

Mammakarzinom des Mannes

Eine prospektive Registerstudie

der Universitätsfrauenklinik Magdeburg in

Zusammenarbeit mit den klinischen Krebsregistern

zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms

des Mannes

Version I 25.09.2008

Principal Investigator:

Dr.med. Holm Eggemann Universitätsfrauenklinik Magdeburg

Gerhart Hauptmann Str. 35, 39108 Magdeburg

Prof. Dr. S.-D. Costa	Universitätsfrauenklinik Magdeburg Gerhart-Hauptmann-Straße 35, 39108 Magdeburg Phone: (0391) 67-17301/02, Fax :(0391) 67-17311, e-mail: serbandan.costa@med.ovgu.de
Dr. H. Eggemann	Universitätsfrauenklinik Magdeburg Gerhart-Hauptmann-Straße 35, 39108 Magdeburg Phone: (0391) 67-17301/02, Fax :(0391) 67-17311, e-mail:
Dr. A. Taran	Universitätsfrauenklinik Magdeburg Gerhart-Hauptmann-Straße 35, 39108 Magdeburg Phone: (0391) 67-17301/02, Fax :(0391) 67-17311, e-mail: andre.taran@med.ovgu.de

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung	4
Einleitung	5
Epidemiologie.....	5
Risikofaktoren	5
Klinik	6
Diagnostik	7
Histopathologie.....	7
Therapie	8
Prüfplan:.....	11
1. Zielkriterien	11
2. Einschlußkriterien:	11
3. Durchführung	11
5. Projektmanagement, Datenmanagement	13
6. Statistik.....	13
7. Finanzierung	13
8. Teilnehmer.....	13
9. Vergütung	13
Anhang	14
Literatur.....	16

Zusammenfassung

Das Mammakarzinom des Mannes stellt, mit einer geschätzten europaweiten Prävalenz von 1 auf 100.000, eine seltene Tumorerkrankung dar. Damit verbunden ist eine schlechte einheitliche Datenlage bezüglich der Diagnostik und Therapie. Das klinische Management dieser Erkrankung basiert immer noch auf Ergebnissen generiert durch die Forschung des Mammakarzinoms der Frau. Auch deshalb sind die Mortalitätsraten in den letzten 25 Jahren konstant geblieben. Neue Ergebnisse aus den USA deuten eine steigende Inzidenz an, so dass die Entwicklung wissenschaftlich fundierter Konzepte zum Management des Mammakarzinoms des Mannes an Bedeutung gewinnt.. Kliniker sind auf Ergebnisse aus Studien mit kleinen Fallzahlen und retrospektiven Erhebungen angewiesen, um Therapiekonzepte zu entwickeln und um eine Prognose abschätzen zu können. Diese Untersuchungen reflektieren aber nur die Erfahrung einzelner Institutionen.

Ziel dieser Registerstudie ist die Erfassung umfangreicher Daten zur Anamnese, Diagnostik, Pathologie, Therapie und Verlauf der Erkrankung. Diese Daten sollen Grundlage für die Entwicklung von Therapiekonzepten sein. Weiterhin soll die Registerstudie Voraussetzung für die Entwicklung von klinischen Studien sein, denn nur aus der Kenntnis des „Ist-Zustandes“ lassen sich sinnvolle klinische Studien konzipieren.

In Verbindung zum klinischen Tumorregister ist ein weiteres Ziel die Erstellung einer Internetseite zum Thema „Mammakarzinom des Mannes“. Durch die Internetplattform wollen wir zum einen Informationen zum Thema Mammakarzinom des Mannes für Patienten und Ärzte liefern und zum anderen eine aktive Teilnahme von Kliniken an das klinische Tumorregister ermöglichen.

Einleitung

Epidemiologie

Der derzeitige Wissenstand zum Thema Mammakarzinom des Mannes bezieht sich im wesentlichen auf retrospektive Erhebungen und Studien mit sehr geringer Fallzahl.

Die Prävalenz des Mammakarzinom des Mannes beträgt in Europa 1/100000 [1], wobei zuverlässige Angaben über Deutschland nicht existieren. Eine signifikante Zunahme der Inzidenz in den USA um 26% konnte im Zeitraum von 1973 bis 1998 nachgewiesen werden [5]. Mit einer Rate von ca. 1% machen die betroffenen Männer in Europa nur einen geringen Anteil aller Mammakarzinome aus. Regional können diesbezüglich erhebliche Schwankungen bestehen. So ist der männliche Anteil aller Mammakarzinome in Teilen Afrikas (Uganda 5% und in Sambia 15%) wesentlich höher. Männer erkranken durchschnittlich zehn Jahre später als Frauen, das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 61 und 65 Jahren [1]. In dem Zeitraum von 1955 und 1989 scheint die Mortalitätsrate in Europa nahezu gleich geblieben zu sein [4].

Risikofaktoren

Einleitend sei darauf hingewiesen, dass es keine Untersuchungen zu Erhebungen von Risikofaktoren bezüglich des Mammakarzinoms des Mannes aus Deutschland gibt.

Retrospektive Studien geben Hinweise darauf, dass bei Männern mit Mammakarzinom Faktoren vorliegen, die direkt oder indirekt zu einer Erhöhung der Östrogen-Testosteron-Fraktion führen. Hodentraumata, nicht deszendierte Testes sowie die Mumpsorchitis, möglicherweise bedingt durch ein Androgendefizit mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko einher

[6]. In Einzelfallberichten wurde beschrieben, dass sich durch exogene Östrogenzufuhr im Rahmen der Therapie des Prostatakarzinoms [7] und bei Hormonsubstitution männlicher Transsexueller ein Mammakarzinom entwickeln kann [8]. Hitze, als berufliche Exposition bei Arbeitern in Stahlwerken und an Hochöfen, stellt möglicherweise durch die thermische Schädigung der Hoden einen weiteren Risikofaktor dar [9]. Adipositas ist einer der häufigsten Gründe für einen Hyperöstrogenismus des Mannes, was mit einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos um das 2-3-fache einhergeht [10]. In einer dänischen Studie wurde ein 4-faches Risiko für ein Mammakarzinom bei Männern mit einer Leberzirrhose festgestellt, die mit erhöhten Östrogenspiegeln verbunden ist.

Wie auch bei dem Mammakarzinom der Frau stellen BRCA1/2 Keimbahnmutationen genetische Risikofaktoren dar, wobei BRCA2-Mutationen eine größere und BRCA1-Mutationen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. In Abhängigkeit der untersuchten Populationen liegt der Anteil der BRCA2-Mutationsträger zwischen 4 und 40 % [11]. Fallberichte weisen auf den Zusammenhang von PTEN-Mutationen und die Entwicklung eines Mammakarzinoms des Mannes mit frühem Krankheitsbeginn hin [12].

Männer mit dem Karyotyp 47, XXY, der dem Klinefelter Syndrom zugrunde liegt, haben ein 50-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mammakarzinoms. Das Klinefelter-Syndrom tritt bei einer von 400 bis 1 000 Geburten auf. Bei einer schwedischen Untersuchung von 93 Männern mit einem Mammakarzinom wurden 7,5% mit dem Klinefelter-Syndrom identifiziert [13].

Klinik

Im Gegensatz zum Mammakarzinom der Frau hat bei Diagnosestellung die Mehrzahl der Tumoren bereits einen Durchmesser von mehr als 2 cm und bei 60% der Patienten liegt bereits ein axillärer Lymphknotenbefall vor.

Als häufigstes Symptom ist mit 86% der Fälle der schmerzlose Tumor zu nennen.

Ca. 26% weisen eine Retraktion und 22% eine Ulzeration, Blutung oder Sekretion der Mamille auf [15]. Der mittlere Zeitraum vom Auftreten des Symptoms bis zur Diagnosestellung betrug in der retrospektiven Studie von Cutuli et al 21 Monate [16]. Eine klinische Gynäkomastie wurde bei 7 bis 20 % der Männer mit Brustkrebs festgestellt [15, 17]. Allerdings ist diese bei 36 % gesunder männlicher Kohorten nachzuweisen und stellt keinen isolierten Risikofaktor für den männlichen Brustkrebs dar [15, 18].

Diagnostik

Die Mammografie stellt eine effektive Methode in der Diagnostik des männlichen Mammakarzinoms dar [19]. In einer retrospektiven Studie von Partik et al mit einer Fallzahl von 41 Patienten zeigte sich eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 90% [22]. Mikrokalzifikationen sind grobkörniger und insgesamt seltener als bei Frauen [20]. Die Mammasonografie ist gerade bei kleinen Mammae, wo sich die Mammografie oftmals als schwierig erweist, eine gute ergänzende Methode [21].

Die Sicherung der Diagnose erfolgt durch eine Stanzbiopsie oder durch eine offene Biopsie.

Histopathologie

Das invasiv duktales Mammakarzinom macht mit ca. 90% den größten Anteil aller Karzinome aus. Während das lobuläre Mammakarzinom bei Frauen mit ca. 18% die zweithäufigste Form darstellt, nimmt es bei den Männern mit 1% nur eine untergeordnete Rolle ein. Dies lässt sich durch die rudimentäre Entwicklung der männlichen Brust erklären. Die invasiv papillären, medulären und muzinösen Mammakarzinome kommen ebenfalls nur selten vor. Der Anteil des duktales Carcinoma in situ wird mit ca. 10% angegeben [23].

Der Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus der männlichen Mammakarzinome ist in bis zu 90% immunhistochemisch positiv [24]. Angrogenrezeptorpositivität des männlichen Mammakarzinoms ist mit 39-95% angegeben [25].

Retrospektive Untersuchungen zeigten, dass in ca. 10 % der Mammakarzinome des Mannes eine Her-2 Überexpression bzw. Genamplifikation vorliegt (Rudlowski et al. Int. J. Cancer 2006).

Therapie

Operative Therapie

Die Ablatio mammae und die Axilladissektion stellen derzeit den Standard der operativen Therapie des männlichen Mammakarzinoms dar. Die Durchführbarkeit der Sentinel Node Biopsy wurde in einer retrospektiven Studie mit 18 Patienten gezeigt. Über die Sensitivität und Spezifität der Sentinel Node Biopsy der Axilla bei männlichen Patienten kann keine Aussage getroffen werden, da die Methode durch die Axilladissektion in gleicher Sitzung bisher nicht überprüft wurde.

Adjuvante Radiatio

Das praktische Vorgehen wird derzeit durch die Erkenntnisse aus der Behandlung des Mammakarzinoms der Frau bestimmt, da keine größeren prospektiven Studien zur adjuvanten Radiatio von männlichen Mammakarzinompatienten vorliegen. In retrospektiven Analysen konnte durch die adjuvante Radiatio von männlichen Mammakarzinompatienten zwar die Senkung der Lokalrezidivrate gezeigt werden. Bei geringer Fallzahl blieb der Nachweis einer positiven Beeinflussung des Gesamtüberlebens aus [28, 29].

Systemische Therapie

Tamoxifen 20mg/d über 5 Jahre gilt als adjuvante endokrine Therapie des hormonrezeptorpositiven männlichen Mammakarzinoms derzeit als Standard. In retrospektiven Studien konnte ein signifikanter Vorteil bezüglich des rezidivfreien Überlebens und Gesamtüberlebens nachgewiesen werden [30, 31]. Nahezu unbearbeitet sind Themen über Länge der Therapie und die Dosierung von Tamoxifen. Weiterhin gibt es Hinweise, dass die

Akzeptanz von Tamoxifen bei Männern wegen Potenzstörungen gering ist.

Die Rolle der Aromatasehemmer in der adjuvanten endokrinen Therapie des hormonrezeptorpositiven männlichen Mammakarzinoms ist noch nicht näher untersucht. Präklinische Studien weisen auf eine geringe Wirksamkeit bei männlichen Mammakarzinomen hin. In Untersuchungen am Tiermodell kommt es durch die Gabe von Aromatasehemmern zur signifikanten Erhöhung von FSH und Testosteron sowie gleichbleibenden Konzentrationen von Estradiol [32]. Das endokrine Therapiekonzept des Mammakarzinoms der Frau sollte deshalb nicht kritiklos übernommen werden. In der metastasierten Situation weisen Fallberichte auf die Wirksamkeit von Aromatasehemmern hin. Giordano et al publizierte 5 Patienten mit einem metastasierten Mammakarzinom, die Anastrozol erhielten. Bei 2 Patienten wurde ein Stable Disease mit einer TTP von 24 Wochen erreicht [35].

Auch das Thema adjuvante Chemotherapie des männlichen Mammakarzinoms ist wenig untersucht. Das praktische Vorgehen richtet sich deshalb nach den Empfehlungen zur adjuvanten systemischen Therapie des Mammakarzinoms der Frau. Retrospektive Studien weisen auf einen positiven Effekt der adjuvanten Chemotherapie des männlichen Mammakarzinoms hin. Patel et al publizierte eine retrospektive Analyse von 51 Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Das Risiko an einem Mammakarzinom zu sterben, konnte bei nodalpositiven Patienten gesenkt werden (HR 0,78), jedoch war der Unterschied nicht signifikant [33]. In einer weiteren retrospektiven Studie von Yildirim konnte eine Verbesserung des 5-Jahres Überleben durch die adjuvante Chemotherapie nachgewiesen werden [34]. Über die Rolle der Taxane und der Dosisdichte lässt sich aufgrund mangelnder Daten keine Aussage treffen.

Der Einsatz der palliative Chemotherapie erfolgt ebenfalls nach den Empfehlungen zur Therapie des Mammakarzinoms der Frau. Daten zu Toxizitäten der Chemotherapien wurden aus Studien mit kleiner Fallzahl erhoben bzw. liegen nicht vor.

Die Gabe von Trastuzumab ist bisher nur in Fallberichten beschrieben (Rudlowski et al. 2001, NEJM). Bei HER-2 positiven Patienten sollte aber in Anlehnung an das Mammakarzinom der Frau eine Therapie mit Trastuzumab entsprechend der Leitlinien erfolgen.

Prüfplan:

1. Zielkriterien

Primäres Ziel:

- > Prospektive Erfassung der Primärfälle mit der Bestimmung des rezidivfreien Überlebens

Sekundäres Ziel:

- > Bestimmung des Gesamtüberlebens
- > Stadium und biologische Eigenschaften des Mammakarzinoms
- > Evaluierung der Therapiemodalitäten (Medikamente, CHT, Op-Typ, Bestrahlung)
- > Sensitivität der Diagnostik (klinische Untersuchung, Ultraschall, Mammographie)
- > Bestimmung histopathologischer Faktoren am Tumorgewebe

2. Einschlusskriterien:

- Pat. mit histologisch gesichertem, primärem Mammakarzinom
- Schriftliche Einwilligung der Patienten für die Datenerhebung und ggf. für die histopathologischen Bestimmungen am Tumorgewebe.
-

3. Durchführung

3.1 Prospektive Erfassung

Geplant ist die prospektive Erfassung von 300 Patienten. Jeder Patient, welcher die Einschlusskriterien erfüllt, soll über die Studie aufgeklärt werden. Der Einschluß von Patienten in die Registerstudie kann bis zum Beginn der Chemotherapie erfolgen. Wenn keine Chemotherapie gegeben werden muß, ist ein Einschluß bis 6 Monate nach Operation möglich. Die schriftliche Einverständniserklärung und der Registrierungsbogen des Patienten werden der Studienzentrale der Universitätsfrauenklinik Magdeburg per Fax übermittelt. Die

Dokumentation der Daten zur Anamnese, Diagnostik, Pathologie, Therapie und Nachbeobachtung wird durch den verantwortlichen Arzt der einbringenden Einrichtung vorgenommen. Die ausgefüllten Dokumentationsbögen können per Fax oder Post der Studienzentrale zugeschickt werden.

Welche Daten werden erfasst?

Patientendaten	ID (aus Anfangsbuchstaben des Vornamen und Nachnamen) Geburtstag, Geschlecht, Ortskennzahl, PLZ Einverständniserklärung, Anforderung der Tumorblöcke
Diagnosedatum	
Tumor	Lokalisation, Histologie, TNM, Histologie, Grading, ER/PR Rezeptor, cerb-2-Rezeptor, FISH, Angaben Resektionsrand, R-Klassifikation, max. Tumordurchmesser
Lymphknotenstatus	Gesamtzahl der befallenen Lymphknoten, Gesamtzahl der untersuchten Lymphknoten, Gesamtzahl der befallenen Sn Lymphknoten, Gesamtzahl der untersuchten Sn Lymphknoten
OP(Primär)	OP-Datum, OP Mamma. OP Axilla, Zweit-OP (Nachresektion, Revision)
Bestrahlung	Dosis, Zielgebiet, Datum (Beginn)
Chemotherapie	Datum (Beginn), Chemotherapeutika, Zyklusdauer, Zyklusanzahl, Nebenwirkungen
Endokrine Therapie	Datum (Beginn), Medikament, Dauer
Immuntherapie	Datum (Beginn), Medikament, Dauer
Follow up	Datum, Rezidiv (lokal, Axilla), Fernmetastasierung (Lokalisation), Zweitmalignom Sterbedatum, Todesursache

3.3 Translationale Forschung

Bei Einwilligung des Patienten bitten wir um die Verschickung von Tumorgewebe (Paraffin Blöcke) an die Studienzentrale der Universitätsfrauenklinik Magdeburg.

5. Projektmanagement, Datenmanagement

Das Projektmanagement wird von der Studienzentrale der Universitätsfrauenklinik Magdeburg durchgeführt. Die Auswertung erfolgt durch das Biomathematische Institut der Universität Magdeburg .

6. Statistik

Es soll eine deskriptive Statistik der Daten erfolgen.

7. Finanzierung

Oliarius Stiftung

8. Teilnehmer

Alle Kliniken und Praxen in Deutschland, die Interesse und Patienten haben.

9. Vergütung

Unsere zur Verfügung stehenden Mittel erlauben es uns, eine Aufwandsentschädigung von

20 Euro für den Dokumentation

und 30 Euro für die Bereitstellung von Tumorgewebe (Paraffinblock)

pro eingebrachten Patient zu entrichten.

Anhang

2. Patientinnenaufklärung:

Prospektive Registerstudie

Zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms des Mannes

Lieber Patient,

Sie sind an einem bösartigen Tumor der Brust erkrankt. Dies ist sehr selten, wird aber in den letzten Jahren zunehmend häufiger beobachtet. Für diesen besonderen Fall gibt es bisher keine standardisierten Richtlinien zur Diagnostik und Therapie. Wir möchten dies ändern und haben deshalb diese Beobachtungsstudie ins Leben gerufen, um so das derzeitige diagnostische und therapeutische Vorgehen genauer beurteilen zu können.

Wenn Sie damit einverstanden sind und Ihre schriftliche Einwilligung erteilen, werden Tumorproben für weitere Untersuchungen gesammelt.

Um mehr über die Verträglichkeit der angewandten Behandlungen und den Verlauf der Erkrankung herauszufinden, möchten wir alle diese Informationen an einer zentralen Stelle anonymisiert sammeln.

Die Therapie ist nicht Bestandteil der Untersuchung. Wir wollen lediglich Erfahrungen über den Verlauf und die jeweilige mit Ihnen besprochene Therapie sammeln.

Die Datenerfassung wird deutschlandweit in Kliniken erfolgen und soll über 5 Jahre durchgeführt werden.

Ihre Datenweitergabe ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Datenschutz:

Sie müssen mit der Aufzeichnung, der im Rahmen der Behandlung an Ihnen erhobenen Krankheitsdaten, ihrer anonymisierten Verwendung z.B. für wissenschaftliche Veröffentlichungen einverstanden sein.

Prospektive Registerstudie

Zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms des Mannes

Name der Patientin: _____

Anschrift: _____

Name der aufklärenden Ärztin/Arzt: _____

Anschrift _____

Ich bin von meiner/meinem behandelnden Ärztin/Arzt über **den Zweck der Studie** aufgeklärt worden. **Da es zur Brustkrebserkrankung des Mannes wenige Informationen zur Diagnostik und Behandlung gibt, sollen die Krankheitsdaten dieser Patienten anonym gesammelt werden.**

Ich wurde darauf hingewiesen, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne nachteilige Folgen für meine weitere medizinische und ärztliche Versorgung.

Die mir erteilten Informationen habe ich verstanden.

Hiermit erkläre ich, dass ich der zentralen Aufbewahrung von Tumorgewebe und dessen weiterer Untersuchung zustimme:

ja / nein

Datenschutz:

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen meiner Behandlung an mir erhobenen Daten und deren anonymisierter Verwendung, z.B. für wissenschaftliche Veröffentlichungen, einverstanden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, an der vorgenannten Studie teilzunehmen. Eine Kopie der Patientinneninformation und Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift der Ärztin/Arzt

wir alle diese Informationen an einer zentralen Stelle anonymisiert sammeln.

Literatur

1. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong J. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993; 53: 538–49.
2. Ojara EA. Carcinoma of the male breast in Mulago Hospital, Kampala. *East Afr Med J* 1978; 55: 489–91.
3. Bhagwandin S. Carcinoma of the male breast in Zambia. *East Afr Med J* 1972; 49: 176–79.
- 4 La Vecchia C, Levi F, Lucchini F. Descriptive epidemiology of male breast cancer in Europe. *Int J Cancer* 1992; 51: 62–66.
5. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men. A population-based study. *Cancer* 2004; 101: 51–57.
6. Thomas DB, Jimenez LM, Mc Tiernan A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stemhagen A, Thompson WD, Curnen MG, Satariano W, Austin DF: Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 734–748.
7. Schlappack OK, Braun O, Maier U: Report of 2 cases of male breast cancer after prolonged estrogen treatment for prostatic carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1986; 9: 319–322
8. Pritchard TJ, Pankowsky DA, Crowe JP, Abdul-Karim FW: Breast cancer in a male-to-female transsexual. *JAMA* 1988; 259: 2278–2280.
9. Rosenbaum PF, Vena JE, Zielezny MA, Michalek AM: Occupational exposures associated with male breast cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 30–36.
10. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, et al. Risk factors for male breast cancer - a casecontrol study from Scandinavia. *Acta Oncol* 2001; 40: 467–71.

11. Thorlacius S, Sigurdson S, Bjanadottir H, et al. Study of a single *BRCA2* mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1079–84.
12. Fackenthal, JD, Marsh DJ, Richardson AL, et al. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline *PTEN* mutations. *J Med Genet* 2001; 38: 159–64.
13. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, Verbiené I, Warnhammar E, Weimarck A:
Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997; 17: 4293–4298.
14. Joshi MG, Lee AK, Loda M, Camus MG, Pedersen C, Heatley GJ, Hughes KS: Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer* 1996; 77: 490–498
15. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N: Male breast carcinoma. A review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–1996. *Cancer* 1999; 85: 629–639
16. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 1960–64.
17. Hill A, Yagmur Y, Tran KN, Bolton JS, Robson M, Borgen PI: Localized male breast carcinoma and family history. An analysis of 142 patients. *Cancer* 1999; 86: 821–825.
18. Carlson HE: Gynecomastia. *N Engl J Med* 1980; 303: 795–799.
19. Stewart RAL, Howlett DC, Hearn FJ. Pictorial review: the imaging features of male breast disease. *Clin Radiol* 1997; **52**: 739–44.
20. Appelbaum AH, Evans GF, Levy KR, Amirkhan RH, Schumpert TD:
Mammographic appearances of male breast cancer. *Radiographics* 1999; 19: 559–568.
21. Stewart RA, Howlett DC, Hearn FJ: Pictorial review: the imaging features of male breast disease. *Clin Radiol* 1997

22. Partik B, Mallek R, Rudas M, Malignant and benign diseases of the breast in 41
male patients: mammography, sonography and pathohistological correlations *Rofo*.
2001 Nov;173(11):1012-8
23. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN: Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367:
595–604
24. Meijer-van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, et al. Clinical relevance of
biologic factors in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68: 249–
60.
25. Munoz de Toro MM, Maffini MV, Kass L, Luque EH. Proliferative activity and steroid
hormone receptor status in male breast carcinoma. *J Steroid Biochem Molec Biol*
1998; 67: 333–39.
26. Rudlowski C et al., Comparative genomic hybridization analysis on male breast cancer.
Int. J. Cancer 2006 ;118(10):2455-60.).
27. De Cicco C, Baio SM, Veronesi P, et al. Sentinel node biopsy in male breast
cancer. *Nucl Med Commun* 2004; **25**: 139–43.
28. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al. Male breast cancer: results of the
treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; **31A**: 1960–64.
29. Erlichman C, Murphy KC, Elhakim T. Male breast cancer: a 13-year review of 89
patients. *J Clin Oncol* 1984; **2**: 903–09.
30. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J
Cancer* 1992; 65: 252–54.
31. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: a review of 229
patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–
1996. *Cancer* 1999; 85: 629–39.

32. Turner KJ, Morley M, Atanassova N, et al: Effect of chronic administration of an aromatase inhibitor to adult male rats on pituitary and testicular function and fertility. *J Endocrinol* 164:225-238, 2000
33. Patel HZ II, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989; 64: 1583–85.
34. Yildirim E, Berberoglu U. Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 548–52.
35. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; **25**: 235–

