

Derleme

Erkek Meme Kanseri

*Aydan EROĞLU, Şiyar ERSÖZ***Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA****ÖZET**

Erkek meme kanseri (EMK) nadir bir hastalıktır. Erkeklerdeki tüm kanserlerin %1'den daha azı ve tüm meme kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Nadir bir hastalık olduğu için, ileriye dönük randomize bir çalışma yoktur ve bilgilerin çoğu tek merkezin geriye dönük çalışmalarına ya da kadın meme kanseri (KMK) çalışmalarına dayanır. Bu makalede erkek meme kanserinde insidans, etiyoloji, klinik özellikler, tanı, tedavi, patoloji, sağkalım ve prognostik faktörler sunulmuştur. EMK ve KMK arasında tanı sırasında yaş, evre, histolojik tip, moleküler belirteçler, steroid hormon reseptör ekspresyonu bakımından farklar vardır. Modifiye radikal mastektomi halen standart tedavidir, adjuvan radyoterapi sıklıkla uygulanır ve tamoksifen kullanılır. Genel olarak, ileri yaş, büyük tümör boyutu, aksiller lenf nodu metastazı varlığı, ileri evre, yüksek grad, negatif hormon reseptör olması EMK'da kötü prognoz ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Erkek, meme, kanser, malignite

ABSTRACT**Male breast cancer**

Male breast cancer (MBC) is a rare disease accounting for less than 1% of all cancers in men and comprises about 1% of all breast cancers. Because of its rarity, there have been no prospective randomized trials and most of data depends on small single institution retrospective studies or female breast cancer (FBC) trials. This article presents an overview of MBC with emphasis on incidence, etiology, clinical features, diagnosis, treatment, pathology, survival, prognostic factors. MBC and FBC contrast in the age at diagnosis, tumor stage, histological types, molecular markers, expression of steroid hormone receptor. Modified radical mastectomy remains the standard treatment, adjuvant radiotherapy is often performed and tamoxifen is used. Globally, older age, larger tumor size, axillary lymph node metastasis, advanced stage, higher grade, and hormone receptor negativity are associated with poor prognosis in MBC.

Key Words: Male, breast, cancer, malignancy

GİRİŞ

Erkek meme kanseri (EMK) nadir bir hastalıktır. Tüm meme kanserlerinin %1'den azı erkeklerde görülür. Erkeklerde görülen tüm kanserler içinde %0,17-%1,5 kadarını meme kanseri oluşturur¹⁻³. EMK görülme sıklığı az olduğu için, kadın meme kanseri (KMK) gibi ayrıntılı araştırılmamıştır; pek çok çalışma küçük serilerden ve retrospektif incelemelerden oluşur. Bu durum hastalığın epidemiyolojisi, tedavisi ve prognozu hakkında bilgilerin sınırlı olmasına yol açar. Burada sunulan derlemede EMK'nın sıklığı, etiyolojisi, klinik özellikleri, tanısal girişimler, tedavi yaklaşımları, sağkalım ve prognostik faktörler hakkında bilgi verilip, KMK ile karşılaştırmalar yapılmıştır.

Epidemiyoloji-Etiyoloji

EMK görülme sıklığı coğrafik farklılık gösterir. Batı dünyasında tüm meme kanserlerinin %1'den azını (yaklaşık %0,4-0,6) oluştururken (ABD'de Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre her 100-150 KMK'ye karşılık 1 erkek meme kanseri görülüyor)⁴⁻⁷, Afrika'da %2-14 oranlarına (özellikle Sahra altı Afrika'da) yükselebilmektedir⁸⁻¹¹. KMK'da olduğu gibi, EMK görülme sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Median yaş EMK için 67 iken KMK'da 62'dir. 1973-2000 yılları arasındaki SEER verilerine dayanan bir çalışmada meme kanseri yaş dağılımı kadınlarda 52 ve 71 yaşlarında olmak

üzere 2 kez pik yaparken, beyaz erkeklerde sadece 71 yaşta pik görülür¹². Ancak siyah ırkta EMK yaş dağılımı 56 ve 71 yaşlarında pik yaparak bimodal dağılım gösterir. EMK/KMK oranı siyah ırkta beyazlara göre daha yüksektir¹³ ve bu oran coğrafik olarak da farklılık gösterir; Batı ülkelerine göre Afrika'da daha yüksektir^{7-11,14,16}. Ülkemizde ise Uluslararası Kanser Kayıtçılığı Kurumunun (IACR) Türkiye verilerine göre erkeklerdeki tüm kanserlerin %0,37 kadarını meme kanseri oluşturur^{7,17}.

EMK etiyolojisinde hormonal imbalans, genetik, çevresel ve epidemiyolojik pek çok faktör suçlanmaktadır. EMK epidemiyolojisi KMK epidemiyolojine benzer; Askenazi Yahudilerinde, Afrikalı-Amerikalılarda daha sıktır^{1,11,13,16}. Risk faktörleri arasında testiküler anormallikler (inmemiş testis, orşit gibi), östrojende artma (obezite, Klinefelter sendromu, bozulmuş karaciğer fonksiyonu gibi) sayılabilir. Epidemiyolojik bir çalışmada 1. derece akrabalarda meme kanseri olması dışında, obezite, düşük fiziksel aktivite risk faktörleri iken; tiroid hastalığı, diyabet, safra kesesi taşının rolü olmadığı gösterilmiştir¹⁸. Obezite, periferik yağ dokuda androjenlerin östrojene dönüşümünün artmasıyla ilişkili bir risk faktörüdür.

Birinci derece akrabasında meme kanseri olması EMK riskini 2-3 kat artırır ve %4-40 mutasyon vardır^{11,19-21}. EMK için en iyi bilinen genetik risk BRCA2 mutasyonudur²⁰. BRCA1 mutasyonu ise EMK'da daha sınırlı bir role sahiptir. Sporadik EMK'da BRCA2 mutasyonu olması nadirdir, bu mutasyonun olduğu erkeklerde kanser yaşı daha erkendir. Aynı şekilde Klinefelter sendromlu erkeklerde meme kanseri görülme yaşı daha erkendir²¹. Ailesel EMK'da BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları %4-14 olguda saptanmıştır²². Diğer genetik faktörler arasında androjen reseptör (AR) gene, CYP17 (sitokrom p45017-steroid hormon sentezi ile ilgili enzimin kodlanması), PTEN tümör süpresör gen ve CHEK2 mutasyonu yer almaktadır¹⁹. EMK olgularının %3-7,5 kadarında Klinefelter sendromu vardır^{19,23,24}.

Sporadik EMK'da CHEK2 1100delC mutasyonu riski artırır²². Cowden sendromlu 2 EMK olgu bildirilmiştir, fakat Li-Fraumeni sendromlu ailelerde EMK henüz bildirilmemiştir^{11,25}. Klinefelter sendromu EMK için 20-50 kat artmış risk taşır¹¹ ancak bu olgularda meme kanseri mortalite oranı diğerlerinden farklı değildir. Lobüler kanser erkeklerde nadir iken bu tümör en iyi Klinefelter sendromunda tanımlanmıştır^{26,27}. Uzun süreli östrojene maruz kalmak, memede lobüler ve asiner yapı oluşumuna yol açıp, artmış östrojen/testosteron oranı meme duktal epitelinde anormal hücre proliferasyonu yaparak lobüler kanser gelişimine neden olur. Yüksek doz östrojen ve kastrasyon sonucu transseksüellerde de meme kanseri görülür²⁸. Prostat kanseri tedavisi sonrasında artan östrojenle ilişkili olarak meme kanseri riski artar.

Her ne kadar jinekomasti ve meme kanseri, yüksek östrojen düzeyleriyle ilişkili olarak birlikte olabilsen de, jinekomastinin EMK için bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır; bazı yazarlara göre EMK için predispozandır^{20,24}, bazılarına göre ise risk faktörü değildir^{11,29}. Jinekomasti için opere edilmiş olguların spesmenlerinde rastlantısal olarak EMK³⁰, meme kanseri için opere edilmiş olguların spesmenlerinde ise jinekomasti (%9-40 oranında) bulunabilir³¹. Meme kanserli olguların %6-38'inde klinik jinekomasti olduğu bildirilir ve bu oranlar normal popülasyondan farklı değildir²¹.

EMK gelişiminde çevresel faktörler arasında, yüksek ısı ortamında, elektro manyetik alanda (EMA) çalışma gibi mesleki faktörler suçlanmıştır^{11,32,33}. EMA melatonin salgısını süprese edip EMK gelişimine yol açabilir. Koç ve Polat'ın araştırmasında Türk Elektrik Kurumunda çalışan 4000 kişiden 13'ünde EMK (%0,3) geliştiği bildirilmiştir³².

Etiyolojisinde, östrojen veya prolaktin düzeylerinde artma yapan hormonal tedavi, antihipertansif, simetidin, dijital, isoniazid gibi ilaçların en az 3 ay

süreyle kullanımı, siroz, böbrek yetmezliği, fazla alkol tüketimi (hipotalamo-pituitar-testiküler sistemi etkileyip serum testosteron düzeyini düşürür), iyonize radyasyona maruz kalmak, hiç çocuğu olmama, toraks duvarına travma da yer almaktadır^{1,11,19,24,34}.

Ayrıca KMK'da olduğu gibi EMK'da da önceden bu hastalığın tanısını almak bir risk faktörüdür. Karşı memede ikincil primer EMK gelişim riski %30-93'tür^{35,36}. Bu risk 50 yaşından küçük EMK için daha yüksektir. Karşı memede kanser gelişimi açısından erkeklerde relatif risk yüksek olsa da absolüt risk kadınlarda yüksektir (absolüt risk erkek için %0,1/yıl, kadın için %0,6/ yıl). EMK'lı olguların meme dışında ikincil malignitenin artan riskini taşımadığını³⁶ bildiren yazarlara karşın aksini bildiren yazarlar da vardır^{16,37}.

Yakınma, Klinik Bulgu ve Belirtiler

EMK tipik olarak ağrısız, sert santral yerleşimli kitle ile kendini gösterirse de meme başında çekinti, ülserasyon ya da meme başından akıntı ile de ortaya çıkabilir. İkinci sıklıkta tümör üst dış kadrantadır^{6,37}. Sıklıkla olgular tanı sırasında KMK'ya göre daha ileri yaş (5-10 yaş daha büyük) ve daha ileri evrede bulunur^{1,6,11,20,34}.

Semptomların süresinin Asya ve Afrika kökenli serilerde Batı dünyasına göre daha uzun olduğu bildirilmektedir³⁴. Kadınlarda meme başı akıntısı genellikle kansız ve benign hastalıkla ilişkili iken, erkeklerde daha çok kanlı ve de maligniteyle ilişkilidir³⁸. Olguların yaklaşık %40-50'sinde meme başı tutulumu vardır; bu da tümörün genellikle santral lokalizasyonlu ve erkek memesinin küçük olmasıyla ilişkilidir.

Çok nadir olarak memede palpabl kitle olmadan izole aksiller lenfadenopati (LAP) şeklinde de kendini gösterebilir³⁹. Olguların yaklaşık %40-55 kadarında tanı sırasında aksiller LAP vardır. Ağrı kitleyle birlikte olabilir, ama %5 olguda sadece ağrı yakınması vardır¹¹. Erkek memesinde Paget hastalığı oldukça nadirdir ve günümüze kadar bilateral erkek Paget hastalığı bir olguda bildirilmiştir⁴⁰. Bilateral meme kanseri kadın için %4,3 iken bu oran erkekte %0-1,9'dur³⁴.

Memeye ilgili yakınması olan olgularda, aile öyküsü incelenmelidir. Hill ve ark.'nın serisinde EMK'lı olguların %15 kadarında aile öyküsü vardır⁴¹.

Tanı, Ayırıcı Tanı

Erkek memesindeki lezyonların çoğunluğu benign-dir ve önemli bir kısmını jinekomasti oluşturur, %1'den daha azı primer meme kanseridir. Erkek memesi rölatif olarak küçük boyutta olmasına rağmen, mamografi (MG) teknik olarak mümkündür ve klinik muayeneye ek yararlı bilgi verir⁴². Klinik olarak şüpheli lezyonlar için görüntülemeye başvurulacaksa MG tercih edilmelidir. Eğer MG ile

zor görüntü alma söz konusu ise, ultrasonografi (US) yararlı olur. Normal erkek mamogramı radyolüsentdir⁴³. EMK, jinekomastiden ayrı bir kitle gibi görünmesiyle ayrılabilir. Santral dışında lokalize lezyonlar yüksek malignite riski taşırlar. Kanseri MG'de yüksek dansiteli, spiküler kenarlı, iyi tanımlanmış, sıklıkla lobüle kitle ya da yapısal distorsiyon olarak görülür. Mikrokalsifikasyon KMK'ya göre daha az olup grup yapmaya eğilim azdır, genellikle geniş, yuvarlak ve dağınıktır. Mathew ve ark.'nın serisinde MG'de %69 olguda sadece kitle, %2 sadece mikrokalsifiye alan saptanmıştır⁴⁴. Kitle imajı olan olguların %50'sinde irregüler olup, diğerlerinde lobüler, oval ya da yuvarlaktır.

EMK'da US'deki görünüm KMK'ya benzerdir. US'de hipekoik, çoğunlukla irregüler, daha az olarak yuvarlak kenarlı kitle görülür. Posterior akustik özellik benign/malign ayrımı için yardımcı değildir. US'de kompleks kist varsa maligniteden şüphelenilmelidir. Derin yerleşimli lezyonlar MG'de gözden kaçabileceği için, US yararlı olabilir⁴²⁻⁴⁴. Ayrıca US ile rutin olarak aksiller bölge de incelenir. Bir seride US'de %69 solid, %22 kistik, %50 kadarı irregüler kitle bulunup kenarları %44 mikrolobüle, %17 spiküler çıkıntılı, kitlelerin %76'sı hipoekoik olup %70 olguda da Doppler incelemede vaskülaritede artma vardır⁴⁴. US'de invaziv kanserler tipik olarak solid olarak görüldüğü için tüm solid lezyonlara biyopsi yapılmasını savunanlar vardır¹¹. Erkeklerde US'de kistik ya da kompleks kitle görünümü varsa malignite riski yüksektir ve biyopsi önerilir. Kitle olmadan meme başı akıntısı olanlarda galaktografi yapılabilir. EMK'da magnetik rezonans görüntüleme (MR) kullanımının rolü net değildir³⁴. Erkek memesindeki lezyon için uygulanan MR'nin kriterleri kadınlardakine benzer⁴⁵; ancak erkeklerdeki MR görüntünün hastalığın klinik değerlendirmesine ek yararı olmaz. EMK için kor biyopsi, ince iğne aspirasyon ya da eksizyonel biyopsiye tercih edilmelidir.

Erkeklerde memede kitle yapan EMK dışı nedenler; jinekomasti, abse, hematoma, lipom, yağ nekrozu, duktal ektazi, intraduktal papillom, kist ve metastatik tümörlerdir¹⁶. Jinekomasti sıklıkla bilateral, memenin diffüz büyümesi şeklinde iken, meme kanseri ayrı, sert, düzensiz palpe edilen bir kitle ve/veya meme başı ya da ciltte çekinti, aksiller LAP, meme başı akıntısı şeklindedir³⁴. Jinekomastinin altta yatan maligniteyi örtebileceği akıld tutulmalıdır^{34,42,46}. Klinik olarak ayırım kolay yapılabildiği için bazı yazarlar MG'nin tanıya katkısının az olduğunu savunur⁴⁶. Bununla beraber, meme ile ilgili yakınmayla başvuran erkeklerde altta yatan maligniteyi ekarte etmek için MG kullanımı artmaktadır^{42,47}. Fakat klinik şüphe olmaması

halinde kanser tanısı için MG ek bilgi sağlayamaz. MG'nin tanıya katkısı konusunda bu çelişkili görüşlere rağmen, ortak olarak öne sürülen sav ise "MG, tanıyı destekleyebilir, fakat tanısal bilgiye katkısı azdır, ancak meme kanseri olan olgularda karşı memeyi değerlendirmek için yapılmalıdır". EMK için MG ile tarama önerilmez²¹.

Lipom, erkek memesinde 2. sıklıkta görülen benign lezyondur ve MG de etraf radyolüsent yağ dokudan ince kapsülle ayrılmıştır. 3. sıklıkta görülen epidermal inklüzyon kisti MG'de cilt ile devam eden iyi sınırlı oval kitle şeklinde görülür^{16,43}. Erkek memesinde kitle yapan nadir nedenler arasında benign hastalık olarak miyofibroblastoma, papiller hiperplazi, hamartoma, granülamatöz mastit sayılabilir.

Memeye metastaz genel olarak (meme malignitelerinin %0,5-6,6 kadarı) kadınlarda erkeklere göre 5-6 kat daha fazladır; bu da hormonal, endotelial hücre adezyon molekülleri, memenin boyut ve vaskülarite farklılığı ile açıklanır⁴⁸. Erkeklerde memeye metastaz yapan primer tümörler içinde en sık görülenler melanoma, lenfoma, prostat, akciğer, kolon tümörüdür⁴⁹.

Tedavi

EMK tedavisinde KMK'daki tedavi prensipleri ve protokolleri esas alınmıştır.

Cerrahi tedavi yaklaşımı

Erkek meme kanseri için optimal tedavi tam olarak belirlenmemiştir; retrospektif serilere ve KMK'daki deneyimlere göre tedavi yapılmaktadır. En sık uygulanan cerrahi girişim modifiye radikal mastektomidir (MRM). MRM sonrası fasiyokutanöz ya da miyokutanöz lokal veya uzak flep ile rekonstrüksiyon uygulanabilir³⁴. Meme koruyucu cerrahi (MKC) EMK'da daha az yapılır⁵⁰. Yaşlı, ciddi yandaş hastalığı ve küçük tümörle birlikte jinekomastisi olan olgularda yapılabilir. Bu tür olgularda adjuvan RT de uygulanır. Meme başını da içeren geniş eksizyon lokal kontrol için etkinliği az olan bir metottur. 229 olgulu bir seride, MRM ile karşılaştırıldığında lumpektomi ve aksiller diseksiyon (AD) geçirmiş olgularda hastalığın lokal kontrol oranı düşüktür³⁷. (Duktal karsinoma in situ) DKIS olgularını içeren bir seride lumpektomi yapılanlarda mastektomiye göre lokal nüks oranı yüksektir⁵¹. Erkeklerde meme dokusu volümü az olduğu için lumpektomi ile yeterli temiz cerrahi sınır sağlanamamakta ve basit mastektomi optimal tedavi olarak önerilmektedir. Tümör genellikle papiller alt tip ve düşük grad olduğu için AD önerilmez.

İnvaziv meme kanserleri için sıklıkla AD önerilir. Aksiller lenf nodülü tutulumu (ALNT) olguların ortalama %56⁵²⁻⁷⁴ gibi yüksek bir kesiminde vardır⁵²⁻⁵⁴ ve bu tutulum T ve grad ile orantılıdır⁵³.

Ancak AD'nin genel sağkalıma katkısı tartışmalıdır. KMK için aksiller evrelemede sentinel lenf nodülü biyopsi (SLNB) uygulamasındaki gelişmelere rağmen, EMK için pekçok merkezde halen MRM tercih edilmektedir. Son yıllarda klinik olarak aksilla negatif olgularda mastektomiyle birlikte SLNB yapıp, tutulum olan olgular için AD yapılmaktadır⁵⁵. T_≤2 cm ve klinik olarak aksilla negatif EMK için SLNB, KMK'da olduğu gibi güvenle uygulanabilir⁵². EMK'da tümörler çoğunlukla santral yerleşimli olduğu için internal mamarian lenf nodüllerine metastaz eğilimi fazladır⁵². SLNB ile internal mamarian lenf bezleri de değerlendirilir. EMK'da SLNB uygulanan olgularda lokal-bölgesel nüksün olmadığı bildirilmektedir^{56,57}. Her ne kadar American Society of Clinical Oncology, bilgilerin sınırlı olduğunu belirtse de⁵⁸ bazı cerrahlar klinik olarak negatif aksillalı olan EMK için aksillanın evrelemede basit, güvenilir bir yöntem olan SLNB'nin ilk tercih olmasını önermektedirler^{52,55-57}.

Radyoterapi (RT) Yaklaşımı

EMK'da RT kullanımı konusunda bilgiler sınırlıdır. Lokal ileri evre hastalık, ALNT, santral yerleşim, cilt ve pektoral kas tutulumu kadınlara göre EMK'da daha fazla olduğu için adjuvant RT erkeklerde daha sık uygulanır⁵⁹. Bununla birlikte EMK için postmastektomi RT'nin lokal nüksü önlemede ve sağkalımda potansiyel yararı olmadığı, lokal tümör kontrolü sağladığı ancak genel sağkalıma etkisi olmadığı ileri sürülür^{54,59}. Ancak KMK'da olduğu gibi RT için benzer prensiplerin kullanımı konusunda tartışmalar vardır^{23,50,60}.

Pekçok merkezde tümör/meme boyutu oranı yüksek olduğu için mastektomi sonrası tüm EMK için adjuvant RT önerilirken, KMK da olduğu gibi tümör boyutu, cerrahi sınırların durumu ve pozitif nodül sayısı gibi spesifik durumlara göre de adjuvant RT önerilir. Chakravarthy ve Kim, evre I ve II EMK için sadece mastektominin yeterli olacağını, lokal relapsın düşük olması nedeniyle RT endikasyonunun olmadığını ileri sürmüşlerdir²³. Bazı yazarlara göre ise, T>1 cm veya aksillada 1'den fazla metastatik lenf nodülü olması adjuvant RT endikasyonudur⁶⁰.

Pekçok merkezde adjuvan RT sıklıkla uygulanmakla birlikte radyasyonun kaynağı, dozu, tekniği konusunda varyasyonlar vardır. EMK çoğunlukla santral yerleşimli olduğu için RT alanı internal mamarian lenf nodüllerini de içerir³⁴. EMK için adjuvant RT ile birlikte tamoksifen kullanımının 10-yıllık hem hastalıksız hem de genel sağkalımı iyileştirdiğini savunan yazarlar vardır³⁴. Ayrıca RT'nin 5 yıllık lokal nükste %20, 15-yıllık meme kanseri spesifik mortalitede %5 azalma sağladığı belirtilmiştir⁶¹.

Kemoterapi ve Hormonoterapi Yaklaşımı

EMK'da genel olarak adjuvan tedavilerin planlanması ve uygulanmasında KMK için önerilen yollar izlenir. Sistemik kemoterapi (KT) evre II ve üstü hastalıklarda sıklıkla önerilse de, ileri yaş ve yandaş hastalıklar nedeniyle KT kullanımı sınırlıdır. KT'nin genel sağkalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir⁶². Bu hastalar daha çok genç ve aksiller tutulumu olan olgulardır. En sık kullanılan CMF (siklofosamid, metotreksat, 5-FU) ve FAC (5-FU, adriamisin, siklofosamid) rejimleridir. Taksanların ve transtuzumab kullanımında deneyim azdır^{34,63}. ER pozitif olması yüksektir ve tamoksifenin sıklıkla kullanılır. Ancak bu konuda randomize prospektif çalışma yoktur. Aromataz inhibitörlerinin kullanımı ise yaygın değildir. Orşiektomi yapılmadan bu grup ilaçların kullanımı tartışmalıdır⁶⁴. EMK'ların %5-15 kadarında tanı sırasında metastaz saptanır (en sık kemik ve akciğer). Metastatik hastalık tedavisinde geçmişte orşiektomi, adrenalektomi, hipofizektomi uygulanmaktayken, günümüzde sıklıkla %25-58 yanıt oranları ile tamoksifen kullanılır. Hormonal tedaviye yanıt alınamazsa kemoterapi önerilir⁶¹.

Patoloji

EMK davranışı postmenopozal meme kanserine benzese de, bazı biyolojik/patolojik farklılıklar içerir. Tümörün boyutu, ALNT, hastalığın evresi bakımından EMK ve KMK arasında farklılıklar vardır. Düşük nükleer grad, yüksek ER ve progesteron reseptör (PR) pozitifliği erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda, premenopozal meme kanserine göre daha fazladır¹². EMK'ların %85'i invaziv duktal kanserdir⁴⁹. İnvaziv papiller kanser erkeklerde kadınlara kıyasla 2-4 kat fazla görülüyor (%2,6'ya karşın %0,6). 217 EMK içeren bir seride %84,8 invaziv duktal kanser, %5,5 DKIS varken hiç lobüler kanser bildirilmemiştir⁶⁵.

Histolojik alt tipler içinde EMK'da lobüler karsinoma sıklığı belirgin olarak azdır, kadınlarda ise invaziv duktal kanserden sonra 2. sıklıkta görülür. Bu durum erkek memesinde normalde terminal lobül yapısı olmamasına bağlanabilir⁶⁶.

DKIS tüm EMK'ların ortalama %7 (%0-17) kadarını oluşturur⁶¹ ve sıklıkla papiller alt tip görülür. Ülkemizden bildirilen bazı çalışmalarda DKIS hiçbir EMK'lı olguda saptanmamıştır^{31,42,62}. %75 olguda tümör düşük nükleer grada sahiptir³⁴. Erkeklerde lobüler karsinoma insitu da oldukça nadir olup, invaziv lobüler kanser ile birlikte görülebileceği bildirilmiştir²¹.

Erkek meme kanserinde ER pozitif olması ilk kez 1974 yılında Wittliff tarafından gösterilmiştir⁶⁷ ve ER pozitifliği kadınlarda olduğu gibi yaşla artmaz²¹.

Yeni kaynaklarda ve özellikle FISH içeren çalışmalarda HER2 pozitifliği oranı düşüktür (%1-15)^{21,34}.

Kadınlarda invaziv tümörlerin %25-30 kadarında HER2 ekspresyonu vardır ve KMK için HER2 aşırı-ekspresyonu kötü prognozla ilişkili iken, EMK için bu konuda yeterli bilgi yoktur. P53 mutasyon sıklığında KMK ve EMK arasında fark olmadığı belirtilmektedir²¹. EMK için bunun prognostik önemi de net değildir. Bcl-2 ve Ki-67'nin yüksek ekspresyonunun agresif prognozla ilişkili olabileceği ileri sürülürken, bazıları bunun aksini savunur^{16,68}. Bir seride bcl-2 %94 pozitif bulunmuştur⁶⁹. Kadınlarda EGFR aşırı ekspresyonunun prognozu olumsuz etkilediği belirtilirken, bunun erkek meme tümörleri açısından önemi net değildir. Yine de EMK spesmenlerinde %20-76 oranında EGFR ekspresyonu bildirilir²¹. Yeni çalışmalarda EMK'da prolaktin reseptör (PRLR) ekspresyonu incelenmekte ve EMK'da %60 PRLR ekspresyonu olduğu belirtilmektedir⁷⁰.

DNA mikro-dizin çalışmasında meme kanserinin birkaç alt tipinin belirlenmesinden sonra⁷¹, bunun klinik önemine dair çalışmalar bildirilmiştir. Carey ve ark.⁷² 5 alt tip tanımlamasından sonra [1-luminal A: ER+/HER2-; 2-luminal B: ER+/HER2+; 3-HER2 grup: HER2+/ER-; 4-basal-like grup: ER-/PR-/HER2-/CK5-6+, tripple negatif tümör; 5-sınıflandırılmamış grup] Ge ve ark. 42 erkek meme kanserine ait parafin dokuda alt tip çalışması yapmıştır⁷³. Bu seride %83 olgu luminal A, %17 luminal B'dir; diğer gruplarda olgu yoktur ve bu dağılım KMK'dan belirgin olarak farklıdır.

Sitokeratin (CK)5/6 ve CK17 belirteçleri basal-like için belirlenmiş olup kadınlarda, daha agresif karsinomla ilişkili bulunmuştur. Luminal tip karsinomlar ise CK 8, 18 ve 19 pozitifdir ve daha az agresiftir⁷³.

Prognoz, Sağkalım, Prognostik faktörler

KMK ile kıyaslandığında 5 yıllık genel sağkalım EMK'da düşüktür³⁷. 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları %36-66 ve %17-52, 5 ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları ise %52-74 ve %26-51 olarak bildirilmiştir²¹. SEER verilerine göre⁵ genel sağkalım erkeklerde daha kötü iken, meme kanseri spesifik sağkalım erkek ve kadın olgular arasında farklı değildir. EMK'daki kötü prognoz, tanıda

gecikme, toplumsal bilgi eksikliği, ileri evre, kötü prognostik özellikler, hastalığın kadınlara göre daha ileri yaşta olması, daha fazla yandaş hastalık ile birlikteliği gibi nedenlere bağlanmıştır. Sempptomlarının süresinin sağkalıma etkisi tartışmalı olup tanıda gecikmenin sağkalımı anlamlı olarak etkilemediği ileri sürülmüştür³⁷. 1985'den itibaren sağkalımda belirgin bir iyileşme olmuş, bu durum hem erken evrede hastalığın saptanması hem de sistemik adjuvant tedavi kullanımının yaygınlaşmasıyla ilişkilidir. Pekçok seride EMK, KMK ile karşılaştırıldığında kötü prognoza sahiptir. Lokal ve bölgesel nüks olmadan sağkalım, meme kanseri spesifik sağkalım ve genel sağkalım açısından mastektomi sonrası adjuvant RT alma ve bilinen diğer temel prognostik faktörler eşleştirilerek analiz yapıldığında EMK ve KMK arasında fark olmadığı gösterilmiştir^{38,50}. Ancak 10 yıllık sağkalım pN0 için EMK'da %39, KMK'da ise %68'dir⁵³. Toplum tabanlı bir çalışmada² KMK ve EMK arasında tümörün evresinde sağkalım oranlarında anlamlı fark yoktur. Çok değişkenli analizde hastanın 65≥ yaş olması, tümör boyutunun büyük ve ALNT olması genel sağkalımı etkileyen en önemli faktörler olarak bulunmuştur.

Prognostik faktörler arasında ALNT, tümör boyutu ve lenfatik invazyon önemlidir^{16,31,34,68}. Hastalıksız sağkalım için tümör boyutu ve ALNT anlamlıdır. Aksilla negatif ve pozitif olgularda 5 yıllık sağkalım oranları %77-100 ile %37-61 olarak bildirilmiştir^{31,34}. ER ve PR durumu da sağkalım için araştırılmıştır. ER pozitif tümörler daha iyi prognoza sahip iken PR için böyle bir ilişki gösterilememiştir⁶⁸. HER2 pozitifliği kötü prognostik özelliktir⁶⁸. HER2 ekspresyonu daha fazla ALNT ile ilişkilidir. Basal-like ve HER2+/ER alt tiplerde diğer gruplara göre sağkalımın daha kısa, prognozun ise kötü olduğu bildirilmektedir⁷². Basal-like tümörler yüksek grad ve mitotik indeksi olan tümörlerdir. Meme kanseri spesifik sağkalım bakımından HER2+/ER-ile basal-like grup daha kısa sağkalım oranı içerir. EMK'da olguların %9-12'sinde izlemde ikincil kanser gelişebilir^{16,53}. Bilateral meme kanseri erkekte daha az görülür⁵¹.

REFERANSLAR

1. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Oncol* 2008;6: 58.
2. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins GP, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men. A population-based study. *Cancer* 2004;101: 51-7.
3. Anderson WF, Jatoti I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8162.
4. Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, Berkel H. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 2005;15: 773-80.
5. Anderson WF, Devesa SS. In situ male breast carcinoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database of the National Cancer Institute. *Cancer* 2005;104: 1733-41.
6. Park S, Kim JH, Koo J, Park BW, Lee KS. Clinicopathological characteristics of male breast cancer. *Yonsei Med J* 2008;49: 978-86.

7. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993;53: 538-49.
8. Amir H, Makyawa CK, Moshiro C, Kwesigabo G. Carcinoma of the male breast: a sexually transmitted disease? *East Afr Med J* 1996;73: 187-90.
9. Nggada HA, Yawe KDT, Abdulazeez J, Khalil MA. Breast cancer burden in Maiduguri. North Eastern Nigeria. *Breast J* 2008;14: 284-6.
10. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367: 595-604.
11. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast Cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004;83: 77-86.

12. Crew KD, Neugut AI, Wang X, Jacobson JS, Grann VR, Raptis G, et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 1089-98.
13. Gakwaya A, Kigula-Mugambe JB, Kavuma, Luwaga A, Fualal J, Jombwe J, et al. Cancer of the breast : 5-year survival in a tertiary hospital in Uganda. *Br J Cancer* 2008;99: 63-7.
14. Maalej M, Hentati D, Mesai T, Kochbati L, El May A, Mrad K, et al. Breast cancer in Tunisia in 2004: a comparative Clinical and epidemiological Study. *Bull Cancer* 2008;95: 5-9.
15. Meguerditchian A, Falardeau M, Martin G. Male breast carcinoma. *Can J Surg* 2002;45: 296-302.
16. Eser S. Kanser Kayıtlığı ve Kanser Kayıt Merkezleri. Ed. Tuncer M. Türkiye'de Kanser Kontrolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanseler Savaş Dairesi Başkanlığı Yayınları, 2007, 47-77.
17. Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, Lacey JV, Park Y, Hollenbeck AR, et al. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 1477-1481.
18. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 20-6.
19. Lynch HT, Watson P, Narod SA. The genetic Epidemiology of male breast carcinoma. *Cancer* 1999;86: 744- 746.
20. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Inter Med* 2002;137: 678-687.
21. Wasielewski M, den Bakker MA, van den Ouweland A, Meijer-van Gelder ME, Portengen H, Klijn JG, et al. CHEK2 1100delC and male breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116: 397-400.
22. Chakravarthy A, Kim C. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiat Oncol* 2002;65: 99-103.
23. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, McGlynn KA, Gridley G. Etiologic factors for male breast cancer in the US Veterans Affairs medical care system database. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119: 185-92.
24. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27: 1250-6.
25. Sanchez AG, Villanueva AG, Redondo C. Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter's syndrome. A case with bilateral, synchronous, histologically different breast tumors. *Cancer* 1986;57: 1181-3.
26. Koc M, Öztas S, Erem MT, Ciftcioglu MA, Onuk MD. Invasive lobular carcinoma of the male breast: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31: 444-6.
27. Grabelius F, Worm K, Willruth A, Schmitz KJ, Otterbach F, Baba HA, et al. ETV6-NTRK3 gene fusion in a secretory carcinoma of the breast of a male-to-female transsexual. *Breast* 2005;14: 71-4.
28. Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ* 2008;336: 709-13.
29. Chang HL, Kish JB, Smith BL, Goldstein AM. A 16-year-old male with gynecomastia and ductalcarcinoma in situ. *Pediatr Surg Int* 2008;24: 1251-3.
30. Atalay C, Kanlioğlu M, Altınok M. Prognostic factors affecting survival in male breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22: 29-33.
31. Koç M, Polat P. Epidemiology and aetiological factors of male breast cancer: a ten years retrospective study in eastern Turkey. *Eur J Cancer Prev* 2001;10: 531-4.
32. Tynes T. Electromagnetic fields and male breast cancer. *Biomed Pharmacother* 1993;47: 425-7.
33. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103: 11-21.
34. Dong C, Hemminki K. Second primary breast cancer following breast cancer in men. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66: 171-2.
35. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94: 1330-2.
36. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85: 629-39.
37. Vetto J, Jun SY, Padduch D, Eppich H, Shih R. Stages at presentation, prognostic factors, and outcome of breast cancer in males. *Am J Surg* 1999;177: 379-83.
38. Schneider S, Sarioglu J. Male breast cancer presenting as an axillary mass: a case report and literature review. *Southern Med Association* 2009;102: 736-7.
39. Ucar AE, Korukluoglu B, Ergul E, Aydin R, Kusdemir A. Bilateral Paget disease of the male nipple: first report. *Breast* 2008;17: 317-8.
40. Hill A, Yagmur Y, Tran KN, Bolton JS, Robson M, Borgen PI. Localized male breast carcinoma and family history. An analysis of 142 patients. *Cancer* 1999;86: 821-5.
41. Gunhan-Bilgen I, Bozkaya H, Ustun EE, Memiş A. A male disease: clinical, mammographic and ultrasonographic features. *Eur J Radiol* 2002;43: 246-55.
42. Chen L, Chantra PK, Larsen LH, Barton P, Rohitapakarn M, Zhu EQ, et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics* 2006;26: 993-1006.
43. Mathew J, Perkins GH, Stephens T, Middleton LP, Yang WT. Primary breast cancer in men: clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *AJR* 2008;191: 1631-9.
44. Spitz NM, Schild HH, Leutner CC, von Falkenhausen M, Lutterbey G, Kuhl CK. Dynamic contrast-enhanced breast MR imaging in men: Preliminary results. *Radiology* 2006; 238: 438-445.
45. Hines SL, Tan W, Yasrebi M, DePeri ER, Perez EA. The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin Proc* 2007;82: 297-300.
46. Evans GF, Anthony T, Turnage RH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001;181: 96-100.
47. Noguera JJ, Martinez-Miravete P, Idoae F, Diaz L, Pina I, Zornoza G. Metastases to the breast: A review of 33 cases. *Aust Radiol* 2007;51: 133-8.
48. Burga AM, Fadare O, Liningier RA, Tavassoli FA. 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: 507-12.
49. Macdonald G, Paltiel C, Olivetto IA, Tyldesley S. A comparative analysis of radiotherapy use and patient outcome in males and females with breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16: 1442-8.
50. Cutuli B, Dilhuydy JM, De Lafontan B, Berlie J, Lacroze M, Lesaunier F, et al. Ductal carcinoma in situ of the male breast. Analysis of 31 cases. *Eur J Cancer* 1997;33: 35-8.
51. Goyal A, Horgan K, Kissi M, Yiangou C, Sibbering M, Lansdown M, et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *EJSO* 2004;30: 480-3.
52. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al. Male breast cancer. Evaluation of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; doi:10.1016/j.critrevonc.2009.04.002.
53. Yoney A, Kucuk A, Unsal M. Male breast cancer: a retrospective analysis. *Cancer Radiotherapie* 2009;13: 103-7.
54. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, Intra C, De Cicco G, Gatti L, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *The Oncologist* 2007;12: 512-5.
55. Flynn LW, Park J, Patil SM, Cody HS, Port ER. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206: 616-21.
56. Veronesi U, Galimberti V, Mariani, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005;41: 231-7.
57. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 7703-20.
58. Atahan L, Yildiz F, Selek U, Sari S, Gurkaynak M. Postoperative radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma: a single institute experience. *J Nat Med Assoc* 2006; 98: 559-63.
59. Gennari R, Curigliano G, Jereczek-Fossa BA, Zurrida S, Renne G, Intra M, et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). *Int J Oncol* 2004;24: 663-70.
60. Cutuli B. Strategies in treating male breast Cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8: 193-202.
61. Yildirim E, Berberoglu U. Male breast cancer: a 22-year experience. *Eur J Surg Oncol* 1998;24: 548-52.
62. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 2005;104: 2359-64.
63. Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A, Cathcart P, Filippakis G, Mufti RA, et al. Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg* 2008;32: 2471-6.
64. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males. A multiinstitutional survey. *Cancer* 1998; 83: 498-509.
65. Erhan Y, Zekioglu O, Erhan Y. Invasive lobular carcinoma of the male breast. *Can J Surg* 2006;49: 365-6.
66. Wittliff JL. Specific receptors of the steroid hormones in breast cancer. *Semin Oncol* 1974;1: 109-18.
67. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallaher S, Djahanban M, Armstrong JM, Wiedner N, 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* 2002;15: 853-61.
68. Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, Roche PC, Wold LE, Ingle JN, et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer* 1998;83: 1947-55.
69. Ferreira M, Mesquita M, Quaresma M, Andre S. Prolactin receptor expression in gynecomastia and male breast carcinoma. *Histopathology* 2008;53: 56-61.
70. Perou CM, Sorlie T, Elsen MB, Rijn MV, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406: 747-52.
71. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295: 2492-502.
72. Ge Y, Sneige N, Eltorkey MA, Wang Z, Lin E, Gong Y, et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2009; doi: 10.1186/bcr2258.
73. Ciocca V, Bombonati A, Gatalica Z, Di Pasquale M, Milos A, Ruiz-Orrico A, et al. Cytokeratin profiles of male breast cancers. *Histopathology* 2006;49: 365-70.

Yazışma Adresi:

Dr. Aydan EROĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Cerrahi Onkoloji BD Ankara
e-mail: aydaneroglu@hotmail.com
Yazının geldiği tarih : 02.03.2010
Yayına kabul tarihi : 14.07.2010