

Dr. Yamaç Erhan

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olmasına karşın erkeklerde oldukça nadirdir ve tüm malignitelerin % 1'inden azını oluşturur¹. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tüm meme kanseri olgularının % 1'inden azını meydana getirirken erkeklerde kansere bağlı ölümün yaklaşık % 0.1'inden sorumludur²⁻³. İkinsekizde, tahmini 1990 yeni erkek meme kanseri (EMK) olgusu eklenmiş olup, buna bağlı 450 ölüm görülmüştür⁴. EMK birçok özellikleriyle kadın meme kanserine (KMK) benzer ancak bazı tipik özellikleriyle farklılık gösterir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da daha sık görülürken Asya'da daha düşük oranlardadır⁵. Tanzanya ve Orta Afrika'da tüm meme kanserli olguların % 6 ve daha fazlasını EMK oluşturur⁶. **Türkiye'de tüm meme kanseri olgularının % 1-1.7'si EMK'dır^{7,8}**. Ortalama görülme yaşı 67 olup KMK'ya göre ortalama olarak yaklaşık 5-10 yıl fazladır⁹. KMK'da olduğu gibi, EMK insidansında da geçen 25 yıl boyunca yaklaşık % 26 civarında bir artış olmuştur⁹.

Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Birçok risk faktörü tanımlanmıştır (**Tablo 1**)¹⁰.

Bugünkü bilgilerimizle jinekomastrinin EMK ile ilişkisi olduğuna dair ikna edici bir kanıt yoktur; ancak ortak hormonal risk faktörleriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir¹¹. BRCA1 ile ilişkili olduğu gösterilmemiştir¹². BRCA2 gen mutasyonu olan ailelerde artmış risk söz konusudur¹³. Ancak etkilenen erkeklerde bu gende mutasyonlar gösterilmiştir¹⁴. **Androjen reseptör gen mutasyonu, CYP17 polimorfizmi, CHECHK2 mutasyonu (Li Fraumeni sendromu), PTEN mutasyonu (Cowden sendromu), Herediter non-polipozis kolorektal kanser (Lynch sendromu), Klinefelter sendromu, göğüs duvarına radyoterapi, östrojen alımı, antiandrojen tedavi, prolaktin ilaçları (pitüiter prolaktinomalar), bilateral orşiektomi, inmemiş testis, 20 yaş sonrasında geçirilen kabakulak bildirilen risk faktörleri arasındadır^{15,16}**. Mesleki olarak yüksek ısının etkisi altında kalanlarda artmış risk aşırı ısıyla oluşan testiküler harabiyete bağlı olabilir. Bu dolaşan androjen ve östrojen düzeylerinde değişime yol açar¹⁷. Özellikle çelik sanayi, değişik taşıma değirmenleri, makine onarımı ve otomobil sanayi çalışanları artmış risk altındadırlar. Ancak bu alanlarda çalışanlar sadece yüksek

ısıyla değil beraberinde diğer potansiyel karsinojenler olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitrojen oksitler, nitrosaminler vb. ile temas içinde olabildiklerinden, hangisinin buna yol açtığı konusunda karar verebilmek pek mümkün değildir¹⁷.

Diyette meyve ve sebze alımının EMK'ya karşı koruyucu olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur^{18,19}. Alkol alımının özellikle hormon düzeylerine etkisiyle kanser gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir²⁰. Bunun aksine herhangi bir ilişki göstermeyen çalışmalar da vardır^{21,22}. Yüksek alkol tüketimi olanlarda değerlendirmedeki en büyük güçlük sonuçlar üzerindeki karaciğer sirozunun olası etkisidir. Özetle, diyetel faktörler etkili olabilir ancak gelişime önemli bir etki yaptığına ait çok az kanıt olduğu gözükmemektedir.

Tablo 1

Genetik	Meme kanseri gen (BRCA 2) mutasyonu, Klinefelter sendromu, ailesel meme kanseri öyküsü, Eskenazi Yahudileri, Cowden sendromu, diğerleri: PTEN supresör geni mutasyonu, hMLH1 mutasyonu
Endokrin	Östrojen fazlalığı: karaciğer hastalığı (siroz, alkolik karaciğer hastalığı, şistosomiazis) Androjen eksikliği: prolaktinoma
Diğerleri	

Klinik özellikler

EMK'daki tipik özellik ağrısız, subareoler kitledir²³ (**Resim 1**). Daha az sıklıkla, üst dış kadranda kitleyle ortaya çıkabilir⁴. Çok az ve küçük meme dokusu bulunduğundan, meme başı çoğunlukla erken dönemde tutulur; retraksiyon % 9, akıntı % 6 ve ülserasyon % 6 görülür¹¹. Sol meme sağa göre daha sık tutulur; olguların % 1'i bilateraldir. Kitle üzerindeki cilt veya altındaki kasa fiske olabilir. Ayırıcı tanıda jinekomasti (sağlıklı erkeklerin % 30'unu etkiler), meme absesi, memeye metastaz ve diğer meme kanseri olmayan primer tümörler (ör: sarkomlar), **lipom, epidermal inklüzyon kistleri, intraduktal papillom** düşünülmelidir^{10,24,25}.



Tanı ve evreleme yöntemleri

İlk adım mammografidir. Sensitivite ve spesifitesi (EMK için) sırayla % 92 ve % 90'dır²⁶. Genellikle mammografi, malignite ve jinekomasti ayırımında başarılıdır. Malignite düşündürülen mammografik özellikler kitlenin meme başına eksantrik olması ve spiküle sınırlara sahip olmasıdır²⁷. Mikrokalsifikasyonlar erkekte daha az görülür. Yanlış-negatif sonuçlar olabilir ve bu nedenle memede kuşkulu herhangi bir kitle doku tanısı gerektirir. Bu kor biyopsi veya açık biyopsiyle mümkündür çünkü ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kesin sonuç vermeyebilir.

Ultrasonografi (USG) yardımcı bir tanı yöntemi olarak yararlı olabilir ve nodal tutuluşa ait bilgi verebilir⁴. USG'de, invaziv kanserler tipik olarak soliddir ve tüm solid lezyonlar biyopsi gerektirir. **Özellikle EMK'da USG'nin mammografiye göre daha sensitif (%100'e karşı % 85) ve daha spesifik (% 97'e karşı % 84)**

olduğu bildirilmektedir²⁸ . Aynı yazarlar, USG'nin erkek hastalarda ilk görüntüleme tekniği olarak uygulanması gerektiğini ileri sürmektedirler çünkü USG etkili, non-invaziv ve daha az maliyetli bir tekniktir. Erkeklerde tanısal değerlendirme ve evreleme çalışmaları aynen KMK'da olduğu gibidir. İyi bir hikaye ve fizik muayene metastatik hastalık bulgu ve semptomları için yapılmalıdır. Hastalığın yaygınlığı laboratuvar değerlendirme, akciğer grafisi, kemik sintigrafisi ve abdominopelvik CT scan ile değerlendirilmelidir²⁹. Meme ve aksillanın USG'si çoğunlukla yapılır. Çünkü USG yönlendirmeli İİAB preoperatif olarak nodal metastazı gösterirse sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB) yapmaya gerek yoktur⁴. Evreleme American Joint Committee on Cancer (AJCC) klasifikasyon sistemine göre yapılır. Bu sistem tümör çapı, nodal tutulum ve uzak metastazı esas alır³⁰. Sadece erkek meme kanserinin % 48'i evre I/II olarak saptanır. Kadınlarla kıyaslandığında, erkeklerde daha ileri evrede tanı konur¹¹.

Histolojik özellikler

KMK'ya ait hemen bütün histolojik alt tipler erkeklerde de bildirilmiştir. Sadece dağılım farklıdır. Yaklaşık % 90'ı invaziv karsinomlardır^{31,32}. Noninvaziv kanserlerin neredeyse tamamı duktal karsinoma in situ (DCIS)'dur. Lobuler karsinoma in situ oldukça nadirdir çünkü erkek memesinde terminal lobüller bulunmaz; sadece invaziv lobuler karsinom ile birlikte bildirilmiştir³³. Erkeklerde DCIS kadınlardakinden farklılık gösterir ve yaklaşık olguların % 75'ini papiller alt tip oluşturur³⁴. Diğer nadir görülen alt tipler arasında medüller, tubuler, musinöz, skuamöz ve invaziv duktal karsinomun özel bir alt tipi mikropapiller karsinomlar sayılabilir^{31, 35, 36, 37, 38}. İnflamatuvar karsinom ve Paget hastalığı erkek ve kadında benzer sıklıkta görülür^{31, 37, 39}.

Östrojen (ER) ve progesteron reseptör (PR) ve Her-2 durumu her hastada belirlenmelidir. EMK daha yüksek hormon reseptör (HR) ekspresyonu gösterir (% 90 ER, % 81 PR). Kadınlarda bu oran % 60-70 (ER veya PR)'dir⁹. **Türkiye'de ER oranları % 69.8-82.9, PR oranları % 64.8-75.8'dir⁴⁰**. Her-2 overekspresyonu erkeklerde kadınlara oranla daha azdır^{4,32}. **Türkiye'deki Her-2 overekspresyon oranı ise % 8-23.4 olarak bildirilmiştir^{40,41}**. Kadınlardaki DNA microarray çalışmalarına dayandırılarak, meme kanserinin farklı klinik sonuca sahip ayrı moleküler alt tipleri luminal, Her-2 overekspresyon gösteren, normal meme-benzeri ve bazal tip'dir^{42, 43, 44}. Ge ve arkadaşları erkeklerdeki immünprofili 42 hastayı inceleyerek alt sınıflara ayırmışlar ve en sık görülen alt tipin luminal A (% 83) ve luminal B (% 17) olduğunu, bazal tip ve Her-2 overekspresyon alt tiplerinin tanımlanmadığını bildirmişlerdir⁴⁵. Luminal B alt tipli tümörler daha yüksek nükleer grade'e sahiptir¹⁰. Ancak az sayıda olgu bulunması ve kısa takip süresi sebebiyle EMK'da immün alt tipler ve klinik davranış arasında bir ilgi saptamak olası değildir. **Türkiye'deki moleküler alt tip dağılımı: % 67.5 luminal A, % 20.8 luminal B, % 9.1 bazal-like ve % 2.6 Her-2 overekspresyon gösteren tip şeklindedir⁴⁰**.

TEDAVİ

Erken evre hastalığın tedavisi

Cerrahi rezeksiyon ve aksiler lenf nodu diseksiyonu

Erkekde lokalize invaziv erken evre meme kanserinin tedavisi KMK tedavisiyle aynı ilkeleri içerir. Standart tedavi modifiye radikal mastektomi ve aksiler diseksiyon veya sentinel lenf nodu biopsisi (SLNB)'dir⁴⁶. Ancak yaygın göğüs duvar kası tutulduğunda radikal mastektomi yapılmalıdır. **EMK'da başlangıçta yaygın olarak kullanılan radikal mastektomi zamanla modifiye radikal mastektomi (MRM) ve simple mastektomi (SM) gibi daha az agresif cerrahi tekniklerle yer değiştirmiştir. Cerrahi teknikler arasında sağ kalım veya rekürrens açısından bildirilmiş bir farklılık yoktur⁴⁷**. Meme koruyucu tedavi, kadınların aksine, küçük meme dokusu ve santral lokalizasyonlu tümörler nedeniyle düşünülmez. Aksiller lenf nodlarının diseksiyonu primer tedavinin önemli bir kısmını oluşturur. 397 olguluk bir seride aksiller diseksiyonsuz % 13 hastada rejyonel nodal rekürrens gelişirken bu oran diseksiyon uygulananlarda % 1.2'dir⁴⁸. SLNB elde az miktarda veri olsa da başarılı olabilir; bu doğrultuda Amerikan Klinik Onkoloji Birliği'ne ait kılavuzlarda SLNB'nin erkeklerde kullanımının uygun olacağı şeklinde görüş bildirilmiştir⁴⁸.

Adjuvan Tedavi

EMK'da adjuvan tedavi için öneriler çoğunlukla kadınlarda saptanan faydalar ve az sayıda retrospektif yayınlara dayandırılmıştır çünkü randomize kontrollü çalışmaların erkeklerde yapılabilmesi çok az sayıda olgu nedeniyle olanaksızdır. **MD Anderson Kanser Merkezi, Teksas Üniversitesi, lenf nodu pozitif ve tümör çapı 1 cm'den büyük EMK'larda kemoterapi uygulanmasını önermektedir²³**.

Radyoterapi

EMK tedavisinde mastektomi sonrası radyoterapi endikasyonlarına ait veriler sınırlıdır. Genellikle meme başı ya da cilt tutulumu nedeniyle mastektomi sonrası radyoterapi ile tedavi önerilir⁴⁹. Scott-Conner ve arkadaşlarına ait bir derlemede hem kadın hem EMK'da aynı endikasyonlarla mastektomi sonrası radyoterapi uygulanabileceği bildirilmiştir⁵⁰. Kısaca, EMK'da adjuvan radyoterapi pozitif lenf nodu varlığı, 5 cm'den büyük tümör veya sınır pozitifliğinde önerilmektedir^{29,51}. **Avrupa Onkoloji Enstitüsü, EMK'da mastektomi sonrası radyoterapi uygulanmasını 1 cm'den küçük tümörlerde veya 1'den fazla aksiller lenf nodu tutuluşlarında önermektedir⁵²**. KMK'nın aksine, EMK çoğunlukla santral yerleşimli olduğu için internal mammarian lenf nodları ışınlanmalıdır¹¹.

Hormon tedavisi

Erkeklerde olguların çoğunluğunun hormon reseptör (HR) pozitif olması nedeniyle 5 yıllık adjuvan tamoksifen sıklıkla önerilir. Bu konuda yapılan randomize klinik çalışma yoktur ancak birkaç retrospektif

çalışmada tamoksifenin etkinliği incelenmiştir^{53,54}. Retrospektif karşılaştırmalarda adjuvan tamoksifen tedavisi ile rekürrens ve mortalitede azalma gösterilmiştir. Ancak erkekler kadınlara göre tamoksifene ait yan etkileri tolere etmekte daha çok zorlanırlar⁵⁵. Tedavi bu yan etkiler nedeniyle % 21 erkek hastada yarım kalır; bu oran kadınlarda % 4-7'dir⁵⁶. Anastrozol ve letrozol metastatik hastalıkta etkili olsalar da, aromataz inhibitörlerinin (AI) adjuvan uygulamadaki rolü erkeklerde sınırlıdır⁵⁷.

Özetle, tolere edebilen HR pozitif erkek hastalarda 5 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisi önerilmektedir. Bugün için erkeklerde AI'nin adjuvan uygulamada önerilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır.

Kemoterapi

EMK'da adjuvan kemoterapi için öneriler kadınlarda yapılan klinik çalışmalardan elde edilen yararlarla dayandırılır. Bu konuda erkeklerde yayımlanan tek bir prospektif çalışma mevcuttur⁵⁸. Retrospektif karşılaştırmalarda adjuvan kemoterapi ile rekürrens ve mortalitede azalma gösterilmiştir^{36,59}. Tüm bu verilerin ışığında adjuvan kemoterapi için birçok klinisyen erkek ve bayan hastalarda benzer kriterleri kullanmaktadır. Lenf nodu pozitifliği veya 1 cm'den büyük tümör çapı ve aynı zamanda HR-negatif tümörler adjuvan kemoterapi için düşünülmelidir⁴. Her-2/neu ve p53 ekspresyonu kötü prognoz işareti olup daha agresif bir sistemik tedavi gerektirebilir. Seçilecek ajanlar kadınlardakiyle aynı olup nod negatif olgularda antrasiklin bazlı kemoterapi, nod pozitif olgularda ise genellikle antrasiklin ve taxanlardan oluşur⁴.

Trastuzumabın yararına ait herhangi bir veri mevcut değildir. Kadınlarda saptanabilen faydaları dikkate alınacak olursa Her-2/neu pozitifliği, nod pozitif hastalık ve yüksek riskli nod negatif hastalık durumunda adjuvan trastuzumab tedavisi uygulanabilir¹¹.

Kısaca, adjuvan kemoterapi orta veya yüksek riskli primer EMK'da ve HR-negatif tümörlerde düşünülmelidir^{47,60}.

Lokal ileri hastalığın tedavisi

Erkek T3/T4 veya enflamatuvar meme kanseri olguları kadınlara benzer şekilde tedavi edilirler. İndüksiyon kemoterapisi ile başlanır ve sonrasında tümörleri operabl hale gelenler için cerrahi uygulanır. Bu olgularda cerrahi sonrasında radyoterapi ve HR-pozitif olanlarda adjuvan tamoksifen önerilir. Elde bildirilen herhangi bir veri olmasa da, EMK'nın özellikle endokrin duyarlılığı göz önüne alındığında, indüksiyon hormon tedavisinin birçok hastada kemoterapiye alternatif oluşturabilecek kadar ilginç bir seçenek olabileceği akılda bulundurulmalıdır¹⁰.

İleri hastalığın tedavisi

Metastatik meme kanserine yaklaşım erkek ve kadında aynı prensiplere dayanır. Yüksek insidansda HR-pozitif tümörler sebebiyle, hormonal tedavi metastatik EMK'da sıklıkla ilk yaklaşımdır. HR-pozitif ileri EMK olgusunun % 80'inden fazlası tamoksifene yanıt verir⁶¹. Hastalar metastatik hastalıkta halen HR-pozitif ise

hormon tedavisi birinci basamak tedavi olarak, sistemik kemoterapi ise ikinci basamak tedavi olarak uygulanmalıdır⁴. Hormon tedavisi tamoksifen dışında medikal (progesterinler, androjenler, steroidler, aminoglutethimid, luteinizan hormon-releasing hormon agonistleri (LH-RH) veya cerrahi (orşiektomi, adrenalektomi veya hipofizektomi) olabilir⁴. Ancak tamoksifen dışındaki medikal seçeneklerde yan etki insidansı daha yüksektir¹⁰. AI'lerin ileri EMK'da kullanılabilirliği konusu belirsizdir. Veriler anastrozolün erkeklerde östrojen seviyelerini kadınlara oranla daha az bir düzeyde düşürdüğünü ve bunun hipotalamo-hipofizer negatif feedback halkası sebebiyle testosteron seviyelerinde artışa yol açtığı yönündedir⁶². Bu düşünceden yola çıkarak anastrozol+leuprolide birlikte kombine edilerek metastatik HR-pozitif EMK'da devam eden bir çalışmada kullanılmaktadır¹⁰. Fulvestrantın rolü belirsizdir. Sadece bir olgu sunumunda kısmi bir yanıt elde edilmiştir⁶³.

Sistemik kemoterapi genellikle hızlı ilerleyen veya yaşamsal tehdit oluşturan visseral hastalığı olan HR-negatif erkek hastalarda endikedir. Bir diğer seçenek hormon tedavisine yanıt vermeyen hasta grubudur¹⁰.

Trastuzumab Her-2 pozitif hastalıkta yararlı olabilir; ancak elde yeterli veri yoktur.

Prognoz

En önemli prognostik faktörler tümör çapı ve lenf nodu durumudur⁶¹. 2-5 cm tümör çapına sahip olanlar 2 cm'den daha küçük tümör çapı olanlara oranla % 40 daha fazla ölüm riskine sahiptir; benzer bir şekilde lenf nodu pozitif olanlar lenf nodu negatif olanlara göre % 50 daha fazla ölüm riskine sahiptir⁶¹. Aksillada pozitif lenf nodu sayısı arttıkça prognoz kötüleşir⁶⁴.

Geçmişte EMK'nın kadınlara oranla daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülürdü. Bugün için güncel yayınlarda tanı, evre ve grade'de yaşa göre dikkatli bir şekilde eşleştirilmiş olgularda erkeklerdeki prognoz kadınlardan daha kötü bulunmamıştır^{61,65}. Kadınlarda olduğu gibi siyahlardaki EMK beyazlara göre daha kötü bir prognoz gösterir⁵².

HR-negatif ve yüksek tümör grade kötü prognoz göstergesi olsa bile, bunların hiçbiri bağımsız prognostik değere sahip değildir^{9, 36,50}. KMK'da Her-2 overekspresyonu kötü prognostik markerdir. Her-2 amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu birçok çalışmada olumsuz prognozun göstergesidir^{67,68}. Her-2 overekspresyonunun erkeklerde kötü prognozun belirleyicisi olup olmadığı ise belirsizdir.

Kadınlarda tümör urokinaz tip plazminojen aktivatörleri (uPA) ve inhibitörlerinin (PAI-1 ve PAI-2) ekspresyonu meme kanserinde daha kısa bir yaşamın göstergesidir⁶⁹. Erkeklerde buna ilişkin veriler çok kısıtlıdır. Sadece PAI-1 ekspresyonu bir çalışmada kötü prognostik gösterge olarak belirtilmiştir⁷⁰.

BRCA2 ile birlikte olan erkek meme kanseri kötü bir prognoza sahiptir (BRCA2 mutasyonlu olgularda 5 yıl yaşam % 28, mutasyon olmayanlarda % 67'dir.)⁷¹.

EMK'lı olgularda sekonder primer kanser gelişme insidansı da artmıştır. Kontrateral meme kanseri gelişme

olasılığı kadınlara göre daha fazladır, ancak hastalığın prevalansı nedeniyle mutlak risk kadınlarda daha yüksektir; benzer şekilde melanom ve prostat kanseri de dahil olmak üzere diğer kanserlerin gelişme riski özellikle BRCA mutasyon taşıyıcısı olan EMK'lı olgularda daha fazladır⁷².

Birçok yönden kadın meme kanseriyle ortak özellikler taşısa da EMK farklı özelliklere sahiptir. İnsidans artsa da hala nadir görülen bu hastalık için prognozun ve ideal tedavinin belirlenmesinde daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
2. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1341-7.
3. Donegan WL, Redlich PN. Breast cancer in men. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 343-63.
4. Sabel MS. Breast cancer in special populations. In: Sabel MS, ed. *Surgical Foundations: Essentials of Breast Surgery*. 1st ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 323-333.
5. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:20-6.
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Public-use data (1993-1997). Bethesda (MD): National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch; 2000.
7. Haydaroglu A, Dubova S, Ozsaran Z, Bolukbası Y, Yılmaz R, Kapkac M, Ozdedeli E. Breast cancer in Ege University "Evaluation of 3897 cases". *J Breast Health* 2005; 1: 6-11.
8. Ozmen V. Breast cancer in Turkey: clinical and histopathological characteristics (Anaysis of 13,240 Patients). *J Breast Health* 2014; 10: 98-105.
9. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101: 51-7.
10. Gomez-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereno Moyano M, Lopez Gomez M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010, doi: 10.1016 / j. Ctrv.2010.02.002 (Epub ahead of print)
11. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595-604.
12. Ottini L, Masala G, D'Amico C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 2003; 63: 342-347.
13. Osorio A, Barroso A, Martinez B, Cebrian A, San Roman JM, Lobo F, et al. Molecular analysis of the

BRCA1 and BRCA2 genes in 32 breast and/or ovarian cancer Spanish families. *Br J Cancer* 2000; 82: 1266-1270.

14. Struewing JP, Brody LC, Erdos MR, Kase RG, Giambarresi TR, Smith SA, et al. Detection of eight BRCA1 mutations in 10 breast/ovarian cancer families, including 1 family with male breast cancer. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1-7.

15. Fentiman IS. Male breast cancer: a review. *Ecancermedicallscience* 2009; 3: 140.

16. Zygiogianni AG, Kyrgias G, Gennatas C, Ilknur A, Armonis V, Tolia M, et al. Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approaches. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 15-9.

17. Cocco P, Figgs L, Dosemeci M, Hayes R, Linet MS, Hsing AW. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 1998; 55: 599-604.

18. Hsing AW, McLaughlin JK, Cocco P, Co Chien HT, Fraumeni JF Jr. Risk factors for male breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 269-75.

19. Xu Z. A case-control study on male breast cancer. *Chinese Public Health* 1991; 10: 1-4.

20. Guenel P, Cyr D, Sabroe S, et al. Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in men: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 571-80.

21. Rosenblatt KA, Thomas DB, Jimenez LM, et al. The relationship between diet and breast cancer in men (US). *Cancer Causes Control* 1999; 10: 107-13.

22. Weiderpass E, Ye W, Adami HO, Vainio H, Trichopoulos D, Nyren O. Breast cancer risk in male alcoholics in Sweden. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 661-4.

23. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005; 10: 471-9.

24. Gunhan-Bilgen I, Bozkaya H, Ustun E, Memis A. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features. *Eur J Radiol* 2002; 43: 246-55.

25. Adibelli ZH, Oztekin O, Gunhan-Bilgen I, Postacı H, Uslu A, Ilhan E. Imaging characteristics of male breast disease. *Breat J* 2010; 16: 510-8.

26. Evans GF, Anthony T, Turnage RH, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am J Surg* 2001; 181: 96-100.

27. Appelbaum AH, Evans GF, Levy KR, Amirkhan RH, Schumpert TD. Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics* 1999; 19: 559-68.

28. Adibelli ZH, Oztekin O, Postacı H, Uslu A. The diagnostic accuracy of mammography and ultrasound in the evaluation of male breast disease: a new algorithm. *Breast Care* 2009; 4: 255-9.

29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines available on line at www.nccn.org.

30. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3628-36.
31. Stalsberg H, Thomas DB, Rosenblatt KA, Jimenez LM, McTiernan A, Stemhagen A, et al. Histologic subtypes and hormone receptors in breast cancer in men: a population-based study in 282 United States men. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 143-51.
32. Gomez-Raposo C, Zambrana Tevar F, Sereno Moyano M, Lopez Gomez M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 451-7.
33. Erhan Y, Zekioğlu O, Erhan Y. Invasive lobular carcinoma of the male breast. *Can J Surg* 2006; 49: 365-6.
34. Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: a morphologic study of 84 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma-a preliminary report. *Cancer* 1998; 83: 2139-49.
35. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Banerjee S, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *The Breast* 1996;5: 141-6.
36. Stierer M, Rosen H, Weitensfelder W, Hausmaninger H, Teleky B, Jakesz R, et al. Male breast cancer: Austrian experience. *World J Surg* 1995; 19:687-92; discussion 692-3.
37. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast: a multiinstitutional survey. *Cancer* 1998; 83: 498-509.
38. Erhan Y, Erhan Y, Zekioğlu O. Pure invasive micropapillary carcinoma of the male breast: report of a rare case. *Can J Surg* 2005; 48: 156-157.
39. Holleb AI, Freeman HP, Farrow JH. Cancer of the male breast. II. *N Y State J Med* 1968; 68: 656-63.
40. Arslan UY, Oksuzoglu B, Ozdemir N, Aksoy S, Alkıs N, Gok A, Kaplan MA, et al. Outcome of non-metastatic male breast cancer. 118 patients. *Med Oncol* 2012; 29: 554-60.
41. Selcukbiricik F, Tural D, Aydogan F, Bese N, Büyükcinal E, Serdengeçti S. Male breast cancer: 37-year study at a single experience center in Turkey. *J Breast Cancer* 2013; 16: 60-5.
42. SorlieT, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-74.
43. SorlieT, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-23.
44. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10393-8.
45. Ge Y, Sneige N, Eltorkey MA, et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast

carcinoma. *Brit Cancer Res* 2009; 11:R28.[doi:10.1186/bcr2258](https://doi.org/10.1186/bcr2258).

46. Gough DB, Donohue JH, Evans MM, et al. A 50-year experience of male breast cancer: is outcome changing? *Surg Oncol* 1993; 2: 325-33.

47. Patten DK, Sharifi LK, Fazel M. New approaches in the management of male breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 309-14.

48. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1960-4.

49. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, 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.

50. Scott-Conner CE, Hochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999; 126: 775-80; discussion 780-1.

51. Gradisher WJ, Anderson BO, Balassonian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A. Breast cancer version 2. *J Natl Compr Cancer Netw* 2015; 13: 448-75.

52. 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.

53. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma : a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999; 85: 629-39.

54. Giordano SH, Perkins G, Garcia SM, et al. Male breast cancer: the M.D. Anderson experience with adjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: S42.

55. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebwohl DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994; 74: 74-7.

56. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh, *Lancet* 1987;2: 171-5.

57. 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; 90: 26-30.

58. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 55-60.

59. Izquierdo MA, Alonso C, De Andres L, Ojeda B. Male breast cancer. Report of a series of 50 cases. *Acta Oncol* 1994; 33: 767-71.

60. Hayes. Pharmacologic treatment of male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2499-510.

61. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002; 137: 678-687.
62. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, Hayes V. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2370-7.
63. Agrawal A, Cheung KL, Robertson JF. Fulvestrant in advanced males breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 123.
64. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al. The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer* 1993; 71: 154-61.
65. 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.
66. Crew KD, Neugut AI, Wang X, et al. Racial disparities in treatment and survival of male breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1089-98.
67. Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, et al. Male breast cancer: pathological and immunohistochemical features. *Anticancer Res* 1997; 17: 2335-8.
68. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, et al. Male breast carcinoma: correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-neu and p53 with treatment and survival. A study of 65 cases. *Mod Pathol* 2002; 15 : 853-61.
69. Look MP, van Putten WL, Duffy MJ, et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 116-28.
70. Meijer-van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, et al. Clinical relevance of biologic factors in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68: 249-60.
71. Kwiatkowska E, Teresiak M, Filas V, Karczewska A, Breborowicz D, Mackiewicz A. BRCA2 mutations and androgen receptor expression as independent predictors of outcome of male breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4452-9.
72. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1330-2.

