137	38.44
2002	44	1.42	3171	96.49	2	0.71	159	41.25

Tab. 3 Epidemiologic factors

- ▷ 0,38% - 2% di tutti i carcinomi maschili
0.38% - 2% from all male cancers
- ▷ 1,7% - 2,4% di tutti i carcinomi mammari
1.7% - 2.4% from all cancers of breast
- ▷ 1,0/100.000 all'anno
1.0/100.000 per year
- ▷ 2,3/100.000 all'anno negli ebrei e nei neri
2.3/100.000 per year in Jews and blacks
- ▷ 0,1% - 0,2% delle cause di morte in tutti i carcinomi maschili
0.1% - 0.2% from causes of deaths for all male cancers
- ▷ Età fra 5 e 93 anni
Age between 5 to 93 years
- ▷ Età media 61,9
Mean age 61.9
- ▷ Culmine dell'incidenza alla 5° e 6° decade
Peak incidence 5th & 6th decade
- ▷ Maggiore nel seno sinistro che in quello destro (1,07:1)
Left breast more than right (1.07:1)
- ▷ Carcinoma mammario bilaterale negli uomini 1,4% - 2,5%
Bilateral male breast cancer 1.4% - 2.5%

Introduction

Breast cancer in men is a rare disease, accounting for <1% of all breast cancer patients in the United States and 0.1% of cancer mortality in men. The American Cancer Society estimates

attraversa l'Africa dall'Angola alla Tanzania⁽⁵⁾. Il tasso d'incidenza dell'MBC in quasi tutte le popolazioni che hanno dati disponibili è dell'ordine di 1 caso per 100.000 esseri umani o meno, ⁽⁶⁾ Muir et al. ⁽⁶⁾

hanno riferito che il maggior tasso d'incidenza dell'MBC era di 3,4 casi per 100.000 abitanti in Recife, Brasile, mentre tassi d'incidenza di 0,1 casi per 100.000 abitanti sono stati riferiti in certe aree della Columbia, di Singapore, dell'Ungheria e del Giappone. Nel 2002 gli uomini ebrei affetti dal carcinoma mammario erano 44 in Israele. Incidenza standardizzata per età (=ASR) = 1,42; non ebrei = 2. ASR = 0,71; donne ebrei affette da carcinoma mammario = 3.171. ASR = 96,49; non ebrei = 159. ASR = 41,25 (Tabella 1, Tabella 2).

Incidenza

In vari paesi l'incidenza del carcinoma mammario negli uomini è parallela alla sua incidenza molto superiore nelle donne. Questa osservazione suggerisce delle analogie eziologiche accentuate dal sistema sessuale e riproduttivo. Vari fattori di rischio epidemiologico hanno dimostrato di influire sul carcinoma mammario maschile, compresi elevati livelli di estrogeni, la ginecomastia, disturbi ai testicoli, fattori dietetici e altro.

Manifestazioni Cliniche

Le manifestazioni cliniche del car-

Tab. 4 Associazioni con il carcinoma mammario negli uomini ⁽⁷⁾
Associations with breast cancer in men ⁽⁷⁾

▷ Et� Age
▷ Inghilterra e Galles contro Giappone e Finlandia England and Wales versus Japan and Finland
▷ Condizione socioeconomica elevata High socioeconomic status
▷ Parenti affetti da carcinoma mammari Relatives with breast cancer
▷ Antenati ebrei contro non ebrei Jewish versus non-Jewish ancestry
▷ Esposizione a radiazioni ionizzanti Exposure to ionizing radiation
▷ Esposizione ad ormoni femminili Exposure to female hormones
▷ Esposizione occupazionale Operai addetti alla produzione di saponi e profumi Operai su altiforni e siderurgici Occupational exposures soap and perfume workers blast furnace workers and steel workers
▷ Ridotta funzionalit� testicolare Orecchioni, orchite Erniorrafia inguinale Testicoli non discesi Sindrome di Klinefelter Reduced testicular function mumps orchitis inguinal herniorrhaphy undescended testes Klinefelter's syndrome
▷ Iperprolattinemia Trauma cranico Prolattinoma Farmaci che aumentano il livello di prolattina Hyperprolactinemia head trauma prolactinoma prolactin-elevating drugs
▷ Ginecomastia Gynecomastia
▷ Elevato peso corporeo ad un'et� precoce High body weight early in life
▷ Sopravvissuti alla bomba atomica ⁽⁸⁾ Atomic bomb survivors ⁽⁸⁾
▷ Origine intrauterina del cancro al seno negli uomini ⁽⁹⁾ Intrauterine origin of male breast cancer ⁽⁹⁾
▷ Mancanza di attività fisica Lack of physical activity

cinoma mammario negli uomini sono state ampiamente descritte. L'et  media della manifestazione

that 1,450 men will be diagnosed with breast cancer in the United States and 470 died from this disease in the year

2004. The incidence of male breast cancer (MBC), once thought to be relatively stable, now seems to be substantially increasing. Incidence of MBC increased significantly from 0.86 to 1.06 per 100,000 population over the last 26 years ⁽³⁾. The overall ratio of female breast cancer (FBC) to MBC in most white Western populations is 100:1; however, in the U.S. African American population, the female:male ratio of breast cancer is 100:1.4 ⁽⁴⁾. Limited registry data from black African populations suggest a lower female:male ratio of 100:6 in a narrow geographic band stretching across Africa from Angola to Tanzania ⁽⁵⁾. The incidence rate of MBC in nearly all populations for which data are available is on the order of 1 case per 100,000 human-years or less ⁽⁶⁾. Muir et al ⁽⁶⁾ reported that the highest incidence rate for MBC was 3.4 cases per 100,000 in Recife, Brazil, whereas incidence rates of 0.1 cases per 100,000 have been reported in parts of Columbia, Singapore, Hungary, and Japan. In Israel in the year 2002: Jews male breast cancer patients = 44. Age Standardized Rate (=ASR) = 1.42; Non-Jews = 2. ASR = 0.71; Jews female breast cancer patients = 3,171. ASR = 96.49; Non-Jews = 159. ASR = 41.25 (Table 1, Table 2)

Incidence

The incidence of male breast cancer in different countries parallels the much higher incidence in women. This observation suggests a similar etiology, that is enhanced by the sexual and reproductive system. Several epidemiologic risk factors have been shown to influence on male breast cancer including elevated estrogen levels, gynecomastia, testicular disorders, dietary factors and others.

Clinical Manifestation

The clinical manifestations of male breast cancer have been well described. The mean age of presentation in reported series spans 60 to 65 years, with a range of age from 5 - 93 years old. Mean age is approximately 5 years older than the corresponding mean age for breast cancer in women. A mass which in centrally located 70% - 90% of the time, is the most common presentation. The mean diameter of the mass is usually 3 - 3.5 cm. The disease has a slight predilection for the left breast. The duration of symptoms prior to presentation is between 6 months to 2

Table 5 Sintomi e segni del carcinoma mammario: sia maschile che femminile
Symptoms & signs of breast cancer: Male and Female

	UOMINI	DONNE
Segni prima della diagnosi <i>Signs before diagnosis</i>	da 6 mesi a 2 anni <i>6 m. to 2 years</i>	Tre mesi <i>Three months</i>
Sito del tumore <i>Tumor localization</i>	85,7% centrale <i>85.7% in center</i>	47,4% nei quadranti esterni <i>47.4 in outer quadrants</i>
Ulcerazione <i>Ulceration</i>	31,6%	11,1%
Edema al seno <i>Breast edema</i>	5,3%	22%
Satelliti <i>Satellites</i>	20%	7,6%
Edema al braccio <i>Arm edema</i>	7,4%	2,4%
Coinvolgimento dei fasci <i>Fascia involvement</i>	36,7%	20,3%
Linfonodi <i>Lymph nodes</i>	16%	7,9%
Metastasi della succlavia <i>Subclavian metastases</i>	7,75%	4,4%
Metastasi distanti <i>Distant metastases</i>	25,9%	25,3%
Stadio <i>Stage</i>	T-2	T-1
Bilaterale B e C <i>Bilateral B.C.</i>	1,4%-2,5%	0,27%-2,2%
Recettori degli estrogeni <i>Estrogen receptors</i>	80%-85%	35%
Perdita di sangue <i>Blood discharge</i>	3,7%	10,4%

years. Family history of first or second-degree relatives ranges from 7% to 27%. The presence of gynecomastia is highly variable, depending on whether it is diagnosed clinically or histologically. Axillary adenopathy suspicious for metastasis is clinically detected in 16% of the patients at the time of presentation. Second primary non-mammary malignancies affect 5% to 15% in male population, i.e., prostate, lung, small intestine, rectum, pancreas, skin and lymphohaematopoietic system (8). Gynecomastia (11) is an enlargement of glandular breast tissue. It can occur in pubertal boys and men under the age of 50. It is reported in 36% of normal adult, increases with age, and is found in 12% to 40% of men with breast cancer, depending on whether it is defined clinically or histologically. Other histopathologic entities can mimic carcinoma like pilomatricoma (12). Adjunctive studies utilized in the evaluation of breast lesions include mammography and fine-needle aspiration cytology (FNAC).

Mammography of male breast carcinoma

Table 6 Diagnosi differenziale dei tumori al seno negli uomini
Differential diagnosis of male breast tumors

▷ CARCINOMA MAMMARIO CARCINOMA OF BREAST
▷ GINECOMASTIA GYNECOMASTIA
Unilaterale <i>Unilateral</i> 25%
Bilaterale <i>Bilateral</i> 75%
▷ TUMORI INFIAMMATORI (ascesso subareolare, ectasia duttale) CYST TUMORS OF BREAST (<i>Sebaceous cyst</i>)
▷ TUMORI DELLA PARETE TORACICA NON ASSOCIATI AL SENO (Sarcomi) NON-BREAST RELATED CHEST WALL MALIGNANCY (<i>Sarcomas</i>)
▷ METASTASI AL SENO METASTASES TO THE BREAST

Mammography in men is usually done to evaluate gynecomastia, and therefore reports of mammographic findings in male breast cancer are few (13). Radiographically, cancer in the male breast usually appears as an uncalcified mass (9). The increased parenchymal

nelle popolazioni riferite varia da 60 a 65 anni, calcolata su una gamma che va da 5 a 93 anni, ed è circa di 5 anni maggiore dell'età media corrispondente per il carcinoma mammario nelle donne. Nel 70-90% dei casi una massa a localizzazione cen-

Fig. 2 Carcinoma nel seno maschile sinistro localizzazione centrale
Male left breast carcinoma - central location



trale è la manifestazione più comune di questa patologia. Il diametro medio della massa è in genere di 3 - 3,5 cm. La malattia ha una lieve predilezione per il seno sinistro. La durata dei sintomi prima della manifestazione varia da 6 mesi a 2 anni. L'anamnesi familiare dei parenti di primo o secondo grado varia dal 7% al 27%. La presenza della ginecomastia è molto variabile, a seconda se il tumore viene diagnosticato clinicamente o istologicamente. L'adenopatia ascellare con sospetto di metastasi viene clinicamente rilevata nel 16% dei pazienti al momento della visita. Un secondo tumore primario non mammario colpisce dal 5% al 15% della popolazione maschile, es. prostata, polmoni, intestino tenue, retto, pancreas, cute e sistema linfomatoipatico.⁽⁸⁾ La ginecomastia⁽¹¹⁾ è un ingrandimento del tessuto mammario ghiandolare. Può manifestarsi nei ragazzi in età puberale e negli uomini sotto i 50 anni d'età. Si riscontra nel

density in ginecomastia can obscure and underlying carcinoma. The present of any mass in a male breast should suggest a possible malignancy. Although a speculated pattern can often be seen, a well-margined mass in a man also can represent carcinoma, and these lesions should be approached aggressively. Calcifications that would be accepted as benign in women can indicate malignant disease in men. Punctuate calcifications may indicate malignant disease in the male. Calcifications associated with breast cancer in men may be fewer, are more widely scattered, and are more coarse and less frequently rod like than those found in women⁽¹⁴⁾.

Prognostic factors of male breast cancer

Stage and axillary node status continue to be the most important prognostic indicators in patients with male breast cancer. In clinically undisseminated patients the size of the tumor and the presence or absence of histopathological confirmed metastases in axillary lymph nodes provide the most important indicators of prognosis. Prognosis declines as tumor size increases, largely due to the increasing probability of axillary and distant metastases⁽⁷⁾. Several histological types of invasive carcinoma are associated with relatively favorable prognosis. These include pure mucinous, medullary, papillary and tubular types. Several investigators have demonstrated that the histological grade of ductal carcinomas has prognostic importance. Higher grade was associated with shorter overall survival. Vissel and Scheike⁽¹⁵⁾ graded 150 male breast carcinomas according to the degree of tubule formation, mitoses and atypia: Grade I = 29.3%, Grade II = 54%, and Grade III = 16.7%. Grading correlated well with prognosis. 5-year survivals were 60%, 40%, and 5%, respectively. The presence of estrogen (ERs) in male breast carcinoma was first described by Wittliff in 1974⁽¹⁶⁾. Other reports have found a higher proportion of ER positive patients in males

compared with females. Approximately 64% to 85.7% of all cases of male breast carcinoma have been found to express ER. Data regarding progesterone receptor (PR) are limited. Stalsberg et al.⁽¹⁷⁾ found PR to be positive in 76.3% of 139 patients and reported a significant correlation between ER and PR positivity. Rayson et al.⁽¹⁸⁾ described that nearly 95% of tumors had immunohistochemically detectable Androgen Receptors (ARs) is consistent with a previous report in a small group of patients. bcl-2 is part of a large family of protooncogenes whose expression

Table 7 Cause della ginecomastia
Causes of ginecomastia

- ▷ La ginecomastia nei giovani
Ginecomastia of youngs
- ▷ La ginecomastia iatrogena iatrogenic ginecomastia:
 - digitalis digitalis
 - tiazide thiazides
 - spironolattone spironolacton
 - terapia ormonale hormonal treatment
 - cimetidina cimetidine
 - reserpina reserpine
 - antidepressivi triciclici tricyclic antidepressants
- ▷ Estrogeni per il carcinoma alla prostata
Estrogens for prostate cancer
- ▷ Cirrosi epatica Liver cirrhosis
- ▷ Insufficienza renale cronica
Chronic renal failure
- ▷ Carcinoma testicolare Testes cancers
- ▷ Carcinoma polmonare Lung cancer
- ▷ Tubercolosi Tuberculosis

serves to block apoptosis. bcl-2 expression in female breast carcinoma has been found to be associated with favorable prognostic features including the presence of ER. bcl-2 expression also is enhanced in ER positive tumors after exposure to tamoxifen⁽¹⁸⁾. Mutations in the p53 tumor suppressor gene located on the short arm of chromosome 17 are among the most commonly observed oncogenic abnormalities in human malignancies. Immunohistochemical detection of p53 has been found in 0% - 4% of male breast tumors. The prognostic significance of p53 mutations in male breast carcinoma remains unclear. The product of HER-2/neu protooncogene is a cell surface growth factor receptor of the tyrosine kinase family, which is related closely to the epidermal growth factor receptor. HER-2/neu expression occurs

Fig. 3 Mammografie della ginecomastia
Mammography of ginecomastia

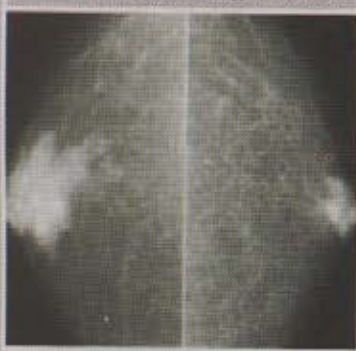


Fig. 4-5 La mammografia del carcinoma mammario maschile
Male breast carcinoma on mammography



in 20% - 30% of female breast tumors and has been correlated with a number of adverse prognostic factors. Immunohistochemically detected HER-2/neu expression has been found in 0% - 95% of male breast carcinoma (18). The MIB-1 antibody is directed against part of the Ki-67 antigen, a proliferation-associated antigen expressed in all cells that are not in the resting phase (G₀) of the cell cycle and has been associated with the decreased survival in female breast carcinoma. Pich et al. (19) investigating the role of proliferative activity in male breast carcinoma, studied the immunohistochemical expression of silver-staining nuclear organizer regions (AgNOR), proliferating cell nuclear antigen and MIB-1 in 27 cases. Their results suggested that proliferative activity, as assessed by positive staining for AgNORs, may offer significant prognostic information. Cyclin D1 complexes with cyclin-dependent kinases that bind and phosphorylate the retinoblastoma gene protein (pRB) and is rate limiting for cell entry into S-phase. Cyclin D1 is over expressed in number of human malignancies as a result of gene amplification or translocations involving the D1 locus on chromosome 11q13. In female breast carcinoma approximately 50% of tumor have been found to over express cyclin D1. In Arber et al. (20) overexpression of cyclin D1 was found to occur in 41% (18 of 44) of male breast carcinoma specimens. Increased risk of male breast cancer is due to the most significant site of aromatization in the adipose tissue. Endogenous estrogens, produced by the peripheral aromatization of androgens, provide a stimulus for a growing cancer rich with estrogen-receptors. 80% of circulating estrogen is derived

36% degli adulti normali, aumenta con l'età e si riscontra nel 12-40% degli uomini affetti da carcinoma mammario a seconda se la patologia viene definita clinicamente o istologicamente. Altre entità istopatologiche che possono imitare il carcinoma, come ad esempio il pilomattoma. (12) Studi aggiuntivi utilizzati nella valutazione dei tumori mammari comprendono la mammografia e l'esame citologico mediante aspirazione con ago sottile (FNAC).

La mammografia del carcinoma mammario negli uomini

Negli uomini la mammografia si esegue in genere per valutare la ginecomastia, per cui i referti mammografici sono pochi nel carcinoma mammario maschile. (13) A livello radiologico il carcinoma mammario maschile in genere appare come una massa non calcificata. L'aumentata densità parenchimale della ginecomastia può celare un carcinoma sottostante. La presenza di una qualsiasi massa in un seno maschile dovrebbe suggerire la possibilità di un tumore maligno. Benché si possa spesso vedere uno schema ipotetico, una massa con margini ben definiti in un uomo può anche rappresentare un carcinoma e questi tumori si devono affrontare in modo aggressivo. Le calcificazioni che saranno ritenute benigne nelle donne possono invece essere indice di una patologia maligna negli uomini. Le calcificazioni puntiformi possono indicare una patologia maligna negli uomini. Le calcificazioni associate al carcinoma mammario maschile possono essere minori, sono più disperse e più grezze e sono meno spesso bastoncellari rispetto a quelle riscontrate nelle donne. (14)

Fattori prognostici del carcinoma mammario maschile

Lo stadio e lo stato dei linfonodi ascellari continuano ad essere gli indicatori prognostici più importanti nei pazienti affetti da carcinoma mammario maschile. Nei pazienti che non presentano una disseminazione tumorale clinica la dimensione del tumore e la presenza o l'assenza di metastasi istopatologica accertata nei linfonodi

ascellari forniscono gli indicatori più importanti della prognosi. La prognosi peggiora con l'aumento della dimensione tumorale, soprattutto per l'aumento della probabilità di metastasi ascellari e distanti (7). Varie tipologie istologiche del carcinoma invasivo sono associate ad una prognosi relativamente favorevole. Queste comprendono le tipologie pure, mucinose, midollari, papillari e tubulari. Vari ricercatori hanno dimostrato che il grado istologico dei carcinomi duttali è importante ai fini prognostici. Gradi più elevati erano associati ad una sopravvivenza complessiva minore. Visfelt e Scheike (15) hanno classificato 150 carcinomi mammari negli uomini secondo il grado di formazione tubulare, la mitosi e l'apoptia: Grado I = 29,3%, Grado II = 54%, e Grado III = 16,7%. La classificazione era ben correlata con la prognosi. I tassi di sopravvivenza a 5 anni erano del 60%, 40% e 5%, rispettivamente. La presenza dell'estrogeno (ER) nel carcinoma mammario maschile è stata riferita per la prima volta da Wirtliff nel 1974 (16). Altri rapporti hanno trovato una maggiore proporzione di pazienti ER positivi negli uomini rispetto alle donne. L'espressione dell'ER è stata rilevata nel 64-85,7% circa di tutti i casi di carcinoma mammario maschile. I dati disponibili sul recettore del progesterone (PR) sono limitati. Stalsberg et al. (17) hanno rilevato che il 76,3% dei 139 pazienti era PR positivo e hanno osservato una correlazione significativa fra pazienti ER e PR positivi. Rayson et al. (18) hanno riferito che quasi il 95% dei tumori avevano recettori per gli androgeni (AR) immunohistochemicalmente rilevabili e questo concordava con un precedente rapporto su un piccolo gruppo di pazienti. Il bcl-2 appartiene a una grande famiglia di protooncogeni la cui espressione serve a inibire l'apoptosi. È stato dimostrato che nel carcinoma mammario femminile il bcl-2 ha dimostrato di essere correlato a caratteristiche prognostiche favorevoli, compresa la presenza dell'espressione dell'ER. Inoltre il bcl-2 aumenta nei tumori ER positivi dopo l'esposizione al tamoxifene. (18) Le mutazioni del gene p53 soppressore tumorale localizzato sul braccio corto del cro-

mosoma 17 rientrano fra le anomalie oncogene più ricorrenti nei tumori umani. Il gene p53 è stato immunohistochimicamente rilevato nello 0-4% dei tumori mammari maschili. Il significato prognostico delle mutazioni del gene p53 nel carcinoma mammario maschile resta da chiarire.

Il prodotto del protooncogene HER-2/neu è un recettore per il fattore della crescita situato sulla superficie cellulare della famiglia delle tirosinchinasi. È strettamente associato all'espressione del recettore epidermico HER-2/neu del fattore della crescita che si presenta nel 20-30% dei tumori mammari femminili ed è stato correlato con numerosi fattori prognostici avversi. L'espressione dell'HER-2/neu è stata immunohistochimicamente rilevata nello 0-95% dei carcinomi mammari maschili.⁽¹⁸⁾

L'anticorpo MIB-1 è diretto contro parte dell'antigene Ki-67, un antigene che è associato alla proliferazione e che si esprime in tutte le cellule che non sono nella fase di riposo (Go) del ciclo cellulare. È stato associato ad un ridotto tasso di sopravvivenza nel carcinoma mammario femminile. Studiando il ruolo dell'attività proliferativa nel carcinoma mammario maschile Pich et al.⁽¹⁹⁾ hanno esaminato l'espressione immunohistochimica delle regioni dell'organizzatore nucleolare colorate con argento (AgNOR), l'antigene nucleare di proliferazione cellulare e il MIB-1 in 27 casi. I loro risultati hanno suggerito che l'attività proliferativa, come è stata valutata dalla colorazione positiva delle proteine AgNOR, può offrire informazioni prognostiche significative. I complessi ciclina D1 con chinasi ciclina dipendenti legano e fosforilano la proteina del gene del retinoblastoma (pRB) limitando il tasso di accesso cellulare nella fase S. La ciclina D1 si sovraesprime in numerosi tumori umani come risultato di amplificazioni o traslocazioni geniche che coinvolgono il sito D1 sul cromosoma 11q13. Nel carcinoma mammario femminile è stato riscontrato che circa il 50% dei tumori sovraesprimono la ciclina D1. Arber et al.⁽²⁰⁾ hanno dimostrato che la sovraespressione della ciclina D1 ha luogo nel 41% (18 su 44) dei casi di carcinoma mammario

Table 8 Prognostic factors

▷ Stato dei linfonodi ascellari <i>Axillary lymph nodes status</i>
▷ Dimensione del tumore <i>Tumor size</i>
▷ Tipo istologico <i>Histological type</i>
▷ Grado nucleare <i>Nuclear grade</i>
▷ Età del paziente <i>Patient age</i>
▷ Il gene c-myc <i>c-myc</i>
▷ Recettori di estrogeni, progesterone e androgeni (ER, PR & AR) <i>Estrogen, Progesterone, Androgen receptors (ER, PR & AR)</i>
▷ Apolipoproteina D <i>Apolipoprotein D</i>
▷ Proto-oncogeni: mutazione del gene P53HER-2/neu amplificato (c-erbB2) <i>Proto-oncogens: P53 gene mutation, amplified HER-2/neu (c-erbB2)</i>
▷ Penetrazione linfovaskolare <i>Lympho-vascular invasion</i>
▷ Penetrazione vascolare peritumorale (PVI) <i>Peritumoral vascular invasion (PVI)</i>
▷ Proteina 15 del liquido della patologia cistica macroscopica (GCDP-15) <i>Gross Cystic Disease Fluid Protein-15 (GCDP-15)</i>
▷ Indice di proliferazione Ki-67 <i>Ki-67 proliferative index</i>
▷ Proteine regolatrici del ciclo cellulare: ciclina D1, MIB-1 <i>Cell cycle regulatory proteins: cyclin D1, MIB-1</i>
▷ Marcatori dell'apoptosi: bcl-2, bax <i>Markers of apoptosis: bcl-2, bax</i>
▷ Determinazione mediante flussocitometria della ploidia del DNA <i>Flow cytometric determination of DNA ploidy</i>
▷ Determinazione mediante flussocitometria della ploidia del DNA <i>Flow cytometric determination of DNA ploidy</i>
▷ Catepsina D <i>Cathepsin D</i>
▷ Linfonodo sentinella <i>Sentinel lymph node</i>

maschile. L'aumentato rischio di carcinoma mammario maschile dipende dal sito di aromatizzazione più significativo nel tessuto adiposo. Gli estrogeni endogeni prodotti dall'aromatizzazione periferica degli androgeni forniscono uno stimolo per un cancro in crescita ricco di recettori per gli estrogeni. L'80% degli estrogeni presenti in circolo deriva dall'aromatizzazione periferica degli androgeni, mentre il 20% viene secreto dai testicoli.

Fattori genetici

Un'anamnesi familiare positiva per il cancro al seno è associata ad un aumentato rischio di carcinoma mammario maschile⁽⁵⁾ (21). In una popolazione di 54 pazienti affetti da carcinoma mammario maschile si è rilevato che il 17% ha almeno un

from peripheral aromatization of androgens, 20% secreted by the testes.

Genetic factors

A positive family history of breast cancer is associated with increased risk of male breast cancer (3) (21). A series of 54 male breast cancer patients observed that 17% have at least one first-degree relative with breast cancer (22). Investigations suggest that a positive family history of either male or female breast carcinoma among first-degree relatives was associated with a 2-to 3-fold increase in male breast cancer risk. Genes that have been implicated in the etiology of male breast cancer include BRC-A2, AR gene, cytochrome P45017 (CYP17), the XXY karyotype (Klinefelter syndrome) (23) the PTEN tumor suppressor gene associated with Cowden syndrome and the CHEK2 gene (3).

The BRCA2 gene is located on chromosome 13p12-13⁽²⁴⁾ and has been associated with the majority of inherited breast cancer in men. BRCA2 has recently been noted to regulate the intracellular localization and DNA-binding ability of RAD51, and loss of these abilities following inactivation of BRCA2 may be an important event leading to genomic instability and tumorigenesis. BRCA1 mutations are estimated to exist in <5% of all FBCs⁽²⁴⁾. BRCA1 mutations are rare in MBC. Most studies have observed no carriers of BRCA1 mutations⁽²⁵⁾; however, a few studies have observed BRCA1 mutations in males with breast cancer. Friedman et al.⁽²²⁾ analyzed a population-based series of 54 MBC cases in southern California and identified only 2 (4%) BRCA2 mutation carriers. Couch et al.⁽²⁶⁾ reported an intermediate mutation of 14% in a study of 50 MBC patients unselected for family history. A common mutation in the BRCA2 gene is a 999del5 mutation. In a study of MBC patients in Iceland, the constitutional 999del5 mutation was shown to be involved in 40% of the cases⁽²⁷⁾. Israeli investigators⁽²⁸⁾ examined MBC cases from five Israeli hospitals during 1980 to 1997 and noted that 19 of 110 cases carried mutations in the BRCA1/BRCA2 genes. Fifteen of the 19 carriers exhibited a 6174delTT mutation in the BRCA2 gene, whereas the other four mutations were a 185delAG in the BRCA1 gene. Another BRCA2 mutation noted to be associated with MBC is the duplication of 9p23-24, described in a family in which the father and all three sons had breast cancer.

Klinefelter syndrome. Klinefelter syndrome has been consistently associated with breast cancer in men⁽²⁹⁾. The syndrome is characterized by a rare chromosomal abnormality of 47 XXY karyotype and occurs in ~ 1 in 1000 men. Patients typically exhibit a eunuchoid habitus, gynecomastia, and small, firm testes and have increased secretion of follicle stimulating hormone. Men with Klinefelter syndrome also tend to have increased levels of gonadotropins but low levels of androsterone and normal to somewhat low levels of estrogens, resulting in a high estrogen/androgen ratio. Germ line mutations in the AR gene have also been suggested to predispose to MBC. Wooster et al.⁽²⁹⁾ first reported an association between development of breast cancer in two brothers and a germ

parente di primo grado affetto da cancro al seno⁽²²⁾. Le ricerche hanno suggerito che un'anamnesi familiare positiva di carcinoma mammario maschile o femminile nei parenti di primo grado è stata associata con un aumento di 2-3 volte del rischio di carcinoma mammario maschile. I geni coinvolti nell'eziologia del cancro al seno maschile comprendono il BRCA2, il gene AR, il citocromo P45017 (CYP17), il cariotipo XXY (sindrome di Klinefelter)⁽²³⁾, il gene soppressore tumorale PTEN associato alla sindrome di Cowden e il gene CHEK2.⁽³⁾ Il gene BRCA2 è localizzato sul cromosoma 13p12-13⁽²⁴⁾ ed è stato associato con la maggior parte dei carcinomi mammari ereditari negli uomini. È stato osservato di recente che il BRCA2 regola la localizzazione endocellulare e la capacità di legare il DNA del RAD51 e la perdita di queste capacità in seguito alla disattivazione del BRCA2 può essere un evento importante nel provocare instabilità genomica e la tumorigenesi. Si ritiene che le mutazioni del gene BRCA1 esistano in meno del 5% di tutti i casi di FBC⁽²⁴⁾. Le mutazioni del gene BRCA1 sono rare nell'MBC. La maggior parte degli studi non ha rilevato portatori di mutazioni del BRCA1⁽²⁵⁾, tuttavia alcuni studi hanno rilevato mutazioni del gene BRCA1 negli uomini affetti da cancro al seno. Friedman et al.⁽²²⁾ hanno analizzato una popolazione di 54 casi di MBC nella California meridionale, identificando solo 2 (4%) portatori della mutazione del gene BRCA2. Couch et al.⁽²⁶⁾ hanno riferito una mutazione intermedia del 14% in uno studio svolto su 50 pazienti MBC che non erano stati scelti per la loro anamnesi familiare. Una mutazione diffusa del gene BRCA2 è la mutazione 999del5. In uno studio svolto su pazienti affetti da MBC nell'Islanda, la mutazione costituzionale 999del5 ha dimostrato di essere coinvolta nel 40% dei casi.⁽²⁷⁾ Ricercatori israeliani⁽²⁸⁾ hanno studiato casi di MBC in cinque ospedali israeliani fra il 1980 e il 1997 osservando che 19 dei 110 casi presentavano mutazioni nei geni BRCA1/BRCA2. Quindici dei 19 portatori presentavano una mutazione 6174delTT nel gene BRCA2, mentre le altre quattro mutazioni erano

185delAG nel gene BRCA1. Un'altra mutazione BRCA2 che secondo le osservazioni è associata all'MBC è la duplicazione del 9p23-24 presente in una famiglia in cui il padre e tutti e tre i figli erano affetti da carcinoma mammario. La sindrome di Klinefelter è stata associata in modo coerente con il cancro al seno negli uomini⁽²³⁾. La sindrome è caratterizzata da una rara anomalia cromosomica del cariotipo 47 XXY e si manifesta in ~ 1 su 1000 uomini. I pazienti in genere presentano un aspetto eunucoide, ginecomastia e testicoli piccoli e sodi e hanno un'aumentata secrezione dell'ormone follicolo stimolante. Gli uomini affetti dalla sindrome di Klinefelter tendono anche ad avere aumentati livelli di gonadotropine ma bassi livelli di androsterone e livelli da normali a bassi di estrogeni che producono un elevato rapporto tra estrogeni e androgeni.

È stato suggerito che le mutazioni della linea germinale nel gene AR predispongono all'MBC. Wooster et al.⁽²⁹⁾ hanno riferito per la prima volta un'associazione fra lo sviluppo del cancro al seno in due fratelli e una mutazione nella linea germinale nell'esone 3 codificante il dominio dell'AR che lega il DNA. Il gene AR presenta dei tratti altamente polimorfici della poliglutammina (CAG) e della poliglicina (GGC) all'interno dell'area codificante dell'esone 1. Lunghi tratti ripetuti di CAG sono stati coinvolti nell'FBC probabilmente mediante una riduzione della capacità del recettore di attivare la trascrizione. Un altro gene teoricamente associato con il carcinoma mammario maschile è il CYP17, che codifica l'enzima citocromo P450c17a che è coinvolto nella sintesi degli estrogeni e degli androgeni⁽³⁾. La regione 5' non tradotta del gene possiede un polimorfismo da T a C, che crea un ulteriore schema che promuove il tipo Sp1 (CCACC). Si pensa che possa portare ad un aumento dell'attività trascrizionale e a una maggior produzione dell'ormone steroideo⁽³⁰⁾.

La sindrome di Cowden comporta suscettibilità al carcinoma dominante autosomico caratterizzato da amartomi multipli ed è associata a mutazioni della linea germinale nel gene soppressore tumorale PTEN. Iackenthal et al.⁽³¹⁾ hanno riferito

due casi di MBC nei pazienti affetti da fenotipi classici della sindrome di Cowden che presentavano anche mutazioni della linea germinale PTEN. Il primo caso si è riscontrato in un uomo di 43 anni affetto da un fenotipo della sindrome di Cowden oltre a tricheilemmomi multipli e all'adenoma alla tiroide. CHEK2 è una chinasi sentinella del ciclo cellulare che media le risposte cellulari secondo il danno subito dal DNA⁽³²⁾. La mutazione 1100delC nell'esone 10 tronca la proteina ed elimina la funzione chinasi del CHEK2. Il variante CHEK2 1100delC è stato associato al rischio di FBC nei portatori non-BRCA1/BRCA2, soprattutto nei casi che presentano un'anamnesi familiare della patologia.

Terapia

La mastectomia radicale modificata è l'intervento chirurgico che si effettua nei casi di carcinoma mammario maschile. Non è in genere possibile eseguire una mastectomia parziale con irradiazione postoperatoria sul carcinoma mammario maschile, sia perché i carcinomi aderiscono generalmente alla fascia pettorale sia perché il seno maschile è piccolo. Nei pazienti in cui il carcinoma si estende al muscolo pettorale una parte o tutto il muscolo deve essere sottoposto a resezione per ottenere il controllo locale e regionale. La dissezione del linfonodo sentinella si esegue da quando è stata effettuata per la prima volta nel 1977 da Cabanas⁽³³⁾. Il tipo istopatologico più diffuso di carcinoma mammario maschile è il carcinoma invasivo presente nell'86,5% dei pazienti. Il carcinoma lobulare è raro rispetto al carcinoma mammario femminile in cui il carcinoma lobulare è presente nel 15% delle pazienti. Si pensa che la rarità del carcinoma lobulare negli uomini sia dovuta alla mancanza di acini e lobuli nel seno maschile normale. Il carcinoma duttale in situ (DCIS) è presente nello 0-17% dei casi con una media del 7%. Il carcinoma lobulare in situ (LCIS) è stato riferito nel maschio fenotipicamente e genotipicamente normale. Finora la malattia di Paget è stata riferita in 32 pazienti maschi.

Terapia adiuvante sistemica

Si consiglia la terapia adiuvante

Tab. 9 Terapia chirurgica *Operative treatment*

UOMINI MALE	DONNE FEMALE
Mastectomia radicale modificata <i>Modified radical mastectomy</i>	Mastectomia parziale con o senza dissezione dei linfonodi ascellari o del linfonodo <i>Lumpectomy with or without axillary lymph node dissection or sentinel lymph node</i>
	Mastectomia semplice <i>Simple mastectomy</i>

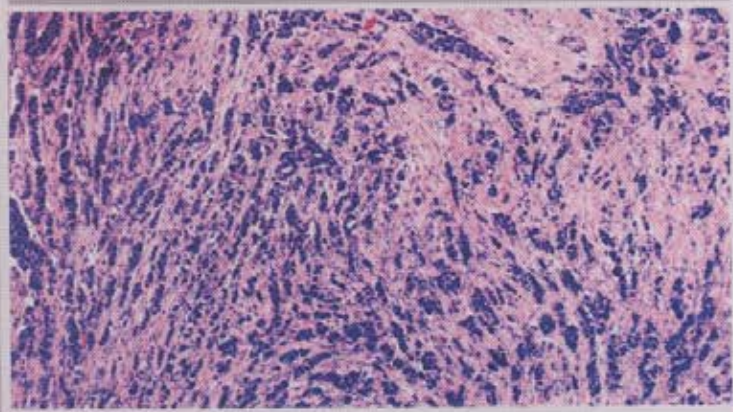
Table 10 Classificazione istopatologica del carcinoma mammario maschile
Histopathologic classification of male breast cancer

▷ Carcinoma duttale invasivo <i>Invasive duct carcinoma</i>	86,5%
▷ Carcinoma midollare <i>Medullary carcinoma</i>	7%
▷ Carcinoma papillareo <i>Papillary carcinoma</i> ⁽³⁴⁾ (35)	5%
▷ Carcinoma infiammatorio <i>Inflammatory carcinoma</i>	1%
▷ Carcinoma mucoidale <i>Mucoid carcinoma</i>	0,5%
▷ Carcinoma lobulare <i>Lobular carcinoma</i> ⁽²⁸⁾	(molto raro <i>very rare</i>)
▷ Carcinoma lobulare in situ (LCIS) <i>Lobular carcinoma in situ (LCIS)</i>	(molto raro <i>very rare</i>)
▷ Carcinoma duttale in situ (DCIS) <i>Ductal carcinoma in situ (DCIS)</i>	7%
▷ Carcinoma a piccole cellule <i>Small cell carcinoma</i>	
▷ Sarcomi <i>Sarcomas</i>	2%:
Mixoliposarcoma <i>Myxoliposarcoma</i>	
Sarcoma gigantocellulare e a cellule fusiformi <i>Giant & spindle sarcoma</i>	
Cistosarcoma fillode <i>Cystosarcoma phylloides</i>	
Sarcoma apocrino <i>Apocrine cell sarcoma</i>	
Fibrosarcoma <i>Fibrosarcoma</i>	
Tumori metastatici extramammary ⁽³⁶⁾	
<i>Extramammary malignancies metastasis to the breast</i> ⁽³⁶⁾	

sistemica nel carcinoma mammario maschile basata soprattutto sui benefici risultanti da questa terapia che sono stati osservati nelle donne affette da carcinoma mammario ad uno stadio precoce. La terapia adiuvante ormonale postoperatoria più spesso usata è il farmaco tamoxifene⁽³⁷⁾. Il farmaco è stato somministrato al primo e secondo stadio (20 mg al giorno per 1 - 2 anni). La sopravvivenza attuariale a 5 anni era del 61% nei pazienti trattati con terapia adiuvante rispetto al 44% nel gruppo di controllo. Il tamoxifene è stato generalmente ben tollerato dagli uomini, tuttavia sono stati riferiti effetti collaterali compresa la perdita dei capelli, rash cutaneo,

line mutation in exon 3 encoding the DNA-binding domain of the AR. The AR gene has highly polymorphic polyglutamine (CAG) and polyglycine (GGC) tracts within the coding area of exon 1. Long CAG repeats have been implicated in FBC most likely by decreasing the capacity of the receptor to activate transcription. Another gene hypothesized to be associated with male breast carcinoma is CYP17, which codes for the cytochrome P450c17a enzyme involved in the synthesis of estrogens and androgens⁽³⁾. The 5' untranslated region of the gene contains a T-to-C polymorphism, which creates an additional Sp1-type (CCACC) promoter motif and has been hypothesized to lead to increased transcriptional activity

Fig. 6 Invasive duct carcinoma, grade II (magnification x50)



and enhanced steroid hormone production⁽³⁰⁾. Cowden syndrome is an autosomal dominant cancer susceptibility syndrome characterized by multiple hamartomas and is associated with germ line mutations in the PTEN tumor suppressor gene. Fackenthal et al.⁽³¹⁾ reported two cases of MBC in patients with classic Cowden syndrome phenotypes who also had germ line PTEN mutations. The first case occurred in a 43-year-old male with a Cowden syndrome phenotype, including multiple trichilemmomas and thyroid adenoma.

CHEK2 is a cell cycle checkpoint kinase that mediates cellular responses to DNA damage⁽³²⁾. A protein truncating mutation 1100delC in exon 10 abolishes the kinase function of CHEK2. The CHEK2 1100delC variant has been associated with risk of FBC in non-BRCA1/BRCA2 carriers, especially among cases with family history of disease.

Treatment

Modified radical mastectomy is the operation in male breast cancer.

Lumpectomy with postoperative radiation is not usually possible for male breast cancer because the cancers are usually adherent to the pectoralis fascia and the male breast is small. In patients where the cancer extends to the pectoralis muscle part or all of the muscle should be resected to obtain local regional control. Sentinel lymph node is performed since first done

impotenza, ridotta libido, aumento di peso, variazioni nello stato d'animo e depressione. La terapia a base di estrogeni sotto forma di dienestilbestrolo ha riscontrato un tasso di risposta del 38-40% nei pazienti maschi ad uno stadio avanzato della malattia. Il ciproterone acetato, uno steroide sintetico con attività antiandrogenica e progestazionale, ha ottenuto un buon tasso di risposta. La combinazione di buserelina - un analogo

dell'agonista dell'ormone gonadotropina rilasciante (GnRH) - con un antiandrogeno previene l'intensificarsi della malattia che segue alla carica iniziale di gonadotropine. Gli effetti collaterali della buserelina comprendono vampate di calore, perdita della libido e impotenza. I carcinomi mammari maschili sono presenti nella malattia metastasica dal 4% al 17%. I siti delle metastasi, come nelle donne, comprendono: ossa, polmoni, fegato, cervello e altro. La chemioterapia combinata adiuvante è stata somministrata a pazienti affetti da carcinomi mammari maschili con linfonodi ascellari positivi o allo stadio II o con la malattia ad uno stadio avanzato. Comprende la somministrazione di ciclofosfamide, metotrexato e 5-fluorouracile (CMP) in 12 cicli. Le tossicità comprendono neutropenia, infiammazione delle membrane mucose e cistite emorragica. Un'altra opzione per lo stadio II e lo stadio III è il 5-fluorouracile, la doxorubicina e il ciclofosfamide (FAC). Si consiglia: chemioterapia più tamoxifene per i pazienti ER-positivi e la chemioterapia per gli ER-negativi. Il

Fig. 7 Il paziente affetto dal carcinoma mammario bilaterale metacrono
The patient with the bilateral metachronous breast cancer



medrossiprogesterone acetato ha dimostrato una risposta parziale in molte popolazioni di pazienti. Gli androgeni sono stati usati in vari pazienti con risultati diversi. Come si è riferito sopra, l'ultimo passo nella produzione dell'80% degli estrogeni in circolo negli uomini è l'aromatizzazione periferica degli androgeni in circolo. Questo avviene a carico dell'enzima aromatasi. La terza generazione degli inibitori dell'aromatasi sembra molto promettente. Sia l'anastrozolo che il letrozolo⁽³⁶⁾ hanno dimostrato di essere migliori del tamoxifene nello stadio avanzato della malattia. Il tasso complessivo della risposta è del 30-40% con risposte fino al 50% nei pazienti che presentano la malattia ad uno stadio meno avanzato. In passato, l'orchietomia è stata provata come prima scelta terapeutica. Il primo intervento è stato eseguito nel 1942 come trattamento della patologia metastatica. Se la malattia progrediva si rimuovevano le ghiandole surrenali. Si ricorreva a un'altra tecnica ablativa come l'ipofisectomia nel tentativo di controllare la stimolazione centrale. Nessuno usa più queste procedure. L'orchietomia viene usata in rari casi di pazienti che presentano la malattia allo stadio avanzato.

Terapia adiuvante di irradiazione

Non ci sono dati specifici per supportare l'uso della radioterapia adiuvante nel carcinoma mammario maschile. La radioterapia adiuvante gioca un ruolo importante nel carcinoma mammario femminile in quanto riduce la ricaduta locale, per cui giustifica ulteriori considerazioni nei pazienti affetti dal carcinoma mammario maschile⁽³⁷⁾. Nella popolazione studiata da Zabel et al.⁽⁴⁰⁾ 23 pazienti sono stati trattati con radioterapia adiuvante iniziale della parete toracica. La radioterapia della parete toracica è stata applicata a due pazienti con una recidiva. La parete toracica è stata irradiata con 60 unità di 9 cobalto, 6 MeV di fotoni oppure da 7,5 a 15 MeV di fasci di elettroni. La dose media totale era di 60 Gy (range 52,5 - 60) con una dose media di 3 Gy (range 2 - 2,5)

per gruppo. 15 pazienti hanno ricevuto una irradiazione dei linfonodi ipsilaterali fino ad una media di 46 Gy.

La cartella clinica di un paziente

Un uomo di 55 anni ha sentito alla palpazione una massa nel suo seno sinistro dietro il capezzolo. Anamnesi familiare: due sorelle affette da carcinoma mammario. L'esame obiettivo del seno sinistro ha rilevato una massa dura scarsamente definita di diametro 2 cm. Era fissata al complesso sovrastante capezzolo-areolare provocando quindi l'infossamento del capezzolo. Esito dell'analisi citopatologica: carcinoma. È stato operato e una mastectomia radicale modificata è stata eseguita con una terapia di sostegno. Esito dell'analisi istopatologica: carcinoma invasivo duttale senza invasione dei linfonodi ascellari. Gli è stata somministrata una terapia di sostegno: chemioterapia e irradiazione. 8 mesi più tardi l'esame di routine del seno destro ha rilevato un nodulo fisso e duro nella regione capezzolo-areolare del diametro di 1,5 cm. Esito dell'analisi citopatologica: carcinoma. Una mastectomia radicale modificata è stata eseguita ed è stata somministrata una terapia di sostegno. Esito dell'analisi istopatologica: carcinoma duttale invasivo. 25 mesi dopo il paziente era ancora in vita senza segni di una recidiva. Il paziente è risultato positivo alla mutazione 6174delT del gene BRCA2. Questo paziente è un caso di carcinoma mammario metacrono bilaterale. Si riferisce un carcinoma mammario maschile sincro bilaterale.⁽⁴⁰⁾

Il carcinoma mammario maschile (il nostro studio)

Tab. 11 Our study

▷ 1997 - 2004
▷ 43 pazienti affetti da tumore mammario 43 patients had breast cancer
▷ Un paziente presentava un carcinoma mammario bilaterale metacrono One patient had metachronous bilateral breast cancer
▷ Il rapporto fra uomini e donne era di 1,53 su 100 Male to female ratio was 1.53 to 100

in 1977 by Cabanas⁽³³⁾. The most common histopathology type of male breast cancer is invasive carcinoma which accounts for up to 86.5% of the patients. Lobular carcinoma is rare in contrast to female breast cancer, in which lobular carcinoma accounts for up to 15% patients. The rarity of lobular carcinoma in males is thought to be due to the lack of acini and lobules in normal male breast. Ductal carcinoma in situ (DCIS) account for 0% - 17% with an average of 7%. Lobular carcinoma in situ (LCIS) has been reported in phenotypically and genotypically normal male. Till now Paget's disease was reported in 32 male patients.

Adjuvant systemic therapy

Adjuvant systemic therapy is recommended in male breast cancer based largely on the benefits derived from this therapy that have been observed in women with early stage breast cancer. The most frequently post operative adjuvant hormone therapy has been the drug tamoxifen⁽³⁷⁾. The drug was administered to the first and second stage (20mg per day for 1 to 2 years) the actuarial 5-year survival was 61% in adjuvant treated patients compared with 44% in the control group. Tamoxifen has been generally well tolerated by men, however side effects have been reported including hair loss, skin rash, impotence, decreased libido, weight gain, mood alteration and depression. Estrogen therapy in the form of diethylstilbestrol had a 38% - 40% response rate in advanced male patients. Cyproterone acetate, a synthetic steroid with antiandrogenic and progestational activity had shown a good response rate. The combination of buserelin - a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist analogue - with an antiandrogen avoids the disease flare that attends the initial surge of gonadotropins. Side effects of buserelin include hot flashes, loss of libido and impotence. 4% to 17% of male breast cancer are presented with metastasis dis-

ease. Sites of metastases, as in women, include: bone, lung, liver, brain, and others. Adjuvant combination chemotherapy has been administered to male breast cancer patients with positive axillary nodes or stage II or advanced disease. It included cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) in 12 cycles. Toxicities included neutropenia, mucositis, hemorrhagic cystitis. Another option for stage II and stage III is 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (EAC). There are recommendations: chemotherapy plus tamoxifen for ER-Positive and chemotherapy for ER-negative. Medroxyprogesterone acetate has been shown partial response in several series. Androgens have been used in several patients with varying results. As was mentioned, the final step in the production of 80% of circulating estrogens in men is the peripheral aromatization of the circulating androgens. This is performed by the enzyme aromatase. The third generation of aromatase inhibitors have shown great promise. Both anastrozole and letrozole (38) have been shown to be better than tamoxifen in advanced disease. The overall response rate is 30% - 40% with responses up to 50% in patients with less advanced disease. In the past, orchiectomy was tried as the first choice of treatment. The first performed in 1942 as the treatment for metastatic disease. If the disease advanced the adrenals were removed. Another ablative technique was used like hypophysectomy in attempt to control central stimulation. No one uses these procedures anymore. Orchiectomy is used in unique patients with advanced disease.

Adjuvant radiation therapy

There is no specific data supporting the use of adjuvant radiotherapy in male breast carcinoma. Adjuvant radiotherapy plays an important role in female breast cancer to reduce local recurrence, therefore, justifies further consideration in patients with male breast cancer (39).

In Zabel et al (40) series, 23 patients were treated with initial adjuvant radiotherapy of the chest wall. Two patients with recurrent disease received radiotherapy of the chest wall. The chest wall was irradiated by either 9 cobalt 60 unit, 6 MeV photon or 7.5 to 15 MeV electron beams. Median total dose was 60 Gy (Range 52.5 - 60) with a median dose of 3 Gy (range 2 - 2.5) per fraction. 15 patients received irradiation to the ipsilateral lymph nodes up to a median of 46 Gy.

A patient's report

Tab. 12 Età media 66 anni (39-85)
Average age 66 years (39-85)



Tab. 13 Distribuzione etnica
Ethnic Distribution



Tab. 14 Manifestazioni cliniche Clinical Manifestations

Segni e sintomi Signs or symptoms	Numero di casi Number of cases	% di casi % of cases
Massa mammaria Breast mass	39	90,6
Perdite dal capezzolo Nipple discharge	7	16,2
Infossamento del capezzolo Nipple retraction	5	11,6
Ulcerazione Ulceration	2	4,6
Dolore al seno Breast pain	1	2,3

In 29 pazienti (67,4%) il tumore era localizzato nel seno sinistro
In 29 (67.4%) the tumor was in the left breast

Tab. 15 Durata dei sintomi *Duration of symptoms*

Media 5,7 mesi Average 5.7 months

	Numero di casi Number of cases	%
<2 mesi months	12	27,9
2-6 mesi months	17	39,5
7-9 mesi months	13	30,3
>9 mesi months	1	2,3

Tab. 16 Dimensione del tumore *Size of tumor*

<2 cm	-	24 pazienti pts
2-5 cm	-	15 pazienti pts
>5 cm	-	5 pazienti pts

Tab. 17 Terapia chirurgica *Surgical Treatment*

Intervento chirurgico Operation	numero di casi number of cases	%
Mastectomia radicale modificata Modified Radical (MRM)	37	84,1
Mastectomia radicale Radical Mastectomy	2	4,5
Mastectomia parziale Lumpectomy	5	11,4

Un paziente presentava una MRM (mastectomia radicale modificata) bilaterale
 One patient had bilateral MRM (Modified Radical Mastectomy)

Tab. 18 Istopatologia *Histopathology*

	Numero di casi Number of cases	%
Carcinoma duttale invasivo Invasive ductal carcinoma	34	77,3
Carcinoma duttale in situ (DCIS) DCIS (Ductal Carcinoma In Situ)	9	20,4
Malattia di Paget Paget's disease	1	2,3
ER(+) - 16/17 pazienti ER(+) - 16/17 pts	PR(+) - 15/17 pazienti PR(+) - 15/17 pts	

A 55 year-old male palpated a mass in his left breast behind the nipple. Family history: two sisters suffered from carcinoma of the breast. On physical examination of the left breast a hard, poorly defined mass with a diameter of 2cm was noted. It was fixed to overlying nipple-areola complex and caused nipple retraction. Cytopathology - carcinoma. He was operated on and a modified radical mastectomy was performed with supplement treatment. Histopathology - Invasive duct carcinoma with no invasion to the axillary nodes. He received supplement treatment: chemotherapy and irradiation. 8 months later, on routine examination of the right breast, a hard fixed nodule in the nipple areola region, measuring a 1.5cm in diameter, was noted. Cytopathology - carcinoma. A modified radical mastectomy was performed and again supplement treatment was given. Histopathology - Invasive duct carcinoma. After 25 months the patient was still alive with no evidence of recurrence.

The patient was found to be positive to 6174 del T mutation in the BRCA2 gene. This patient is a bilateral metachronous breast cancer case. A synchronous bilateral male breast cancer is reported (40).

Male breast cancer (our study)

Median survival

Conclusion

Incidence of male breast cancer among Jewish men in a mixed population 2,3 vs. 0,7-1 : 100,000

►Incidence among Ashkenazi Jewish men is higher than among Sephardic Jewish men

►There is a high incidence of DCIS, Stage 1 and 2a despite the late diagnosis.

►Male breast cancer is no more aggressive than female breast cancer.

►Male breast cancer responds similarly to treatment and displays similar survival rates.

►14 patients were screened for the common mutation BRCA1 {185 del AG, & 5382 ins C} & BRCA2 {6174 del T} genes

►Non of the patients have mutations in BRCA1 gene

►2 patients were found to be positive for 6174 del T mutation in the BRCA2 gene.

Tab. 19 Stato dei nodi ascellari
Axillary nodes status

16 pazienti su 39 presentavano metastasi linfonodale
16 pts out of 39 pts had L.N. metastases

pazienti pts	1 linfonodo L.N. (Lymph Node)
1 paziente pts	2 linfonodi L.N.
3 pazienti pts	3 linfonodi L.N.
8 pazienti pts	4 linfonodi L.N.

Tab. 20 Stadiazione Staging

	Numero di casi Number of cases	%
Stadio Stage Tis	9	20,5
Stadio Stage 1	7	15,9
Stadio Stage 2 a	14	31,8
Stadio Stage 2 b	4	9,1
Stadio Stage 3 a	3	6,8
Stadio Stage 3 b	2	4,5
Stadio Stage 4	5	11,4

Tab. 21 Trattamento oncologico *Oncological Treatment*

	Numero Number
Solo irradiazione Radiation only	8
Solo chemioterapia Chemotherapy only	1
Irradiazione e chemioterapia Radiation and Chemotherapy	11
Valodex Valodex	15
Nessun trattamento No treatment	7

Sopravvivenza media

►L'incidenza negli uomini ebrei Ashkenazi è maggiore che in quelli

non è più aggressivo del carcinoma mammario femminile.

►Il carcinoma mammario maschile risponde in modo simile al trattamento e presenta tassi simili di sopravvivenza.

►14 pazienti sono stati sottoposti a screening per i geni della mutazione diffusa BRCA1 {185delAG e 5382insC} e BRCA2 {6174delT}

►Nessuno dei pazienti presentava mutazioni del gene BRCA1

►2 pazienti risultavano positivi alla mutazione 6174delT del gene BRCA2.

Tab. 22 Stadiazione Stage

	Stadio Stage 1	Stadio Stage 2	Stadio Stage 3
Uomini Male	5 anni YS - 55%	5 anni YS - 54%	5 anni YS - 5%
	10 anni YS - 39%	10 anni YS - 9%	10 anni YS - NO
Donne Female	5 anni YS - 78%	5 anni YS - 64%	5 anni YS - 51%
	10 anni YS - 56%	10 anni YS - 39%	10 anni YS - 33%
	15 anni YS - 32%	15 anni YS - 19%	15 anni YS - 10%

Tab. 23 Grado Grade

	Grado Grade 1	Grado Grade 2	Grado Grade 3
Uomini Male	5 anni YS - 67%	5 anni YS - 58%	5 anni YS - NO
	10 anni YS - 28%	10 anni YS - 33%	
Donne Female	5 anni YS - 67%	5 anni YS - 55%	5 anni YS - 48%
	10 anni YS - 47%	10 anni YS - 34%	10 anni YS - 26%

Conclusioni

►L'incidenza del tumore mammario negli uomini ebrei in una popolazione mista
2,3 vs. 0,7-1 : 100.000

sefarditi

►C'è un'elevata incidenza di DCIS, fase 1 e 2a nonostante la diagnosi tardiva.

►Il carcinoma mammario maschile

Roisman Isaac

Horev Medical Center, Haifa

Lifshitz Isaac

Kupat Holim Meuchedet, Jerusalem

Raphaelli Guy

Hadassah Medical Center, Jerusalem

Klemm Ofer

Kupat Holim Meuchedet, Haifa

Goldmann Judith, Bitterman Arie,

Peleg Timor, Kovacs Zeharya

Carmel Medical Center, Haifa, ISRAEL

Bibliografia

1. Breast JH. *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago University Press, 1930, pp 403-406
2. Roisman I, Lifshitz I, Bitterman A, et al. **Male breast cancer: updated review**. Harefuah, 2004; 143: 505-509
3. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. **Epidemiology of Male breast cancer**. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev.*, 2005; 14: 20-26
4. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. **Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected etiological factors**. *Int J Cancer*, 1993; 53: 538
5. Parkin DM. **Cancer occurrence in developing countries**. IARC scientific publications 75. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986
6. Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. **Cancer incidence in five continents**. Vol. 5. IARC Scientific Publications. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987; 882
7. Donegan WL, Redlich PN. **Breast Cancer in Men - Special problems in breast cancer therapy**. *Surg Clin North Am*, 1996; 76:343-363
8. Ron E, Ikeda T, Preston DL, et al. **Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors**. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97:603-605
9. Sørensen HT, Olsen ML, Møller-Jensen L, et al. **The intrauterine origin of male breast cancer: a birth order study in Denmark**. *Eur J Cancer Prev*, 2005; 14:185-186
10. Hemminki K, Scelo G, Boffetta P, et al. **Second primary malignancies in patients with male breast cancer**. *Br J Cancer*, 2005; 92: 1288-1292
11. Kalekou H, Kostopoulos I, Milas S, et al. **Comparative study of CD34, alpha-SMA and b-catenin expression in the stroma of gynaecomastia and male breast carcinoma**. *Histopathology*, 2005; 47:74-81
12. Ali MZ, Ali FZ. **Pillomatixoma breast mimicking carcinoma**. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2005; 15:248-249
13. Birnie A, Varma S. **Images in clinical medicine. Adenocarcinoma of the breast in a man**. *N Engl J med*, 2005; 353:286
14. Dershaw DD, Borgen PI, Deutsch BM, et al. **Mammographic findings in men with breast cancer**. *AJR*, 1993; 160: 267-270
15. Vistfelt J, Scheike O. **Male breast cancer. I. Histologic typing and grading of 187 Danish cases**. *Cancer*, 1973; 32: 985-990
16. Wittliff JL. **Specific receptors of the steroid hormones in breast cancer**. *Semin Oncol*, 1974; 1: 109-118
17. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA, et al. **Histologic types and hormone receptors in breast cancer in men: a population based study in 282 United States men**. *Cancer Causes Control*, 1993; 4: 143-151
18. Rayson D, Erichman C, Suman V, et al. **Molecular Markers in Male Breast Carcinoma**. *Cancer*, 1998; 83: 1947-1955
19. Pich A, Margaria E, Chiusa L. **Proliferative activity is a significant prognostic factor in male breast carcinoma**. *Am J Pathol*, 1994; 145: 481-489
20. Arber N, Hibshoosh H, Zhang Y, et al. **Overexpression of cyclin D1 in both male and female breast cancers**. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res*, 1995; 36: 227
21. Katakaki A, Gornatos I, Pararas N, et al. **Identification of germline BRCA1 and BRCA2 genetic alterations in Greek breast cancer moderate-risk and low-risk individuals - correlation with clinicopathological data**. *Clin Genet*, 2005; 67:322-329
22. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, et al. **Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population**. *Am J Hum Genet*, 1997; 60: 313-319
23. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. **Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study**. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 1204-1210
24. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. **Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study**. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 1204-1210
25. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al. **BRCA1 and BRCA2 mutations in a population - based study of male breast cancer**. *Breast Cancer Res*, 2002; 4: R2
26. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al. **BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families**. *Nat Genet*, 1996; 13: 123-125
27. Couch FJ, Farid LM, DeShano ML, et al. **BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families**. *Nat Genet*, 1996; 13: 123-125
28. Struwing JP, Conaty ZM, Ron E, et al. **Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel**. *Am J Hum Genet*, 1999; 65: 1800-1802
29. Wooster R, Mangion Y, Eccles R, et al. **A germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenshtein syndrome**. *Nat Genet*, 1992; 2:132-134
30. Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al. **Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17**. *Hum Mol Genet*, 1994; 3:1873-1876
31. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, et al. **Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations**. *J Med Genet*, 2001; 38:159-164
32. Zhou BB, Elledge SJ. **The DNA damage response: putting checkpoints in perspective**. *Nature*, 2000; 408:433-439
33. Cabanas RM. **An approach for the treatment of penile carcinoma**. *Cancer*, 1977; 39: 456-466
34. Kinoshita T, Fukutomi T, Iwamoto E, et al. **Intracystic papillary carcinoma of the breast in a male patient diagnosed by core needle biopsy: a case report**. *Breast*, 2005; 14:322-324
35. Erhan Y, Erhan Y, Zekioglu O. **Pure invasive micropapillary carcinoma of the male breast: report of a rare case**. *Can J Surg*, 2005; 48:156-157
36. Nair N, Basu S. **Unsuspected metastatic male breast nodule from synovial sarcoma by FDG PET**. *Clin Nucl Med*, 2005; 30:289-290
37. Cohen VM, Moosavi R, Hungerford JL. **Tomoxifen-induced regression of a choroidal metastasis in men**. *Arch Ophthalmol*, 2005; 123:1153-1154
38. Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. **Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer**. *J Surg Oncol*, 2005; 90:28-30
39. Csillag C. **Radiotherapy after mastectomy more common in men**. *Lancet Oncol*, 2005; 6:547
40. Zabel A, Milker-Zabel S, Zuna I, et al. **External beam radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma: patterns of failure in a single institute experience**. *Tumori*, 2005; 91: 151-155

Curriculum vitae Roisman Isaac

Isaac Roisman, M.D., Dip.Surg., M.Surg., D.Sc. Specialist in general surgery

Academic degrees:

At present: Writing Thesis toward Ph.D. (Doctor of Philosophy of Science) degree at The Sackler Faculty of Medicine, Graduate school, Tel-Aviv University. Thesis: "Non-palpable lesions of the breast and gene expression signature".

1996: D.Sc. Israel Institute of Technology, Haifa. Thesis: "Oxidative damage and protein turnover in skeletal muscles of aged rats subjected to limb immobilization - the influence of growth hormone" (Grade: 95.53)

1991: Master in Surgery, Tel-Aviv University. My project: "Indications for total thyroidectomy in the treatment of well-differentiated thyroid cancer", accepted with distinction (Magna Cum Laude).

1986: Diploma in Surgery, Tel-Aviv University.

1974: M.D. (License No. 12120 to practice Medicine granted on 17.6.1976). The Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University.

1970: B.A. Sociology and Anthropology, Tel-Aviv University.

Professional experience: General surgery & Early detection of breast cancer (clinical work and research), Horev Medical Center, Haifa.

Nomination: Elected President of the European Group for Breast Cancer Screening for 1996-1997.

Organizer and Managing of a "Breast Health" course at Haifa University, The Faculty of Welfare and Health, May-July, 2005, March-April, 2006.

Research Interests:

Early detection of breast cancer;
BRCA-1 and BRCA-2 gene mutation screening in breast cancer;
Gene expression signature.

Additional professional activities:

For activities in the field of early detection of breast cancer, 17 prizes were awarded, the last two:

Shield and certificate of honor and appreciation (National Health Award) for advancement of health of staff and elected statesmen and stateswomen, granted by Rabbi Nisim Dahan, Minister of Health, at the Knesset (Israeli Parliament), Jerusalem, December 16, 2001;

Certificate - Planting 18 trees of Jerusalem Mountains, with gratitude for many years of activity in early detection of breast cancer. Presented by the Knesset Speaker (Mr. Reuven Rivlin): "Thanking you for dedication, loyalty and sensitivity", October 25th, 2003.

Publications: 70 publications. **Conferences:** 65 conferences