



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

**ΜΠΣ: «ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ:
ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

«ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ»

“MALE BREAST CANCER. PROGNOSTIC FACTORS.”

ΚΟΚΚΑΛΗ ΝΙΚΟΛΕΤΤΑ-ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

ΑΘΗΝΑ, 2021

**Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη:**

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ:
ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

**Που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών.**

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΟΝΝΗ Α.	ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ (ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ)
ΖΑΓΟΥΡΗ Φ.	ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΚΟΝΤΟΣ Μ.	ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ:ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΣΙΑ ΤΗΣ
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ»**

**MSc: “NEOPLASTIC DISEASE IN HUMANS:APPROACH IN THE CONTEXT OF
PRECISION MEDICINE (DIAGNOSIS AND TARGETED TREATMENT)”**

Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος

Ανδρέας Χ. Λάζαρης, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τίτλος ΜΔΕ: «Καρκίνος μαστού σε άνδρες. Προγνωστικοί Δείκτες»

“Male Breast Cancer. Prognostic factors.”

Όνομα: Κόκκαλη Νικολέττα-Αικατερίνη

Αρ.Μητρώου:20170578

Επάγγελμα/Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

Τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Αφροδίτη Νόννη, Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)

Φλώρα Ζαγουρή, Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Μιχαήλ Κοντός, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	8
<i>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</i>	
1.1 Επιδημιολογία ανδρικού καρκίνου του μαστού και παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της νόσου	9
1.2 Δημογραφικά δεδομένα ανδρικού πλυθισμού με καρκίνο του μαστού.....	15
1.3 Βιολογικά χαρακτηριστικά και Γενετικές / Επιγενετικές μεταλλάξεις στον ανδρικό καρκίνο του μαστού	19
1.4 Ενδοκρινείς παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενες με τον καρκίνο του μαστού	25
1.5 Παθολοανατομική ανασκόπηση στοιχείων ανδρικού καρκίνου του μαστού.....	28
<i>2. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ</i>	
2.1 Οι μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1/2	35
2.2 Ο πρωτεϊνικός υποδοχέας HER 2	41
2.3 Ο δείκτης πολλαπλασιασμού των γονιδίων ki67	43
2.4 Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53.....	46
2.5 Το σύνδρομο του Klinefelter	52
2.6 Ανδρογονικός υποδοχέας (AR)	57
2.7 Οιστρογονικοί και Προγεστερονικοί υποδοχείς (ER,PR)	63
<i>3.ΣΥΖΗΤΗΣΗ</i>	
3.1 Ανδρικός καρκίνος μαστού –Μελλοντική προσέγγιση της νόσου.....	72
<i>4.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</i>	74
<i>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</i>	75

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια σπάνια ασθένεια στους άνδρες, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν το 1% των συνολικών περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, παγκοσμίως. Μολονότι ο καρκίνος μαστού στους άνδρες είναι μια νόσος, η οποία δεν έχει μελετηθεί, όπως ο καρκίνος μαστού σε γυναίκες, εντούτοις χρήζει της ίδιας προσοχής και σημασίας. Λόγω της χαμηλής συχνότητας εμφάνισης, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, που να παρέχουν πληροφορίες, σχετικά με τη βέλτιστη διάγνωση και θεραπεία, για τους άνδρες ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Σε αυτό το πλαίσιο, πολλά στοιχεία λαμβάνονται από τον γυναικείο καρκίνο του μαστού. Οι διαφορές που σχετίζονται με το φύλο στον καρκίνο του μαστού σχετίζονται, μεταξύ άλλων, με το διαφορετικό γενετικό και ορμονικό περιβάλλον, καθώς και την ανατομική σύσταση στους άνδρες. Αυτή η ανασκόπηση επικεντρώνεται στην επιδημιολογία, στα βιολογικά χαρακτηριστικά, που παρουσιάζει ο καρκίνος του μαστού στους άνδρες, στη σημαντικότητα των προγνωστικών δεικτών, καθώς και στις κλινικές μελέτες, οι οποίες προσπαθούν να προσδιορίσουν τη ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση αυτών. Για να βελτιστοποιηθεί το αποτέλεσμα της νόσου και το θεραπευτικό αποτέλεσμα, αυτά τα δεδομένα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τη βελτίωση του θεραπευτικού δείκτη των ανδρών ασθενών με καρκίνο του μαστού. Τέλος, όπως ενδελεχώς εξετάστηκαν οι προγνωστικοί δείκτες σε αυτή την ανασκόπηση, κρίνεται απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψιν στην καθημερινή κλινική πρακτική, αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού στον ανδρικό πληθυσμό, οι εξής προγνωστικοί δείκτες: ο δείκτης πολλαπλασιασμού ki67, το γονίδιο BRCA2, το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, καθώς και οι υποδοχείς (AR, ER, PR). Η πρωτεΐνη HER2 είναι εξίσου σημαντική, παρόλα αυτά είναι αναγκαία η μελέτη αυτής, για να κατανοήσουμε καλύτερα τον ρόλο που διαδραματίζει στον ανδρικό καρκίνο μαστού. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εξετασθεί και το ενδεχόμενο ύπαρξης του συνδρόμου Klinefelter.

ABSTRACT

Breast cancer is a rare disease in men that accounts for almost 1% of all breast cancer cases worldwide. Male breast cancer is a disease that has not been studied as much as breast cancer in women and it still needs the same attention and importance. Due to the low incidence, there are no randomized clinical trials to provide information on the optimal diagnosis and treatment for male breast cancer patients. Because of this, many items are obtained from female breast cancer. This review focuses on the epidemiology, the biological characteristics of breast cancer in men, the importance of prognostic markers as well as clinical studies, which seek to identify the need for further investigation of these. In order to optimize the outcome of the disease and the efficiency of the treatment, these data should be taken into account to improve the therapeutic index of male breast cancer patients. Finally, as the prognostic indicators in this review were thoroughly examined, it is necessary to take into account in daily clinical practice, regarding breast cancer in male population, the following prognostic indicators: the proliferation index ki67, the gene BRCA2, the gene p53, the tumor receptors (AR, ER, PR). HER2 protein is just as important, however, it is necessary to be further studied, for the better understanding of its role, in male breast cancer. In some cases, the possibility of Klinefelter syndrome may be considered.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε κατά την περίοδο του Ακαδημαϊκού Έτους 2019 - 2020, στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο : Έρευνα και κλινικοπαθολογοανατομική προσέγγιση στο πλαίσιο της εξατομικευμένης έρευνας» του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η εργασία πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη της κας Αφροδίτης Νόννη, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ, με συνεπιβλέποντες την κα Φλώρα Ζαγουρή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ και τον κ. Μιχάλη Κοντό, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Ιατρικής του ΕΚΠΑ. Αντικείμενο της εργασίας αυτής είναι ο καρκίνος μαστού σε άνδρες και ο ρόλος των προγνωστικών δεικτών, στη νόσο αυτή.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου καθώς και την ευγνωμοσύνη μου στον Διευθυντή και Επιστημονικό Υπεύθυνο του ΠΜΣ «Νεοπλασματική Νόσος Στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στο Πλαίσιο της Εξατομικευμένης Έρευνας» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, Καθηγητή κ. Ανδρέα Χ. Λάζαρη, για την πολύτιμη βοήθειά του καθ' όλη τη διάρκεια αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος. Η καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια των μαθημάτων και των εργαστηρίων ήταν πολύτιμη.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Νόννη Αφροδίτη, επιβλέπουσα της Διπλωματικής εργασίας, για την αμέριστη υποστήριξή της στην υλοποίηση αυτής, τόσο στο σχεδιασμό όσο και στην εκτέλεσή της .

Εν συνεχεία, θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Φλώρα Ζαγουρή για την πολύτιμη βοήθειά της στην εκπόνηση αυτής της εργασίας καθώς και την επίλυση ζητημάτων ως προς την πραγμάτωσή της.

Ωστόσο, θα ήταν μεγάλη παράλειψη εάν δεν αναφερόμουν στον εξάίρετο ιατρό κ. Ιωάννη Ντάναση-Σταθόπουλο, ο οποίος με βοήθησε σημαντικά στην υλοποίηση της εργασίας αυτής .

Επιπλέον, ένας ακόμη σημαντικός άνθρωπος, ο οποίος συνέβαλε καταλυτικά στην εργασία αυτή, με τη σωστή καθοδήγησή της, είναι η Επικ. Καθηγήτρια Μαρία Γαβριατοπούλου. Θερμές ευχαριστίες τόσο για τη βοήθειά της, όσο και για την υποστήριξή της, καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης αυτής της εργασίας.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου για την αμέριστη καθημερινή τους συμπαράσταση, την υπομονή τους καθώς και τη θετική τους σκέψη.

Ευχαριστώ από καρδιάς τον Ευθύμιο, τη Μαρίνα, την Ευγενία, τη Βάγια.

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ



Εικόνα 1 Επιδημιολογικός χάρτης (NingLiu et al. ,2018)

Ο καρκίνος μαστού σε άνδρες είναι σπάνιος. Λόγω αυτού, το μεγαλύτερο ποσοστό των ερευνητικών πρωτοκόλλων μελετούν περισσότερο και ενδελεχώς το γυναικείο καρκίνο μαστού (FBC). Ο ανδρικός καρκίνος μαστού κατέχει μόλις το 1% των συνολικών νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών, τόσο στον ανδρικό όσο και στον γυναικείο πληθυσμό (Εικόνα 1), ποσοστό, το οποίο ανεβαίνει σε ορισμένες ομάδες ασθενών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, έως και το 15%. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου ακόμη δεν έχει διευκρινιστεί. Το μόνο σίγουρο είναι, ότι οι ορμόνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην έκβαση της νόσου. Συνήθως εμφανίζεται σε άτομα μεγάλης ηλικίας, κάτι το οποίο αυξάνει και τον αριθμό, τον σχετιζόμενο με τη θνησιμότητα. Αν και δεν έχει μελετηθεί, λοιπόν, σε βάθος στο βαθμό που έχουν μελετηθεί άλλες συχνότερες κακοήθειες, παρόλα αυτά, όπως διαφαίνεται από τα νεότερα στατιστικά δεδομένα έχει αρκετές ομοιότητες με τον γυναικείο καρκίνο μαστού.

Έτσι σε γενετικό επίπεδο, ο καρκίνος του μαστού έχει αποδειχθεί ότι έχει σχέση: α) με μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA2, β) με το σύνδρομο του Klinefelter (άτομα που φέρουν XXY), και τέλος γ) με το θετικό οικογενειακό ιστορικό. Ειδικά, στους τελευταίους υπάρχει κατά 2.5 φορές αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου .

Γενετικοί παράγοντες, οι οποίοι ακόμη βρίσκονται υπο διερεύνηση, αλλά ωστόσο είναι πιθανό να προκαλέσουν καρκίνο του μαστού σε άνδρες (MBC), είναι οι μεταλλάξεις των υποδοχέων των ανδρογόνων, ο πολυμορφισμός του CYP17, το Σύνδρομο του Cowden και οι μεταλλάξεις του γονιδίου CHEK2. Επιπρόσθετα, στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται οι μη φυσιολογικές ορμονικές τιμές ανδρογόνων / οιστρογόνων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν τόσο σε παχυσαρκία, όσο και σε διαταραχές στην ανατομία ή / και λειτουργία των όρχεων (κρυψορχία, ορχεκτομή κλπ.) (Πίνακας 1).

Risk factor	Male breast cancer	Female breast cancer
Higher age	X	X
Family history	X	X
BRCA1 or BRCA2 mutation	X	X
p53 mutations	X	X
History of therapeutic radiation	X	X
AR mutations	X	
Cytochrome P45017	X	
Loss of PTEN	X	
CHEK2 gene mutations	X	
XXY karyotype (Klinefelter's)	X	
Early menarche (<10)		X
Older age at first pregnancy		X
Nulliparous		X
Older age at menopause (>55)		X
Absence of breastfeeding		X

Πίνακας 1 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ ανδρών και γυναικών (Zhu J. et al. , 2015) .

Η έκθεση σε ακτινοβολία θεωρείται επίσης πιθανός παράγοντας, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά και να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρκίνου. Άλλοι πιθανοί παράγοντες, οι οποίοι έχουν μελετηθεί κι έχει δειχθεί, ότι μπορεί να σχετίζονται με το συγκεκριμένο είδος καρκίνου είναι η γυναιομαστία (η οποία να σημειωθεί, ότι μπορεί να εμφανισθεί και σε υγιή άτομα), η εργασιακή έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες, όπως η έκθεση σε πολυκυκλικούς αρωματικούς παράγοντες υδροξειδίου, ή σε υψηλές θερμοκρασίες, ο καρκίνος του προστάτη, καθώς και κάποιοι διατροφικοί παράγοντες, όπως η μεγάλη ποσότητα κατανάλωσης κρέατος, λαχανικών, αλκοόλ. Βέβαια, η συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με την εμφάνιση της κακοήθειας εμπεριέχει όλους τους εγγενείς περιορισμούς της διατροφικής επιδημιολογίας και ιδιαίτερα, όταν τα δεδομένα προέρχονται από αναδρομικές μελέτες. Επιπρόσθετα, καλοήθεις καταστάσεις, όπως η έκκριση υγρού από τη θηλή ή κάποιο τραύμα στο στήθος είναι δυνατό να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της νόσου (Weiss JR. et al. 2005). Ιδιαίτερα αξιοσημείωτο είναι, πως οι άρρενες ασθενείς με καρκίνο του μαστού διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης μιας δεύτερης κακοήθειας.

Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού ανά ηλικία δείχνουν μια σημαντική διαφορά μεταξύ της ανδρών και των γυναικών. Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database), η ομάδα του Anderson σημειώνει, ότι η επιδημιολογική καμπύλη στους άνδρες εμφανίζει μια σταθερή κλίση με την άνοδο της ηλικίας, ενώ στις γυναίκες παρατηρείται μια ταχεία άνοδος μέχρι την ηλικία των 50 ετών, που ακολουθείται από μείωση του ρυθμού διάγνωσης από την εμμηνόπαυση και έπειτα (Anderson et al., 2004). Φαίνεται, λοιπόν, ότι ο MBC είναι παρόμοιος επιδημιολογικά με τον καρκίνο του μαστού μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες.

Επειδή ορισμένα επαγγέλματα συσχετίστηκαν με την έκθεση σε πιθανούς καρκινογόνους παράγοντες, αρκετές μελέτες έχουν αναλύσει αυτήν την πτυχή, αν και οι παλαιότερες μελέτες μπορεί να μη σχετίζονται με τα σημερινά πρότυπα εργασίας. Για παράδειγμα, η υψηλή θερμοκρασία περιβάλλοντος στους μύλους χάλυβα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο MBC, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των όρχεων (Mabuchi K. et al., 1985). Λόγω της τεχνολογικής προόδου στον δυτικό κόσμο, τέτοια επαγγέλματα είναι πλέον σπάνια.

Σε μια σκανδιναβική μελέτη σχετικά με τον καρκίνο, η σχέση μεταξύ MBC και επαγγελματικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων διαλυτών, μετάλλων και καυσαερίων, εξετάστηκε σε 1469 σκανδιναβικές περιπτώσεις MBC και 7345 μάρτυρες (Talibon M. et al., 2019). Υπήρξε σημαντική μείωση του κινδύνου μεταξύ ανδρών με υψηλότερο σωματικό φόρτο εργασίας. Επιπλέον, αυτό το όφελος αυξήθηκε με μεγαλύτερο επίπεδο έκθεσης σε περισσότερο φόρτο εργασίας. Υπήρξε αύξηση του κινδύνου, που σχετίζεται με την έκθεση σε τριχλωροαιθυλένιο, τους καπνούς συγκόλλησης, το μόλυβδο, τη σκόνη σιδήρου και ζύλου και μείωση για την εργασία με αμίαντο, σκόνη διοξειδίου του πυριτίου και υπερχλωροαιθυλένιο, αλλά όλες αυτές οι μελέτες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές .

Αντίθετα, το Κέντρο Έρευνας στην Επιδημιολογία (Inserm στη Γαλλία) ανέφερε μια μελέτη 104 ασθενών με MBC και 1901 μαρτύρων, όπου η έκθεση σε οργανικούς διαλύτες συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο (Laouali N. et al., 2018). Ωστόσο, ανέφεραν ότι η αθροιστική έκθεση σε τριχλωροαιθυλένιο > 23,9 μέρη ανά εκατομμύριο (ppm) έτη συσχετίστηκε με διπλασιασμό του κινδύνου, αλλά μόνο όταν ελήφθησαν υπόψη οι εκθέσεις για ≥ 10 χρόνια πριν από τη διάγνωση. Η μειωμένη χρήση ορυκτών καυσίμων, για το μετριασμό του φαινομένου του θερμοκηπίου, μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης MBC.

Περαιτέρω υποστήριξη για την προστατευτική επίδραση του υψηλότερου φυσικού φόρτου εργασίας προήλθε από το Καναδικό Σύστημα Επιτήρησης Επαγγελματικών Νοσημάτων, που διεξήγαγε μια μελέτη, μεταξύ 1983 και 2016, στην οποία υπήρχαν 17.865 περιπτώσεις με FBC και 492 MBC (Sritharan J. et al., 2019). Αυξημένοι κίνδυνοι εντοπίστηκαν σε άτομα με θέσεις εργασίας, όπως η διαχείριση, η διοίκηση και η διδασκαλία.

Η παχυσαρκία είναι ένας καθορισμένος παράγοντας κινδύνου, τόσο για το MBC όσο και για την μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με FBC, ωστόσο υπάρχουν διαφορές μεταξύ των φύλων (Neuhouser ML et al., 2015), (Brinton LA. et al., 2014) (Πίνακας 2).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

- Ηλικία

- Γενετικοί παράγοντες

Αποδεδειγμένοι 1.Οικογενειακό Ιστορικό

2.BRCA2>BRCA1

Πιθανοί παράγοντες :

- Ανδρογονικοί υποδοχείς

- CYP17

- CHEK2

- Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την αναλογία οιστρογονικών και ανδρογονικών υποδοχέων

- PALB2

- Παχυσαρκία

- Ορχίτιδα / Επιδιδυμίτιδα

- Φιναστερίδη

- Ραδιοτοξικότητα

- Ηλεκτρομαγνητικό πεδίο

- Αυξημένη θερμοκρασία

Άλλες ενώσεις όπως: 1.Τετραχλωροαιθυλένιο

2.Τριχλωροαιθυλένιο

3.Διχλωροαιθυλένιο

Άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου:

- Κατά τη γέννα (Συνήθως στις πρώτες γέννες) .

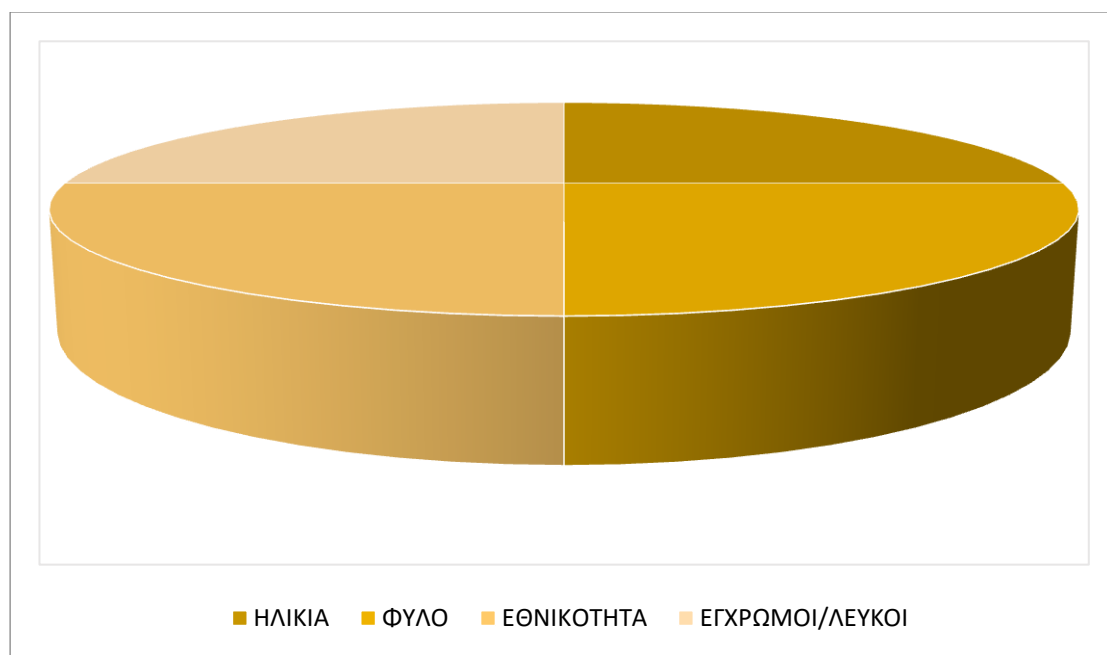
- Κατάγματα των οστών μετά τα 45 έτη

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε ανδρικό πληθυσμό (αποδεδειγμένοι και πιθανοί) ((M. Yalaza et al. , 2016)

Οι Keinan-Boker et al., διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) στην εφηβεία και του κινδύνου εμφάνισης MBC, σε μια μεγάλη μελέτη, 1.382.093 Εβραίων ανδρών, 16 έως 19 ετών (Keinan-Boker L. et al., 2018). Όλοι είχαν υποβληθεί σε ανθρωπομετρία, ένα γενικό τεστ νοημοσύνης και άλλες εξετάσεις μεταξύ 1967-2011. Υπήρχαν 97 περιπτώσεις MBC, που περιλαμβάνονται στις αναλύσεις. Σε σύγκριση με εφήβους με ΔΜΣ στο φυσιολογικό εύρος, υπήρχε

σημαντικά αυξημένος κίνδυνος MBC στα υπέρβαρα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ} < 30,0 \text{ kg / m}^2$). Οι υψηλές βαθμολογίες σε τεστ γενικής ευφυΐας ή η ευρωπαϊκή προέλευση συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο MBC. Πιθανώς αυτό ήταν ένα υποκατάστατο για τη σχετική έλλειψη σωματικής δραστηριότητας στις θέσεις εργασίας, που απέκτησαν τέτοια άτομα.

1.2 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ



Γράφημα 1: Καταμερισμός δημογραφικών δεδομένων ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και τη φυλή.

Το 2018, περίπου 2550 άνδρες διαγνώστηκαν με MBC στις ΗΠΑ, εκ των οποίων οι 480 κατέληξαν. Συγκριτικά, υπήρξαν περίπου 266.120 νέες διαγνώσεις σε γυναίκες με FBC και υπολογίζεται, ότι οι 40.920 πέθαναν (www.cancer.org, 2020). Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results database) το 2015, η συχνότητα του διηθητικού MBC είναι 1,1 : 100.000 άνδρες, ενώ είναι 126,5 : 100.000 για τις γυναίκες (SEER, 2020).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα στατιστικά στοιχεία στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό έρευνας για τον καρκίνο, κάθε χρόνο, υπολογίζεται ότι οι νέες διαγνώσεις φθάνουν περί τους 390 άνδρες. Επιπλέον, στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμήθηκε ότι 2600 άνδρες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού και 440 πέθαναν από αυτήν την ασθένεια το 2016. Ο MBC ευθύνεται για λιγότερο από το 1% όλων των καρκίνων του μαστού και λιγότερο από το 0,5% όλων των θανάτων από καρκίνο, στους άνδρες, στις Ηνωμένες Πολιτείες (Siegel R. et al., 2016). Η μέση ηλικία εμφάνισης του MBC είναι τα 72 έτη, σε σύγκριση με τα 61 έτη στις γυναίκες. Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων SEER (US Surveillance, Epidemiology, and End Results) των ΗΠΑ, τα ποσοστά εμφάνισης του MBC αυξήθηκαν ελαφρώς από το 1975 έως το 2004 (0,9-1,2 περιπτώσεις ανά 100.000

άνδρες). Ταχεία αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού των γυναικών παρατηρήθηκε στα μέσα της δεκαετίας του 1970 έως τα μέσα της δεκαετίας του 1990, στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, κυρίως λόγω της μεγαλύτερης εφαρμογής προληπτικού μαστογραφικού ελέγχου.

Ωστόσο, οι επιπτώσεις όπως και ο επιπολασμός για τον ανδρικό καρκίνο του μαστού διαφέρει από φυλή σε φυλή και από εθνικότητα σε εθνικότητα, καθώς οι Αφρικανο-αμερικανοί έχουν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν από καρκίνο του μαστού εν συγκρίσει με τους Καυκάσιους, τους Ισπανούς και τους Ασιάτες. Η μέση ηλικία εμφάνισης νόσου ορίζεται περίπου στα 68 έτη εν συγκρίσει με τις γυναίκες, στα 62 έτη (Hill TD. et al. 2005), (Howlader N. et al., 2016), (Howlader N. et al., 2017) .

Αξιοσημείωτο δε είναι το γεγονός, ότι ο καρκίνος του μαστού σε λευκούς άνδρες είναι 100 φορές λιγότερο εμφανιζόμενος σε σχέση με αντίστοιχο λευκό πληθυσμό γυναικών. Στους έγχρωμους πληθυσμούς μεταξύ γυναικών και ανδρών φαίνεται, ότι ο αριθμός εμφάνισης μεταξύ των δύο φύλων μειώνεται περίπου κατά 70 φορές. Αυτό που όμως έχει ιδιαίτερη σημασία είναι, ότι σύμφωνα με τα δεδομένα του οργανισμού αυτού, τόσο οι έγχρωμες γυναίκες, όσο και οι έγχρωμοι άνδρες τείνουν να έχουν χειρότερη πρόγνωση στην πορεία της νόσου (Goodman MT. et al., 1996). Σύμφωνα με στοιχεία καταγραφής του Αμερικανικού Ινστιτούτου μεταξύ 2012-2016, ο καρκίνος μαστού και για τα δυο φύλα κατέχει τη δεύτερη θέση αιτίας θανάτου με ποσοστό της τάξεως 20,6%. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, κατά τα έτη 1930-2016, ο καρκίνος μαστού αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες, ενώ κατά την ίδια χρονολογική περίοδο, ο ΜΒΚ δε συγκαταλέγεται στις συχνότερες κακοήθειες, που οδηγούν στο θάνατο, μεταξύ των ανδρών .

Τα ποσοστά θνησιμότητας στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και της δεκαετίας του 1990 τείνουν να είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με 3 δεκαετίες νωρίτερα, πιθανώς λόγω των εξελίξεων στη διαγνωστική και τη θεραπευτική. Η πιο πρόσφατη ανάλυση βάσης δεδομένων (SEER) δείχνει μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού και της θνησιμότητας τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, αλλά οι τάσεις ήταν μεγαλύτερες για τις γυναίκες.

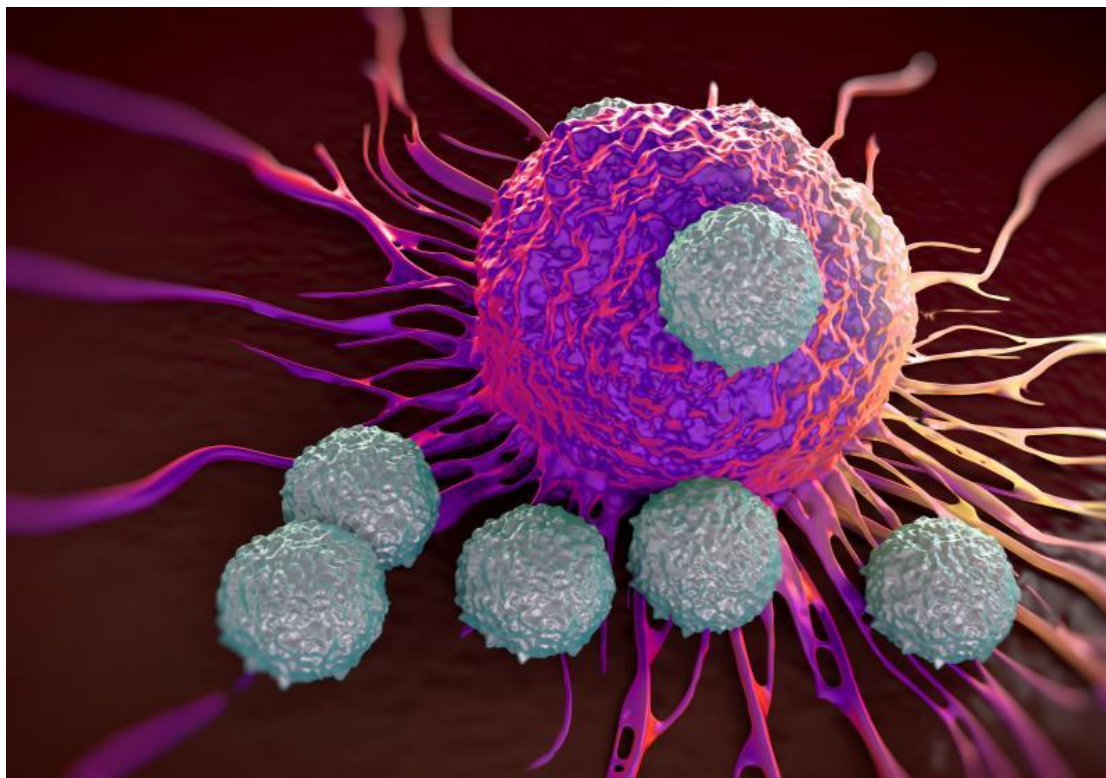
Συγκρίνοντας τους ασθενείς, που διαγνώστηκαν από το 1996 έως το 2005, με εκείνους κατά τα έτη από το 1976 έως το 1985, όσον αφορά την ηλικία, το στάδιο και τον βαθμό, ο θάνατος από καρκίνο του μαστού μειώθηκε κατά 28% στους άνδρες και 42% στις γυναίκες (Anderson WF. et al., 2010). Υπάρχουν επίσης φυλετικές διαφορές. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η αναλογία καρκίνου του μαστού μεταξύ γυναικών και ανδρών είναι περίπου 100:1 στους λευκούς και 70:1 στους έγχρωμους πληθυσμούς. Τα ποσοστά εμφάνισης με προσαρμοσμένη την ηλικία ανά 100.000 άντρες είναι υψηλότερα σε έγχρωμους (1,65), ενδιάμεσα σε λευκούς (1,31) και χαμηλότερα στους Ισπανόφωνους (0,68) και Ασιάτες / Ειρηνικούς Νήσους (0,66). Οι έγχρωμοι πληθυσμοί διαγιγνώσκονται επίσης σε νεαρή ηλικία και σε πιο προχωρημένο στάδιο σε σύγκριση με άλλες εθνικότητες (O'Malley C. et al., 2005). Όπως και οι έγχρωμες γυναίκες, οι έγχρωμοι άνδρες έχουν αυξημένη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού ακόμη και μετά από προσαρμογή σε κλινικούς, δημογραφικούς και θεραπευτικούς παράγοντες.

Η κατανομή των υποτύπων του όγκου είναι επίσης διαφορετική μεταξύ φυλετικών ομάδων. Στη μεγαλύτερη μελέτη με βάση τον πληθυσμό, που αξιολόγησε τους υποτύπους όγκου του μαστού σε 606 ασθενείς με MBC, το 82,8% των λευκών ανδρών είχαν όγκους με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, το 14,6% είχε HER2 + και 2,6% είχαν τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Αντιθέτως, μεταξύ των έγχρωμων, το 73,3% είχε ορμονοευαίσθητους όγκους, το 17,8% είχε HER2 + όγκους και το 8,9% είχαν τριπλά αρνητικούς όγκους. Μεταξύ των Ισπανόφωνων, το 77,6% είχε όγκους θετικούς σε υποδοχείς ορμονών, το 16,4% είχε HER2+ όγκους και το 6% είχαν τριπλά αρνητικό καρκίνο. Μεταξύ των ασθενών με όγκους θετικούς σε υποδοχείς ορμονών, οι έγχρωμοι πληθυσμοί και οι Ισπανόφωνοι είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν αρνητικούς όγκους για τους υποδοχείς προγεστερόνης (PR), από τους λευκούς. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επιβίωση, σύμφωνα με τον υπότυπο του όγκου ($p = 0.8$).

Μεταξύ των ασθενών με θετικούς υποδοχείς ορμονών, οι έγχρωμοι πληθυσμοί παρουσίασαν τη χειρότερη επιβίωση (Chavez-MacGregor M. et al., 2013). Κατά το 2018, στο Ηνωμένο Βασίλειο, υπολογίζεται ότι 389 νέα περιστατικά ανδρών διεγνώστηκαν, εκ των οποίων τα 30 ήταν *in situ* καρκίνωμα. Από τους 390 άνδρες, οι 55 πέθαναν, οι περισσότεροι δε εξ' αυτών ήταν πάνω από 75 χρονών.

Παγκοσμίως, το μεγαλύτερο ποσοστό περιστατικών κατέχουν το Ισραήλ 1,24:100.000, ακολουθούν οι Φιλιππίνες, η Ιταλία και η Γαλλία. Τα μικρότερα ποσοστά κρουσμάτων καρκίνου μαστού σε άνδρες κατέχουν η Ταϊλάνδη 0,16:100.000, η Ιαπωνία, η Σιγκαπούρη και η Κολομβία. Σημαντική είναι η μείωση θνησιμότητας με την πάροδο των χρόνων, κάτι που σημαίνει, ότι υπάρχει έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση της νόσου .

1.3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΣΕ ΑΝΔΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ



Εικόνα 2: Σύνδεση κυττάρων (Cardoso et al. ,2018)

Σύμφωνα με το Εθνικό ινστιτούτο έρευνας των Ηνωμένων Πολιτειών για τον Καρκίνο, μεταξύ των ετών 1973 έως και το 2005, το 92% από τις 5494 περιπτώσεις ασθενών ήταν ορμονοευαίσθητοι (Anderson WF. et al., 2010), (Culell P. et al., 2007), (Moore J. et al., 1998), αποτέλεσμα, το οποίο διαφαίνεται σε πληθώρα αναλύσεων. Στις γυναίκες όπως και στους άνδρες, ο διηθητικός καρκίνος μαστού κατέχει το μεγαλύτερο ποσοστό. Ωστόσο, πιο συχνά συναντάται στους άντρες, σύμφωνα με τα συγκεκριμένα δεδομένα, το θηλώδες καρκίνωμα, εν αντιθέσει με το λοβιακό καρκίνωμα, που δεν είναι συχνά εμφανιζόμενο (Burga AM. et al., 2006), (Culell P. et al., 2007), (Tan PH. et al., 1997) .

Σημαντικό είναι ν' αναφερθεί, σε αυτό το σημείο, πως λόγω των μειωμένων κλινικών μελετών συνεπώς και αποτελεσμάτων-δεδομένων, υπάρχει μια ασάφεια ως προς την ταξινόμηση καθώς και το ρόλο, που μπορεί να διαδραματίζει το HER-2 γονίδιο.

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, λόγω της σπανιότητας της νόσου του καρκίνου του μαστού σε άνδρες, διαγιγνώσκεται σε μεγάλο ποσοστό, όταν η νόσος έχει επεκταθεί και σε άλλες περιοχές.

Αυτό που είναι εξίσου ενδιαφέρον είναι η ταξινόμηση. Ο βαθμός κακοήθειας (grade) του καρκινώματος είναι συνηθέστερα 3 και το 45% των ασθενών ήταν HER2 (+) (Willsher PC. et al., 1997). Σχεδόν στο 40% των συνολικών περιστατικών (n=1180), ο όγκος κατατάχθηκε στο grade 3, όταν συγκρίθηκε με μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Anderson WF. et al., 2004). Άλλες έρευνες, με μικρότερο δείγμα, κατέδειξαν κάποια άλλα βιολογικά χαρακτηριστικά, όπως τη μη ύπαρξη μεταλλάξεων του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 και την έκφραση του γονιδίου p21, ενώ κάποιες άλλες ανέδειξαν την έκφραση του p53, με σχεδόν πλήρη αντιστοιχία με τις τιμές των γυναικών (Andre S. et al., 2004) .

Ενδιαφέρον έχουν και κάποιες άλλες μελέτες, οι οποίες όμως βρίσκονται ακόμη σε πολύ πρώιμο στάδιο. Προσπαθούν λοιπόν να ερμηνεύσουν το σκοπό, όπως και τη σημαντική λειτουργία, που μπορεί να έχει ο αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης (Curigliano G. et al., 2002). Συμπληρωματικά, εξετάζουν κάποια μονοπάτια των ανδρογόνων, που ίσως να είναι πιο ενεργά σε σχέση με αντίστοιχα μονοπάτια στο γυναικείο καρκίνο μαστού (Serra Diaz C. et al., 1999). Σε κλινικά περιστατικά, μεταξύ 34%-95% των εξεταζόμενων δειγμάτων, βρέθηκε ότι υπήρξε ανοσοϊστοχημική έκφραση των υποδοχέων των ανδρογόνων (Murphy CE. et al., 2008), (Kidwai N. et al., 2008), (Pich A. et al., 1999). Επιπλέον, η προλακτίνη, σε άλλες μικρές μελέτες, αποδεικνύεται ως παράγοντας καρκινογένεσης (Ferreira M. et al., 2008) .

Σε γενετικό επίπεδο, κάποιες ανωμαλίες, οι οποίες συμβαίνουν στο γυναικείο καρκίνο μαστού συναντώνται και στον ανδρικό καρκίνο μαστού. Μια έρευνα, που έγινε για να αναλύσει σε βάθος τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες, που συμβαίνουν και στα δυο φύλα, έδειξε, πως μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA-2 συναντώνται αρκετά συχνά στους άντρες (Tirkkonen M. et al., 1999) .

Αξιοσημείωτο δε, είναι, ότι περίπου οι ίδιες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, που ανευρέθησαν στις γυναίκες, ήταν και στο ανδρικό φύλο.

Άλλα γονίδια, που μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση αυτής της νόσου, όταν μεταλλάσσονται ή όταν υπερεκφράζονται, ήταν ο υποδοχέας EGFR και το γονίδιο CCD1, καθώς και η μειωμένη έκφραση των γονιδίων EMSY και CPD, όπως και η υπερμεθυλίωση των ESR1, BRCA1, BRCA2, κάτι που στο γυναικείο καρκίνο μαστού είναι λιγότερο συχνά εμφανιζόμενο γεγονός (Kornegoor R. et al., 2012) .

Σε μια μελέτη, που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 23 κέντρων και δημοσιεύθηκε σε Ευρωπαϊκό Ογκολογικό Συνέδριο στο Σαν Αντόνιο, ερευνητές ανέλυσαν τα δείγματα από 1473 άνδρες, που διεγνώσθησαν με καρκίνο μαστού και θεραπεύτηκαν από αυτόν μεταξύ 1990 και 2010. Με την πάροδο του χρόνου, η έρευνα έδειξε, πως το ποσοστό της επιβίωσης, χρόνο με το χρόνο, φαινόταν ότι βελτιώνονταν. Σε αντίθεση με την επιβίωση, τα ποσοστά πρόγνωσης της νόσου δεν βελτιώθηκαν, ενώ στο γυναικείο καρκίνο μαστού ισχύει το ακριβώς αντίθετο. Το 92% των όγκων εξέφραζαν τους οιστρογονικούς υποδοχείς ER, ποσοστό, το οποίο στις γυναίκες ήταν περί το 70%. Μόλις το 5% εξέφραζε το HER2. Τέλος, το 1% όλων των περιπτώσεων δεν εξέφραζε ούτε τους οιστρογονικούς υποδοχείς, ούτε τους προγεστερονικούς υποδοχείς, ούτε το γονίδιο HER2, ποσοστό που στις γυναίκες ανεβαίνει στο 15%. Το 77% των όγκων ήταν ορμονοευαίσθητοι και θεραπεύτηκαν με ορμονοθεραπεία (Vermeulen MA. et al., 2016).

Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Ερευνητικό Πρόγραμμα, που αφορά τον καρκίνο μαστού σε άνδρες, αναδείχθηκαν γονιδιακές αλλαγές, με τη μέθοδο της αλληλούχισης (sequencing) του RNA. Αυτή η έρευνα προσπάθησε να προσεγγίσει κατά το μέγιστο το βιολογικό χαρακτήρα του καρκίνου του μαστού σε άνδρες και προέβαλε τα εξής στοιχεία: Το πρώτο και κύριο ήταν ότι ο MBC δε διαφέρει πολύ από τον FBC, όσον αφορά το γενετικό υπόβαθρο. Δεύτερον, η κυριότερη διαφορά αφορά τον υπότυπο του καρκινώματος, καθώς οι ορμονοεξαρτώμενοι όγκοι υπερέχουν στο ανδρικό φύλο, σε σχέση με το γυναικείο (luminal). Δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές όσον αφορά τις μεταλλάξεις γονιδίων. Οι πιο συχνά απαντώμενες μεταλλάξεις στον καρκίνο μαστού σε άνδρες είναι, κατά τη μελέτη αυτή, στο γονίδιο PIK3CA(20%) και GATA3(15%). Ένας πολύ σημαντικός βιολογικός παράγοντας είναι η κληρονομικότητα (Piscuoglio S. et al., 2016) .

Σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού, το ποσοστό του κινδύνου εμφάνισης της νόσου αυξάνεται σημαντικά, καθώς η γενετική κληρονομική μετάλλαξη κατέχει ποσοστό της τάξεως 4-40%. Υπολογίζεται, επίσης, ότι το 1%-5% των περιπτώσεων θα παρουσιάζει μετάλλαξη του BRCA1 και το 5%-10% μετάλλαξη του BRCA2. Γενετικές μεταλλάξεις του γονιδίου CHEK2 και PALB2 σχετίζονται, επίσης, με την εμφάνιση της νόσου (Weiss JR. et al., 2005).

Σε μια πρόσφατη ερευνητική προσπάθεια, ως προς την αναγνώριση του ποσοστού μετάλλαξης σε ένα ή περισσότερα γονίδια, το αποτέλεσμα ήταν ότι, περισσότερο από το 13,3% των εξεταζόμενων δειγμάτων είχε πάνω από μια γενετική μετάλλαξη. Ανάμεσα στα γονίδια, τα οποία αναδείχθηκαν από τη μελέτη αυτή, ήταν τα παρακάτω: BRCA2(47%), CHEK2(31%), PALB2(7%), BRCA1(9%) και ATM (4%) (Vogel Postula KJ. et al., 2018). Ωστόσο, γενετικές διαφοροποιήσεις του CYP17, ενός ενζύμου, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή των στεροειδών, φάνηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης της νόσου, τόσο στο μαστό όσο και στον προστάτη. Επίσης, οι επιγενετικές μεταλλάξεις φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη και στην πρόοδο της νόσου (Setiawan VW. et al., 2007).

Ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας είναι ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki-67. Σύμφωνα με κάποιες έρευνες, το αποτέλεσμα του δείκτη αυτού δεν επηρεάζει το θεραπευτικό πλάνο, αλλά ούτε και το ποσοστό επιβίωσης, από τη διάγνωση έως και τη μετέπειτα πορεία της νόσου (Wang-Rodriguez J et al., 2010). Αν σε κάτι, όπως υποστηρίζεται, μπορεί να βοηθήσει, το αποτέλεσμα του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού του όγκου είναι στην πρόγνωση (Rahim Golmohammadi et al., 2012) (Cardoso F et al., 2018).

Σε άλλη μελέτη, το ποσοστό του ki-67 δεν ξεπερνούσε το 20%, με συνολικό δείγμα 76 ασθενών. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στην ανασκόπηση της μελέτης αυτής, ο ρόλος του ki-67 στον καρκίνο μαστού σε άνδρες, δεν έχει μελετηθεί τόσο, ώστε να προκύπτουν ασφαλή συμπεράσματα.. Στο σημείο αυτό, οφείλουμε να τονίσουμε και τη σπανιότητα καθολικά του νοσήματος, που αυτομάτως κάνει και πιο δύσκολη την αναζήτηση των δειγμάτων, προκειμένου να γίνει μια ορθή και σε βαθος μελέτη, η οποία θ'αποφέρει απαντήσεις σε πολλά ακόμη ερωτήματα (Giovanna Masci et al., 2015).

Άλλοι ερευνητές, προκειμένου να εξηγήσουν τα γενετικά δεδομένα, χώρισαν σε δυο μεγάλες κατηγορίες τους όγκους, με βάση κάποια χαρακτηριστικά, έτσι ώστε να συγκεντρώσουν και να ομαδοποιήσουν τ'αποτελέσματα, με περισσότερη ακρίβεια. Έτσι λοιπόν η μια κατηγορία είναι: Luminal A (ER+, AND/OR PR+, HER2 -, Ki-67 low), Luminal B (ER+, OR/AND PR+, HER 2 -, Ki-67 high) και (ER+, OR/AND PR+, HER2+, ANY Ki-67). Ωστόσο υπάρχει και μια κατηγορία, οι τριπλά αρνητικοί όγκοι, στους οποίους δεν εκφράζεται κανένα γονίδιο (Soha Talima et al. 2017).

Αυτό που έχει σημασία, είναι ότι οι περισσότεροι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα, πως οι περισσότεροι όγκοι, οι οποίοι εξετάστηκαν ανοσοϊστοχημικά βρέθηκαν να είναι της κατηγορίας Luminal A. Αυτό σημαίνει δηλαδή, ότι το ki-67 βρίσκεται σε χαμηλά ποσοστά (Abreu MH et al., 2016).

Το ογκοκατασταλατικό γονίδιο p53 παίζει, επίσης, σημαντικότατο ρόλο στην πορεία, στη σταδιοποίηση, στην πρόγνωση καθώς και στην επιβίωση αυτών των ασθενών. Απ'ότι διαφαίνεται, από τα αποτελέσματα κλινικών ερευνών, το γονίδιο αυτό δε συσχετίζεται με την ηλικία, τους οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, καθώς και με τον τύπο του όγκου (Anelli A et al., 2013).

Ένας ακόμη βιολογικός παράγοντας, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει και να προκαλέσει την εμφάνιση της νόσου στους άνδρες είναι το σύνδρομο Klinefelter. Αυτό το σύνδρομο, απ'ότι φαίνεται, δεν παίζει καταλυτικό ρόλο στην παρουσία της νόσου, όμως είναι ένα σύνδρομο, το οποίο όπως έχει δείχθει, μπορεί να είναι προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνισή της. Υπολογίζεται, σύμφωνα με κάποιες έρευνες Σκανδιναβών επιστημόνων, δυστυχώς μικρές σε δείγμα, αλλά πολύτιμες, ότι το ποσοστό των ανθρώπων με MBC, που έχουν αυτό το σύνδρομο κυμαίνεται μεταξύ 3% -7.5% (Hultborn R. et al., 1997). Κάτι το οποίο πρέπει να τονισθεί σε αυτό το σημείο, είναι ότι λόγω της σπανιότητας του συγκεκριμένου συνδρόμου, δεν έχουμε πολλά δεδομένα για να καταλήξουμε σε αξιόπιστα αποτελέσματα. Κι αυτό συμβαίνει, διότι δεν έχει ερευνηθεί εις βάθος, αφενός μεν ο καρκίνος μαστού σε άνδρες, αφετέρου δε τα βιολογικά χαρακτηριστικά αυτού, που μπορεί να οδηγήσουν σε καρκινογένεση.

Το γονίδιο Bcl-2 έχει αποπτωτικό ρόλο. Αν και δε σχετίζεται με καλή πορεία της νόσου, η έκφραση του γονιδίου αυτού στον καρκίνο του μαστού έχει έναν αξιολημείωτο ρόλο, αφού λειτουργεί ως προγνωστικός δείκτης. Φαίνεται, ότι η υπερέκφραση του γονιδίου αυτού βρίσκεται σε υψηλότερα ποσοστά στους άνδρες έναντι των γυναικών (Miangela M. Lacle et al., 2015).

1.4 ΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ

Η ομάδα του Casagrande et al. σε μια μελέτη κλινικών περιπτώσεων και ομάδας ελέγχου, όπου συμπεριλήφθηκαν 75 περιπτώσεις με MBC και 75 τυχαία δείγματα ατόμων της ίδιας ηλικίας με την πρώτη ομάδα, εξέτασε διάφορους πιθανούς ενδοκρινικούς παράγοντες κινδύνου (Casagrande et al., 1988). Οι κλινικές μεταβλητές περιελάμβαναν το ιστορικό γονιμότητας, την οικογενειακή κατάσταση, το βάρος, το αλκοόλ, τη χρήση καπνού και τα φάρμακα, που προκαλούν δυνητικά γυναικομαστία. Επιπλέον, αναζητήθηκε το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού μαζί με την έκθεση σε ακτινοβολία, στο παρελθόν.

Οι εργαστηριακές αναλύσεις περιελάμβαναν τις φυλετικές χρωματίνες, μαζί με αναλύσεις για τα επίπεδα, στον ορό, προλακτίνης, τεστοστερόνης, οιστρονής (E1), οιστραδιόλης (E2) και σφαιρίνης, που συνδέεται με ορμόνες φύλου (SHBG). Οι συγκεντρώσεις E1, E2 και οιστριόλης (E3) μετρήθηκαν και στα ούρα. Από όλες τις μεταβλητές που εξετάστηκαν, μόνο η παχυσαρκία αποδείχθηκε παράγοντας κινδύνου. Τα άτομα ≥ 80 κιλά, σε ηλικία 30 ετών είχαν διπλάσιο κίνδυνο, σε σύγκριση με εκείνους < 60 κιλά, σε ηλικία 30 ετών. Τα επίπεδα SHBG σχετίστηκαν αντιστρόφως με το βάρος, υποδηλώνοντας ότι υπήρχε μεγαλύτερη διαθεσιμότητα ελεύθερων οιστρογόνων στους παχύσαρκους.

Έκτοτε, αρκετές μεγάλες μελέτες επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ ΔΜΣ (βάρος / ύψος) και τον κίνδυνο εμφάνισης MBC (Hsing et al., 1998, Ewertz et al., 2001, Brinton et al., 2008). Χρησιμοποιώντας μια διαφορετική προσέγγιση, η ομάδα του Keinan-Boker et al. εξέτασε την επίδραση του ΔΜΣ, στους εφήβους, ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης MBC (Keinan-Boker et al., 2018). Συγκεντρώθηκαν μια ομάδα 1.382.093 Ισραηλινών ανδρών, ηλικίας μεταξύ 16 και 19 ετών.

Σε σύγκριση με άτομα με ΔΜΣ 18,5-24,9 kg / m², τα άτομα με ΔΜΣ εφήβων 25,0 έως $< 30,0$ kg / m² είχαν διπλασιασμό του λόγου κινδύνου (HR) = 2,01. Τα παχύσαρκα άτομα με ΔΜΣ $\geq 30,0$ kg / m² είχαν σχεδόν πέντε φορές αύξηση του κινδύνου (HR = 4,97). Αυτό έχει σημαντικές επιπτώσεις για το μέλλον, καθώς η πανδημία της παχυσαρκίας, δυστυχώς, δε δείχνει σημάδια μείωσης.

Σύμφωνα με τη Σύμπραξη για τους παράγοντες κίνδυνου των μη μεταδοτικών νόσων των ΗΠΑ (NCD), μεταξύ του 1975 και του 2014, ο παγκόσμιος μέσος όρος του ΔΜΣ αυξήθηκε από 21,7 kg / m² σε 24,2 kg / m². Κατά τη διάρκεια αυτών των 40 ετών, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ανά ηλικία στους άνδρες υπερδιπλασιάστηκε από 3,2% σε 10,8%.

Ενδοκρινικές αλλαγές στην παχυσαρκία

Η ομάδα του Ewertz διεξήγαγε μια σκανδιναβική μελέτη με 156 ασθενείς με MBC και 468 περιπτώσεις με αναλογη αντιστοίχιση μεταξύ ηλικίας και χώρας. Ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο για άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, παχυσαρκία 10 χρόνια πριν από τη διάγνωση και διαβήτη (Ewertz et al., 2001).

Επιπλέον η ομάδα του Bekaert et al. εξέτασε το μεταβολισμό των ανδρογόνων σε 57 άνδρες με νοσογόνο παχυσαρκία, εκ των οποίων 33 είχαν διαβήτη τύπου 2, σε σύγκριση με 25 άνδρες φυσιολογικού βάρους (Bekaert et al., 2015). Τα επίπεδα, στο αίμα, της συνολικής και ελεύθερης τεστοστερόνης μειώθηκαν στους παχύσαρκους άνδρες και μειώθηκαν περαιτέρω σε εκείνους με διαβήτη. Η έκφραση της αρωματάσης ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, και τα επίπεδα ανδρογόνων δεν σχετίζονταν με την έκφραση αρωματάσης. Υπήρχε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του μεγέθους των κυττάρων στο υποδόριο λιπώδη ιστό (SAT) και της ελεύθερης τεστοστερόνης, που υποδηλώνει ότι το μέγεθος των κυττάρων και όχι η έκφραση της αρωματάσης από το υποδόριο λιπώδη ιστό προκάλεσε μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης, στους παχύσαρκους.

Παράλληλα, η ομάδα των Whiteman et al. διερεύνησε κατά πόσο η ενδομήτρια έκθεση σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο MBC, σε μια μελέτη 115.235 αρσενικών διδύμων (Whiteman et al. 2000). Μετά από >3,5 εκατομμύρια ανθρωπο-έτη παρακολούθησης, αναφέρθηκαν 11 περιπτώσεις MBC, ενώ υπήρχαν 16 θεωρητικά αναμενόμενες περιπτώσεις. Φαίνεται λοιπόν, ότι τα μητρικά οιστρογόνα κατά την εμβρυϊκή ζωή δεν οδηγούν σε σημαντική αύξηση του κινδύνου MBC.

Σε μια άλλη μελέτη, η ομάδα των Vihma et al. εξέτασε τη σχέση μεταξύ του βάρους και των επιπέδων ορμονών φύλου, στον ορό και σε λίπος από νεαρά ισραηλινά ενήλικα, αρσενικά, μονοζυγωτικά δίδυμα, μέσης ηλικίας 32 ετών (Vihma

et al. 2017). Από τα 18 ζεύγη, υπήρχαν 9 διαφοροποιήσεις ως προς το ΔΜΣ, με διαφορά ≥ 3 kg/m². Σε αυτά τα ζεύγη διδύμων, η διϋδροτεστοστερόνη ορού (DHT) ήταν χαμηλότερη και η έκφραση mRNA τόσο του AKR1C2 (P = 0,021) όσο και του HSD11B1, που παράγουν κορτιζόλη, ήταν υψηλότερες στον βαρύτερο εκ των δύο διδύμων. Επιπλέον, τα βαρύτερα δίδυμα είχαν υψηλότερο ελεύθερο E2. Ανεξάρτητα από την ηλικία, υπήρχε αντίστροφη σχέση μεταξύ της έκτασης του υποδόριου λίπους και της ολικής αλλά και της ελεύθερης DHT. Υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λίπους και SHBG με μειωμένες συγκεντρώσεις DHT, που προέκυψαν από αυξημένη αποικοδόμηση των AKR1C2 και HSD11B1.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΑΝΔΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η ιστολογική ταξινόμηση των διηθητικών καρκίνων του μαστού σε άνδρες γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ. Η συχνότητα των ιστολογικών υποτύπων διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών, με τα διηθητικά καρκινώματα χωρίς ειδικούς χαρακτήρες να είναι μακράν ο πιο κοινός υπότυπος (>90%) στους άνδρες. Αντίστροφα, στους άνδρες, τόσο τα λοβιακά καρκινώματα (εκ των οποίων όλες οι ποικιλίες – κυψελιδώδη, ιστοκυτταροειδή και πλειόμορφα – έχουν παρατηρηθεί), όσο και τα καρκινώματα με φαινότυπο βασικών κυττάρων είναι αναλογικά λιγότερο κοινά, σε σύγκριση με τις γυναίκες. Άλλοι λιγότερο συχνοί υπότυποι καρκινώματος, που παρατηρούνται στους άνδρες περιλαμβάνουν το βλεννώδες καρκίνωμα, το εκκριτικό καρκίνωμα, το αδενοειδές κυστικό καρκίνωμα και τα αποκρινή καρκινώματα. Ιστολογικά, η συμμετοχή του δέρματος στον MBC παρατηρείται συχνά, όπως και τα υψηλότερα ποσοστά της περινευρικής διήθησης, η οποία είναι προγνωστικά σημαντική στον MBC. Προγνωστικοί παράγοντες (μέγεθος όγκου, οζώδης μορφολογία, λεμφαγγειακή διήθηση) είναι παρόμοιοι με τον FBC (Deb. S. et al., 2012).

Το υπερηχογράφημα και η μαστογραφία είναι εξετάσεις εκλογής για την ύπαρξη ή μη κάποιας κακοήθειας. Το υπερηχογράφημα έχει 90% ευαισθησία και η μαστογραφία 92% (Patten DK. et al., 2013).

Στη μαστογραφία, τα διηθητικά καρκινώματα εμφανίζονται ως πυκνές, ακανόνιστες και οπισθοθηλαίες μάζες με ακανόνιστα όρια. Μικροασβεστώσεις παρατηρούνται μόνο στο 13% έως 30% των περιπτώσεων και εμφανίζονται πιο χονδροειδείς και λιγότερο γραμμικές, από ό,τι στον FBC. Οι κυτταρολογικές τεχνικές προσφέρουν οριστική διάγνωση, καθώς η αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης έχει αποδειχθεί, ότι έχει τόσο υψηλή ευαισθησία όσο και ειδικότητα, που πλησιάζει το 100% (Patten DK. et al., 2013).

Τα δεδομένα σχετικά με το μέγεθος των όγκων είναι περιορισμένα. Σε μια ερευνητική προσπάθεια συλλογής δεδομένων αναφερόμενη στο μέσο μέγεθος του όγκου ανέδειξε τα 2,4 εκ. μεταξύ 5494 ανδρών ασθενών από το 1973 έως το 2005 (Lattin GE. et al., 2013). Κατά τη μακροσκοπική εξέταση, οι όγκοι είχαν μεταβλητή εμφάνιση. Οι περισσότεροι όγκοι είναι συμπαγείς, παρόμοιοι με του FBC. Μπορεί να έχουν σκληρή σύσταση, με ακτινωτές προσεκβολές λευκού, ελαστικού στρώματος, που διεισδύουν στο πέριξ παρέγχυμα. Ενδέχεται να υπάρχουν ασβεστώσεις. Οι μεγάλοι όγκοι μπορεί να εμφανίσουν αιμορραγία, νέκρωση, κυστική εκφύλιση και δερματικό έλκος.

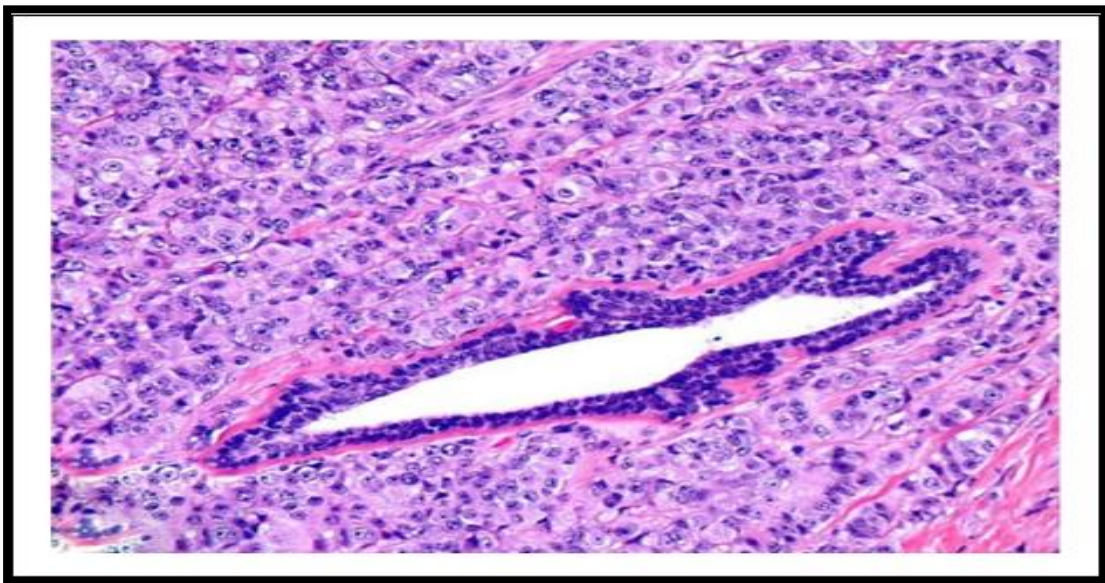
Το καρκίνωμα μπορεί να προσφύεται στο θωρακικό τοίχωμα ή μπορεί να συνοδεύονται από διάτρηση του δέρματος ή εισολκή της θηλής. Όπως και στις γυναίκες, η πλειονότητα των MBC είναι διηθητικά πορογενή καρκινώματα, που ορίζονται ως (IDC-NST) και ακολουθεί το λοβιακό καρκίνωμα (1%). Τα πορογενή (IDC) καρκινώματα βρίσκονται συχνά στην οπισθοθηλαία θέση, καθώς ο MBC συνήθως προέρχεται από κεντρικούς πόρους (Lattin GE. et al., 2013).

Ιστολογικά, ο όγκος αποτελείται από ηθμούς, σωλήνες, συμπαγείς αθροίσεις, χορδές, δοκίδες ή πλειόμορφα μεμονωμένα κύτταρα. Η παρουσία σωληνωδών σχηματισμών είναι εμφανής σε καλά διαφοροποιημένους όγκους αλλά απουσιάζουν σε λιγότερο διαφοροποιημένους όγκους (Εικόνα 3). Το στρώμα συνήθως εμφανίζει δεσμοπλαστική αντίδραση. Ασβεστώσεις υπάρχουν σε έως και 60% των περιπτώσεων, με μεταβλητό βαθμό νέκρωσης (Patten DK. et al., 2013), (Tavassoli FA et al., 2009).

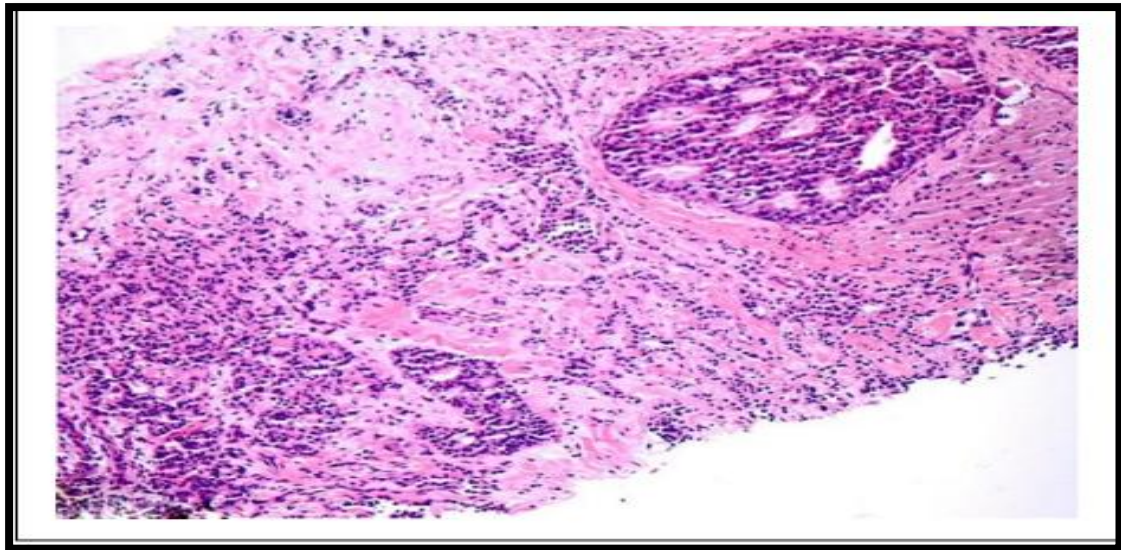
Άλλοι αναφερόμενοι ιστολογικοί υπότυποι περιλαμβάνουν τα βλεννώδη (3%) και τα θηλώδη (2%) καρκινώματα. Υπάρχουν μερικές αναφορές περιστατικών πρωτοπαθών αδενοειδών κυστικών καρκινωμάτων, λεμφωμάτων μαστού και χονδροσαρκωμάτων. Ο MBC δεν είναι συνήθως πολυεστιακός (3%) και σπάνια αμφοτερόπλευρος (4%). Η συμμετοχή των μασχαλιαίων λεμφαδένων είναι συχνή και αναφέρεται σε έως και 50% των MBC, κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Yen PP. et al., 2015), (Tang P. et al., 2015). (Masci et al., 2015).

Προφανώς, η ανατομία του ανδρικού μαστού είναι διαφορετική σε σύγκριση με τον γυναικείο, καθώς ο μαστός στον άνδρα αποτελείται, κυρίως, από πόρους χωρίς το σχηματισμό λοβίων.

Με βάση αυτή τη διαφορά, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ένα διαφορετικό πρότυπο καρκινογένεσης στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Η παρουσία αμιγούς μη διηθητικού (in situ) καρκινώματος (DCIS) είναι ένα εύρημα, που παρατηρείται σε περίπου 10% όλων των ΜΒΚ. Συνδέεται με διηθητικά καρκινώματα στο 46% των περιπτώσεων (Εικόνα 4). Το DCIS μπορεί να είναι συμπαγούς, ηθμοειδούς, μικροθηλώδους, θηλώδους ή και φαγεσωρικού τύπου. Σε μια μελέτη, τα θηλώδη επεκτείνονται μέσα στην επιδερμίδα, κάτι που παρατηρήθηκε στο 1.1% (1 of 84) από τα αμιγή DCIS και στο 10% των περιπτώσεων (3 of 30) DCIS σχετιζόμενου με διηθητικό καρκίνωμα (Choudhury B. et al., 2015), (Hittmair AP. et al., 1998).

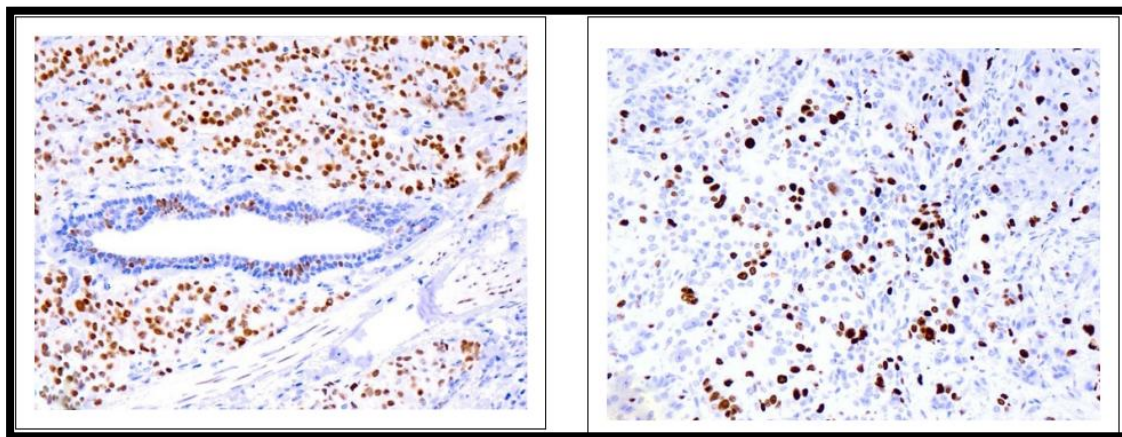


Εικόνα 3: Πτωχά διαφοροποιημένο IDC σε άνδρα ασθενή (Χρώση H+E)



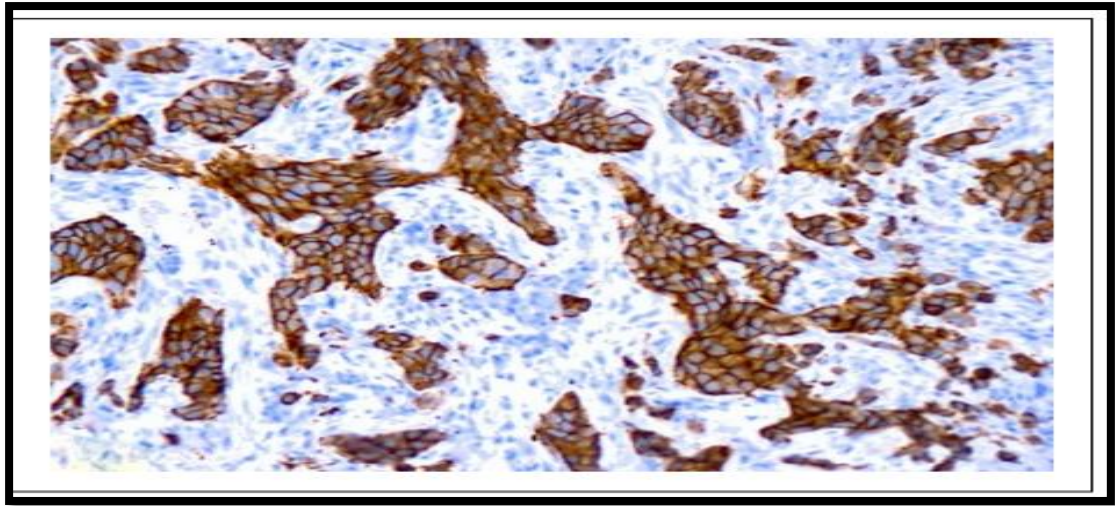
Εικόνα 4: Μη διηθητικό (in situ) καρκίνωμα μαστού, ενδιάμεσου πυρηνικού grade, συμπαγούς τύπου, παρακείμενα διηθητικού καρκινώματος, σε άνδρα ασθενή.

Τα καρκινώματα του ανδρικού μαστού είναι συνήθως ER(+) (Εικόνα 5^A) ή/και PR(+) σε περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων, ενώ συχνά παρατηρείται και έκφραση των υποδοχέων ανδρογόνων (AR). HER2 θετικοί, τριπλά αρνητικοί και βασικού τύπου όγκοι του ανδρικού μαστού είναι σπάνιοι (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: A) Διηθητικό καρκίνωμα ανδρικού μαστού με έντονη έκφραση των υποδοχέων οιστρογόνων (ER).

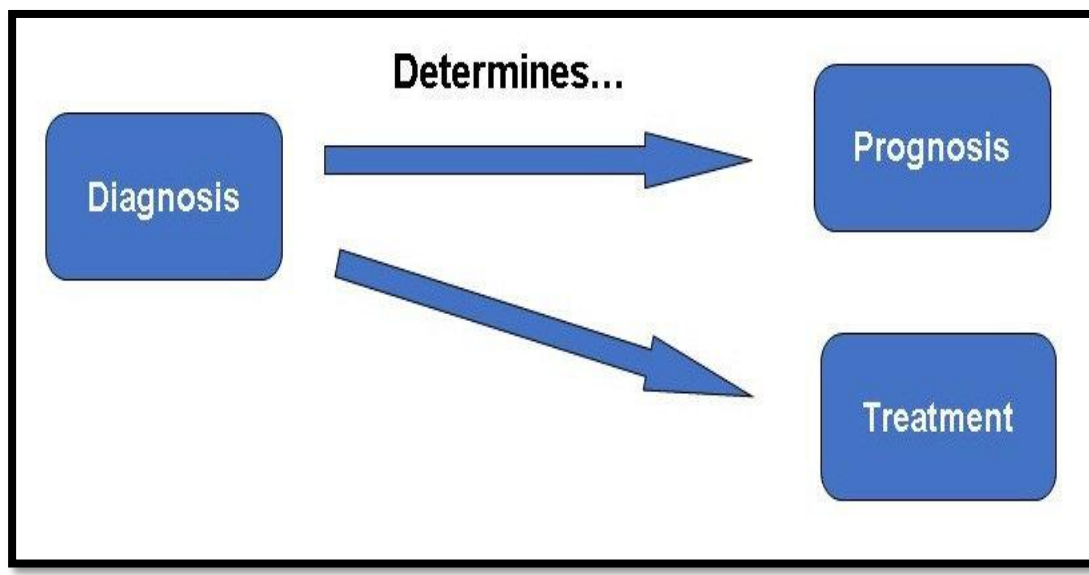
B) Διηθητικό καρκίνωμα ανδρικού μαστού με υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 (> 20%) .



Γ) Καρκίνωμα ανδρικού μαστού με ισχυρή μεμβρανώδη χρώση (3+) για τον ανθρώπινο υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2 (HER-2 / neu).

2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

2 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ



Εικόνα 8: (Daschner A., 2019)

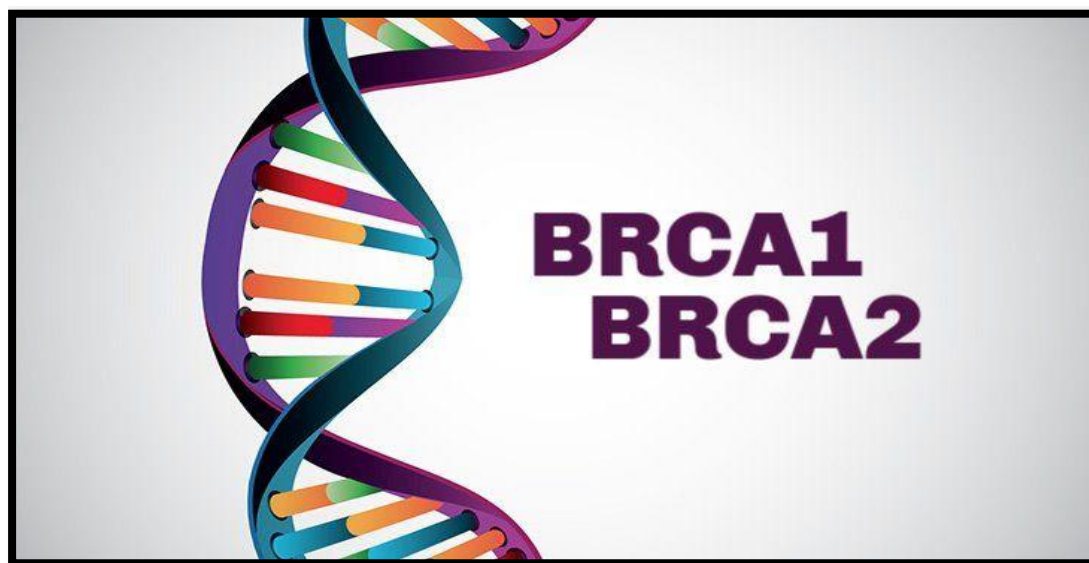
Τα τελευταία χρόνια, παγκοσμίως, ελήφθησαν σημαντικές πρωτοβουλίες, που επιδιώκουν το μοριακό χαρακτηρισμό των όγκων, ρίχνοντας φως στο μοριακό τοπίο των περισσότερων κοινών κακοηθειών. Οι όγκοι που αναπτύσσονται σε μια δεδομένη θέση του σώματος επαναταξινομήθηκε σε έναν αριθμό μοριακών υποτύπων (T. Sørlie et al., 2001). Μόλις τα δεδομένα συσσωρεύτηκαν, συλλέχθηκαν πληροφορίες από πολλαπλά στρώματα μοριακού χαρακτηρισμού (γονιδιωματική, μεταγραφική, πρωτεωμική κλπ.) και ενσωματώθηκαν (Cancer Genome Atlas Network, 2012).

Σήμερα, έχουμε έναν αρκετά λεπτομερή χάρτη με τα πιο συχνά απορρυθμισμένα μονοπάτια, τα οποία συνυπάρχουν σε μια δεδομένη ασθένεια. Ο τελικός στόχος αυτού του εντυπωσιακού λειτουργικού χαρακτηρισμού είναι διττός: i) αντιστοίχιση συγκεκριμένων αλλαγών με φάρμακα, που επιλεκτικά απενεργοποιούν τα μοριακά μονοπάτια και ii) αποφεύγουν τη σπατάλη πόρων, για την ανάπτυξη ενώσεων σε όγκους, που δεν εξαρτώνται από τους στόχους των φαρμάκων .

Δεδομένης της σπανιότητας του MBC, ούτε οι μοριακές αλληλεπιδράσεις, που οδηγούν στη νόσο, ούτε οι προσαρμοστικές αλλαγές, που επιτρέπουν στα καρκινικά κύτταρα να επιβιώσουν σε στρεσογόνες καταστάσεις, έχουν διερευνηθεί διεξοδικά (π.χ. φαρμακολογική πίεση) (I. Johansson et al., 2014) .

Μολονότι ο καρκίνος του μαστού σε άνδρες είναι σπάνιος και όχι τόσο σε βάθος μελετημένος, εντούτοις, από τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα, οι προγνωστικοί δείκτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πορεία, στην εξέλιξη και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Είναι σημαντικό για τον θεράποντα να γνωρίζει, με βάση αυτούς τους δείκτες, ποια στοχευμένη θεραπεία θα χρησιμοποιήσει, για την αντιμετώπιση της νόσου. Αξιοσημείωτη, δε, είναι η πληροφορία, που λαμβάνει από τον παθολογοανατόμο, με την ενδεδειγμένη εξέταση του όγκου, βοηθώντας, έτσι, τόσο στη διάγνωση όσο και στην πορεία-εξέλιξη της νόσου. Παρακάτω θ'αναλυθούν οι εξής προγνωστικοί δείκτες: οι μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1/2, ο πρωτεϊνικός υποδοχέας HER2, το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, ο δείκτης πολλαπλασιασμού των κυττάρων του όγκου, το σύνδρομο του Klinefelter, καθώς και οι υποδοχείς ανδρογόνων (AR), οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR).

2.1 BRCA 1/2



Εικόνα 9: Οι μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2 γονιδίων αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Shutterstock) .

Μετάλλαξη του BRCA, είναι μια μετάλλαξη σε οποιοδήποτε από τα γονίδια BRCA1 και BRCA2, τα οποία είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια. Η συχνότητα της παρουσίας μεταλλάξεων των BRCA1 και BRCA2 γονιδίων στον καρκίνο του μαστού είναι 5%-7%. Το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 65%, σε οικογένειες, που είχαν 4 ή 5 περιπτώσεις καρκίνου μαστού και σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%, σε οικογένειες με πολλαπλά κρούσματα καρκίνου μαστού και καρκίνου ωοθηκών. Έχουν εντοπιστεί εκατοντάδες διαφορετικοί τύποι μεταλλάξεων σε αυτά τα γονίδια, ορισμένες από τις οποίες έχουν χαρακτηριστεί επιβλαβείς, ενώ άλλες δεν έχουν αποδεδειγμένο αντίκτυπο.

Οι επιβλαβείς μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια μπορεί να προκαλέσουν κληρονομικό καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, στα άτομα φορείς. Μόνο το 5-10% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, στις γυναίκες, αποδίδεται στις μεταλλάξεις BRCA1 και BRCA2 (με τις μεταλλάξεις του BRCA1 να είναι λίγο πιο συχνές από τις μεταλλάξεις του BRCA2), αλλά ο αντίκτυπος στις γυναίκες με τη γονιδιακή μετάλλαξη μπορεί να έχει μια βαθύτερη σημασιολογία (Holy Yan, 2013).

Οι γυναίκες με επιβλαβείς μεταλλάξεις σε BRCA1 ή BRCA2 έχουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού περίπου πενταπλάσιο συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό και ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών είναι περίπου δέκα έως τριάντα φορές υψηλότερος (National Cancer Institute, 2009). Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών είναι υψηλότερος για τις γυναίκες με μία μετάλλαξη BRCA1 υψηλού κινδύνου, παρά με μια μετάλλαξη BRCA2.

Έχοντας, λοιπόν, μεταλλάξεις «υψηλού κινδύνου», οι οποίες απενεργοποιούν μια σημαντική διαδικασία αποκατάστασης του DNA χωρίς σφάλματα, αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος του ατόμου να αναπτύξει καρκίνο του μαστού, καρκίνο των ωοθηκών καθώς και άλλους τύπους καρκίνου. Γιατί οι μεταλλάξεις BRCA1 και BRCA2 οδηγούν κατά προτίμηση σε καρκίνους του μαστού και των ωοθηκών δεν είναι γνωστό, αλλά η έλλειψη της λειτουργίας BRCA1 φαίνεται να οδηγεί σε μη λειτουργική αδρανοποίηση χρωμοσωμάτων X. Βέβαια, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν είναι όλες οι μεταλλάξεις υψηλού κινδύνου.

Ο κίνδυνος καρκίνου που σχετίζεται με οποιαδήποτε δεδομένη μετάλλαξη ποικίλλει σημαντικά και εξαρτάται από τον ακριβή τύπο και τη θέση της μετάλλαξης και ενδεχομένως από άλλους μεμονωμένους παράγοντες. Οι μεταλλάξεις μπορούν να κληρονομηθούν από τους γονείς και να μεταφερθούν και στους γιους και στις κόρες. Κάθε παιδί ενός γενετικού φορέα, ανεξαρτήτως φύλου, έχει 50% πιθανότητα να κληρονομήσει το μεταλλαγμένο γονίδιο από τον γονέα, που μεταφέρει τη μετάλλαξη. Ως αποτέλεσμα αυτού, οι μισοί από τους ανθρώπους με μεταλλάξεις γονιδίων BRCA είναι αρσενικοί, οι οποίοι στη συνέχεια, θα περάσουν τη μετάλλαξη στο 50% των απογόνων τους, άνδρες ή γυναίκες. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού, που σχετίζεται με το BRCA, για τους άνδρες με τη μετάλλαξη είναι υψηλότερος από τους άλλους άνδρες, αλλά εξακολουθεί να είναι χαμηλός (Weitzel JN. et al, 2007).

Ωστόσο, οι μεταλλάξεις BRCA μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο άλλων μορφών καρκίνου, όπως τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τον καρκίνο του παγκρέατος και τον καρκίνο του προστάτη.

Ποια είναι τα κριτήρια ανίχνευσης των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2;

Σύμφωνα με το NCCN (National Comprehensive Cancer Network) υπάρχουν κριτήρια όσον αφορά την ανίχνευση των BRCA 1 και BRCA2. Οι κατηγορίες, οι οποίες θεωρούνται υψηλού κινδύνου και κρίνεται σκόπιμο και αναγκαίο να ελεγχθούν, προκειμένου να προχωρήσουν στον γενετικό έλεγχο, για την ανίχνευση της ύπαρξης ή μη των μεταλλάξεων των γονιδίων, είναι τα άτομα με τα χαρακτηριστικά, που αναφέρονται στον Πίνακα 3, που ακολουθεί.

<u>Χαρακτηριστικά από τα οποία κρίνεται απαραίτητη η εξέταση των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1/2</u>
● Θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο μαστού, ωθηκών, σαλπγγών, καρκίνο του περιτοναίου, παγκρεατικό καρκίνο ή επιθετικό καρκίνο του προστάτη
● Νεαρή ηλικία διάγνωσης (<50 years)
● Τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού (ER-negative, PgR-negative και HER2-negative)
● Καρκίνος μαστού σε άνδρες
● Ashkenazi Jewish heritage
● Ατομικό ιστορικό με καρκίνο ωθηκών ή προστάτη
● Ανίχνευση μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1/2

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά από τα οποία κρίνεται απαραίτητη η εξέταση των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1/2

Η τρέχουσα γνώση των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών του καρκίνου του μαστού, σε πάσχοντες άνδρες με μετάλλαξη BRCA1 / 2 είναι περιορισμένη κι αυτό συμβαίνει λόγω του μικρού αριθμού φορέων, που περιλαμβάνονται σε μεμονωμένες μελέτες (Kwiatkowska E. et al., 2003, Ding YC et al, 2011).

Χαρακτηριστική προσπάθεια μελέτης της επίδρασης των γονιδίων είναι αυτή από Ούγγρους ερευνητές, από την οποία, διαφαίνεται, πως **η μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1/2 στον καρκίνο μαστού, που εμφανίζεται στον ανδρικό πληθυσμό, παίζει ουσιαστικό ρόλο.** Σύμφωνα με αυτό το κλινικό πρωτόκολλο, μελετήθηκαν 18 ασθενείς και 3 ασθενείς με γυναικομαστία, ως συνοδό σύμπτωμα της επικείμενης νόσου. Δεν παρατηρήθηκε μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1, ενώ οι 6 από τις 18 περιπτώσεις ανδρών (33%) έφεραν μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA2.

- Κανένας από αυτούς δεν ανέφερε οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού / ωοθηκών.
- Τέσσερις από τους 6 είχαν μεταλλάξεις, που δεν είχαν αναφερθεί προηγουμένως στη βιβλιογραφία, ενώ οι 2 είχαν γνωστές μεταλλάξεις, που αυξάνουν τον κίνδυνο.
- Στο σύνολο του δείγματος, τέσσερις ασθενείς (22%) είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού / ωοθήκης, σε τουλάχιστον έναν συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού. Ωστόσο, μεταξύ αυτών δεν εντοπίστηκε καμία μετάλλαξη BRCA2.
- Καμία μετάλλαξη δεν εντοπίστηκε σε κανένα από τα γονίδια στους ασθενείς που είχαν εμφανίσει γυναικομαστία (Bela Csokay et al , 2009) .

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

1. Περιλαμβάνει 50 ασθενείς ανδρικού φύλου με ανίχνευση μετάλλαξης BRCA1 / 2. Σ' αυτή τη μελέτη, παρουσιάζεται το ενδεχόμενο, η μετάλλαξη του γονιδίου του BRCA2, στον ανδρικό καρκίνο μαστού, να αντιπροσωπεύει μια υποομάδα όγκων με έναν ιδιότυπο φαινότυπο, που δεν ταυτοποιείται στο γυναικείο καρκίνο μαστού και χαρακτηρίζεται από επιθετική βιολογική συμπεριφορά (Ottini L et al., 2012).

2. Περιλαμβάνει 28 άνδρες με μετάλλαξη στα ογκογονίδια BRCA1 / 2. Προτείνεται ένας πιθανός φαινότυπος BRCA2, που χαρακτηρίζεται από μικροθηλώδες πρότυπο ανάπτυξης (Deb S et al., 2012).

3. Άλλες μικρότερες μελέτες, ανέδειξαν, πως η συσχέτιση του ανδρικού καρκίνου του μαστού και του γονιδίου BRCA2 μπορεί να έχει κάποια σχέση με νεότερη ηλικία κατά τη διάγνωση και θετικούς λεμφαδένες (Kwiatkowska E. et al., 2003).

4. Σε άλλο κλινικό πρωτόκολλο προέκυψαν τα εξής στοιχεία: Διαθέσιμες πληροφορίες υπήρχαν για 419 περιπτώσεις με ανδρικό καρκίνο μαστού, εκ των οποίων, οι 375 είχαν μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA2 και 44 στο BRCA1.

Η μέση ηλικία των ασθενών, κατά τη διάγνωση, ήταν τα 62 έτη, για τους φορείς μετάλλαξης BRCA2 και BRCA1. Η ανάλυση περιορίστηκε σε φορείς, που διαγνώστηκαν με διηθητικό καρκίνο του μαστού (326 BRCA2 και 40 BRCA1). Η πλειονότητα των όγκων ήταν διηθητικό πορογενές καρκίνωμα, τόσο σε BRCA2 (95,1%), όσο και σε BRCA1 (100%) φορείς.

Αναφορικά με το στάδιο και το βαθμό κακοήθειας, η πλειοψηφία των φορέων μετάλλαξης BRCA2 παρουσίασε νόσο σταδίου II (47%) και όγκους ιστολογικού grade 3 (56.7%), ενώ η πλειονότητα των φορέων μετάλλαξης BRCA1 παρουσίασε νόσο σταδίου III-IV (42,9%) και όγκους ιστολογικού grade 3 (69,2%). Μεταξύ των όγκων με δεδομένα ER, PR και HER2, 96,7% ήταν ER +, 86,8% ήταν PR + και 83,4% HER2-, στους φορείς μετάλλαξης BRCA2, έναντι 90,3% ER +, 78,6% PR + και 89,5% HER2-, στους φορείς μετάλλαξης BRCA1.

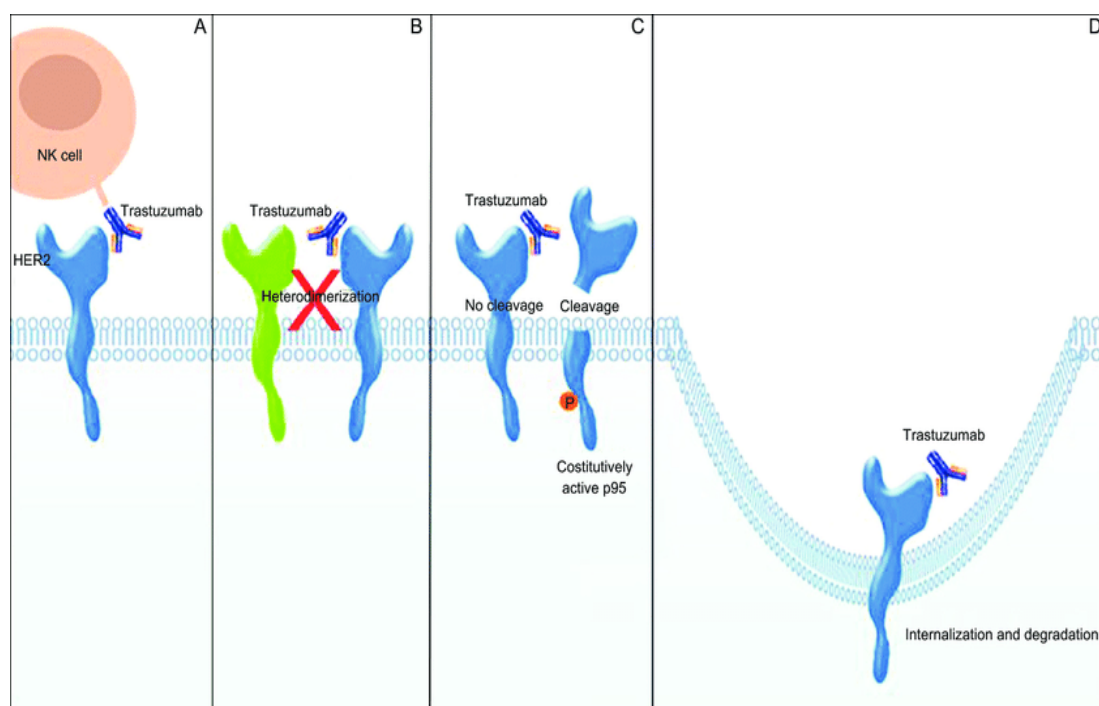
Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού σε άνδρες, υποδεικνύοντας τη σημασία των γενετικών παραγόντων (Basham VM et al. , 2002 , Ottini et al, 2002). Ο κίνδυνος εμφάνισης MBC κατά τη διάρκεια της ζωής εκτιμάται ότι κυμαίνεται από 1-5% για τους BRCA1 φορείς και 5-10% για τους φορείς BRCA2, σε σύγκριση με τον κίνδυνο του 0,1% στο γενικό πληθυσμό (Thompson D. et al, 2002), (Evans DG et al ,2010).

Πρόσφατα, οι μελέτες έχουν αναγνωρίσει την κατάσταση BRCA1/2, ως κλινικά σχετική στην επιλογή της θεραπείας, για ασθενείς που έχουν ήδη διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού. Οι έρευνες για τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών δείχνουν, ότι η κατάσταση BRCA προβλέπει την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, καθώς και στους αναστολείς πρωτεϊνών PARP, λόγω της δυνατότητας αναστολής των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA και της επαγωγής της απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων (synthetic lethality). Επομένως, η παρουσία μετάλλαξης BRCA1/2 έχει σημαντικό ρόλο στον προγραμματισμό της θεραπείας, για υποσύνολα ασθενών με καρκίνο του μαστού.

Επιπλέον, οι μελέτες φάσης II / III των αναστολέων PARP (PARPi) έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα επιβίωσης, χωρίς εξέλιξη νόσου, σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, με μεταλλαγμένο BRCA1/2, γεγονός που οδήγησε στην πρόσφατη έγκριση του olaparib, την πρώτη έγκριση PARPi στον καρκίνο του μαστού. Ο προσδιορισμός

της κατάστασης μετάλλαξης BRCA1/2, σε αυτή την υποομάδα καρκίνου του μαστού, θα μπορούσε ενδεχομένως να επεκτείνει τις επιλογές θεραπείας πέρα από το ισχύον πρότυπο της χημειοθεραπείας, που βασίζεται σε ταξάνη και ανθρακυκλίνη (Nadine M. Tung et al, 2018) .

2.2 HER2



Εικόνα 10: Μονοπάτι HER2. Η σύνδεση με το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα (HER1/3/4) σταθεροποιεί το σχηματισμό ενεργών ετεροδιμερών HER2. Ακολουθεί η ενεργοποίηση του ενδοκυττάρου τμήματος κινάσης των υποδοχέων και η φωσφορύλιωση δημιουργεί δεσμευτικές θέσεις για πρωτεΐνες SOS και PI3K, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τις σηματοδοτικές οδούς, που διαμεσολαβούνται από τη μιτογόνο-ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση (MAPK) και τη φωσφατιδυλολινοσιτόλη-3-κινάση (PI3K)-Akt. Αυτές οι οδοί οδηγούν στη μεταγραφή των γονιδίων, που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό κυττάρων, τη μετανάστευση, τη διαφοροποίηση, και την απόπτωση. Η αναστολή του διμερισμού των υποδοχέων HER2 με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων αποτρέπει την ενεργοποίηση του ενδοκυττάρου μονοπατιού σηματοδότησης και οδηγεί σε ενδοκυττάρωση και αποδόμηση του υποδοχέα HER2 (Laura Ottini, 2010).

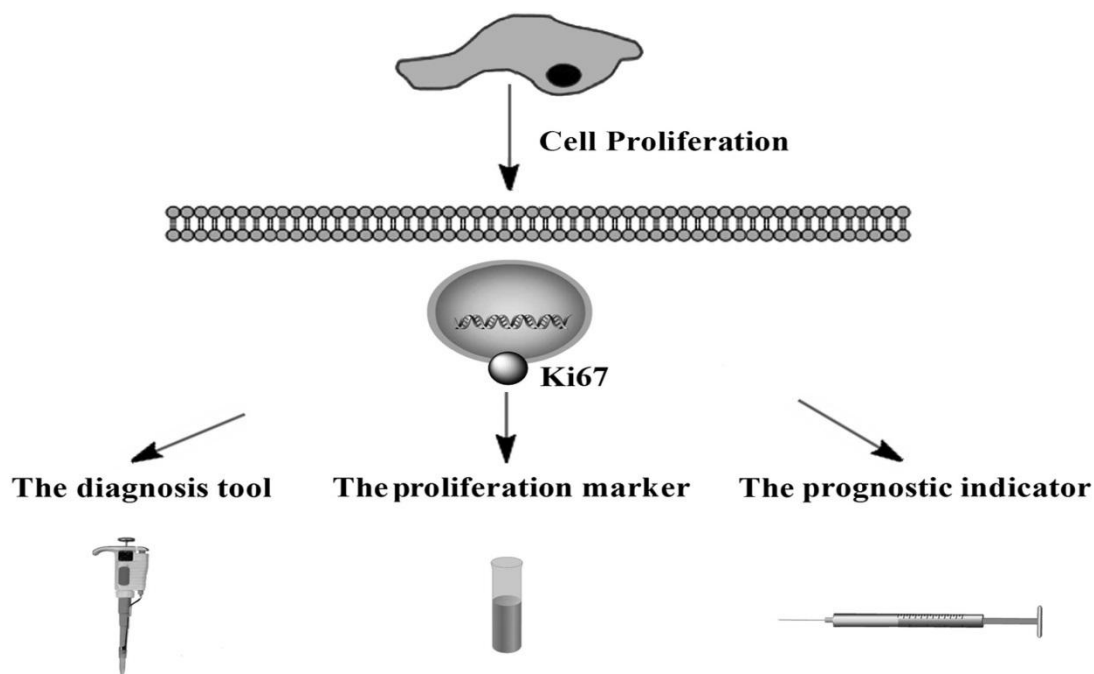
Ο ανθρώπινος υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) είναι μέλος της οικογένειας του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, που έχει δράση τυροσίνης-κινάσης. Ο διμερισμός του υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα την αυτοφωσφορύλιωση υπολειμμάτων τυροσίνης εντός της κυτταροπλασματικής περιοχής των υποδοχέων και την εκκίνησης μιας ποικιλίας οδών σηματοδότησης, που οδηγούν σε πολλαπλασιασμό κυττάρων και ογκογένεση.

Η ενίσχυση ή η υπερέκφραση του HER2 παρατηρείται περίπου στο 15-30% των καρκίνων του μαστού και στο 10-30% των καρκίνων του στομάχου / γαστροοισοφαγικής συμβολής και χρησιμεύει ως προγνωστικός και προβλεπτικός βιοδείκτης.

Η υπερέκφραση του HER2 έχει, επίσης, παρατηρηθεί σε άλλους καρκίνους όπως ωοθήκης, ενδομητρίου, ουροδόχου κύστης, πνεύμονα, παχέος εντέρου, κεφαλής και τραχήλου. Η εισαγωγή των κατευθυνόμενων θεραπειών έναντι του HER2 επηρέασε δραματικά την έκβαση των ασθενών με θετικούς HER2 καρκίνους μαστού και στομάχου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αποδείχθηκαν απογοητευτικά σε άλλους καρκίνους, που υπερεκφράζουν το HER2.

Πληροφορίες σχετικά με τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, καθώς και τα κλινικά αποτελέσματα έχουν αναφερθεί από αρκετές αναδρομικές έρευνες, αλλά τα δεδομένα παραμένουν περιορισμένα και οι προγνωστικοί αλγόριθμοι και τα παραδείγματα θεραπείας έχουν γενικά αποκτηθεί από την εμπειρία του γυναικείου καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με μια κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Κέντρο Καρκίνου της Σκωτίας, αξιολογήθηκαν όλοι οι άνδρες ασθενείς, που διαγνώστηκαν με διηθητικό καρκίνωμα του μαστού, μεταξύ 1985 και 2005. Επιβεβαιώθηκαν 54 ασθενείς με τη διάγνωση του πρωτοπαθούς καρκινώματος του μαστού. Σχετικά με το HER2, σε αυτή τη μελέτη, ανεδείχθηκε, ότι ο ανδρικός καρκίνος μαστού εκφράζει τον υποδοχέα σχεδόν στα ίδια επίπεδα, με τις μετεμμηνοεπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού (Kelly Dakin Hache et al., 2007).

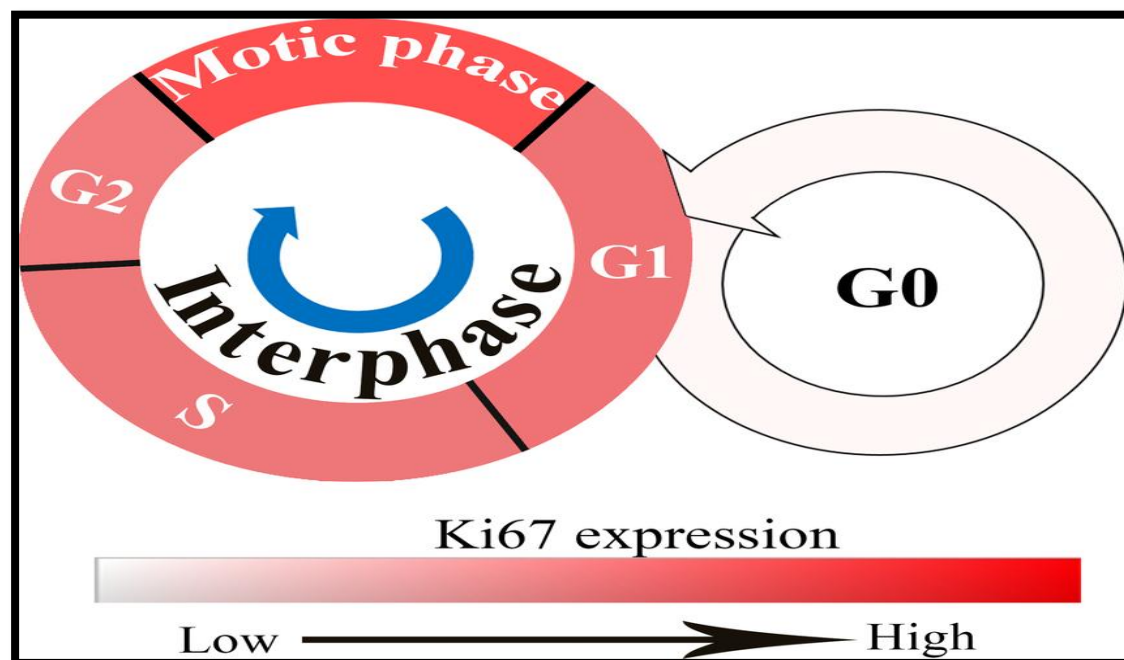
2.3 Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ (Ki67)



Εικόνα 11: Ki67: Διάγραμμα, το οποίο απεικονίζει έναν πολλά υποσχόμενο μοριακό στόχο για τη διάγνωση του καρκίνου. Η έκφραση του ki67 σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και την ανάπτυξη αυτών. Χρησιμοποιείται στην παθολογική ανατομική, ως δείκτης πολλαπλασιασμού καθώς και ως διαγνωστικό εργαλείο. Η πρωτεΐνη αυτή (pki-67) έχει καθιερωθεί ως προγνωστικός δείκτης για την αξιολόγηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, σε βιοψίες από ογκολογικούς ασθενείς (Li LT. et al, 2015).

Για πρώτη φορά, η πρωτεΐνη ki67 εκτιμήθηκε στον πυρήνα των κυττάρων, ανθρώπων που έπασχαν από Λέμφωμα Hodgkin και όχι ως πρωτεΐνη, αλλά ως αντιγόνο (Gerdes et al, 1983). Η ki67 πρωτεΐνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως δείκτης ενδεικτικός του ρυθμού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, στον ανθρώπινο οργανισμό. (Gerdes et al ,1987 και Downset et al, 2011), (Εικόνα 6). Έτσι, η Ki67 αποτελεί έναν ισχυρό κλινικό προγνωστικό δείκτη, σε διάφορους τύπους καρκίνου, ως προς την ταξινόμηση αυτών (Luo et al, 2015, Pyo et al, 2015, Pezzilli et al, 2016, Richards-Taylor et al, 2015). Ο δείκτης Ki-67 είναι το ποσοστό των θετικά χρωσμένων κυττάρων, μεταξύ του συνολικού αριθμού των κακοήθων κυττάρων.

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η πρωτεΐνη αυτή φαίνεται, ότι παίζει ρόλο τόσο στην ενδιάμεση φάση του κυτταρικού κύλου, όσο και κατά την διαδικασία της μίτωσης.



Εικόνα 12: Η έκφραση του ki67 σε διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύλου. Τα κύτταρα εκφράζουν το Ki67 κατά τη διάρκεια των G1, S, G2, και των μιτωτικών φάσεων, αλλά όχι κατά τη διάρκεια της G0. Τα επίπεδα Ki67 είναι χαμηλά στις φάσεις G1 και S και αυξάνονται σε επίπεδο αιχμής στη μιτωτική φάση. Η ένταση του κόκκινου χρώματος αντιπροσωπεύει τα επίπεδα έκφρασης Ki67, όσο εντονότερα τόσο πιο ψηλά (Jing Ping Yuan et al., 2015) .

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ ki67

1. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν η σύγκριση του ανοσοϊστοχημικού προφίλ των αναστολέων του κυτταρικού κύλου της φάσης G1/S (p21, p53 και pRb), καθώς και ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67 και η DNA πλοειδία, σε MBC και FBC. Εκατό ασθενείς (50 μη διαδοχικές περιπτώσεις FBC και ίσος αριθμός MBC) επιλέχθηκαν σύμφωνα με ομοιογενή χαρακτηριστικά, όσον αφορά την ηλικία, τον ιστολογικό τύπο, την ταξινόμηση των όγκων, την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων και την απουσία της νεο-επικουρικής θεραπείας. Η έκφραση των p21, p53, pRb και Ki-67 αξιολογήθηκαν με ανοσοϊστοχημεία, και η πλοειδία του DNA αναλύθηκε με κυτταρομετρία ροής.

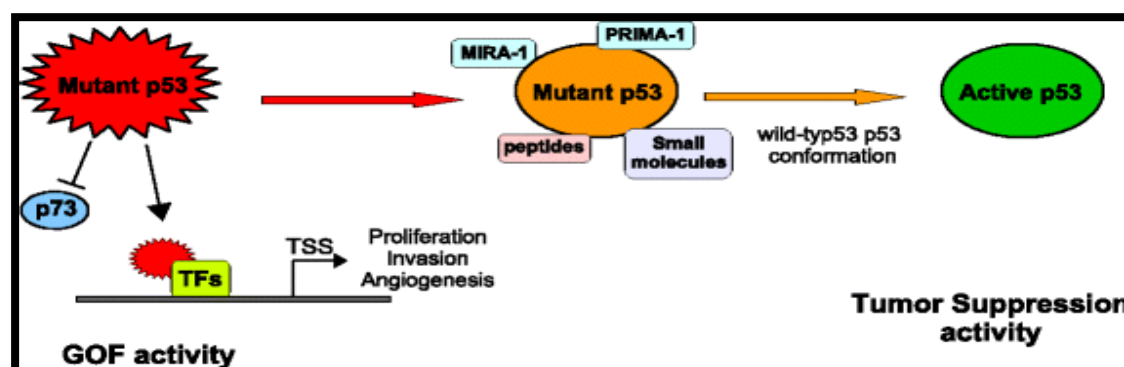
Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής ήταν τα εξής: Η συχνότητα εμφάνισης ανευπλοειδικών, p21-θετικών και p53-αρνητικών όγκων ήταν σημαντικά υψηλότερη στον MBC από ό,τι στον FBC. Η έκφραση των pRb και Ki-67 δεν αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο οντοτήτων. Συμπερασματικά, οι σημαντικές διαφορές όσον αφορά την DNA πλοειδία, p21 και p53, σε αυτές τις αρκετά ομοιογενείς ομάδες FBC και MBC, δείχνουν να υπάρχει γονιδιακή αστάθεια επηρεάζοντας τον πολλαπλασιαστικό έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και ενισχύοντας την ογκογένεση (Saudade André et al., 2007) .

2. Η τιμή του Ki-67, ως προγνωστικός δείκτης, εξετάστηκε σε μια αναδρομική μελέτη 3.658 περιπτώσεων χειρουργηθέντος καρκίνου του μαστού, που καταχωρήθηκαν στο κλινικό μητρώο καρκίνου του Regensburg, Βαυαρίας στην Γερμανία, από το 2005 έως το 2011. Εκτός από την κατάσταση του υποδοχέα και τα συνήθως καταγεγραμμένα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, το ποσοστό Ki-67 ήταν μέρος της συνήθους εργασίας, για αυτούς τους ασθενείς. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, Ki-67 > 25%, μαζί με δυσμενείς κλινικές και ιστοπαθολογικές παραμέτρους, σχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση των ασθενών.

3. Το κλάσμα των θετικών σε Ki-67 καρκινικών κυττάρων (ο δείκτης επισήμανσης Ki-67) συσχετίζεται συχνά με την κλινική πορεία της νόσου. Τα καλύτερα μελετημένα παραδείγματα σε αυτό το πλαίσιο είναι τα καρκινώματα του προστάτη και του μαστού. Για αυτούς τους τύπους όγκων, η προγνωστική τιμή για την επιβίωση και η υποτροπή του όγκου έχει αποδειχθεί επανειλημμένα σε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση. Χαμηλό Ki-67 (<15%) συσχετίστηκε με πενταετή επιβίωση χωρίς νόσο και συνολική επιβίωση 87% και 89%, αντίστοιχα, ενώ ασθενείς με υψηλό Ki-67 (> 45%) είχαν επιβίωση χωρίς νόσο και συνολική επιβίωση 76% και 83%. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν εκείνα μιας προηγούμενης μετα-ανάλυσης από τον De Azambuja (De Azambuja E. et al., 2007), στην οποία αποδείχθηκε, ότι υψηλό ποσοστό Ki-67 σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση, τόσο σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, όσο και σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει καμία θεραπεία (Inwald EC. et al., 2013). Ενώ, τα επιθετικά κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά (αρνητικότητα των υποδοχέων, υψηλός βαθμός κακοήθειας, νεαρή ηλικία και λεμφοαγγειακή διήθηση) σχετίζονται σημαντικά με χειρότερα αποτελέσματα.

Μια πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων του Regensburg, έδειξε, ότι το υψηλό ποσοστό Ki-67 (> 25%) παραμένει μια ανεξάρτητη προγνωστική παράμετρος, για την ελεύθερη προόδου νόσο και τη συνολική επιβίωση (ανεξάρτητα από τα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου).

2.4 ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟ ΓΟΝΙΔΙΟ p53



Εικόνα 13: Μεταλλαγμένη p53 σε μονοπάτια, που σχετίζονται με την ανάπτυξη του καρκίνου. Η μεταλλαγμένη p53 ρυθμίζει πολλές κυτταρικές διεργασίες, όπως τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, την εισβολή, την επιβίωση, το μεταβολισμό, την ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία, καθώς και την αρχιτεκτονική των ιστών, για την προώθηση της εξέλιξης του όγκου. (Giovanni Blandino et al., 2018)

Τι ονομάζουμε ογκοκατασταλτικά γονίδια;

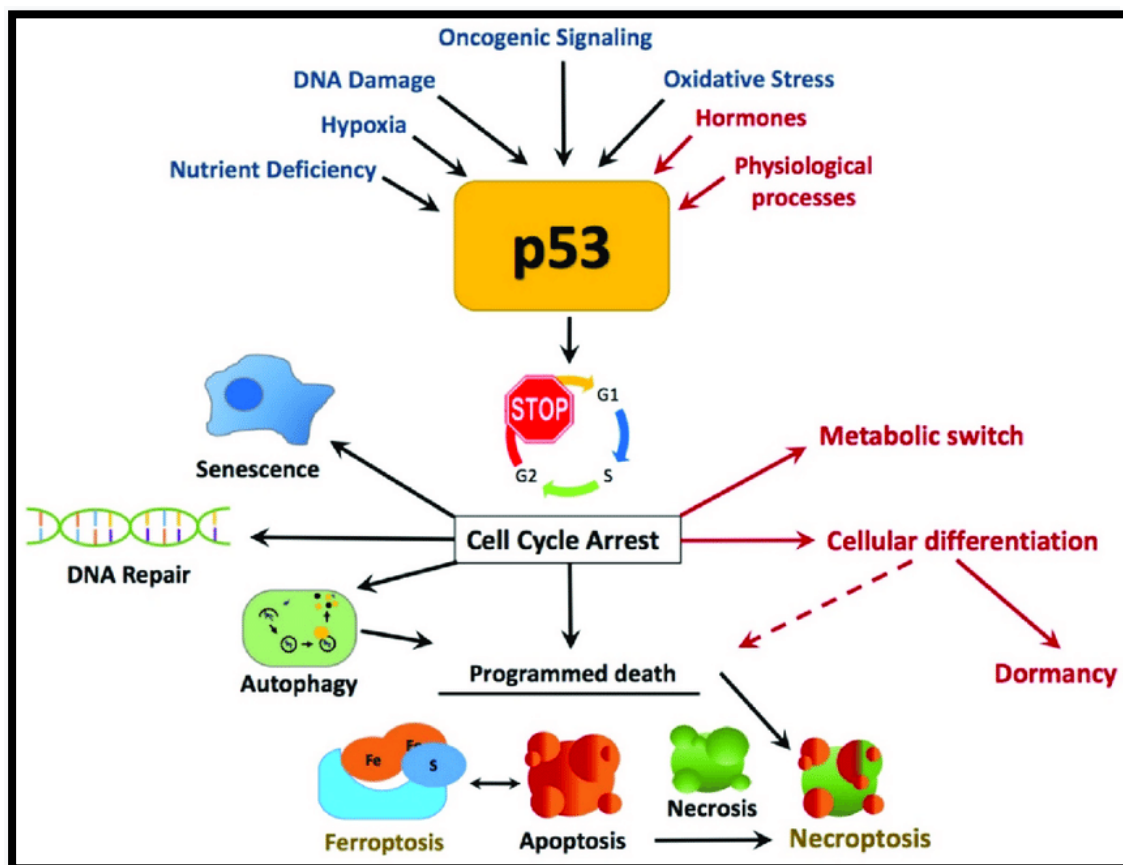
Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι φυσιολογικά γονίδια, που επιβραδύνουν την κυτταρική διαίρεση, επιδιορθώνουν λάθη στο DNA και λένε στα κύτταρα πότε θα πεθάνουν (μια διαδικασία γνωστή ως απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Όταν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια δεν λειτουργούν σωστά, τα κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν εκτός ελέγχου, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο. Έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 30 ογκοκατασταλτικά γονίδια, συμπεριλαμβανομένου του p53 (Boon Wee Keng et al . 2006) .

Ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53

- Το p53 GENE είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο (Εικόνα13).
- Η δραστηριότητά του σταματά το σχηματισμό όγκων και χαρακτηρίζεται ως ο φύλακας του γονιδιώματος, (Toufektchan, E. Et al 2018).
- Εάν ένα άτομο κληρονομήσει μόνο ένα λειτουργικό αντίγραφο του γονιδίου p53 από τους γονείς του, έχει προδιάθεση για καρκίνο και συνήθως αναπτύσσει αρκετούς ανεξάρτητους όγκους, στην αρχή της ενηλικίωσης. Αυτή η κατάσταση είναι σπάνια και είναι γνωστή ως σύνδρομο Li-Fraumeni.

Το γονίδιο p53 έχει χαρτογραφηθεί στο χρωμόσωμα 17. Στο κύτταρο, η πρωτεΐνη p53 δεσμεύει το DNA, το οποίο με τη σειρά του διεγείρει ένα άλλο γονίδιο για να παράγει μια πρωτεΐνη που ονομάζεται p21 που αλληλεπιδρά με μια πρωτεΐνη διέγερσης κυτταρικής διαίρεσης (cdk2). Όταν το p21 συμπλέκεται με cdk2, το κύτταρο δεν μπορεί να περάσει στο επόμενο στάδιο της κυτταρικής διαίρεσης (Oren Moshe et al, 1999)

Το μεταλλαγμένο p53 δεν μπορεί πλέον να δεσμεύσει το DNA με αποτελεσματικό τρόπο, και κατά συνέπεια, η πρωτεΐνη p21 δεν διατίθεται για να δράσει ως «σήμα διακοπής» για την κυτταρική διαίρεση. Έτσι τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και σχηματίζουν όγκους. Οι μεταλλάξεις στο p53 βρίσκονται στους περισσότερους τύπους όγκων και έτσι συμβάλλουν στο σύνθετο δίκτυο μοριακών συμβάντων, που οδηγεί στο σχηματισμό όγκων.



Εικόνα 14. 53 ρόλοι κανονικού και μη κανονικού καταστολέα όγκου του p53: Το p53 ενεργοποιείται από μια σειρά σημάτων κυτταρικού στρες. Αυτοί οι ενεργοποιητές του p53 περιλαμβάνουν θερμικό στρες, υποξικές καταστάσεις, ενεργοποίηση ογκογόνων, βλάβη στο DNA και οξειδωτικό στρες από αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS). Σαν αποτέλεσμα αυτού είναι η αύξηση της δραστηριότητας του p53. Οι κλασικές ή κανονικές αποκρίσεις του p53 περιλαμβάνουν, μεταγραφικά και μεταφραστικά, τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την επιδιόρθωση βλάβης στο DNA, τοποθετώντας το κύτταρο σε κατάσταση γήρανσης ή προκαλώντας απόπτωση.

Οι μη κανονικοί, ελεγχόμενοι προγραμματισμένοι ρόλοι κυτταρικού θανάτου περιλαμβάνουν οδούς αυτοφαγίας, νέκρωσης, νεκρόπτωσης και φερρόπτωσης. Οι φυσιολογικές διεργασίες, όπως η ενεργοποίηση ορμονών, μπορούν, επίσης, να οδηγήσουν σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου, που προκαλείται από το p53, ενώ το p53 ενεργεί αλλάζοντας τη μεταβολική διαδικασία που εμπλέκεται στη διαφοροποίηση και ανακατευθύνοντας την εξειδικευμένη κυτταρική λειτουργία (David E. Moulder et al. , 2018 , Riley, T. Et al , 2009).

Ρόλος του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 στον ανδρικό καρκίνο του μαστού

Λόγω της σπανιότητας της νόσου, οι ερευνητές στην προσπάθειά τους ν' αναλύσουν τα λίγα δεδομένα, που έχουν για την ανδρική νόσο, καταφεύγουν στη συσχέτιση των χαρακτηριστικών του γυναικείου καρκίνου του μαστού με τα αντίστοιχα του ανδρικού. Έτσι, αναδύονται οι διαφορές μεταξύ των δυο αυτών νόσων στα δυο διαφορετικά φύλα και εξάγονται περισσότερες πληροφορίες για τον καρκίνο του μαστού, στον ανδρικό πληθυσμό.

Σε μια προσπάθεια να αναδειχθεί ο ρόλος που διαδραματίζει το γονίδιο p53, Πορτογάλοι ερευνητές, προσπάθησαν ν' αναλύσουν τα ανοσοιστοχημικά στοιχεία του όγκου σε δείγμα 100 ανθρώπων (το ½ ήταν γυναίκες και το υπόλοιπο ½ άνδρες με την ίδια νόσο) (Saudade André et al, 2007).

Characteristics	Female		Male		p value
	N	%	N	%	
Age ≤50	13	26	6	12	0.074
>50 years					
Tumour grading					0.829
G1	16	32	15	30	
G2/G3	34	68	35	70	
Nodal status					0.622
Negative	24	48	18	43	
Positive	26	52	24	57	

Πίνακας 4: Σύγκριση μεταξύ FBC και MBC - παρόμοια κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων 50 ασθενών με διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης σχετίζονται με τη σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ανευπλοειδίας DNA. Σε προγενέστερη μελέτη της ίδιας ομάδας είχε αναδειχθεί (Pinto AE. et al., 1999), ότι η πλοειδία του DNA συσχετίζεται άμεσα με το ιστολογικό grade του όγκου στο γυναικείο καρκίνο του μαστού κάτι το οποίο συνέβη επίσης και στον ανδρικό καρκίνο (Εικόνα 9). Το ύψος των ποσοστών της ανευπλοειδίας στον ανδρικό καρκίνο του μαστού σχετίζονται με κακή κλινική έκβαση (Pich A. et al., 1996), (Πίνακας 5) και δείχνει αυξημένη γονιδιακή αστάθεια, υποδηλώνοντας την παρουσία συγκεκριμένων χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Οι διαφορές της πλοειδίας στο DNA μεταξύ FBC και MBC ήταν στατιστικά σημαντική και θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει διακριτούς υποκείμενους μηχανισμούς, όσον αφορά τη γενετική εξέλιξη. Στην παρούσα μελέτη, η θετικότητα του p53 ήταν χαμηλή στον FBC (18%) και σπάνια σε MBC (2 περιπτώσεις, 4%). Παρά τον μικρό αριθμό περιπτώσεων, η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της θετικότητας του p53 και την διπλοειδία του DNA, στον MBC, φαίνεται εκπληκτική, πιθανώς λόγω του γεγονότος, ότι μόνο δύο όγκοι ήταν θετικοί. Η ανοσο-έκφραση p53 συνήθως σχετίζεται με φαινότυπους ανευπλοειδικών όγκων και με χειρότερη πρόγνωση (O'Hanlon DM et al., 2002, Pich A. et al., 1996).

<u>Χαρακτηριστικά</u>	<u>Γυναίκες</u>		<u>Άνδρες</u>		<u>p value</u>
	N	%	N	%	
<u>P53</u>					0.014
Positive	9	18	2	4	
Negative	41	82	48	96	
<u>DNA ploidy</u>					<0.001
Diploid	27	54	10	20	
Aneuploid	23	46	40	80	

Πίνακας 5: Σύγκριση μεταξύ FBC and MBC – Ανοσοιστοχημικά χαρακτηριστικά και πλοειδία DNA (Saudade André et al. , 2007) .

Μια άλλη, εξίσου σημαντική προσπάθεια εξήγησης του ρόλου του γονιδίου αυτού, από άλλους ερευνητές, ήταν η ανοσοϊστοχημική και η μοριακή ανάλυση με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) - πολυμορφισμό διαμόρφωσης ενός κλώνου και αλληλουχία του DNA δειγμάτων από άνδρες ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν η αξιολόγηση της έκφρασης και των μεταλλάξεων του γονιδίου p53.

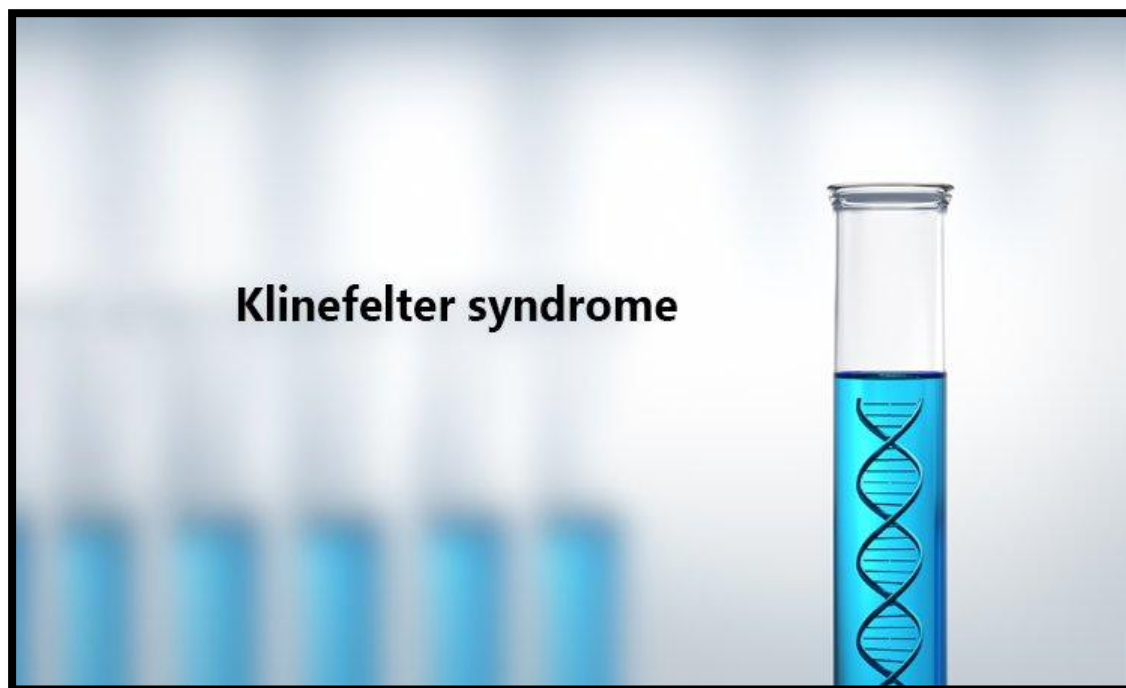
Μελετήθηκαν 36 δείγματα από όγκους, που εξαιρέθησαν, εκ των οποίων ένας ήταν αμφοτερόπλευρος καρκίνος του μαστού, και βρέθηκαν τα ακόλουθα:

- 31 από τα 36 καρκινώματα μελετήθηκαν με ανοσοϊστοχημεία και PCR.
- 5 ασθενείς μελετήθηκαν μόνο με ανοσοϊστοχημεία.
- 12 ασθενείς (41,4%) από τους 29 μελετήθηκαν με μοριακή ανάλυση, όπου φάνηκε και επιβεβαιώθηκε με άμεση αλληλούχιση DNA
- Οι μεταλλάξεις επιβεβαιώθηκαν συνολικά με άμεση αλληλούχιση DNA.
- Τριάντα έξι όγκοι μελετήθηκαν με ανοσοϊστοχημεία και 2 (5,5%) ασθενείς παρουσίασαν υπερέκφραση της πρωτεΐνης p53.

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις του γονιδίου p53 με την ηλικία, το στάδιο, τους υποδοχείς οιστρογόνων, τους υποδοχείς προγεστερόνης και τον τύπο όγκου. Ωστόσο, οι ασθενείς με φυσιολογικό p53 έδειξαν τάση, η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική, για μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς νόσο (5,6 έτη έναντι 4,2 έτη) και συνολική επιβίωση (5,9 έτη έναντι 4,8 ετών), από ότι οι ασθενείς με γενετικές αλλαγές στο p53.

Συμπερασματικά, σε αυτή τη μελέτη, η συχνότητα ανδρών ασθενών με p53 μεταλλάξεις (41,4%) είναι αντίστοιχη με την επίπτωση μεταλλάξεων p53 στον καρκίνο του μαστού των γυναικών, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι ο καρκίνος του αρσενικού μαστού φέρει παρόμοια στοιχεία με τον αντίστοιχο καρκίνο του μαστού στις γυναίκες (Agnaldo Anelli et al., 1994).

2.5 ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ KLINEFELTER (KS)



Εικόνα 15: Η διάγνωση της νόσου είναι πολύπλοκη, καθώς τα συμπτώματα της νόσου δεν είναι εμφανή, στους περισσότερους ασθενείς. Μόνο ο γενετικός έλεγχος μπορεί να διαγνώσει το σύνδρομο, με ακρίβεια. Η έγκαιρη διάγνωση και διαχείριση των συμπτωμάτων της νόσου είναι απαραίτητα για τα αγόρια, για να μεγαλώσουν και να ζήσουν μια υγιή ζωή.

Το σύνδρομο Klinefelter είναι χρωμοσωμική ανωμαλία, η οποία χαρακτηρίζεται από στειρότητα. Το σύνδρομο Klinefelter εμφανίζεται όταν το άτομο έχει ένα επιπλέον χρωμόσωμα X (XXY, αντί για XY). Σε πολλές περιπτώσεις, οι όρχεις εξακολουθούν να παράγουν σπέρμα. Επειδή, όμως, πρόκειται για κληρονομική διαταραχή, τα άτομα που εμφανίζουν αυτό το πρόβλημα θα πρέπει να συμβουλευτούνται γενετιστή, προτού επιχειρήσουν να τεκνοποιήσουν (Εικόνα 10). Και αυτό γιατί κάποια σπερματοζώαρια θα περιέχουν ένα επιπλέον X χρωμόσωμα και το παιδί μπορεί να κληρονομήσει τη διαταραχή του πατέρα. Ο έλεγχος των χρωμοσωμάτων των εμβρύων – προεμφυτευτική διάγνωση – είναι μια από τις επιλογές, που υπάρχουν για τη γέννηση υγιών παιδιών. Το σύνδρομο πήρε το όνομά του από τον Δρ Χάρι Κλαϊνφέλτερ, ο οποίος το 1942 συνεργάστηκε με τον Φούλερ Ολμπράιτ, στο Γενικό Νοσοκομείο της Μασαχουσέτης, στη Βοστώνη και ήταν ο πρώτος, ο οποίος το περιέγραψε, τον ίδιο χρόνο (Klinefelter et al., 1942).

Αιτιολογία

Το σύνδρομο Klinefelter είναι γενετική πάθηση, δηλαδή ο άνδρας το κληρονομεί από τους γονείς. Οφείλεται σε ένα επιπλέον χρωμόσωμα X (XXY αντί για XY). Εάν η μητέρα του αγοριού είναι μεγάλης ηλικίας, αυτό αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης του συνδρόμου, ωστόσο, η αιτία εντοπίζεται εξίσου συχνά και στον πατέρα.

Το επιπλέον χρωμόσωμα X διατηρείται εξαιτίας ενός γεγονότος μη σωστού διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της πρώτης μειωτικής διαίρεσης (γαμετογένεση) του άρρενος. Στο συγκεκριμένο σύνδρομο, τα φυλετικά χρωμοσώματα X και Y, αποτυγχάνουν να διαχωριστούν, με αποτέλεσμα να παράγονται μη φυσιολογικοί γαμέτες. Η σύντηξη ενός τέτοιου μη φυσιολογικού γαμέτη με έναν φυσιολογικό, οδηγεί στην δημιουργία ζυγωτού με μη φυσιολογικό αριθμό φυλετικών χρωμοσωμάτων (XXY).

Ένας άλλος μηχανισμός για τη διατήρηση του επιπλέον χρωμοσώματος X είναι μέσα από τον μη ορθό διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων, κατά τη διάρκεια της δεύτερης μειωτικής διαίρεσης στο ωάριο. Αυτό θα συμβεί όταν οι αδελφές χρωματίδες στα φυλετικά χρωμοσώματα, σε αυτή την περίπτωση δύο X, αποτυγχάνουν να διαχωριστούν. Έτσι παράγεται ένα μη φυσιολογικό ωάριο XX, το οποίο, όταν γονιμοποιηθεί με φυσιολογικό σπερματοζώαριο Y, θα δημιουργήσει ζυγωτό XXY. Η XXY χρωμοσωμική ανωμαλία είναι μία από τις πιο κοινές γενετικές παραλλαγές από τον καρυότυπο XY, καθώς εμφανίζεται σε περίπου 1 στις 500 γεννήσεις ζωντανών αρρένων (Chow J. et al., 2005)

Στα θηλαστικά με περισσότερα από ένα χρωμοσώματα X, τα γονίδια σε ένα από αυτά δεν εκφράζονται. Ο μηχανισμός αυτός είναι γνωστός ως αδρανοποίηση X. Αυτό συμβαίνει τόσο σε XXY αρσενικά, όσο και σε φυσιολογικά θηλυκά άτομα XX. Ωστόσο, σε XXY αρσενικά άτομα, μερικά γονίδια, που βρίσκονται στις «ψευδοαυτοσωμικές» περιοχές των X χρωμοσωμάτων τους (γονίδια που βρίσκονται και στο X και στο Y χρωμόσωμα, κατ' αντιστοιχία των όμοιων γονιδίων στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα), έχουν αντίστοιχα γονίδια στο χρωμόσωμα Y τους, και μπορούν να εκφράζονται (Blaschke R.J. et al., 2006).

ΣΥΝΔΡΟΜΟ KLINEFELTER ΚΑΙ ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Στην προσπάθεια, να καταλάβουν οι ερευνητές, εάν υπάρχει συσχέτιση του συνδρόμου Klinefelter με τον ανδρικό καρκίνο του μαστού, άρχισαν να μελετούν διεξοδικά και σε βάθος τα συμπτώματα και τις ανωμαλίες, που δημιουργεί το σύνδρομο.

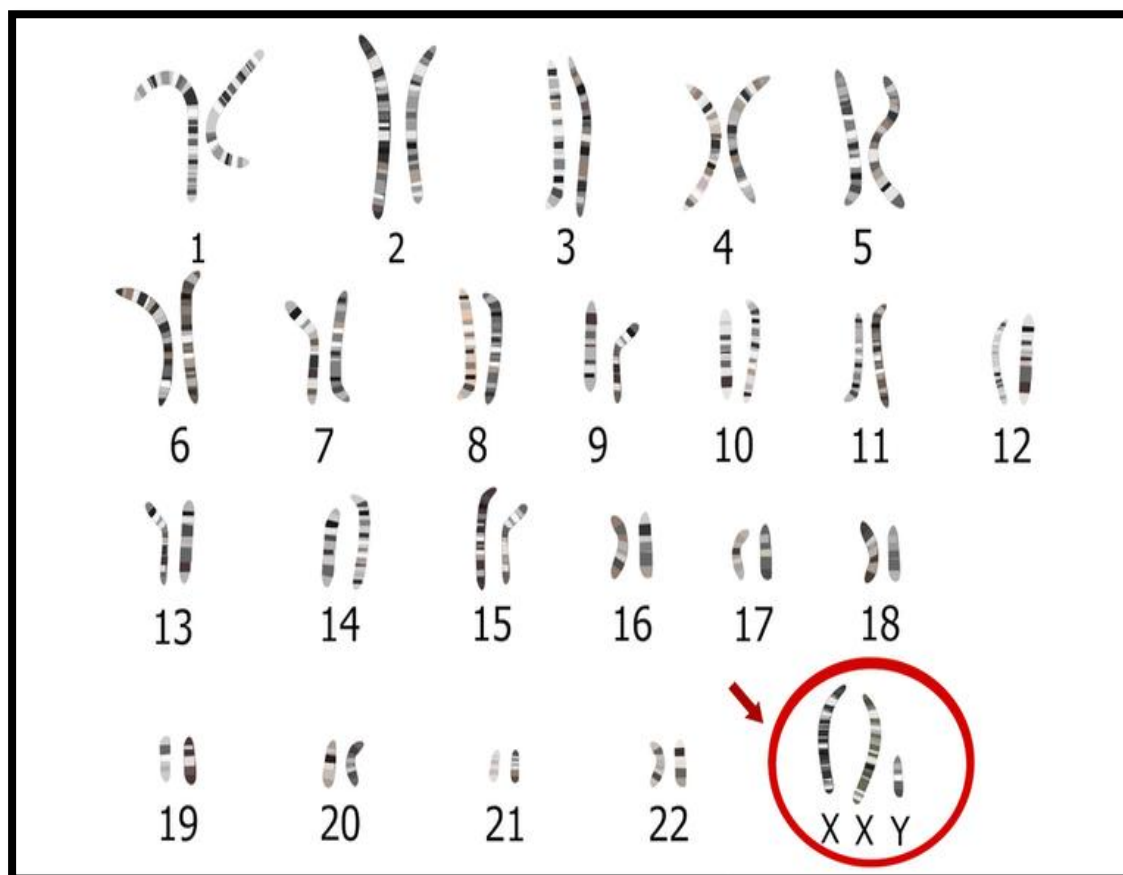
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Αμερικανοί επιστήμονες ανασκόπησαν τα δεδομένα, που είχαν στην κατοχή τους, προκειμένου να αξιολογήσουν, εάν υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες ασθενείς με σύνδρομο Klinefelter (KS) και να συσχετίσουν αυτό το στοιχείο, με πιθανές βιολογικές εξηγήσεις. Πραγματοποίησαν ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μελετών, που έχουν αξιολογήσει τον κίνδυνο MBC μεταξύ ασθενών με KS. Τα αποτελέσματα, που ανεδείχθησαν από αυτήν τη συλλογή δεδομένων είναι τα εξής :

- Ο προσδιορισμός της συχνότητας καρκίνου του μαστού σε ασθενείς με KS, με βάση στοιχεία από μεμονωμένες αναφορές ασθενών, μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένο προσδιορισμό του πραγματικού κινδύνου.
- Πρέπει να σημειωθεί, ότι το σύνδρομο Klinefelter αποτελεί μια σπάνια διάγνωση και σε πολλές περιπτώσεις είναι υποδιαγνωσμένο. Επιπλέον, η διάγνωση μιας κακοηθείας μπορεί να οδηγήσει σε εξέταση καρυότυπου και στη διάγνωση του συνδρόμου, σε μη διαγνωσμένους ασθενείς.

Έχουν πραγματοποιηθεί, προσεκτικά, επιδημιολογικές μελέτες, δεδομένου ότι τόσο το KS όσο και ο MBC είναι σπάνια συμβάματα. Η μεγαλύτερη μελέτη διαπίστωσε 19,2 έως και 57,8 φορές αύξηση της επίπτωσης και της θνησιμότητας, αντίστοιχα, με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο στους ασθενείς 47 XXY (Εικόνα 11). Αυτός ο κίνδυνος εξακολουθεί να είναι περίπου 70% χαμηλότερος από ό, τι στις γυναίκες, ενώ άλλες αναφορές περιπτώσεων υποστηρίζουν, ότι οι ασθενείς με KS έχουν ποσοστά καρκίνου του μαστού παρόμοια με τα θηλυκά. Τα τροποποιημένα επίπεδα ορμονών (ειδικά η αναλογία οιστρογόνων-ανδρογόνων), η χορήγηση εξωγενών ανδρογόνων, η γυναιομαστία και οι γενετικοί παράγοντες έχουν αναφερθεί, ως πιθανές εξηγήσεις για τον υψηλό κίνδυνο. Συμπερασματικά, απαιτούνται επιπλέον

καλά σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες για να διευκρινιστούν ποιοί ασθενείς με KS διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης MBC και διάκρισης μεταξύ τους, καθώς και να μελετηθούν οι πιθανοί παράγοντες προδιάθεσης, συμπεριλαμβανομένων των ενδογενών ορμονών (Louise A Brinton , 2010).



Εικόνα 16: Η χρωμοσωμική διάταξη σε κάποιον με Σύνδρομο Klinefelter's (Dragan Ilic , 2019) .

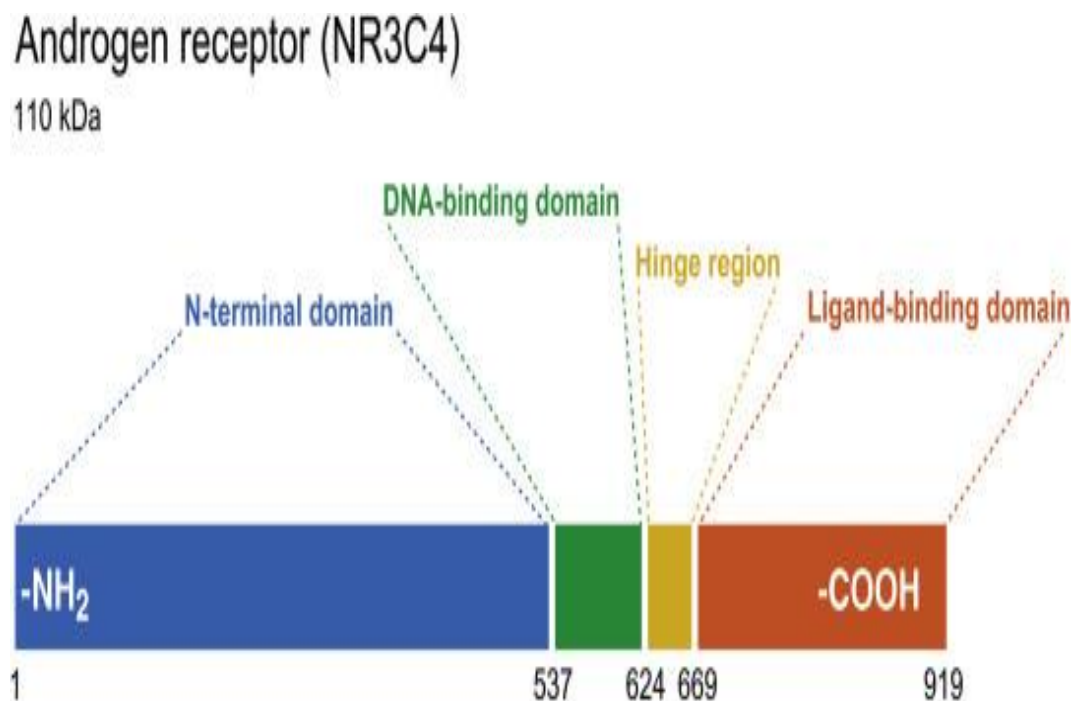
Η μεγαλύτερη μελέτη ελέγχου επίπτωσης επικεντρώθηκε σε προηγούμενες ιατρικές διαγνώσεις, σε ασθενείς άνω των 4,5 εκατομμυρίων βετεράνων των ΗΠΑ (Louise A Brinton et al, 2010). Μεταξύ 642 ανδρών, που διαγνώστηκαν με πρωτοπαθή MBC κατά την περίοδο 1969-1996, το KS σημειώθηκε ως πρωτογενής διάγνωση μόνο σε πέντε άτομα.

Ο κίνδυνος ήταν κάπως υψηλότερος για τον έγχρωμο πληθυσμό (93,3) από τον λευκό πληθυσμό (20,2), αλλά αυτή η διαφορά βασίστηκε σε πολύ μικρούς αριθμούς (3 και 2 MBCs, αντίστοιχα). Ο επιπολασμός του KS σε αυτήν την έρευνα ήταν της τάξεως του 7,5% (Hultborn R. et al., 1999).

Η γυναιομαστία, μια πάθηση που συχνά σχετίζεται με το KS (Weiss JR. Et al., 2005), βρέθηκε επίσης να αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου σε αυτήν τη μελέτη. Κανένας ασθενής δεν είχε και τις δύο διαγνώσεις, εξαλείφοντας τις ανησυχίες ότι αυτός ήταν ο υπεύθυνος παράγοντας για τα υψηλά ποσοστά MBC, που παρατηρήθηκαν μεταξύ των ασθενών με KS.

Το σύνδρομο Klinefelter (KS, XXY) ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού αξιολογήθηκε σε μια αναδρομική μελέτη 93 μη επιλεγμένων ανδρών, ασθενών με καρκίνο του μαστού, από την περιοχή υγειονομικής περίθαλψης της Δυτικής Σουηδίας. Φυσιολογικό υλικό από λεμφαδένες ή δέρμα και υποδόριο ιστό εξετάστηκε χρησιμοποιώντας την τεχνική FISH (φθορίζων *in situ* υβριδισμός). Με βάση τα ευρήματα και τον επιπολασμό της KS στον φυσιολογικό πληθυσμό καθώς και την επίπτωση του MBC, βρέθηκε 50 φορές αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε άνδρες με , σε σχέση με τους φυσιολογικούς άνδρες. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν τα 72 έτη, ίδια και για τις δύο ομάδες ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επιβίωση (R Hultborn et al., 1997).

2.6 ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΑΝΔΡΟΓΟΝΩΝ (AR)



Εικόνα 17: Ο ανδρογονικός υποδοχέας είναι μια πρωτεΐνη 110 kDa και η δομή της φαίνεται στην εικόνα (Brian Eisinger).

Ο υποδοχέας ανδρογόνων (AR) είναι μέλος της οικογένειας των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών (Chang C. Et al., 1995, Chang CS. Et al., 1988). Είναι ένας παράγοντας μεταγραφής, υπεύθυνος για τη δέσμευση του συμπλέγματος ανδρογόνων-AR σε συγκεκριμένες ακολουθίες στόχων DNA, ενεργοποιώντας ή καταστέλλοντας τα γονίδια-στόχους (Εικόνα 12). Τα γονίδια που ρυθμίζονται από ανδρογόνα είναι κρίσιμα για την ανάπτυξη και τη διατήρηση του αρσενικού σεξουαλικού φαινοτύπου.

Ο υποδοχέας ανδρογόνων (AR), γνωστός ως NR3C4 (πυρηνικός υποδοχέας υποοικογένεια 3, ομάδα C, μέλος 4), είναι ένας τύπος πυρηνικού υποδοχέα (Lu NZ et al., 2006), που ενεργοποιείται δεσμεύοντας οποιαδήποτε από τις ανδρογόνες ορμόνες, συμπεριλαμβανομένης της τεστοστερόνης και της διϋδροτεστοστερόνης (Roy AK et al., 1999) στο κυτταρόπλασμα. Μετά μετατοπίζεται στον πυρήνα.

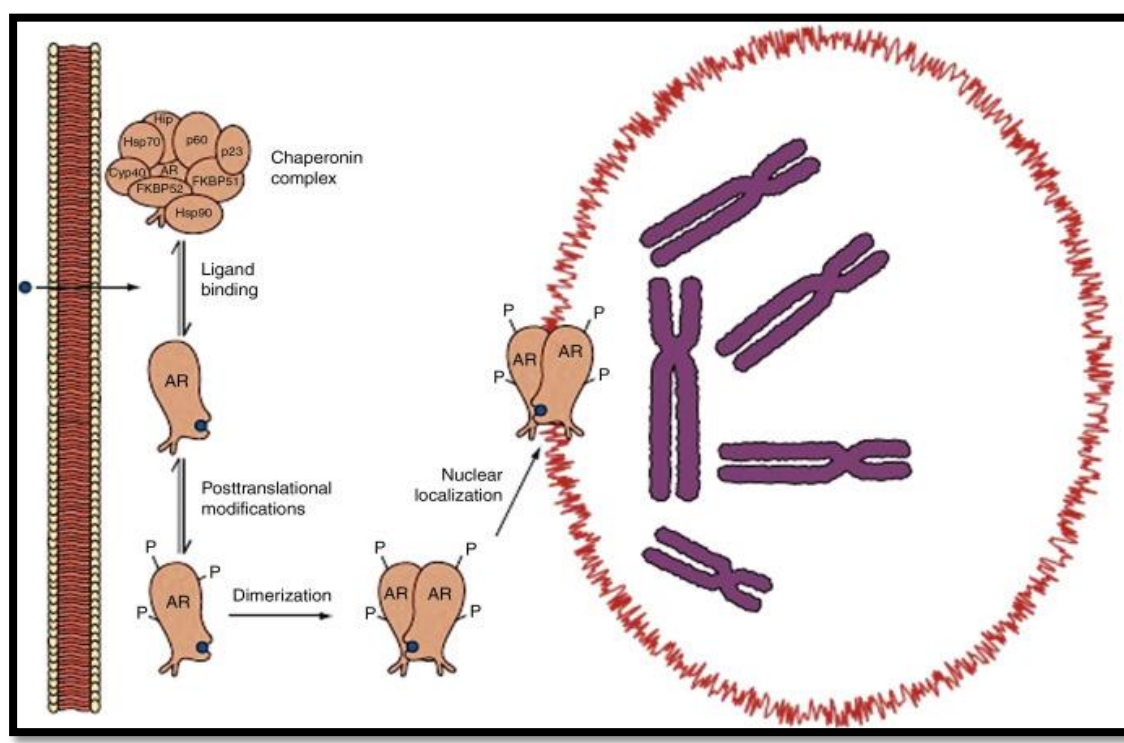
Ο υποδοχέας ανδρογόνων σχετίζεται στενότερα με τον υποδοχέα προγεστερόνης, καθώς οι προγεστίνες, σε υψηλές δόσεις, μπορούν να μπλοκάρουν τον υποδοχέα ανδρογόνων (Bardin CW et al., 1983, Raudrant D. et al, 2003).

Η πρώτη απόδειξη, ότι το MBC φέρει μεταλλάξεις του AR χρονολογείται από το 1992, όταν μια μετάλλαξη βλαστικής γραμμής στο εξόνιο 3, που κωδικοποιεί το DNA, αναφέρθηκε σε δύο αδέρφια, με ταυτόχρονες κλινικές και ενδοκρινικές ενδείξεις αντοχής στα ανδρογόνα (Reifenstein σύνδρομο) (R. Wooster et al., 1992). Ένα χρόνο αργότερα, μια σημειακή μετάλλαξη στο εξόνιο 3 ανιχνεύθηκε μετά από έλεγχο 13 ασθενών με MBC (J.M. Lobaccaro et al., 1993). Ο ασθενής, του οποίου ο όγκος έφερε αυτή τη μετάλλαξη AR, παρουσίασε ένα μερικό σύνδρομο αντοχής στα ανδρογόνα. Υποστηρίχθηκε, επίσης, ότι οι μεταλλαγμένες μορφές AR ενδέχεται να έχουν αλλάξει αλληλεπιδράσεις με πρωτεΐνες-εταίρους, χωρίς να έχουν ελαττωματική ικανότητα δέσμευσης DNA (K. Haraldsson et al., 1980) ή αυτές οι μεταλλάξεις του ανδρογονικού υποδοχέα ν' αποκτούν μια αλλοιωμένη ειδική αλληλουχία δέσμευσης DNA, επιτρέποντάς τους να δεσμεύονται με στοιχεία απόκρισης οιστρογόνων (ERE (J.M. Lobaccaro et al., 1993, R. Wooster et al., 1992).

Ως προς το ενδοκρινικό υπόβαθρο, αυξημένη αναλογία οιστρογόνων-ανδρογόνων συναντούμε στην περίπτωση των ηλικιωμένων ανδρών, στους οποίους τα επίπεδα 17b-οιστραδιόλης είναι υψηλότερα από ό,τι στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (A. Vermeulen et al., 2002). Αυτή η ανωμαλία στο DNA και το δεσμευτικό αυτό μοτίβο μπορεί επομένως να οδηγήσει σε MBC. Ωστόσο, ενώ οι θεωρίες πολλαπλασιάστηκαν, το ενδιαφέρον απομακρύνθηκε από τις μεταλλάξεις AR, καθώς σειρές περιπτώσεων απέτυχαν να αποδείξουν βλαστικές γραμμές ή σωματικές μεταλλάξεις (J K. Haraldsson et al, 1998, K. Syrjäkoski et al., 2003).

Παρόλο που τα γενετικά στοιχεία είναι λιγοστά και κάπως διαφορούμενα, το σενάριο που προτάθηκε είναι, ότι η υπερευαισθησία ανδρογόνων προκαλείται είτε από μεταλλάξεις AR είτε από μακρές επαναλήψεις CAG, που ενδέχεται να αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα για το MBC. Οι γενετικές αλλοιώσεις στο AR φαίνονται εξαιρετικά σπάνιες και πιθανώς να ορίζουν όγκους, που προκύπτουν σε συγκεκριμένα σύνδρομα ή πληθυσμούς.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ANTI-ANΔΡΟΓΟΝΑ



Εικόνα 18: Τα βήματα τα οποία ακολουθούνται για την ενεργοποίηση του ανδρογονικού υποδοχέα από τον προσδέτη (Berman et al., 2012) .

Η πρώτη μελέτη που διερευνά τα αντι-ανδρογόνα στο MBC χρονολογείται από το 1982 (M. Lopez et al., 1982). Η χορήγηση της οξεικής κυπροτερόνης (CPA) σε τρεις ασθενείς, με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, έδειξε ενθαρρυντικά σημάδια αντικαρκινικής δραστηριότητας. Σε μια εκτεταμένη κλινική σειρά, που περιλαμβάνει δέκα ασθενείς, η χρήση του CPA είχε ως αποτέλεσμα οι επτά ασθενείς να επιτύχουν πλήρη ύφεση ή μερική ανταπόκριση (M. Lopez et al., 1985). Οι ασθενείς, που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, ήταν κυρίως προθεραπευμένοι με χημειοθεραπεία και/ή με ορμονικούς χειρισμούς, συμπεριλαμβανομένων της οξεικής μεδροξυπρογεστερόνης, της φωσφοεστρόλης, της τεστολακτόνης, ή είχαν κάνει ορχεκτομή. Παρόλο που υπήρξε μια μείωση στα επίπεδα της τεστοστερόνης, της οιστραδιόλης, της FSH και της LH στο πλάσμα, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους της ορμονικής καταστολής και των αντιδράσεων του όγκου. Αυτό δεν προκαλεί έκπληξη, αν αναλογιστεί κανείς το μικρό αριθμό δειγματος ασθενών, που αξιολογήθηκε.

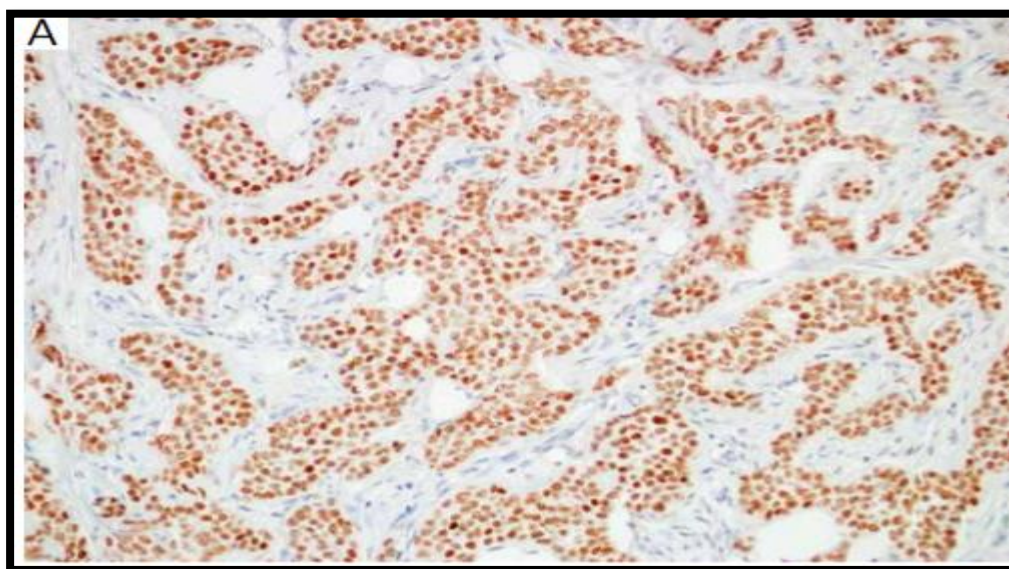
Οι πρώτες ενδείξεις, που υποδηλώνουν τη χρησιμότητα του μέγιστου αποκλεισμού ανδρογόνων προέκυψαν με το συνδυασμό του αναλόγου της GnRH μπουσερελίνη και του καθαρού αντι-ανδρογόνου φλουταμίδιο (C. Doberauer et al., 1988). Σε μια σειρά δέκα ανδρών, με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, που αντιμετωπίστηκαν σε ίσο αριθμό μόνο με βασερελίνη ή σε συνδυασμό με φλουταμίδη, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι μόνο ένας στους πέντε ασθενείς, που έλαβαν τη μονοθεραπεία είχαν όφελος, ενώ τέσσερις ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού εμφάνισαν μερική ύφεση. Συγκεκριμένα, ο ασθενής που επωφελήθηκε μόνο από το buserelin είχε περαιτέρω ανταπόκριση διάρκειας 24 μηνών με την προσθήκη φλουταμίδης. Μια άλλη αναφορά περίπτωσης, που περιγράφει τη βελτίωση του απεικονιστικού ελέγχου με μέγιστο αποκλεισμό ανδρογόνων, σε ασθενή με μεταστατική οστική νόσο, δημοσιεύθηκε το 1990 (F. Labrie et al., 1990).

Περαιτέρω έδαφος για τη συνδυασμένη χρήση αναλόγων GnRH με ένα αντι-ανδρογόνο παρασχέθηκε το 1993 (M. Lopez et al., 1993). Σε μια σειρά έντεκα ανδρών η συνδυασμένη χρήση της μπουσερελίνης με CPA είχε ως αποτέλεσμα κλινικό όφελος (πλήρης ή μερική ανταπόκριση ή σταθερή ασθένεια), σε δέκα ασθενείς. Η τεστοστερόνη, η FSH και η LH καταστάληκαν σε μεγαλύτερο βαθμό από ό, τι με μόνο το CPA, αλλά πάλι αυτό δεν μεταφράστηκε σε σαφή ευεργετικά αποτελέσματα, για τους ασθενείς.

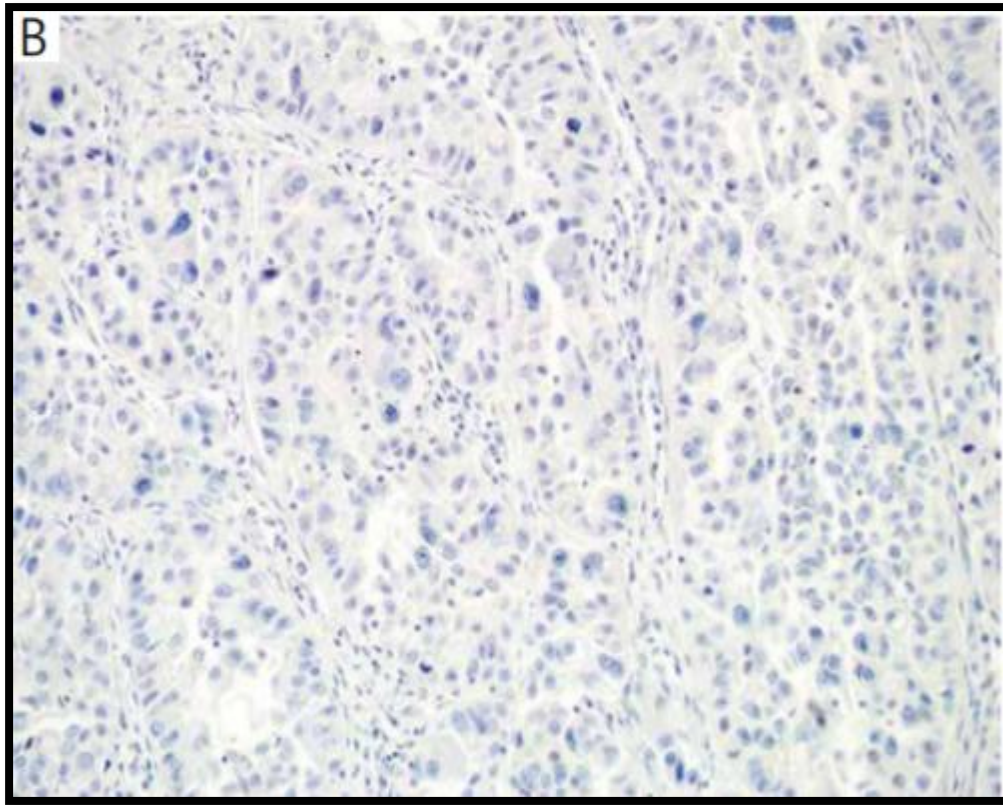
Μετά από αυτές τις σημαντικές αναφορές, ο ρόλος των αντι-ανδρογόνων παρέμεινε ανεξερεύνητος, για τα επόμενα είκοσι χρόνια. Μόνο πρόσφατα, αναφέρεται μια σειρά περιπτώσεων 36 ασθενών με μεταπλαστικό καρκίνο μαστού (M. Lopez et al., 1985, M. Lopez et al., 1993, L. Di Lauro et al., 2014). Δεκατέσσερις ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CPA, ως μονοθεραπεία και 22 με πλήρη αποκλεισμό ανδρογόνων. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 52,8%, με μέση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου 8,9 μήνες και μέση συνολική επιβίωση 24,3 μήνες. Το πιο σημαντικό από τα δεδομένα ήταν η έκφραση του AR, που ήταν διαθέσιμη για 7 ασθενείς. Από αυτούς, οι τέσσερις ασθενείς με όγκους, που εξέφραζαν AR, είχαν κλινικό όφελος. Σε έναν από τους ασθενείς, ο όγκος έπειτα από ανοσοϊστοχημική ανάλυση δεν εξέφραζε ER, αυξάνοντας την υπόθεση, ότι η θεραπεία με βάση τα ανδρογόνα πρέπει να εξεταστεί, για το μικρό ποσοστό των ασθενών με αρνητικούς ER όγκους. Από την άλλη πλευρά, ανταπόκριση του όγκου δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με όγκους AR (-).

Για την αντιμετώπιση του ζητήματος, σχετικά με τη θεραπευτική σημασία των AR, πραγματοποιήθηκε μια συγκεντρωτική ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων 60 μεταστατικών MBC ασθενών (L. Di Lauro , 2015). Είκοσι τρεις άνδρες έλαβαν CPA ή AI ως μονοθεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη ότι σε 37 ασθενείς προστέθηκε ένα ανάλογο ορμόνης, που απελευθερώνει γοναδοτροπίνη. Το ποσοστό επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου ήταν της τάξεως του 1 έτους, η μέση συνολική επιβίωση και το ποσοστό επιβίωσης ήταν της τάξεως των 2 ετών. Συνολικά, οι μελέτες, που συζητήθηκαν παραπάνω δείχνουν ότι η θεραπεία κατά των ανδρογόνων διαθέτει αντικαρκινική δράση στον ανδρικό καρκίνο του μαστού.

Εν συνεχεία παρουσιάστηκε μια άλλη μελέτη σχετικά με την κατάσταση του υποδοχέα ανδρογόνων (AR) σε 32 άνδρες ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Η έκφραση υποδοχέων ανδρογόνων στον όγκο βρέθηκε στο 62,5% και ήταν συχνότερη (στο 85% των περιπτώσεων) σε όγκους, που ήταν θετικοί για τα οιστρογόνα. Οι αναλύσεις των επιπτώσεων στα αποτελέσματα της θεραπείας έδειξαν, ότι η ανοσοϊστοχημική θετικότητα των ανδρογονικών υποδοχέων είναι προγνωστικός παράγοντας για τη συνολική επιβίωση, και η ανοσοϊστοχημική αρνητικότητα των ανδρογονικών υποδοχέων συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση (Beata Sas-Korczynska et al., 2015), (Εικόνα 14), (Εικόνα 15).

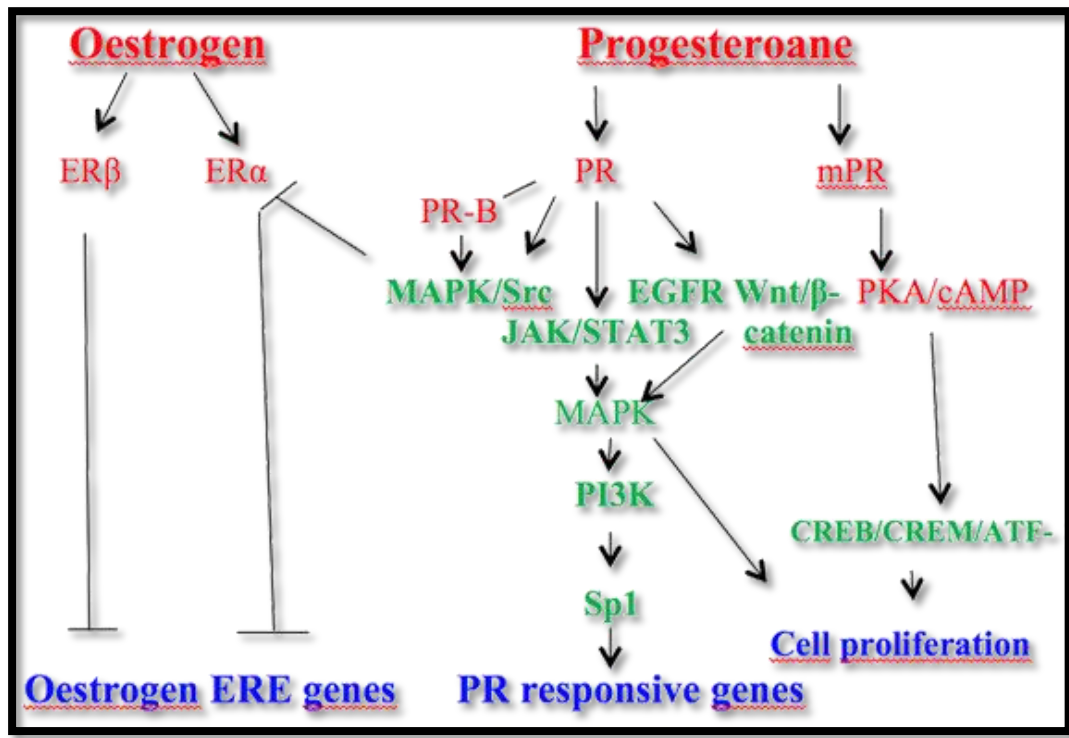


Εικόνα 19: Ισχυρή έκφραση υποδοχέων ανδρογόνων (AR) σε καρκινικά κύτταρα ανδρικού μαστού.



Εικόνα 20: Απουσία έκφρασης ανδρογονικών υποδοχέων (AR) σε καρκινικά κύτταρα ανδρικού μαστού.

2.7 ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΡΟΝΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ (ER/PR)



Εικόνα 21: Η παραπάνω εικόνα δείχνει τις διαδρομές της σηματοδότησης PGR και του crosstalk με τις οδούς σηματοδότησης ER και την ενεργοποίηση του EGFR, Wnt / β - catenin (CTNNB1), που επηρεάζουν πιθανώς τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Αυτά τα σχήματα δείχνουν μια επιπλέον διαδρομή mPR προς πολλαπλασιασμό κυττάρων μέσω PKA / cAMP, ενεργοποιώντας τους παράγοντες μεταγραφής CREB / CREM / ATF-1. Πρέπει να σημειωθεί, ότι η ενεργοποίηση της διαδρομής MAPK / ERK1 (MAPK3) / ERK2 (MAPK1) οδηγεί στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η σηματοδότηση ASK1 (MAP3K5) / JNK / p38 είναι μια διαδρομή προ-απόπτωσης. Το σύστημα σηματοδότησης PR μπορεί να εμπλακεί σε διασταύρωση με γειτονικά γονίδια. Το YAP / TAZ του συστήματος Hippo είναι γνωστό ότι στοχεύει ER / PR. Έχει αποδειχθεί ότι τα YAP και WBP2 (WW domain δεσμευτική πρωτεΐνη-2) ενεργοποιούν το ER / PR (Dhananjayan et al. 2006). Τα YAP και ER / PR μπορεί να ρυθμίζονται από κοινού στον καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, θα ήταν απαραίτητο να γνωρίζουμε εάν οι αλλαγές έκφρασης των ER και PR συμβαίνουν ομοιόμορφα ή με διαφορετικό τρόπο, προτού να εξαχθούν συγκεκριμένα συμπεράσματα σχετικά με τον τρόπο που λαμβάνει χώρα αυτός ο συντονισμός και ποια είναι η έκβαση. (Gajanan Sherbet et al., 2017)

Οι υποδοχείς οιστρογόνων (ER) είναι μια ομάδα πρωτεϊνών, που βρίσκονται μέσα στα κύτταρα. Είναι υποδοχείς, που ενεργοποιούνται από την ορμόνη οιστρογόνο (17β-οιστραδιόλη) (Dahlman-Wright K et al., 2006). Υπάρχουν δύο τάξεις ER: οι πυρηνικοί υποδοχείς οιστρογόνων (ERα και ERβ), οι οποίοι είναι μέλη της οικογένειας πυρηνικών υποδοχέων, ενδοκυττάρων υποδοχέων και υποδοχέων οιστρογόνου μεμβράνης (mERs, GPER, GPR30, ER-X και Gq-mER), και ως επί το πλείστον, είναι υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G (Εικόνα 16).

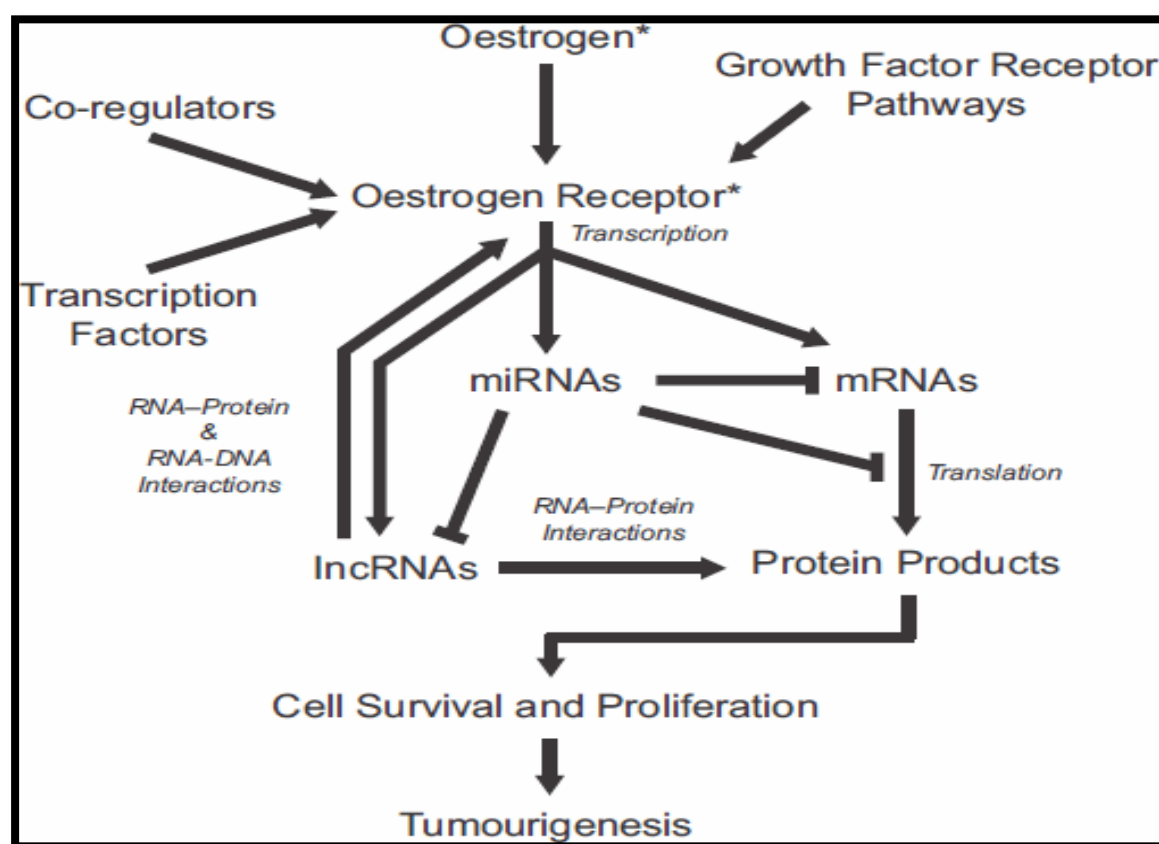
Μόλις ενεργοποιηθεί από τα οιστρογόνα, ο οιστρογονικός υποδοχέας είναι σε θέση να μετατοπιστεί στον πυρήνα και να συνδεθεί με το DNA, για να ρυθμίσει τη δραστηριότητα διαφορετικών γονιδίων (δηλαδή είναι ένας παράγοντας, που συνδέει το DNA). Ωστόσο, έχει επίσης πρόσθετες λειτουργίες ανεξάρτητες από τη δέσμευση του DNA (Levin ER. et al. , 2005).

Οι λειτουργικές μελέτες εντόπισαν το N-τερματικό πεδίο ενεργοποίησης (AF-1), το οποίο εμπλέκεται σε αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης, που είναι σημαντικές για τη μεταγραφική δραστηριότητα του ER (Warnmark A. et al., 2003). Η αναγνώριση άλλων σχετικών υποδοχέων τοποθετεί τον οιστρογονικό υποδοχέα στην υπεροικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων των μεταγραφικών ρυθμιστών (Nilsson S and Gustafsson JA., 2002). Ο ER μπορεί, επίσης, να συνδέσει έμμεσα το DNA, συνδέοντας άλλους παράγοντες μεταγραφής, συμπεριλαμβανομένου του AP-1, Sp1, NFκB και RUNX1. Τα σύμπλοκα ER νουκλεοτιδίων συνδεδεμένα με DNA τροποποιούν την χρωματίνη και καθιστούν το DNA προσβάσιμο στα μεταγραφικά μηχανήματα (Shang Y. et al., 2005), (Metivier R. et al., 2000).

Προσθέτοντας στη μηχανιστική πολυπλοκότητα και τη βελτίωση της σηματοδότησης οιστρογόνων, ένα δεύτερο γονίδιο ER ανακαλύφθηκε το 1996 από τους Gustafsson και Kuiper και ονομάστηκε ERβ (Anbalagan M. et al., 2012). Το αρχικό ER μετονομάστηκε σε ERα. Οι ERα και ERβ μοιράζονται μια ομοιότητα 56% στους τομείς πρόσδεσης του προσδέτη, καθώς και τα δύο δεσμεύουν το κυρίαρχο ενδογενές οιστρογόνο, την 17β-οιστραδιόλη. Οι δύο υποδοχείς έχουν σχεδόν πανομοιότυπους τομείς σύνδεσης DNA και μοιράζονται τη συγγένεια για τον κανονικό ERE. Όταν συν-εκφράζονται, οι ERα και ERβ μπορούν να λειτουργήσουν τόσο ως ομοδιμερή όσο και ως ετεροδιμερή. Αυτά τα συμπλέγματα φαίνεται να έχουν τις δικές τους μεταγραφικές δραστηριότητες και να ρυθμίζουν ξεχωριστά σύνολα γονιδίων (Monroe DG. et al., 2005), (Papoutsi Z. et al., 2009) .

Ενώ και οι δύο υποδοχείς βρίσκονται στο φυσιολογικό μαστό, η έκφραση του ERβ φαίνεται να είναι πιο διαδεδομένη (Li S. et al., 2006), (Speirs V. et al., 2002). Τόσο στο μαστικό αδένια των τρωκτικών, όσο και στο φυσιολογικό μαστό του ανθρώπου, ο ERβ βρίσκεται σε επιθηλιακά και στρωματικά κύτταρα, ενώ ο ERα εκφράζεται μόνο σε ένα υποσύνολο επιθηλιακών κυττάρων (Cheng G. Et al., 2004)

(Palmieri C. et al., 2004). Παρόλα αυτά, το ERα είναι ο κύριος μεσολαβητής της ρυθμιζόμενης από τα οιστρογόνα επιμήκυνσης και ανάπτυξης των πόρων, στην εφηβεία και κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου, αν και αυτό είναι, τουλάχιστον εν μέρει, ένα συστηματικό αποτέλεσμα του άξονα υποθαλάμου / υπόφυσης (Bocchinfuso WP. et al., 2000). Στα ποντίκια, οι ERβ μεσολαβούν στη φυσιολογική ανάπτυξη του πόρου και των κυψελίδων (Forster C. Et al., 2002), αλλά εμπλέκονται και στην τελική διαφοροποίηση του μαστικού αδένου (Cheng G. et al., 2004).



Εικόνα 22: Περίληψη των μοριακών αλληλεπιδράσεων και μηχανισμών, που εμπλέκονται στις λειτουργίες σηματοδότησης και των υποδοχέων των οιστρογόνων. Κάθε συστατικό αντιπροσωπεύει πιθανούς δείκτες και μηχανισμούς στόχους για ενδοκρινική θεραπεία. * Στόχοι της τρέχουσας ενδοκρινικής θεραπείας (Cecilia Williams et al., 2013).

Οι ERα υπερ-εκφράζονται στην πλειονότητα των καρκίνων του μαστού και η έκφρασή τους είναι ένα χαρακτηριστικό του ορμονο-εξαρτώμενου όγκου, σε αντίθεση με τα επίπεδα των ERβ, που μειώνονται στα καρκινικά κύτταρα (Saji S. et al., 2005), (Zhao C. et al., 2008), (Shaaban AM. et al., 2003). Παρόλο που οι ERα

συνδέονται σαφώς με την πρόγνωση και την απόκριση στην ενδοκρινική θεραπεία, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η έκφραση των ERβ συνδέεται με κλινικές παραμέτρους, στον καρκίνο του μαστού. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε δυσκολίες στην ακριβή ποσοτικοποίηση, όσον αφορά τα επίπεδα πρωτεΐνης των ERβ, χρησιμοποιώντας τα υπάρχοντα αντιδραστήρια και τεχνικές (Haldosen LA. et al., 2013), (Matthews J. et al., 2006), (Hartman J. et al., 2006), (Strom A. et al., 2004).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Τρέχουσες κλινικές δοκιμές, που εξετάζουν τους υποδοχείς ανδρογόνων, οιστρογόνων και προγεστερόνης, στον καρκίνο του μαστού σε άνδρες (Tesa M Severson et al., 2017)

Πίνακας 6

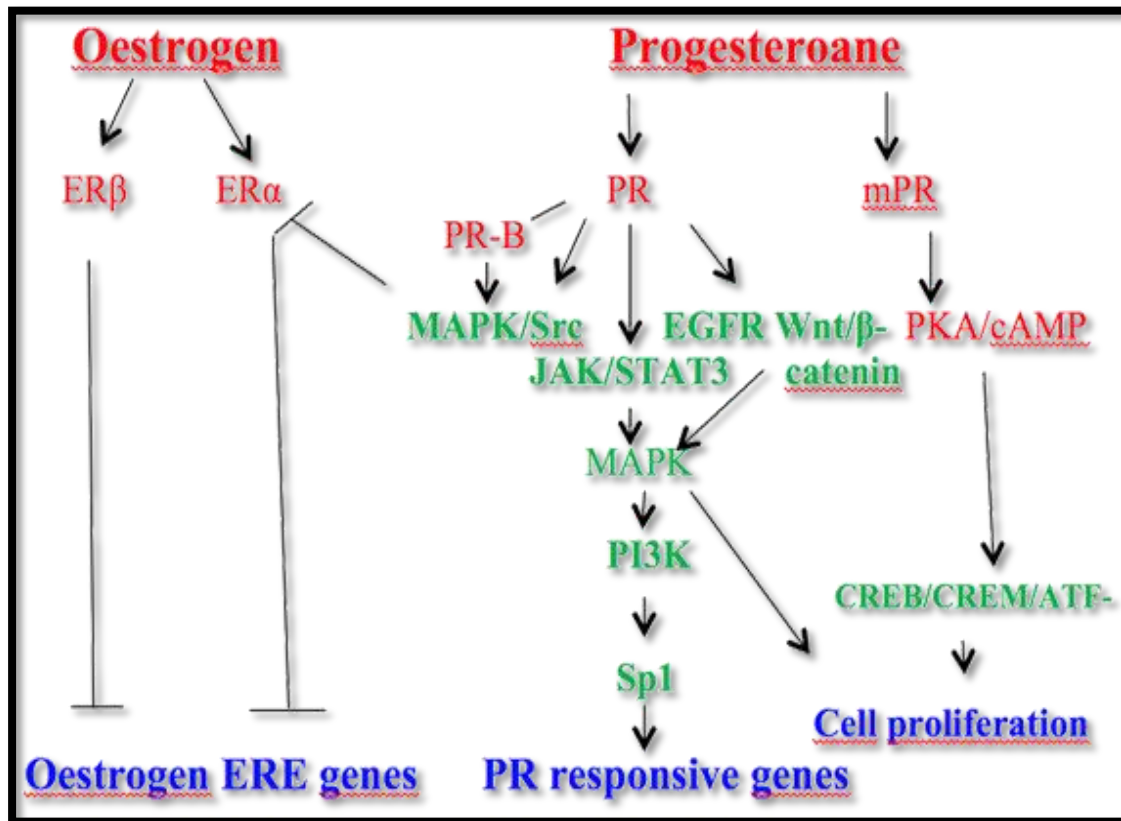
Study	Patient group (gender)	Trial and treatment setting	Treatment	Androgen inhibition	Estrogen inhibition
NCT01990209	AR+ (both)	Phase II, metastatic	Orteronel monotherapy	Yes	No
NCT048715	AR+/ER-/PR- (both) Yes No	Phase II, metastatic	Bicalutamide monotherapy	Yes	No
NCT01638247	ER+ and/or PR+ (male)	Phase II, adjuvant, neoadjuvant or palliative	Tamoxifen ± GnRH analogue vs AI ± GnRH analogue	No	Yes
NCT02457910	TN-AR+ (both)	Phase Ib/II, metastatic	Taselib + enzalutamide OR enzalutamide monotherapy	Yes	No
NCT02689427	TN-AR+ breast cancer (both)	Phase IIb, neoadjuvant	Enzalutamide + paclitaxel	Yes	No
NCT02437318	ER+ and/or PR+ (both)	Phase II, metastatic	Alpelisib ± fulvestrant	No	Yes
NCT01597193	ER+/AR+ (both)	Phase I, incurable	Enzalutamide ± anastrozole, exemestane or fulvestrant	Yes	Yes

Σε θετικά ERa κύτταρα καρκίνου του μαστού, έχει αποδειχθεί, ότι οι AR περιορίζουν την ανάπτυξη, που προκαλείται από τους ERa (Cops et al., 2008, Peters et al., 2009), καθώς παρατηρείται καλύτερη ανταπόκριση σε ασθενείς, που είναι θετικοί και στους δύο υποδοχείς. Αυτό το εύρημα υποστηρίζεται από κλινική εργασία, στην οποία οι ασθενείς ERa-θετικοί / AR-θετικοί είχαν σημαντικά καλύτερη έκβαση σε σύγκριση με τους ασθενείς ERa-θετικοί / AR-αρνητικοί (Shaaban et al., 2012), (Πίνακας 6).

Στον ανδρικό καρκίνο του μαστού, οι AR έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας έγκυρος στόχος για θεραπεία, στο μεταστατικό περιβάλλον (Di Lauro et al., 2015). Σε αντίθεση με την αρσενική νόσο, τα ποσοστά γυναικείας ERa- και / ή PR-θετικότητας είναι υψηλότερα (Giordano et al. 2004, Anderson et al. 2010, Nilsson et al. 2013).

Μια μελέτη από τους Johansson και συνεργάτες, που εξέτασαν τα προφίλ έκφρασης γονιδίων του MBC εντόπισε δύο νέες υποομάδες, που σχετίζονται με διαφορετικά κλινικά και βιολογικά χαρακτηριστικά (Johansson et al. 2012). Αυτές οι δύο υποομάδες του MBC, οι luminal M1 και οι luminal M2, δεν αλληλεπικαλύπτονται πλήρως με τις ταξινομήσεις του FBC, υποδηλώνοντας πιθανές διαφορές, που σχετίζονται με ERa στο MBC. Καθώς η γονιδιακή έκφραση σχετίζεται συνήθως με την έκφραση πρωτεΐνης, η εξέταση των διαφορών μεταξύ MBC και FBC μελετήθηκε σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο HR σε μια μεγάλη σειρά 514 όμοιων περιπτώσεων (Shaaban et al., 2012). Είναι εντυπωσιακό ότι η ιεραρχική ομαδοποίηση αποκάλυψε, ότι στο FBC, ο ERa ομαδοποιείται με τον PR, ενώ στο MBC ο ERa ομαδοποιείται με τον AR, στοιχείο, που υποδηλώνει μια κλινικά ενεργή διαφορά μεταξύ των φύλων, στη βιολογία των ορμονικών υποδοχέων.

ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ (PR)



Εικόνα 23: Οι ισομορφές των υποδοχέων προγεστερόνης είναι αισθητήρες για τη σηματοδότηση, που προκαλείται από τον αυξητικό παράγοντα (Andrea R Daniel et al., 2011).

Ο υποδοχέας προγεστερόνης (PR), γνωστός ως NR3C3 ή πυρηνικός υποδοχέας της υποοικογένειας 3, ομάδας C, μέλος 3, είναι μια πρωτεΐνη, που βρίσκεται μέσα στα κύτταρα. Ενεργοποιείται από την στεροειδή ορμόνη προγεστερόνη. Στους ανθρώπους, ο PR κωδικοποιείται από ένα μόνο γονίδιο PGR, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q22, (Misrahi M. Et al., 1987, Law M. et al., 1987). Έχει δύο ισομορφές, PR-A και PR-B, που διαφέρουν στο μοριακό τους βάρος. (Gadkar-Sable S et al., 2005, Kase NG. et al., 1999, Fritz MA. et al., 2005). Το PR-B είναι ο θετικός ρυθμιστής των επιδράσεων της προγεστερόνης, ενώ το PR-A χρησιμεύει στον ανταγωνισμό των επιδράσεων του PR-B (Falcone T. et al., 2013). Οι ισομορφές του υποδοχέα προγεστερόνης είναι πολυ-λειτουργικοί παράγοντες μεταγραφής (Εικόνα 18).

Το γονίδιο PR ρυθμίζεται διαφορετικά από δύο ανεξάρτητους (ειδικούς σε ισομορφές) προαγωγείς. Οι ισομορφές A και B μπορούν να δρουν ως ομο- (A:A ή B:B) ή ετεροδιμερή (A:B) και είναι ικανά δέσμευσης DNA σε στοιχεία απόκρισης προγεστερόνης (Tsai SY. et al., 1988) ή / και μέσω πρόσδεσης σε άλλους παράγοντες μεταγραφής (μετατροπείς σήματος) και ενεργοποιητές της μεταγραφής (STATs), την πρωτεΐνη ειδικότητας 1 [SP1] και την πρωτεΐνη ενεργοποιητή 1 (Richer JK. et al., 1998), (Owen GI. Et al., 1998), (Proietti C. et al., 2005). Οι PR-A και -B μπορούν να ρυθμίσουν τα ίδια ή διαφορετικά (ειδικά για ισομορφές) σύνολα γονιδίων-στόχων και να παρουσιάσουν τόσο εξαρτώμενες από προσδέτες όσο και ανεξάρτητες δραστηριότητες (Jacobsen BM. et al., 2003), (Richer JK et al., 2002). Μία τρίτη ισομορφή PR, που ονομάζεται PR-C περικλύπεται ακόμη πιο κάτω κατά τη χρήση ενός πρόσθετου κωδικονίου AUG εντός της περιοχής δέσμευσης DNA.

Πρόσφατα, η προγεστερόνη έχει ενοχοποιηθεί ως πολλαπλασιαστική ορμόνη στο φυσιολογικό μαστό (Graham JD. et al., 2009) και ως δια βίου παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού (Anderson E. et al., 2002), (Clarke CA. et al., 2006), (Hofseth LJ. et al., 1999). Συγκεκριμένα, όπως και με το ER, υπάρχει εκτεταμένη διασταυρούμενη συνομιλία μεταξύ PR και των ίδιων οδών μεταγωγής σήματος, που απαιτούνται για την ανάπτυξη του μαστικού αδένου και, συχνότερα, αυξάνονται στον καρκίνο του μαστού.

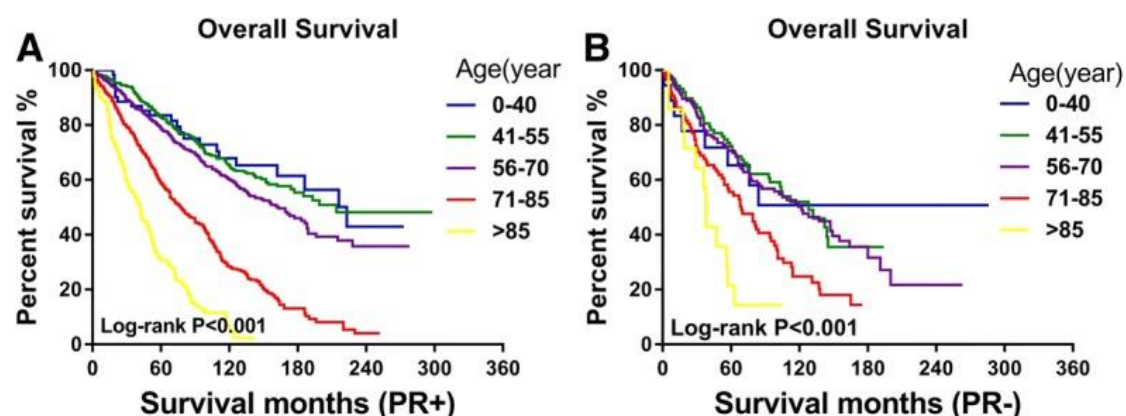
Τα πολλαπλασιαστικά αποτελέσματα της προγεστερόνης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τους υποδοχείς αυξητικού παράγοντα κινάσης-τυροσίνης (μέλη της οικογένειας EGFR) και τα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια (c-Src και MAPKs). Αυτές οι επιδράσεις (δηλαδή ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων) αντιστοιχούν στην άμεση φωσφορυλίωση του PR-B, αλλά όχι του PR-A (Faivre EJ et al., 2007, Shen T. et al., 2001). Τα γονίδια στόχοι του PR, όπως τα WNTs (Briskin C. et al., 2000), είναι εκκρινόμενοι παράγοντες, που μπορεί να συμβάλλουν στα παρακρινή και στα αυτοκρινή σήματα πολλαπλασιασμού, κατά την εξέλιξη σε κακοήγη μετασχηματισμό (Ayyanan A. et al., 2006). Η φυσιολογική σημασία της επαγόμενης από EGF υπερδραστηριοποίησης του PR-B σχετίζεται με το βασικό ρόλο και των δύο μορίων, μαζί με το ERα, ως μεσολαβητές πολλαπλασιασμού των κυψελίδων του μαστού, κατά την ανάπτυξη του μαστικού αδένου / πρόιμη εγκυμοσύνη (Hennighausen L. et al., 2001).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

Χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ, συγκρίθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία, τα κλινικά χαρακτηριστικά και η έκβαση των (ER + / PR +) ασθενών με τους ER + / PR- άνδρες ασθενείς, με καρκίνο του μαστού, από το 1990 έως το 2010. Δύο χιλιάδες τριακόσια είκοσι δύο ασθενείς με όγκους ER + / PR + και 355 ασθενείς με όγκους ER + / PR- συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Τα αποτελέσματα που αναδείχθηκαν, από αυτή τη μελέτη, ήταν τα εξής :

- Οι ασθενείς με ER + / PR- ήταν νεότεροι (P = 0,008) και πιθανότερα Αφροαμερικάνοι (P <0,001), με υψηλότερο ιστολογικό βαθμό κακοήθειας (P <0,001), μεγαλύτερο μέγεθος όγκου (P = 0,010) και λεμφαδενική νόσο (P = 0,034), απομακρυσμένες μεταστάσεις (P <0,001), και προχωρημένο στάδιο (P = 0,001).
- Παρά τις υψηλότερες πιθανότητες να λάβουν χημειοθεραπεία (51,0% έναντι 36,5%), (P <0,001), οι ασθενείς με ER + / PR- εμφάνισαν σημαντικά χειρότερη νόσο, ιδιαίτερα όσον αφορά την επιβίωση από τον καρκίνο (BSCC) (P <0,001) και βραχύτερη συνολική επιβίωση (OS) (P = 0,003), κάτι που επιβεβαίωσε ότι το μέγεθος του όγκου, η διήθηση των λεμφαδένων, η μετάσταση και η χειρουργική επέμβαση ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες από τη συνολική επιβίωση για αυτόν τον τύπο καρκίνου του μαστού με.

Συμπερασματικά, ο καρκίνος του μαστού ER + / PR- ήταν πιο επιθετικός και παρουσίασε βραχύτερη επιβίωση από το ER + / PR + ασθενείς.



Γράφημα 3: Απεικονίζει τη συνολική επιβίωση σύμφωνα με τις ηλικιακές ομάδες μέσα σε PR-θετικές και PR-αρνητικές ομάδες (Wei JL. et al., 2018)

Στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τα πρότυπα έκφρασης των υποδοχέων προγεστερόνης (PR) και να τα συσχετίσει με την πρόγνωση, σταδιοποίηση, διαχείριση και επιβίωση / έκβαση του ανδρικού καρκίνου του μαστού, που προσδιορίζεται μέσω του μητρώου καρκίνου, σε εθνικό επίπεδο. Εξήντα πέντε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού ανδρών εξετάστηκαν για ταξινόμηση. Ζητήθηκαν μπλοκ παραφίνης του όγκου από κάθε ίδρυμα για ανοσοϊστοχημική χρώση και αξιολόγηση του PR. Δεκαεπτά άρρενες βετεράνοι ασθενείς με γυναικομαστία χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες (controls). Συλλέχθηκαν παραδοσιακά προγνωστικά δεδομένα για σύγκριση με περιπτώσεις γυναικείου καρκίνου του μαστού (ηλικία, κατάσταση λεμφαδένα, κλινική σταδιοποίηση, μέγεθος όγκου, ιστολογικός βαθμός, ελεύθερο ιστορικό ασθενειών και συνολική επιβίωση). Η μελέτη αυτή ανέδειξε, ότι οι PR-θετικοί όγκοι συσχετίστηκαν με όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας ($P = .04$).

Ωστόσο, οι PR δεν ανέδειξαν διαφορές στην επιβίωση, σε ασθενείς που ήταν ελεύθεροι νόσου. Επιπλέον, πολλές μελέτες έδειξαν, ότι η έκφραση ER ή PR στον ανδρικό καρκίνο του μαστού δεν είχε καμία σχέση με την ανταπόκριση στην ενδοκρινική θεραπεία ή την πρόγνωση (Margarita A. et al., 1999), (Willsher P. et al., 1997), (Joshi M, Lee A. et al., 1996).

Stain	MBC Patients (N = 65)			Control Patients (N = 17)		P Value (MBC versus Control)
	Positive, n (%)	Indeterminate, n (%)	Negative, n (%)	Positive, n (%)	Negative, n (%)	
PR	51 (78.5)	0	14 (21.5)	15 (88.2)	2 (11.7)	NS

Πίνακας 7: Πίνακας που απεικονίζει την ποσοστιαία ανάλυση του προγεστερονικού υποδοχέα στον ανδρικό πληθυσμό, με καρκίνο του μαστού (Jessica Wang-Rodriguez et al., 2002)

3. ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ Η ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Μόνο με την καλύτερη κατανόηση της νόσου θα υπάρξουν σημαντικές βελτιώσεις στη θεραπεία και την έκβαση αυτής. Η διεθνής συνεργασία βρίσκεται σε εξέλιξη, αλλά περισσότερα κέντρα πρέπει να συμμετάσχουν σε κατάλληλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των μετρήσεων ποιότητας ζωής, προκειμένου να επιτευχθεί μια βάση τεκμηρίωσης, για την ορθολογική αντιμετώπιση του MBC.

Με βάση τα τρέχοντα επιδημιολογικά και ιστοπαθολογικά δεδομένα, ο καρκίνος του ανδρικού μαστού φαίνεται να μοιάζει με τη νόσο των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, με θετικούς υποδοχείς. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης δεδομένων, της σπανιότητας της νόσου και του διαφορετικού ορμονικού περιβάλλοντος, ο ανδρικός καρκίνος του μαστού θα πρέπει να θεωρείται και να αντιμετωπίζεται ως ξεχωριστή οντότητα. Αν και φαίνεται να υπάρχουν φυλετικές και εθνικές διαφορές, τόσο στην επίπτωση, όσο και στην επιβίωση του MBC, απαιτούνται πρόσθετα δεδομένα, για να επιβεβαιωθούν αυτές οι παρατηρήσεις. Δεδομένης της σπανιότητας του MBC οι μεγάλες προσπάθειες συνεργασίας είναι ζωτικής σημασίας, για την προώθηση της έρευνας.

Οι προσπάθειες κατανόησης της βιολογίας του MBC είναι απαραίτητες για την καθοδήγηση της θεραπείας. Τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού ανδρών έχουν αναδρομική φύση και προέρχονται από μικρές σειρές ενός ίδιου ιδρύματος. Έτσι, η επιλογή των τρόπων θεραπείας καθοδηγείται, γενικά, από τα δεδομένα για τον καρκίνο του μαστού των γυναικών. Το καθιερωμένο πρότυπο φροντίδας για τον καρκίνο του μαστού των ανδρών είναι η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, ακολουθούμενη από την ταμοξιφαίνη για θετική ασθένεια, που ανταποκρίνεται στο ενδοκρινικό σύστημα, αν και εξετάζονται και άλλες επιλογές.

Η ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών για τον καρκίνο του μαστού ανδρών θα ήταν ευεργετική. Το μοναδικό κέντρο με δημοσιευμένες οδηγίες για τον καρκίνο του μαστού των ανδρών είναι το Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie και η πλειονότητα των δεδομένων, που χρησιμοποιούνται για τη διαμόρφωση αυτών των συστάσεων, προέρχεται από μικρές σειρές περιπτώσεων και από εμπειρογνώμονες.

Μια εκπαιδευτική συνεδρία σε μία από τις μεγάλες συναντήσεις-συνέδρια για τον καρκίνο του μαστού θα ήταν χρήσιμη στην εκπαίδευση των γιατρών σχετικά με τα τρέχοντα δεδομένα, σχετικά με τις επιλογές θεραπείας, για τον καρκίνο του μαστού των ανδρών.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, πρέπει να διευρύνουμε τις γνώσεις μας για τον καρκίνο του μαστού των ανδρών. Είναι σαφές, ότι για αυτήν την ασθένεια, το κλειδί για την κατανόηση είναι η συγκέντρωση δεδομένων, από ένα ευρύ φάσμα πηγών. Η σύμπραξη διεθνών οργανισμών κρίνεται απαραίτητη, προκειμένου να γίνει αντιληπτή η νόσος του καρκίνου του μαστού, στον ανδρικό πληθυσμό. Οι τρέχουσες προσπάθειες συγκέντρωσης επιδημιολογικών δεδομένων, κλινικών πληροφοριών και δειγμάτων όγκου θα οδηγήσουν στην κατανόηση της αιτιολογίας αυτής της σπάνιας νόσου. Οι τρέχουσες διεθνείς συνεργασίες θα διευκολύνουν, επίσης, τον μελλοντικό σχεδιασμό επιτυχημένων κλινικών δοκιμών, που μπορούν να αντιμετωπίσουν βασικά ερωτήματα στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού των ανδρών. Η εκπαίδευση των ασθενών είναι πολύ σημαντική για την αύξηση της ευαισθητοποίησης για τον καρκίνο του μαστού, για την καθοδήγηση της τεκμηριωμένης θεραπείας καθώς και για την ενθάρρυνση της εγγραφής σε μελλοντικές κλινικές και βιολογικές μελέτες, που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση της θεραπείας, για αυτήν τη σπάνια ασθένεια. Τέλος, όπως ενδελεχώς εξετάστηκαν οι προγνωστικοί δείκτες, σε αυτή την ανασκόπηση, κρίνεται απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη, στην καθημερινή κλινική πρακτική, αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού στον ανδρικό πληθυσμό, οι εξής προγνωστικοί δείκτες: ο δείκτης πολλαπλασιασμού ki67, το γονίδιο BRCA2, το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, καθώς και οι υποδοχείς (AR,ER,PR). Η πρωτεΐνη HER2 είναι εξίσου σημαντική, αν και είναι αναγκαία η μελέτη αυτής, για να κατανοήσουμε καλύτερα το ρόλο, που διαδραματίζει στον ανδρικό καρκίνο μαστού. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εξετασθεί και το ενδεχόμενο ύπαρξης του συνδρόμου Klinefelter.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A. Vermeulen, J.M. Kaufman, S. Goemaere, I. van Pottelberg, Estradiol in elderly men, *Aging Male* 5 (2002) 98–102.
2. A.R. La Spada, E.M. Wilson, D.B. Lubahn, A.E. Harding, K.H. Fischbeck, Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy, *Nature* 352 (1991) 77–79.
3. Abreu A, Noemia A, Abreu PH, Menezes F, Lopes P, Henrique R, Pereira D, Lopes C. Male breast cancer: Looking for better prognostic subgroups ; *The Breast* 2015.
4. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA et al. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83(1): 77–86
5. Anderson WF, Jatoi I, Tse J et al. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(2): 232–239
6. André S, Pinto A, E, Laranjeira C, Quaresma M, Soares J: Male and Female Breast Cancer – Differences in DNA Ploidy, p21 and p53 Expression Reinforce the Possibility of Distinct Pathways of Oncogenesis. *Pathobiology* 2007;74:323-327.
7. Andre S, Pinto AE, Laranjeira C et al. Male and female breast cancer— differences in DNA ploidy, p21 and p53 expression reinforce the possibility of distinct pathways of oncogenesis. *Pathobiology* 2007; 74(6): 323–327.
8. Armstrong J.F., Kaufman M.H., Harrison D.J., Clarke A.R. High-frequency developmental abnormalities in p53-deficient mice. *Curr. Biol.* 1995;5:931–936.
9. Arslan UY, Oksuzoglu B, Ozdemir N et al. Outcome of non-metastatic male breast cancer: 118 patients. *Med Oncol* 2012; 29(2): 554–560.
10. Bardin CW, Brown T, Isomaa VV, Jänne OA (1983). "Progestins can mimic, inhibit and potentiate the actions of androgens". *Pharmacology & Therapeutics.* 23 (3): 443–59.
11. Barlund M, Kuukasjarvi T, Syrjakoski K et al. Frequent amplification and overexpression of CCND1 in male breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 111(6): 968–971.
12. Bates S, Phillips AC, Clark PA, Stott F, Peters G, Ludwig RL, Vousden KH. (1998) p14ARF links the tumour suppressors RB and p53. *Nature*, 395: 124-125.
13. Bauer DD, Erickson RL. Male breast cancer; Klinefelter syndrome with prostatic, adrenal and mammary tumors. *Northwest Med* 1955; 54: 472–6.

14. Baumann, K. Cell death: Multitasking p53 promotes necrosis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012, 13, 480–481.
15. Bekaert M, Van Nieuwenhove Y, Calders P, Cuvelier CA, Batens AH, Kaufman J-M, Ouwens DM & Ruige JB 2015 Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine* 50 202–211.
16. Bell S, Klein C, Muller L, Hansen S, Buchner J. (2002). p53 contains large unstructured regions in its native state. *J Mol Biol*, 322: 917-927.
17. Berman DM, Rodriguez R, Veltri RW. Development, molecular biology, and physiology of the prostate. *Campbell-Walsh Urol.* 2012; 2533-69
18. Biegging K.T., Mello S.S., Attardi L.D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat. Rev. Cancer.* 2014;14:359–370.
19. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Heise C, Horn S, Muna M, Ng L, Nye JA, Sampson Johannes A, Fattaey A, McCormick F. (1996). An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science*, 274: 373-376.
20. Blagosklonny, MV. (2002). P53: An ubiquitous target of anticancer drugs. *International Journal of Cancer*, 98: 161-166.
21. Blaschke RJ, Rappold G (2006). «The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev*». Jun; 16 (3): 233–9.
22. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P et al. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg* 2001; 182(4): 389–392.
23. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH et al.: Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1254-1260, 2006.
24. Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH, Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1254– 60.
25. Boon Wee Keng and D. Aguda Baltazar (2006) Akt versus p53 in a Network of Oncogenes and Tumor Suppressor Genes Regulating Cell Survival and Death *Biophys J.*, 91(3): 857–865.
26. Borgen PI, Senie RT, McKinnon WM et al. Carcinoma of the male breast: analysis of prognosis compared with matched female patients. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(5): 385–388.

27. Bourdon JC, Fernandes K, Murray-Zmijewski F, Liu G, Diot A, Xirodimas DP, Saville MK, Lane DP (September 2005). "p53 isoforms can regulate p53 transcriptional activity". *Genes & Development*. 19 (18): 2122–37.
28. Brinton LA , Cook MB , McCormack V *et al.* Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *J. Natl Cancer Inst.* 106(3), djt465 (2014). • Pooled results of 11 case–control and 10 cohort studies
29. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, McGlynn KA & Gridley G 2010 Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans Affairs Medical Care System Database. *Breast Cancer Research and Treatment* 119 185–192.
30. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, Lacey JV, Park Y, Hollenbeck AR & Schatzkin A 2008 Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 100 1477–1481.
31. Bruce DM, Heys SD, Payne S *et al.* Male breast cancer: clinico-pathological features, immunocytochemical characteristics and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(1): 42–46.
32. Burga AM, Fadare O, Lininger RA *et al.* Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006; 449(5): 507–512.
33. Bursac S., Brdovcak M.C., Donati G., Volarevic S. Activation of the tumor suppressor p53 upon impairment of ribosome biogenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1842:817–830.
34. Burstein HJ Polyak K, Wong JS, *et al.* Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004;350:1430–1441.
35. C. Doberauer, N. Niederle, C.G. Schmidt, Advanced male breast cancer treatment with the LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the antiandrogen flutamide, *Cancer* 62 (1988) 474–478.
36. Cancer Genome Atlas Network, Comprehensive molecular portraits of human breast tumours, *Nature* 490 (2012) 61–70.
37. Casagrande JT, Hanisch R, Pike MC, Ross RK, Brown JB, Henderson BE. A case-control study of male breast cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 1326–30.
38. Chang C, Saltzman A, Yeh S, *et al.* Androgen receptor: an overview. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1995;5(2):97–125.

39. Chang CS, Kokontis J, Liao ST. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. *Science* 1988;240(4850):324–6.
40. Chang CS, Kokontis J, Liao ST. Structural analysis of complementary DNA and amino acid sequences of human and rat androgen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(19):7211
41. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztain DY, Hortobagyi GN, Giordano SH. Male breast cancer according to tumor subtype and race: a population based study. *Cancer*. 2013;119:1611-1617.
42. Choudhury B, Bright-Thomas R. Paget’s disease of the male breast with underlying ductal carcinoma in situ (‘DCIS’). *J Surg Case Rep*. 2015(4). doi:10.1093/jscr/rjv037.
43. Chow J, Yen Z, Ziesche S, Brown C (2005). «Silencing of the mammalian X chromosome». *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6: 69–92.
44. Chung HC, Kim DL, Koh EH et al. Expression of prognostic factors (EGFR, ER) by immunohistochemical staining method in male breast cancer. *Yonsei Med J* 1991; 32(2): 126–130.
45. Culell P, Solernou L, Tarazona J et al. Male breast cancer: a multicentric study. *Breast J* 2007; 13(2): 213–215.
46. Cunha F, Andre S, Soares J. Morphology of male breast carcinoma in the evaluation of prognosis. *Pathol Res Pract* 1990; 186(6): 745–750.
47. Curigliano G, Colleoni M, Renne G et al. Recognizing features that are dissimilar in male and female breast cancer: expression of p21Waf1 and p27Kip1 using an immunohistochemical assay. *Ann Oncol* 2002; 13(6): 895–902.
48. Cutuli B, Dilhuydy JM, De Lafontan B. Ductal carcinoma in situ of the male breast. Analysis of 31 cases. *Eur J Cancer* 1997;33:35–38. Fentiman IS, Fourquet A. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595–604.
49. Daschner, Alvaro. (2019). The doctor in the face of scientific determinism. , *Medicina Evolucionista. Aportaciones pluridisciplinares. Volumen V (pp.47-60)* ,Publisher: MedEvo
50. Dawson PJ, Paine TM, Wolman SR. Immunocytochemical characterization of male breast cancer. *Mod Pathol* 1992; 5(6): 621–625.
51. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, et al. Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504-1513.

52. Deb S, Jene N, Fox SB. Genotypic and phenotypic analysis of familial male breast cancer shows under representation of the HER2 and basal subtypes in BRCA-associated carcinomas. *BMC Cancer* 2012; 12; 510.
53. DeLeo A.B., Jay G., Appella E., Dubois G.C., Law L.W., Old L.J. Detection of a transformation-related antigen in chemically induced sarcomas and other transformed cells of the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979;76:2420–2424.
54. Doebar, S., Slaets, L., Cardoso, F. et al. Male breast cancer precursor lesions: analysis of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Mod Pathol* 30, 509–518 (2017).
55. Donehower L.A. Using mice to examine p53 functions in cancer, aging, and longevity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2009;1:a001081.
56. Donehower L.A., Harvey M., Slagle B.L., McArthur M.J., Montgomery C.A.J., Butel J.S., Bradley A. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature.* 1992;356:215–221.
57. El-Deiry W.S., Tokino T., Velculescu V.E., Levy D.B., Parsons R., Trent J.M., Lin D., Mercer W.E., Kinzler K.W., Vogelstein B. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell.* 1993;75:817–825.
58. El-Habbash MM, Alwindi AA. Male breast cancer in Tripoli, Libya. *Saudi Med J* 2009; 30(8): 1060–1062. 83. Liukkonen S, Saarto T, Maenpaa H et al. Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981–2006. *Acta Oncol* 2010; 49 (3): 322–327
59. Evans DB, Crichlow RW. Carcinoma of the male breast and Klinefelter’s syndrome: is there an association? *CA Cancer J Clin* 1987; 37: 246–51.
60. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV & Kristensen A 2001 Risk factors for male breast cancer – a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncologica* 40 467–471.
61. F. Labrie, A. Dupont, A. Bélanger, Y. Lacourcière, L. Béland, L. Cusan, et al., Complete response to combination therapy with an LHRH agonist and flutamide in metastatic male breast cancer: a case report, *Clin. Invest. Med.* 13 (1990) 275–278
62. Ferreira M, Mesquita M, Quaresma M et al. Prolactin receptor expression in gynaecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology* 2008; 53(1): 56–61
63. Foord O.S., Bhattacharya P., Reich Z., Rotter V. A DNA binding domain is contained in the C-terminus of wild type p53 protein. *Nucleic Acids Res.* 1991;19:5191–5198.

64. Fox SB, Rogers S, Day CA et al. Oestrogen receptor and epidermal growth factor receptor expression in male breast carcinoma. *J Pathol* 1992; 166(1): 13–18.
65. Galluzzi, L.; Bravo-San Pedro, J.M.; Kroemer, G. Ferroptosis in p53-dependent oncosuppression and organismal homeostasis. *Cell Death Differ.* 2015, 22, 1237–1238.
66. Ge Y, Sneige N, Eltorky MA et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2009; 11(3): R28.
67. Giordano S: A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10:471–479.
68. Gnanapradeepan, K.; Basu, S.; Barnoud, T.; Budina-Kolomets, A.; Kung, C.P.; Murphy, M.E. The p53 tumor suppressor in the control of metabolism and ferroptosis. *Front. Endocrinol.* 2018, 9, 124.
69. Golomb L., Volarevic S., Oren M. p53 and ribosome biogenesis stress: The essentials. *FEBS Lett.* 2014;588:2571–2579.
70. Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control.* 2006;17:127–36.
71. Green, D.R.; Kroemer, G. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature* 2009, 458, 1127–1130.
72. Harnden DG, Maclean N, Langlands AO. Carcinoma of the breast and Klinefelter's syndrome. *J Med Genet* 1971; 8: 460–1.
73. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J: Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Brit J Cancer* 71: 416–420, 1995.
74. Heinlein CA, Chang C (October 2002). "The roles of androgen receptors and androgen-binding proteins in nongenomic androgen actions". *Molecular Endocrinology.* 16 (10): 2181–7.
75. Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, Berkel HJ. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol.* 2005;15(10):773-780.
76. Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: a morphologic study of 84 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma—a preliminary report. *Cancer.* 1998; 83:2139-2149.

77. How common is breast cancer? <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>. Accessed 25 October 2020.
78. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL et al (2017) SEER cancer statistics review, 1975–2014. 2017, National Cancer Institute: Bethesda, MD
79. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller DBK, Altekruse SF, Kosary CL et al (2016) SEER cancer statistics review, 1975–2013. 2016, National Cancer Institute: Bethesda, MD
80. Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, Co Chien HT & Fraumeni JF 1998 Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 9 269–275.
81. Hultborn R, Hanson C, Kopf I, Verbiene I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res* 1997; 17: 4293–7.
82. I.E. Young, K.M. Kurian, M.A. Mackenzie, I.H. Kunkler, B.B. Cohen, M.L. Hooper, et al., The CAG repeat within the androgen receptor gene in male breast cancer patients, *J. Med. Genet.* 37 (2000) 139–140
83. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstadler F, et al. Ki67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(2):539-552
84. Isobe M, Emanuel BS, Givol D, Oren M, Croce CM (1986). "Localization of gene for human p53 tumour antigen to band 17p13". *Nature.* 320 (6057): 84–5. Bibcode:1986Natur.320...84I.
85. J.M. Lobaccaro, S. Lumbroso, C. Belon, F. Galtier-Dereure, J. Bringer, T. Lesimple, et al., Androgen receptor gene mutation in male breast cancer, *Hum. Mol. Genet.* 2 (1993) 1799–1802.
86. Jackson AW, Muldal S, Ockey CH, O'Connor PJ. Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter syndrome. *Br Med J* 1965; 1: 223–5.
87. Jacobs PA (September 1982). «The William Allan Memorial Award address: human population cytogenetics: the first twenty-five years». *Am J Hum Genet* 34 (5): 689–98. PMID 6751075.
88. Jonasson JG, Agnarsson BA, Thorlacius S et al. Male breast cancer in Iceland. *Int J Cancer* 1996; 65(4): 446–449.

89. K. Haraldsson, N. Loman, Q.X. Zhang, O. Johannsson, H. Olsson, A. Borg, BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease, *Cancer Res.* 58 (1998) 1367–1371
90. K. Syrjäkoski, E.R. Hyytinen, T. Kuukasjärvi, A. Auvinen, O.P. Kallioniemi, T. Kainu, et al., Androgen receptor gene alterations in Finnish male breast cancer, *Breast Cancer Res. Treat.* 77 (2003) 167–170.
91. Kastan M.B., Onyekwere O., Sidransky D., Vogelstein B., Craig R.W. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res.* 1991;51:6304–6311.
92. Keinan-Boker L , Levine H , Leiba A , Derazne E , Kark JD . Adolescent obesity and adult male breast cancer in a cohort of 1,382,093 men. *Int. J. Cancer* 142(5), 910–918 (2018). • Evidence for early obesity as a risk factor for male breast cancer.
93. Keinan-Boker L, Levine H, Leiba A, Derazne E & Kark JD 2018 Adolescent obesity and adult male breast cancer in a cohort of 1,382,093 men. *International Journal of Cancer* 142 910–918.
94. Key statistics for breast cancer in men. <http://www.cancer.org/cancer/breast-cancer-in-men/about/key-statistics.html>. Accessed 25 October 2020.
95. Kidwai N, Gong Y, Sun X et al. Expression of androgen receptor and prostatespecific antigen in male breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2004; 6(1): R18–R23.
96. Kornegoor R, Moelans C, Vershuur-Maes A et al. Oncogene amplification in male breast cancer: analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Breast Cancer Res Treat* 2012.
97. Kornegoor R, Vershuur-Maes AH, Buerger H et al. Molecular subtyping of male breast cancer by immunohistochemistry. *Mod Pathol* 2012; 25(3): 398–404.
98. Kortlever R.M., Higgins P.J., Bernards R. Plasminogen activator inhibitor-1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence. *Nat. Cell Biol.* 2006;8:877–884.
99. Kress M., May E., Cassingena R., May P. Simian virus 40-transformed cells express new species of proteins precipitable by anti-simian virus 40 tumor serum. *J. Virol.* 1979;31:472–483.
100. L. Di Lauro, L. Pizzuti, M. Barba, D. Sergi, I. Sperduti, M. Mottolese, et al., Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: results from a pooled analysis, *J. Hematol. Oncol.* 8 (2015) 53

101. L. Di Lauro, P. Vici, M. Barba, L. Pizzuti, D. Sergi, M. Rinaldi, et al., Antiandrogen therapy in metastatic male breast cancer: results from an updated analysis in an expanded case series, *Breast Cancer Res. Treat.* 148 (2014) 73–80.
102. Lacle, Miangela M et al. “Expression of connective tissue growth factor in male breast cancer: clinicopathologic correlations and prognostic value.” *PloS one* vol. 10,3 e0118957. 4 Mar. 2015, doi:10.1371/journal.pone.0118957
103. Lane D.P. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992;358:15–16.
104. Lane D.P., Crawford L.V. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature.* 1979;278:261–263.
105. Laouali N , Pilorget C , Cyr D *et al.* Occupational exposure to organic solvents and risk of male breast cancer: a European multicenter case–control study. *Scand. J. Work Environ. Health* 44(3), 310–322 (2018).
106. Laptenko O., Tong D.R., Manfredi J., Prives C. The Tail That Wags the Dog: How the Disordered C-Terminal Domain Controls the Transcriptional Activities of the p53 Tumor-Suppressor Protein. *Trends Biochem. Sci.* 2016;41:1022–1034.
107. Lattin GE, Jesinger RA, Mattu R, Glassman LM. From the radiologic pathology archives: diseases of the male breast: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2013;33:461-489.
108. Laura Ottini¹ Carlo Capalbo² Piera Rizzolo¹ valentina Silvestri¹ Giuseppe Bronte³ Sergio Rizzo³ Antonio Russo³ ¹Department of experimental Medicine, “Sapienza” University of Rome, Rome, Italy; ²Medical Oncology, iDi-iRCCS, Rome, Italy; ³Department of Surgical and Oncological Sciences, Section of Medical Oncology, University of Palermo, Palermo, Italy .*Breast Cancer: Targets and Therapy* 2010;2 45–58
109. Leach IH, Ellis IO, Elston CW. c-erb-B-2 expression in male breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1992; 45(10): 942.
110. Levine AJ, Lane DP, eds. (2010). *The p53 family. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press. ISBN 978-0-87969-830-0.
111. Li LT, Jiang G, Chen Q and Zheng JN: Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Mol Med Rep* 11: 1566-1572, 2015
112. Linzer D.I., Levine A.J. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell.* 1979;17:43–52.

113. Liu B., Chen Y., St Clair D.K. ROS and p53: A versatile partnership. *Free Radic. Biol. Med.* 2008;44:1529–1535.
114. Lowe S.W. Activation of p53 by oncogenes. *Endocr. Relat. Cancer.* 1999;6:45–48.
115. Lozano G. Mouse models of p53 functions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010;2:a001115.
116. Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, Hochberg RB, McKay L, Renoir JM, Weigel NL, Wilson EM, McDonnell DP, Cidlowski JA (December 2006). "International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors". *Pharmacological Reviews.* 58 (4): 782–97.
117. M. Lopez, A. Barduagni, Cyproterone acetate in advanced male breast cancer, *Cancer* 49 (1982) 9–11.
118. M. Lopez, M. Natali, L. Di Lauro, P. Vici, F. Pignatti, S. Carpano, Combined treatment with buserelin and cyproterone acetate in metastatic male breast cancer, *Cancer* 72 (1993) 502–505. M. Lopez, Cyproterone acetate in the treatment of metastatic cancer of the male breast, *Cancer* 55 (1985) 2334–2336.
119. Mabuchi K , Bross DS , Kessler II . Risk factors for male breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.* 74(2), 371–375 (1985).
120. Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F.J., Nelson C.E., Kim D.H., Kassel J., Gryka M.A., Bischoff F.Z., Tainsky M.A. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990;250:1233–1238.
121. Maltzman W., Czyzyk L. UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Mol. Cell. Biol.* 1984;4:1689–1694. doi: 10.1128/MCB.4.9.1689.
122. Marchal, F., Salou, M., Marchal, C. et al. Men With Breast Cancer Have Same Disease-Specific and Event-Free Survival as Women. *Ann Surg Oncol* 16, 972 (2009).
123. Masci G, Caruso M, Caruso F, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics in male breast cancer: a retrospective case series. *Oncologist.* 2015;20:586-592.

124. Masci G, Caruso M, Caruso F, Salvini P, Carnaghi C, Giordano L, Misericchi V, Losurdo A, Zuradelli M, Torrisi R, Di Tommaso L, Tinterri C, Testori A, Garcia-Etienne CA, Gatzemeier W, Santoro A. Clinicopathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: A Retrospective Case Series. *Oncologist*. 2015 Jun;20(6):586-92. Epub 2015 May 6. PMID: 25948676; PMCID: PMC4571775.
125. Matlashewski G, Lamb P, Pim D, Peacock J, Crawford L, Benchimol S (December 1984). "Isolation and characterization of a human p53 cDNA clone: expression of the human p53 gene". *The EMBO Journal*. 3 (13): 3257–62.
126. McBride OW, Merry D, Givol D (January 1986). "The gene for human p53 cellular tumor antigen is located on chromosome 17 short arm (17p13)". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 83 (1): 130–4. Bibcode:1986PNAS...83..130M.
127. McCormick F. (2001). Cancer gene therapy: fringe or cutting edge? *Nat Rev Cancer*, 1: 130-141. 9. Strachan T, Read AP. (1999). *Human Molecular Genetics* 2. Ch. 18, Cancer Genetics 10. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, 408: 307-310.
128. Menendez, D.; Inga, A.; Resnick, M.A. The expanding universe of p53 targets. *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9, 724–737. [CrossRef] [PubMed] 64. Proskuryakov, S.Y.; Konoplyannikov, A.G.; Gabai, V.L. Necrosis: A specific form of programmed cell death? *Exp. Cell Res*. 2003, 283, 1–16.
129. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG (February 1987). "Biological actions of androgens". *Endocrine Reviews*. 8 (1): 1–28
130. Moore J, Friedman MI, Gansler T et al. Prognostic indicators in male breast carcinoma. *Breast J* 1998; 4(4): 261–269.
131. Muir D, Kanthan R, Kanthan SC: Male versus female breast cancers. A populationbased comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:36– 41.
132. Murphy CE, Carder PJ, Lansdown MR et al. Steroid hormone receptor expression in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(1): 44–47.
133. Naoko Honma, Rie Horii, Yoshinori Ito, Shigehira Saji, Mamoun Younes, Takuji Iwase, Futoshi Akiyama . Differences in clinical importance of Bcl-2 in breast cancer according to hormone receptors status or adjuvant endocrine therapy .*BMC Cancer*. 2015; 15: 698.

134. Neuhouser ML , Aragaki AK , Prentice RL *et al.* Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk. A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 1(5), 611–621 (2015).
135. Ni YB, Mujtaba S, Shao MM, et al. Columnar cell-like changes in the male breast. *J Clin Pathol* 2014;67: 45–48. Verschuur-Maes AH, Kornegoor R, de Bruin PC, et al. Do columnar cell lesions exist in the male breast? *Histopathology* 2014;64:818–825.
136. Ning Liu, Kimberly J. Johnson, Cynthia X. Ma. “Male Breast Cancer: An Updated Surveillance, Epidemiology, and End Results Data Analysis”. *Clinical Breast Cancer.* Volume 18, Issue 5, 2018, Pages e997-e1002 .
137. O'Hanlon DM, Kiely M, MacConmara M, Al-Azzawit R, Connolly Y, Jeffers M, Keane FBV: An immunohistochemical study of p21 and p53 expression in primary node-positive breast carcinoma. *Eur J Surg Pathol* 2002;26: 103–107.
138. O'Malley C, Shema S, White E, et al. Incidence of male breast cancer in California, 1988–2000: racial/ethnic variation in 1759 men. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;93:145-150.
139. Olivier M., Hollstein M., Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: Origins, consequences, and clinical use. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010;2:a001008.
140. O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. *Cancer.* 2002;94:2836–2843.
141. Oren Moshe (1999) Regulation of the p53 Tumor Suppressor protein *J. Biol. Chem.*, 274: 36031-36034.
142. Ottini L, Palli D. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:141–155. In women, terminal ductal lobular units of the breast are regarded as the origin of invasive breast cancer.
143. Park S, Kim JH, Koo J et al. Clinicopathological characteristics of male breast cancer. *Yonsei Med J* 2008; 49(6): 978–986.
144. Patten DK, Sharifi LK, Fazel M. New approaches in the management of male breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2013;13:309-314
145. Pich A, Margaria E, Chiusa L et al. Androgen receptor expression in male breast carcinoma: lack of clinicopathological association. *Br J Cancer* 1999; 79 (5–6): 959–964.

146. Pich A, Margaria E, Ponti R, Geuna M: DNA ploidy and p53 expression correlate with survival and cell proliferative activity in male breast carcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:676– 682.
147. Pinto AE, André S, Soares J: Short-term significance of DNA ploidy and cell proliferation in breast carcinoma: a multivariate analysis of prognostic markers in a series of 308 patients. *J Clin Pathol* 1999;52:604–611.
148. Piscuoglio S, Ng CK, Murray MP, Guerini-Rocco E, Martelotto LG, Geyer FC et al. (2016) The genomic landscape of male breast cancers. *Clin Cancer Res* 22(16): 4045–56
149. Price WH, Clayton JF, Wilson J et al.: Causes of death in X chromatin positive men (Klinefelter's syndrome). *J Epidem Comm Health* 39:330-336, 1985.
150. R. Wooster, J. Mangion, R. Eeles, S. Smith, M. Dowsett, D. Averill, et al., A germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome, *Nat. Genet.* 2 (1992) 132–134.
151. Rahim Golmohammadi , Akbar Pejhan . The prognostic value of the P53 protein and the Ki67 marker in breast cancer patients. *Journal of the Pakistan Medical Association*;2012 62(9):871-5
152. Raudrant D, Rabe T (2003). "Progestogens with antiandrogenic properties". *Drugs.* 63 (5): 463–92.
153. Rayson D, Erlichman C, Suman VJ et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer* 1998; 83(9): 1947–1955.
154. Read AP, Strachan T (1999). "Chapter 18: Cancer Genetics". *Human molecular genetics 2*. New York: Wiley. ISBN 978-0-471-33061-5.
155. Riley T., Sontag E., Chen P., Levine A. Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008;9:402–412.
156. Robles A.I., Harris C.C. Clinical outcomes and correlates of TP53 mutations and cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010;2:a001016.
157. Rogers S, Day CA, Fox SB. Expression of cathepsin D and estrogen receptor in male breast carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24(2): 148–151.
158. Rotter V. p53, a transformation-related cellular-encoded protein, can be used as a biochemical marker for the detection of primary mouse tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983;80:2613–2617.

159. Roy AK, Lavrovsky Y, Song CS, Chen S, Jung MH, Velu NK, Bi BY, Chatterjee B (1999). Regulation of androgen action. *Vitamins & Hormones*. 55. pp. 309–52.
160. Rudlowski C, Friedrichs N, Faridi A et al. Her-2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84(3): 215–223.
161. S.F. Gilbert, A.S. Soliman, M. Iniesta, M. Eissa, A. Hablas, I.A. Seifeldin, et al., Androgen receptor polyglutamine tract length in Egyptian male breast cancer patients, *Breast Cancer Res. Treat.* 129 (2011) 575–581
162. Sablina A.A., Budanov A.V., Ilyinskaya G.V., Agapova L.S., Kravchenko J.E., Chumakov P.M. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat. Med.* 2005;11:1306–1313.
163. Sánchez-Muñoz A, Román-Jobacho A, Pérez-Villa L, Sánchez-Rovira P, Miramón J, Pérez D, Sáez M, -I, de Luque V, Medina L, Ramírez-Tortosa C, L, Vicioso L, Medina J, A, Ribelles N, Alba E: Male Breast Cancer: Immunohistochemical Subtypes and Clinical Outcome Characterization. *Oncology* 2012;83:228-233.
164. Scheike O. Male breast cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1975; 251: 3–35.
165. SEER*Explorer: an interactive website for SEER cancer statistics. <http://www.seer.cancer.gov/explorer/>. Accessed 25 October 2020
166. Serra Diaz C, Vizoso F, Lamelas ML et al. Expression and clinical significance of apolipoprotein D in male breast cancer and gynaecomastia. *Br J Surg* 1999; 86 (9): 1190–1197
167. Setiawan VW, Schumacher FR, Haiman CA, Stram DO, Albanes D, Altshuler D et al. (2007) CYP17 genetic variation and risk of breast and prostate cancer from the National Cancer Institute Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium (BPC3). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(11): 2237–46.
168. Shaaban AM, Ball GR, Brannan RA et al. A comparative biomarker study of 514 matched cases of male and female breast cancer reveals gender-specific biological differences. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(3): 949–958.
169. Sharif MA, Mamoon N, Arif A et al. Histological and immuno-histochemical study of male breast carcinoma in Northern Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2009; 59(2): 67–71.

170. Shaw P., Bovey R., Tardy S., Sahli R., Sordat B., Costa J. Induction of apoptosis by wild-type p53 in a human colon tumor-derived cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992;89:4495–4499.
171. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30.
172. Simeonova I, Jaber S., Draskovic I, Bardot B., Fang M., Bouarich-Bourimi R., Lejour V., Charbonnier L., Soudais C., Bourdon J.-C., et al. Mutant mice lacking the p53 C-terminal domain model telomere syndromes. *Cell Rep.* 2013;3:2046–2058.
173. Sritharan J , MacLeod JS , Dakouo M *et al.* Breast cancer risk by occupation and industry in women and men: results from the Occupational Disease Surveillance System (ODSS). *Am. J. Ind. Med.* 62(3), 205–211 (2019).
174. Stedman A., Beck-Cormier S., Le Bouteiller M., Raveux A., Vandormael-Pournin S., Coqueran S., Lejour V., Jarzebowski L., Toledo F., Robine S., et al. Ribosome biogenesis dysfunction leads to p53-mediated apoptosis and goblet cell differentiation of mouse intestinal stem/progenitor cells. *Cell Death Differ.* 2015;22:1865–1876.
175. Sullivan K.D., Galbraith M.D., Andrysyk Z., Espinosa J.M. Mechanisms of transcriptional regulation by p53. *Cell Death Differ.* 2018;25:133–143.
176. Surget S, Khoury MP, Bourdon JC (December 2013). "Uncovering the role of p53 splice variants in human malignancy: a clinical perspective". *OncoTargets and Therapy.* 7: 57–68.
177. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs P et al.: Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 65:177-188, 2001.
178. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD et al.: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome. *J Natl Cancer Inst* 97: 1204-1210, 2005.
179. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1204– 10.
180. T. Sørli, C.M. Perou, R. Tibshirani, T. Aas, S. Geisler, H. Johnsen, et al., Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98 (2001) 10869–10874.
181. Tahmasebi S, Akrami M, Omidvari S et al. Male breast cancer; analysis of 58 cases in Shiraz, South of Iran. *Breast Dis* 2010; 31(1): 29–32.

182. Talibov M , Hansen J , Heikkinen S *et al.* Occupational exposures and male breast cancer: a nested case-control study in the Nordic countries. *Breast* 48, 65–72 (2019).
183. Tan PH, Sng IT. Male breast cancer: a retrospective study with immunohistochemical analysis of hormone receptor expression. *Pathology* 1997; 29(1): 2–6.
184. Tang P, Yang S, Zhong X, et al. Breast adenoid cystic carcinoma in a 19-year-old man: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2015;13:19.
185. Tavassoli FA, Eusebi V. Male breast cancer, major variants of carcinoma. In: *Tumors of the Mammary Gland (AFIP Atlas of Tumor Pathology: Series 4)* 1st ed. American Registry of Pathology; 2009:151-152, 372.
186. Terzian T., Wang Y., Van Pelt C.S., Box N.F., Travis E.L., Lozano G. Haploinsufficiency of Mdm2 and Mdm4 in tumorigenesis and development. *Mol. Cell. Biol.* 2007;27:5479–5485.
187. Tirkkonen M, Kainu T, Loman N et al. Somatic genetic alterations in BRCA2-associated and sporadic male breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24(1): 56–61
188. Toledo F., Bardot B. Cancer: Three birds with one stone. *Nature.* 2009;460:466–467.
189. Toledo F., Wahl G.M. Regulating the p53 pathway: In vitro hypotheses, in vivo veritas. *Nat. Rev. Cancer.* 2006;6:909–923.
190. Toufektchan, E.; Toledo, F. (2018). "The Guardian of the Genome Revisited: P53 Downregulates Genes Required for Telomere Maintenance, DNA Repair, and Centromere Structure". *Cancers.* 10 (5): 135.
191. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F, et al. . Pathologic prognostic factors of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABG International Male Breast Cancer Program. *Eur J Cancer* 2016;57:S13–4.
192. Vihma V, Naukkarinen J, Turpeinen U, Hämäläinen E, Kaprio J, Rissanen A, Heinonen S, Hakkarainen A, Lundbom J, Lundbom N, et al. 2017 Metabolism of sex steroids is influenced by acquired adiposity – a study of young adult male monozygotic twin pairs. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 172 98–105.

193. Vogel Postula KJ, Andolina LM, Theobald K, McGill AK, Sutcliffe E, Arvai KJ et al. (2018) The role of multi-gene hereditary cancer panels in male patients with breast cancer. *Cancer Res* 78(4 Suppl): PD7–11 .
194. Vogelstein B., Lane D., Levine A.J. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000;408:307–310.
195. Vousden K.H., Ryan K.M. p53 and metabolism. *Nat. Rev. Cancer*. 2009;9:691–700.
196. Wang-Rodriguez, J., Cross, K., Gallagher, S. et al. Male Breast Carcinoma: Correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with Treatment and Survival, a Study of 65 Cases. *Mod Pathol* 15, 853–861 (2002).
197. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 20–6.
198. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jan;14(1):20-6.
199. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:231–273.
200. Whiteman DC, Murphy MFG, Verkasalo PK, Page WF, Floderus B, Skytthe A & Holm NV 2000 Breast cancer risk in male twins: joint analyses of four twin cohorts in Denmark, Finland, Sweden and the United States. *British Journal of Cancer* 83 1231–1233.
201. Willsher PC, Leach IH, Ellis IO et al. Male breast cancer: pathological and immunohistochemical features. *Anticancer Res* 1997; 17(3C): 2335–2338
202. Xie, Y.; Hou, W.; Song, X.; Yu, Y.; Huang, J.; Sun, X.; Kang, R.; Tang, D. Ferroptosis: Process and function. *Cell Death Differ*. 2016, 23, 369–379.
203. Y. Giguère, E. Dewailly, J. Brisson, P. Ayotte, N. Laflamme, A. Demers, et al., Short polyglutamine tracts in the androgen receptor are protective against breast cancer in the general population, *Cancer Res*. 61 (15) (2001) 5869–5874.
204. Yen PP, Sinha N, Barnes PJ, Butt R, Iles S. Benign and malignant male breast diseases: radiologic and pathologic correlation. *Can Assoc Radiol J*. 2015;66:198-207.
205. Yoon T., Chakraborty A., Franks R., Valli T., Kiyokawa H., Raychaudhuri P. Tumor-prone phenotype of the DDB2-deficient mice. *Oncogene*. 2005;24:469–478.
206. Zhan Q. Gadd45a, a p53- and BRCA1-regulated stress protein, in cellular response to DNA damage. *Mutat. Res*. 2005;569:133–143.

207. Zhou FF, Xia LP, Wang X et al. Analysis of prognostic factors in male breast cancer: a report of 72 cases from a single institution. *Chin J Cancer* 2010; 29 (2): 184–188
208. Zhu Jason & Davis, Carter & Silberman, Sandra & Spector, Neil & Zhang, Tian. (2015). A role for the androgen receptor in the treatment of male breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 98. 10.1016/j.critrevonc.2015.11.013.
209. Ziemer MA, Mason A, Carlson DM (September 1982). "Cell-free translations of proline-rich protein mRNAs". *The Journal of Biological Chemistry*. 257 (18): 11176–80.