

## Bölüm 12

### ERKEKLERDE MEME HASTALIKLARI

Çağrı AKALIN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Günümüzde meme hastalıkları her ne kadar kadın cinsiyet ile bağdaştırılsa da erkek cinsiyette de daha az sıklıkta memenin benign ve malign hastalıkları görülmektedir. Bu bölümde erkek meme hastalıklarının etyoloji, klinik, tanı, tedavi ve prognozu hakkında güncel bilgiler sunulacaktır.

#### 1. BENİGN MEME HASTALIKLARI

Erkeklerde benign meme hastalıkları, malign meme hastalıklarından daha sık görülmekle beraber bunun büyük çoğunluğunu jinekomasti oluşturmaktadır. Bunun dışında erkeklerde lobüler yapının olmadığını da göz önüne katarsak, benign meme hastalıkları kadınlara göre daha az çeşit ve sıklıkta görülmektedir.

##### 1.1. Jinekomasti

Jinekomasti, glandüler erkek meme dokusunun histopatolojik olarak iyi huylu proliferasyonunun eşlik ettiği, meme ucundan eş merkezli ve simetrik olarak uzanan bir kitlenin varlığı ile erkek meme dokusunun büyümesi olarak tanımlanmaktadır (1-3).

Gerçek jinekomasti, stromal veya duktal dokuda artış olmaksızın genellikle memenin periferinde bulunan aşırı yağ dokusuna bağlı konsantrik bir genişleme ile karakterize olan yalancı jinekomastiden (lipomasti) ayırt edilmelidir.

##### 1.1.1 Epidemiyoloji

Jinekomasti, erkek meme bozukluklarının %70-80'inden fazlasını oluşturan en yaygın meme bozukluğudur. Prevalansının %32 ila 65 arasında olduğu bildirilmiştir (2). Genellikle bebeklik, ergenlik ve yaşlılık şeklinde üçlü bir yaş dağılımı mevcuttur (2,4,5).

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, dr.cagriakalin@gmail.com

### 1.1.2 Patofizyoloji

Jinekomasti, östrojen-androjen dengesinin östrojen lehine değişmesinden veya dolaşımdaki normal östrojen seviyesine karşı meme duyarlılığının artmasından kaynaklanmaktadır. Dengesizlik, östrojenlerin uyarıcı etkisi ile androjenlerin inhibe edici etkisi arasındadır (2, 5). Östrojenler duktal epitelyal hiperplaziyi, duktal uzama ve dallanmayı, periduktal fibroblastların proliferasyonunu ve artmış vaskülariteyi indükler.

Erkeklerde östrojen üretimi esas olarak aromataz enziminin etkisiyle gerçekleşen androjenlerin, östradiol ve östrona periferik dönüşümünden kaynaklanır. Artan aromataz aktivitesi nedeniyle periferik dönüşümden artan östrojen üretimi kronik karaciğer hastalığı, yetersiz beslenme, hipertiroidizm, adrenal tümörler ve nadir ailesel jinekomastide görülmektedir (6).

Daha az sıklıkla, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem karsinomu ve ekstragonadal germ hücreli tümörlerdeki gibi, testis tümörleri veya insan koryonik gonadotropinin (hCG) ektopik üretimi nedeniyle testis düzeyinde artmış bir substrat oluşabilir (6). Nadiren hiperprolaktinemi, hipotalamus üzerindeki etkileri yoluyla merkezi hipogonadizme neden olarak jinekomastiye yol açabilir. Prolaktinin ayrıca androjen reseptörlerini azalttığı ve meme hücrelerindeki östrojen ve progesteron reseptörlerini artırdığı ve bunun da erkek jinekomastisine yol açabileceği bildirilmiştir (5).

### 1.1.3 Etiyoloji

Jinekomasti, östrojenlerin göreceli veya mutlak fazlalığı ya da androjenlerin seviyelerinde veya etkilerinde göreceli veya mutlak bir düşüşün sonucu olarak ortaya çıkabilir. Mutlak östrojen fazlalığı, eksojen östrojenlerin uygulanmasına veya erkeklerde östrojenlerin endojen aşırı üretimine atfedilebilir. Östrojenler doğrudan meme dokusunun çoğalmasını uyarır, luteinleştirici hormon (LH) salgısını baskılar ve serum seks hormonu bağlayıcı globulin seviyelerini artırır. Aşağıda jinekomastinin en sık görülen nedenleri kısaca açıklanmıştır.

Değişen serum androjen/östrojen oranı, jinekomastinin en yaygın dışavurumunu bir araya getirir.

**Ergenlik dönemi:** Ergenlik döneminde jinekomasti son derece yaygındır: tüm erkek çocukların %70'ine kadarında ergenlik döneminde meme büyümesi olabilir. Erken ergenlik döneminde, testisler ergenlikten sonra olduğundan daha fazla östradiol salgılayabilir ve bu da göreceli bir östrojen fazlalığına neden olur. Ergenlik döneminde insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) seviyelerindeki belirgin artış da pubertal jinekomasti gelişimine katkıda bulunabilir (7-9).

**Yaşlılık dönemi:** Serum testosteron seviyelerinde yaşa bağlı düşüş, artan adipozite ve serbest testosteron seviyelerinde düşüşle birlikte seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) serum seviyelerinin yükselmesi, yaşlanan erkeklerde göreceli östrojen fazlalığına katkıda bulunur. Buna ek olarak, yaşlı erkeklerin birden fazla komorbiditesi vardır ve jinekomasti gelişimine katkıda bulunabilecek ilaçlar alırlar (8).

**Yeniden beslenen jinekomasti:** Açlık ve önemli ölçüde kilo kaybı ikinci hipogonadizme neden olur; normal bir diyet dönüş, östrojen ve androjen salgılanmasında geçici bir dengesizlik ile 'ikinci bir ergenliğe' yol açabilir ve bu da geçici jinekomastiye neden olur.

**Böbrek yetmezliği ve diyaliz:** Diyalizle ilişkili jinekomasti muhtemelen kronik olarak hasta olan ve yetersiz beslenen böbrek yetmezliği hastalarının diyaliz tedavisine başladıktan sonra diyetlerini genişletebildiklerinde ve iştahları düzeldiğinde yeniden beslenmelerine bağlanabilir. Kronik böbrek hastalığı olan erkeklerde sıklıkla testosteron üretiminin azalması ve metabolizmasının artmasına bağlı olarak testosteron seviyeleri düşüktür ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda böbrek klirensinin azalması ve prolaktin üretiminin artmasının bir sonucu olarak serum prolaktin seviyeleri sıklıkla yükselir.

**Siroz:** Alkolik karaciğer sirozu olan erkeklerde serum androstenedion düzeyleri artar, SHBG düzeyleri yükselir ve serum progesteron düzeyleri artar; bunların hepsi jinekomasti gelişimine katkıda bulunabilir. Ayrıca alkolik karaciğer sirozu olan erkeklerde hipogonadizm ve testiküler atrofi yaygındır.

**Hipertiroidizm:** Serum SHBG ve progesteron seviyelerinin artması ve androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunun artması jinekomastiye katkıda bulunabilir.

### ***Mutlak östrojen fazlalığı:***

- Eksojen östrojenlerin uygulanması

- Kasıtlı terapötik kullanım: Prostat kanserinde kullanılan terapötik östrojenler tedavisi ve erkekte kadına transseksüellerde meme gelişimini başlatmak için hastalar (7)

- İstem dışı östrojen maruziyeti: mesleki; diyet (fitoöstrojenler), alkollü içecekler; diyet takviyeleri (dong quai, östrojen içeren takviyeler); transdermal emilim, saç dökülmesini önleyici losyonlar ve partnerin vajinal kayganlaştırıcıları gibi diğer faktörler

**Artmış endojen östrojen üretimi:**

- Artmış östrojen salgısı: Testislerden (Leyding hücre tümörleri, Sertoli hücre tümörleri, normal Leyding hücrelerinin insan koryonik gonadotropini [hCG] veya LH tarafından uyarılması) ve böbrek üstü bezlerinden (kadınlaştırıcı adrenokortikal tümörler)

- Androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış: Aromataz fazlalığı sendromu, ilaçlar (örn. androjenler ve etanol), alkolik karaciğer sirozu, yaşlanma, obezite, hipertiroidizm, hCG salgılayan tümörler ve diyet takviyeleri (androjenlerle kontamine olmuş) (8, 9)

**Androjenlerin mutlak eksikliği (hipogonadizm):**

- Birincil hipogonadizm:

- Klinefelter sendromu erkeklerde en sık görülen kromozomal anomalidir; primer hipogonadizm, jinekomasti ve infertiliteye yol açar.

- Testiküler travma veya radyasyon

- Kanser kemoterapötik ajanları

- Enfeksiyonlar (örn. kabakulak orşiti, cüzzam)

- Testosteron biyosentez enzimlerindeki bozukluklar: ilaçlar (örn. ketokonazol, spironolakton, metronidazol) ve androjen biyosentezinde kalıtsal kusurlar

- İkincil hipogonadizm (hipofiz ve/veya hipotalamik hasardan kaynaklanan kolaylığı, cerrahi veya radyasyon)

**Azalmış androjen etkisi:**

- Androjen reseptör kusurları

- Yok veya kusurlu androjen reseptörleri

- Androjen reseptör genindeki CAG tekrarlarının genişlemesi

**İlaçlar veya ilaçların kötüye kullanımı (8, 10):**

- Östrojenlerin veya östrojen benzeri aktivitenin serum seviyelerinde artış

- Eksojen östrojenlere maruz kalma (kasıtlı veya kasıtsız)

- Androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış (androjenler, etanol kötüye kullanım)

- Östrojen agonist aktivitesi (digitoksin)

**Azalmış serum testosteron seviyeleri:**

- Hipogonadotropik hipogonadizm

- Hipergonadotropik hipogonadizm (olası nedenler: Leyding hücrelerinin kemoterapötik/sitotoksik ajanlar (örn. alkilleyici ajanlar, vinkristin, metotreksat, nitrosoüreler, sispilin, imatinib) tarafından tahrip edilmesi veya inhibisyonu veya testosteron veya dehidrotesteron biyosentezinin ketokonazol, metronidazol, yüksek dozlar tarafından inhibisyonu spironolakton veya finasterid ve dutasterid)

***Androjen reseptör blokajı:***

- Flutamid, bikalutamid ve enzalutamid
- Simetidin
- Marijuana
- Spironolakton

***Serum prolaktin seviyelerinde artış:***

- Antipsikotik ajanlar
- Metoklopramid
- Muhtemelen kalsiyum kanal blokerleri

***Daha az bilinen nedenler:***

- İzoniazid
- Digoksin
- HIV enfeksiyonu tedavisi
- İnsan büyüme hormonu
- Amiodaron
- Kalsiyum kanal blokerleri (örn. nifedipin, verapamil, diltiazem)
- Amfetaminler
- Diazepam
- Antidepresanlar (trisiklik ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri)

***1.1.4 Klinik Değerlendirme ve Tanı***

Klinik öykü aşağıdakileri içermelidir:

- Hastalığın başlangıç yaşı ve süresi
- Meme ucu boyutunda son zamanlarda herhangi bir değişiklik ve meme uçlarından herhangi bir ağrı veya akıntı
- Parotit, testis travması ve alkol veya uyuşturucu kullanımı öyküsü
- Ailede jinekomasti öyküsü

- Cinsel işlev bozukluğu, kısırlık veya hipogonadizm öyküsü (5, 6)

Fizik muayene aşağıdakileri içermelidir:

- Memelerin hacim, alan, doku kıvamı, çevredeki deri fazlalığı ve areolar boyutuna dikkat edilerek incelenmesi.

- Sert (glandüler) ve yumuşak (yağlı) doku, gerçek jinekomasti ve yalancı jinekomasti arasında ayırım yapmak için testler

- Herhangi bir meme başı akıntısının değerlendirilmesi

- Göğüs duvarı belirgin deformite belirtileri açısından gözlemlenmesi

- Aksillada patolojik lenf düğümlerinin varlığı veya yokluğu açısından incelenmesi (5, 6)

Genel olarak, meme başı-areolar kompleks etrafında konsantrik bir kitle halinde palpe edilebilen, sert glandüler doku jinekomasti ile en uyumludur. Subareolar yağ artışı daha çok yalancı jinekomasti iken, sert, hareketsiz kitleler aksi kanıtlanana kadar meme karsinomu olarak düşünülmelidir. Benzer şekilde, cilt değişiklikleri, meme başı retraksiyonu, meme başı akıntısı veya büyümüş lenf düğümleri ile ilişkili kitleler malignite açısından şüphe uyandırmalıdır.

Bazı durumlarda tanı tümüyle genişletilmelidir:

- Boyut ve kıvamın yanı sıra nodüller veya asimetriye dikkat edilerek testislerin incelenmesi

- Herhangi bir sekonder seks karakteri belirtisinin gözlemlenmesi

- Kronik karaciğer hastalığı, tiroid hastalığı veya böbrek hastalığı belirtilerinin kontrol edilmesi

Fizyolojik jinekomasti veya yalancı jinekomasti tanısı konmuş hastalar genellikle daha ileri değerlendirme gerektirmez. Benzer şekilde, asemptomatik ve pubertal jinekomasti daha fazla test gerektirmez ve 6 ay içinde yeniden değerlendirilmelidir. Sadece nadir prepubertal (prematüre) jinekomasti ek testler veya yakın yeniden değerlendirme için düşünülmelidir.

Aşağıdaki durumlarda daha ileri değerlendirme gereklidir:

- Meme büyüklüğünün 5 cm'den büyük olması (makromasti)

- Hassas, yeni başlayan, ilerleyen veya süresi bilinmeyen bir kitle

- Malignitenin şüpheli belirtileri (sert veya konsantrik olmayan kitle, pozitif lenf düğüm bulguları)

Laboratuvar testleri, öykü ve fizik muayene rehberliğinde algoritmik bir yaklaşım kullanılarak istenmelidir (5, 6). Genellikle yağlı meme büyümesi,

fizyolojik pubertal veya senil değişiklikler, tanımlanmış ilaç nedeni veya klinik olarak belirgin kanseri olan hastalarda testler endike değildir. Diğer durumlarda aşağıdakiler düşünülebilir:

- Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde serum kimya paneli
- Hipertiroidizmde tiroid uyarıcı hormon ve serbest tiroksin düzeyleri
- Jinekomasti yeni başlamışsa, ağrılı veya hassas ise, karaciğer, adrenal veya testis anormallikleri yoksa patolojik nedenleri ayırt etmek için hCG, LH, östradiol ve serbest testosteron serum konsantrasyonları

**Görüntüleme:** Mamografi birincil görüntüleme yöntemidir. Malign ve benign erkek meme hastalıklarını doğru bir şekilde ayırt eder ve gerçek jinekomastiyi maligniteyi dışlamak için doku örnekleme gerektiren bir kitleden ayırt edebilir ve biyopsi ihtiyacını azaltır. Yalancı jinekomasti vakalarında, meme dokusu radyolüsent yağ dokusu ile doludur (2, 6). Meme ultrasonu (US) jinekomasti vakalarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır ve erkek hastalar için daha konforludur. Skrotal US ve abdominal bilgisayarlı tomografi de hastalığın diğer nedenlerini ekarte etmek için kullanılabilir (3). Fiziksel ve görüntüleme bulguları ile jinekomasti ve meme ayrımı yapılamıyorsa, perkütan biyopsi alınmalıdır (kalın iğne biyopsisi), ancak jinekomasti biyopsisinde alınan hücre sayısı genellikle yetersizdir, çünkü jinekomasti ağırlıklı olarak fibröz bir lezyondur ve bu yanlış negatifliğe neden olabilir.

### **1.1.5 Tedavi**

Tedaviye başlamadan önce hasta jinekomastinin genellikle kendi kendini sınırladığı konusunda bilgilendirilmelidir. Zamanla fibrotik doku, glandüler dokunun semptomatik proliferasyonunun yerini alır, bu da ağrı ve hassasiyetin ortadan kalkacağı anlamına gelir. Pubertal erkeklerde vakaların %85-90'ı 6 ay ile 2 yıl arasında geriler ve 17 yaşından sonra devam etmesi nadirdir.

Jinekomastinin reversibl bir nedeninden şüpheleniliyorsa (örn. ilaçlar, östrojenlere mesleki maruziyet veya hipertiroidizm), mümkünse sırasıyla ilaç veya jinekomasti kaynağı önlenmelidir. Semptomatik jinekomastisi olan erkeklerde veya kozmetik nedenlerle (meme büyümesi birçok genç erkekte önemli sosyal kaygıya neden olabileceğinden) tedavi düşünülebilir.

**Medikal tedavi:** İdiyopatik jinekomasti vakalarının çoğunun tedavisinde hasta ve ebeveynlerin geçici ve iyi huylu olduğuna dair güvence verilmesi genellikle tek gereken şeydir. Hastada ağrı veya hassasiyet varsa ya da utanç veya sıkıntı yaşıyorsa, tıbbi tedavi önerilmelidir.

Çoğu vakada medikal tedavi yüksek bir başarı oranına sahiptir ve gereksiz ameliyat yapılmasını önler. Yaygın olarak reçete edilen ilaçlar olan tamoksifen ve danazol için kanıtların non-randomize küçük çalışmalara dayandığı ve nüks oranları, optimum doz, tedavi süresi veya ilişkili uzun vadeli riskleri içermediği göz önünde bulundurulmalıdır.

Jinekomasti genellikle androjen ve östrojen dengesizliğinin bir sonucu olduğundan, jinekomasti için tıbbi tedavi östrojen üretimini (aromataz inhibitörleri kullanarak) veya etkisini (antiöstrojenlerle) azaltmaya ve/veya androjen seviyelerini artırmaya (sistemik veya topikal androjenlerin kullanımıyla) dayanmaktadır. Jinekomastinin medikal tedavisi, meme büyümesinin yeni (2 yıl içinde) başladığı hastalarda kullanılırsa muhtemelen etkili olacaktır (5).

Tamoksifen ve raloksifen gibi antiöstrojenler meme dokusunda östrojen etkisini bloke eder ancak diğer dokularda östrojen agonisti etkiye sahip olabilir. Günde 10-20 mg dozunda 3-9 ay süreyle kullanılan tamoksifen, jinekomastinin çözülmesinde %90'a varan etkinlik göstermiştir (11, 12).

Aromataz inhibitörleri (anastrozol), androjenlerin östrojenlere aromatazasyonunun arttığı seçilmiş hastalarda önemli bir role sahip olabilir. Testosteron tedavisi genellikle hipogonadizmi olan erkeklerde jinekomastiyi iyileştirir (13).

Danazol, ilk hafta için günde iki kez 100 mg ve ardından ikinci ila altıncı haftalar arasında günde üç kez 100 mg olmak üzere 6 haftalık kısa bir kür olarak düşünülebilir; yanıt 8.haftada değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda kürlerin tekrarı gerekebilir.

Profilaktik meme radyasyonu prostat kanseri olan yaşlı erkeklerde (çoğunlukla >50 yaş) antiandrojen tedavisine başladıktan sonra yeni başlayan jinekomasti veya meme ağrısı ve hassasiyetini önlemek veya azaltmak için başarıyla kullanılmıştır.

**Cerrahi tedavi:** Uzun süredir devam eden, semptomatik jinekomastisi olan erkeklerde medikal tedavi muhtemelen etkisiz olacaktır ve cerrahi tedavi düşünülebilir. Medikal tedaviye yanıt vermeme, tolere edememe, tedaviyi reddetme, kozmetik nedenlerle cerrahiye tercih etme veya jinekomastinin hemen düzeltilmesini istiyorsa cerrahi de düşünülebilir. Semisirküler periareolar insizyon ile klasik cerrahi yaklaşım, jinekomastinin eksizyonu için standart operasyondur.

Bununla birlikte, jinekomastinin cerrahi yönetimi, ağırlıklı olarak açık bir yaklaşımdan liposuction içeren minimal invaziv bir yaklaşıma kadar son yıllarda önemli değişiklikler geçirmiştir (14, 15).



Cerrahiyi planlamak için çeşitli jinekomasti sınıflandırmaları kullanılabilir, ancak kalitatif veya tanımlayıcı bir sınıflandırma sistemi, çıkarılan doku gramı açısından kantitatif veya spesifik olana tercih edilmelidir. Amerikan Jinekomasti Derneği dört adet jinekomasti derecesi listelemektedir: Derece I. Areola çevresinde lokalize doku düğmesi ile küçük meme büyümesi; Derece II. Kenarları göğüsten belli olmayan areola sınırlarını aşan orta derecede meme büyümesi; Derece III. Deri fazlalığı ile birlikte göğüsten belirgin kenarları olan areola sınırlarını aşan orta derecede meme büyümesi; Derece IV. Deri fazlalığı ve memenin feminenleşmesi ile birlikte belirgin meme büyümesi.

Ameliyat için potansiyel adaylar, sistemik durumlar ekarte edildikten sonra Grade II-IV olarak derecelendirilen hastalardır. Çeşitli cerrahi teknikler kullanılabilir; kullanılan teknik dokunun kıvamına ve fazlalık deri miktarına bağlıdır. Doku doğrudan eksizyon veya liposuction veya her ikisinin kombinasyonu ile çıkarılabilir. Bu operasyon özellikle, cilt fazlalığı nedeniyle bir plastik cerrah tarafından daha iyi tedavi edilmesi gereken yalancı jinekomasti için önerilir. Genellikle göğsün periferinde bulunan yağ dokusu, periareolar veya meme altı kırışıklığı yaklaşımıyla liposuction için uygundur. Fibröz, glandüler doku areolanın derinliklerinde bulunur ve periareolar insizyon yoluyla doğrudan eksizyon gerektirebilir.

## **1.2 Diğer Benign Erkek Meme Bozuklukları**

Kadınları etkileyen meme hastalıklarının çoğu erkeklerde de bildirilmiş olsa da jinekomasti dışında erkek memesinin başka bir hastalığı nadirdir. Erkeklerde lobüller aktivite olmamasına rağmen, özellikle XXY fenotiplerinde ve uzun süredir yüksek östrojen seviyeleri olan hastalarda lobüller dokudan son derece nadir lezyonlar ortaya çıkabilir.

Fibroadenomlar; östrojen stimülasyonu gerektirir, bu nedenle erkeklerde kaydedilen fibroadenomların çoğunun prostat kanseri için östrojen tedavisi alan hastalarda, özellikle de kullanılan dozlar normalde önerilenlerin üzerinde olduğunda ortaya çıkması şaşırtıcı değildir. Kaydedilen erkek fibroadenom vakalarının çoğu jinekomasti ile ilişkilidir ve bazı fillod tümörleri jinekomastili erkeklerde de tanımlanmıştır.

Duktal ektazi, periduktal mastit olasılığı ile birlikte, çoğunlukla bir veya birkaç kanalı içeren nadir bir klinik antitedir. Bununla birlikte, kanal ektazisine bağlı meme başı akıntısı çok nadirdir. Subareolar apse geliştirmeye yatkınlığı olan HIV pozitif erkeklerde kanal ektazisi insidansı artmaktadır.

Jinekomastideki papiller hiperplaziden papilloma ve invaziv papiller karsinoma kadar değişen bir dizi proliferatif kanal lezyonu gözlenmiştir, çoğu durumda jinekomasti veya nodüler lezyonlarla ilişkili olup daha nadir olarak meme başı akıntısı ile ilişkilidir.

Enfeksiyonlar ve apseler HIV pozitif ve bağışıklık sistemi baskılanmış erkeklerde daha sık görülmektedir, bu nedenle herhangi bir enfektif atak HIV enfeksiyonu olasılığını artırmalıdır. Erkeklerdeki tüm periareolar enfeksiyonlar kanal ektazisine bağlı değildir. Daha yaygın olarak, erkeklerde meme başı çevresindeki iltihaplı kitleler retansiyon kistlerine veya komşu cilt yapılarındaki enfeksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir.

Meme dokusunun lenfoması, HIV pozitif erkeklerde görülen ve retroviral ilaçlara ikincil jinekomasti ile ilişkili bir başka hastalıktır.

Lipom yumuşak asimetrik lobüle bir meme büyümesi olarak semptom verir. Sebasöz kist, daha derin dokunun bir parçasından ziyade deriye yakın bir yumrudur ve bölgeden irin drenajı ile karakterizedir. Travma veya ameliyat öyküsü olan erkeklerde yağ nekrozu, hematoma veya ameliyat sonrası değişiklikler görülebilmektedir.

## 2. ERKEK MEME KANSERİ

Erkek meme kanseri (EMK) erkeklerdeki tüm kanserlerin %1'inden azını ve meme kanserlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır. EMK'ların yaklaşık %10'u in-situ hastalıktır. Tanı konulduğunda ortalama yaş 65'tir ve kadınlarda görülen ortalama yaştan yaklaşık 5 yaş daha fazladır (16).

### 2.1 Etiyoloji

**Genetik:** Klinefelter sendromlu erkeklerde gelişme riski 20-50 kat daha fazladır. Çalışmalar, EMK'lı hastaların %3-7.5'i bu sendroma sahiptir. Ailede meme veya yumurtalık kanseri öyküsü, EMK'nın yaklaşık %15-20'sinde bildirilmektedir ve 2,5'lik bir rölatif risk oluşturmaktadır. EMK'nın yaklaşık %10'unda genetik yatkınlık olduğu tahmin edilmektedir, BRCA-2 en yaygın gen mutasyonudur. Bu mutasyonların erkeklerde kalıtsal meme kanserinin %4-40'ına, kadınlarda ise %5-10'una katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, EMK'nın genetik danışmanlık ve test için dikkate alınmasını önermektedir (17). EMK ayrıca PTEN, p53 ve CHEK2 gibi mutasyonlar ile de ilişkilendirilmiştir. Androjen reseptöründeki germ hattı mutasyonları birkaç EMK vakasında tanımlanmıştır ve androjen-östrojen dengesindeki değişiklikler nedeniyle bu hastalık için bir risk faktörü olarak ifade edilmiştir.

**Endokrin:** Östrojen fazlalığı ve androjen eksikliği açısından endokrin etki, EMK riskiyle ilişkili çeşitli durumlara neden olmaktadır (18). Karaciğer hastalığı olan erkekler de adrenal bezlerden androstenedion üretiminin artması ve ardından aromatisasyonla östrona, son olarak da östradiole dönüşmesi nedeniyle risk altındadır (19). Obezite ve EMK ilişkisi biyolojik olarak östrojenin periferik aromatisasyonunun artması ile açıklanmaktadır. İnmemiş testis, konjenital inguinal herni, orşiektomi, kabakulak orşiti (20 yaşından büyük), testis yaralanması ve infertilite gibi testis anormallikleri, muhtemelen bu durumlarla ilişkili testosteron seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olan EMK riski ile ilişkilendirilmiştir (20). Son olarak, hipofiz adenomlarına bağlı hiperprolaktinemi olan EMK'lı vaka raporları tanımlanmıştır (21).

**İrk:** Siyah erkeklerde görülme sıklığı beyaz erkeklere kıyasla daha yüksektir ve sırasıyla 100.000'de 1,8 ve 100.000'de 1,1'dir. Ayrıca daha agresif hastalık, daha yüksek derece, daha büyük tümör boyutu ve daha yüksek nodal tutulum oranına sahiptirler (22).

**Diğer risk faktörleri:** Sasco ve arkadaşları tarafından tek taraflı jinekomasti ve timik büyümenin tedavisinde radyoterapi kullanımı için 1,6-1,9'luk bir risk artışı bildirmiştir (23). Alkol tüketimi ve sigara içimi ile riskte hafif bir artış görülmüş, ancak muhtemelen küçük sayılarla ilgili olarak doz-yanıt ilişkisi bulunamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen bu hastalıktaki bu anormallik insidansı genel popülasyona benzer olduğundan, jinekomastinin EMK ile ilişkisi de net değildir.

## 2.2 Klinik Özellikler ve Tanı

Erkek meme tümörleri genellikle palpasyonla bulunur. En yaygın semptom ağrısız subareolar kitledir. Diğer klinik özellikler arasında meme başı retraksiyonu (%10-51), lokal ağrı (%4-20), meme başı ülseri (%4-17), meme başı akıntısı (%1-12) ve meme başı kanaması (%1-9) şeklindedir (24). Bilateral EMK nadir bir başvuru şeklidir (%2'den az). Tanı anında hastaların yarısında klinik olarak şüpheli aksiller nodları tespit edilmektedir.

**Görüntüleme:** Mamografik ve sonografik bulgular genellikle tanı anında mevcuttur, ancak mikrokalsifikasyonlar erkeklerde kadınlara göre daha az yaygındır. Bu ortamda mamografinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %92 ve %90'dır (25). Bir erkekte meme kitlesinin ana ayırıcı tanısı jinekomastidir. Diğerleri arasında meme apsesi, memeye metastazlar ve diğer meme kanseri dışı primer tümörler yer alır.

**Tanı ve patolojik değerlendirme,** kadınlardaki ile aynıdır.

**Histopatoloji ve biyobelirteçler:** EMK'nın çoğunluğu invaziv duktal tiptedir (%85-95) ve bunu duktal karsinoma in situ (%10) takip eder. Bu durum, hiperöstrojen oluşmadığı sürece erkek meme dokusunun lobül oluşumuna farklılaşmasının düşük olmasıyla açıklanmaktadır. İnvaziv papillom ve medüller karsinom gibi diğer tümör tipleri nadirdir, ancak papiller karsinom erkeklerde kadınlardan daha sıktır (%2-4). EMK'da östrojen reseptörü pozitifliği sıklığı kadınlardan daha yüksektir ve tümörlerin %90'ından fazlası hem östrojen hem de progesteron reseptörleri için pozitifdir (26).

HER2'nin aşırı ekspresyonuna ilişkin veriler tutarsızdır. Çalışmalar az sayıda hastayı içermektedir ve HER2'ye erişmek için standart bir metodoloji bildirilmemiştir. Son seriler EMK'da %2-15 oranında HER2 pozitifliği olduğunu ortaya koymuştur (19). Androjen reseptörünün ekspresyonu bildirilmiştir, ancak prognostik faktörü hala belirsizdir.

### 2.3 Tedavi ve Prognoz

**Cerrahi:** Literatürde, modifiye radikal mastektomi oranı yaklaşık %70, radikal mastektomi %8-30, total mastektomi %5-14 ve radyasyonlu veya radyasyonsuz lumpektomi %1-13 olarak bildirilmektedir (27). İnvaziv meme karsinomunda aksiller diseksiyon genellikle örnekleme veya temizleme amacıyla yapılmaktadır. Erkeklerin yaklaşık %50'sinde lenf nodu tutulumu mevcuttur ve %40'ında üçten fazla nod hastalıktan etkilenmiştir (16, 27). Sentinel nod biyopsisinin erkeklerde uygulanabilir olduğu kanıtlanmıştır (28) ve klinik ve görüntüleme değerlendirmesinde aksiller nodlar negatif olduğunda yapılmalıdır.

**Radyasyon tedavisi:** EMK için adjuvan radyasyon tedavisi endikasyonları, kadınlar için kabul edilen kılavuzları takip etmelidir (27, 29).

**Sistemik tedavi:** Hormonal tedavi, metastatik EMK için tedavinin temel dayanağı olmuştur ve geçmişte bu ortamdaki ilk tedavi stratejisi bilateral orşiektomi ve adrenalektomiydi. Tamoksifen, EMK'da en kapsamlı çalışılan ilaçtır ve hormonal reseptör pozitif tümörler için adjuvan ortamda 5 yıl süreyle önerilmektedir. Retrospektif veriler, tamoksifen ile tedavi edilen EMK ile hormonal tedavi uygulanmayan EMK'nın sonuçlarını sunmaktadır. Örneğin, Giordano'nun çalışmasında hastaların %92'si tamoksifen almış ve bu da rekürrens azalması ve genel sağkalımın iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (30). Tamoksifen erkekler tarafından kadınlardan daha kötü tolere edilmektedir; yan etkiler arasında libido azalması (%29), kilo alımı (%25), sıcak basması (%21), ruh hali değişikliği (%21), depresyon (%17), uykusuzluk (%12) ve tromboz (%4) yer almaktadır.

Tamoksifen %80'in üzerinde yanıt oranlarına sahipken, aromataz inhibitörlerinin (Aİ) ileri evre EMK'daki rolü hala belirsizdir çünkü sadece küçük vaka serileri mevcuttur (31). EMK için adjuvan kemoterapiye ilişkin veriler küçük popülasyona sahip non-randomize çalışmalardan elde edilmektedir, ancak tutarlı bir şekilde nüks ve ölüm riskinde azalma olduğunu göstermektedir ve bu nedenle orta veya yüksek riskli erken dönem EMK'da, özellikle de hormon reseptör negatif hastalığı olanlarda düşünülmelidir.

Adjuvan kemoterapiye ilişkin daha geniş veriler, Giordano ve arkadaşları (24) tarafından gerçekleştirilen ve hastaların %25'inin tek başına kemoterapi, %37'sinin ise kemoterapi ve hormonal tedavi aldığı 135 EMK vakasının 14 yıllık takibini analiz eden bir çalışmadan gelmektedir. Kemoterapi kullanımı anlamlı olmayan daha düşük ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (tehlike oranı = 0.78).

Metastatik EMK için kemoterapi, endokrin tedavi başarısızlığından sonra ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak kullanılmıştır, çünkü bu ortamda veya östrojen reseptörü negatif hastalarda veya hayatı tehdit eden lezyonlarda yanıt endokrin tedaviye daha uygundur. EMK'da adjuvan trastuzumabın yararı hakkında veri yoktur çünkü bu hastalarda HER2 amplifikasyonu nadirdir (%2-15).

**Prognoz ve sağkalım:** Genel 5 yıllık sağkalım için tahminler %36-66 civarındadır (16). En önemli prognostik göstergeler tanı anındaki evre ve lenf nodu durumudur. Beş yıllık sağkalım evre I hastalık için %75-100, evre II hastalık için %50-80 ve evre III hastalık için %30-60 olarak bildirilmiştir (25). Çalışmalar, EMK'da kadınlara kıyasla daha kötü bir sağkalım olduğunu göstermektedir, ancak bu büyük olasılıkla erkeklerin daha ilerlemiş hastalıkla ve daha ileri yaşta teşhis edilmesiyle ilgilidir.

## **SONUÇ**

Erkeklerde meme hastalıkları, toplumda nadir olarak görülse de başvuru esnasında tanıya yönelik anamnez, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri algoritmik şeklinde kullanılmalıdır. Geniş bir yelpazede bulunan bu hastalıkların hormonal açıdan değerlendirilmesi amacıyla gerekli hastalarda Endokrinoloji konsültasyonu önermekteyiz. Ayrıca, jinekomasti tedavisinde medikal tedavi ilk seçenek olup, cerrahi seçenek sunulan hastalar meme cerrahi ya da plastik cerraha yönlendirilmelidir. EMK'nın prognozunun, kötü olmasından dolayı meme kanseri şüpheli hastalarda kalın iğne biyopsisi geciktirilmeden yapılmalıdır. Kadın meme kanserine benzer şekilde, tanı sonrasında klinik evreleme yapıp tedavi seçeneklerinin ortaya konulması gerekmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Braunstein GD. Clinical practise. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 2007;20(357): 1229–37. doi: 10.1056/NEJMcp070677
2. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, et al. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia Investigation algorithm. *Breast J.* 2011;17: 246–55. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01080.x
3. Handschin AE, Bietry D, Hüsler R, et al. Surgical management of gynecomastia- a 10 year analysis. *World J Surg.* 2008;32: 38–44. doi: 10.1007/s00268-007-9280-3
4. Gikas P, Mokbel K. Management of gynaecomastia: an update. *Int J Clin Pract.* 2007;61: 1209–15. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01095.x
5. Carlson HE. Approach to the patient with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96: 15–21. doi:10.1210/jc.2010-1720
6. Johnson RE, Murad MH. Gynecomastia: pathophysiology, evaluation, and management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84: 1010–5. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60671-X
7. Dobs A, Darkes MJ. Incidence and management of gynecomastia in men treated for prostate cancer. *J Urol.* 2005;174: 1737–42. doi: 10.1097/01.ju.0000176461.75794.f8
8. Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11: 779–95. doi: 10.1517/14740338.2012.712109
9. Mieritz MG, Sorensen K, Aksglaede L, et al. Elevated serum IGFI, but unaltered sex steroid levels, in healthy boys with pubertal gynaecomastia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80: 691–8. doi: 10.1111/cen.12323
10. Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy.* 2012;32: 1123–40. doi: 10.1002/phar.1138
11. Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(4): 808–815. doi:10.1200/JCO.2005.12.013
12. Perdonà S, Autorino R, De Placido S, et al. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(5): 295–300. doi:10.1016/S1470-2045(05)70103-0
13. Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 4428–33. doi: 10.1210/jc.2004-0082
14. Petty PM, Solomon M, Buchel EW, et al. Gynecomastia: evolving paradigm of management and comparison of techniques. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125: 1301–8. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181d62962
15. Cordova A, Moschella F. Algorithm for clinical evaluation and surgical treatment of gynaecomastia. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61: 41–9. doi: 10.1016/j.bjps.2007.09.033
16. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer.* 2004;101: 51–7. doi: 10.1002/cncr.20312
17. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28: 2114–22. doi: 10.1200/JCO.2009.25.5729
18. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol.* 1992;135: 734–8. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116360
19. Gómez-Raposo C, Zambrana-Tévar F, Sereno-Moyano M, et al. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36: 451–7. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.002
20. D'Avanzo B, LaVecchia C. Risk factors for male breast cancer. *Br J Cancer.* 1995;71: 1359–62. doi: 10.1038/bjc.1995.264

#### Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları IV

21. Okada K, Kajiwara S, Tanaka H, et al. Synchronous bilateral non- invasive ductal carcinoma of the male breast: a case report. *Breast Cancer*. 2003;10: 163–6. doi: 10.1007/BF02967643
22. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, et al. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;28: 232–9. doi: 10.1200/JCO.2009.23.8162
23. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-deJong J. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected etiological factors. *Int J Cancer*. 1993;53: 538–49. doi: 10.1002/ijc.2910530403
24. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, et al. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002;25: 235–7. doi: 10.1097/00000421-200206000-00006
25. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet*. 2006;367:595–604. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68227-5
26. Shaaban AM, Ball GR, Brannan RA, et al. A comparative biomarker study of 514 matched cases of male and female breast cancer reveals gender-specific biological differences. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:949–959. doi: 10.1007/s10549-012-1993-0
27. Cutuli B. Strategies in treating male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:193–202. doi: 10.1517/14656566.8.3.193
28. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S, et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist*. 2007;12:512–515. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-512
29. Katz A, Buchholz TA, Thames HD, et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:397–403. doi: 10.1016/S0360-3016(01)01530-6
30. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, et al. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:235–237. doi: 10.1097/00000421-200206000-00006
31. Doyen J, Italiano A, Largillier R, et al. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: Biological and clinical implications. *Ann Oncol*. 2010;21:1243–1245. doi: 10.1093/annonc/mdp520