

## سرطان پستان مردان

دکتر سیدعباس میرمالک\*، دکتر فاطمه الهام‌کنی\*\*

چکیده:

زمینه و هدف: بررسی مقالات و جمع‌آوری منابع اطلاعاتی مربوط به سرطان در مردان

مواد و روش‌ها: در جستجوی منابع برای این مقاله با اشاره به سرطان پستان مردان در نیم دهه اخیر بیش از ده هزار مورد ارتباط که ۳۴۷۲ مورد به طور مستقیم مربوط به سرطان پستان در مردان است انتخاب و در مجموع به ۱۹۸ مقاله و پایگاه اطلاعاتی از سال ۱۹۸۲ تا اواخر ۲۰۰۶ اشاره شده است. در این مرور نحوه بیمار یابی، غربالگری تشخیصی، درمان و پیش‌آگهی در مطالعات مختلف مقایسه شده است.

یافته‌ها: سرطان پستان مردان یک درصد از سرطان‌های مردان را شامل می‌شود. اغلب با کشف توده‌ای بدون درد مراجعه می‌کنند. متوسط سن بیماران در کشورهای مختلف حدود ۶۰ سال است. نوع پاتولوژی تقریباً همیشه از نوع **Invasive Ductal** است. استفاده از غربالگری ماموگرافی فقط در بیماران با سابقه فامیلی درجه اول یا مثبت بودن بررسی کروموزومی صورت می‌گیرد. درمان جراحی اغلب به صورت ماستکتومی اصلاح شده یا رادیکال توصیه می‌شود هر چند که جراحی حفظ پستان هم مطرح بوده است. کارآزمایی بالینی وسیعی برای مقایسه روش‌های شیمی درمانی در آقایان صورت نگرفته و درمان در مردان مشابه خانم‌ها انجام می‌گیرد. پیش‌آگهی و درمان ظاهراً یکسان است ولی اغلب مردان به علت فقدان اطلاعات کافی دیر مراجعه می‌کنند.

نتیجه‌گیری: افزایش آگاهی مردان، ارتقاء کیفیت بررسی این بیماری در مردان و آموزش‌های همگانی ضروری است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان مردان

زمینه و هدف

چشم‌گیری یافته است که باعث جلب توجه بسیاری از محققین به این بیماری شده است.<sup>۱-۷</sup> بر خلاف اینکه آگاهی بیماران و توصیه‌های لازم در مورد سرطان پستان در زنان، روز به روز رو به رشد است، ولی این مسئله در مورد مردان صدق نمی‌کند، چرا که اطلاع‌رسانی

سرطان پستان در مردان بیماری نادری است که تنها ۱٪ از موارد سرطان پستان را به خود اختصاص می‌دهد و ۱/۵ - ۰/۲٪ از کل سرطان‌های مردان را شامل می‌شود.<sup>۱-۵</sup> میزان بروز سرطان پستان در مردان ۲۰۰ برابر کمتر از این بیماری در زنان است؛<sup>۶</sup> ولی بروز آن طی سال‌های اخیر افزایش

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۷۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران، بیمارستان بوعلی

\*\* متخصص جراحی عمومی

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۰۷/۲۴

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۱۲/۲۲

در مورد این بیماری ناقص و ناکافی است. این بیماران اغلب مدت مدیدی با علائم خود زندگی می‌کنند و دیرتر مراجعه می‌نمایند، لذا هنگام مراجعه در مراحل (Stage) بالاتری نسبت به همسالان مؤنث خود قرار دارند، در حالی که با توجه به وضعیت تشریحی پستان در مردان، امکان کشف توده‌ها در مراحل اولیه بیماری وجود دارد.<sup>۱۱</sup>

هرچند این بیماری در مردان نادر است، ولی مشابهت‌های فراوانی با سرطان پستان در زنان دارد؛<sup>۷</sup> البته خصوصیات زیست‌شناختی سرطان پستان در مردان، بیشتر شبیه سرطان پستان در زنان یائسه است تا زنان در دوره پیش از یائسگی.<sup>۱۲</sup>

بروز این بیماری در مردان نیز همانند زنان باعث ایجاد تألمات روحی، به هم خوردن تصویر ذهنی از جسم و افزایش اضطراب و افسردگی در مردان می‌شود که لزوم حمایت‌های همه‌جانبه در زمینه تشخیص زود هنگام و درمان کافی در این بیماران را ایجاب می‌کند.<sup>۱۳</sup>

### همه‌گیر شناسی

در ایالات متحده آمریکا، ۱۵۰۰ مورد جدید سرطان پستان در مردان، در طی یک سال کشف می‌شود که موجب مرگ و میری معادل ۴۰۰ مورد در سال می‌گردد.<sup>۱۵ و ۱۴</sup>

میزان بروز (Incidence) سرطان پستان در مردان از ۰/۹ مورد به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۱۹۹۰ به ۱/۵ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۲۰۰۰ افزایش یافته است،<sup>۱۷ و ۱۶</sup> که نشان دهنده افزایش قابل توجه این بیماری طی سال‌های اخیر است، ولی میزان مرگ و میر ناشی از آن تغییری نکرده است.<sup>۱۹ و ۱۸</sup>

میزان بروز وابسته به سن در مردان ثابت است، در حالی که در زنان میزان بروز وابسته به سن با افزایش سن بیشتر می‌شود.<sup>۱۲</sup>

بر اساس مطالعات مختلف، سرطان پستان در مردان معمولاً در دهه هفتم زندگی (۶۰-۶۹ سالگی) ظاهر می‌کند، که حدوداً ۱۰ سال پیرتر از همسالان مؤنث خود می‌باشد<sup>۱۹ و ۱۸</sup> و متوسط سنی آنها در زمان تشخیص بیماری ۶۴ سال است.<sup>۲۸-۳۵</sup>

در سرطان پستان مردان نیز همانند زنان، تفاوت‌هایی از نظر بروز بیماری در نژادهای مختلف به چشم می‌خورد؛ بر

خلاف شیوع بیشتر سرطان پستان در زنان سفید پوست، سرطان پستان در مردان سیاه پوست بیشتر است؛<sup>۳۶</sup> و در این بیماری نسبت مرد به زن در مورد سیاه پستان بالاتر از سفید پستان است،<sup>۱۲</sup> به طوری که میزان بروز این بیماری در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر سیاه پوست ۱/۶۵، در سفید پستان ۱/۳۱، در نژاد اسپانیولی ۰/۶۸ و در آسیایی‌ها ۰/۶۶ است. سن زمان تشخیص هم بر حسب نژاد و رنگ پوست متفاوت است؛ بیماری در سیاه پستان نسبت به سفید پستان و نژاد آسیایی و اسپانیولی در سنین پایین‌تری ظاهر می‌کند، و همچنین سیاه پستان با بیماری‌های پیشرفته‌تری مراجعه می‌کنند.<sup>۳۷</sup>

در بین قومیت‌های مختلف، میزان بروز سرطان پستان در یهودیان بالاتر از سایرین است، و حتی در بین زیر گروه‌های جمعیتی مختلف در یهودیان نیز تفاوت‌هایی وجود دارد، به طوری که مردان اشکنازی نسبت به سایر یهودیان بیشتر به سرطان پستان مبتلا می‌شوند.<sup>۳۸</sup>

هرچند بررسی تناقضات و تفاوت‌های قومی و نژادی در سرطان پستان کار پیچیده‌ای است، ولی این تفاوت‌ها، نه تنها معرف اختلاف در ساختار ژنتیکی و هورمونی، بلکه همچنین نشان دهنده ناهمگونی‌های موجود در سطوح زندگی اجتماعی، و دسترسی به امکانات بهداشتی و عوامل محیطی تأثیرگذار در این بیماری می‌باشد؛ به طوری که حتی میزان حیات به دنبال این بیماری نیز، در بیماران با نژادهای مختلف متفاوت است.<sup>۳۹</sup>

### سبب شناسی

تاکنون توجه اندکی به سبب شناسی سرطان پستان در مردان شده است؛ این باور که وقوع سرطان پستان در زنان را به طور اولیه به وقایع دستگاه تولید مثل مرتبط می‌دانند، قابل تعمیم به این بیماری در مردان نیست، چون سرطان پستان مردان در غیاب عواملی مثل تولد بچه و قاعدگی رخ می‌دهد.

بررسی سبب شناسی سرطان پستان در مردان حتی موجب پیدایش بینش‌های خاصی در علل ایجاد کننده این بیماری در زنان نیز می‌شود، لذا بررسی این موضوع در سرطان پستان از اهمیت بسزایی برخوردار است.<sup>۴۰</sup>

سرطان پستان یک بیماری چند عاملی (Multifactorial) است که ژنتیک، عوامل هورمونی و تقابل بین اشخاص و محیط در ایجاد آن نقش دارند.

جهش در BRCA1 به عنوان یک عامل تعیین پیش‌آگهی نیز حائز اهمیت فراوان است؛ چون حاملین این جهش، پیش‌آگهی ضعیف‌تری نسبت به بقیه بیماران دارند.<sup>۵۴</sup> جهش در BRCA2 نیز از اهمیت خاص خود برخوردار است چرا که حاملین این جهش در سنین پائین‌تری به سرطان پستان مبتلا می‌شوند و میزان حیات (Survival) کمتری خواهند داشت.<sup>۵۱</sup>

از عوامل هورمونی که ممکن است در ایجاد سرطان پستان در مردان دخالت داشته باشند می‌توان به آندروژن‌ها اشاره نمود؛ اگر چه اطلاعات موجود در این زمینه ناچیز است، ولی برخی مطالعات نشان داده‌اند که سرطان پستان در مردانی که به علت هایپوگنادیسم هایپرگنادوتروفیک تحت درمان دراز مدت با تستوسترون بوده‌اند، یا در کسانی که از آندروژن‌های ساختگی (Synthetic) استفاده کرده‌اند، بیشتر از جمعیت عادی مردان دیده می‌شود.<sup>۵۹ و ۶۱</sup>

بروز سرطان پستان در مبتلایان به سندرم کلاین فلتز نسبت به بقیه مردان بیشتر است، که ممکن است به علت ارتباط سرطان پستان با اختلالات غدد درون‌ریز، بخصوص هایپراستروژنیسم موجود در این بیماران باشد.<sup>۶۲ و ۶۴</sup>

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که خطر افزایش یافته ابتلا به سرطان پستان در مردان با سرطان پروستات که تحت درمان با استروژن‌ها بوده‌اند، معرف تأثیر استروژن‌ها در ایجاد سرطان پستان در مردان می‌باشد<sup>۴۲ و ۶۳</sup> و حتی گزارشی از موارد سرطان همزمان دوطرفه در پستان بیماران با سرطان پروستات که تحت درمان با استروژن‌ها بوده‌اند نیز، منتشر شده است.<sup>۶۵ و ۶۶</sup>

در یک مطالعه که در دانمارک در سال ۲۰۰۵ به چاپ رسیده است، میزان خطر نسبی (Relative Risk) ابتلا به سرطان پستان در مردانی که فرزند اول خانواده بودند، ۱/۷۱ برابر دیگر فرزندان گزارش شده، و دلیل این خطر افزایش یافته ابتلا به سرطان پستان را با زندگی داخل رحمی مرتبط دانستند؛ که به احتمال زیاد، استروژن، واسطه اصلی در این زمینه است؛ چرا که میزان استروژن در اولین بارداری از بیشترین مقدار خود برخوردار است،<sup>۶۶</sup> که البته این پژوهش تنها مورد موجود در این زمینه است لذا جای بحث فراوان دارد.

جالب توجه است که امروزه با مصرف روزافزون و دسترسی گسترده به استروژن‌های گیاهی (Phytostrogene)، گزارشی

نقش ژنتیک و سابقه خانوادگی در ایجاد سرطان پستان در مردان به خوبی شناخته شده است، به طوری که در مردان با سابقه سرطان پستان در مادر یا خواهرشان، افزایش احتمال ابتلا به این بیماری وجود دارد.<sup>۴۰</sup>

استعدادهای ژنتیکی ابتلا به سرطان پستان بخوبی با مشخص شدن ژن‌های مستعد کننده این بیماری در مردان و زنان نشان داده شده است<sup>۴۱</sup> به طوری که در ۱۰٪ موارد سرطان پستان مردان، موتاسیون‌های ژنی مشخصی یافت می‌شود.<sup>۴۲</sup> اگرچه تشخیص این ژن‌های مستعد کننده، خطری حدود ۸۰٪ را برای ایجاد سرطان پستان تخمین می‌زند، ولی همه این اشخاص به سرطان پستان دچار نمی‌شوند، که معرف نقش تغییرات محیطی است که لازمه تبدیل و پیشرفت به سمت یک فنوتیپ بدخیم می‌باشد؛ هر چند که در قسمت اعظم بیماران با سرطان پستان هیچ توجیه ژنتیکی قابل تشخیصی وجود ندارد. قبل از تشخیص ژن‌های مستعد کننده سرطان پستان نیز این نکته به وضوح روشن شده بود که اختلالات ژنتیکی در بیماران با سابقه خانوادگی سرطان پستان چه در مردان چه در زنان دخیل می‌باشد.<sup>۴۳-۴۷</sup>

برخی مطالعات نشان داده‌اند که جهش در BRCA2 و نه در BRCA1 در ۱۴-۴٪ مردان با سرطان ارثی پستان نقش دارند.<sup>۴۸-۵۳</sup>

البته در مطالعات دیگر نشان داده شده است که جهش‌های BRCA1 نیز اگرچه به طور ناشایع، ولی در موارد خانوادگی و حتی تک گیر سرطان پستان در مردان تأثیر دارد.<sup>۵۴-۵۵</sup>

تشخیص جهش در BRCA1 یا BRCA2 نشانگر افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات نیز می‌باشد که باعث تغییراتی در راه‌کارهای درمانی این بیماران می‌شود؛ به همین دلیل برخی محققین پیشنهاد می‌کنند که مردان با سابقه خانوادگی سرطان پستان تحت بررسی ژنتیکی از نظر وضعیت جهش در BRCA1 و BRCA2 قرار بگیرند، چرا که حاملین این جهش‌ها در معرض خطر افزایش یافته ابتلا به سرطان پروستات و پستان هستند.<sup>۵۶ و ۵۷</sup>

البته نقش جهش در ژن‌های دیگری مثل CHEK2 را نیز در سرطان پستان دخیل می‌دانند؛ این جهش در ۱٪ جمعیت دیده می‌شود، که باعث افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان به ۲ برابر در زنان، و ۱۰ برابر در مردان حامل این جهش می‌گردد.<sup>۵۸</sup>

از ارتباط بین این مواد با وقوع سرطان پستان در مردان نیز به چشم می‌خورد.<sup>۶۸و۶۷</sup>

در بررسی سبب شناسی سرطان پستان در مردان باید به نقش احتمالی پرولاکتین نیز اشاره نمود. مطالعات متعدد، افزایش وقوع سرطان پستان در مردان را به دنبال هایپرپرولاکتینمی که چه در اثر توده‌های هیپوفیزی (پرولاکتینوما) و چه در اثر مصرف داروها باشد، نشان داده‌اند؛<sup>۶۹-۷۲</sup> و حتی گزارشاتی مبنی بر وقوع سرطان پستان دو طرفه به طور همزمان در مردانی که به پرولاکتینوما مبتلا بوده‌اند نیز وجود دارد.<sup>۷۱و۷۲</sup> به همین دلیل بایستی بیماران مرد با سرطان پستان که سطح پرولاکتین بالائی نیز دارند از نظر وقوع همزمان سرطان در پستان مقابل هم تحت بررسی و مراقبت دقیق قرار گیرند.<sup>۷۳</sup>

کبد، محل متابولیسم استروئیدها و استروژن است، بنابراین بیماران با سابقه بیماری کبدی ممکن است در معرض خطر افزایش یافته‌ای از نظر ابتلا به سرطان پستان باشند؛<sup>۷۴</sup> سیروز مثال بارز در این مقوله است.<sup>۷۵-۷۷</sup>

در مصر سرطان پستان در مردان از میزان بروز بالایی برخوردار است که احتمالاً به دلیل آلودگی با انگل بیلارزیا (Bilanzial infestation) می‌باشد که مسمومیت زدایی کبدی را مختل می‌کند، در نتیجه بدن با یک افزایش نسبی در میزان استروژن و کاهش آندروژن مواجه می‌شود؛ این تغییرات متابولیک ممکن است با نادر بودن سرطان پروستات و افزایش نسبی موارد سرطان پستان در این منطقه قابل توجیه باشد.<sup>۷۸و۷۹</sup>

در مورد تأثیر عوامل محیطی در ایجاد سرطان پستان در مردان، تحقیقات متعددی ارائه شده است. یکی از مواردی که مورد توجه فراوان قرار گرفته، تأثیر میدان‌های الکترومغناطیسی در ایجاد سرطان پستان در مردان است؛ گرچه محققین هنوز به کسب نتایج قطعی و مشخصی در این زمینه نائل نشده‌اند، که نشان دهنده مداخله حتمی الکترومغناطیس در ایجاد این بیماری باشد،<sup>۸۰-۸۳</sup> ولی گزارشات مختلفی مبنی بر افزایش احتمال وقوع سرطان پستان در افرادی که از لحاظ شغلی در معرض میداین الکترومغناطیسی بوده‌اند، به چاپ رسیده است.<sup>۸۴و۸۵</sup>

همچنین مطالعات پراکنده‌ای به نقش عواملی چون دمای بالای محیط کار، دود و دم زیاد در محل کار، در معرض نور زیاد در طول شب قرار داشتن، هیدروکربن‌های آروماتیک،

حشره‌کش‌ها و اشعه یونیزان در ایجاد این بیماری در مردان اشاره نموده‌اند.<sup>۴۸و۸۶-۹۲</sup>

برخی از پژوهش‌ها به بررسی نقش الکل در ایجاد سرطان پستان در مردان پرداخته‌اند؛ در یک مطالعه گسترده که در دانمارک، آلمان، فرانسه، ایتالیا و سوئد به طور همزمان و در جهت بررسی نقش الکل در ایجاد سرطان پستان در مردان به انجام رسید، افزایش خطر ایجاد سرطان پستان در مردان تا ۱۶٪ بازای مصرف هر ۱۰ گرم الکل در روز، نشان داده شد.<sup>۴۸و۷۶و۸۶</sup>

برخی محققین، چاقی و افزایش نسبت چربی‌های بدن را نیز با ایجاد سرطان پستان در مردان مرتبط می‌دانند. معمولاً متوسط BMI مردان مبتلا به سرطان پستان بالاتر از حد طبیعی است.<sup>۲۲و۲۳و۴۸و۸۶و۹۳و۹۴</sup>

به طور خلاصه و بر مبنای مطالعات متعدد، می‌توان عوامل خطرناک (Risk Factor) بسیاری را برای سرطان پستان در مردان مطرح نمود، که از این میان سن بالا، سابقه خانوادگی مثبت، نژاد یهودی، نژاد سیاه، وضعیت اقتصادی - اجتماعی بالا، وضعیت تحصیلی بالا، اختلالات عملکرد گنادها، سندرم کلاین فلتز، بیماری‌های بیضه، چاقی، مصرف الکل، در معرض اشعه بودن، در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی بودن، وضعیت‌های اختلال غدد درون ریز با افزایش سطح استروژن و کاهش آندروژن‌ها، افزایش پرولاکتین و وجود جهش در ژن BRCA2 شایان ذکر است.<sup>۹۶و۹۵و۸۶و۳۹و۱۴و۹۹</sup>

### آسیب شناسی

تقریباً همه انواع بافتی سرطان پستان در مردان نیز دیده می‌شود ولی نوع مهاجم مجرای (Invasive Ductal Carcinoma) اکثریت موارد (۹۲٪) را به خود اختصاص می‌دهد.<sup>۸۱و۸۰و۲۵و۸۵و۸۶و۹۷و۹۸</sup>

انواع بافتی نادرتر مثل موسینوس (۲٪) و پاپیلاری (۲٪) نیز گزارش شده است.<sup>۱۶</sup>

کارسینوم نوع لوبولار مهاجم و نوع مجرای درجا (DCIS) در مردان نادرتر از زنان است به طوری که کارسینوم مجرای درجا در مردان ۵-۱۰٪ موارد سرطان پستان را به خود اختصاص می‌دهد و در سنین بالاتر و با انواع ساختمانی متفاوت‌تر از زنان بروز می‌کند.<sup>۴۸و۹۷و۹۹</sup> به طور مثال نوع Papillary Insitu در مردان شایع‌تر از زنان است.<sup>۹۹</sup>

اگرچه کارسینوم لوبولار در مردان بسیار نامعمول است،<sup>۱۰۰</sup> ولی مواردی از آن در مردان گزارش شده است،<sup>۱۰۱و۱۰۲</sup> نادر بودن

مردان در منطقه زیر آرئول تجمع یافته است و به استثنای مردان چاق این بافت در محدوده ۲ سانتی‌متری از پوست واقع شده است.

ماموگرافی یک روش غربالگری پذیرفته شده در زنان است، ولی تجربیات ماموگرافی در مردان اندک است، اگرچه یافته‌های ماموگرافیک بیماری‌های خوش خیم و بدخیم پستان در مردان به خوبی تعریف شده است،<sup>۱۲۴</sup> ولی تصاویر در سنین کمتر از ۵۰ سال از وضوح کمتری برخوردارند.<sup>۸۶</sup>

لازم به ذکر است که ماموگرافی به عنوان یک ابزار کارآمد برای غربالگری رایج در مردان مطرح نمی‌باشد، چرا که این بیماری در مردان نادر است، و ضمناً حساسیت نسبی معاینه دقیق در کشف ضایعات پستان مردان بالاست، و تاکنون نیز هیچ راهکار مورد توافقی برای استفاده از ماموگرافی در ارزیابی پستان مردان ارائه نشده است، و علیرغم تمایل به استفاده بیش از حد از ماموگرافی در مردان، انجام این روش به طور رایج در آنان منطقی نیست؛ چرا که اکثر موارد سرطان پستان مردان با معاینه دقیق بالینی قابل تشخیص هستند و نبایستی از ماموگرافی به عنوان یک اقدام معمول در مردان استفاده نمود، بلکه کاربری این روش را باید به موارد مشکوک از نظر بالینی محدود کرد، و از انجام تصویربرداری‌های غیر ضروری به خصوص در مردان جوان اجتناب نمود.<sup>۱۲۵</sup> البته در این مورد باید بیمارانی که از نظر ابتلا به سرطان پستان در خطر بالایی قرار دارند را مستثنی کرد؛ ولی در مردانی که سابقه خانوادگی محکمی از نظر این بیماری دارند، یا آزمایشات ژنتیکی آنها مثبت شده است را تحت غربالگری با ماموگرافی قرار داد.<sup>۱۲۶</sup>

تاخیر در تشخیص این بیماری در مردان، که در گذشته مکرراً اتفاق می‌افتاد اغلب به دلیل فقدان آموزش‌های تخصصی لازم در این زمینه بوده است که امروزه با گسترش دانش مورد نیاز در این مورد، مرتفع شده است و توده‌های کوچکتری تنها با معاینه تشخیص داده می‌شوند.<sup>۱۲۷</sup>

جالب توجه است که در یک مطالعه که بر اساس ارزیابی دانسته‌های مردان و زنان در مورد روش‌های غربالگری با ماموگرافی انجام شده بود، هم مردان و هم زنان اطلاعات قابل قبولی در این زمینه داشتند، ولی مردان نگرش مساعدتری در مورد انجام غربالگری با این روش ابراز کرده بودند.<sup>۱۲۸</sup>

کارسینوم لوبولار در مردان به دلیل فقدان وجود لوبول‌ها در پستان مردان است، البته در شرایطی مانند سندرم کلاین فلتر که اختلالات ساختار سلولی در زمینه هورمونی و کروموزومی وجود داشته باشد، می‌توان وقوع کارسینوم لوبولار را در مردان نیز انتظار داشت.<sup>۱۰۳</sup>

موارد معدودی از انواع بافتی نادر نیز در سرطان پستان مردان گزارش شده است مثل پاپیلوماتوزیس جوانان در پستان،<sup>۱۰۴</sup> پاپیلوم‌های درون کیستی،<sup>۱۰۵ و ۱۰۶</sup> ضایعات پاپیلاری پستان اعم از هایپرپلازی پاپیلاری در ژنیکوماستی تا کارسینوم مهاجم پاپیلاری،<sup>۱۰۷ و ۱۰۸</sup> همانژیوم کاورنوس،<sup>۱۰۹ و ۱۱۰</sup> ماستیت گرانولوماتوز،<sup>۱۱۱</sup> هایپرپلازی آتیپیک داکتال دوطرفه در زمینه ژنیکوماستی،<sup>۱۱۲</sup> کارسینوم ترشعی پستان (Secretary Carcinoma)،<sup>۱۱۳ و ۱۱۴</sup> سرطان التهابی پستان (Inflammatory Carcinoma)،<sup>۱۱۵</sup> و پاژه پستان.<sup>۱۱۶ و ۱۱۷</sup>

موارد دوطرفه همزمان نیز در سرطان پستان مردان دیده شده است، ولی کمتر از ۲٪ موارد را شامل می‌شود.<sup>۱۱۸ و ۱۱۹</sup> همچنین خطر سرطان ثانویه در پستان مقابل نیز در مردان با سرطان پستان وجود دارد، به خصوص در آنهایی که سرطان اولیه پستان در آنها در سنین قبل از ۵۰ سالگی تشخیص داده شده باشد.<sup>۱۱۹</sup>

از نظر درجه‌تمایز (Grading)، اکثر موارد سرطان پستان در مردان (۸۵٪) از نوع درجه ضعیف تمایز (Poorly Differentiated) می‌باشند.<sup>۱۲۰ و ۱۲۱</sup>

از نظر گیرنده‌های استروئیدی، اکثر موارد سرطان پستان در مردان ER+ و PR+ هستند،<sup>۱۲۲-۱۲۳</sup> که در قسمت پیش آگهی بیشتر به اهمیت این شاخص پرداخته می‌شود.

## تشخیص

برخلاف زنان، هیچ انگیزه‌ای برای کاستن از خطر مرگ و میر سرطان با کشف زود هنگام سرطان پستان در مردان وجود ندارد! اغلب بیماران مرد با یک توده قابل لمس بدون درد در زیر آرئول (۸۶٪ موارد) که معمولاً قطری بیش از ۲ سانتی‌متر دارند، مراجعه می‌کنند، که البته در برخی مواقع با علائم ترشح از نوک پستان یا زخمی شدن پوست (۱۸٪ موارد) و یا حتی ثابت شدن توده به پوست نیز همراهی دارد.<sup>۹۷ و ۹۸</sup>

خوشبختانه وضعیت تشریحی پستان مردان این امکان را فراهم می‌نماید که معاینه بالینی در غربالگری این بیماری از حساسیت بالایی برخوردار باشد، چون تقریباً تمام بافت پستان

همچنین افزایش تبدیل محیطی آندروژن‌ها به استروژن در افراد چاق، ژنیکوماستی ایجاد می‌شود. در دوران کهولت به دلیل آتروفی بیضه‌ها، نسبت آندروژن‌ها به استروژن کم می‌شود به طوری که ۴۰٪ از افراد مسن، درجاتی از ژنیکوماستی را نشان می‌دهند.<sup>۱۴۰ و ۱۳۹</sup>

در ۶۰٪ بیماران با ژنیکوماستی، وضعیت بالینی شناخته شده‌ای مثل نارسایی کلیوی، بیماری‌های کبدی، بیماری‌های بیضه و یا مصرف برخی داروهای خاص وجود دارد، که این حالت را توجیه می‌کند.<sup>۱۴۰ و ۱۳۸</sup>

در معاینه افراد مبتلا به ژنیکوماستی، پستان به طور منتشر و یکنواخت بزرگ شده و به لمس حساس است، در حالی که معمولاً در سرطان چنین نیست، البته تقریباً در ۲۳-۴۰٪ از موارد سرطان پستان ژنیکوماستی هم وجود دارد.<sup>۱۴۱ و ۱۳۸</sup> ولی چون ژنیکوماستی در نسبت مشخصی از افراد مسن بدون وجود سرطان هم به چشم می‌خورد.<sup>۱۳۹</sup> بنابراین به نظر نمی‌رسد که ژنیکوماستی پیش‌ساز بدخیمی در پستان مردان باشد و با توجه به این که ژنیکوماستی نمای آسیب شناسی مشخصی دارد،<sup>۱۴۲</sup> به راحتی با FNA از موارد سرطانی قابل افتراق است.<sup>۱۴۳</sup>

در یک مطالعه جهت افتراق ژنیکوماستی از سرطان، به سنجش لیزوزیم در نمونه‌های بافتی پستان و با استفاده از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی اقدام نمودند؛ لیزوزیم که یک پروتئین اصلی شیر انسان است، به وسیله درصد مشخصی از سرطان‌های پستان ساخته می‌شود، و با پیش‌آگهی مطلوب‌تری نیز همراه است، ولی سنجش لیزوزیم در موارد ژنیکوماستی منفی است.<sup>۱۴۴</sup>

سرطان‌های متاستاتیک به پستان مردان نادر است. شایع‌ترین توموری که به پستان مردان متاستاز می‌دهد سرطان پروستات است.<sup>۱۴۵-۱۴۸</sup> افتراق سرطان اولیه پستان از سرطان متاستاتیک پروستات به پستان را می‌توان با انجام بررسی‌های بافتی و حتی بدون IHC انجام داد؛<sup>۱۴۹</sup> اگرچه نشانگرهای PSA و اسیدفسفاتاز پروستاتی به کرات جهت افتراق این دو ضایعه از هم به کار رفته‌اند، ولی هنوز اهمیت زیست‌شناختی ظهور PSA در سرطان پستان مردان به اثبات نرسیده است، لذا در استفاده از این نشانگر باید احتیاط‌های لازم را رعایت نمود.<sup>۱۵۰ و ۱۴۹</sup>

سایر تومورهای اولیه‌ای که به پستان مردان متاستاز می‌دهند عبارتند از: سرطان کولون،<sup>۱۵۱</sup> سرطان ریه،<sup>۱۵۲</sup> لنفوم،<sup>۱۵۳ و ۱۵۴</sup> ملانوم<sup>۱۵۵</sup> و لوسمی لنفوبلاستیک.<sup>۸۸</sup>

تصاویر ماموگرافی در سرطان پستان مردان، در ۸۵٪ موارد توده‌ای بدون میکروکلسیفیکاسیون، و در ۷٪ موارد همراه با میکروکلسیفیکاسیون را نشان می‌دهد؛ البته کلسیفیکاسیون در سرطان پستان مردان کمی خشن‌تر از کلسیفیکاسیون در زنان می‌باشد؛<sup>۱۲۴ و ۱۲۹</sup> ولی مواردی از کارسینوم مهاجم از نوع Cribriform با میکروکلسیفیکاسیون گسترده نیز گزارش شده است.<sup>۱۳۰</sup>

محل توده در پستان مردان در ۴۶٪ موارد در خلف آرنول و در ۵۴٪ موارد خارج از این محدوده است؛<sup>۱۲۹</sup> البته در بیمارانی که در مراحل پیشرفته‌تر مراجعه می‌کنند، ممکن است ضخیم شدن پوست به طور ثانویه، زخم‌های جلدی، ترشح خونی از پستان، فرو رفته شدن نوک پستان و آدنوپاتی نیز مشاهده شود.<sup>۱۲۴ و ۸۶</sup>

برخی مطالعات انجام سونوگرافی را در بررسی پستان مردان توصیه می‌کنند، به خصوص اینکه سونوگرافی یک روش ارزشمند و غیر تهاجمی جهت افتراق سرطان پستان از ژنیکوماستی است.<sup>۱۲۹ و ۴۲</sup>

از دیگر روش‌های تشخیصی می‌توان به بیوپسی با سوزن ظریف (FNA) یا ضخیم (Core Needle Biopsy) اشاره کرد که با اثر تهاجمی کمتری نسبت به بیوپسی اکسیزیونال، سرطان پستان در مردان را از سایر ضایعات تشخیص می‌دهند و از انجام بسیاری از اعمال جراحی غیر ضروری ممانعت می‌نمایند،<sup>۱۳۱-۱۳۴</sup> و حتی برخی مطالعات استفاده متداول از FNA را به عنوان یک روش ارزیابی قبل از عمل در تمام ضایعات پستان مردان توصیه می‌کنند که حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۸۹٪ و ارزش پیشگویی کننده مثبت (Positive Predictive Value) ۱۰۰٪ در تشخیص بدخیمی‌ها دارد؛<sup>۱۳۵</sup> البته این مسئله در صورتی صدق می‌کند که یک آسیب شناس ماهر در تفسیر نتایج به دست آمده از FNA در دسترس باشد. اگر آسپیراسیون غیر تشخیصی باشد بایستی به دنبال آن از بیوپسی با سوزن ضخیم یا بیوپسی اکسیزیونال استفاده کرد.<sup>۱۳۶ و ۱۳۷</sup>

## تشخیص افتراقی

ژنیکوماستی شایع‌ترین ضایعه خوش خیم پستان در مردان است،<sup>۱۳۸</sup> که به طور شایع در دو طیف سنی نوجوانی و کهولت دیده می‌شود، در نوجوانان به علت شروع ترشح استروژن از بیضه‌ها که ممکن است بر ترشح تستوسترون پیشی گیرد و

تفاوت در موقعیت تشریحی پستان زن و مرد است، ولی افزایش طول مدت حیات برای بیمارانی که دیواره قفسه سینه و عضلات آن طی یک عمل رادیکال ماستکتومی برداشته می‌شوند، مشهود نیست، مگر اینکه درگیری گسترده قفسه سینه وجود داشته باشد، که در این صورت برداشتن قسمتی از عضلات دیواره قفسه سینه با حاشیه‌های عاری از تومور، یک روش مناسب جراحی سرطان می‌باشد.<sup>۱۶۴ و ۸۶</sup>

علیرغم تأکید فراوان روی اعمال حفظ پستان (Breast Conservation) در زنان، چنین اعمالی در سرطان پستان مردان چندان مورد توجه نیستند، که به دلیل تفاوت‌های تشریحی پستان مرد و زن است؛ چرا که قسمت اعظم بافت پستان مردان در منطقه زیر آرنج واقع شده است و معمولاً قربانی کردن مجموعه نوک پستان و آرنج برای هر تومور در پستان مردان، برای رسیدن به یک حاشیه عاری از تومور لازم می‌شود؛ و با توجه به این که در اکثر موارد مجبور به برداشتن نوک پستان و آرنج در مردان می‌شویم، حفظ بقیه پستان از نظر زیبایی ارزش چندانی ندارد، و ضمناً انجام MRM در مردان نسبت به زنان تأثیر کمتری روی ظاهر آنان می‌گذارد، بخصوص اگر عضلات پکتورال حفظ شده باشند، البته کارآزمایی بالینی آینده‌نگری در این زمینه انجام نشده است، ولی در یک مطالعه گذشته‌نگر بیماران مرد با سرطان پستان از نوع DCIS، که به صورت محافظه کارانه عمل شده بودند، عود موضعی ۵۰٪ داشتند در حالی که در بیمارانی که به صورت MRM عمل شده بودند، میزان عود فقط ۴٪ بود.<sup>۱۶۵</sup> با این وجود برخی مطالعات اعمال جراحی حفظ پستان و به دنبال آن پرتودرمانی را، در مردان و در شرایط خاص توصیه کرده‌اند.<sup>۱۶۶ و ۴</sup>

اگر چه هنوز هم تشریح غدد لنفاوی زیر بغل [Axillary Lymph Node Dissection (ALND)] به دنبال ماستکتومی، درمان استاندارد در موارد سرطان پستان مردان است؛<sup>۱۶۷</sup> ولی با توجه به پیشرفت‌های فراوانی که در زمینه انجام بیوپسی غده لنفاوی نگهبان [Sentinel Lymph Node Dissection (SLND)] در سرطان پستان صورت گرفته، تحقیقات متعددی نیز در این زمینه در مردان با سرطان پستان انجام شده که نتایج آن، دقت تشخیصی مشابه با زنان را ارائه نموده است، لذا با توجه به این که ناتوانی‌های (Morbidity) ناشی از انجام این روش نسبت به ALND کمتر خواهد بود، ارزیابی با کمک

موارد دیگری که در فهرست تشخیص‌های افتراقی با سرطان پستان در مردان باید در نظر گرفته شوند شامل لیپوم‌های زیر عضله یا زیر جلدی هستند که در منطقه زیر آرنج ظاهر می‌شوند و بیمار از سابقه طولانی مدت یک توده با رشد آهسته و متحرک و غیر حساس با حدود مشخص شکایت می‌کند. البته لیپوم‌ها اگر زیر عضله پکتورال باشند، مشکل لمس می‌شوند، و می‌توان با بی‌حسی موضعی آنها را تحت بیوپسی اکسیژنیونال قرار داد؛ Epidermal Inclusion Cyst، آبسه‌های زیر آرنج، نکروز چربی، هماتوم‌ها و لیومیوم‌ها نیز ممکن است با سرطان پستان اشتباه شوند.<sup>۱۲۴</sup>

موارد معدودی از سایر بدخیمی‌های اولیه نیز در پستان مردان گزارش شده است مثل میوفیبروبلاستوما،<sup>۱۵۶</sup> سارکوم<sup>۱۵۷ و ۱۵۸</sup> و تومورهای Granular Cell.<sup>۱۵۹</sup> سرطان‌های Second Primary هم در ۱۰ - ۱۲/۵٪ مردان با سرطان پستان گزارش شده است.<sup>۱۶۰</sup>

در بررسی یک توده در پستان مردان باید تشخیص‌های افتراقی فوق را مد نظر داشت و تشخیص صحیح را با کمک معاینه و ابزار تشخیصی مطرح نمود، تا بتوان تصمیمات درمانی مناسبی را در مورد بیمار اتخاذ نمود.

## درمان

نادر بودن سرطان پستان در مردان مانع پیشرفت‌های اساسی در روش‌های درمانی این بیماری شده است؛ درمان مردان با سرطان پستان غالباً بر پایه درمان این بیماری در زنان بنا شده است،<sup>۱۶۱ و ۱۸۹ و ۱۶۲</sup> که البته با توجه به تفاوت‌های موجود بین سرطان پستان مردان و زنان، لزوم طراحی و بکارگیری روش‌های مختلف درمانی بر اساس کارآزمایی‌های بالینی وسیع‌تر در این زمینه، ضروری به نظر می‌رسد.<sup>۱۴</sup>

درمان جراحی: جراحی برای سرطان پستان در مردان، یک جزء اصلی و ضروری هم برای درمان و هم برای مرحله‌بندی (Staging) بیماری است.<sup>۱۶۱</sup> روش‌های جراحی نیز تابع روش‌های عمل سرطان پستان در زنان می‌باشد. روش اصلی جراحی در مردان ماستکتومی رادیکال تعدیل شده [Modified Radical Mastectomy (MRM)] است،<sup>۱۶۳ و ۸۳ و ۹۶ و ۱۶۳</sup> که اگر تومور محدود به پستان باشد، کفایت می‌کند.

اگرچه دیواره قفسه سینه در مردان بیشتر از زنان مورد تهاجم تومور واقع می‌شود که احتمالاً به دلیل

SLND در سرطان پستان مردانی که معاینه زیر بغل آنها از نظر بالینی منفی باشد، نیز توصیه می‌گردد. ۱۶۸-۱۷۱

پرتودرمانی: چندین مطالعه، نقش پرتودرمانی پس از عمل را در سرطان پستان مردان ارزیابی کرده‌اند، اگرچه هیچ مقایسه تصادفی و آینده‌نگری در این مورد انجام نشده است، ولی به نظر می‌رسد که پرتودرمانی باعث کاستن از خطر عود موضعی در سرطان پستان مردان خواهد شد. ۱۷۳ و ۱۷۲ و ۱۶۶ و ۲۲۹ و ۲۳۰ البته برخی محققین معتقدند فقط در مواقعی که خطر عود موضعی بالا است، بایستی از پرتودرمانی استفاده کرد؛ این موارد شامل توده‌های با اندازه بزرگ، وجود غدد لنفاوی مثبت در زیر بغل، و تمام بیمارانی که قفسه سینه یا پوست آنها مورد تهاجم سرطان واقع شده است؛<sup>۱۶۹</sup> البته با توجه به حجم کم بافت پستان در مردان، بعضی جراحان پرتودرمانی پس از عمل را در کلیه توده‌های بزرگتر از ۱ سانتی‌متر و یا تعداد غدد لنفاوی درگیر بیش از یک عدد توصیه نموده‌اند، و بدیهی است اگر جراحی محافظه کارانه برای حفظ پستان انجام شده باشد نیز پرتودرمانی پس از عمل ضروری خواهد بود. ۱۷۴ و ۴

یک تفاوت مهم بین سرطان پستان در مردان و زنان، وجود تهاجم به قفسه سینه است؛ این حالت در سرطان پستان زنان T4a است، ولی درگیری دیواره قفسه سینه در مردان با سرطان پستان، تأثیری در پیش‌آگهی آنان ندارد.<sup>۳۱</sup>

درگیری پوست و نوک پستان نیز یک یافته شایع در مردان است که به علت اندازه کوچکتر پستان و نزدیکی بافت پستان به پوست در مردان می‌باشد و همین مجاورت آستانه انجام پرتودرمانی پس از عمل در مردان را پایین‌تر می‌آورد.<sup>۱۷۴</sup>

وجود درگیری خارج کپسولی در غدد لنفاوی نیز احتمال شکست در کنترل منطقه‌ای سرطان را بالا می‌برد، لذا در صورت وجود چنین حالتی، انجام پرتودرمانی توصیه می‌گردد.<sup>۱۷۵</sup>

محققین در دو مطالعه جداگانه که جهت ارزیابی تأثیر پرتودرمانی در سرطان پستان مردان طراحی شده بود، اعلام نمودند که گرچه به نظر می‌رسد پرتودرمانی به طور کلی در کاستن از خطر عود موضعی تومور مؤثر است، ولی نتایج به دست آمده از این تحقیق مزایای چندانی را برای انجام پرتودرمانی پس از عمل، حتی در شرایطی که درگیری

گسترده غدد لنفاوی زیر بغلی نیز وجود داشت، نشان نداد. ۱۷۶ و ۸۶

درمان سیستمیک: درمان کمکی (Adjuvant) در سرطان پستان مردان نیز از روش‌های رایج در سرطان پستان زنان الهام گرفته است، ولی ذکر دو نکته مهم در این زمینه شایان توجه است: متوسط سنی مبتلایان مرد با سرطان پستان بالاتر از زنان است و این مسن‌تر بودن بیماران، میزان بالاتری از بیماری‌های همراه، و وضعیت بدتری از نظر عملکردی را با خود به دنبال خواهد داشت که باعث محروم کردن بسیاری از بیماران از رژیم‌های شیمی درمانی سیتوتوکسیک می‌شود.

خوشبختانه اغلب سرطان‌های پستان در مردان ER+ هستند، لذا تاموکسیفن به عنوان یکی از اساسی‌ترین اجزاء درمان در آنها کاربرد پیدا می‌کند و باعث طولانی‌تر کردن مدت حیات در آنها می‌شود. ۱۷۹ و ۱۸۰ و ۲۵ و ۳۳ و ۴۸ و ۱۶۱ و ۱۷۷-۱۷۹

بعضی منابع قدیمی‌تر به عنوان خط دوم درمان هورمونی در مردان از اورکیکتومی یا یک آگونیست LHRH با یا بدون آنتی‌آندروژن‌ها نام برده‌اند.<sup>۱۶۱</sup>

برخی محققین توصیه می‌کنند که طول مدت درمان با تاموکسیفن به عنوان یک درمان استاندارد کمکی در سرطان پستان مردان، به مدت ۵ سال یا حتی طولانی‌تر ادامه یابد تا از عود زود هنگام بیماری پیشگیری کند.<sup>۱۸۰</sup>

برخلاف اینکه بسیاری از مطالعات به نقش مؤثر تاموکسیفن در درمان سرطان پستان در مردان تأکید دارند، تحقیقات معدودی نیز وجود دارند که هیچ تأثیر مفیدی در استفاده از تاموکسیفن در بیماران مرد با سرطان پستان را ذکر ننموده‌اند و حتی معتقدند علیرغم میزان بالای تومورهای ER+ در سرطان‌های پستان مردان، تأثیر مفیدی که در استفاده از آنتی‌استروژن‌ها در زنان، عاید بیماران می‌شود، در مردان وجود ندارد.<sup>۱۸۱</sup>

نقش مهارکننده‌های آروماتاز (Letrozole, Anastrozole) در درمان سرطان پستان در مردان هنوز مشخص نشده است، ولی در برخی مراکز از این داروها در درمان سرطان پستان مردان در مراحل پیشرفته و متاستاتیک استفاده کرده‌اند، اگر چه تحقیق در مورد تأثیر



لازم بود برداشتن عضلات بین دنده‌ای و دنده‌ها نیز توصیه می‌شود تا حاشیه‌های منفی به دست آید. اگر به دنبال عمل جراحی اولیه، پرتودرمانی صورت گرفته، درمان عود موضعی فقط محدود به برداشتن مناطق عود با جراحی است ولی اگر در عمل اول، پرتودرمانی انجام نشده باشد، پس از برداشتن نواحی عود کرده، پرتودرمانی نیز تجویز می‌شود.<sup>۱۷۴و۱۷۲و۱۷۳و۱۷۴</sup>

در بیشتر مواقع، درمان‌های کمکی (Adjuvant) به طور سیستمیک نیز یک جزء اصلی درمان در موارد عود را تشکیل می‌دهند؛ ولی اگر موارد عود ER+ باشند، تاموکسیفن نیز باید مورد استفاده قرار گیرد، در موارد ER- و بیماران جوان‌تر، دوکسوروبیسیکسین و Taxol را باید مد نظر قرار داد.<sup>۱۴</sup>

### پیش‌آگهی

تحقیقات متعددی در مورد پیش‌آگهی سرطان پستان در مردان انجام شده و نتایج مختلف و بعضاً متناقضی در این زمینه به دست آمده است که احتمالاً به دلیل نادر بودن این بیماری و عدم وجود کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر در این مورد می‌باشد. آنچه مسلم است این است که مردان در مقایسه با زنان، با بیماری در مراحل پیشرفته‌تر و تومورهای بزرگتر مراجعه می‌کنند،<sup>۱۸۴و۹۰و۲۷</sup> که ممکن است به دلیل آگاهی کمتر مردان در مورد این بیماری و عدم وجود برنامه‌های غربالگری صحیح سرطان پستان در مردان باشد.<sup>۲۲و۱۱</sup>

از آن جایی که سرطان پستان در مردان به طور متوسط ۱۰-۴ سال دیرتر از زنان رخ می‌دهد،<sup>۱</sup> بنابراین احتمال وجود بیماری‌های همراه، در آنان بیشتر از زنان خواهد بود، که این تفاوت تا حدودی می‌تواند نتایج به دست آمده از برخی مطالعات را که پیامد (Outcome) بدتری برای بیماران مرد مبتلا به سرطان پستان تخمین زده‌اند را توجیه نماید.<sup>۱۸۵و۹۹و۱۱</sup>

یکی از عوامل دیگری که شاید باعث پیش‌آگهی ضعیف‌تر بیماران مرد مبتلا به سرطان پستان شود، درمان‌های غیر مؤثر و ناکافی در مردان نسبت به زنان است؛<sup>۱۸۶و۲۴</sup> ولی اگر بیماران مرد مبتلا به سرطان پستان از نظر سن، بیماری‌های همراه و مرحله بیماری (Stage) با زنان تطبیق داده شوند، میزان حیات آنان به دنبال ابتلا به این بیماری با هم تفاوتی نمی‌کند.<sup>۱۸۷و۲۶و۹۶و۹۹و۱۲۳و۱۸۵و۱۸۷</sup>

دقیق این داروها در افزایش مدت حیات بیماران ادامه دارد.<sup>۱۸۱و۱۸۰و۲۵و۱۶۲و۱۸۱</sup>

با در نظر گرفتن عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی مثل اندازه توده (T) و وجود و گستره درگیری غدد لنفاوی زیر بغلی (N)، داروهای شیمی‌درمانی را می‌توان در مردان با سرطان پستان که وضعیت عملکردی قابل قبولی دارند، تجویز نمود. رژیم‌های درمانی در سرطان پستان مردان از مطالعاتی که در سرطان پستان زنان انجام شده، اقتباس گردیده است.<sup>۲۵و۱۴و۹</sup>

داروهای شیمی‌درمانی که در سرطان پستان مردان مورد استفاده قرار می‌گیرد اغلب رژیم‌هایی بر پایه آنتراسیکلین هاست؛ و در برخی موارد از Taxanها، سیکلوفسفامید، متوترکسات و 5FU نیز استفاده می‌شود. رژیم‌های درمانی بر پایه دوکسوروبیسیکسین نیز تأثیر مطلوبی در سرطان پستان در مردان دارد، که البته این داروها را باید بر مبنای سن فیزیولوژیک و وضعیت عملکردی بیمار تجویز نمود.<sup>۱۸۲و۱۷۸و۱۸۲</sup>

مطالعات متعددی مزایای استفاده از درمان‌های کمکی را در زنان با سرطان پستان اثبات کرده‌اند.<sup>۱۸۳</sup> ولی مطالعات مشابه که به صورت آینده‌نگر در مردان و در این زمینه انجام شده باشد، اندک است. لذا برنامه‌ریزی‌های طول مدت جهت انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی، در تعیین درمان‌های مناسب برای مردان با سرطان پستان ضروری به نظر می‌رسد.<sup>۹۶و۱۸و۴</sup>

درمان موارد متاستاتیک، مشابه درمان در چنین مواردی در زنان است. درمان‌های هورمونی اساس درمان متاستازها است، ولی در موارد مقاوم به تاموکسیفن می‌توان از شیمی‌درمانی یا داروهای آنتی‌آروماتاز نیز استفاده نمود.<sup>۱۸۱و۹۷و۴۸و۱۴</sup>

میزان عود موضعی در سرطان پستان در مردان ۸/۵-۱۱٪ گزارش شده است.<sup>۱۷۴و۸</sup> درمان عود موضعی در این موارد نیز مشابه درمان در زنان با عود موضعی است. اغلب موارد عود به صورت ندول‌های زیر جلدی در محدوده برش ماستکتومی ظاهر می‌کنند. تشخیص موارد عود با FNA یا بیوپسی اکسیزیونال انجام می‌شود، ولی ارزیابی از نظر متاستاز شامل اسکن استخوان، آزمایشات بررسی عملکرد کبدی و سی‌تی‌اسکن نیز الزامی است. در غیاب بیماری متاستاتیک، برداشتن ناحیه عود، با هدف به دست آوردن حاشیه‌های میکروسکوپی عاری از تومور انجام می‌شود؛ حتی اگر

حساسیت آنها ممکن است به وسیله سطوح استروژنی سرم تنظیم شود.<sup>۱۹۳</sup>

اگرچه اطلاعات مربوط به گیرنده‌های هورمونی در تعیین تصمیم‌گیری‌های درمان کمکی (Adjuvant) مهم است، ولی هنوز مشخص نیست که تومورهای ER+ همان اهمیتی را که در تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان در زنان به عهده دارند، در مردان نیز داشته باشد.<sup>۲۵ و ۱۸</sup>

از عوامل دیگر تعیین پیش‌آگهی در سرطان پستان مردان می‌توان به HER2 اشاره نمود، که البته هنوز نقش این عامل در مردان به خوبی مشخص نشده است، ولی به نظر می‌رسد با پیش‌آگهی ضعیف بیماری در مردان نیز همانند زنان همراه باشد.<sup>۱۹۴</sup> با کمک ایمونوهیستوشیمی (IHC) ظهور بیش از حد (Over Expression) گیرنده HER2 در ۱/۱۵٪ بیماران مرد با سرطان پستان مشاهده می‌شود، که نیمی از آنها ++ و نیم دیگر +++ هستند. ژن تقویت شده در ۱/۱۱٪ از بیماران مرد با سرطان پستان گزارش می‌شود که بر خلاف زنان با هیچ کدام از عوامل دیگر تعیین پیش‌آگهی مثل اندازه تومور (T)، وضعیت غدد لنفاوی (N)، درجه تمایز (Grade) و وضعیت گیرنده‌های استروژن و پروژسترون (ER, PR) ارتباط مشخص و معنی‌داری ندارد.<sup>۱۹۵</sup>

از آنجا که در برخی مطالعات میزان HER2+ در مردان با سرطان پستان کمتر از زنان گزارش شده است،<sup>۱۲۰</sup> کاربرد آنتی‌بادی ضد گیرنده HER2 (Herceptin) که امروزه یکی از درمان‌های جدید و مؤثر در سرطان پستان در زنان است، در مردان با این بیماری مورد بحث است.<sup>۱۹۵-۱۹۷</sup>

البته تحقیقات دیگری نیز در زمینه HER2 در سرطان پستان مردان انجام شده است که میزان HER2+ در مردان را مشابه زنان گزارش نموده‌اند.<sup>۱۸۵ و ۱۴</sup> با وجود این تناقضاتی که در مورد نقش HER2 در سرطان پستان مردان دیده می‌شود، تأثیر این عامل در تخمین پیش‌آگهی این بیماران هنوز قطعی و مشخص نیست و نیاز به انجام پژوهش‌های گسترده‌تری در این زمینه احساس می‌شود.

P53 یکی دیگر از عوامل تعیین پیش‌آگهی است که در حدود ۳۰-۵۶٪ از موارد سرطان پستان مردان دچار جهش می‌شود.<sup>۱۲۱ و ۱۴</sup> همانند سرطان پستان در زنان P53+ با دوره

تنها در یک مطالعه، به نقش Gelatinase در تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان در مردان اشاره شده است و عاقبت بدتر و پیش‌آگهی ضعیف‌تر این بیماری در مردان را به سطح بالاتر Gelatinase در آنان نسبت به زنان ربط داده‌اند، که البته چون این مطالعه تنها مورد منتشر شده در این زمینه است، نتایج آن قابل قضاوت بالینی نخواهد بود.<sup>۱۸۸</sup>

برخی مطالعات تغییرات نژادی را نیز در مدت حیات بیماران مرد مبتلا به سرطان پستان دخیل می‌دانند، چون سیاه پوستان در موقع تشخیص در مراحل پیشرفته‌تری قرار دارند و اغلب با تومورهای بزرگتر از ۵ سانتی‌متر مراجعه می‌کنند.<sup>۱۸۹ و ۳۶</sup> میزان حیات به طور معنی‌داری با نژاد و قومیت تفاوت می‌کند، میزان حیات ۵ ساله برای سفیدپوستان ۶۶٪، برای سیاه پوستان ۵۷٪ و برای مردان با سایر نژادها ۷۵٪ است.<sup>۱۹۰</sup>

همانند سرطان پستان در زنان، عوامل تعیین پیش‌آگهی در مردان نیز به کار گرفته می‌شوند تا بتوان تخمین دقیق‌تری از عاقبت این بیماران را به دست آورد.<sup>۲۴</sup> البته اهمیت برخی از این عوامل در تعیین پیش‌آگهی، با نقشی که در سرطان پستان در زنان ایفا می‌کنند، متفاوت است.<sup>۱۸۶</sup> به هر حال اندازه تومور (T)، وضعیت غدد لنفاوی زیر بغلی (N) و درجه تمایز بافتی (Histologic Grade) مشابه با سرطان پستان در زنان، در مردان نیز از قدرت تعیین پیش‌آگهی بالایی برخوردارند.<sup>۱۷۲ و ۸۶ و ۲۱ و ۲۲ و ۲۳ و ۱۷۸ و ۱۹۱</sup>

یکی دیگر از مهم‌ترین عوامل تعیین پیش‌آگهی، وضعیت گیرنده‌های استروئیدی (ER, PR) است. قسمت اعظم سرطان‌های پستان در مردان ER+ هستند، این میزان در مطالعات مختلف از ۷۴-۹۲٪ نشان داده شده است،<sup>۲۲ و ۲۷ و ۲۰ و ۲۱ و ۲۲ و ۲۳ و ۱۷۸ و ۱۹۱</sup> در حالی که میزان ER+ در زنان حدود ۴۰-۵۰٪ است.<sup>۱۲۳</sup>

ظهور گیرنده‌های استروژنی در زنان با سرطان پستان، به خوبی با سن بیمار مرتبط است،<sup>۱۹۲</sup> و میزان مثبت شدن ER در زنان مبتلا به سرطان پستان با افزایش سن در آنها، بیشتر می‌شود؛ ولی ظهور این گیرنده در مردان ثابت و مستقل از سن آنهاست.<sup>۱۲۲</sup>

سطح سرمی استروژن در مردان با سرطان پستان، قابل مقایسه با بیماران زن در دوره پس از یائسگی است و مطرح کننده این نکته است که ظهور گیرنده‌های استروژنی و

برطبق تمام مقالات بررسی شده در این مطالعه، روش درمان ارجح در سرطان پستان مردان ماستکتومی رادیکال تعدیل شده همراه با تشریح غدد لنفاوی زیر بغلی (MRM+ALND) است و اکثر مطالعات، انجام جراحی‌های حفظ‌کننده پستان (Breast Conserving Surgery) در مردان را توصیه نمی‌کنند. ۱-۳ و ۹۶ و ۱۶۳-۱۶۶

با توجه به میزان بالای مثبت بودن گیرنده‌های استروژنی در سرطان پستان مردان، درمان‌های هورمونی با تاموکسیفن نیز از درمان‌های متداول و توصیه شده در اکثر مقالات می‌باشد که به خصوص در موارد متاستاتیک سرطان پستان مردان از اهمیت بسزائی برخوردار است. ۱۸۰ و ۱۶۱ و ۲۱

کاربری شیمی درمانی و پرتودرمانی در مردان با سرطان پستان تقریباً مشابه زنان است و از آنجا که این بیماری در مردان نادر است، تاکنون هیچ کارآزمائی بالینی وسیعی در مورد انواع رژیم‌های درمانی مختص سرطان پستان در مردان انجام نشده است، لذا روش‌های درمان کمکی (Adjuvant) در مردان با سرطان پستان از روش‌های رایج درمانی این بیماری در زنان الهام گرفته شده است. ۱۸۱ و ۳۵ و ۱۶۲ و ۱۸۱ و ۱۸۲

بیشتر محققین معتقدند که پیش‌آگهی سرطان پستان در مردان مشابه زنان با این بیماری است، البته به شرط اینکه در مراحل یکسانی از بیماری مراجعه کرده باشند. ولی از آنجا که مردان اطلاعات چندانی در مورد سرطان پستان ندارند، بسیاری از آنان در مراحل پیشرفته‌تری نسبت به زنان مراجعه می‌کنند و همچنین به دلیل متوسط سن بالاتر مردان در موقع ابتلا به این بیماری و احتمال بیشتر همراهی این بیماری با سایر بیماری‌های زمینه‌ای در مردان، میزان حیات (Survival) مردان با سرطان پستان به طور کلی کمتر از زنان به نظر می‌رسد. ۱۸۵ و ۳۷ و ۹۹ و ۸۴ و ۱۸۵

### پیشنهادات

اگرچه سرطان پستان در مردان بیماری نادری است، ولی نرخ رو به رشد بروز این بیماری در مردان و اثرات مخربی که در جنبه‌های مختلف زندگی آنان از اثرات سوء اقتصادی - اجتماعی تا اختلالات روحی - روانی، ایجاد می‌کند، لزوم توجه و تعمق بیشتر در مورد این بیماری را موجب می‌شود.

با نظر به نوع ساختار تشریحی پستان در مردان که امکان معاینه دقیق‌تر و یافتن سریع‌تر توده‌ها را در پستان آنها فراهم می‌سازد، که موجب تشخیص بیماری در

حیات بدون بیماری (Disease Free Survival) کوتاه‌تر در مردان نیز همراه است. ۱۹۴

مطالعات پراکنده‌ای در مورد نقش سایر عوامل تعیین پیش‌آگهی مانند لیروزیم، 1-PAI, bcl-2, Cath-D نیز انجام شده است که به دلیل نادر بودن این بیماری در مردان و نتایج نامشخص و بعضاً متفاوتی که تاکنون در مورد این نشانگرها منتشر شده است، نیاز به انجام کارآزمایی‌های بالینی وسیعی را در این مورد ایجاب می‌نماید. ۱۴۴ و ۱۹۳ و ۱۹۸

### نتیجه‌گیری

بر مبنای مقالات بررسی شده در این مطالعه، سرطان پستان در مردان حدود ۱٪ از موارد سرطان پستان را شامل می‌شود. ۱-۵ اکثر بیماران با توده قابل لمس و بدون درد در ناحیه زیر آرنولار (Subareolar) مراجعه می‌کنند که معمولاً قطری بیش از ۲ سانتیمتر دارد. در موارد پیشرفته، بیماری ممکن است به صورت زخمی شدن پوست، درد و ترشحات خونی از نوک پستان تظاهر کند. ۸۰ و ۹۷

متوسط سنی بیماران مرد با سرطان پستان در اکثر مقالات منتشر شده از کشورهای مختلف بیشتر از ۶۰ سال است. ۲۰ و ۸۰ و ۹۶ و ۳۵ و بر طبق اکثریت قریب به اتفاق مطالعات، نوع آسیب‌شناسی غالب، سرطان مهاجم مجرائی (Invasive Ductal Carcinoma) می‌باشد. اگر چه موارد نادری از کارسینوم مهاجم لوبولار و سایر انواع بافتی کمیاب سرطان پستان نیز در مردان گزارش شده است. بیشتر موارد سرطان پستان در مردان از نظر درجه تمایز، درجه ۳ (Poorly Differentiated) هستند و اغلب آنها از نظر گیرنده‌های استروژنی مثبت هستند (ER+). ۸۱ و ۱۶ و ۲۵ و ۸۵ و ۸۶ و ۹۷ و ۹۸

بر خلاف اینکه ماموگرافی روش غربالگری انتخابی در سرطان زنان می‌باشد، اکثر مطالعاتی که در زمینه سرطان پستان مردان انجام شده است، ارزش چندانی برای ماموگرافی در غربالگری سرطان پستان در مردان قائل نیستند، و از ماموگرافی به عنوان یک روش غربالگری فقط در مردان با سابقه خانوادگی قطعی از نظر سرطان پستان یا آنهائی که آزمایشات ژنتیکی مثبت در این زمینه دارند، یاد شده است. ۸۶ و ۱۲۴-۱۲۶

روش تشخیصی این بیماری در مردان نیز مانند زنان با آسپیراسیون سوزن ظریف (FNA)، بیوپسی با سوزن ضخیم (Core Needle Biopsy) و بیوپسی اکسیزیونال است. ۱۱۱ و ۱۳۱ و ۱۳۴ و ۱۳۷ و ۱۳۷

مراحل اولیه و ممانعت از عواقب سوء بیماری‌های پیشرفته خواهد شد، به لزوم انجام معاینات بالینی دقیق جهت کشف زود هنگام توده‌ها و پرهیز از انجام تصویربرداری‌های غیر ضروری به خصوص در جوانان تأکید می‌گردد.

انجام آموزش‌های همگانی لازم در این زمینه و در جهت افزایش آگاهی مردان نسبت به این بیماری، و همچنین ارتقاء سطح کیفی روش‌های تشخیصی و جستجوی این بیماری در سامانه‌های خدمات بهداشتی - درمانی کشور ضروری به نظر می‌رسد.

Archive of SID

**Abstract:**

## Male Breast Cancer

*Mirmalek S.A. MD<sup>\*</sup>, Elhamkani F. MD<sup>\*\*</sup>*

**Introduction & Objective:** To review the articles and data sources published on male breast cancer.

**Materials & Methods:** Searching for male breast cancer in recent half decade results in more than 10000 – links leading to 3472 chosen direct sources for male breast cancer which among 198 articles and web sites from 1982 to 2006 has been mentioned. In this review; screening, diagnostic tools, surgery and adjuvant therapy and also the prognosis has been analyzed.

**Results:** Male breast carcinomas are 1% of male carcinomas, often presented with painless tumor and mean age of 60 world wide. Screen mammography is advisable only in first degree related breast carcinoma cases and in genetic positive ones. Advised surgical procedure is mastectomy either modified or radical and some case series rare reported conserving method. There are not clinical trials comparing different chemotherapy regimes in male patients and so the adjuvant in males is the same as women. Prognosis is the same as in females but males are diagnosed in later stages due to less informed concepts.

**Conclusions:** Increase in attitude and approach quality in men is indicated.

***Key Words: Male Breast Cancer***

<sup>\*</sup> *Assistant Professor of General Surgery, Azad University of Medical Sciences and Health Services, Boali Hospital, Tehran, Iran*

<sup>\*\*</sup> *General Surgeon*

## References:

1. Kuroi k; Toi M. Male Breast Cancer: Gan To Kagaku Ryoho. 2003; 30(5): 599-605.
2. Roisman I et al: Male Breast Cancer. Harefuah. 2004; 143(7): 505-9, 549.
3. Medra M; Szczesny M: Male Breast Cancer. Pol Merkuriusz Lek. 2003; 15(86).
4. Gennari R et al: Male Breast Cancer: A Special Therapeutic Problem. Int J Oncol. 2004; 24(3): 663-70.
5. Martynowicz et al: Occupational Risk Factors and Male Breast Cancer. Med Pr. 2005; 56(5): 405-10.
6. Russo A et al: Carcinoma of the male breast: difficulties of differential diagnosis in a case of bleeding atypical ductal hyperplasia in gynecomastia. G Chir. 2001; 22(10): 339-44.
7. Arnold N et al: Breast Cancer in men: are there similarities with breast cancer in women? Gynecol Obstet Fertil. 2006; 34(5): 413-19.
8. Ei Omari-Alaoui et al: Male Breast Cancer. A report of 71 cases. Cancer Radiother. 2002; 6(6): 349-51.
9. Heinig J et al: Clinical management of breast cancer in males. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002; 102(1): 67-73
10. Giordano SH et al: A review of the diagnosis and management of male cancer. Oncologist. 2005; 10(7): 471-9.
11. Hu SW et al: Immunohistochemical expression in male breast cancer. Kaohsiung J Med Sci. 2006; 22(5): 235-42.
12. Anderson WF et al: Is Male Breast Cancer similar or different than female breast cancer? Breast Cancer Res Treat. 2004; 83(1): 77-86.
13. Brain K et al: Psychological distress in men with breast cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(1): 95-101
14. Giordano SH et al: Breast Cancer in men. Ann Intern Med. 2002; 137(8): 678-87.
15. Jemal A et al: Cancer statistics 2002, CA Cancer J Clin. 2002; 52(1): 23-47.
16. Hodgson NC et al: Male Breast Cancer is the incidence increasing? Ann Surg Oncol. 2004; 11(8): 751-5.
17. Giordano SH et al: breast carcinoma in men. Cancer. 2004; 101(1): 51-7.
18. Nahleh ZA: Hormonal therapy for male breast cancer. Cancer Treat Rev. 2006; 32(2): 101-5.
19. Tajima N et al: Descriptive epidemiology of male breast cancer in Japan. J Epidemiol. 2001; 11(1): 1-7.
20. Hali F et al: Male Breast Cancer in Morocco. Ann Dermatol Venereol. 2002; 129(5 pt 1): 699-702.
21. Ben Dhiab T: Male Breast Cancer about 123 case. Bull Cancer. 2005; 92(3): 281-5.
22. Benchellal Z et al: Male Breast Cancer 19 case report. Ann Chir. 2002; 127(8): 619-23.
23. Beyrouti MI et al: Male Breast Cancer. Tunis Med. 2003; 81(1): 48-54.
24. Reiner-Concin A: Lesions of the male breast. Verh Dtsch Ges Pathol. 2004; 88: 165-9.
25. Gandey A: Male Breast Cancer Very Different From Female Disease. <http://www.medscape.com/viewarticle/542375>. 2006.
26. Gibson TN et al: Male Breast Cancer an analysis of four cases and literature. West Indian Med J. 2001; 50(2): 165-8.
27. Andre S et al: Male Breast Cancer a reappraisal of clinical and indicators of prognosis. Acta Oncol. 2001; 40(4): 472-8.
28. Borgen PI et al: Current management of male breast cancer. Ann Surg. 1992; 215: 451-59.
29. Cutuli BF et al: Male Breast Cancer results of the treatment and prognostic factors in 397 cases. Eur J Cancer. 1995; 31A: 1960-64.
30. Gough DB et al: A 50 year experience of Male Breast Cancer is outcome changing? Surg Oncol 1993; 2: 325-333.
31. Guinea VF et al: The prognosis of breast cancer in males. Cancer. 1993; 71: 154-161.
32. Joshi MG et al: Male Breast Cancer an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome. Cancer. 1996; 77(3): 490-98
33. Ribiero G: Male Breast Cancer A Review of 301 cases. Br J Cancer. 1985; 51: 115-19.
34. Salvidori B et al: prognosis of breast cancer in males an analysis of 170 cases. Eur J Cancer. 1994; 30A: 930-35.
35. Scheike O: Male Breast Cancer. Acta Pathol Microbiol Scand. 1985; 251: 30-35.
36. Goodman MT et al: Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US 1996-2000. Cancer Causes Control. 2006; 17(2): 127-36.
37. O mallyay C et al: Incidence of Male Breast Cancer in California. Breast Cancer Res Treat. 2005;
38. Brenner B et al: Male Breast Carcinoma in Israel. 2002; 94(8): 2128-33.
39. Masi CM et al: Racial and ethnic disparities in breast cancer. Med Clin North Am. 2005; 89(4): 753-70.
40. Johnson KC et al: Risk factors for male breast cancer in Canada. Eur J Cancer Prev. 2002; 11(3): 253-63.
41. Rudlowski C et al: Comparative genomic hybridization analysis on male breast cancer. Int J Cancer. 2006; 118(10): 2455-60.
42. Krause W: Male breast cancer an andrological disease, risk factor and diagnosis. Andrologica. 2004; 36(6): 346-54.
43. Anderson DE et al: Breast cancer in relatives of male breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1992; 84: 1111-17.
44. Demeter JG et al: Familial male breast cancer. Cancer. 1990; 65: 2342-43.

45. Hauser AR et al: Familial male breast cancer. *Am J med Genet.* 1992; 44: 839-40.
46. Kozak FK et al: Familial breast cancer in males. *Cancer.* 1986; 58: 2736-39.
47. Rosenblatt KA et al: Breast cancer in men, aspect of familial aggregation. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 849-54.
48. Fentiman IS et al: Male breast cancer. *Lancet.* 2006.
49. Evans DG et al: High detection rate for BRCA2 mutations in male breast cancer families from North West England. *Fam Cancer.* 2001; 1(3-4): 131-3.
50. Liede A et al: Cancer risks for male carriers of germline mutations BRCA1 or BRCA2 a review of the literature. *J Clin Oncol.* 2004; 22(4): 735-42.
51. Kwiatkowska E et al: BRCA2 mutations and androgen receptor expression are independent predictors of outcome of male breast patients. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(12): 4452-59.
52. Lorenzo Bermejo J et al: Apopulation based assessment of the clustering of breast cancer in families eligible for testing of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Ann Oncol.* 2005; 16(2): 322-29.
53. Couch FJ et al: BRCA2 germline mutations in male breast cancer families. *Nat Genet.* 1996; 139(1): 123-25.
54. Sun X et al: Loss of BRCA1 expression in sporadic male breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 71(1): 1-7
55. Palli D et al: A gene-environment interaction between occupation and BRCA1/BRCA2 mutations in male breast cancer. *Eur J Cancer.* 2004; 40(16): 2474-9.
56. Tournier I et al: Significant contribution of germline BRCA2 rearrangements in male breast cancer families. *Cancer Res.* 2004; 64(22): 8143-7.
57. Hallowell N et al: Men's decision making about predictive BRCA1/2 mutations the role of family. *J Genet Couns.* 2005; 14(3): 207-17.
58. Sodha N et al: Analysis of familial male breast cancer for germline mutations in CHEK2. *Cancer Lett.* 2004; 215(2): 187-9.
59. Medras M et al: Breast cancer and long term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 96(3): 263-5.
60. Staerkle RF et al: Synchronous bilateral ductal carcinoma in situ of the breast associated with gynecomastia in a 30 year old patient following repeated injections of stanozolol. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 97(2): 173-6.
61. Medras M et al: Breast cancer and long term hormonal treatment of male hypogonadism. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 96(3): 263-5.
62. Swerdlow AJ et al: Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(16): 1204-10.
63. Karlsson CT et al: Breast cancer as a second primary in patients with prostate cancer estrogen treatment or association with family history of cancer. *J Urol.* 2006; 176(2): 538-43.
64. Coard K et al: Bilateral synchronous carcinoma of the male breast in patient receiving estrogen therapy for carcinoma of prostate cause or coincidence. *South Med J.* 2004; 97(3): 308-10.
65. Emoto A et al: A male case of primary bilateral breast cancers during estrogen therapy for prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2001; 92(7): 698-701.
66. Srensen HT et al: The intrauterine origin of male breast cancer. *Eur J cancer Prev.* 2005; 14(2): 185-6
67. Coffey DS et al: Similarities of prostate and breast cancer. *Urology.* 2001; 57(4 suppl 1): 31-8.
68. Dimitrakakis C et al: Phytoestrogen supplementation a case report of male breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2004; 13(6): 481-4.
69. Crichlow RW et al: Male Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 1990; 70: 1165-77.
70. Olsson H et al: Head trauma and exposure to prolactin elevating drugs as risk factors for male breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1988; 80(9): 679-83.
71. Olsson H et al: Hypophysial tumor and gynecomastia preceding bilateral breast cancer development in a man. *Cancer.* 1984; 53: 1974-77.
72. Volm MD: Pituitary adenoma and bilateral male breast cancer, an unusual association. *J Surg Oncol.* 1997; 64(1): 74-78.
73. Okada K et al: synchronous bilateral noninvasive ductal carcinoma in male breast. *Breast Cancer.* 2003; 10(2): 163-6.
74. Sasco AJ et al: Epidemiology of male breast cancer. *Int J Cancer.* 1993; 53(4): 538-49.
75. Hiranuma T et al: An autopsy case of synchronous primary cancer of liver and male breast. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 1987; 84(7): 1471-75.
76. Guenel P et al: Alcohol drinking may increase risk of breast cancer in a European population based case control study. *Cancer Causes Control.* 2004; 15(6): 571-80.
77. Yoneda S et al: Breast cancer developed in a male patient with liver cirrhosis bearing hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroentrol.* 2000; 95(2): 556-7.
78. El-Gazayerli MM et al: On bilarziasis and male breast cancer in Egypt. *Br J Cancer* 1983; 17: 556-71.
79. Sheriff M et al: Prostatic carcinoma in Egypt, epidemiology and etiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1980; 55: 25-26.
80. Stenlund C et al: Occupational exposure to magnetic field in relation to male breast cancer and testicular cancer. *Cancer Causes Control.* 1997; 8(2): 184-191.
81. Pollin M et al: Breast cancer, occupational, and exposure to magnetic field among Swedish men. *Am J Int Med.* 2001; 39(3): 276-85.
82. Erren TC: A meta analysis of epidemiologic studies electric magnetic fields and breast cancer in women

- and men. *Bioelectromagnetics*. 2001; Suppl 5: S105-19.
83. Milham S: A cluster of male breast cancer in office workers. *Am J Int Med*. 2004; 46(1): 86-7.
  84. Matanoski GM et al: Electromagnetic field and male breast cancer. *Lancet*. 1991; 337:737.
  85. Koc M et al: Epidemiologic and etiologic factors of male breast cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2001; 10(6): 531-4.
  86. Meguerditchian AN et al: Male Breast Carcinoma; *Can J Surg*. 2002; 45(4): 296-302
  87. Ron E et al: Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(8): 603-5.
  88. Latz D et al: Breast cancer in a male patient after treatment of acute lymphoblastic leukemia including total body bone marrow transplantation. *Onkologie*. 2004; 27(5): 477-9.
  89. Casagrande JT et al: A case control study of male breast cancer. *Cancer Res*. 1988; 48: 1326-30.
  90. Crichlow RW et al: Carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1982; 134: 1011-19.
  91. Deutsch M et al: Carcinoma of the male breast following thymic irradiation. *Radiology*. 1985; 116(02): 413-414.
  92. Greene MH et al: Radiogenic male breast cancer with invitro sensitivity to ionizing radiation and bleomycin. *Cancer Invest*. 1983; 1(5): 379-86.
  93. Altinli E et al: Anthropometric measurements in male breast cancer. *Obes Surg*. 2002; 12(6): 869-70
  94. Ewertz M et al: Risk factors for male breast cancer a case control study from Scandinavia. *Acta Oncol*. 2001; 40(4): 467-71.
  95. Weiss JR et al: Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(1): 20-26.
  96. Tischkowitz MD et al: 19 male breast cancer, etiology, genetics and clinical management. *Int J Clin Pract*. 2002; 56(10): 750-4.
  97. Kayani N et al: Male Breast Cancer. *J Pak Med Assoc*. 2003; 53(3):114-6.
  98. Goodman MT et al: Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in US 1996-2000. *Cancer Causes Control*. 2006; 17(2): 127-36.
  99. Anderson WF et al: In situ male breast carcinoma in the surveillance, epidemiology, and end results database of the cancer institute. *Cancer*. 2005; 104(8): 1733-41.
  100. Pappo I et al: Ductal carcinoma in situ of the breast in men. *Clin Breast Cancer*. 2005; 6(4): 310-14.
  101. Anchez AG et al: Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter s' syndrome a case with bilateral synchronous histologically differentiated breast tumor. *Cancer*. 1986; 57:1181-83.
  102. Nanee KVA et al: In situ and infiltrating lobular carcinoma of the male breast. *Hum Pathol*. 1989; 20: 1220-22.
  103. Chandrasekharan S et al: Invasive lobular carcinoma of the male breast. *Breast*. 2001; 10(2): 176-8.
  104. Pcelli M et al: Juvenile papillomatosis of the breast in a male infant with Noonan syndrome café au lait spots and family history of breast carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 45(7): 991-3.
  105. Yamamoto H et al: Intracystic papilloma in the breast of a male given term phenothiazine therapy a case report. *Breast Cancer*. 2006; 13(1): 84-88.
  106. Inoue S et al: A case of male noninvasive Intracystic papillary forming a tumor in the nipple duct. *Breast Cancer*. 2003; 10(1): 85-8.
  107. Kihara M et al: A case of Intracystic papillary carcinoma with a multilocular cyst of the breast in male. *Breast Cancer*. 2004; 11(4): 409-12.
  108. Reid-Nicholson MD: Cytomorphologic features of papillary lesions of the breast a study of 11 cases. *Cancer*. 2006; 198(4): 222-30.
  109. Kinoshita S et al: Huge cavernous hemangioma arising in a male breast. *Breast Cancer*. 2005; 13(3): 231-3
  110. Kondi- Pafitis A et al: A large benign vascular neoplasm of the male breast case report and review of literature. *Eur J Gynecol Oncol*. 2005; 26(4): 454-6.
  111. Heer R et al: Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical radiological or cytological examination. *Breast*. 2003; 12(4): 283-6.
  112. Prasad V et al: Bilateral atypical ductal hyperplasia an incidental in gynecomastia case report and literature review. *Breast*. 2005; 14(4): 317-21.
  113. Bree E et al: Secretory carcinoma of the male breast. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9(7): 663-7.
  114. Szgn' J et al: Secretory breast cancer in a 7.5- year old boy. *Breast*. 2004; 13(5): 439-42.
  115. Spigel JJ et al: Male inflammatory breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2001; 2(2): 153-5.
  116. Desai DC et al: Paget 's disease of the male breast. *Am Surg*. 1996; 62(12): 1068-72.
  117. Strech JR et al: Paget 's disease of the male breast clinically and histopathologically mimicking melanoma. *Histopathology*. 1991; 19(5): 470-72.
  118. Kahla PB et al: Bilateral synchronous breast cancer in a male. *Mt Sinai J Med*. 2005; 72(2): 120-3.
  119. Auvinen A et al: Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(17): 1330-2.
  120. Muir D et al: Male versus female breast cancer a population comparative immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127(1): 36-41.
  121. Temmim L et al: Evaluation of prognostic factors in male breast cancer. *Breast*. 2001; 10(2): 166-75.
  122. Stahlsberg H et al: Histologic types and hormone receptors in breast cancer in men a population base study in 282 United States men. *Cancer Causes Control*. 1993; 4: 143-151.
  123. Borgen PI et al: Carcinoma of the male breast analysis of prognosis compared with matched female patients. *Ann Surg Oncol*. 1997; 4(5): 385-388.



124. Appelbaum AH et al: Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics*. 1999; 19(3): 559-568.
125. Hanavadi S et al: Is mammography overused in male patients? *Breast*. 2006; 15(1): 123-6.
126. Brenner RJ et al: Screening detected breast cancer in a man with BRCA2 mutation. *Radiology*. 2004; 230(2): 553-5.
127. Port ER et al: Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast cancer. *Cancer*. 2001; 91: 319-323.
128. Chamot E et al: Men's and women's knowledge and perceptions of breast cancer and mammography screening. *Prev Med*. 2002; 34(3): 380-5.
129. Gunhan-Bilgen I et al: male breast disease clinical, mammographic and ultrasonographic features. *Eur J Radiol*. 2002; 43(3): 246-55.
130. Nishimura R et al: Invasive cribriform carcinoma with extensive microcalcifications in the male breast. *Breast Cancer*. 2005; 12(2): 145-8
131. Veto JT et al: Fine needle aspiration diagnosis of plasmacytoma presenting as breast masses in a patient on estrogen therapy for prostate cancer. *Diagn Cytopathol*. 2004; 31(6): 417-19.
132. Westenend PJ. Core needle biopsy in male breast lesions. *J Clin Pathol*. 2003; 56(11): 863-5.
133. Liu GJ et al: Mammographic findings of gynecomastia. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2002; 22(9): 839-40.
134. Janes SE et al: Needle core biopsy for the assessment of unilateral breast masses in men. *Breast*. 2006; 15(2): 273-5.
135. Westenend PJ, Jobse C: Evaluation of fine needle aspiration cytology of breast masses in males. *Cancer*. 2002; 96(2): 101-4.
136. Das DK et al: Fine needle aspiration cytology diagnosis of male breast lesions a study of 185 cases. *Acta Cytol*. 1995; 39(5): 870-876.
137. Slavin JI et al: Fine needle aspiration cytology in male breast carcinoma. *Pathology*. 1996; 28(2): 122-24.
138. Daniels IR, Laver GT: Testicular tumors presenting as gynecomastia. *Eur J Surg Oncol*. 2002; 29(5): 437-9.
139. Carlson HE: Gynecomastia. *N Engl J Med*. 1980; 303: 795-99.
140. Volpe CM et al: Unilateral male breast masses cancer risk and their evaluation and management. *Am Surg*. 1999; 65(3): 250-53.
141. Heller KS et al: Male breast cancer a clinicopathologic study of 97 cases. *Ann Surg*. 1987; 188: 60-65.
142. Williams MJ: Gynecomastia, its incidence, recognition, and last characterization in 447 autopsy cases, *Am J Med*. 1983; 34:103.
143. Russin VL et al: Male breast lesions gynecomastia and its distinction from carcinoma by aspiration biopsy cytology. *Diagn Cytopathol*. 1989; 5: 243-247.
144. Serra C et al: Expression and prognostic significance of lysozyme in male breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002; 4(6): R16.
145. Allen FJ et al: Prostatic carcinoma metastatic to the male breast. *Br J Urol*. 1991; 67(4): 434-435.
146. Gupta RK: Immunoreactivity of prostatic specific antigen in male breast carcinoma, two examples of a diagnostic pitfall in discriminating a primary breast cancer from metastatic prostate carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 1999; 21(3): 167-169.
147. Kumar PP et al: Immunodiagnosis by prostatic acid phosphatase to differentiate primary male breast cancer from metastatic prostate cancer. *J Natl Med Assoc*. 1996; 78(8):782-784.
148. Ramamurthy L et al: Metastatic carcinoma to the male breast. *Br J Radiol*. 1991; 64(759): 277-278.
149. Carder PJ et al: Expression of prostate specific antigen in male breast cancer. *J Clin Pathol*. 2005; 58(1): 69-71.
150. Kidwai N et al: Expression of androgen receptor and prostate specific antigen in male breast carcinoma. *Breast Cancer Res*. 2004; 6(1): R18-23.
151. Bruscaignin A et al: A case of male breast metastatic from adenocarcinoma of the colon. *Radiol Med*. 1997; 93(4): 463-464.
152. Verger E et al: Metastatic in the male breast from a lung adenocarcinoma. *Acta Oncol*. 1992; 31(4): 479.
153. Murata T et al: Primary non Hodgkin malignant lymphoma of the male breast. *Jpn J Clin Oncol*. 1996; 26(4): 243-247.
154. Du Y et al: Tc-99m MIBI uptake by a male breast lymphoma accompanied by diffuse bone marrow metastases. *Clin Nucl Med*. 1999; 24(6): 454-455.
155. Esposito A et al: A rare case of metastatic of choroidal melanoma in male breast, mammographic and ultrasonographic diagnosis. *Radiol Med*. 1994; 88(4): 487-488.
156. Ali S et al: Giant myofibroblastoma of the male breast. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18(11): 1170-76.
157. Komaki K et al: Stromal sarcoma of the male breast. *Jpn J Cancer Clin*. 1984; 30(2):167-169.
158. Montella L: Sarcoma of the male breast. *Rassegna Internazionale di clinica e Terapia*. 1982; 52(6): 350-359.
159. Lee S: Granular cell tumor of the male breast, report of a case. *Surg Today*. 2000; 30(7): 658-662.
160. Heminki K et al: Second primary malignancies in patients with male breast cancer. *Br J Cancer*. 2005; 92(7): 1288-92.
161. Volm MD: Male Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2003; 4(2): 159-64.
162. Zabolotny BP et al: 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(1): 26-30.
163. Atalay C et al: Prognostic factors affecting survival in male breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003; 22(1): 29-33.

164. Fisher B et al: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast disease a first report of results from a prospective randomized clinical trial. *Cancer*. 1988; 39: 2827-39.
165. Cutuli B et al: Ductal carcinoma in situ of the male breast, analysis of 31 cases. *Eur J Cancer*. 1997; 33(1): 35-38.
166. Onik G et al: The male lumpectomy, rationale for a cancer targeted approach for prostate cryoablation. *Technol Cancer Res Treat*. 2004; 3(4): 365-70.
167. Albo D 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.
168. Cimmino VM et al: Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol*. 2004; 86(2): 74-7
169. Gennari R et al: Complete nodal staging in male breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004; 23(1): 163-5.
170. De Cicco C et al: Sentinel node biopsy in male breast. *Nucl Med Commun*. 2004; 25(2): 139-43.
171. Goyal A et al: Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30(5): 480-3.
172. Macdonald G et al: A comparative analysis of radiotherapy use and outcome in males and females with breast cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16(9): 1442-8.
173. Erlichman C et al: Male breast cancer, a 13 years review of 89 patients. *J Clin Oncol*. 1984; 2: 903-909.
174. Chakravarthy A et al: Post mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol*. 2002; 65(2): 99-103.
175. Mambo NC et al: Carcinoma of the breast, the prognostic significance of extranodal extension of axillary disease. *Cancer*. 1998; 39: 2280-85.
176. Atahan L et al: Post operative radiotherapy in the treatment of male breast carcinoma. *J Natl Med Assoc*. 2006; 98(4): 559-63.
177. Takeuchi H et al: Clinicopathological study of Japanese male breast carcinoma. *Breast Cancer*. 2003; 10(3): 249-53.
178. Giordano SH et al: Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer*. 2005; 104(11): 2359-64.
179. Hayes T: *Expert Opin Pharmacother*. 2002; 3(6): 701-8.
180. Takei H et al: Tamoxifen failed male breast cancer with a high level of circulating estrogen. *Surg Today*. 2001; 31(2): 149-51.
181. Giordano SH et al: Efficacy of Anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25(3): 235-7.
182. Patel HZ et al: Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer*. 1989; 64: 1583-85.
183. Gelber RD et al: Reporting and interpreting adjuvant therapy clinical trials. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1992; (11): 59-69.
184. Siddiqui T et al: Cancer of the male breast with prolonged survival. *Cancer* 1988; 62: 1632-36.
185. Anan K et al: Breast cancer in Japanese men. *Breast Cancer*. 2004; 11(2): 180-6.
186. Petroni S et al: Expression of steroid receptor and DNA synthesis in male breast cancer. *Pathologica*. 2003; 95(1): 31-6.
187. Piekarski JH, Jeziorski A: Breast neoplasm in men and women, prognosis comparison. *Wiad Lek*. 2003; 56(5-6): 239-43.
188. Gianneli G et al: Gelatinase levels in male and female breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 292(1): 161-166.
189. Hill TD et al: Comparison of male and female breast cancer trends, tumor characteristics and survival. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(10): 773-80.
190. O'Malley CD et al: Racial/ ethnic differences in survival rates in a based series of men with breast carcinoma. *Cancer*. 2002; 94(11): 2836-43.
191. Mourlo Netto M et al: Expression of c-Erb B2, P53 and c-myc proteins in male breast carcinoma, comparison with traditional factors and survival. *Braz J Med Biol Res*. 2001; 34(7): 887-94.
192. Ferno M et al: Estrogen and progesterone receptor analyses in more than 4000 human breast cancer samples, a study with special reference to age at diagnosis and stability of analyses. *Acta Oncol*. 1983; 29: 129-135.
193. Meijer-van Gelder ME: Clinical relevance of biologic factors in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 68(3): 249-60.
194. Wang-Rodrigues J et al: Male breast carcinoma, correlation of ER, PR, Ki-67, Her2/neu, and P53 with treatment and survival. *Mod Pathol*. 2002; 15(8): 853-61.
195. Rudlowski C et al: Her2/neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 84(3): 215-23.
196. Burlund M et al: Frequent amplification and over expression of CCND1 in male breast cancer. *Int J Cancer*. 2004; 111(6): 968-71.
197. Blood et al: Male breast cancer. *Curr Med Res Opin*. 2001; 16(4): 276-284.
198. Idelevich E et al: Oncogenes in male breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26(3): 259-61.