

Erkek meme kanseri

Male breast cancer

Şerife Şimsek*, Metin Çakmakçı*

Epidemiyoloji

Erkek meme kanseri (EMK) ilk kez Wainwright tarafından 1927 yılında rapor edilmiştir(1) . EMK meme kanseri nadirdir ve tüm meme kanserlerinin %1'ini kapsar. Erkeklerde saptanan yeni kanserlerin sadece %0.2 sini oluşturur. Gelişmiş ülkelerde invazive erkek meme kanserlerinin kadın meme kanserlerine oranı 1'e 100'dür. Çocukluk çağında ve adolesan dönemde tıpkı kadınlarda olduğu gibi oldukça nadir görülür ve görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Ortalama görülme yaşı 65 ile 67 yaşlarıdır ve Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da EMK bir yaşlı hastalığıdır (2-7).

Görülme sıklığı bölgelere göre değişir, kadınlarda da meme kanserlerinin sık olduğu Amerika ve İngiltere'de EMK sıklığı fazla iken, kadın meme kanseri insidansının düşük olduğu Japonya gibi ülkelerde insidans düşüktür. Erkeklerde tanının daha geç konuluyor olmasına bağlı olarak EMK lerinde kadın meme kanserlerine göre hayatta kalım daha düşüktür(7,8).

Etiyoloji

Risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilir: Ailede meme kanseri öyküsü, genetik anomaliler (11q13 ve 8. kromozomda heterozigote kaybı, p53 ve BRCA-2 mutasyonları), Askenazi Yahudi ırk kökeninin olması, hiperöstrojenizm ile birlikte olan durumlar (testiküler disfonksiyon, jinekomasti, eksojen östrojen kullanımı, obesite ve Klinefelter sendromu), göğüs duvarına radyasyon öyküsü, ileri yaş, hiç evlenmemiş olmak, daha önceden benign meme hastalığı öyküsü olması coğrafik (çevresel) ve iklim değişiklikleri, uzamış ısı maruziyeti (prolaktin üretimini artırır), sigara ve hızlı kilo alımı öyküsü veya amfetamin kullanımı (9-16).

Hsinh ve arkadaşları yaptıkları vaka-kontrol çalışmalarında yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek sosyo ekonomik statusun erkekte meme kanseri insidansının artışında önemli olduğunu göstermişlerdir. Bulgular aynı zamanda sedanter bir yaşam tarzında uzak yaşamanın, az sebze meyve yemenin ve daha çok kırmızı et tüketmenin EMK insidansının yük-

* Acıbadem Sağlık Grubu, Genel Cerrahi Departmanı, İSTANBUL

Dr. Şerife ŞİMŞEK
Acıbadem Kozyatağı Hastanesi İnönü Cad. Okur Sokak
No:20 34742 Koztayağı / İSTANBUL
Tel: (0533) 254 45 12 Faks: (0216) 571 41 95
e-posta: serife70@hotmail.com

selmesi ile birlikte olabileceğini destekler tarzdadır(8,10,15,17,18).

Erkek meme kanserlerinin %5-30'u aile öyküsüne sahiptir. Aile öyküsünde maternal veya paternal öykünün olması veya ailede etkilenen kişi sayısı daha az önemlidir. Bu nedenle genetik olarak BRCA1 ve BRCA2 ve diğer moleküler genetik markerların belirlenmesi önemlidir. Siroz; hiperöstrojenik durum oluşturması nedeniyle meme kanseri riskini artırmaktadır. Sorensen ve arkadaşlarının çalışmasında Danimarka'da sirozlu hastalarda meme kanserinin beklenenden 4 kat daha fazla olduğu ve bunun nedeninin bu hastalarda endojen östrojen seviyelerinin yüksekliğinin olabileceğini belirtilmektedir(8). Sirozdaki hormonal değişiklikler; Klinefelter sendromundakilere oldukça benzerdir. Klinefelter sendromunda hastalarda; yüksek plazma östradiol ve düşük testosteron düzeyi, yüksek lüteinizan hormon ve follikül stimulan hormon düzeyleri söz konusudur ve karakteristik olarak infertilite ve jinekomasti görülür. Klinefelter sendromunda EMK riski normal erkeklere göre 20 kat daha fazladır.

Benzer hormon düzensizlikleri orşit veya inmemiş testis gibi testiküler disfonksiyonlarda da görülür. Jinekomasti önemli bir risk faktörüdür çünkü yüksek östrojen ve azalmış testostere düzeyleri ile birlikte olan feminizasyonun göstergesidir. D'Avanzo ve La Vecchia; hiç çocuğu olmayan kişilerin, baba olan kişilere göre 5 kat daha fazla meme kanseri adayı olduklarını belirtmişlerdir(19). Çevresel faktörler düşünüldüğünde ise sabun ve parfüm işçileri daha yüksek risk altındadırlar. Benzer olarak çelik sanayiinde çalışanlarda genetik düzeyde karbon ve derivelerinin yaptığı hasar

nedeniyle meme kanseri riski artmaktadır. Isı veya elektromanyetik alanlar ve göğüs duvarına radyasyon öyküsü meme kanserine eğilimi artırmaktadır. Sigaranın etkinliği konusunda otörler arasında çelişki mevcuttur. Obesite peripherel aromatisasyon yolu ile östrojen seviyesini yükseltmesi nedeniyle bir risk faktörüdür (4,6).

Genetik

Çalışmalara göre meme kanserli erkeklerin %40'ı genlerinde mutasyonlar taşımaktadırlar. Hem BRCA1 ve hem de BRCA2 mutasyonları kadında meme kanserine yol açabilirler ancak sadece BRCA2 mutasyonu erkek meme kanserlerinde önemlidir. Mavraki ve arkadaşları erkek meme kanserlerinin %7-11'inde BRCA mutasyonlarının olduğunu belirtmişlerdir(20). BRCA1 and BRCA2 mutasyonlarına tek tek alınan genç meme kanserlilere göre bu mutasyonları taşıyan yüksek riskli ailelerdeki genç meme kanserlilerde daha sık rastlanmaktadır(1,22-25).

BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları prostat kanserlerini artırmaktadır bu artış BRCA1 için üç kat ve BRCA2 için 3-7 kat olarak belirlenmiştir. Absolut risk 74 yaş itibarı ile %6-14 olarak verilmektedir. BRCA2 taşıyıcıları ayrıca mide, pankreas, baş-boyun kanserleri, oküler melanoma, fallop tüpleri kanseri, safra keseksi ve safra kanalları malignitesi riski altındadırlar(21,26-28).

Ailede çok sayıda meme kanserinin olduğu ailelerde her çocuk %50 oranında hastalıkla ilişkili alleli taşır. Ailenin bir dalı birçok meme kanseri içerirken bir diğer aile dalında hiç meme kanserine rastlanmayabilir. EMK'leri BRCA2 ilişkili ailelerde BRCA1 ilişkili ailelerden daha sık rast-

lanmaktadır(29).

Ottini ve arkadaşları İtalya için EMK'lerinde genetik konusunu araştırmışlar ve Orta İtalya'da EMK'lerinin %16'sında yapısal olarak BRCA1/BRCA2 mutasyonlarının olduğunu belirlemişlerdir. BRCA2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanserlerinin agresif, yüksek grade ve c-erbB-2 ekspresyonu olduğunu göstermişlerdir(30).

Diğer moleküler markerlar; Bcl-2, p53, c-erb-2, cyclin D1, epidermal growth factor reseptör olarak sıralanabilir(4,6). DNA ploidi, epidermal growth factor ekspresyonu, HER-2 onkojen ekspresyonu ve östrojen reseptör varlığının hastalısız yaşamda önemi henüz tam olarak gösterilememiştir(7).

Klinik

Hastaların çoğu ağrısız subareolar kitlelerle gelirler. Bazen kitle palpasyonla ağrılı olabilir ve klinik olarak jinekomasti ve meme başı retraksiyonu ile birlikte olabilir. İlerlemiş hastalık ise; spontan ağrı veya hassasiyet, meme başı retraksiyonu, meme başından kanlı akıntı, deride ülserasyon ve Paget Hastalığı ile karakterizedir. Kitle %70-90 vakada santral olarak yerleşiktir. Çok sık olmayarak dış kadranlarda olabilir. Çapları ortalama olarak 2.0-3.5 cm arasında olmakla birlikte 0.5-12.5 cm arasında değişebilmektedir.

Deriye veya kaslara fiksasyon olabilir ve aksiller adenopati olabilir. Hastalık sol memede biraz daha fazla meydana gelme eğilimindedir. Vakaların %5'i bilateraldir. Fizik muayenede genellikle meme başı veya areola altında ele sert, kenarları düzensiz gelen ağrısız kitleler tesbit edilir. Tanı anında hastaların %40-50'sinde aksiller tutulum klinik

olarak mevcuttur. Jinekomastinin varlığı değişiklikler göstermektedir. Orta yaşlı erkeklerin %30'undan fazlasında ve yedinci dekattakilerin %60'ında benign histolojik jinekomasti mevcuttur. Malign olmayan jinekomasti vakalarının %95'inde jinekomasti bilateraldir. Jinekomasti; subareolar veya meme başı altında ağrısız, hassas olmayan sert kitlelerle birlikte veya pektoral fasiaya fiks ve cilt değişiklikleri ile birlikte olabilir ki bu son durum kanser yönünden daha şüphelidir. Kemik ağrısı ve öksürük gibi nonspesifik bulgular uzak metastazların habercisi olabilir. Erkek meme kanserlerinde %5-15 hastada ikincil malignite olarak prostat, gastrointestinal kanal, akciğer ve deri maligniteleri görülebilir(4,6,31-33).

Patoloji

EMK'lerinde en sık invaziv karsinoma tipi duktal adeno karsinom (vakaların %70-95'i) ve papiller karsinomdur (%5). Erkeklerde pür duktal karsinoma insitu tanısı oldukça nadir olup tüm EMK lerinin %1,9-15'ini oluşturmaktadırlar. 1998 yılı itibarı ile pür erkek DCIS 132 vaka olarak bildirilmiştir. Erkeklerde lobül yapısının olmayışına bağlı olarak lobular karsinoma çok nadirdir (Vakaların sadece %1'inde). Lobül yapısı normal hormonal düzende erkeklerde görülmezler ancak jinekomastide tesbit edilirler. Klinefelter sendromunda lobüler karsinom görülür. Diğer meme kanseri subtipleri erkeklerde son derece az görülür. Reseptör pozitivitesi kadınlardan daha yüksek olarak bulunmaktadır (%85'in üzerinde hastada pozitif). Tek taraflı meme kitlesi olan 40 veya daha yaşlı hastalar araştırmayı hakettirmektedirler(5,6,10-12,31-33).

Wang-Rodriguez ve arkadaşları; serilerinde ER-pozitifliği oranını %95 olarak belirlemiş ve univariate analizde bu hastalarda survival'in ER-negative tümörlü hastalardan daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Yine bu seride p53 mutasyonu %15.4, Ki-67 %10.6 olarak, c-erbB-2 ise %9 olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalarda EMK lerinin %18-58'i p53 pozitif, %20-40'i Ki-67 pozitif, ve %1.7-45 c-erbB-2 pozitif olarak bulunmuştur. EMK lerinde hormonal düzensizlik, çevresel faktörlere maruziyet kanserlerin insidansında ve fenotiplerinde değişikliklere neden olmaktadır (7,34-40).

Mc Divitt ve Stewart tarafından ilk kez 1966 yılında tanımlanan ve ayrı bir antite olan, juvenile meme kanseri olarak da adlandırılan sekretuar meme kanseri genellikle erkeklerde çok nadir görülmesine rağmen erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda görülmektedir (2,3,17,36).

Tanı

Tanı için öncelikle tam bir anamnez alınmalı ve klinik muayene yapılmalıdır. Mamografi malign kitleyi benign kitleden ayırt edebilir. Normal erkek mamografisi yağ dokuyu, duktal veya konnektif dokuyu ayrıntılı olarak gösterir. Kanser; subareolar veya nipple altında, spiküler sınırlar gösteren, sıklıkla lobule ve yapısal distorsiyona yol açan kitle olarak görülür. Mikrokalifikasyonlar sık değildir ve eğer var ise gruplaşmadan ziyade geniş ve yuvarlak şekilli bir alanda olma eğilimindedirler. Jinekomasti genellikle simetrik olarak bilateral retroareolar bölgelerde artmış densitenin oluşturduğu yuvarlak kitleler şeklinde görülürler. Erkekde meme kitlelerinin ayrıncı tanısı oldukça geniş bir alanı

kapsamaktadır: kanser, jinekomasti, abse, hematoma, lipoma, yağ nekrozu, duktal ektazi, intraduktal papillom, sarkom, kist, metastatik hastalık dikkatle ekarte edilmelidir. Tanıda ultrasonografi daha az sıklıkla kullanılmaktadır. Duktografi palpe edilen bir kitlenin olmadığı meme başı akıntılarında anormal intraduktal lezyonları tesbit etmede faydalı olabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) çok sensitif ve spesifik olarak bulunmuş olup EMK kuşkulu hastalarda preoperatif olarak mutlaka yapılmalıdır. Volpe ve arkadaşları kanserin jinekomastiden ayırt edilmesinde mamografi ve İİAB'nin yararlı olduğunu ama 50 yaşın altında, santral, ağrılı, indure olmayan meme kiteli hastalarda mamografinin endike olmadığını söylemektedirler. Bazı otörler tüm şüpheli lezyonlara cerrahi veya core biyopsi yapılması gerektiğini savunmaktadırlar(6,41-44).

EMK'li hastalarda magnetik rezonans görüntüleme muhtemelen kadıncı ile aynı yarar ve sınırlamalara sahiptir. Klinik şüphenin veya konvansiyonel tekniklerin sonuçlarının açıklanmasına yardımcı olmaktadır. Bu teknik preoperatif olarak tümörün gerçek boyutunun belirlenmesinde, multifokalitenin-multisentrisitenin araştırılmasında, karşı memenin değerlendirilmesinde, göğüs duvarı veya meme başının muhtemel infiltrasyonunun belirlenmesinde rol oynayabilir(5).

Tedavi

EMK tedavisinde en önemli ve efektif tedavi modalitesi cerrahidir. Bugün EMK tedavisi iki nedenle güçtür. Birincisi, hastalığa genellikle ileri yaşlarda tanı konmaktadır ve ikincisi ve teknik yönden; local rekürrensten kaçınabilmek için daha geniş

cildin feda edilmesi gerekliliğidir. European Institute of Oncology'de koruyucu meme cerrahisi yönünde araştırmalar yapılmaktadır ve buna yönelik olarak EMK'lerinde sentinel lenf bezi biyopsisi olduğu kadar internal mammarian zincir lenf nodunun biyopsisi konusunda da çalışılmaktadır(45,46).

İnternal mammarian lenf nodunun diseksiyonu agressif ve prognozu değiştirmeyen bir yaklaşım gibi görünse de prognostik önemi yönünden yapılmaya değer görünmektedir. Hem aksiller ve hem de internal mammarian lenf nodlarının tutulduğu hastalarda prognozun daha kötü olduğuna dair veriler mevcuttur (47). Prosedür; güvenli ve hastanede kalma süresini artırmıyor görünmektedir. European Institute of Oncology çalışmalarında otörler çapı 2,5 cm'yi aşmayan ve klinik olarak nodal tutulumun olmadığı hastalarda sentinel lenf bezi biyopsisinin; basit, kolayca uygulanabilir, aksiller evrelemenin doğru bir şekilde yapılabilmesini sağladığını savunmaktadırlar. Bu şekilde tutulmamış lenf nodlarının gereksiz olarak radikal şekilde tedavi edilmelerini engellemekte bu da tedavi maliyetini, hastanede kalış süresini ve en önemlisi de ileride gelişebilecek olası komplikasyonları engellemektedir(45,46,48-50).

EMK'lerinde küçük tümörlerde bile nodal metastazlara rastlanmaktadır. Bu nedenle EMK'lerinde cerrahi tedavi modifiye radikal mastektomi ve sentinel lenf bezi biyopsisi (küçük tümörler ve klinik olarak aksillanın tutulmadığı durumlarda) veya aksiller lenf nodu diseksiyonudur. EMK'lerinin daha az sıklıkta görülüyor olması nedeniyle EMK'lerinde meme koruyucu yaklaşıma ait klinik randomize çalışma henüz yoktur(1,3,4,7,51-54).

EMK'lerinde adjuvant terapi kadın meme kanserlerine göre daha az araştırılmış ve randomize klinik kontrollü çalışmalarda henüz değerlendirilmemiştir. Bu tür karşılaştırmalı çalışmalar kadın meme kanserlerinde karşılaştırılmalı olarak çalışıldığı için EMK'lerinde de kadın meme kanserleri için öneriler doğrultusunda tedavi yapılmaktadır. Nod negatif hastalar tıpkı kadınlardaki gibi tedavi yapılır ve bu konuda kadın ve erkekler arasında tedaviye yanıt konusunda farklılık olduğuna dair kanıt yoktur. Nod pozitif hastada kemoterapi ve tamoxifen ve diğer hormonal tedaviler kullanılmış ve bu tedavilerin tıpkı kadınlarda olduğu gibi yaşam oranını artırdığı görülmüştür(7).

EMK'lerinin %65-85'i östrojen reseptör pozitif ve %67'si progesteron reseptör pozitifdir. Hormon pozitif tüm hastalarda hormonal tedavi önerilir. Ancak Tamoxifenin kullanımını sınırlayan yan etkileri ki bunlar sıcak basmaları ve impotans ve jinekomastidir, EMK'lerinde Tamoxifen kötü tolere edilmesine neden olmaktadır.

Östrojen reseptör pozitif kadın meme kanserlerinde Tamoxifen ile yapılan adjuvant hormonal tedavi yaşam oranını önemli ölçüde artırmaktadır. EMK'lerinde bulunan yüksek östrojen pozitifliği nedeniyle hormonal tedavi teorik olarak çok ümit vericidir. Ancak EMK'lerinde adjuvan tamoxifen kullanımına dair randomize çalışma yoktur(7).

Hormon negatif tümörlerde kemoterapi önerilir(5,6). Adjuvan kemoterapi erkeklerde daha az çalışılmıştır ama var olan bilgiler kemoterapinin yararını desteklemektedir. Erkek meme kanserlerine ait belirli bir kılavuz olmadığı için 1 cm den büyük olan ve nod pozitif olan

tümörlerde tedavide kılavuz olarak aynı kliniğe sahip kadınlarda uygulanan kemoterapi şemaları uygulanmaktadır(7).

Literatürde pek çok çalışma EMK'lerinde radyoterapinin yaşam oranı üzerine net yararını belirtmemektedirler. Tümörün aksilladan tam olarak temizlenemediği durumlarda radyoterapinin yararı açıktır. EMK'lerinde internal mammarian zincir tutulumunun daha fazla olduğu ve böyle bir durumda teorik olarak yararlı olduğu bilinen radyoterapinin mastektomi sonrası EMK'lerinde yeri yoktur(4,6,55). EMK'lerinde terapötik kararların kadınlar için izlenen tedavi kılavuzları doğrultusunda verilmesi doğru olacaktır. Mastektomi ve aksiller diseksiyon sonrası radyoterapi endikasyonları kadın meme kanserlerinde postmastektomi radyoterapi önerileri doğrultusunda belirlenmelidir. T3 hastalık ve/veya dört veya daha fazla nod tutulumunun olduğu kadın meme kanserlerinde postmastektomi radyoterapi American Society of Clinical Oncology tarafından belirlenen kılavuzlar aracılığı ile önerilmiştir. Bu nedenle rutin mastektomiler sonrasında EMK'lerinde postmastektomi radyoterapi önerilmemektedir. EMK'lerinde ileri evre tümörlerde ve/veya metastatik aksiller lenf nodları varlığında radyoterapi uygulanmalıdır. Konservatif cerrahi (tümörektomi, lumpektomi, kadran- tektomi) EMK'lerinde nadiren kullanılmaktadır. Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir. Eğer meme koruyucu cerrahi uygulanacaksa radyoterapi endikasyonudur ve endikasyonlar kadınlardaki ile aynıdır(7).

Evre II veya daha yüksek evreli EMK'lerinde sistemik kemoterapi verilmelidir. Ençok kullanılan rejimler;

CMF (cyclophosphamide-methotrexate-5-fluorouracil), FAC (5-fluorouracil-Adriamycin-Cyclophosphamide) ve diğer antrasiklin bazlı rejimlerdir. Nod negatif hastalıkta sistemik kemoterapinin etkinliğinin ne olduğuna dair çalışmalara ihtiyaç vardır. Nod pozitif hastalar; cerrahi ile birlikte kemoterapi ve tamoksifen kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. Yaş, lenf nodu, tümör boyutu, metastatik hastalığın olup olmaması tedavinin seçiminde rol oynar. Giordano ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Anastrozolün metastatik hastalıkta etkindir ancak cevap oranı erkeklerde diğer hormonal tedavilerden daha düşük olarak saptamışlardır. Bu konuda ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Nod pozitif genç hastalar kemoterapi ile güvenle tedavi edilebilir. Büyük tümürlü, aile öyküsü olan ve östrojen reseptörü pozitif olan hastalara hormonal tedavi verilmelidir (2,6,56-58).

Summary: Male breast cancer

Carcinoma of the breast in male gender is rare, presents less than 1% of all breast cancers. Risk factors include these following characteristics: family history, genetic abnormalities, conditions associated with relative hyper estrogenism, prior chest wall irradiation and some drugs. Most patients present with a painless, firm, subareolar lump, may be associated by clinical gynecomastia and nipple retraction, a bloody nipple discharge, skin ulceration and Paget's disease.

The most common types of invasive carcinoma are infiltrating ductal adenocarcinoma and papillary carcinoma. Diagnostic tools are meticulous history and clinical examination. Mammography may be helpful. Magnetic resonance imaging in male breast cancer might have same benefits and restrictions as in female breast cancer. Surgery remains the most important and effective treatment modality for breast cancer in men. Sentinel lymph node biopsy seems to be a simple and reliable method for staging the axilla accurately, avoiding unnecessary radical treatment of uninvaded lymph nodes. The role of adjuvant therapy in male breast cancer is less well established than those in female cancer and has not been evaluated in randomized clinical trials. Hormonal therapy is recommended in all receptor-positive patients. There is a clear indication for radiotherapy when it is impossible to lift the entire tumour burden from the axilla.

Key Words: Male, breast, cancer

Palyatif tedavide hormonal tedavi ve radyoterapi veya kemoterapi ve radyoterapi rekürren hastalarda kullanılabilir. Sistemik kemoterapi ikincil tedavi olarak saklanmalıdır çünkü çoğu EMK'i hormonal manüplasyonuna cevap vermektedir (4,6,40, 59-61).

EMK'lerinin kadın meme kanserlerinden daha farklı bir antite olarak kabul edilmesi ve kendine özel tedavi

kılavuzlarının oluşturulması için ileri araştırmalara gerek vardır. Bu tanımlamalar EMK'lerinin tedavi modalitelerine daha fazla odaklanmaya ve yaşam oranının artırılmasına yardımcı olacak ve belki hem kadında ve hem de erkekte meme kanserinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Wainwright JN. Carcinoma of the male breast: Clinical and pathologic study. Arch Surg, 1927;14:836-59.
2. Buzdar AU. Breast cancer in Men. Oncology (Williston Park), 2003;17(10):1661-64.
3. Joseph A, Mokbel K. Male breast cancer. Int J Fertil Womens Med. 2004;49(5):198-99
4. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):20-6.
5. Volm MD. Male breast cancer. Curr Treat Options Oncol 2003;4(2):159-64.
6. Tischkowitz MD, Hodgson SV, Fentiman IS. Male breast cancer: aetiology, genetics and clinical management. Int J Clin Pract, 2002;56(10):750-54.
7. O'Malley C, Shema S, White E. Incidence of male cancer in California 1988-2000: racial/ethnic variation in 1759 men. Breast Cancer Res Treat, 2005;93(2):145-50.
8. Giordano SH. A review of diagnosis and management of male breast cancer. Oncologist, 2005;10(7):471-9.
9. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Int Med, 2002;137(8):678-87.
10. Blaumeiser B, Tjalma WAA, Verslegers I, De Schepper AM, Buytaert P. Invasive papillary carcinoma of the male breast. Eur Radiol, 2002;12:2207-10.
11. Meguerditchian AN, Falardeau BA, Martin G. Male breast carcinoma. J Can Chir, 2002;45(4):296-302.
12. Gennari R, Curigliano G, Jerezek-Fossa BA et al. Male breast cancer: a special therapeutic problem. Anything new? (Review). Int J Oncol, 2004 ;24(3):663-70.
13. Coard K, McCartney T. Bilateral synchronous carcinoma of the male breast in a patient receiving estrogen therapy for carcinoma of the prostate: cause or coincidence? South Med J, 2004;97(3):308-10.
14. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. J Natl Can Inst, 2002;94(17):1330-32.
15. Wilson CH, Griffith CD, Shrimankar J, Douglas F. Gynaecomastia, neurofibromatosis and breast cancer. Breast, 2004;13(1):77-9.
16. Thorlacius S, Tryggvadottir L, Olafsdottir GH et al. Linkage To BRCA2 region in hereditary male breast cancer. Lancet. 1995;346:544-45.
17. Brenner B, Fried G, Levitzki P et al. Male breast carcinoma in Israel: higher incidence but possibly prognosis in Ashkenazi Jews. Cancer, 2002;15;94(8):2128-33.
18. Gerber B, Mylonas I. Reduction of the risk of breast cancer. Zentralbl Gynakol, 2003;125(1):6-16.
19. D'Avanzo B, La Vecchia C. Risk factors for male breast cancer. Br J Cancer, 1995;71:1359-62.
20. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdottir GH, Sigvaldason H, Tryggvadottir L. et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. Lancet., 1998;352:1337-39.
21. Eeles RA, Powles TJ. Chemoprevention options for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol, 2000;18(21):93-99.
22. Peto J, Collins N, Barfoot R. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early onset breast cancer. J Natl Cancer Inst, 1999;91:943-49.
23. Pharoah PD, Lipscombe JM, Redman KL, et al. Familial predisposition to breast cancer in a British population: Implications for prevention. Eur J Cancer, 2000;36:773-79.
24. Brewster A, Helzlsouer K. Breast cancer epidemiology, prevention, and early detection. Curr Opin Oncol., 2001;13(6):420-25.
25. Hadjisavvas A, Charalambous E, Adamou A et al. BRCA2 germline mutations in Cypriot patients with familial breast/ovarian cancer. Hum Mutat, 2003;21(2):171.
26. Ford D, Easton DF, Bishop DT. et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Lancet, 1994;343:692-95.
27. Phelan CM, Lancaster JM, Tonin P. et al. Mutation analysis of the BRCA2 gene in 49 site-specific breast cancer families. Nat Genet, 1996;13:20-122.
28. Arver B, Du Q, Chen J et al. Hereditary breast cancer: A review. Cancer Biol, 2000;10:271-88
29. Tonin PN. Genes implicated in hereditary breast cancer syndromes. Sem Surg Oncol, 2000;18:281-86.
30. Ottini L, Masala G, D'Amico C et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumour characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. Cancer Res, 2003;15;63(2):342-47.
31. Ribiero G, Swindell R, Harris M et al. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. The Breast, 1996;5:141-45.
32. Gross 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;85:6629-39.

33. Dicker AP. The safety and tolerability of low-dose irradiation for the management of gynecomastia caused by anti androgen mono therapy. *Lancet Oncol*, 2003;4:30-6.
34. Muir D, Kanthan R, Kanthan SC. Male versus female breast cancers. Apopulation-based comparative immuno histochemical analysis. *Arch Pathol. Lab Med*, 2003;127(1):36-41.
35. 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(8):853-61.
36. De Bree E, Askoxylakis J, Giannikaki E et al. Secretory carcinoma of the male breast. *Ann Surg Oncol*, 2002;9(7):663-67.
37. Simmons RM. Male ductal carcinoma in situ presenting as bloody nipple discharge: A case report and literature review. *The Breast*, 2002;8(1):112-14.
38. Hittmair AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast. *Cancer*, 1998;85:2139-49.
39. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA et al. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*, 2004 ;83(1):77-86.
40. Olsson H. Estrogen receptor content in malignant breast tumors in men--a review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2000;5(3):283-7.
41. Volpe C, Raffetto JD, Collure DW et al. Unilateral male breast masses: Cancer risk and their final evaluation and management. *Am J Surg*, 1999;65:250-53.
42. Joshi A, Kapila K, Verma K. Fine needle aspiration cytology in the management of male breast masses. Nineteen years of experience. *Acta Cytol*, 1999;43:334-38.
43. Kapila K, Verma K. Cytology of nipple discharge in florid gynecomastia. *Acta Cytol*, 2003;47(1):36-40.
44. Westenend PJ, Jobse C. Evaluation of fine-needle aspiration cytology of breast masses in males. *Cancer*, 2002;25;96(2):101-4.
45. Gennari R, Renne G, Travaini L et al. Sentinel node biopsy in male breast cancer: future standard treatment. *Eur J Surg*, 2000;167:461-62.
46. Gennari R, Ballardini B, Costa A. Biopsy of axillary and internal mammary sentinel node for complete nodal staging in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2000;28:557-59.
47. Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. Thirty-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer*, 1999;35:1320-25.
48. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS et al. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol*, 2004;1;86(2):74-7.
49. Gennari R, Scelsi M, Greco B et al. Complete nodal staging in male breast cancer. (Biopsy of axillary and internal mammary sentinel node. *J Exp Clin Cancer Res*, 2004;23(1):163-5.
50. De Cicco C, Baio SM, Veronesi P et al. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Nucl Med Commun*, 2004 ;25(2):139-43.
51. Vetto J, Paddock D, Eppich H et al. Stages at presentation, prognostic factors, and outcome of breast cancer in males. *Am J Surg*, 1999;177:379-83.
52. 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.
53. Albo D, Ames FC, Hunt KK et al. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat*, 2003;77(1):9-14.
54. Tischkowitz MD, Hodgson SV, Fentiman IS. Male breast cancer: aetiology, genetics and clinical management *Int J Clin Pract*, 2002;56(10):750-54.
55. Chakravarthy A, Kim CR. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol*, 2002;65(2):99-103.
56. Patel HZ 2nd, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast. *Cancer*, 1989;64:158-85.
57. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU et al. Efficacy of Anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol*, 2002;25(3):235-37.
58. Zabolonty 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;1;90(1):26-30.
59. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ et al. Carcinoma of the breast in males: A multi institutional survey. *Cancer*, 1998;83:498-509.
60. Wick MR, Sayadi H, Ritter JH. Low stage carcinoma of the male breast. A histologic, immunohistochemical, and flow cytometric comparison with localized female breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 1999;111:59-69.
61. Lopez M, Di Lauro L, Lazzaro B et al. Hormonal treatment of disseminated male breast cancer. *Oncology*, 1985;42:345-49.