

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

ERKEK MEME KANSERİ

DR.AHMET KÜÇÜK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2008

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

Klinik şefi: Doç.Dr. Mustafa Ünsal

ERKEK MEME KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ

Tez Danışmanı: Uzm. Dr.Adnan Yöney

DR.AHMET KÜÇÜK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Başta S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Sayın Uzman Dr.Hayri Özügüzel olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, engin bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Radyasyon Onkolojisi Klinik Şefi Sayın Hocam Doç. Dr. Mustafa Ünsal' a, Klinik Şef Yardımcısı Sayın Uzman Dr. Süleyman Altın' a, eğitimimin her aşamasında türlü soru ve sorunumla yakından ilgilenen Başasistanım Sayın Uzman Dr. Adnan Yöney' e, birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm klinik çalışanlarına, yaşamım boyunca bana destek olan sevgili annem ve babama ve bu zorlu dönem boyunca büyük bir sabır, anlayış ve sevgiyle yolumu aydınlatan sevgili eşim Zühal' e ve canım oğlum Barış' ıma şükran ve minnetlerimi sunuyorum.

Dr. Ahmet Küçük

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
1- GİRİŞ.....	5
2- GENEL BİLGİLER.....	6
Anatomi	6
Etyoloji.....	8
Klinik.....	11
Patoloji.....	15
Evreleme.....	16
Tedavi.....	20
Prognoz.....	24
3- GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4- BULGULAR.....	29
5- TARTIŞMA.....	47
6-SONUÇ.....	52
7- ÖZET	53
8-KAYNAKLAR.....	55

GİRİŞ

Meme kanseri, erkeklerde tanımlanan tüm organ kanserlerinin ve tüm meme kanserlerinin %1' inden azını oluşturan nadir bir hastalıktır [1]. İnsidansı 100.000 erkekte 1' dir [2]. Literatürde her yıl için 1400 erkek meme kanserli yeni hasta bildirilmektedir ve bunların ortalama 250'si kaybedilmektedir [3]. İlk olarak 1907' de John of Aderna tarafından tanımlanmıştır [4]. Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de sol memede daha fazla görülmektedir [5]. Olguların % 1.4' ü bilateraldir [6].

Japonya, Kolombiya, Singapur, Finlandiya ve Macaristan' da insidansı düşük, Kuzey Amerika ve İngiltere' de yüksek, bazı Afrika ülkelerinde ise çok yüksek olarak görülmektedir [7,8]. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri' nde erkek meme kanseri için ölüm sıklığında değişiklik yoktur [1]. Otuzbeş yaşında 100.000 de 0.1 olan sıklığı, 85 yaşından sonra 100.00' de 11.1' e ulaşmaktadır. Erkek meme kanserlerinin %1' i 30 yaş altında, %6' sı ise 40 yaş altında görülmektedir [9]. Erkek meme kanseri kadın meme kanserine göre 10 yıl daha ileri yaşta olmak üzere ortalama 65-67 yaşlarında görülmektedir. Ancak 5 yaş gibi çok küçük yaştaki olgular da bildirilmiştir [7,10].

Geçmişte yapılan çalışmalarda erkek meme kanserlerinin kadınlara göre belirgin farklılık gösterdiği bildirilmekte iken yeni çalışmalar hastalığın cinsler arasında aynı evrelerde benzer özellikler taşıdığını göstermiştir. Bu yüzden tedavide kadın meme kanserinde uygulanan tedavi yöntemlerinden faydalanılarak erkek meme kanseri tedavi edilmektedir [9].

Bu çalışmada görülme sıklığı az olan bu hastalık da klinik sonuçlarımızın ne olduğunu değerlendire bilmek amacıyla kliniğimizde tedavi gören 39 erkek meme kanserli

hasta klinik özellikleri, nüks gelişimi ve sağkalım sonuçları retrospektif olarak incelenmiş ve elde edilen sonuçlar literatürle karşılaştırılmıştır.

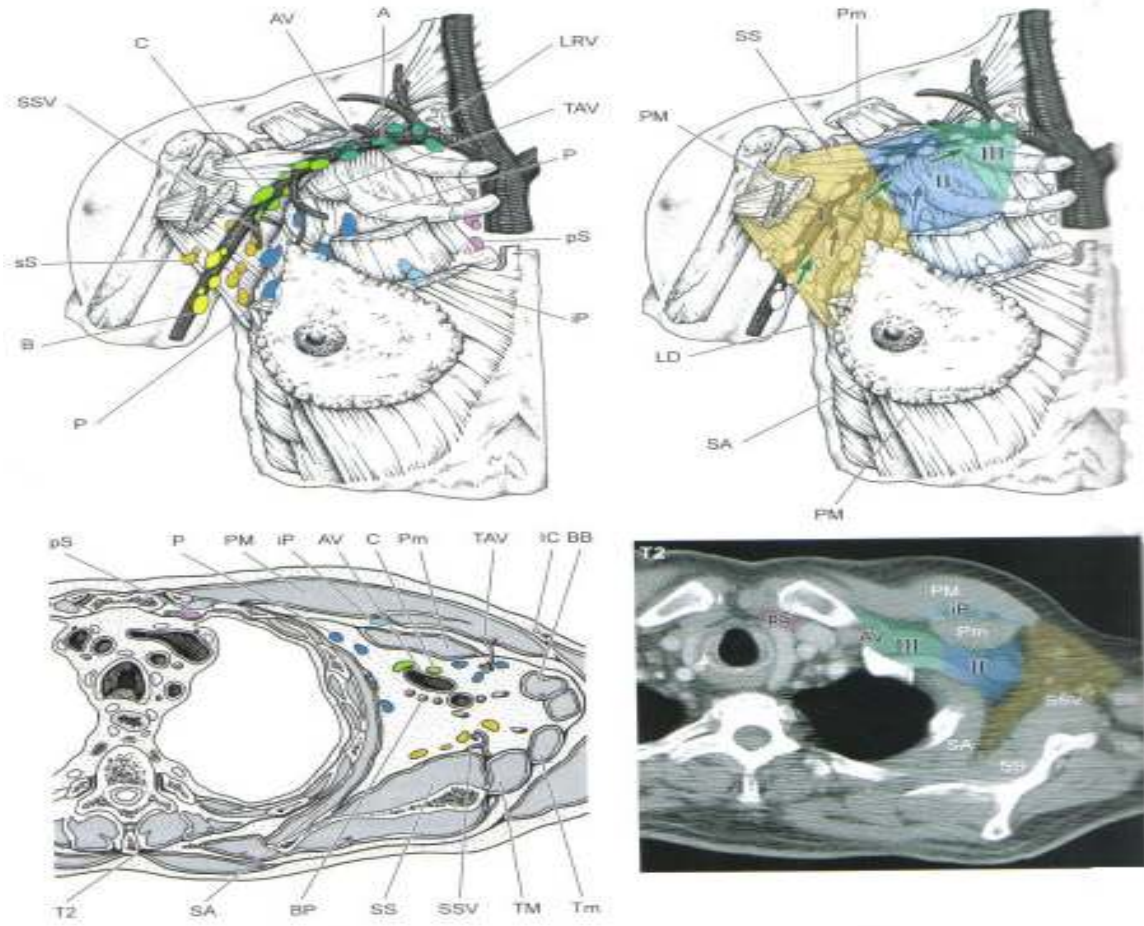
GENEL BİLGİLER

A) ANATOMİ

Meme dokusu, erkekte yaşam boyunca gelişmemiş olarak kalır. Estetik bir unsur olması ve cinsel uyarı dışında bir işlevi yoktur. Birkaç küçük kanalcıktan oluşan rudimenter yapılar olup biraz yağ dokusu içerirler ve meme bez sistemi erkek de normalde gelişmez [11].

Meme dairesel pigmentli bir alan olan areola ve merkezinden yükselen bir papilladan (meme başı) oluşur. Papilla mammaria kadındakine kıyasla daha küçüktür. Göğüs duvarında bir işaret noktası gibi kabul edilebilir. Orta klavikular çizginin dış yanında, dördüncü interkostal aralıkta yer alır. Genellikle çıplak gözle herhangi bir bez dokusu ayırt edilemez. Böyle bir dokunun varlığı ancak yetişkin erkeklerde areola' ya bitişik dokuda katılma ve gerginleşmeye olan eğilimle ortaya konabilir. Bu doku jinekomasti olarak adlandırılan durumda hipertrofiye olup çevredeki yağ dokusunun da artmasıyla kadındakine benzer bir meme görünümüne yol açabilir [12].

Memenin lenfatik drenajının özel klinik önemi vardır. Çünkü meme kanserinin birincil yayılma yolu lenfatik damarlardır. Erkek memesindeki lenfatik drenaj kadınlardakine benzer. Erkekte lobül yapısı gelişmediğinden, perilobüler lenfatiklerle subareolar pleksus ayırt edilemeyecek kadar birbirlerine yakındır. Hastaların büyük bir bölümünde, tüm bölgesel lenfatiklerle ilişkisi olan subareolar pleksusun tutulmuş olduğu görülür.Çünkü, kitle hemen daima santral lokalizasyon gösterir. Santral tutulma olduğunda, başta mammaria interna ganglionlarına olmak üzere metastaz olasılığı birden artmaktadır. Lenf yolları, subareolar pleksustan kısa şantlarla, pektoral adaleler boyunca ilerleyerek aksillaya,interpektoral ganglionlara,subklaviküler ganglionlara,mammaria interna zincirine ve supraklaviküler ganglionlara açılırlar[11,12](Resim1).



Resim 1[13]:Aksiller lenf nodu alanlarının anatomik, cerrahi ve radyolojik sınırları. Pektoral kasların parsiyel olarak çıkarılmasıyla göğsün ve aksillanın anteriordan görünümü ve seviyelerin(I-III) anatomik ve BT kesitlerinde gösterilmesi. Lenf nodları şu şekilde tanımlanırlar: brakial(B), pektoral(P), interpektoral(iP), subskapuler(sS), santral(C), apikal(A) ve parasternal (pS)gruplar. Hedef volümlerin sınırlarını oluşturan anatomik anahtar yapılar şunlardır: pektoralis major(PM), pektoralis minör(Pm), serratus anterior(SA), latisimus dorsi,(LD), teres minor(Tm), teres major(TM),subskapuler(SS) ve biceps brakii(BB) kasları. Diğer belirleyiciler aksiller vasküler yapılar(AV), brakial pleksus sinirleri (BP) , subskapüler (SSV) ve torakoakromial (TAV)arter ve venlerdir. Seviye (I-III) ardışık olarak PM ve Pm kasları ile sınırlanmış olup anatomik nod gruplarının sınırlarıyla örtüşmezler .[Radiotherapy and Oncolgy vol.84 (2007) 340.]

B) ETYOLOJİ

Olguların çoğu sporadiktir[14]. Tüm meme kanserlerinin ancak % 5-10'unda genetik predispozisyon olduğu düşünülmektedir[15]. Meme kanserli erkeklerin ailesel özelliklerini araştıran bir çalışmada erkek meme kanseri olan ailelerde %30 oranında kadın meme kanseri veya over kanseri olduğu bildirilmiştir[16]. Erkek meme kanserli hastanın kızkardeş ve kızlarında meme kanseri riski 2-3 misli artmıştır[8]. Birisinde prostat kanseri de olan her iki erkek kardeşte de meme kanseri bildirilmiştir [17].

BRCA 1 geni son yıllarda izole edilen ve kromozom 17q' da oturan supresör bir genidir ve bu germline mutasyonla meme kanseri riski artmaktadır. Kalıtsal mutasyonlarla oluşan BRCA 1 birikimi %100 kalıtsal meme kanseri oluşmasından sorumludur .Bu tiplerde hastalık erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Son olarak kromozom 13' de BRCA 2 saptanmış ve bunun BRCA 1 ile ilgili olmayan kalıtsal meme kanserlerinin %70' inden sorumlu olduğu bildirilmiştir[18]. Genetik olarak BRCA 2 germline mutasyonlarının varlığı erken yaş erkek meme kanseri için bir risk faktörüdür. Aile öyküsü olmayan erkek meme kanserli olgularda BRCA 2 mutasyonunun bulunması pek olası değildir [16]. Ailesel erkek meme kanseri olgularında BRCA 2 %77, BRCA 1 % 19 oranında tespit edilmiştir[19]. İzlanda' da yapılan bir çalışmada BRCA 2 mutasyonu toplumda %0.6, kadın meme kanserli hastalarda % 7.7, erkek meme kanserli hastalarda ise %40 bulunmuştur [15]. BRCA 2 mutasyonu olan meme kanserli olgular genel olarak olmayanlarla benzer prognostik özelliklere sahiptir ancak mutasyon olanlarda nükleer grad daha yüksek olma eğiliminde olup p53 mutasyon sıklığı artmıştır [16]. BRCA 1 ve BRCA 2 genleri ile ilgili çalışmalarda da erkek meme kanserinin daha sıklıkla BRCA 2 geni ile ilgili olduğu gösterilmiştir(Tablo 1)[20].BRCA 2'nin meme kanseri yönünden artmış riski bulunan erkekleri saptamada yararlı bir işaret olabileceği düşünülmektedir [21].

Çalışma	Hasta Sayısı (%)	BRCA1 Mutasyonu N (%)	BRCA2 Mutasyonu N (%)
Couch ve ark.	50	--	7 (14)
Thorlaciusveark.	30	--	12 (40)
Friedmanve ark.	54	0	2 (4)
Ottini ve ark.*	25	1 (4)	4 (16)
Haraldsson ve ark.	34	--	7 (21)
Kwiatkowskaveark.	37	--	4 (11)
Basham ve ark.*	94	0	3 (8)
Sverdlov ve ark.	31	1 (3)	1 (3)
Frank ve ark.	76	8 (11)	14 (18)

Tablo 1[20] :Farklı çalışmalarda BRCA 1ve BRCA 2 mutasyonlarının sıklığı .*Toplum bazlı çalışma (Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. Oncologist 2005).

Li Fraumeni sendromunda bir tümör süpresör geni olan P53'de mutasyon sözkonusudur.Mutasyonla supresyon ortadan kalkınca bir çok tümör yanında meme kanserinde görülme oranının artmakta olduğu belirtilmektedir [10].

Klinefelter sendromu (genotip XXY) az gelişmiş seks organları, jinekomasti, küçük testisler, aspermatogenez, artmış FSH gibi bulgulardan oluşan bir sendromdur. Erkek meme kanseri açısından en güçlü risk faktörüdür ve normal genotipteki bir erkeğe göre 50 misli artmış riske sahiptir[1]. Bu erkeklerin memelerindeki hipertrofi yalnızca jinekomastiye değil asini ve lobül gelişimine sekonderdir[22].Klinefelter sendromlu hastaların kanında belirgin olarak hiperöstrojenemi var olup bu durumdaki erkeklerde meme kanseri oluşma oranı %6' ya ulaşmaktadır [18].

Klinefelter sendromu dışında diğer jinekomasti nedenlerinin erkek meme kanseri riskini arttırıp arttırmadığı tartışmalıdır. Ancak erkek meme kanserli olguların histolojik olarak preperatları incelendiğinde %40 gibi sık jinekomastiye ait mikroskobik bulgular izlenmiştir [23]. Prostat hiperplazisinin tedavisinde kullanılan finasterid' in en sık yan etkisi jinekomastidir ve finasterid kullanan 3 hastada meme kanseri bildirilmiştir [24].

Şişmanlık, tiroid hastalıkları, marijuanna kullanımı ve dışardan östrojen alımı jinekomastiye yol açar, ancak bunların erkek meme kanseri ile ilişkileri çok daha zayıftır. Prostat kanseri nedeniyle östrojen almış 17 binden fazla hastadan sadece iki tanesinde meme kanseri gelişmiştir [17].

Hepatik metabolizmayla uyumlu artmış östrojen sirkülasyonu dünyanın bazı bölgelerindeki artmış erkek meme kanseri insidansını açıklayabilir, şöyle ki: Afrikanın bazı bölgelerinde, bilhiryazis, siroz ve kronik malnütrisyona bağlı olarak hepatik disfonksiyon sık olarak görülür ve bu da artmış erkek meme kanseri oranları ile bağlantılıdır [25]. Şistozomiyazisin yaygın olduğu yerlerde erkek meme kanseri sıklığı artmaktadır. Bu parazitik enfestasyon karaciğer yetmezliğine ve hiperöstrojenemiye yol açar. Şistozomiyazisin endemik olduğu Mısır' da erkek meme kanserinin prostat kanserinden daha sık görüldüğü bildirilmiştir [18].

Diğer nedenlere bağlı olarak oluşan kronik karaciğer hastalıkları da teorik olarak erkek meme kanseri gelişiminde artmış risk taşırlar, fakat ağır hepatik disfonksiyonlu bir çok hasta bu artmış riskin belirgin hale gelebileceği kadar çok yaşayamaz [18]. Zambia'da karaciğer hastalığına bağlı daha genç yaşta (40-50) ve daha sık (%15) erkek meme kanseri görülmektedir [8].

Nispi östrojen fazlalığı ve androjen eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülerek yapılan çalışmalarda östrojen metabolitlerinin ekskresyonu farklı bulunmamış, prolaktin düzeyinde artma, FSH ve testesteron düzeylerinde düşme bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında prolaktinin kanser oluşumuna ve progresyonuna neden olduğu belirlenmiştir. Birkaç prolaktinomali olguda erkek meme kanseri tanımlanmıştır ancak bu olguların testesteron düzeyleri düşüktür. Aşırı prolaktin düzeylerinin gerçekten risk faktörü olup olmadığı açık değildir. Androjenler hücre proliferasyonunu inhibe ettiklerinden, meme dokusu üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Androjen reseptör geninde mutasyon olmasının erkek meme kanseri gelişiminde sorumlu olabileceği düşünülmüş ancak araştırılan 11 hastada tümör dokusunda bu gen mutasyonu saptanmamıştır[1]. Androjen eksikliğine neden olan testiküler anomalilerde, orşitte, inmemiş testiste, testis

yaralanmalarında erkeklerde meme kanseri insidansında artma olduğu Sasco' nun [26]1993 yılında yayınladığı meta analizde belirtilmiştir.

Radyasyon kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de risk faktörüdür. Radyasyon ile temastan 12-36 yıl sonra kanser gelişmektedir [27]. Çocukluk çağında yada adolesan dönemde alınan 50-100 cGy üzerindeki radyasyon, her iki cinste de kanser riskini benzer biçimde arttırmaktadır [22,25].

İş ve çevre faktörleri de erkek meme kanserinde risk arttırıcı rol oynayabilir. Yüksek ısılı fırınlarda, çelik fabrikalarında çalışanlarda prevalans artmaktadır. Bunun nedeni sıcaklık sonucu oluşan testiküler yetmezliğin kanseri potansiyalize etmesidir [9]. Benzin ve diğer yanıcı maddelerin buharının da erkeklerdeki meme kanseri oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir [28].

Günümüzde sık kullanılan dijital, simetidin, metil dopa ve spironolakton gibi hiperöstrojenemiye neden olan ilaçlarla uzun süre tedavi gören hastalarda meme kanseri riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır [29].

Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde sıklığı gittikçe artan obezite bir toplumsal sorun haline gelmiştir. Özellikle 30 yaş altında oluşmuş olan şişmanlık meme kanseri için kadında olduğu gibi erkek içinde bir risk faktörüdür. Oluşumu için öne sürülen mekanizma artmış yağ dokusunda androjenlerin östrojene dönüşündeki artıştır. Diğer risk faktörleri evlenmemiş olma, Yahudi olma, önceden selim meme hastalığı öyküsü varlığı, geç puberte ve hiperkolesterolemidir [29].

C) KLİNİK

Hastalar sıklıkla kitle şikayeti ile hekime başvururlar. Kitle genellikle meme başının altında, santral yerleşimli, sert ve ağrısız olarak ele gelir. İkinci sıklıkla yerleşim yeri üst dış kadrandır [30]. Sıklıkla meme başı ülserasyonu gözlenir ancak meme başından akıntı ile ilk başvuru nadirdir [16]. Ancak meme başından seröz-kanlı akıntı varsa alttaki hastalık sıklıkla (%75) kanserdir. Hastalarda metastaz varsa öksürük, kemik ağrısı gibi şikayetler olabilir [8]. Tanı anında tümör çapı 0.5-12 cm, ortalama 3-3.5 cm'dir [21]. Sol memede biraz daha sıktır [31].

Bilateral olması çok nadirdir (%0-1,9).Hastalık başlaması ile tanının konmasına kadar geçen süre 18 hafta ile 6 ay arasındadır [8]. Ayrıca erkek meme kanserinin yüzeysel ve santral yerleşimli olması nedeniyle yayılmasının kolay olması, tanının ileri evrelerde konulmasına sebep olmaktadır [32]. Erkek meme kanserinde sık görülen semptomlar ve yüzdeleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2)

KLİNİK BELİRTİLER	Görülme Sıklığı (%)
Memede kitle	75 - 90
Meme başı retraksiyonu	7 - 38
Meme başından akıntı	4 - 15
Cilt ülserasyonu	17 - 30
Cilde fiksasyon	14 - 22
Kasa fiksasyon	3 - 17
Memede ağrı	4 - 16
Aksiller adenopati	40 - 45

Tablo 2: Semptomların görülme sıklığı

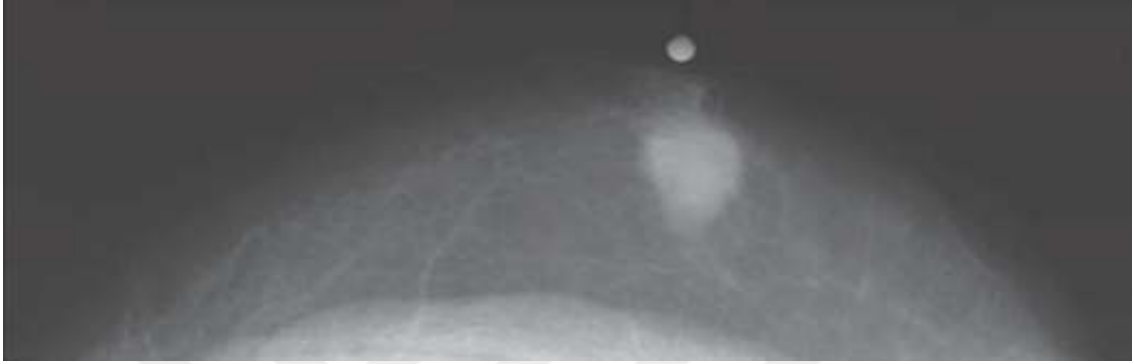
TANI

Erkek meme kanserinde tanı biyopsi ile konur . Deneyimli sitopatolog bulunan merkezlerde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilir. İİAB uygun değilse açık biyopsi yapılmalıdır. Yeterli doku alınması hem tanının konması hem de hormon reseptörlerinin belirlenmesi için önemlidir [1].

Hastalığın tedavi öncesi yaygınlığının belirlenmesi için akciğer grafisi, kemik sintigrafisi ve karaciğer enzimleri değerlendirilmelidir [21].

Mamografide erkek meme kanseri ile sıklıkla karışan jinekomasti, subareolar bölgede nodüler, üç kenarlı, küçük uzantıları olan lezyon olarak görülür. Genelde çok düzensiz kenarlıdır. Kanserlerin bu iyi huylu dansite artımlarında ve nodularitelerde iyi gizlenebileceği unutulmamalıdır. Mikrokalsifikasyonlar, spesifik olmamalarına karşın mamografide malignitenin en önemli ipuçlarıdır. Erkeklerde yalnızca mamografi ile

değerlendirme zordur. Kalsifikasyonlar kadınlarda olduğu gibi noktasal yada çubuk şeklinde değildir, genelde geniş ve yuvarlaktır. Kitle solid, spiküllü ve sıklıkla meme ucu ile ilişkili olarak eksantrik yerleşimlidir [Resim 2]. Jinekomastide ise kitle meme başı ile simetrik ilişkilidir. Malignitelerde meme derisinde çekinti olabilir. Aksiller lenf nodlarındaki büyümeler kseromamografi ile görülebilir [33,34]



Resim 2: Sağ memesinde 1.8 cm büyüklüğünde invaziv duktal karsinomu bulunan erkek hastanın mammografik görüntüsü

Bir memesinde kanseri olan erkek hastalar, karşı taraftaki memede sekonder bir tümörü araştırmak için mamografi ile izlenebilir. Klinik olarak normal bulunan karşı memede mammografik olarak non-palpabl meme kanseri saptanan olgular bildirilmiştir.

Ultrasonografik (USG) olarak jinekomastide subareolar triangüler, sonolüent ve hiperekoik fibroglandüler görünüm vardır. Erkek meme kanserindeki ultrasonografik mikrokalsifikasyonlar USG’ de görülmez. USG’de yapısal distorsiyon meme başı gölgelerinde asimetri ve kitlenin çevresindeki gölgelenme tespit edilebilir. Erkek meme büyümelerinde yalnızca USG’nin kullanılması yetersiz görülmektedir. Ancak ister USG ile isterse de mammografi ile kuşkulu değişiklikler bulununca tanıya gitmek için daha fazla dikkat sarf etmek gerekir. Bazı hallerde her iki tekniğin kombine kullanımı kesin tanı için gerekebilmektedir [33,34]. Klinik muayene, USG ve mammografi ile benign düşünülen hastalarda biyopsi ihtiyacı azalabilir [35].

Meme başı akıntısı olan hastalarda yayma yaparak inceleme gereklidir. Bir erkekte memede kitle saptandığında benign ve malign hastalığın kesin ayrımında histolojik tanı için girişimde bulunulmalıdır. Bu, ince iğne aspirasyon , core iğne biyopsisi ya da açık biyopsi ile yapılabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile yapılan sitoloji klinisyen ve sitopatolojistin deneyimine bağlıdır. Gerçekte bu tekniğin kullanımı deneyim arttıkça daha güvenlidir, ancak ince iğne aspirasyon biyopsi sitolojisi erkek memesindeki lezyonun ayrımında yaygın olarak kullanılmaz. Altın standart açık biyopsidir [25].

Sitolojik olarak sellülarite, dishezyon ve morfizim kanser tanısı için önemli kriterlerdir. Ayrıca nükleer değişiklik tanıya yardımcı olur. Jinekomastide ise orta derecede bir sellülarite yada hücresel yetersizlik vardır. Jinekomastide anizonükleus olabilmesine karşın nükleer membranın düzgünlüğü iyi huyluluğu gösterir. Bal peteği görünümü, makronükleus olması , karışık hücre grupları kötü huyluluğu destekler [36].

AYIRICI TANI

Erkek meme kitlelerinde jinekomasti ve kanser arasında ayırıcı tanı yapılmalıdır. Memenin tek yada iki taraflı en sık görülen iyi huylu kitlesi jinekomastidir [37]. Genelde fizik muayene ile tanınabilir. Jinekomasti karakteristik olarak meme başı ve areola altında simetrik, bilateral, diskoid biçimdedir. Karsinom ise eksantrik yerleşimli, sert kitle olarak ortaya çıkar ve hassasiyet yoktur. Hem jinekomasti hem de karsinomda meme derisinde yapışıklık olabilir. Ancak pektoral fasyaya yapışıklık , meme başı akıntısı, meme başı inversiyonu ve ülserasyonu yalnızca meme kanserinde görülür. Erişkinlerde karar vermek zordur ve kuşku varsa mutlaka biyopsi yapılmalıdır [9].

İyi huylu neoplazmlar erkek memesinde oldukça nadirdir. Sistosarkoma filloides, filloid papillomatozis, duktal papillomlar , lipomlar ve meme ile ilişkili olmayan diğer bazı tümörler memede görülebilir[25]

D) PATOLOJİ

Erkek ve kadınlardaki meme kanserlerinin dağılımı, erkek memesinde lobüllerin gelişmemesi nedeniyle farklılık gösterir. Normal erkek memesi lobüler element içermediği için , erkek meme kanserlerinin en fazla görülen tipi invazif duktal karsinomdur (%85-%90). Genetik olarak normal olan ve hormon kullanım öyküsü olmayan birkaç olguda invazif lobüler kanser ya da lobüler karsinom in situ bildirilmiştir [6]. Meme kanserinin kadınlarda görülen tüm histolojik tipleri (Duktal karsinoma in situ , medüller, papiller, kolloid) erkeklerde de görülebilir (Tablo 3). İnflamatuvar meme kanseri ve Paget hastalığı da erkeklerde bildirilmiştir. Granüler hücreli tümör, adenoid kistik karsinom, miyofibroblastom, karsinoid tümör ve metastatik tümörler (çoğunluk akciğer ve prostat kaynaklı) görülebilen diğer tümör tipleridir [18].

Histoloji	Görülme Sıklığı (%)
İnvaziv duktal karsinom	90
Duktal karsinoma insitu	10
İnvaziv papiller karsinom	2
Medüller karsinom	2
Müsinöz karsinom	1
Paget hastalığı	1
Lobüler karsinom	1

Tablo 3:Gözlenen histolojik tiplerin görülme sıklığı

Erkek meme kanserinde kadınlara göre yüksek oranda (Östrojen (%75-94) ve progesteron (%67-96)) hormon reseptör pozitifliği mevcuttur. Reseptör pozitifliğinin yaş, histolojik grad, evre ve aksiller lenf nodu tutulumu ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir [1].

Erkek meme kanserinde diğerk moleküler markerlarla ilgili bilgiler sınırlıdır. Mayo klinik 111 olguyu değerlendirerek; östrojen reseptörü (+) %91, progesteron reseptörü (+) %96, androjen reseptörü (+) %95, apoptoz belirleyicisi bcl-2 ekspresyonu %94, protoonkojenlerden p53 %21 ve HER-2 % 29, hücre siklus düzenleyici proteinlerden siklin D1 %58 oranlarında bildirmişlerdir [38]. HER-2 %40-50 ve p53 %54 gibi daha yüksek oranlarda bildiren çalışmalarda mevcuttur [1].

E) EVRELEME

Evreleme için kadın meme kanserinde olduğu gibi American Joint Committee Clinical Staging System kullanılmaktadır (Tablo 4) [1].

Primer tümör (T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ: intraduktal karsinom,lobüler karsinoma in situ veya meme başının tümörsüz paget hastalığı
T1	Tümör boyutu ≤ 2 cm
T1mic	En büyük mikroinvazyon boyutu ≤ 0.1cm
T1a	En büyük tümör boyutu >0.1cm ama 0.5 cm değil
T1b	En büyük tümör boyutu >0.5 cm ama >1 cm değil
T1c	En büyük tümör boyutu >1 cm ama >2 cm değil
T2	En büyük tümör boyutu >2 cm ama >5 cm değil
T3	En büyük tümör boyutu >5 cm
T4	Tümör boyutu ne olursa olsun göğüs duvarına / cilde uzanım var
T4a	Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına uzanım
T4b	Meme derisinde ödem (peau d'orange dahil) ülserasyon, aynı memeye sınırlı satelit cilt nodülleri
T4c	İkisi birden (T4a + T4b)
T4d	Enflamatuvar karsinom

Bölgesel lenf nodları (N)

Klinik sınıflandırma

Nx Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu bulgusu yok

N1 Aynı taraf aksiller mobil lenf nod metastazı

N2 Aynı taraf fikse (bir birlerine ya da çevre yapılara) metastatik aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen aynı taraf intramammaryen nodal metastaz

N2a Komşu dokulara yapışık aynı taraf aksiller lenf nodu metastazı

N2b Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral intramammaryen nodal metastaz

N3 Aynı taraf infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik olarak görülebilen aynı taraf intra mammaryen nodal metastaz ve aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı

N3a Aynı taraf infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı

N3b Klinik + radyolojik olarak görülebilen aynı taraf intramammaryen nodal metastaz ve aksiller lenf nodu metastazı

N3c Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Patolojik sınıflandırma

pNx Değerlendirilemeyen bölgesel lenf nodları

pN0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN0(i-) Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İmmun histokimyasal İHK (-)

pN0(i+) Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK(+), ancak tümör infiltrasyon alanı $\leq 0.2\text{mm}$

pN0(mol-) Bölgesel lenf nodu metastazı yok,RT-PCR (-)

pN0(mol+) Bölgesel lenf nodu metastazı yok,RT-PCR (+)

pNmi Mikrometastaz,tümör infiltrasyon alanı >0.2 mm,≤ 2 mm

pN1 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biopside saptanan internal mamarya İM lenf nodunda mikro metastaz

pN1a 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN1b Klinik ve radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN1c 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN2 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum

pN2a 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2 mm

pN2b Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum

pN3 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik(lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3a 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3b Klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskopik İM lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3c Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak metastaz (M)

Mx Uzak metastaz değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var (aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarına metastaz dahil)

Evreler	T	N	M
0	T _{is}	N0	M0
I	T _{mic}	N0	M0
	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

Tablo 4: Meme kanserinde TNM evreleme sistemi

F) TEDAVİ

1) ERKEN EVRE ERKEK MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Erken evre erkek meme kanserli hastalarda tedavi cerrahi ve ardından prognostik faktörlere göre adjuvan endokrin, kemoterapi veya radyoterapiden oluşmaktadır.

Cerrahi Tedavi

Erken evrede genellikle tümör pektoral kasa fikse değilse, sadece komşu pektoral kas bölgesinin çıkarıldığı ve aksiller lenf disseksiyonunun yapıldığı modifiye radikal mastektomi (MRM) önerilmektedir [39]. Pektoral kas tutulumu fazla ve Rotter's lenf ganglionları tutulmuşsa radikal mastektomi tercih edilir [30]. Meme koruyucu cerrahi (lumpektomi) erkekte memenin küçük olması ve çoğu tümörün subareolar yerleşmesi nedeniyle nadiren uygulanabilir ve genellikle de hastaların böyle bir talebi de olmamaktadır.

Daha radikal yapılan cerrahilerin sağkalıma katkısı yoktur. Kritik tümör yükü olan durumlarda preoperatif kemoterapinin yararı olabilir. Metastatik hastalığı olan ya da genel durumu uygun olmayan hastalarda simple mastektomi veya lokalize tümör eksizyonu yapılarak postoperatif radyoterapi ile kombine tedavi edilebilir [7].

Adjuvan Kemoterapi

Erkek meme kanserinin tedavisinde adjuvan sistemik tedavinin yararı randomize klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir, ancak metastatik erkek meme kanseri olanlarda seyir ve tedaviye cevap kadınlardakine benzemektedir. Bu nedenle erken evre erkek meme kanserli hastaların adjuvan tedaviden yarar göreceği düşünülmektedir [2]. Erkeklerde hangi kötü prognostik faktörlere göre adjuvan kemoterapi kararının verileceği konusunda yeterli bilgi yoktur. Genellikle kadınlarda kullanılan prognostik faktörler erkeklere uygulanmaktadır. Özellikle lenf nodu negatif veya lenf nodu 1-3 pozitif ve östrojen

reseptörü kuvvetli pozitif olan durumlarda tedavi kararı vermek zordur. Genellikle lenf nodu negatif olan hastalara kadın meme kanserindeki endikasyonlara göre kemoterapi verilir. Lenf nodu pozitif olanlarda kemoterapi endikasyonu vardır [40].

Kadın ve erkek hastalarda aynı kemoterapötik ilaçlar kullanılmaktadır. Genellikle uygulanan CMF (siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil) ve FAC (5-fluorouracil, doksorubisin, siklofosfamid) şemalarıdır. Ancak doksorubisin içeren şemalar klasik CMF'e üstündürler [7]. İki küçük retrospektif çalışmada Bagley [41] ve Patel [42] adjuvan sistemik tedavi ile sağkalımın arttığını bildirmişlerdir. Bagley 12 kür CMF tedavisi alan evre II erkek meme kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalımı %80' den fazla, ortalama genel sağkalımı 98 ay olarak bildirmiş ve adjuvan kemoterapiyi yararı nedeniyle önermiştir. Bu verilerin kesinliği prospektif çalışmalarla desteklenmelidir ancak erkek meme kanserinin nadir olması büyük randomize çalışmaların yapılmasını güçleştirmektedir.

Adjuvan Endokrin Tedavi

Adjuvan endokrin tedavi tek başına veya kemoterapi ile birlikte erken evre meme kanserli kadın hastalardaki olumlu klinik çalışma sonuçlarına dayanılarak erkek meme kanserli hastalara tavsiye edilmektedir. Östrojen reseptörü pozitif erkek hastalara kadınlardaki prognostik faktörlere göre tamoksifen veya başka bir hormon tedavisi 5 yıl süre ile önerilmektedir [40].

Erkek hastalarda tamoksifen kadınlarda olduğu gibi iyi tolere edilemiyebilir. Evre II ve III , aksiller nod pozitif erkek meme kanserli 39 hastada cerrahi sonrası radyoterapi ile beraber adjuvan olarak kullanılmış ve 5 yıllık hastalıksız sağkalım % 55, genel sağkalım %61 bulunmuştur. Sistemik tedavi almamış eski hastalardaki 5 yıllık hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım ise % 28 ve % 44 olarak bildirilmiştir. Bu indirekt kıyaslamalara göre tamoksifen 5 yıllık hastalıksız ve genel sağkalımı arttırmaktadır. Hastalarda ciddi kemik iliği toksisitesi yapmaması ve ila bağlı ölüme yol açmaması

nedeniyle tamoksifenin uzun süreli kullanımı önerilmektedir. Bu çalışmada tamoksifenin yan etkilerinin fazla olmadığı bildirilmiştir [10]. Ancak daha sonraki çalışmalarda erkek hastalarda tamoksifen tedavisinin yüksek oranda tedaviyi sınırlayıcı yan etkileri; libido azalması (%29.2), kilo alma (%25), sıcak basması (%20.8), ruhsal bozukluklar (%20.8), depresyon (%16.6), uyku bozukluğu (%12.5), derin ven trombozu (%4.2) bildirilmiştir. Bir yıl içinde yan etkiler nedeniyle tedaviyi kesenlerin oranının % 20.8 kadar yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir. Bu oran tamoksifen kullanan kadınlarda % 4 oranındadır [39].

Adjuvan Radyoterapi

Postoperatif adjuvan radyoterapinin klinik etkisini değerlendiren prospektif randomize çalışma yoktur. Bildirilen çalışmalarda teknik özelliklerin farklı olması nedeniyle klinik değerlendirme yapmak güçtür. Mastektomi sonrası radyoterapi yerel ve bölgesel nüksü azaltmakta ancak yerel sağkalım üzerine belirgin bir etki göstermemektedir [21]. Radyoterapi kararı kadın meme kanserindeki kriterlere benzer olarak belirlenmelidir. Endikasyonlar lokal bulgularla ilgilidir. Deri ve göğüs duvarını tutan tümörler radyoterapi gerektirir. Deri ve meme başı tutulumu erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Bu durum meme boyutu ve tümörün bu yapılara yakınlığı ile bağlantılı olabilir [43]. Meme koruyucu yapılmasını seçen hastalarda radyoterapi zorunludur [1].

Kadın meme kanserli hastalarda mastektomi sonrası radyoterapinin genel sağkalım üzerine yararının gösterildiği iki çalışma sonuçlarına benzer olarak aksiller lenf nodu pozitif olan erkek hastalara mastektomi sonrası radyoterapi yapılması gerektiği düşünülmüştür [44]. Raguse ve arkadaşları [45] nod pozitif olan hastalarda radyoterapinin ilk 2 yıllık lokal nüksü azalttığını (%60 dan %20 ye) göstermişlerdir. Ancak lokal nükste ki azalma genel sağkalıma yansımamaktadır. Postoperatif radyoterapi lokal ileri tümörlerde tedavi planının temel parçasıdır [7,46].

II) İLERİ EVRE ERKEK MEME KANSERİNDE TEDAVİ

Erkek meme kanserindeki metastaz ve nüks patterni kadınlarınkine benzer. Tanı sırasında hastaların % 4-17'sinde metastaz saptanmaktadır. Başlangıçta metastazı olmayan

hastaların % 18-54'ünde seyir esnasında metastaz gelişecektir. Uzak metastaz en çok kemik, akciğer ve beyine olmaktadır [42]. İzole metastazlar en iyi eksizyon yada radyoterapi ile tedavi edilirler. Sistemik tedavi seçenekleri ablatif hormonal tedavi , aditif hormonal tedavi ve kemoterapidir.

Ablatif hormonal tedavi günümüzde pek tercih edilmemektedir. Ablatif hormonal tedaviler orşiektomi, adrenalektomi ve hipofizektomidir. Metastatik erkek meme kanserli hastaların tedavisinde hormon tedavisi olarak 1942'den bu yana bilateral orşiektominin etkili olduğu bilinmektedir [41]. Orşiektominin çok küçük bir morbiditesi vardır. 1959-1987 arasında yapılan 271 olguluk bir çalışmada %55 remisyon bildirilmiştir [9]. Bazı araştırmacılar ise bu tedavi ile %60-83 oranında remisyon bildirmektedirler [47].

Adrenalektominin yeri tam olarak açıklık kazanmamıştır. 38 hastalık bir adrenalektomi serisinde tedaviye yanıt %7.4'tür [9]. Başka bir çalışmada orşiektomiyi takiben yapılan adrenalektominin %80 etkili olduğu bildirilmiştir [47]. Kemoterapi ve hormonal tedavi seçenekleri varken başarı oranı düşüklüğü ve morbiditesi nedeniyle tercih edilmemektedir. Hipofizektomi daha az oranda yapılmaktadır. Hipofizektomiye cevap %58 olarak bildirilmiştir [1,21].

Additif hormonal tedavi olarak kullanılan tamoksifen ve diğer antiöstrojen maddeler klomifen ve nafoksidin, östrojen reseptörlerine bağlanıp, hedef dokunun hormon alımını azaltmaktadır. Tamoksifen diğerlerine göre daha az yan etkileri olan ve kadın meme kanserinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Metastatik meme kanserli tamoksifen tedavisi almış 73 erkek hastada % 48' lik bir yanıt elde edilmiştir. Tamoksifen tedavisinde orşiektomiye yanıt veren ya da vermeyen tüm hastalarda yanıt alınmıştır. Tamoksifen ile orşiektomi çapraz direnç göstermeyen iki tedavi yöntemidir [9,48,49].

Kadın meme kanserinde ikinci kuşak hormonoterapi de aromataz inhibitörleri östrojen yapımını engelleyerek etki göstermeleri nedeniyle günümüzde kullanılmaktadır ve oldukça iyi yanıtlar alınmaktadır. Erkek hastalarda aromataz inhibitörlerinin rolü sınırlıdır .Aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen 5 hastalık bir vaka serisi yayınlanmıştır [50]. Beş hastanın 3'ünde stabil bir periyod izlenmiştir ancak bu hastalar aromataz inhibitörü eklenmeden yavaş seyirli idi ve hiçbir hastada objektif yanıt alınamadı. Anastrozol gönüllü

sağlıklı erkeklerde test edildi [51]. Anastrozol ile tedavi edilen erkeklerde kadınlardaki kadar komple östrojen supresyonu saptanmadı östrodiol konsantrasyonunda %50'lik bir düşüş izlendi. Ayrıca testosteron seviyesini %58 oranında arttırdı. Yakın zamanda yapılan iki vaka çalışmasında Letrozole yanıt alındığı bildirilmiştir [52,53]. Aromataz inhibitörlerinin erkek meme kanserinde gerek adjuvan ve gereksede metastatik hastalardaki etkinliğinden söz etmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Luteinize hormon salgılatıcı hormon (LH-RH) agonistlerinin antiandrojenlerle birlikte ya da onlarsız erkek meme kanseri tedavisinde etkili oldukları rapor edilmiştir [54-56]. Buserelin adında bir LH-RH analogu ilerlemiş erkek meme kanserinde kullanıma girmiştir. İlaç başlangıçta stimülasyon yapmakta ve sonra paradoks olarak LH ve FSH salınımında azalmaya neden olmaktadır. Medikal orşiektomi denebilecek bir etki göstermektedir. Yalnızca Buserelin ile tedavi edilen 5 hastanın 1'inde 12 ay süren parsiyel remisyon sağlanmıştır. Non-steroid anti androjen olan Flutamidin' in tedaviye eklenmesiyle bu süre 24 aya uzamıştır. Buserelin ve flutamidin başlangıçtan itibaren birlikte kullanıldığı 5 hastanın 4'ünde 15 ay süren parsiyel yanıt görülmüştür [9].

Progesteron içeren tedavilerde (megesterol asetat ve medroksiprogesteron asetat) metastatik erkek meme kanserinde kullanılabilir, ancak hasta sayısı azdır. Yüksek doz medroksiprogesteron asetat ile tedavi edilen altı hastanın beşinde yedi aylık parsiyel remisyon sağlanmıştır [9,48,49].

G) PROGNOZ

Kadın meme kanserinde olduğu gibi hastalığın seyrinin en önemli belirleyicisi aksiller lenf nodu pozitifliğidir [23,30,46]. Erkek hastalarda görülen daha kötü seyrin sebebi tümörün anatomik yerleşimi ile açıklanmıştır. Hastalarda bu yerleşim nedeniyle meme başına çok erken yayıldığı, patolojik olarak kadın meme kanserine göre daha fazla lenfovasküler tutulumun olduğu ve küçük tümöre rağmen yüksek sayıda aksiller lenf nodu tutulumunun olduğu, sonuç olarak da hastanın ileri evrede başvurmasının prognozu kötü etkilediği bildirilmiştir [57,58].

Yüzaltmışaltı erkek meme kanserli hastada yapılan prognostik faktörlerin çok değişkenli bir analizinde, tanı sırasındaki yaş, tümör büyüklüğü ve nodal tutulum belirgin prognostik faktörler olarak gösterilmiştir. Guinee ve arkadaşları [43] tarafından bildirilen 335 hastanın prognozunda hem klinik aksiller lenf nodu tutulumu hem de klinik tümör boyutunun prognozda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Palpabl aksiller lenf nodlu hasta, hastalıkla bağlantılı ölüm için iki kat daha fazla risklidir ve 3 cm'den büyük tümör çapı tedavinin başarısızlık riskini artırır. Erkeklerde tümörün cilde, göğüs duvarına fiksasyonu ve ülserasyonu kadınlardan daha çok bildirilmiştir ancak çok değişkenli analizlerde prognozda etkili olmadıkları gösterilmiştir [25].

Erkek meme kanserinde prognozu belirleyen faktörler şunlardır:

1-Aksillanın tutulumu:

Aksiller nodal tutulum en önemli prognostik faktördür. Aksillası pozitif, hem de intramammaryan lenf nodlarının pozitif olduğu olgularda 10 yıllık sağkalım %25 olarak bildirilmiştir [9]. Aksillası negatif olanlarda 5 ve 10 yıllık sağkalım %77 ve %65 iken ,pozitif olanlarda bu oran %46 ve %14'e düşmektedir. Bu konuda başka bir çalışmada nodal tutulumu olmayanlarda 5 yıllık sağkalım %90, 10 yıllık sağkalım %84, aksillada 1-3 tane pozitif lenf nodu olanlarda 5 yıllık sağkalım %73, 10 yıllık sağkalım %44, 4'ün üzerinde pozitif lenf nodu olanlarda ise bu oranlar %55 ile %14'dür [43].Üçyüz otuzbeş hastalık seride ise nod negatif hastalardaki 10 yıllık sağkalımın %84, nod pozitif hastalardaki sağkalımın ise %44 olduğu bulunmuştur. Bu serinin sonucunda aynı evredeki erkek ve kadın hastaların sağkalımlarının aynı olduğu sonucu çıkarılmıştır. Toplanan hastalardan yapılan benzer bir analizde de nod negatif hastalardaki 5 yıllık sağkalımın %100, nod pozitif hastalarda ise %60 olduğu belirlenmiştir [25].

2-Tümör boyutu ve yerleşimi:

Büyük tümör kötü prognozu gösterir. Çapı 6 cm' den büyük tümörlerde ilk nüksün 6 ay içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Tümör çapı 1 cm' den küçükse 5 yıllık

sağkalım %94, 1-4 cm arasında ise %80, 4 cm' den büyük ise %40 olarak saptanmıştır. Ayrıca santral yerleşimli tümörler diğer kadranlara yerleşen tümörlere göre daha kötü prognoza sahiptir [9,43].

3-Tümörün cilde ve göğüs duvarına invazyonu:

Erkek meme kanserinde tümörün cilde ve göğüs duvarına invazyonu sık olabilir. Yalnızca birkaç yazar bunun prognozu kötüleştirdiğini bildirmiştir. Guinee [43] 335 hastalık yayınında fiksasyonu olan ve olmayanlar arasında prognoz açısından anlamlı fark bulmamıştır.

4-Ülserasyon:

Cilt ülserasyonu büyük tümörlerde erkeklerde kadınlardakinden daha çok görülür ve kötü prognozu gösterir [43].

5-Diğerleri:

Risk faktörlerine sahip olmak, **semptomların ortaya çıkması ile tanının konulması arasındaki sürenin uzunluğu** ve **az differansiye tümöre sahip olmak** da kötü prognozu gösterir [9]. **Duktal tip karsinomun** prognozu medüller, kolloid ve papiller tipten daha kötüdür [21].

C-erbB2 ve c-myc onkogenleri ve p53 süpresör genleri ile sağkalım arasında bağlantı bulunamamıştır [59].

GEREÇ VE YÖNTEM

1996–2005 yılları arasında S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği' ne erkek meme kanseri tanısı ile başvurmuş olan 39 hasta retrospektif olarak incelenerek, genel özellikler ve sağkalım bakımından değerlendirilmiştir.

Klinik arşivindeki hasta dosyalarında bulunan hasta kayıtları , cerrahi epikriz ve patoloji raporları, kontrol tetkik ve muayene notları incelenmiş; hastalar yaş , yapılan operasyon tipi, histopatolojik tanı, lenf nodu ve hormon reseptör durumu, evre, tümör boyutu, uygulanan adjuvan tedaviler, lokal nüksler ve uzak metastaz, son kontrol tarihi ve durumu kaydedilmiştir.

Histolojik sınıflamada American Joint Comitte Clinical Staging System (AJCC-2002) meme tümörleri için olan sınıflamasından yararlanılmıştır [1].

Histolojik tanılarına göre hastalar 3 grupta toplanmıştır: 1) İnvaziv duktal karsinom 2) İnvaziv lobuler karsinom 3) İnvaziv papiller karsinom.

Hastalar postoperatif adjuvan tedavi olarak radyoterapi alan ve almayan grup olarak incelenmiştir.

Nüksler lokal, uzak veya lokal+uzak şeklinde değerlendirildi. Nüks tarihleri ve uzak nükslerin görüldüğü organ veya dokular kaydedilmiştir.

Hastaların son kontrol tarihindeki durumları ; exitus, hastalısız hayatta veya hastalıklı hayatta olarak değerlendirilmiştir.

Dosyasında kayıtlı son muayenesinden sonra , çağrıldığı bir sonraki kontrole gelmemiş olan tüm hastalar adreslerine mektup yazılarak veya telefon ile tekrar kontrole çağrılıp ve durumları hakkında bilgi alınmıştır. Yazılan mektuplara ve telefonlara cevap vermemiş olan hastalar ise sağkalım hesaplamalarına dahil edilmemiştir.

Genel sağkalım süresinin hesaplanmasında cerrahi operasyondan son kontrol tarihine kadar geçen süre alınmıştır. Hastalısız sağkalım süresinde ise cerrahi operasyondan, lokal nüks veya uzak metastaz görölme tarihine, nüks görölmeleyen hastalarda ise son kontrol tarihine kadar geçen süre alınmıştır.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0) programı kullanılmıştır.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi; Sağkalım analizleri için Kaplan Meier Sağkalım analizi; karşılaştırmalarında ise Log Rank testi, çoklu değerkenler için Cox Regresyon Analizi kullanılmış olup % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

A) Hastaların genel özellikleri

Çalışma 01.01.1996–31.12.2005 tarihleri arasında S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği' ne başvuran toplam 39 olgu üzerinde yapılmıştır.

Ortalama yaş 58(range,33-76) olup ortalama takip süresi ise 59(range,13-122) aydır.

Tanı öncesi en sık görülen bulgu memede kitle iken , ikinci sıklıkta jinekomasti bulunmaktadır.

Tümör % 46.2 hastada sağ, %53.8 hastada sol memede yerleşim göstermektedir.

Hastaların %76.9' unda lenf nodu metastazı bulunmaktaydı.N0: %25.65 N1: %56.41, N2: %7.69, N3: %10.25.

Östrojen reseptörü %56.4 hastada ve progesteron reseptörü %61.5 hastada pozitifdir.

Olguların % 94.9' u İDK (invaziv duktal karsinom), %2.6' sı İPK (invaziv papiller karsinom) ve %2.6'sı İLK (invaziv lobuler karsinom)' dur.

Olguların %58.9'una MRM+AK (modifiye radikal mastektomi+aksiler küretaj), % 41.1' ine SM+AK (simple mastektomi+aksiler küretaj) cerrahi girişimi uygulanmıştır.(Tablo 5)

Evre 1 olan % 12.8 olgu, Evre 2A olan % 23.1 olgu, Evre 2B olan % 23.1 olgu, Evre 3A olan % 7.7 olgu, Evre 3B olan %17.9 olgu, Evre 3C olan %5.1 Olgu ve Evre 4 olan %10.3 olgu vardır .

Başvuru anında hastaların 4'ünde (%10.25) uzak metastaz [% 7.69 kemik metastazı, %2.56 kemik +akciğer metastazı] yine 4 hastada (%10.25) ise cilt invazyonu mevcuttur.

Hastaların Özellikleri	Hasta	Yüzde(%)	p
Tümör yerleşimi			
<i>Sağ</i>	18	46.2	P>0.05
<i>Sol</i>	21	53.8	
Histoloji			
<i>İnvaziv duktal karsinom</i>	37	94.9	P<0.001
<i>İnvaziv papiller karsinom</i>	1	2.6	
<i>İnvaziv lobuler karsinom</i>	1	2.6	
Cerrahi			
<i>MRM+AK</i>	23	58.9	P=NS
<i>SM+AK</i>	16	41.1	
Lenf nodu durumu			
<i>Pozitif</i>	29	74.36	P<0.001
<i>Negatif</i>	10	25.64	
Reseptör durumu			
<i>Östrojen</i>	22	56.4	P>0.05
<i>Progesteron</i>	24	61.5	P=0.009
Yaş			
<i>0-49</i>	8	20.5	P>0.05
<i>50-59</i>	14	35.9	
<i>60-69</i>	11	28.2	
<i>70+</i>	6	15.4	
Evre			
<i>I</i>	5	12.8	P>0.05
<i>IIA</i>	9	23.1	
<i>IIB</i>	9	23.1	
<i>IIIA</i>	3	7.7	
<i>IIIB</i>	7	17.9	
<i>IIIC</i>	2	5.1	
<i>IV</i>	4	10.3	
Tümör boyutu			
<i>< 2 cm</i>	11	28.20	P<0.001
<i>2-5 cm</i>	22	56.41	
<i>≥5 cm</i>	6	15.38	
Lenf nodu			
<i>N0</i>	10	25.65	P<0.001
<i>N1</i>	22	56.41	
<i>N2</i>	3	7.69	
<i>N3</i>	4	10.25	

Tablo5:Hastaların genel özellikleri

B)Tedavi ile ilgili özellikler

Hastaların tamamı cerrahiden sonra adjuvan tedavi görmüş olup, bunlardan radyoterapi alan grupta; %2.56' sı sadece RT (radyoterapi), %5.12' si RT+HT, %15.38' i RT+KT, % 46.15'i RT+KT+HT görmüş olup radyoterapi almayan grupta ise; %10.25 sadece KT (kemoterapi), %7.69 sadece HT (hormonoterapi) ve %12.82'si ise KT+HT almışlardır.

Standart radyoterapi rejimi göğüs duvarına tanjansiyel alanlardan 200 cGy fraksiyon doz /25 gün olmak üzere 50 Gy, lenf nodu tutulumu olanlara buna ilave olarak axilla ve supraklaviküler bölgeye 200cGy fraksiyon/25 günde verilen toplam 50 Gy'dir.

Başlangıçta metastatik olan 3 hastaya, 1 hastaya tedaviyi red ettiği için ve 1 hastayada tedavi süresi ihlali gerekçesi ile radyoterapi uygulanmamıştır.Bunun dışındaki lenf nodu tutulumu olan tüm hastalar lenf nodu tutulum sayısına bakılmaksızın standart radyoterapi almışlardır.Tümör boyutu 3 cm ve altı olup lenf tutulumu olmayan hastalara radyoterapi uygulanmamıştır.

Kullanılan kemoterapi rejimleri CMF , FEC , EC ve AC (A,adriamysin; C,siklofosfamid; E,epirubicin;F, 5-fluorourasil; M, methotreksat) idi.Dağılım şöyledir:FEC 10 (%25.64), FAC 2 (%5.12), CMF 9 (%23.07), EC 9 (%23.07), AC 1 (%2.56), diğer 2 (%5.12).Uzak metastaz görülen hastaların sadece biri adjuvan KT görmemiş olup,diğer hastalar adjuvan kemoterapi almışlardır.Dağılım şu şekildedir: FEC 3 (%7.69), FAC 1 (% 2.56),CMF 3 (%7.69),EC 3 (%7.69),AC 1 (%2.56) Diğer 2 (%5.12). Hormon tedavisi alan hastaların tamamı TMX (tamoksifen) almışlardır (Tablo 6 ve 7).

Radyoterapi		Kemoterapi		Hormonoterapi	
VAR	27 (69.23%)	Var	24 (88.88%)	Var	20 (74.07%)
		Yok	3 (11.11%)	Yok	7 (25.92%)
YOK	12 (30.77%)	Var	9 (75%)	Var	8 (66.66%)
		Yok	3 (25%)	Yok	4 (33.33%)

Tablo 6:Tedavi özellikleri

Kemoterapi rejimleri	N	%
FEC	10	25.64
FAC	2	5.12
CMF	9	23.07
EC	9	23.07
AC	1	2.56
DİĞER	2	5.12

Tablo 7 :Kullanılan kemoterapi rejimleri

C)Lokal yineleme, metastaz ve son durum özellikleri

Olguların %5.12'sinde lokal yineleme vardır.Lokal yineleme görülen hastalardan sadece biri RT görmüştür.Uzak metastaz olguların %35.89' unda tek veya

çoklu organ metastazı şeklindedir. %20.51’inde akciğer metastazı; %5.12’sinde karaciğer metastazı; %25.64’ünde kemik metastazı, %2.56’sında beyin metastazı görülmüştür olup, bu hastalardan 4’ü (%10.25) sadece akciğer,3’ü (%7.69) sadece kemik,4’ü (%10.25) kemik+akciğer,2’si (%5.12) kemik+karaciğer ve 1 (%2.56) olguda kemik+akciğer+beyin metastazıdır. Olguların %33.33’ü ölmüş; %58.97’si halen sağ olup, %7.69 hastanın son durumu bilinmemektedir (Tablo 8).

Özellikler		n	%
Lokal yineleme	Var	2	5.12
	Yok	37	94.88
Metastaz (tek ve çoklu organ)	Yok	25	64.10
	Kemik	4	10.25
	Akciğer	3	7.69
	Kemik+Karaciğer	2	5.12
	Kemik+Akciğer	4	10.25
	Kemik+Akciğer+Beyin	1	2.56
Son Durum	Ex	13	33.33
	Sağ	23	58.97
	Bilinmiyor	3	7.69

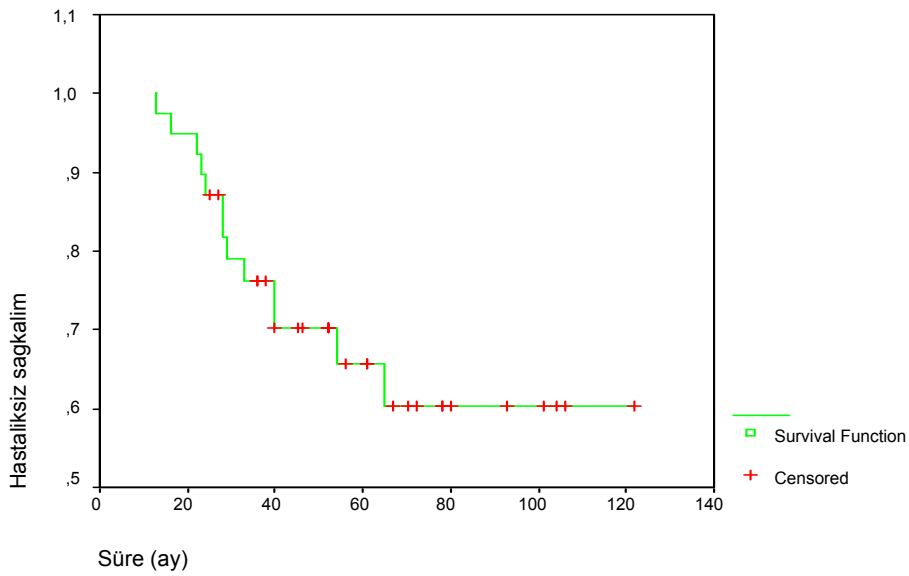
Tablo 8 :Lokal yineleme, metastaz ve son durum özellikleri

D)Sağkalım

Sağkalım süreleri 13 ile 122 ay arasında değişmekte olup ortalama genel sağkalım süresi 89.10 ± 6.80 aydır. Hastalısız sağkalım süresi de 13 ile 122 ay arasında değişmekte olup ortalama 87.68 ± 7.66 aydır.

1-HASTALIKSIZ SAĞKALIM

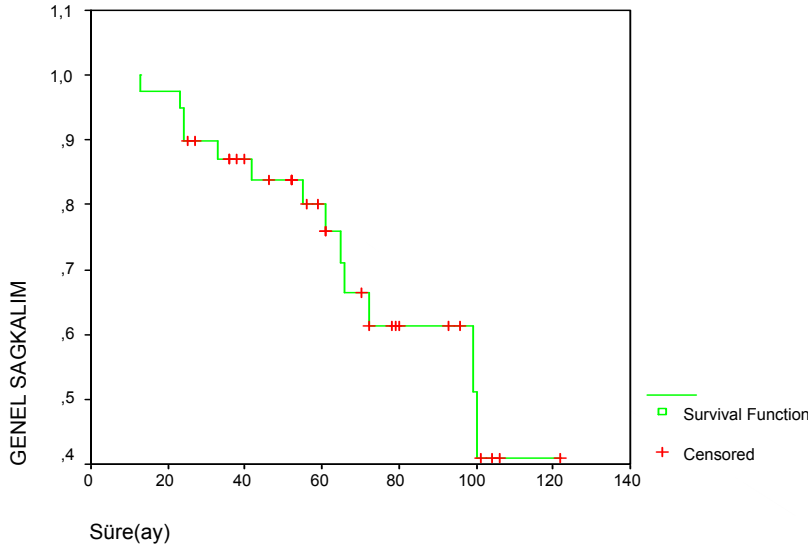
Hastalarımızda görülen lokal nükslerin tümü ilk iki yıldan sonra görülmüştür. İki yıllık hastalısız sağkalım oranı %87.18 standart hata \pm %5.35; beş yıllık hastalısız sağkalım oranı %65.79 standart hata \pm %8.29; on yıllık hastalısız sağkalım oranı ise %60.31 standart hatası ise \pm %9.24'dür.



Şekil 1 Hastalısız sağkalım

2-GENEL SAĞKALIM

İki yıllık genel sağkalım oranı %89.74 standart hata \pm %4.86; beş yıllık genel sağkalım oranı %80.10 standart hata \pm %6.87; on yıllık genel sağkalım oranı ise %40.86 standart hatası ise \pm %13.49'dür. (Şekil 2)



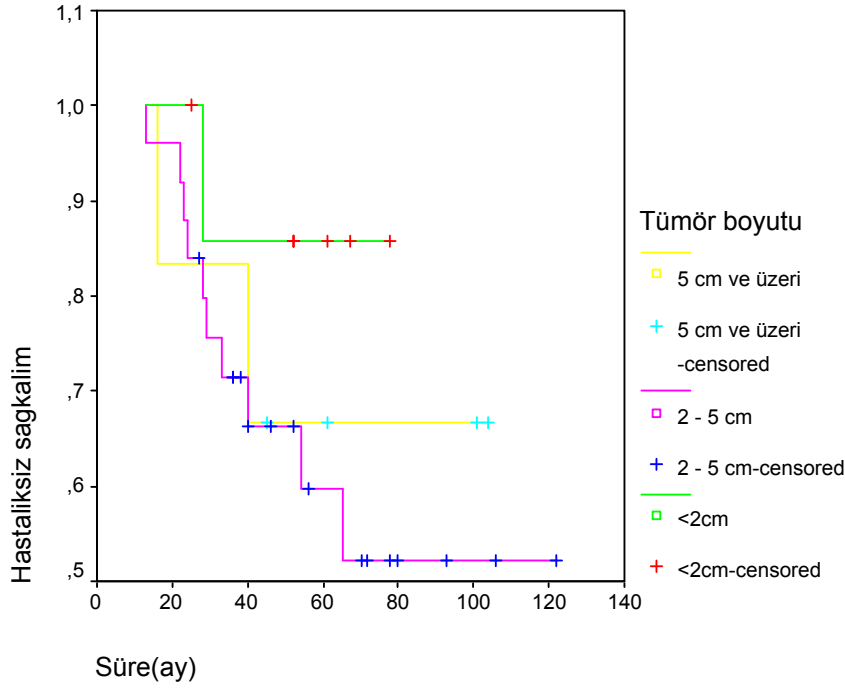
Şekil 2: Genel sağkalım

1-HASTALIKSIZ SAĞKALIMLA İLGİLİ DEĞERLENDİRMELER

A-Tümör boyutuna göre hastaliksız sağkalım

Tümör boyutu 2 cm' in altında olan hastalarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım %100'dür. Beş yıllık hastaliksız sağkalım oranı %85.71 \pm %13.23 olup, ortalama sağkalım süresi 70.86 aydır. Tümör boyutu 2 – 5 cm arasında olanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım %84 \pm 7.33'dür. Beş yıllık hastaliksız sağkalım oranı %59.67 \pm %10.85 olup, ortalama sağkalım süresi 81.23 aydır. Tümör boyutu 5 cm ve üstünde olanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım %83.33 \pm 15.21'dür. Beş yıllık hastaliksız sağkalım oranı %66.67 \pm %19.25, ortalama sağkalım süresi ise 78.67 aydır. **Tümör boyutuna göre hastaliksız sağkalım**

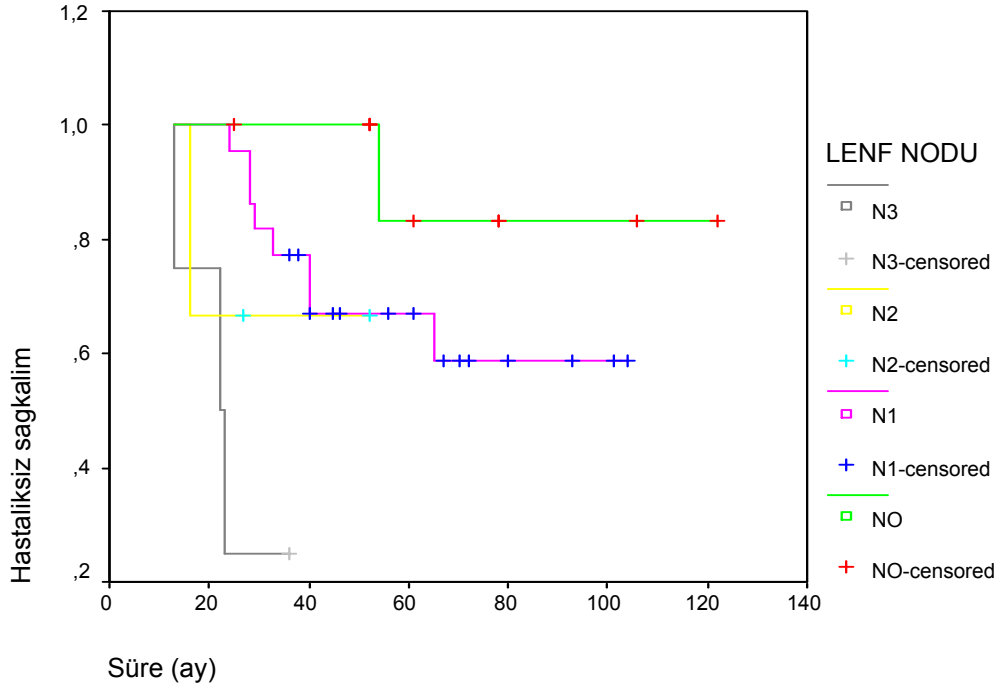
süreleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.(Log rank:1.60; p: 0.4496 p>0.05)
(Şekil:3)



Şekil 3 : Tümör boyutuna göre hastaliksiz sağkalım

B-Lenf nodu tutulumuna göre hastaliksiz sağkalım

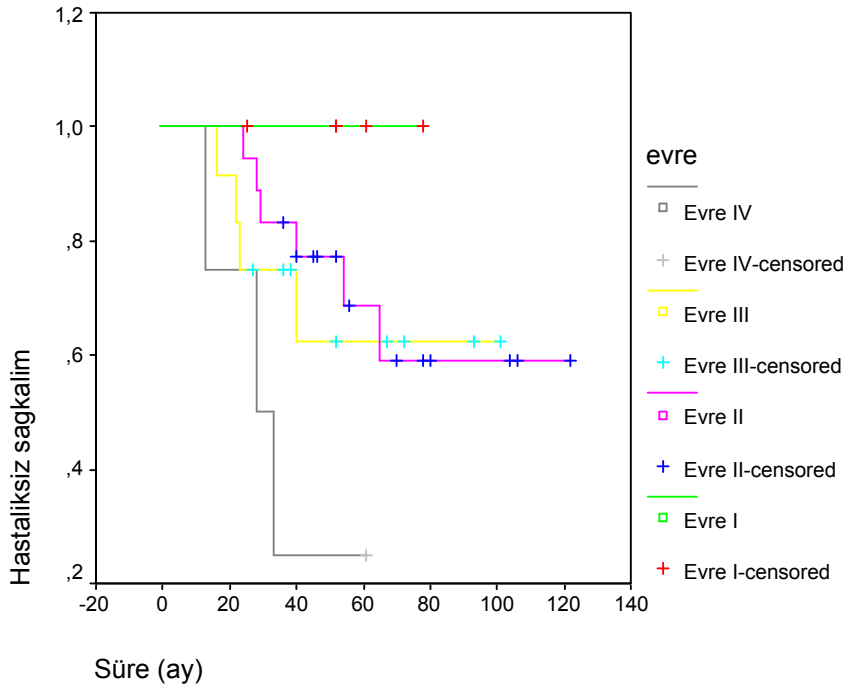
Lenf nodu N0 olan hastalarda 2 yıllık hastaliksiz sağkalım %100'dür.Beş yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %83.33 ± %15.21 olup, ortalama sağkalım süresi 110.67 aydır. Lenf nodu N1 olanlarda 2 yıllık hastaliksiz sağkalım %95.45 ± 4.44' dür.Beş yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %66.97 ± %10.29 olup, ortalama sağkalım süresi 76.96'aydır.Lenf nodu N2 olanlarda 2 ve 5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %66.67 ± %27.22, ortalama sağkalım süresi ise 40 aydır. Lenf nodu N3 olanlarda ise 2 ve 5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %25.00 ± %21.65 olup lenf nodu tutulumuna göre hastaliksiz sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. (Log rank:12.60; p: 0.0004 p<0.05). **N0 olgularda anlamlı olarak hastaliksiz sağkalım uzun N3 olgularda ise anlamlı olarak kısadır.** (Şekil:4)



Şekil:4 Lenf nodu tutulumuna göre hastaliksiz sağkalım

C-Evrelere göre hastaliksiz sağkalım

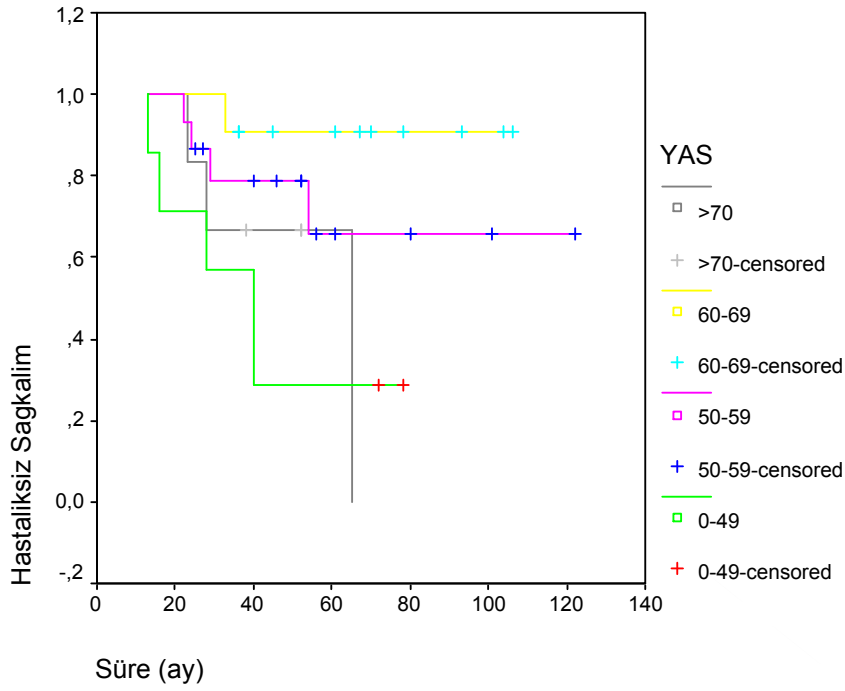
Evre I hastalarda hastaliksiz sağkalım 2 ve 5 yıllık %100'dür. Evre II hastalarda 2 yıllık hastaliksiz sağkalım 94.44 ± 05.40 'dır. Beş yıllık hastaliksiz sağkalım oranı 68.78 ± 12.01 , ortalama sağkalım süresi 89.84 ± 10.45 ' aydır. Evre III olanlarda 2 yıllık hastaliksiz sağkalım 75 ± 12.50 'dir. 5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı 62.50 ± 15.45 'dir. Ortalama sağkalım süresi ise 73.21 ± 11.24 ' aydır. Evre IV olanlarda 2 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı 75 ± 21.65 , 5 yıllık hastaliksiz sağkalım 25 ± 21.65 , ortalama sağkalım süresi ise 33.75 ± 8.68 aydır. **Evrelere göre hastaliksiz sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.** (Log rank:6.94; p: 0.0739 p>0.05) (Şekil:5)



Şekil 5: Evrelere göre hastaliksiz sagkalim

D-Yaşa göre hastaliksiz sagkalim

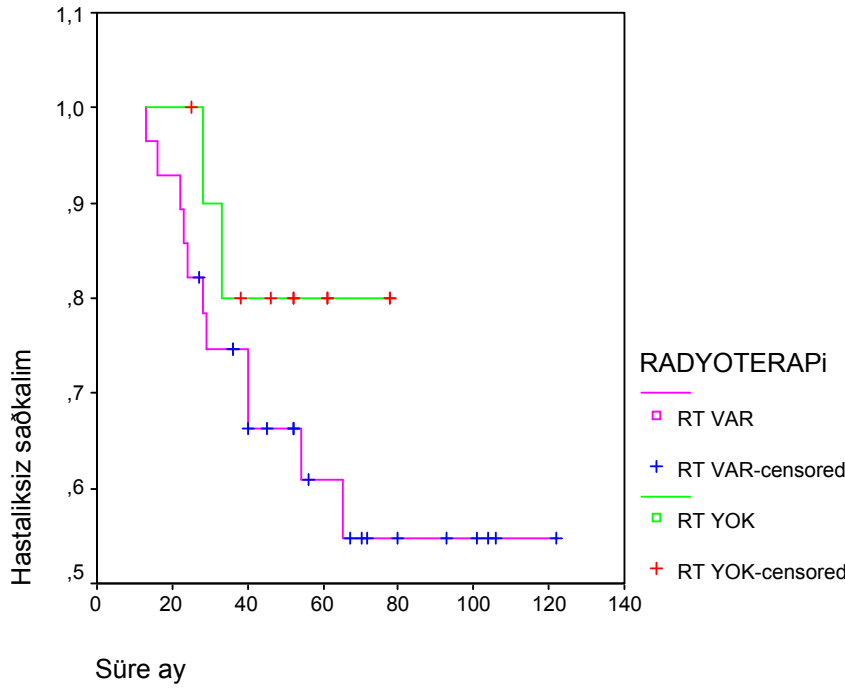
Sıfır-49 yaş grubunda 2 yıllık hastaliksiz sagkalim 71.43 ± 17.07 , 5 yıllık hastaliksiz sagkalim ise; 28.57 ± 17.07 ' dir. Ortalama hastaliksiz sagkalim 41.86 ± 9.38 aydır. 50-59 yaş grubunda 2 yıllık hastaliksiz sagkalim 86.67 ± 08.78 'dir. 5 yıllık hastaliksiz sagkalim oranı 65.66 ± 15.07 , ortalama sagkalim süresi ise; 92.54 ± 12.40 aydır. 60-69 yaş grubunda 2 ve 5 yıllık hastaliksiz sagkalim süreleri 90.91 ± 08.67 ' dir. Ortalama hastaliksiz sagkalim 99.36 ± 6.33 aydır 70 ve üzeri yaş grubunda 2 yıllık hastaliksiz sagkalim 83.33 ± 15.21 , 5 yıllık hastaliksiz sagkalim 66.67 ± 17.07 'dir. Ortalama sagkalim süresi ise 51.83 ± 9.34 aydır. Yaşa göre hastaliksiz sagkalim süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (Log rank:8.68; p: 0.0339, $p < 0.05$). **Hastaliksiz sagkalim özellikle genç yaş grubunda olmak üzere anlamlı olarak azalmaktadır.** (Şekil:6)



Şekil 6: Yaşa göre hastaliksiz sağkalım

E- Radyoterapi alıp almamasına göre hastaliksiz sağkalım

Radyoterapi almayan hastalarda 2 yıllık hastaliksiz sağkalım %100'dür. Beş yıllık hastaliksiz sağkalım oranı 80.71 ± 12.65 olup, ortalama sağkalım süresi 68.50 aydır. Radyoterapi alan hastalarda 2 yıllık hastaliksiz sağkalım 82.14 ± 7.24 'dür. Beş yıllık hastaliksiz sağkalım oranı 60.85 ± 9.97 olup, ortalama sağkalım süresi 82.70 aydır. **Tedavide radyoterapi alan ve almayan grup arasında hastaliksiz sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir** (Log rank:1.11; p: 0.2913 $p > 0.05$) (Şekil 7).

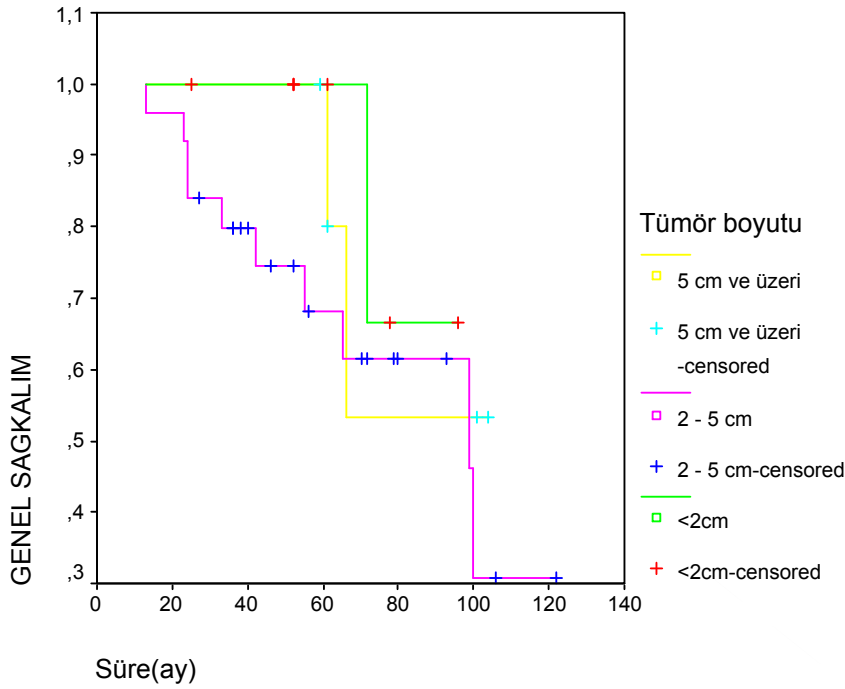


Şekil 7: Radyoterapi durumuna göre hastaliksiz sağkalım

2-GENEL SAĞKALIMLA İLGİLİ DEĞERLENDİRMELER

A-Tümör boyutuna göre genel sağkalım

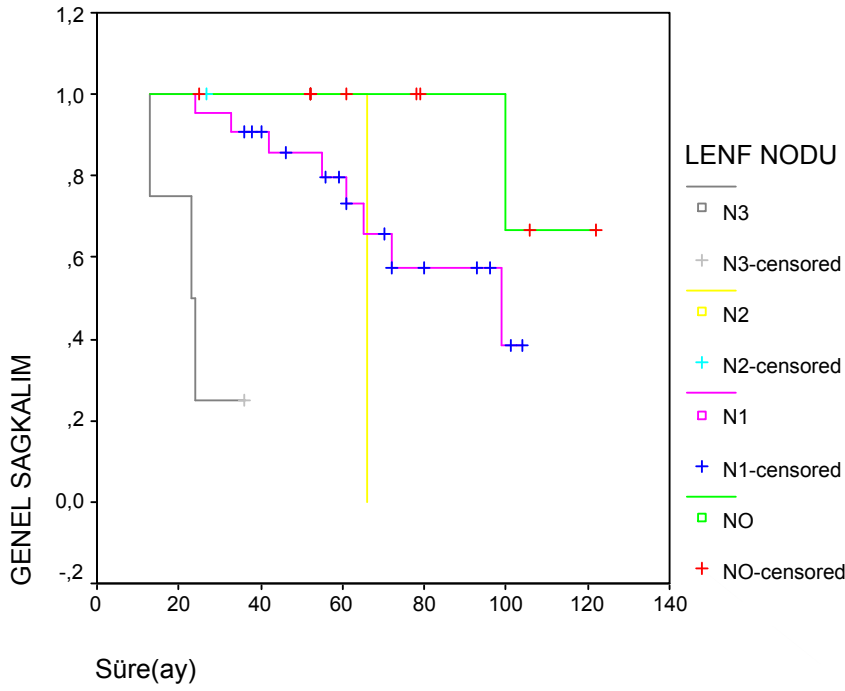
Tümör boyutu 2 cm 'in altında olan hastalarda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım %100'dür. Ortalama sağkalım süresi ise 88 ± 6.53 aydır. Tümör boyutu 2 – 5 cm arasında olanlarda 2 yıllık genel sağkalım $\%84 \pm 7.33$ 'dür. Beş yıllık genel sağkalım oranı $\%68.27 \pm \%10.26$ olup, ortalama sağkalım süresi 82.88 ± 8.71 'aydır. Tümör boyutu 5 cm ve üstünde olanlarda 2 yıllık genel sağkalım %100'dür. Beş yıllık genel sağkalım oranı $\%80.00 \pm \%17.89$, ortalama sağkalım süresi ise 85.27 ± 9.89 aydır. **Tümör boyutuna göre genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.** (Log rank:1.62; p: 0.4439 p>0.05) (Şekil:8)



Şekil 8: Tümör boyutuna göre genel sağkalım

B-Lenf nodu tutulumuna göre genel sağkalım

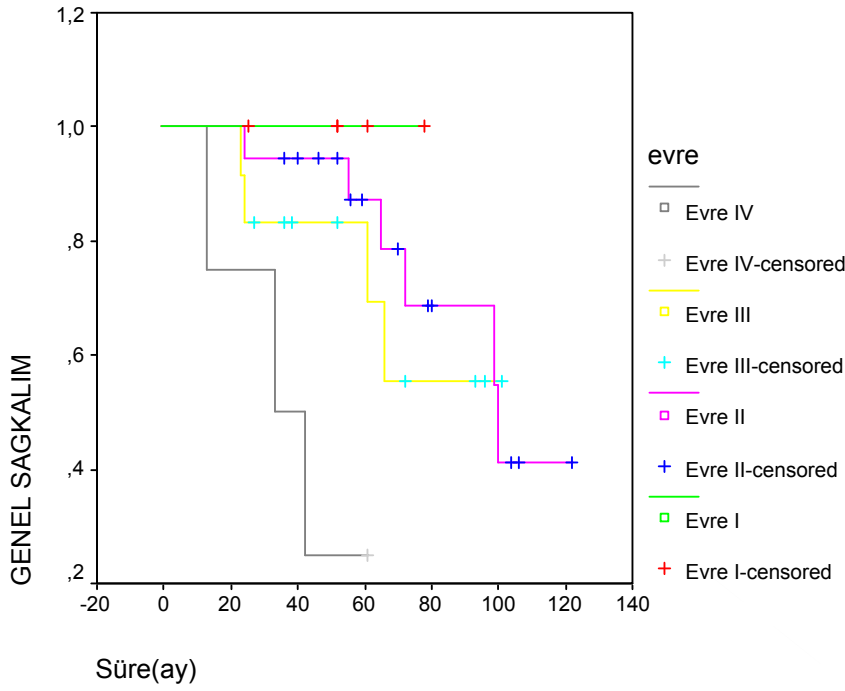
Lenf nodu N0 olan hastalarda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım %100'dür. Ortalama sağkalım süresi 114.67 ± 5.99 aydır. Lenf nodu N1 olanlarda 2 yıllık genel sağkalım $\%95.45 \pm 04.44$ ' dür. Beş yıllık genel sağkalım oranı $\%79.86 \pm \%09.10$ olup, ortalama sağkalım süresi 81.71 ± 6.29 aydır. Lenf nodu N2 olanlarda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı $\%66.67 \pm \%27.22$, ortalama sağkalım süresi ise 66 aydır. Lenf nodu N3 olanlarda ise 2 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı $\%25.00 \pm \%21.65$ olup, ortalama sağkalım süresi 24 ± 4.08 ' aydır. Lenf nodu tutulumuna göre genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (Log rank: 27.16; p: 0.0000 $p < 0.05$). **N0 olgularda anlamlı olarak genel sağkalım uzun N3 olgularda ise anlamlı olarak kısadır.** (Şekil:9)



Şekil 9: Lenf nodu tutulumuna göre genel sağkalım

C-Evrelere göre genel sağkalım

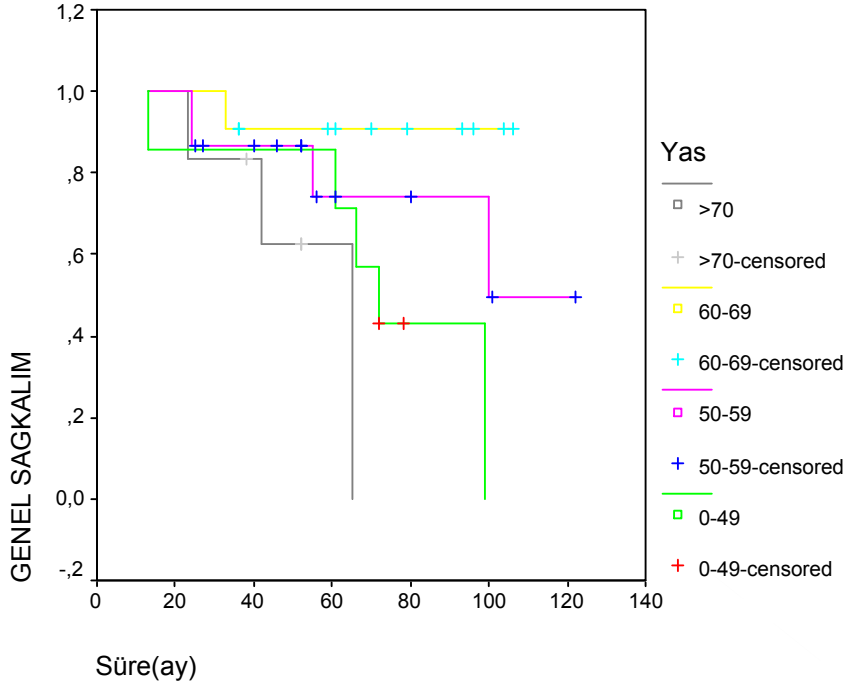
Evre I hastalarda genel sağkalım 2 ve 5 yıllık %100'dür. Evre II hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %94.44± 05.40'dır. 5 yıllık genel sağkalım oranı %87.18 ± %08.58, ortalama sağkalım süresi 95.64 ± 8.15 aydır. Evre III olanlarda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım %83,33±10,76'dir. Ortalama sağkalım süresi ise 77.67±9.24 aydır. Evre IV olanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %75 ±21.65, 5 yıllık genel sağkalım %25 ± 21.65 , ortalama sağkalım süresi ise 37.25±8.63 aydır. **Evrelere göre genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır** (Log rank:11.39; p: 0.0098 p<0.05) (Şekil:10).



Şekil 10: Evrelere göre genel sağkalım

D-Yaşa göre genel sağkalım

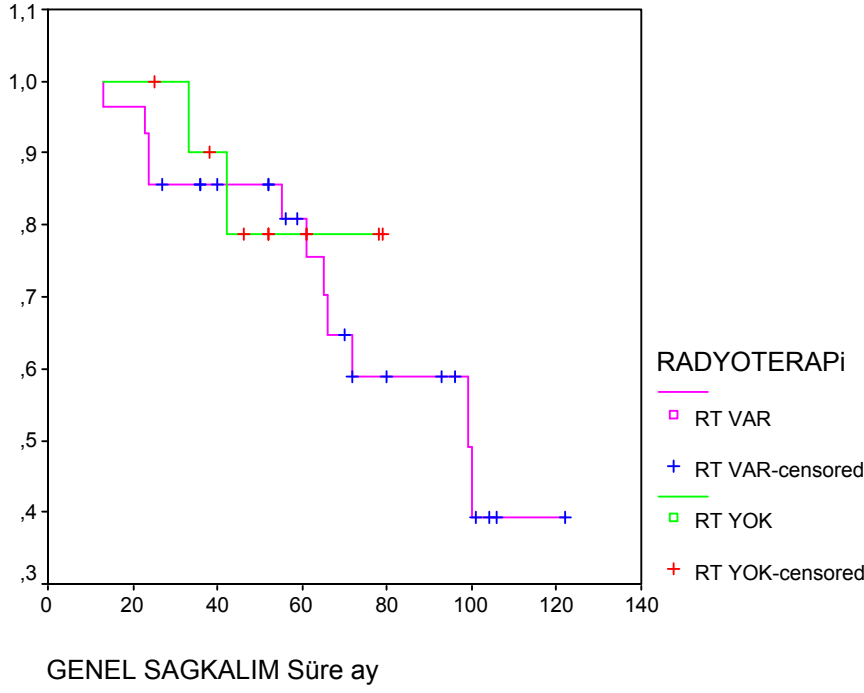
Sıfır-49 yaş grubunda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım $\%85.71 \pm 13.23$ 'dür. Ortalama genel sağkalım $72.71.86 \pm 12.19$ aydır. Elli-59 yaş grubunda 2 yıllık genel sağkalım $\%86.67 \pm 08.78$ 'dir. Beş yıllık genel sağkalım oranı $\%74.29 \pm \%13.71$, ortalama sağkalım süresi ise; 95.19 ± 10.89 aydır. 60-69 yaş grubunda 2 ve 5 yıllık genel sağkalım süreleri $\%90.91 \pm 08.67$ ' dir. Ortalama genel sağkalım 99.36 ± 6.33 aydır. Yetmiş ve üzeri yaş grubunda 2 yıllık genel sağkalım $\%83.33 \pm 15.21$, 5 yıllık genel sağkalım $\%62.50 \pm 21.35$ 'dir. Ortalama sağkalım süresi ise 53.21 ± 8.45 aydır. Yaşa göre genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (Log rank: 8.68; p: 0.0339, $p < 0.05$). **Genel sağkalım özellikle genç yaş grubunda olmak üzere anlamlı olarak azalmaktadır (Şekil:11).**



Şekil 11: Yaşa göre genel sağkalım

E- Radyoterapi alıp almamasına göre genel sağkalım

Radyoterapi almayan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım %100'dür. Beş yıllık genel sağkalım oranı 78.75 ± 13.40 olup, ortalama sağkalım süresi 70.24 aydır. Radyoterapi alan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım 85.71 ± 6.61 'dür. Beş yıllık genel sağkalım oranı 80.95 ± 7.77 olup, ortalama sağkalım süresi 87.63 aydır. **Tedavide radyoterapi alan ve almayan grup arasında genel sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir** (Log rank:0.16; p: 0.6849 p>0.05) (Şekil 12).



Şekil 12: Radyoterapi durumuna göre genel sağkalım

Üstte; univariate analiz sonuçları verilen olgular, Cox Regresyon analizi ile multivariate olarak; evre, yaş, lenf nodu, tümör boyutu ve radyoterapi durumu ile değerlendirildiğinde; genel sağkalım göre lenf nodu tutulumu değişkeni ;($p=0.004$, $p<0.05$)(Tablo 9), Hastalısız sağkalımda da yine lenf nodu tutulumu değişkeni anlamlı sonuç vermiştir ($p=0.014$, $p<0.05$) (Tablo 10).

Değişkenler	B	SE	Wald	df	Sig. (P)	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Tm boyutu	-0,691	0,536	1,663	1	0,197	0,501	0,175	1,432
Evre	0,595	0,539	1,219	1	0,270	1,813	0,631	5,211
Yaş	-0,263	0,329	0,637	1	0,425	0,769	0,403	1,466
Radyoterapi	-1,129	1,049	1,159	1	0,282	0,323	0,041	2,526
Lenf nodu	1,575	0,549	8,239	1	0,004	4,831	1,648	14,161

Tablo 9: Genel sağkalımda multivariate analiz sonuçları

Değişkenler	B	SE	Wald	df	Sig. (P)	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Evre	0,480	0,521	0,847	1	0,357	1,616	0,582	4,489
Tm boyutu	-0,175	0,553	0,100	1	0,752	0,840	0,284	2,480
Yaş	-0,640	0,340	3,544	1	0,060	0,527	0,271	1,027
Lenf nodu	1,138	0,461	6,093	1	0,014	3,121	1,264	7,707
Radyoterapi	0,009	0,896	0,000	1	0,992	1,009	0,174	5,846

Tablo10: Hastaliksız sağkalımda multivariate analiz sonuçları

TARTIŞMA

Meme kanseri kadınlarda en sık erken premenopozal dönemde görülmesine karşın erkeklerde yaş ile birlikte sıklığı artmaktadır; çeşitli serilerde ortalama görülme yaşı 63.6'dır [26,29,48,60, 61]. Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 58'dir. Bu farklı sonuç bizim toplumumuza özgü olabilir, toplumumuzda ortalama yaşam süresinin 63-64 yaş olduğu düşünülürse bu değer makul kabul edilebilir. Çalışmamızda genç yaş grubunda hem hastaliksız hemde genel sağkalımın anlamlı olarak azaldığını gösterdik, kadın meme kanserinde olduğu gibi genç yaş grubunun daha kötü seyrettiğini söyleyebiliriz.

Erkek ve kadınlardaki meme kanserlerinin histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında, erkeklerde klasik lobül yapısının gelişmemesi nedeni ile farklılık olduğu görülür. Normal erkek memesi lobüller elementler içermediği için, erkek meme kanserlerinin en sık görülen tipi invaziv duktal karsinomdur (%85-90). Çalışmamızda da buna uygun olarak invaziv duktal karsinom görülme sıklığı %94.9 dur. Meme kanserinin kadınlarda görülen tüm histolojik türleri erkeklerde de görülebilir. Erkeklerde inflamatuvar meme kanseri ve paget hastalığı da bildirilmiştir [6,36,62]. Saf duktal karsinoma in situ (DCIS) erkek meme kanserlerinin %5'ini oluşturur. Bazı serilerde DCIS sıklığı %17-26 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda %94.4 oranında invaziv duktal karsinomlu olgu olup DCIS'li olguya rastlanılmamıştır [37,62-64]. DCIS'li olguya rastlanılmamış olmasının nedeni; genelde hastaların belirgin şikayet oluşuncaya kadar sağlık kuruluşuna gitmeme eğiliminden kaynaklandığı gibi meme kanserinin sadece kadınlarda görülen bir hastalık gibi yanlış algılanmasının da etkisi olabilir.

Erkek meme kanserinde östrojen reseptör (ER) pozitifliği, meme kanserli kadınlara göre daha yüksek sıklıkta bulunur [65]. Çeşitli serilerde ER ve Progesteron pozitifliği %75-93 olarak bildirilmiştir [65-67]. Çalışmamızda olguların %57'inde ER %62'sinde progesteron pozitif bulunmuş olup reseptör tayini yapılmayan olguların çokluğu bu farkı yaratmış olabilir.

Başvuru sırasında hastaların % 40-55'inde klinik olarak metastaz yönünden şüpheli aksiller lenfadenopati izlenirken [4,9,43], hastaların % 60 kadarında histolojik

olarak aksiller nod metastazı saptanmıştır [4]. Bizim çalışmamızda vakaların çoğunda aksiller lenf nodu tutulumu mevcuttu (N1: %56.41, N2: %7.69, N3: %10.25).

Literatürde TNM sistemine göre başvuru esnasında hastalığın evresi şöyledir: Evre 0 : % 0-10, evre 1: % 10-40, evre II :% 15-45, evre III : % 20-50, evre IV : %5-15 [4,10,23,30] . Bizim vakalarımızdaki oranlar ise; evre I : %12.32, evre II : %46.15, evre III : %30.76, evre IV : %10.25 olup literatürdeki dağılıma benzer olmakla birlikte erken evre hastaların daha az sayıda olduğunu vurgulamak gerekir.

Tüm tedavi modalitelerinden sonra 5 yıllık sağkalım oranları şöyledir: evre I : % 80-100 evre II : % 44-70, evre III: %16-62, evre IV: % 0-12 [4,23,10]. Bizim çalışmamızda da evre I : % 100, evre II :% 87±8, evre III : % 83±10 evre IV: %25±21 olarak literatüre benzer bulundu.

Erkek meme kanserlerinde uygulanan tedaviler kadınlarda uygulananlara benzerdir. Erkek meme kanserinde lokoregional yaklaşım konusunda konsensus olmamakla birlikte [9], meme ve aksiller nodlara lokalize hastalıkta birincil tedavi mastektomi ile birlikte aksiller disseksiyondur [4,9,10,23,30,43]. Eski çalışmalarda en sık radikal mastektomi kullanılmakla birlikte, buna neden olarak lezyonun pektoralis major kasına yakın yerleşmesi ve tanı anında tümör evresinin erkeklerde kadınlara göre genellikle daha ileri olması bildirilmiştir [9,18,30,66]. Son çalışmalarda modifiye radikal ya da simple mastektomideki gibi bunu daha sıklıkla radyasyon terapisi ile kombine etmektedirler [10,30]. Radikal mastektomi ve diğer yöntemler kıyaslandığında sağkalım açısından belirgin bir fark yok gibidir [9,30,48,66]. Bizim çalışmamızda da %59 hastaya modifiye radikal mastektomi, %41 hastayada simple mastektomi uygulanmış olup aralarında sağkalım farkı gözlenmemiştir.

Postoperatif radyoterapi lokal kontrolü sağlasa bile sağkalımın bundan etkilenmediği gösterilmiştir. Mastektomi ile tedavi edilen erkeklerde adjuvan radyoterapinin lokal nüks gelişimini azalttığı gösterilmiştir. Tedavi için endikasyonlar lokal bulgularla ilgilidir. Deri ve göğüs duvarını tutan tümörler radyoterapi gerektirir. Deri ve meme başı tutulumu erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Bu durum meme

boyutu ve tümörün bu yapılara yakınlığı ile bağlantılı olabilir [43,62].Bizim serimizdeki olguların %69.23'ü radyoterapi görmüş olup, adjuvan radyoterapi gören ve görmeyen birer olguda lokal yineleme görülmüştür.Radyoterapi alan ve almayan gruplar arasında 5 yıllık genel ve hastalısız sağkalımların ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı sonuç olmasa bile RT kolunda yaşam süresi daha uzundur(Hastalısız sağkalım ortalaması RT var:82.70 ay,RTyok:68.50 ay;genel sağkalım ortalaması RT var:87.63 ay,RT yok:70.24 ay).Adjuvan radyoterapi endikasyonları açısından değerlendirildiği zaman genel olarak ileri evre hasta grubunda RT ihtiyacının olduğu düşünülürse RT gören ve görmeyen gruplar arasında ki sağkalım farkının birbirine yakın olmasının aslında hem hastalısız hemde genel sağkalıma radyoterapinin katkısının bir göstergesi olduğunu söyleyebiliriz.

Erkek meme kanserinde aksiller lenf nodlarına metastaz çeşitli serilerde ortalama %55 sıklıkta görülürken; çalışmamızda bu oran %74 idi. Aksiller lenf nodu tutulumu olan hastalarda sistemik tedavi uygulananlarda uygulanmayanlara göre daha iyi sağkalım sonuçları elde edilmektedir. Sıklıkla kullanılmış olan kemoterapi rejimleri CMF, FEC, EC rejimleridir. Bir çok çalışmada lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda hastalısız sağkalım ve genel sağkalım anlamlı olarak uzun bulunmuştur [9,25,43]. Bizim çalışmamızda olguların %84.61'i adjuvan kemoterapi görmüştür.Uygulanan kemoterapi rejimlerinin hastalısız ve genel sağkalıma katkısı açısından fark görülmemiştir.Lenf nodu tutulmayan olgularda 5 yıllık hastalısız ve genel sağkalım %100 bulunmuştur. Buna göre lenf nodu tutulumunun en önemli prognostik faktör olduğunu söylenebilir.

Tümör boyutu ile genel sağkalım ve hastalısız sağkalım arasında farklı çalışmalarda değişik sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ancak ortak düşünce büyük tümörlerin kötü prognozla ilişkili olduğudur [25]. Bizim çalışmamızda tümör boyutu ile sağkalımlar arasında anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır. Bu durum büyük tümörlü hasta sayısının azlığından yada bu hastalar daki diğer prognostik faktörlerin de varlığına bağlı olabilir.

Erkek meme kanserindeki metastaz ve yineleme gelişim paterni kadınlardakine benzer. Uzak metastaz sırasıyla en sık kemik, akciğer ve beyinde izlenmektedir. İzole metastazlar en iyi eksizyon yada radyoterapi ile tedavi edilir. Sistemik tedavi seçenekleri ablatif hormonal tedavi, additif hormonal tedavi ve kemoterapidir [9,26,47-49].

Çalışmamızda 14 (%35.89) olguda uzak metastaz saptandı ve en sık olarak kemik ve akciğer metastazı gözlendi.Uzak metastazların dağılımı şöyledir: %20.51'inde akciğer metastazı; %5.12'sinde karaciğer metastazı; %25.64'ünde kemik metastazı, %2.56'sında beyin metastazı görülmüştür olup, bu hastalardan 3'ü (%7.69) sadece akciğer,3'ü (%7.69) sadece kemik,4'ü (%10.25) kemik+akciğer,2'si (%5.12) kemik+karaciğer ve 1 olguda kemik+akciğer+beyin metastazıdır.

Guinee ve arkadaşları [43] 335 olguluk çalışmalarında hem klinik aksiller lenf nodu tutulumunun hem de klinik tümör boyutunun prognozda rol oynadığını göstermişlerdir. Serimizdeki olgularda aksiller lenf nodu tutulumu ile yineleme ve genel sağkalım arasında pozitif korelasyon gözlenirken, tümör boyutu ile böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi olgu sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Erkek meme kanserlerinin toplam yaşam süresi kadınlara göre daha kötüdür. Bu meme tümörünün erkeklerde daha seyrek görülmesi ve daha ileri evrede saptanması ile açıklanmaktadır[59,62]. Bazı araştırmacılar erkek meme kanserinin biyolojik davranışının daha agresif olduğunu ileri sürmektedirler [62].

Ülkemiz ve dış ülkeler de erkek meme kanseri ile ilgili yapılan yayınları birlikte gözden geçirdiğimizde lokal yineleme,uzak metastaz,sağkalım sonuçları biri dışında benzerdir (Tablo 11). Hacettepe'nin sonuçların da lokal yineleme oranı çalışmamızda %5 iken %21 olarak bildirilmiştir. Yine merkezimizden daha önce yapılan bir yayında 5 yıllık genel sağkalım %37 olarak verilirken 14 yıl sonra bu oran bu çalışma sonucuna göre %80 dir.

Merkez	N	Lokal Yineleme (%)	Uzak Metastaz (%)	5 yıllık genel sağkalım % / (ay)
Okmeydanı(1993)[68]	26	4	31	37 / 46.6 ay
Almanya(1996)[7]	21	-	-	59 / -
Kanada(1999)[69]	229	-	-	53 / -
Avusturya(1999)[70]	31	-	-	77 / -
Fransa (2002)[71]	19	-	-	86 / -
Hacettepe (2006)[72]	42	21	29	77.4 / -
<i>Bu Çalışma (2007)*</i>	39	5	36	80.1 / 89 ay

Tablo 11: Bazı çalışmaların sonuçları.*Bizim çalışmamız.

SONUÇ

Erkek meme kanseri, kadın meme kanserine göre daha nadir rastlanması, daha ileri yaşlarda ortaya çıkması , daha sıklıkla meme başının altından çıkması ve daha hormon duyarlı oluşu gibi farklar dışında benzerdir.

Sonuç olarak bu çalışma erkek meme kanserinin ileri evrelerde teşhis edildiğini ve prognozunu kadın meme kanserinden daha kötü olduğunu göstermiştir. En önemli prognostik faktörler kadınlardaki gibi tümör boyutu ve aksiller durumudur. Ayrıca yaş önemli prognostik faktör olmamakla birlikte genç hastaların prognozu kötü gitmektedir. Yüksek riskli hastalarda tedavi seçeneği modifiye radikal mastektomi ve/veya radyoterapi ve/veya adjuvan kemoterapidir.

Radyoterapi gerek hastalısız gereksede genel sağkalıma anlamlı katkısı gösterilmemiş olsada, radyoterapi gören hastaların lenf nodunun pozitif olduğu ve / veya tümör boyutunun büyük olduğu düşünüldüğünde nisbi bir katkının olduğu söylenebilir.

Erkek meme kanseri nadir rastlanan bir tümör olmakla birlikte erken teşhis ve uygun tedaviden hastalar fayda görebilir.

ÖZET

1996-2005 yılları arasında erkek meme kanseri tanısı ile kliniğimize başvurmuş 39 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

İncelenen 39 hastanın yaş ortalaması 58'dir; en genç hasta 33 yaşında, en yaşlısı 76 yaşındadır.

Evrelere göre 39 hastanın 5 (% 12.82)'i Evre I, 18 (% 46.15)'i evre II, 12 (%30.76)'si evre III, 4 (%10.25) hasta ise evre IV' tür.

Hastaların %94.9'u invaziv duktal karsinomdur.

Hastalarda en sık rastlanan ilk başvuru şikayeti memede kitledir.

Hastaların %58.9'u MRM+AK, %41.1'i SM+AK cerrahi tedavi almış ve adjuvan olarak bu hastaların %2.56'sı sadece RT , %5.12'si RT+HT, %15.38'i RT+KT, %46.15'i RT+KT+HT görmüş olup radyoterapi almayan grupta ise; %10.25 sadece KT, %7.69 sadece HT ve %12.82'sine ise KT+HT uygulanmıştır. Hastaların %84'üne KT verilmiştir. En sık kullanılan kemoterapi rejimleri FEC, CMF ve EC olmuştur.

Hastaların % 41.12'sinde nüks saptanmıştır. Uzak metastaz oranı % 36, lokal nüks oranı %5.12'dir. Lokal nüksler ve uzak metastazlar ilk iki yıldan sonra ortaya çıkmıştır.

İki yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 87.18, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 65.79 olarak bulunmuştur.

İncelenen 39 hastanın 13 (%33.33)'ü ölmüştür. Genel sağkalım oranları, 2 yıl için % 89.74, 5 yıl için % 80.10 olarak bulunmuştur.

Lenf nodu tutulumunun genel sağkalım ve lokal yineleme üzerine en etkili değişken olduğu tespit edilmiştir.

Summary

We analysed the 39 male patients that were admitted to our clinic for breast cancer between 1996-2005 , retrospectively.

Median age of the patients was 58 , ranging between 33 and 76 years.

The distribution of the 39 cases according to stage was: 12.82 % (5) stage I, 46.15% (18) , 30.76% (12) stage III, 10.25%(4)stageIV.

The rate of invasive ductal carcinoma was %94.9.

The most common presentation was a mass.

The rate of the patients that had undergone modified radical mastectomy and node dissection was 58.9%, simple mastectomy and node dissection was 41.1%. The rate of the patients that received radiotherapy after surgery was 2.56% , radiotherapy and hormonal therapy was 5.15 % , radiotherapy and chemotherapy was 15.38% , radiotherapy, chemotherapy, and hormonal therapy was 46.15%. In the non-irradiated group %10.25 received only chemotherapy , 1.69 % only hormonal therapy and 12.82% chemotherapy and hormonal therapy. In the majority of the patients chemotherapy consisted FEC, CMF and EC.

The distant metastasis rate is %36 , and local recurrence rate is 5.12 % , with a total recurrence rate of 41.12%. Both the distant metastases and the local recurrences appeared after two years.

Two year disease free survival was % 87.18 and 5-year disease free survival was 65.79%.

Thirteen patients had died (33.33%). Overall 2 year survival rate was % 89.74%, 5-year survival rate was 80.10%.

Our study revealed that lymph node status is the most effective variable on survival and local recurrence rates.

KAYNAKLAR

1. Gradishar WJ: Male breast cancer, in Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborn CK(ed): Disease of the Breast. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, pp 661-667
2. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1995 -1996. Cancer. 1999 Feb 1; 85(3):629-39.
3. Boring CC, Squires TS, Tong T, et al. Cancer statistics, 1994. CA Cancer J Clin. 1994 Jan-Feb; 44(1):7-26.
4. van geel AN, van Slooten EA, Mavrunac M, et al. A retrospective study of male breast cancer in Holland. Br J Surg. 1985 Sep; 72(9): 724-7.
5. Nirmul D, Pegoraro RJ, Jialal I, et al. The sex hormone profile of male patient with breast cancer. Br J Cancer. 1983 Sep; 48(3):423-7.
6. Sanchez AG, Villanueva AG, Redondo C. Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klienfelter's syndrome. A case with bilateral, synchronous, histologically different breast tumors. Cancer. 1986 Mar 15; 57(6):1181-3.
7. Schuchardt U, Seegenschmiedt MH, Kirschner MJ, et al. Adjuvant radiotherapy for breast carcinoma in men: a 20-year clinical experience. Am J Clin Oncol. 1996 Aug; 19(4): 330-6.
8. Wagner JL, Thomas CR, Koh WJ, et al. Carcinoma of the male breast: Update 1994. Med Pediatr Oncol. 1995 Feb; 24(2):123-32.
9. Crichlow RW, Galt SW. Male breast cancer. Surg Clin North Am. 1990 Oct; 70(5):1165-77.
10. Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, et al. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). Br. J. Cancer 65: 252-254, 1992.
11. KL Moore, AF Dalley, Clinically Oriented Anatomy, Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, s. 72-78.
12. C Rosse, PG Rosse, Hollinshead's Textbook of Anatomy, Fifth Edition, Lippincott-Raven, 1997, s. 204-212.

13. Lengele B, Nyssen-Behets C, Scalliet P. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Upper limbs, chest and abdomen. *Radiother Oncol.* 2007 Sep; 84(3): 335-47.
14. Volpe CM, Raffetto JD, Collure DW et al. Unilateral male breast masses: cancer risk and their evaluation and management. *Am Surg.* 1999 Mar; 65(3): 250-3.
15. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA-2 mutation. *Lancet.* 1998 Oct 24; 352(9137): 1337-9.
16. Winer EP, Morrow M, Osborne CK, et al. Malignant tumors of the breast. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 6th ed, Lippincott Williams and Wilkins pub. Philadelphia. 2001: 1651-1717.
17. Marger D, Urdaneta N, Fischer JJ. Breast cancer in brothers: case reports and review of 30 cases of male breast cancer. *Cancer.* 1975 Aug; 36(2): 458-61.
18. Mulholland MW, Greenfield LJ. The university of Michigan. *Arch Surg.* 1997; 141: 11-12.
19. Bishop DT. BRCA1 and BRCA2 and breast cancer incidence: a review. *Ann Oncol.* 1999; 10 Suppl 6: 113-9.
20. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(7): 471-9.
21. Donegan WL, Redlich PN. Breast cancer in men. *Surgical Clinics of North America* 1996; 76(2): 343-63.
22. Evans DB, Crichlow RW. Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: Is there an association? *CA Cancer J Clin* 1987; 37(4): 246-51.
23. Heller K, Rosen P, Schottenfeld D. Male breast cancer: a clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg* 1978; 188: 60-5.
24. Green L, Wysowski DK, Fourcroy JL. Gynecomastia and breast cancer during finasteride therapy. *N Eng J Med.* 1996 Sep; 335(11): 823.
25. Haris RH, Lippman ME. Diseases of the breast. 1996: 859-63.
26. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Epidemiology of male breast cancer: a meta analysis published case-control studies and discussion of selected a etiological factors. *Int J Cancer* 1993 20; 53(4): 538-49.
27. Eldar S, Nash E, Abrahamson J. Radiation carcinogenesis in the male breast. *Eur. J. Surg Oncol* 1989; 15(3): 274-8.
28. Hansen J. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline

- and vehicular combustion products. *Am J Ind Med.*2000;37(4):349-52.
- 29.Ewertz M, Holmberg L,Tretli S, et al.Risk factors for male breast cancer a case-ontrol study from Scandinavia. *Acta Oncol.*2001; 40(4):467-71.
 - 30.Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al. Current management of male breast cancer: a review of 104 cases. *Ann Surg.*1992 May; 215(5):451-7.
 - 31.Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, et al. Carcinoma of the breast in males. A multi institutional survey. *Cancer.*1998 Aug; 83(3):498-509.
 - 32.Bezwoda WR, Hesdorffer C, Dansey R, et al. Breast cancer in men: clinical features, hormone receptor status,and response to therapy.*Cancer.*1987 Sep 15;60(6):1337-40.
 - 33.Jackson VP, Gilmor RL. Male breast carcinoma and gynecomastia: comparison of mammography with sonography. *Radiology.*1983 Nov;149(2):533 -6.
 - 34.Kapdi CC, Parekh NJ.The male breast.*Radiol Clin North Am.*1983 Mar; 21(1):137-48.
 - 35.Evans GF, Anthony T,Turnage RH. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease.*Am J Surg.*2001 Feb;181(2):96-100.
 - 36.Bhagat P, Kline TS.The male breast and malignant neoplasms.Diagnosis by aspiration biopsy cytology. *Cancer.*1990 May 15; 65(10):2338-41.
 - 37.Gill MS, Kayani N,Khan MN, et al.Breast diseases in males a morphological review of 150 cases. *J Pak Med Assoc.*2000 Jun;50(6):177-9.
 - 38.Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer.*1998 Nov 1; 83(9):1947-55.
 - 39.Anelli TF, Anelli A, Tran KN, et al. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer.*1994 Jul; 74(1):74-7.
 - 40.Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Sahin AA, et al. Carcinoma of the male breast. *Ann Intern Med.*1992 Nov 1;117(9):771-7.
 - 41.Bagley CS, Wesley MN, Young RC, et al. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol.*1987 Feb;10(1):55-60.
 - 42.Patel HZ 2nd, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer.*1989 Oct 15; 64(8):1583-5.
 - 43.Guinee VF, Olsson H,Moller T,et al. The prognosis of the breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer.*1993 Jan 1; 71(1):154-61.
 - 44.Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high risk

- premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997 Oct 2;337(14):949-55.
45. Raguse J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med.* 1997 Oct 2 ; 337(14):956-62.
46. Erlichman C, Murphy KC, Elhakim T. Male breast cancer: a 13-year review of 89 patients. *J Clin Oncol.* 1984 Aug; 2(8):903-9.
47. Patel JK, Nemoto T, Dao TL. Metastatic breast cancer in males. Assessment of endocrine therapy. *Cancer.* 1984 Mar 15; 53(6):1344-6.
48. Donegan WL. Cancer of the male breast. In Donegan WL, Spratt JS (eds): *Cancer of the breast.* Philadelphia, WB Saunders, 1995; pp 774-775.
49. Donegan WL, Redlich PN. Breast cancer in men. *Surg Clin of North Am.* 1996 Apr; 76(2):343-63.
50. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, et al. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2002 Jun; 25(3):235-7.
51. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, et al. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul; 85(7):2370-7.
52. Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. *J Surg Oncol.* 2005 Apr; 90(1):26-30.
53. Italiano A, Largillier R, Marcy PY et al. (Complete remission obtained with letrozole in a man with metastatic breast cancer). *Rev Med Interne.* 2004 Apr; 25(4):323-4.
54. Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. Complete response to combination therapy with an LHRH agonist and flutamide in metastatic male breast cancer: a case report. *Clin Invest Med.* 1990 Oct; 13(5):275-8.
55. Lopez M, Natali M, Di Lauro L, et al. Combined treatment with buserelin and cyproterone acetate in metastatic male breast cancer. *Cancer.* 1993 Jul 15; 72(2):502-5.
56. Doberauer C, Niederle N, Schmidt CG. Advanced male breast cancer treatment with the LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the antiandrogen flutamide. *Cancer.* 1988 Aug 1; 62(3):474-8.
57. Joshi MG, Lee AK, Loda M, et al. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. *Cancer.* 1996 Feb 1; 77(3):490-8.

58. Donegan WL. Cancer of the male breast. *J Gend Specif Med.* 2000 May-Jun; 3(4):55-8.
59. Andre S, Fonseca I, Pinto AE, et al. Male breast cancer-a reappraisal of clinical and biologic indicators of prognosis. *Acta Oncol.* 2001; 40(4):472-8.
60. Kozak FK, Hall JG, Baird PA. Familial breast cancer in males: a case report and review of the literature. *Cancer.* 1986 Dec 15; 58(12):2736-9.
61. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, et al. Incidence of male breast cancer in Scandinavia 1943-1982. *Int J Cancer.* 1989 Jan; 43(1):27-31.
62. de Perrot M, Deleaval J, Robert J, et al. Thirty-year experience of surgery for breast carcinoma in men. *Eur J Surg.* 2000 Dec; 166(12):929-31.
63. Tavassoli FA. Male breast lesions. *Pathology of the breast.* Mc Graw-Hill Professional, 1999; 829-846.
64. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer.* 1995 Nov; 31A(12):1960-4. Review.
65. Friedman M, Hoffman PG, Dandolo EM, et al. Estrogen receptors in male breast cancer: clinical and pathologic correlations. *Cancer.* 1981 Jan; 47(1):134-7.
66. Moore MP. Male breast cancer. *Diseases of the Breast.* Lippincott-Raven, Philadelphia 1996:859-63.
67. Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS, et al. Estrogen receptor protein in lesions of the male breast: a Preliminary report. *Cancer.* 1976 Apr; 37(4):1866-8.
68. Engin K, Unsal M. Cancer of the male breast: the Turkish experience. *J Surg Oncol.* 1993 Jun; 53(2):128-32.
69. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer.* 1999 Feb 1; 85(3):629-39.
70. Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, et al. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol.* 1999 Oct; 53(1):29-35.
71. Benchellal Z, Wagner A, Harchaoui Y, et al. Male breast cancer: 19 case reports. *Ann Chir.* 2002 Oct; 127(8):619-23.
72. Atahan L, Yildiz F, Selek U, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma: A single institute experience. *J Natl Med Assoc.* 2006 Apr; 98(4):559-63.

