

Imaging, histology and hormonal features of five cases of male breast cancer observed in a single year: comparison with the literature

Imaging, istologia ed assetto ormonale di cinque casi di carcinoma mammario maschile osservati in un solo anno: confronto con la letteratura

S. Bagnera • P. Campanino • F. Barisone • G. Mariscotti • G. Gandini

Istituto Radiologia Diagnostica e Interventistica, Università degli Studi, Dipartimento Discipline Medico-chirurgiche, AO S. Giovanni Battista Molinette, Via Genova 3, 10126 Torino, Italy
Correspondence to: S. Bagnera, Tel.: +39-347-0868854, Fax: +39-011-6335078, e-mail: silvia79b@yahoo.it

Received: 9 August 2007 / Accepted: 2 January 2008 / Published online: 3 October 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract

Purpose. The authors assessed mammographic and ultrasound (US) features and histological and biological characteristics of male breast carcinomas observed in five men (mean age 57.8 years) in a single year and compared the findings with the literature.

Materials and methods. All patients underwent history taking and bilateral mammography and US examination extended to the axillary region and complemented with colour Doppler US.

Results. Three out of five patients had a family history of breast cancer, and all of them had an altered energy balance (mean body mass index 30.8). All subjects had a palpable mass, which was associated with bloody nipple discharge in two cases. Mammography identified all lesions as opacities with irregular margins (mean size 1.98 cm); in one case, it also revealed a nonpalpable contralateral lesion. US demonstrated the presence of inhomogeneously hypoechoic nodules with irregular margins and centrifugal vascular spots in 4/6 lesions. Histology diagnosed invasive ductal cancer (IDC) in 5/6 lesions (83.3%) and ductal carcinoma in situ (DCIS) in the contralateral lesion only.

Conclusions. The presence of symptoms warrants mammography, which is an accurate method for identifying male breast cancer. The frequency of invasive disease observed in our study was consistent with the literature (80%–90% IDC). The hormonal alterations induced by excess fat in our series appear to be correlated with the development of carcinomas with positive receptor status for both oestrogen and progesterone.

Riassunto

Obiettivo. Valutare le caratteristiche mammografiche/ecografiche, eziopatogenetiche e biologiche del carcinoma mammario maschile in cinque soggetti (età media: 57,8 anni) e confrontarle con i dati della letteratura.

Materiali e metodi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anamnesi, mammografia bilaterale ed ecografia, estesa ai cavi ascellari e completata con color doppler.

Risultati. In 3/5 soggetti vi era familiarità positiva ed in tutti un alterato bilancio energetico (BMI medio 30,8). Tutti avevano un focale aumento di consistenza della ghiandola mammaria, in 2 casi associato a secrezione ematica dal capezzolo. Tutte le lesioni si presentavano alla mammografia come opacità a margini irregolari (dimensione media 1,98 cm); in un caso era evidenziabile anche una lesione tumorale non palpabile controlaterale. Tutte avevano ecostruttura disomogenea, margini irregolari con spot vascolari centrifughi in 4/6 lesioni. Dopo caratterizzazione anatomopatologica, 5/6 lesioni (83,3%) sono risultate essere carcinomi infiltranti; solo quella controlaterale era in situ.

Conclusioni. In presenza della sintomatologia organo specifica, è importante eseguire la mammografia che si conferma essere una metodica accurata nell'identificazione dei carcinomi mammari maschili. La natura infiltrante della patologia concorda con la letteratura (80%–90% CDI). Le alterazioni ormonali indotte dall'eccesso di grasso corporeo, riscontrate nella casistica, sembrano correlare con l'insorgenza di neoplasie aventi status recettoriale estro-progestinico positivo.

Keywords Male cancer · Breast imaging · Mammography**Parole chiave** Tumore maschile · Senologia · Mammografia

Introduction

Primary male breast cancer is a rare condition, accounting for 0.17% of all tumours in men and less than 1% of all breast malignancies [1, 2], with a unimodal age distribution with a peak at age 71 years [3]. The aim of this study was to evaluate the imaging [mammography and ultrasound (US)], aetiological and biological features of malignant breast disease in five men with an mean age of 57.8 years and to compare our findings with those reported in the literature.

Materials and methods

Five cases of primary breast cancer (one bilateral) were diagnosed in five men aged 45–67 (mean age 57.8) years referred to our breast imaging unit between October 2005 and September 2006. Physical examination revealed a painless, fixed breast lump varying in size between 0.6 and 3.8 cm (mean size 1.98 cm) in all cases. In two patients, the lump was associated with bilateral gynaecomastia that had been present for more than 4 years. None of the patients had nipple ulcerations, although two of them reported ipsilateral bloody nipple discharge as the initial symptom. All patients underwent accurate history taking, imaging investigations and fine-needle-aspiration cytology or core biopsy.

Medical history

A specially devised medical history form was used to evaluate the patient's family history of breast cancer and of correlated tumours (e.g., ovary, prostate, pancreas, stomach) [4]. Exposure to epidemiological risk factors for breast cancer was also investigated, such as conditions associated with high serum oestrogen levels, cryptorchidism, testicular damage (especially infectious orchitis) and exposure to ionising radiation [5]. Further areas of investigation included occupational exposure to electromagnetic fields or high temperatures [6], diet, body mass index (BMI) and place of residence in an attempt to identify common features among the cases examined. The presence of genetic syndromes known to be associated with male breast cancer, such as Klinefelter's syndrome, were excluded by hormonal screening [baseline luteinising hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), 17 β -oestradiol].

Introduzione

In letteratura sono rari i casi di carcinoma primitivo della mammella maschile: essi costituiscono circa lo 0,17% di tutti i tumori maschili e rappresentano meno dell'1% di tutte le neoplasie maligne della mammella [1, 2], con picco d'insorgenza unimodale in età avanzata (71 anni) [3]. Lo scopo di questo studio è valutare le caratteristiche mammo-grafiche/ecografiche, eziopatogenetiche e biologiche della patologia maligna della mammella maschile in cinque soggetti con età media di 57,8 anni e confrontare i dati ottenuti con quelli disponibili in letteratura.

Materiali e metodi

Descriviamo cinque casi, di cui uno con lesione bilaterale, di carcinoma primitivo della mammella diagnosticato in uomini con età compresa tra 45–67 anni (età media: 57,8 anni) giunti alla nostra osservazione nel periodo tra ottobre 2005 e settembre 2006. All'esame clinico tutti i pazienti presentavano un focale aumento di consistenza della ghiandola mammaria, non dolente e poco mobile, con dimensioni variabili da 0,6 a 3,8 cm (grandezza media di 1,98 cm). In due casi il reperto palpatorio era associato ad un quadro di ginecomastia bilaterale, presente da oltre quattro anni. Nessuno dei soggetti esaminati presentava ulcerazioni del capezzolo, ma in due casi erano stati riferiti, quali sintomi d'esordio, episodi di secrezione ematica mono-orifiziale omolaterale. Tutti gli individui sono stati sottoposti a: indagine anamnestica.

Indagine anamnestica

Attraverso un'apposita scheda anamnestica è stata valutata la presenza di familiarità positiva per carcinoma della mammella ed per altre specifiche neoplasie ad esso correlate (es. ovaio, prostata, pancreas, stomaco) [4]. È stata indagata l'eventuale esposizione a fattori epidemiologici di rischio per l'insorgenza di carcinoma mammario quali condizioni associate ad un incremento dell'estrogeno sierico, criptorchidismo, danni testicolari (in particolare episodi di orchite infettiva) ed esposizione a radiazioni ionizzanti [5]. Inoltre è stata prestata attenzione all'esposizione occupazionale a campi elettromagnetici (EMF, elettromagnetic field) e/o ad alte temperature [6], alle abitudini alimentari, all'habitus costituzionale (body mass index, BMI) e alla sede di residenza al fine di cogliere eventuali

Imaging studies: bilateral mammography and ultrasound

Mammography (Senographe DMR; General Electric Medical Systems) was performed with bilateral cranio-caudal (CC) and mediolateral oblique (MLO) views. US was conducted on an Esaote My Lab unit with high-frequency transducers (12 MHz). Colour Doppler imaging was performed in all cases to evaluate lesion vascularity. The presence of possible lymph-node involvement was evaluated with US of the ipsilateral and contralateral axilla in all cases.

Histopathological characterisation of lesions: fine-needle aspiration or core biopsy

All suspicious lesions were studied by US-guided fine-needle aspiration (FNA) or core biopsy (CB). FNA (21 gauge) was employed to characterise the four lesion smaller than 1.6 cm, whereas CB with large-core needles (14 gauge) and an average of three cores per lesion was performed in the remaining two cases.

Results

Patients' history data, summarised in Table 1, show a strongly positive family history: three subjects out of five had up to three first-degree female relatives with breast cancer, as well as other relatives with tumours correlated with breast cancer (e.g. ovary, prostate, pancreas, stomach). None of the subjects had significant exposure to ionising radiation or a history of cryptorchidism or of other testicular disease.

Klinefelter's syndrome was ruled out in all subjects by the absence of the characteristic phenotypical body habitus and normal serum LH, FSH and oestradiol levels at hormonal screening. All subjects denied having ever taken hormone-based drugs or supplements. Only one patient had received bicalutamide treatment for 3 months prior to surgery for prostate adenocarcinoma 3 years earlier. Three patients had received antihypertensive treatment with amlodipine and hydrochlorothiazide for more than 3 years, in one case combined with alfuzosin hydrochloride due to previous surgery for benign prostatic hypertrophy. All patients had an altered energy status: three were obese (mean BMI 30.8), whereas the remaining two were markedly overweight (mean BMI 27.2). Dietary history revealed a high intake of red meat (three times per week, equal to 58.6 g/day) and alcohol (three glasses of wine at each meal, equal to 72 g/day). Occupational history disclosed no significant risk factor: in one case only was the risk of breast cancer increased by exposure to electromagnetic fields.

elementi in comune tra i casi esaminati. È stata esclusa la co-presenza di sindromi genetiche conosciute essere associate alla patologia, quali la sindrome di Klinefelter, mediante dosaggio ormonale di screening (misurazione basale di LH, FHS, PRL e 17 β -estradiolo).

Indagini strumentali: mammografia ed esame ecotomografico bilaterale

Lo studio mammografico (con Senographe DMR; General Electric Medical Systems) è stato eseguito mediante radiogrammi bilaterali in proiezione cranio-caudale (CC) e medio-laterale-obliqua (MLO) e completato con esame ecotomografico condotto con apparecchiatura Esaote My Lab mediante sonde ad alta frequenza (12 MHz). In tutti i casi è stato effettuato lo studio color doppler per una valutazione del grado di vascolarizzazione delle neoformazioni. In tutti i soggetti è stata valutata la presenza di eventuali alterazioni linfonodali con l'esame ecotomografico del cavo ascellare omo- e contro-laterale.

Caratterizzazione anatomopatologica delle lesioni: agoaspirato (FNA) o core biopsy (CB)

Tutte le lesioni sospette, identificate nei pazienti in esame, sono state sottoposte ad agoaspirato (FNA) oppure a prelievo bioptico microistologico sotto guida ecografica. L'esame citologico con ago sottile (21 G) è stato utilizzato per caratterizzare le quattro lesioni inferiori a 1,6 cm; negli altri due casi è stato eseguito esame microistologico (Core Biopsy) con aghi di grosso calibro (14 G), ottenendo una media di tre frustoli per lesione.

Risultati

Dai dati ricavati dall'indagine anamnestica, riassunti nella Tabella 1, è emersa un'importante familiarità positiva: tre soggetti su cinque risultano avere da una fino a tre parenti donne di primo grado con carcinoma mammario e altri familiari affetti da neoplasie ad esso correlate (es. ovaio, prostata, pancreas, stomaco). Nessuno dei pazienti ha avuto significative esposizioni a radiazioni ionizzanti, né è risultato essere stato affetto da criptorchidismo o altre patologie testicolari.

La sindrome di Klinefelter è stata esclusa in tutti i soggetti sia per l'assenza dell'habitus fenotipico caratteristico, sia per la normalità dei livelli sierici di LH, FSH e estradiolo al dosaggio ormonale di screening. Tutti gli individui hanno dichiarato di non aver mai assunto farmaci o "integratori" a base di ormoni. Solo un caso è stato sottoposto, per tre mesi, a terapia endocrina pre-operatoria con bicalutamide per un adenocarcinoma della prostata trattato

Table 1 Summary of clinical, epidemiological and histological features of our case series

Age	Case no. 1 55 years	Case no. 2 67 years	Case no. 3 45 years	Case no. 4 62 years	Case no. 5 60 years
Occupation	Technical designer	Bank executive	Office clerk	Worker with electromagnetic field exposure	Agronomist
Lesion site	Right Q1-Q2 + Left Q1-Q5	Retroareolar	Right Q2–Q5	Retroareolar	Retroareolar
Lesion size	3.8 cm (right) 0.6 cm (left)	1 cm	1.6 cm	2.7 cm	1.4 cm
BI-RADS Classification	U5- R5 (right) U4- R4 (left)	U5- R5	U5- R5	U5- R5	U5- R5
First symptom	Painless lump in right breast	Painless lump in right breast	Painless lump in right breast	Painless lump in right breast	Painless lump in right breast
Bloody nipple discharge	No	Yes	No	Yes	No
Risk factors	- Three first-degree relatives with female breast cancer - Family history of tumours correlated with male breast cancer - Obesity (BMI=30.94) - Gynaecomastia for over 4 years	- Liver disease - Overweight (BMI=27.33)	- Liver disease - Overweight (BMI=27.12)	- One first-degree relative with female breast cancer - Family history of tumours correlated with male breast cancer - Prostate cancer (Gleason 7 T3N0) - Obesity (BMI=31.46)	- One first-degree relative with female breast cancer - Family history of tumours correlated with male breast cancer - Obesity (BMI=30.2) - Gynaecomastia for over 4 years
Treatments	Antihypertensives	Antihypertensives	None	Antihypertensives Hormonal therapy	None
Previous knowledge about male breast cancer	None	None	None	None	None
Time to diagnosis	3 years	1 month	5 months	6 months	8 months
Fine-needle aspiration cytology (FNAC) or core biopsy (CB) histology	Right B5b (high-grade invasive ductal carcinoma with microcalcifications) Left C5 (low-grade carcinoma with microcalcification)	C5 (high-grade carcinoma with papillary pattern)	B5b (intermediate-grade papillary invasive ductal carcinoma with microcalcification)	C5 (high-grade carcinoma with papillary pattern)	C5 (high-grade carcinoma with papillary pattern)
Axillary ultrasound	Right: lymph nodes with completely subverted sonographic structure Left: negative	Two lymph nodes with cortical thickening but sonographically normal hilum	Multiple lymph nodes with cortical thickening but sonographically normal hilum	Lymph nodes with completely subverted sonographic structure	Multiple lymph nodes with cortical thickening but sonographically normal hilum
Cytological diagnosis of lymph nodes trophy	Right: BI-RADS U5 Not performed	BI-RADS U3 Reactive	BI-RADS U3 Reactive	BI-RADS U5 Not performed	BI-RADS: U3 Reactive hyper-
Nodal metastases	Level I-II nodes	hypertrophy Negative	hypertrophy Level I-II and III nodes	Level I-II nodes	Level I-II nodes

BI-RADS, Breast Imaging-Reporting and Data System

Tabella 1 Riassunto delle caratteristiche cliniche, epidemiologiche e istologiche della nostra casistica

Età	Caso 1 55 anni	Caso 2 67 anni	Caso 3 45 anni	Caso 4 62 anni	Caso 5 60 anni
Professione	Disegnatore tecnico	Dirigente bancario	Impiegato	Lavoratore esposto a EMF	Agronomo
Sede della lesione	Q1-Q2 dx + Q1-Q5 sx	Retroareolare	Q2-Q5 dx	Retroareolare	Retroareolare
Dimensioni della lesione	3,8 cm a dx 0,6 cm a sx	1 cm	1,6 cm	2,7 cm	1,4 cm
Classificazione BIRADS	U5-R5 a dx U4-R4 a sx	U5-R5	U5-R5	U5-R5	U5-R5
Sintomo d'esordio	Addensamento a dx	Addensamento a dx	Addensamento a dx	Addensamento a dx	Addensamento a dx
Secrezione ematica	No	Si	No	Si	No
Fattori di rischio presenti	- 3 parenti di I grado affette da carcinoma mammella - Familiarità positiva per neoplasie correlate al carcinoma mammella - Obesità (BMI 30,94) - Ginecomastia da oltre 4 anni	- Epatopatia - Sovrappeso (BMI 27,33)	- Epatopatia - Sovrappeso (BMI 27,12)	- 1 parente di I grado affetta da carcinoma mammella - Familiarità positiva per neoplasie correlate al carcinoma mammella - Carcinoma prostatico (Gleason 7 T3N0) - Obesità (BMI 31,46)	- 1 parente di I grado affetta da carcinoma mammella - Familiarità positiva per neoplasie correlate al carcinoma mammella - Obesità (BMI 30,2) - Ginecomastia da oltre 4 anni
Farmaci assunti	Anti-ipertensivi	Anti-ipertensivi	No	Anti-ipertensivi Ormonoterapia	No
Pregresse info. Carcinoma mammella maschile	No	No	No	No	No
Tempo intercorso alla diagnosi	3 anni	1 mese	5 mesi	6 mesi	8 mesi
Diagnosi cito-/micro-istologica	B5b a dx (CDI alto grado con microcalc.) C5 a sx (carcinoma basso grado con microcalcificazioni)	C5 (carcinoma alto grado con aspetti papillari)	B5b (CDI micropapillare invertito grado intermedio)	C5 (carcinoma alto grado con aspetti papillari)	C5 (carcinoma alto grado con aspetti papillari)
Ecografia cavi ascellari	A dx: linfonodi ad ecostruttura completamente sovvertita A sx: negativa	Due linfonodi con corticale ispessita ma ilo ad ecostruttura conservata	Multipli linfonodi con corticale ispessita ma ilo ad ecostruttura conservata	Presenza di linfonodi ad ecostruttura completamente sovvertita	Multipli linfonodi con corticale ispessita ma ilo ad ecostruttura conservata
Esito citologico dei linfonodi	BI-RADS: U5 dx Non eseguito	BI-RADS: U3 Ipertrofia reattiva	BI-RADS: U3 Ipertrofia reattiva	BI-RADS: U5 Non eseguito	BI-RADS: U3 Ipertrofia reattiva
Esito istologico linfonodi Post dissezione	Mts lnd I-II livello	Negativo	Mts lnd I-II e III livello	Mts lnd I-II livello	Mts lnd I-II livello

BI-RADS, Breast Imaging-Reporting and Data System

All medical histories revealed a significant diagnostic delay, as all patients lived with their symptoms for quite a while before seeking medical attention: three subjects waited 5–8 months, whereas the patient with bilateral disease waited more than 3 years. Only one patient presented promptly to his family doctor, and the short time between clinical onset and mammography (1 month) allowed the diagnosis of an initial lesion with maximum diameter of 1 cm.

The first sign of disease was a breast lump in all patients, associated with ipsilateral bloody nipple discharge in two cases. In all cases, mammography allowed adequate differentiation between true and false gynaecomastia (where accumulation of fat is not associated with increased glandular component) and depicted a radiopaque, highly dense opacity with irregular margins and size ranging from 0.6 to 3.8 cm (mean 1.98 cm) at the site of clinical concern (Figs. 1–3). In three cases, the opacity showed numerous microcalcifications (Fig. 4a). The level of radiological suspicion formulated on the basis of the Breast Imaging–Reporting and Data System (BI-RADS) was R5 for all lesions located in correspondence with the site of clinical concern and R4 for the contralateral lesion identified, thanks to the performance of bilateral mammography (Fig. 4b).

At US, all lesions showed inhomogenous echostructure and irregular margins (Fig. 5a), and four out of six lesions exhibited vascular spots with centrifugal pattern at colour Doppler imaging (Fig. 5b). Pathological characterisation with FNA and CB revealed:

chirurgicamente tre anni prima. Tre soggetti risultano essere in trattamento farmacologico da oltre tre anni con amlodipina e idroclorotiazide per ipertensione arteriosa, in un caso associato ad alfuzosina cloridrata per pregresso intervento chirurgico per ipertrofia prostatica benigna (IPB). In tutti i pazienti è presente un alterato bilancio energetico: tre individui sono risultati essere obesi (valore medio di BMI pari a 30,8) mentre i restanti due sono in marcato sovrappeso (valore medio di BMI pari a 27,2). Dall'anamnesi dietetica è emerso un consumo medio sia di carne rossa (tre volte a settimana, pari a 58,6 gr/die) sia di alcolici (3 bicchieri di vino a pasto pari a 72 gr/die). In ambito occupazionale non sono stati identificati significativi fattori di rischio: solo in un caso è possibile ipotizzare un potenziale incremento del rischio d'insorgenza del carcinoma della mammella per l'esposizione a campi elettromagnetici.

L'indagine anamnestica ha messo in evidenza un importante ritardo diagnostico in quanto tutti gli individui, prima di sottoporsi ad un'indagine strumentale, hanno convissuto a lungo con il sintomo: tre soggetti hanno aspettato 5–8 mesi prima di rivolgersi al medico curante, mentre il caso con patologia bilaterale ha atteso oltre tre anni. Solo uno degli utenti si è rivolto tempestivamente al curante: il breve tempo intercorso tra comparsa del quadro clinico ed esecuzione della mammografia (1 mese) ha consentito di diagnosticare la lesione in fase iniziale, con diametro massimo di 1 cm.

In tutti i casi il primo segno di malattia è stato il

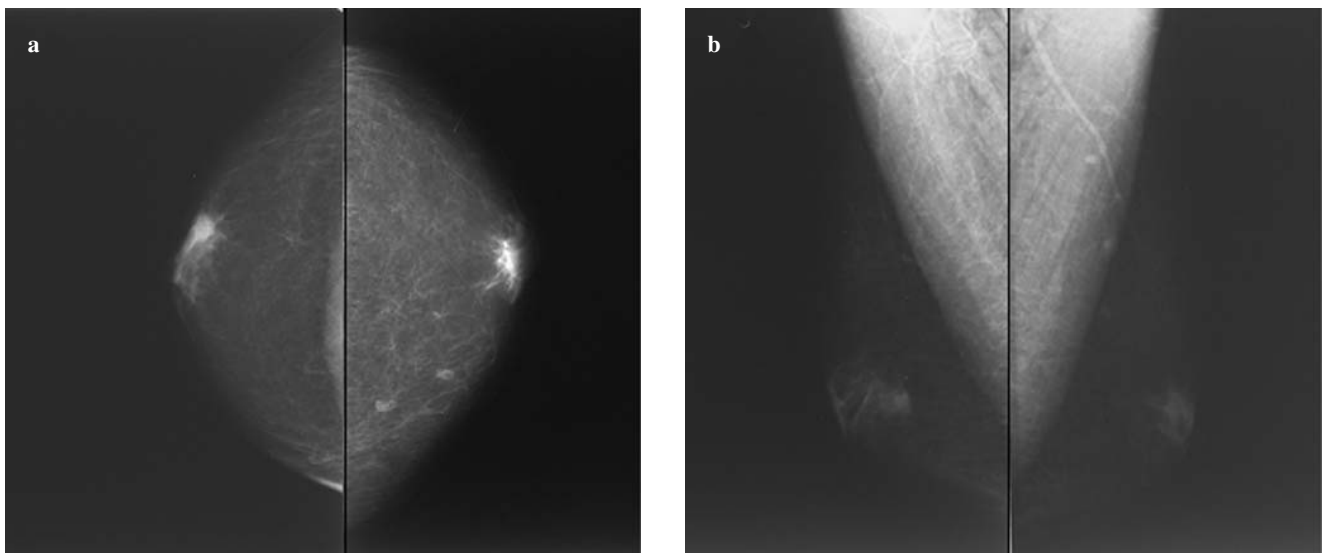


Fig. 1a,b Craniocaudal and mediolateral oblique mammograms showing a 1-cm retroareolar right breast opacity in a 67-year-old man with a palpable painless lump and bloody nipple discharge for 1 month. Family history was negative, and the only risk factors were liver disease and being overweight.

Fig. 1a,b Radiogrammi in proiezione cranio-caudale e medio-laterale-obliqua che evidenziano un'opacità retroareolare a destra di 1 cm, in soggetto di 67 anni con addensamento palpabile da 1 mese associato a secrezione ematica mono-orifizia dal capezzolo. Familiarità negativa. Unici fattori di rischio (FR): epatopatia, sovrappeso.

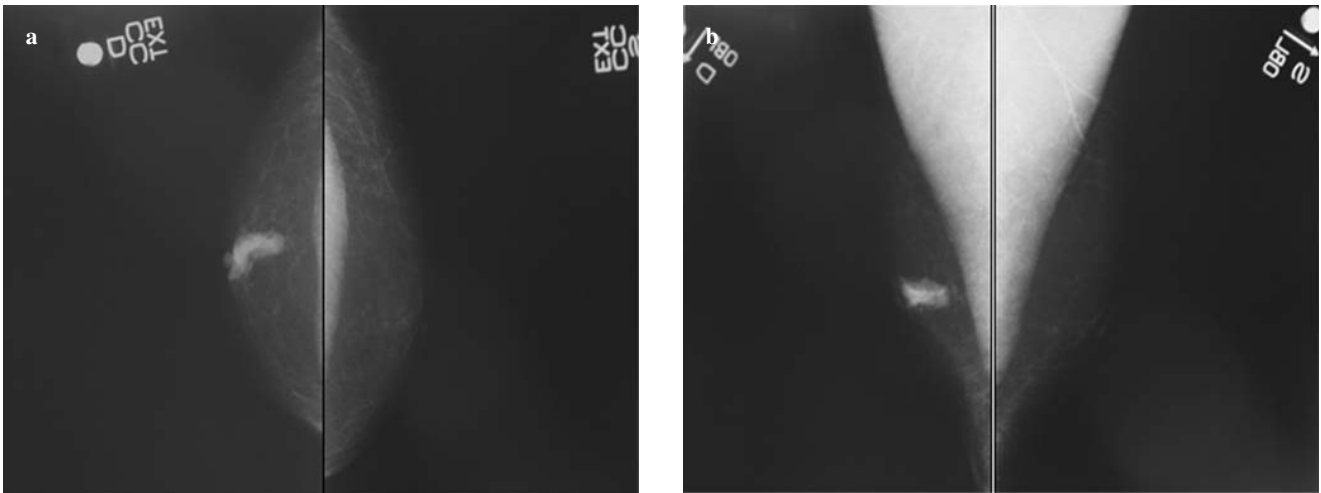


Fig. 2a,b Craniocaudal and mediolateral oblique mammograms demonstrating a 1.6-cm Q2–Q5 right breast opacity in a 45-year-old man with a palpable painless lump for 5 months. Family history was negative, and the only risk factors were liver disease and being overweight.

Fig. 2a,b Radiogrammi in proiezione cranio-caudale e medio-laterale-obliqua che dimostrano la presenza di un'opacità in Q2–Q5 destra di 1,6 cm, in soggetto di 45 anni con addensamento palpabile da 5 mesi. Familiarità negativa. Unici FR: epatopatia, sovrappeso.

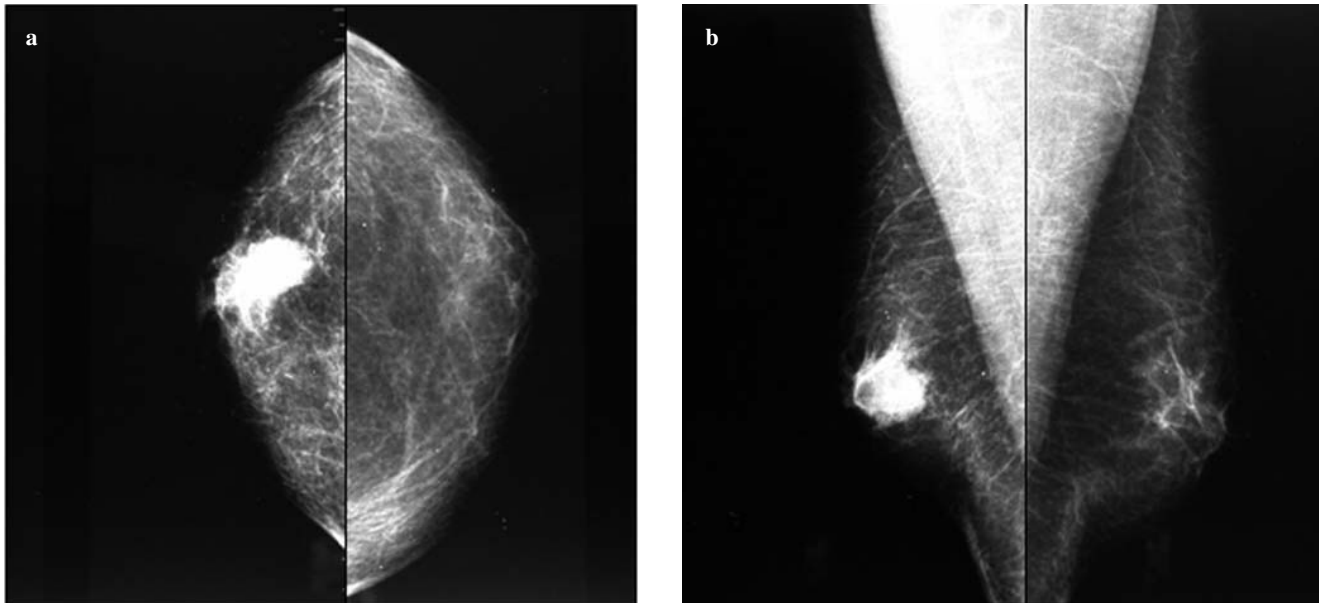


Fig. 3a,b Craniocaudal and mediolateral oblique mammograms demonstrating a 2.7-cm retroareolar right breast opacity in a 62-year-old man with a palpable painless lump and bloody nipple discharge for 10 months. Risk factors: family history, prostate cancer, and obesity.

Fig. 3a,b Radiogrammi in proiezione cranio-caudale e medio-laterale-obliqua che dimostrano la presenza di un'opacità retroareolare di 2,7 cm, in soggetto di 62 anni con addensamento palpabile da 10 mesi associata a secrezione ematica monoorifiziale. Fattori di rischio: familiarità positiva, carcinoma della prostata, obesità.

- Two B5b (lesions >1.6 cm) invasive ductal carcinomas (IDC), one of intermediate-grade inverted micropapillary carcinoma and the other of high nuclear grade
- Four C5 (lesions ≤1.6 cm) carcinomas, three of high nuclear grade and with papillary aspects and one of low nuclear grade (corresponding to the mass contralateral to the B5b lesion)

riscontro di un focale aumento di consistenza della ghiandola mammaria, in due casi associato a secrezione ematica dal capezzolo omolaterale. In tutti i casi la mammografia ha consentito un'adeguata diagnosi differenziale tra ginecomastia vera e falsa (ove l'accumulo di tessuto adiposo non si associa ad aumento della componente ghiandolare) e ha evidenziato, nella sede d'interesse clinico, la presenza di

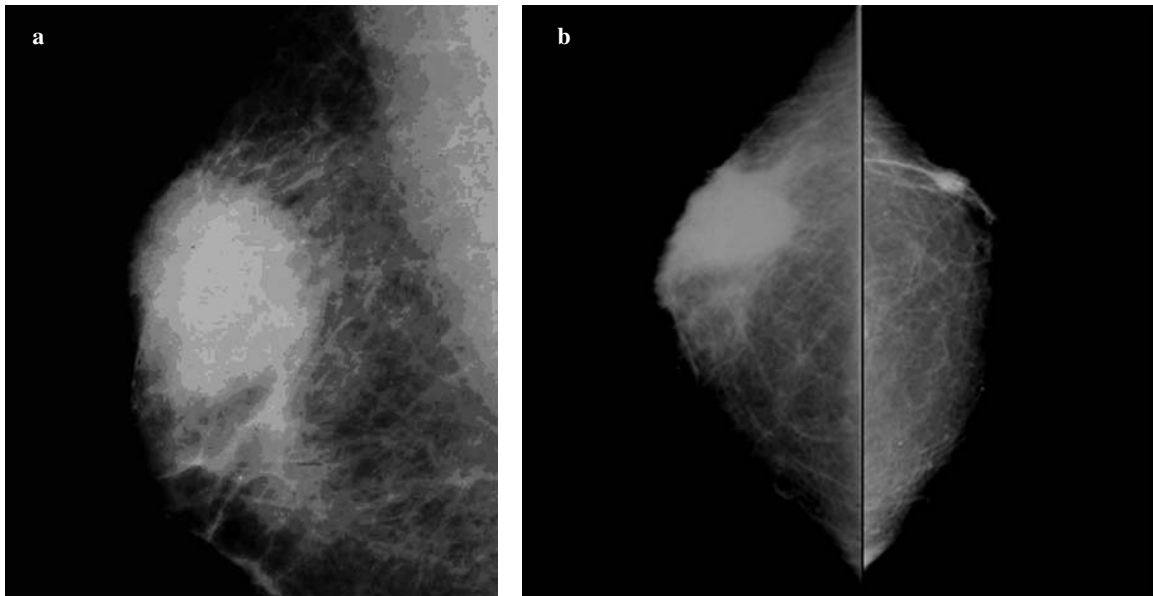


Fig. 4a,b Opacità con microcalcificazioni (a): mediolateral oblique mammographic detail showing typical irregular calcifications within the 3.8-cm expansile mass. Case with bilateral disease (b). Bilateral mammography reveals two lesions: a 3.8-cm Q1–Q2 palpable mass in the right breast and a 1.2-cm Q1–Q5 nonpalpable ductal carcinoma in the left breast in a 55-year-old man with obesity and a strongly positive family history (three first-degree female relatives with breast cancer).

Fig. 4a,b Opacità con microcalcificazioni (a): particolare di radiogramma MLO mostrante tipiche calcificazioni irregolari nella compagine della massa di 3,8 cm. b Caso con patologia bilaterale. L'esecuzione bilaterale della mammografia ha consentito di identificare due lesioni: sia l'addensamento palpabile in Q1–Q2 destra di 3,8 cm, sia un carcinoma duttale in situ non palpabile in Q1–Q5 sinistra di 1,2 cm, in un paziente obeso di 55 anni con elevata familiarità (3 parenti di I grado affette da carcinoma mammario).

Evaluation of prognostic factors was carried out in all cases: immunohistochemical characterisation was positive for both oestrogen (mean value 94.5%) and progesterone (mean value 90.6%) receptors (Table 2), whereas immunocytochemical staining with anti c-erbB2 antibody was always negative.

All patients underwent mastectomy according to Madden, associated with ipsilateral axillary dissection; the subject with bilateral involvement underwent bilateral mastectomy, with sentinel node biopsy in the contralateral breast. Definitive histology confirmed the invasive nature of the neoplasm in five out of six lesions and demonstrated the presence of papillary features in 50% of cases (Table 3). Calcifications were detected in three surgical specimens.

Discussion

As described in the literature, breast cancer in men manifests clinically as a palpable, hard, fixed and nontender mass [1, 2, 5], and this was the first symptom in all subjects in our series. Mammography confirmed its role as an accurate modality for the study of malignant lesions (92% sensitivity) that also enables detection of nonpalpable contralateral lesions (one case), thanks to bilateral studies in four projections [2, 7]. Mammography depicted lesions as highly

un'opacità a margini irregolari, radiopaca ad alta densità, con dimensioni variabili da 0,6 a 3,8 cm (grandezza media di 1,98 cm) (Figg. 1–3). In tre casi l'opacità presentava al suo interno numerose microcalcificazioni (Fig. 4a). Il sospetto radiologico formulato in base alla scala di Breast Imaging-Reporting and Data Systems (BI-RADS) è stato R5 per tutte le lesioni corrispondenti alla sede d'interesse clinico e R4 per quella controlaterale, identificata grazie all'esecuzione bilaterale dei radiogrammi (Fig. 4b).

All'esame ecotomografico tutte le lesioni presentavano ecostruttura disomogenea a margini irregolari (Fig. 5a) e in quattro lesioni su sei erano presenti, allo studio color doppler, spot vascolari ad andamento centrifugo (Fig. 5b). Dopo caratterizzazione anatomopatologica (FNA/CB), l'esito cito-/microistologico è stato:

- due B5b (lesioni >1,6 cm): carcinomi duttali infiltranti (CDI) di cui uno di tipo micropapillare invertito di grado intermedio e l'altro di alto grado nucleare;
- quattro C5 (lesioni ≤1,6 cm): presenza di cellule di carcinoma di cui tre ad alto grado nucleare con aspetti papillari ed uno a basso grado nucleare (corrispondente al neof ormazione controlaterale alla lesione B5b).

In tutti i casi è stata eseguita la valutazione dei fattori prognostici: la caratterizzazione immuno-istochimica ha dato esito positivo sia per i recettori degli estrogeni (valore medio: 94,5%) sia per quelli del progesterone (valore

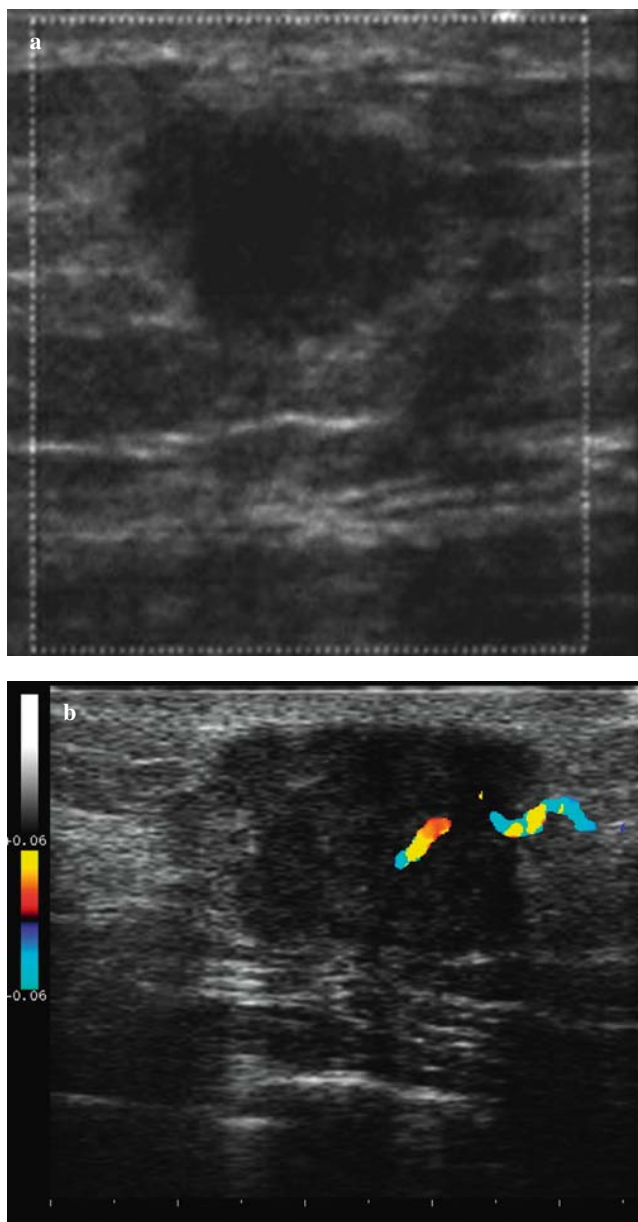


Fig. 5a,b Ultrasound depicts the lesions as inhomogeneously hypoechoic nodules with irregular margins (a). Corresponding ultrasound image of expansile mass in a 60-year-old patient with obesity and positive family history. Colour Doppler ultrasound of the hypoechoic lesion showing vascular spots with centrifugal pattern (b).

Fig. 5a,b L'indagine ultrasonografica (a) identifica le lesioni come formazioni ipoecogene disomogenee a margini irregolari. Immagine ecografia dell'addensamento palpabile in paziente di 60 anni, obeso e con familiarità positiva. b Immagine eco-color doppler di formazione ipoecogena con spot vascolari ad andamento centrifugo.

dense opacities with ill-defined margins, predominantly in subareolar locations and at times associated with microcalcifications. Although reported to be uncommon in male breast cancer [1], calcifications were seen in the three out of six lesions in our patients.

US performed to complement mammographic assessment proved to be valuable for discriminating between

medio: 90,6%) (Tabella 2), mentre la reazione immunocitochimica con anticorpo anti *c-erbB2* è risultata essere sempre negativa.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a mastectomia secondo Madden associata a dissezione del cavo ascellare omolaterale; nel soggetto con lesione neoplastica bilaterale il trattamento chirurgico è stato eseguito d'ambo i lati, con studio del linfonodo sentinella in sede controlaterale. L'esame istologico definitivo ha confermato la natura infiltrante della neoplasia in cinque lesioni su sei e ha evidenziato la presenza di aspetti di tipo papillare nel 50% dei casi (Tabella 3). In tre pezzi operatori è stata riscontrata la presenza di calcificazioni.

Discussione

Come descritto in letteratura, il tumore della mammella maschile si manifesta clinicamente come massa palpabile indolente, dura e poco mobile [1, 2, 5]: ciò ha rappresentato il sintomo d'esordio per tutti i nostri soggetti. La mammografia si è confermata essere una metodica accurata nello studio delle lesioni neoplastiche maligne (con una sensibilità del 92%) garantendo, attraverso l'indagine bilaterale in quattro proiezioni, l'identificazione anche di localizzazioni tumorali non palpabili controlaterali (1 caso) [2, 7]. Le aree patologiche sono state rilevate come opacità a margini mal definiti, ad alta densità, prevalentemente in sede retroareolare, talvolta associate a microcalcificazioni. Quest'ultime, ritenute essere poco frequenti nella patologia maschile [1], erano presenti in tre lesioni su sei.

L'esame ecotomografico, inserito nell'iter diagnostico a completamento della mammografia, è risultato essere un valido strumento, capace di discriminare tra natura solida o liquida delle masse, di definire le caratteristiche dei margini e di valutare la presenza di poli vascolari tramite il color doppler [7]. L'ecografia è stata inoltre un'utile guida per l'esecuzione del prelievo cito-/micro-istologico.

La diagnosi si basa quindi su una "triplice valutazione": visita clinica, mammografia completata con ecografia, anche dei cavi ascellari, ed agoaspirato (FNA) o core biopsy (CB). La natura infiltrante della patologia è stata confermata all'esito istologico definitivo nell'83% dei casi. Anche la nostra esperienza è quindi in accordo con il dato della letteratura per cui l'80%–90% dei tumori mammari nell'uomo sono prevalentemente ad istotipo duttale infiltrante [8, 9].

Le analisi istologiche eseguite sui linfonodi hanno evidenziato in tutti i pazienti, anche in quelli con diagnosi pre-operatoria di negatività (iperplasia linfonodale reattiva), la presenza di metastasi linfonodali di I-II livello (in un caso coinvolgenti anche il III livello). Ciò conferma l'alta

masses of a solid or fluid nature, defining margin characteristics and evaluating the presence of vascular flow with colour Doppler imaging [7]. US also provided useful guidance for FNA or CB.

Diagnosis was based on a triple assessment: clinical examination, mammography with US extended to the axillary region, and FNA or CB. Invasiveness of the disease was confirmed by definitive histology in 83% of cases. Our experience is thus consistent with previous reports that 80%–90% of breast cancers in men are predominantly invasive ductal carcinomas [8, 9].

Histological examination of the lymph nodes demonstrated the presence of level-I and level-II nodal metastasis (and level III in one case) in all patients, including those with a negative preoperative diagnosis (reactive nodal hyperplasia). This confirms the higher incidence of positive sentinel nodes in male breast cancers compared with female breast cancers [10].

As indicated in previous reports [3, 11], ductal carcinoma of the male breast is frequently of the papillary type. This pattern can be detected at cytology based on the morphological features of the aspirate, such as the presence of numerous haemosiderin-laden macrophages, tall columnar cells either isolated or arranged among clusters of spherical papillae, with or without fibrovascular core [12–14]. This aspect is consistent with the high vascularity of male breast cancers that was evidenced both clinically (bloody nipple discharge) and at colour Doppler US (vascular spots with centrifugal pattern in four out of six lesions).

One finding that conflicted with the literature data [2, 5,

incidenza di positività del linfonodo sentinella nei carcinomi mammari maschili in confronto alla neoplasia femminile, riportata in letteratura [10].

Come segnalato in altre casistiche [3, 11], il carcinoma duttale maschile si presenta frequentemente con aspetti di tipo papillari. Tale pattern può essere rilevato dall'esame citologico per le peculiarità morfologiche del materiale agoaspirato quali la presenza di numerosi macrofagi contenenti emosiderina, alte cellule colonnari isolate o disposte tra cluster di papille sferiche, con o senza core fibrovascolare [12–14]. Questo aspetto concorda con l'alta vascolarizzazione delle neoplasie mammarie maschili che è stata riscontrata sia clinicamente (secrezione ematica mono-orificiale) che all'eco-color doppler (spot vascolari ad andamento centrifugo in quattro lesioni su sei).

Un elemento discordante rispetto ai dati riportati in letteratura [2, 5, 15] è la precoce età d'insorgenza del carcinoma mammario maschile nella nostra casistica (71 versus 57,8 anni). Si è inoltre osservata una variazione numerica del riscontro di patologia mammaria maligna negli utenti di sesso maschile afferenti presso il servizio di senologia del nostro Istituto, passata dalla media di un caso annuo nel quinquennio scorso, a cinque casi nell'ultimo anno. Tale dato, pur non potendo escludere una fluttuazione casuale nella popolazione, è meritevole di sorveglianza essendo rimasto invariato il numero annuo degli utenti di sesso maschile (in media 30 uomini su 5000 mammografie eseguite annualmente nell'ambito dell'attività senologica clinica).

La patologia maligna osservata nei cinque soggetti

Table 2 Evaluation of prognostic indicators

	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 3	Pt. 4	Pt. 5
Oestrogen-receptor positivity	99%	80%	99%	95%	99%
Progesterone-receptor positivity	90%	95%	99%	70%	99%
Anti Ki-67 antibody positivity	36%	15%	28%	30%	
Immunostaining with anti c-erbB2 antibody	Negative	Negative	Negative	Negative	Negative
Immunostaining with anti-human c-erbB2 oncoprotein antibody (Dako)	Positive	Not attained	Positive	Negative	Not attained

Tabella 2 Valutazione dei fattori prognostici

	Pz. 1	Pz. 2	Pz. 3	Pz. 4	Pz. 5
Positività alla ricerca immunoistochimica dei recettori per gli estrogeni	99%	80%	99%	95%	99%
Positività alla ricerca immunoistochimica dei recettori per il progesterone	90%	95%	99%	70%	99%
Positività dell'anticorpo anti Ki-67	36%	15%	28%	30%	
Esito della reazione immunocitochimica con anticorpo anti c-erbB2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Esito della reazione immunocitochimica con anticorpo policlonale anti-human c-erbB2 oncoproteina (Dako)	Positivo	Non pervenuto	Positivo	Negativo	Non pervenuto

Table 3 Surgical treatment and histology of resected breast tissue

	Surgical treatment	Histology	Presence of calcifications	HER-2-NEU amplification (FISH)
Pt. 1: right	Radical mastectomy (Madden) with axillary dissection	Grade-II moderately differentiated invasive ductal carcinoma (G2 pT2 pN1a)	Yes	No amplification
Pt. 1: left	Mastectomy with sentinel-node biopsy	Grade-II moderately differentiated invasive ductal carcinoma (G2 pT1c pN0)	Yes, (laminar)	No amplification
Pt. 2	Radical mastectomy (Madden) with axillary dissection	High nuclear grade papillary invasive ductal carcinoma (G2 pT1b pN0)	No	Not available
Pt. 3	Radical mastectomy (Madden) with axillary dissection	Grade-II moderately differentiated inverted micropapillary invasive ductal carcinoma (G2 pT2 pN3a)	Yes	No amplification
Pt. 4	Radical mastectomy (Madden) with axillary dissection	Grade-II moderately differentiated invasive ductal carcinoma (G2 pT2 pN1a)	No	No amplification
Pt. 5	Radical mastectomy (Madden) with axillary dissection	Intermediate nuclear grade ductal carcinoma in situ with cribriform/papillary pattern	Not available	Not available

FISH, fluorescent in situ hybridization

Tabella 3 Trattamento chirurgico ed esito istologico definitivo al pezzo operatorio

	Tipo di intervento chirurgico	Esito istologico	Presenza di calcificazioni	Valutazione dell'amplificazione genetica HER-2-NEU con metodica FISH
Pz 1: dx	Mastecomia sec. Madden con linfoadenectomia	Carcinoma duttale infiltrante moderatamente differenziato grado II (G2 pT2 pN1a)	Presenti	Assenza di amplificazione
Pz 1: controlat.	Mastectomia semplice con linfonodo sentinella	Carcinoma duttale infiltrante moderatamente differenziato grado II (G2 pT1c pN0)	Presenti, (tipo laminari)	Assenza di amplificazione
Pz 2	Mastecomia sec. Madden con linfoadenectomia	Carcinoma duttale infiltrante di alto grado nucleare con aspetti papillari (G2 pT1b pN0)	Assenti	Non pervenuto
Pz 3	Mastecomia sec. Madden con linfoadenectomia	Carcinoma duttale infiltrante moderatamente differenziato grado II tipo micropapillare invertito (G2 pT2 pN3a)	Presenti	Assenza di amplificazione
Pz 4	Mastecomia sec. Madden con linfoadenectomia	Carcinoma duttale infiltrante moderatamente differenziato grado II (G2 pT2 pN1a)	Assenti	Assenza di amplificazione
Pz 5	Mastecomia sec. Madden con linfoadenectomia	Carcinoma duttale in situ di grado nucleare intermedio varietà cribriforme con aspetti papillari	Non pervenuto	Non pervenuto

FISH, fluorescent in situ hybridization

15] was the early age of onset of the breast cancers in our series (71 versus 57.8 years). Furthermore, we noted a variation in the frequency of breast cancers identified in males referred to our breast imaging service, which went from an average of one case per year in the past 5 years to five cases last year. Although we cannot exclude a chance fluctuation among the population, this finding needs to be monitored given that there has been no change in yearly number of male users of our service (30 males out of 5,000 mammographic studies performed annually).

The development of breast cancers seen in our series does not appear to be correlated with exposure to any specific risk factor; rather, it seems to have been influenced by hormonal imbalances induced by excessive body fat, a feature common to all our patients. Obesity has been implicated in the development of male breast cancer [2, 3, 16] because it is associated with enhanced aromatization of androgens in the peripheral fat and reduction of sex-hormone-binding globulin, resulting in >30% increase in circulating oestrogen levels [5, 17].

Among the studies investigating obesity as a major risk factor for breast cancer in women [18, 19], several have reported a close correlation between increased body weight and cancers with positive receptor status for both oestrogen and progesterone (OR+PR+) [20–22], with specific expression of ER \cdot receptors (instead of the ER, receptors that occur in normal epithelial tissue) on malignant cells [23]. Similarly, immunohistochemical analyses of male breast cancers showed a strong positivity for both oestrogen (81%–94% of cases) and progesterone (74% of cases) receptors and a overexpression of HER2-neu [2, 24]. These data were also confirmed by our series, where all carcinomas were OR+PR+ (with mean rates of positivity of 94.5% and 90.6%, respectively).

Furthermore, other factors may have contributed to determining this specific receptor pattern, in particular, the intake of alcohol (≥ 10.0 g/day) [5] and red meat (≥ 57.0 g/day), which a number of studies have shown to be capable of enhancing ER \cdot transcriptional activity in cancer cells [25–29].

An altered hormonal status combined with other known risk factors, such as family history, may have promoted the synergic action of several elements implicated in the aetiopathogenesis of the cancers, thus amplifying the consequences of a possible underlying gene mutation (e.g., BRCA2 or AR, CYP17, CHEK2) [5]. To explore the possible presence of genetic alterations, also in view of their important role in female breast cancers [3, 5], all subjects in our series were referred for BRCA2 genetic testing [16], the results of which were available at the time of writing this study.

Medical history evaluation using a specially devised form revealed a marked lack of awareness of the disease, which was unknown to all subjects. The low index of

infatti non sembra essere correlata all'esposizione ad uno specifico fattore di rischio, ma in qualche modo influenzata dallo squilibrio ormonale indotto dall'eccesso di grasso corporeo, presente in tutti gli individui. L'obesità è notoriamente implicata nell'eziologia del carcinoma della mammella maschile [2, 3, 16], in quanto determina, attraverso l'aromatizzazione degli androgeni nel tessuto adiposo periferico e la riduzione della globulina legante gli ormoni sessuali, un incremento dei livelli degli estrogeni circolanti che può superare il 30% [5, 17].

Tra gli studi condotti sul ruolo dell'obesità quale importante fattore di rischio per l'insorgenza di carcinoma della mammella nelle donne [18, 19], alcuni hanno evidenziato una stretta associazione tra aumento del peso corporeo e comparsa di tumori della mammella caratterizzati da uno status recettoriale positivo sia per gli estrogeni che per il progesterone (ER+PR+) [20–22], con specifica espressione sulle cellule maligne, di recettori ER β (al posto degli ER, normalmente presente nel tessuto epiteliale normale) [23]. Analogamente, dalle analisi immuno-istochimiche condotte sui carcinomi maschili è emersa una forte positività sia per i recettori degli estrogeni (dall'81% al 94% dei casi) che per il progesterone (74%) ed una iperespressione di HER2-neu [2, 24]. Tali dati sono confermati anche nella nostra casistica ove tutti i carcinomi risultano essere ER+PR+ (con valore medio di positività rispettivamente del 94,5% e del 90,6%).

Si è inoltre osservato che altri fattori possono aver contribuito a determinare tale specifico pattern recettoriale: in particolare il consumo di alcool ($\geq 10,0$ g/die) [5] e di carne rossa ($\geq 57,0$ g/die) che alcuni studi hanno dimostrato essere in grado di incrementare l'attività trascrizionale di ER \cdot nelle cellule maligne [25–29].

Un background ormonale alterato associato ad altri noti fattori di rischio, quali una storia familiare positiva, può aver favorito l'azione sinergica di più elementi implicati nella eziopatogenesi del tumore, amplificando le conseguenze di un'eventuale mutazione genetica di base (ad es. alterazioni a carico di BRCA2 o altri geni quali AR, CYP17, CHEK2) [5]. Per sondare la possibile presenza di alterazioni genetiche, visto anche il loro importante ruolo nell'insorgenza del carcinoma della mammella femminile [3, 5], tutti i soggetti della nostra casistica sono stati inviati in consulenza genetica per lo studio del gene BRCA2 [16], di cui si attendono i risultati definitivi.

Dall'indagine anamnestica, effettuata con apposita scheda, è emersa una considerevole carenza d'informazioni sulla malattia, sconosciuta a tutti. Il basso sospetto diagnostico sia da parte dei pazienti che dei loro medici ha spesso comportato una lunga convivenza con il sintomo: i soggetti intervistati hanno atteso in media 11 mesi prima di sottoporsi ad un'indagine strumentale ed in letteratura sono riportati tempi ancora maggiori, fino a 35 mesi di ritardo

diagnostic suspicion of the patients and their doctors often resulted in long delays before presentation: the subjects waited an average of 11 months before seeking medical attention, and the delays reported in the literature are even longer – up to 35 months on average [30]. Another important aspect that emerged in the course of the patient interviews was the psychological impact of the disease. The patients' main concern was not so much having to live with a disease considered to affect typically women as having to face debilitating surgical and pharmacological treatment, the uncertainty of a cure and the risk of recurrence.

Conclusion

In conclusion, as with female breast cancer, male breast cancer is influenced by hormonal changes that can in part be monitored as a form of primary prevention (such as low-calorie dietary regimes) and in part be exploited for treatment purposes (use of antioestrogen drugs). There is therefore a need to introduce awareness campaigns to inform the public about the disease and the importance of imaging studies, such as mammography, and ensure that certain symptoms are not overlooked, as they can guarantee an early diagnosis and thus better outcomes in terms of treatment and survival.

Conflict of interest statement The authors declare that they have no conflict of interest to the publication of this article.

References/Bibliografia

1. Yang WT, Whitman GJ, Yuen EHY (2001) Sonographic features of primary breast cancer in men. *AJR Am J Roentgenol* 176:413–416
2. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN (2002) Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 137:678–687
3. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN (2006) Male breast cancer. *Lancet* 367:595–604
4. Aretini P, D'Andrea E, Pasini B (2003) Different expressivity of BRCA1 and BRCA2: analysis of 179 Italian pedigrees with identified mutation. *Breast Cancer Res Treat* 81:71–79
5. Weiss JR, Moysich KB, Swede H (2005) Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:20–26
6. Martynowicz H, Medras M, Andrzejak R (2005) Occupational risk factors and male breast cancer. *Med Pr* 56:405–410
7. Jellici E, Malagò R, Remo A, Bonetti F (2005) Imaging of male breast. *Radiology* 110:570–588
8. Goss PE, Reid C, Pintilie M et al (1999) Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–1996. *Cancer* 85:629–639
9. Hutten N, Benchellal Z, Wagner A et al (2002) Male breast cancer: 19 case reports. *Ann Chir* 127:619–623
10. Boughey JC, Bedrosian I, Meric-Bernstam F et al (2006) Comparative analysis of sentinel lymph node operation in male and female breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 203:475–480
11. Reid-Nicholson MD, Tong G, Cangiarella JF, Moreira AL (2006) Cytomorphologic features of papillary lesions of the male breast. A study of 11 cases. *Cancer Cytopathol* 108:222–230
12. Gomez-Aracil V, Mayayo E, Azua J, Arraiza A (2002) Papillary neoplasms of the breast: clues in fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 13:22–30
13. Nayar R, De Frias DV, Bourtsos EP et al (2001) Cytologic differential diagnosis of papillary pattern in breast aspirates: correlation with histology. *Ann Diagn Pathol* 5:34–42
14. Choi YD, Gong GY, Kim MJ, Lee JS (2006) Clinical and cytologic features of papillary neoplasm of the breast. *Acta Cytol* 50:35–40
15. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al (2004) Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 101:51–57
16. Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR (2006) Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control* 17:127–136
17. Sasano H, Suzuki T, Nakata T, Moriya T (2006) New development in intracrinology of breast carcinoma. *Breast Cancer* 13:129–136

Conclusione

In conclusione, possiamo affermare che il carcinoma della mammella maschile, al pari di quello femminile, si presenta guidato da alterazioni ormonali che possono essere in parte monitorizzate per adottare forme di prevenzione primaria (quali l'uso di regimi alimentari a basso introito calorico) ed in parte sfruttate ai fini terapeutici (utilizzo di farmaci anti-estrogeni). Risulta quindi importante realizzare campagne informative sulla patologia e sull'importanza delle indagini strumentali ad essa correlate, quali la mammografia, affinché non vengano più sottovalutati certi sintomi che possono invece garantire l'identificazione di lesioni ad uno stadio precoce, con migliori risultati in termini di terapia e di sopravvivenza.

18. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N et al (2004) Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 111:762–771
19. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ et al (2003) Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95:1079–1085
20. Suzuki R, Rylander-Rudqvist T, Ye W et al (2006) Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 119:1683–1689
21. Cotterchio M, Kreiger N, Theis B et al (2003) Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen- and progesterone-receptor subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12:1053–1060
22. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY et al (2004) Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* 96:218–228
23. Kuhl H (2005) Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 51:83–97
24. Avisar E, McParland E, Dicostanzo D, Axelrod D (2006) Prognostic factors in node-negative male breast cancer. *Clin Breast Cancer* 7:331–335
25. Suzuki R, Ye W, Rylander-Rudqvist T et al (2005) Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 97:1601–1608
26. Singletary KW, Frey RS, Yan W (2001) Effect of ethanol on proliferation and estrogen receptor-alpha expression in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 165:131–137
27. Fan S, Meng Q, Gao B et al (2000) Alcohol stimulates estrogen receptor signaling in human breast cancer cell lines. *Cancer Research* 60:5635–5639
28. Cho E, Chen WY, Hunter DJ et al (2006) Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* 166:2253–2259
29. Guenel P, Cyr D, Sabroe S et al (2004) Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 15:571–580
30. El Omari-Alaoui H, Lahiri I, Nejjar I et al (2002) Male breast cancer. A report of 71 cases. *Cancer Radiother* 6:349–351