

# Cáncer mamario en hombres

GLORIA MESA<sup>1</sup>, GUSTAVO MATUTE<sup>2</sup>, MANUELA ESTRADA<sup>3</sup>, ANDREA OCAMPO<sup>3</sup>,  
CARLOS RESTREPO<sup>4</sup>, JAIRO ESTRADA<sup>4</sup>.

Palabras clave: neoplasias de la mama; carcinoma ductal de mama; diagnóstico; factores de riesgo; masculino.

## Resumen

*El cáncer mamario en hombres es una enfermedad infrecuente, ya que representa el 1 % de todos los cánceres de mama y es responsable del 0,1 % de las muertes por cáncer en hombres. La incidencia se ha incrementado en los últimos 25 años.*

*En la patogenia se han involucrado factores de riesgo genéticos, hormonales y ambientales. La presentación clínica es la de una masa indolora, retroareolar, con inversión del pezón o sin ella. La enfermedad en estadios avanzados (III-IV) ocurre en más del 40 % de los pacientes.*

*En la mayoría de los casos el diagnóstico se basa en la evaluación clínica, la mamografía, la ecografía y la biopsia.*

*Cerca de 90 % de todos los tumores son carcinomas ductales invasores, que expresan altos niveles de recep-*

*tores hormonales. El tratamiento local y regional incluye cirugía y radioterapia, dependiendo de la presentación clínica, y el tratamiento sistémico, hormonal o quimioterapia, acorde con los hallazgos clínicos y biológicos.*

*En este artículo se presenta el caso de un paciente con la enfermedad y la última información sobre el tema.*

## Introducción

El cáncer mamario en hombres es una enfermedad rara e infrecuente de investigación limitada. El primer caso documentado fue descrito en Inglaterra en el siglo XIV por John Arderne (1307-1392)<sup>1</sup>. Esta condición causa 1 % de todos los carcinomas de mama y menos de 1 % de las neoplasias malignas en hombres<sup>2</sup>.

En Estados Unidos, en el 2009, se reportaron 1.910 casos nuevos de cáncer mamario en hombres y 440 muertes por dicha condición<sup>3</sup>. Esta entidad es responsable de 0,1 % de las muertes por cáncer en dicho sexo.

La incidencia anual de cáncer mamario en hombres en Estados Unidos y Europa es de 1 caso por 100.000 habitantes, y en Colombia, 0,1 casos por 100.000 habitantes<sup>4</sup>. Su incidencia varía en grupos geográficos y étnicos. Se ha reportado un mayor número de casos en África (Uganda y Zambia), con unas tasas de incidencia anual de 5 y 15 %, respectivamente<sup>5,6</sup>. Estos altos porcentajes son atribuibles a la presencia de infecciones endémicas que causan daño hepático crónico (hepatitis B o C), con el subsecuente hiperestrogenismo secun-

<sup>1</sup> Médica radióloga, Unidad de Radiología, Consultorio Ramiro Correa, Clínica Medellín, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médico patólogo; profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; Laboratorio Lapaci, Clínica del Rosario, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiante de Medicina, Semillero SIFAM, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Médico ginecólogo y mastólogo, Unidad de Patología de Mama, Clínica Medellín, EPS Coomeva, Comfenalco, Medellín, Colombia.

Fecha de recibido: 7 de julio de 2011

Fecha de aprobación: 3 de agosto de 2011

dario <sup>5,6</sup>. En contraste, hay una menor incidencia de la enfermedad en Asia y Japón. En este último país, la incidencia anual es de menos de 5 casos por millón <sup>5,6</sup>.

El cáncer mamario en hombres es más prevalente en judíos, el grupo con mayor incidencia de la enfermedad (2 a 3 casos por 100.000 al año). Dicha propensión es el resultado de factores genéticos, específicamente, mutación en el gen *BRCA2* <sup>2,5</sup>.

En la mayoría de las poblaciones occidentales blancas, la proporción entre cáncer mamario femenino y masculino es de 100:1, a diferencia de la población afroamericana de Estados Unidos, en la cual es de 100:1,4, y la raza negra africana, en la cual la proporción es de 100:6 <sup>4</sup>.

El programa de seguimiento, epidemiología y resultados (*Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER*) del *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos, demostró un incremento de 26 % en la incidencia de cáncer mamario en hombres en el periodo 1973-1998, de 0,86 por 100.000 a 1,08 por 100.000 <sup>2,7</sup>.

La edad promedio de presentación es de los 65 a los 67 años, 10 años más tarde que en las mujeres <sup>2,4,8</sup>. Sólo 10 % ocurre en menores de cincuenta años. La presentación por edad es unimodal, con un pico a los 71 años, a diferencia de la presentación bimodal del cáncer en la mujer, que presenta un pico inicial a los 52 años y un pico tardío a los 71 años.

## Patogenia

La etiología del cáncer mamario en hombres no es clara. La mayoría de los afectados no tienen factores de riesgo asociados; no obstante, en la patogenia se han implicado factores genéticos, hormonales y ambientales <sup>5-9</sup>.

### Causa genética, carácter familiar

El síndrome de Klinefelter es el factor de riesgo más fuerte para desarrollar cáncer mamario en hombres y ocurre en 1 de 1.000 hombres. Es un trastorno autosómico dominante, en el que se hereda un cromosoma X adicional, lo que resulta en el cariotipo 47 XXY. Este síndrome se encuentra asociado a ginecomastia, atrofia testicular, altas concentraciones séricas de gonadotropinas y bajo nivel de testosterona. El riesgo de desarrollar cáncer de mama en el síndrome de Klinefelter es 20 a 50

veces mayor que en la población general. Este síndrome puede estar presente en 3 a 7,5 % de los casos de cáncer mamario en hombres <sup>2,4,6,8</sup>.

Se estima que 15 % de todos los cánceres mamaros en hombres son familiares y que el 20 % de los afectados tendría un pariente de primer grado con la enfermedad <sup>2,5-7</sup>. De tal manera, la historia familiar de cáncer de mama confiere un riesgo relativo de 2 a 5 veces. Dicho riesgo se aumenta proporcionalmente, según el número de parientes en primer grado que se encuentren afectados y si el cáncer se ha manifestado a una edad temprana.

La predisposición genética al cáncer mamario en hombres puede resultar de una herencia autosómica dominante, particularmente, de mutaciones en genes de gran penetrancia, *BRCA1* o *BRCA2*, localizados en el cromosoma 17q21 y el 13q12, respectivamente. Ambos se conocen como genes supresores de tumores y su funcionalidad está relacionada con la reparación del ADN, la regulación de la transcripción, el equilibrio del ciclo celular y la estabilidad genómica. La mutación de estos genes conduce a la iniciación y a la proliferación de células tumorales.

La mutación del gen *BRCA2* es el mayor factor de riesgo genético para el desarrollo del cáncer mamario en hombres. La mutación de *BRCA2* en el hombre es más prevalente (4 a 40 %) que la de *BRCA1* (0 a 4 %). Los hombres que heredan la mutación *BRCA2* tienen un riesgo acumulativo de 6,8 % de presentar este tipo de cáncer a la edad de 70 años a diferencia de aquellos con la mutación *BRCA1*, en quienes el riesgo es menor de 1,2 %. Este riesgo es 80 a 100 veces mayor que en la población general <sup>6,7</sup>. El riesgo de cáncer de mama en portadoras femeninas de la mutación *BRCA* es ampliamente superior, con respecto al hombre, y se estima en 45 a 84 %. La mutación en la mujer también predispone al cáncer de ovario, con un riesgo de 11 a 62 %.

En los hombres, el cáncer mamario y la mutación *BRCA2* se asocian con un peor pronóstico, supervivencia a cinco años de 28 % Vs. 67 % de aquellos sin mutación, y a una edad de presentación más temprana en promedio, 58 años. En las mujeres, la mutación *BRCA1* se asocia con frecuencia a tumores triple negativos (receptores hormonales negativos, HER2 negativo), de peor pronóstico y de presentación temprana.

Las mutaciones *BRCA1/BRCA2* se han identificado en grupos étnicos específicos, particularmente en judíos ashkenazi, y en la población de Islandia. En esta última, se encuentra la mayor prevalencia de la mutación *BRCA2* (40 %) <sup>6</sup>. En la población de judíos ashkenazi, la presencia de la mutación *BRCA1/BRCA2* es de 1 en 40 <sup>10</sup>. Estas mutaciones también son más prevalentes en hombres con historia familiar positiva de cáncer mamario.

Los portadores masculinos de *BRCA1/BRCA2* están en riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, en especial cáncer de próstata, con riesgo relativo de 1 a 3 (*BRCA1*) Vs. 2 a 5 (*BRCA2*), además de cáncer de páncreas, de colon, gástrico, melanoma o leucemia <sup>6,9-11</sup>. Según datos recientes del programa SEER, en los hombres con cáncer mamario se ha reportado la presencia de un segundo cáncer primario de mama del lado opuesto, con una incidencia de 1,9 %, y el desarrollo de una o varias neoplasias malignas adicionales (diferentes al de mama) hasta en 21 %, especialmente, cáncer de próstata, de colon, genitourinario, pulmón, linfoma, leucemia o melanoma. Por lo tanto, se considera que el cáncer mamario en hombres se constituye en un factor de riesgo para otros procesos malignos <sup>11</sup>. De ahí la decisión de iniciar tamización de cáncer en ellos, con especial valoración de la próstata <sup>10</sup>.

En el contexto de los carcinomas familiares, el cáncer mamario en hombres se ha reportado en el síndrome hereditario de cáncer colorrectal sin poliposis y en el síndrome de Cowden.

Otras mutaciones genéticas que resultan en este tipo de cáncer, aunque con menor riesgo, son las siguientes:

- La mutación de *CHEK2* explica 9 % de los casos de cáncer mamario en hombres y confiere un riesgo para el mismo 10 veces mayor de lo normal <sup>5,6</sup>.
- El gen *CYP17* es un regulador clave de la síntesis de esteroides. El polimorfismo de dicho gen favorece el riesgo <sup>5-7</sup>.
- Mutación del gen supresor tumoral *PTEN* que causa el síndrome de Cowden. Se han reportado sólo dos casos de cáncer mamario en hombres con dicho síndrome <sup>10</sup>.

- Las mutaciones del receptor de andrógeno no parecen contribuir significativamente al riesgo de cáncer mamario en hombres <sup>6</sup>.
- No se ha reportado cáncer mamario en hombres con el síndrome de Li-Fraumeni, causado por la mutación *P53*.

En el cáncer mamario en hombres, la edad temprana de inicio, el compromiso bilateral y la presencia de otras múltiples neoplasias malignas, sugieren descartar síndromes de cáncer hereditario como posible etiología <sup>11</sup>.

Según las guías de práctica clínica en oncología (*Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Guidelines™*), a todo hombre con cáncer mamario se le debe ofrecer asesoría genética y el examen de *BRCA* <sup>10</sup>.

Existen varias técnicas disponibles para detectar la mutación y la secuencia directa de ADN es el método estándar. Para las pruebas genéticas se requiere sólo una muestra de sangre.

### Factor de riesgo endocrino

El desequilibrio hormonal que conduce al aumento de los estrógenos y a la deficiencia de la testosterona, incrementa el riesgo de la enfermedad. Esta alteración puede ocurrir endógenamente debido a anomalías testiculares como criptorquidia (con riesgo 12 veces mayor), hernia inguinal congénita, orquidectomía unilateral o bilateral, o trauma testicular <sup>5,6</sup>. Dicho desequilibrio también es favorecido por la ingestión de estrógenos exógenos en transexuales y en hombres tratados para cáncer de próstata, en quienes se ha reportado cáncer bilateral de mama y un riesgo de 2 a 12 veces mayor que el de la población general <sup>2,5,6</sup>.

Las enfermedades hepáticas crónicas, como cirrosis, alcoholismo crónico, etc., pueden conducir a un estado de hiperestrogenismo y aumentar el riesgo. Los hombres que consumen mucho alcohol, más de 90 g al día, tienen seis veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama que los que consumen poco, menos de 15 g al día <sup>5,6</sup>. En casos de cirrosis, el riesgo relativo es dos veces mayor.

La obesidad como causa de hiperestrogenismo en hombres, duplica el riesgo, especialmente, cuando existe un índice de masa corporal mayor de 30 <sup>6</sup>.

### **Factores de riesgo ocupacionales**

La exposición ocupacional a ambientes de altas temperaturas (hornos, industria del acero y del laminado) incrementa el riesgo, de dos a cuatro veces, al inducir falla testicular<sup>5-7</sup>. También, existen algunos datos que implican la exposición ocupacional al petróleo y a los gases de combustión, específicamente a los hidrocarburos aromáticos policíclicos, también presentes en el tabaco. Se ha descrito riesgo en trabajadores de la industria del perfume y del jabón, y un bajo riesgo de 1,2 tras la exposición a campos magnéticos de baja frecuencia<sup>5-7</sup>. La exposición del tórax a la radiación ionizante, especialmente la relacionada con el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, incrementa el riesgo. La radioterapia contribuye a un riesgo relativo de 7,2 y, la fluoroscopia, a un riesgo menor de 2,4<sup>5</sup>.

No existe una clara asociación entre el cáncer mamario y la ginecomastia, presente en 6 a 40 % de los hombres<sup>5</sup>.

Finalmente, los factores de riesgo para el cáncer mamario en hombres se clasifican en tres grados. Los de riesgo alto son: desequilibrio hormonal, exposición a la radiación, síndrome de Klinefelter, mutación del gen *BRCA2* e historia familiar de cáncer. Los de riesgo bajo o moderado son: exposición ocupacional al calor, obesidad, mutación del gen *BRCA1* o del *CHEK2* y síndrome de Cowden. Los de riesgo dudoso son: exposición ocupacional a vapores, exposición a campos magnéticos, consumo de alcohol, mutación del receptor de andrógeno y mutación del gen *CYP17*.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de la entidad se basa en la evaluación de las manifestaciones clínicas, de los estudios de imágenes y en la confirmación histológica<sup>5</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

El signo clínico de presentación más común es una masa firme e indolora de localización subareolar o excéntrica (75 %) <sup>12</sup>. Sólo en 5 a 10 % de los casos se encuentra dolor asociado a la masa<sup>5</sup>.

El compromiso del pezón es un hecho temprano (20 %), el cual se asocia a retracción (9 %), a ulceración (6 %) y a secreción (6 a 9 %) <sup>13</sup>. Este último síntoma es

de gran relevancia clínica, ya que 57 a 75 % de los hombres con secreción hemática por el pezón tienen cáncer y su presencia puede ser un indicador de enfermedad no invasiva<sup>2,5,6,9,13</sup>. La asociación de cáncer y secreción en la mujer es menor con respecto al hombre y se estima en 16 % <sup>13</sup>. La mama izquierda en el hombre se encuentra más frecuentemente comprometida que la derecha y el compromiso es bilateral en 1,9 % <sup>11</sup>.

Los datos del programa SEER, del *National Cancer Institute*, indican que en los hombres, el antecedente de cáncer mamario se asocia con un incremento de riesgo de treinta veces de desarrollar cáncer mamario contralateral, cifra que supera el riesgo en la mujer de 2 a 4 veces.

En el 40 % de los hombres con cáncer mamario, la enfermedad se presenta en estadio avanzado (III-IV) con fijación a la piel o al músculo. Lo anterior es favorecido por el escaso tejido mamario y por el bajo índice de sospecha<sup>5,6</sup>. Las series recientes estiman, en la actualidad, una demora en el diagnóstico de 6 a 10 meses<sup>5</sup>.

El compromiso ganglionar con tumor primario en mama se presenta en 50 a 60% de los casos, siendo infrecuente la afectación metastásica ganglionar con cáncer oculto en menos de 1% . El compromiso de los ganglios es más frecuente en hombres que en mujeres, y en ellos, la enfermedad se diagnostica en un estadio más avanzado. En 33 a 43 % de los casos, cuatro o más ganglios están afectados.

### **Métodos de imágenes**

Al evaluar una lesión de mama sospechosa en el hombre, el primer método diagnóstico que se debe emplear es la mamografía, la cual tiene sensibilidad y especificidad alta, 92 % y 90 %, respectivamente, para el diagnóstico de cáncer mamario<sup>2,5,6,14</sup>. La mamografía ayuda a diferenciar condiciones comunes, como ginecomastia o pseudoginecomastia, y a identificar lesiones sospechosas.

La mamografía se puede practicar en el hombre, aunque presenta mayor dificultad técnica que en la mujer por el escaso tejido. En el hombre, la mamografía también debe ser bilateral y el estudio debe incluir las proyecciones convencionales de rutina (cráneo-caudales y medio-laterales oblicuas).

En esta modalidad diagnóstica, la mayoría de los cánceres mamarios se manifiestan como masas de alta densidad, no calcificadas en 69 %, las cuales pueden ser irregulares, lobuladas, redondas u ovals, de localización subareolar o excéntrica<sup>5,14-16</sup>. De lo anterior se concluye que las masas circunscritas, en el hombre, a diferencia de la mujer, deben mirarse con sospecha y muy posiblemente representan una neoplasia maligna<sup>16</sup>. También, se ha visto una diferencia en la presentación de las calcificaciones, las cuales son menos numerosas, más burdas, más redondeadas (puntiformes-lobulares) y menos lineales que en la mujer; su frecuencia es de 13 a 30 % de los casos y se asocian con masa en 29 %.<sup>15,16</sup> Las calcificaciones aceptadas como benignas en la mujer, pueden indicar una neoplasia maligna en el hombre.

En el cáncer mamario en hombres pueden encontrarse signos radiológicos secundarios como: engrosamiento de la piel, retracción del pezón, aumento de las trabéculas y linfadenopatía<sup>2,4,14</sup>. La localización excéntrica no es típica de la ginecomastia y es sospechosa de neoplasia maligna. Al igual que en la mujer, la mamografía no excluye la posibilidad de cáncer y puede haber falsos negativos en presencia de una ginecomastia difusa.

La incidencia de cáncer mamario en la población masculina, en general, es demasiado baja para justificar una tamización con mamografía; por lo tanto, toda imagen sospechosa en el hombre es diagnóstica. Sólo para hombres en categoría de riesgo, es decir, aquellos con historia familiar de cáncer mamario (masculino y femenino), predisposición genética (portadores de mutación) y antecedente personal de cáncer mamario en hombres, se mantienen claras guías de vigilancia y tamización, en las que se incluyen las siguientes recomendaciones: autoexamen mensual de mama, examen clínico de mama dos veces al año, mamografía inicial seguida por mamografía anual si en el estudio de base hay ginecomastia o densidad mamaria. También, están indicados el examen genético (test para BRCA), la información sobre riesgo en la familia y las guías de tamización para cáncer de próstata<sup>10,17,18</sup>.

El ultrasonido es una modalidad diagnóstica complementaria que permite caracterizar la lesión (sólida o quística), evaluar el estado ganglionar y abordar la toma de biopsia.

En la ecografía, característicamente, el cáncer mamario en hombres se manifiesta como una masa sólida en

69 % de los casos, no paralela, de márgenes angulados, espiculados o microlubulados; sin embargo, también puede presentarse como una masa quística compleja (22 a 50 %) <sup>16,19,20</sup>. En el hombre, las lesiones quísticas y complejas, con componente mixto (sólido y quístico), deben considerarse como potencialmente malignas, siendo el carcinoma papilar *in situ* su principal causa <sup>16,19-21</sup>.

En la resonancia magnética, el cáncer mamario sigue un patrón radiológico comparable con el de la mujer: masa de forma y margen irregular, de realce anular o heterogéneo con curva de tipo III (realce y lavado rápido). En la ginecomastia, el realce es lento y persistente. En los hombres, la resonancia magnética no juega un papel importante en el manejo clínico; por lo tanto, no hace parte de la rutina de imágenes diagnósticas<sup>22</sup>. El sistema BI-RADS ha sido validado en la población masculina y debería ser utilizado en las diferentes modalidades de imagen.

En el diagnóstico diferencial se deben incluir ciertas condiciones benignas y malignas que afectan la mama masculina, tales como: ginecomastia, lipoma, quiste de inclusión epidérmico, hiperplasia pseudoangiomatosa, metástasis, linfoma, papiloma y dermatofibrosarcoma<sup>14,20</sup>.

Ante una lesión sospechosa en mama, la comprobación histológica es indispensable. La biopsia en el hombre, nunca debe hacerse por estereotaxia, debido a las limitaciones del volumen mamario: la ecografía es el método de elección para tal fin. La biopsia con aguja gruesa permite el diagnóstico del cáncer invasivo y la posibilidad de practicar tinciones de inmunohistoquímica con el fin de obtener información sobre receptores de estrógenos, receptores de progesterona y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)<sup>4,6</sup>.

Ante la presencia de un quiste complejo, la sola aspiración con aguja fina es insuficiente para hacer el diagnóstico definitivo de neoplasia maligna y puede llevar a resultados falsos negativos. Es necesaria la biopsia del componente sólido después de la aspiración, para establecer el diagnóstico correcto<sup>19</sup>.

### **Hallazgos histopatológicos**

La mama masculina es una glándula rudimentaria, conformada por tejido graso y algunos remanentes de

tejido ductal subareolar. El desarrollo lobular, que depende de la influencia de estrógenos y progesterona, no se observa en el hombre, a menos que se exponga a altas concentraciones hormonales (transexuales, tratamiento del cáncer de próstata, síndrome de Klinefelter). La falta de lóbulos en el hombre explica la ausencia de fibroadenomas en ellos y la rareza del carcinoma lobular (0,4 a 1,5 %) a diferencia de la mujer (12 a 15 %). El diagnóstico de carcinoma lobular en el hombre obliga siempre a descartar el síndrome de Klinefelter mediante el cariotipo.

El tipo histológico más frecuente en el hombre es el carcinoma ductal invasor (85 a 90 %). Otros tumores invasores más raros serían el carcinoma intraductal papilar invasor (4,5 %) y el mucinoso (2,8 %) <sup>23</sup>. El carcinoma *in situ* tiene una frecuencia de 10 %, siendo la mayoría papilar (74 %) y de presentación usualmente quística <sup>5,19,21,23</sup>. En el hombre, es dos veces más frecuente el carcinoma papilar invasivo y el metastásico a mama (melanoma, próstata, pulmón, laringe) que en la mujer (2 a 4 % Vs. 1 %) <sup>23</sup>. El carcinoma inflamatorio, la enfermedad de Paget y el carcinoma lobular, son raros. La gran mayoría de los cánceres mamarios en hombres (68 a 78 %) son de bajo grado (I-II) <sup>6</sup>.

En el hombre, estos tumores muestran una gran expresión de receptores de estrógenos (80 a 90 %) y receptores de progesterona (73 a 81 %), incluso mayor que en las mujeres (75 % y 65 %, respectivamente) <sup>2,4,6</sup>.

Diversos estudios han demostrado menor expresión del HER2 en hombres (2 a 15 %) que en mujeres (18 a 20 %), aunque los datos son inconstantes <sup>2,6,17,18</sup>. Además, se ha observado que la expresión de dicho receptor en las lesiones metastásicas puede diferir de la del tumor primario <sup>6</sup>.

En cuanto a la clasificación molecular, en un estudio de 42 pacientes, Ge, *et al.*, encontraron que el subtipo molecular más frecuente en el cáncer mamario en hombres fue el *luminal A* (RE+/RP+/HER2-) (83 %), seguido por el *luminal B* (RE+/RP+/HER2+) (17 %). No identificaron los subtipos como basales (RE-/RP-/HER2-), ni HER2+/RE- (24). Aún no está claro el papel de los receptores de andrógenos en el cáncer mamario en hombres. Su expresión varía de 34 a 95 %; sin embargo, dicho receptor no se ha asociado con el pronóstico <sup>8</sup>.

El cáncer mamario en el hombre difiere del femenino por el bajo porcentaje de tumores p53 (3,7 a 20,8 %) y el alto porcentaje del marcador Bcl-2 <sup>25</sup>.

### Pronóstico

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer mamario en un hombre, se deben hacer estudios de extensión mediante evaluación de laboratorio, radiografía de tórax, gammagrafía ósea y tomografía abdominal, además de la valoración clínica.

El estadio tumoral sigue el sistema de clasificación TNM, que tiene en cuenta el tamaño tumoral (T), el compromiso ganglionar (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M) <sup>2</sup>. Al igual que en la mujer, los factores pronósticos más importantes para la recurrencia local, la supervivencia global y la supervivencia específica de enfermedad, son el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar. En algunos estudios se considera que el alto grado histológico y el estado de los receptores hormonales, también inciden en el pronóstico.

En 489 casos de cáncer mamario en hombres, Cutuli, *et al.*, encontraron una supervivencia global a 5 y a 10 años, de 81 % y 59 %, respectivamente, y una supervivencia específica de la enfermedad de 89 % y 72 %. Las tasas de supervivencia global a 10 años fueron 69 %, 45 % y 23 % para tumores pT1, pT2 y pT3T4, respectivamente; de manera similar, las tasas fueron 74 %, 54 % y 43 % para pN0, pN1-3 y pN>3. La tasa de supervivencia global a 10 años disminuye de 67 %, para el estadio I, a 25 %, para el estadio III <sup>26</sup>.

El compromiso ganglionar ocurre en 50 a 60 % de los casos y se correlaciona con el tamaño tumoral, ya que en lesiones pT1, pT2 y pT3, la frecuencia de infiltración de ganglios es de 37 %, 53 % y 71 %, respectivamente <sup>27</sup>.

En algunos estudios se sugiere que el cáncer mamario tiene un peor pronóstico en hombres que en mujeres; sin embargo, al comparar la edad y el estadio, se encuentra que no existe tal diferencia <sup>2,5</sup>. Los hombres negros con cáncer de mama tienen peor pronóstico que los blancos; de manera similar, los portadores de *BRCA2* muestran menor supervivencia a cinco años que los no portadores <sup>5</sup>.

En 5 a 15 % de los hombres con cáncer mamario, hay metástasis en el momento del diagnóstico y los sitios más

frecuentes son: el sistema óseo, el pulmón, el cerebro, el hígado y la glándula suprarrenal.

### Tratamiento local y regional

Por la rareza de la enfermedad, no es posible contar con estudios prospectivos controlados que sustenten un abordaje terapéutico específico. Por lo tanto, casi todas las estrategias de manejo en el hombre son adaptadas de la experiencia con mujeres y de estudios retrospectivos de series de casos. El tratamiento fundamental se basa en el control local y regional de la enfermedad con cirugía y radioterapia, y en el control sistémico con hormonoterapia y quimioterapia <sup>7</sup>.

### Resección quirúrgica

El tratamiento de elección en el cáncer mamario en hombres es la mastectomía radical modificada, que se emplea en 70 % de los casos, asociada a disección axilar o biopsia del ganglio centinela. La escisión amplia debe incluir siempre la resección del pezón, el cual puede ser tatuado o reconstruido. La mastectomía radical y la parcial ("lumpectomía"), se realizan con menor frecuencia: 8 a 30 % y 1 a 13%, respectivamente. El manejo conservador no es muy apropiado en el hombre, por el escaso volumen de la mama y se reserva para algunos casos de tumores pequeños con ginecomastia o para individuos mayores en malas condiciones generales.

Los colgajos con músculo dorsal o recto abdominal se emplean en enfermedades localmente avanzadas <sup>2,4,6</sup>.

La primera biopsia de ganglio centinela en cáncer mamario en hombres, se reportó en 1999 <sup>28</sup>. Desde entonces, en varios estudios se ha llegado a demostrar que la biopsia del ganglio centinela es una herramienta segura que permite una tasa de detección cercana al 100 %. En el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* se estudiaron 78 hombres con cáncer mamario, sometidos a biopsia del ganglio centinela. Dicha biopsia fue exitosa en 97 %. El 49% de los hombres con cáncer mamario tuvieron compromiso de ganglios, en comparación con 31 % del grupo femenino. La tasa de falsos negativos fue de 8 %. No se presentó recurrencia axilar en un periodo de 28 meses <sup>29</sup>.

El *Istituto Europeo di Oncologia* (IEO), en Italia, propone la técnica del ganglio centinela en pacientes

con tumores primarios menores de 2 cm, sin evidencia clínica de infiltración ganglionar.

En las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), se concluye que el uso de la biopsia del ganglio centinela es aceptable en hombres con cáncer mamario <sup>30,31</sup>. La contribución de dicho procedimiento es disminuir la morbilidad asociada a la disección axilar.

### Radioterapia complementaria posquirúrgica

Es más frecuente el uso de la radioterapia en los hombres que en las mujeres, después de la mastectomía, debido a la mayor frecuencia en ellos de enfermedad localmente avanzada, al mayor compromiso ganglionar y a la localización central del tumor.

En varios estudios retrospectivos se ha reportado un beneficio del control local de la enfermedad tras la radioterapia. Cutuli, *et al.*, recopilaron 690 pacientes de 20 instituciones francesas, en un periodo de treinta años. El porcentaje de recaída en 496 pacientes tratados con radioterapia fue de 9,5 %, con una diferencia significativa entre pacientes irradiados y no irradiados (7,3 % Vs. 13 %) <sup>32</sup>. Ribeiro, *et al.*, en una segunda cohorte de 428 pacientes, demostraron una diferencia significativa en las tasas de supervivencia libre de enfermedad a cinco años, entre pacientes que fueron tratados sólo con mastectomía y pacientes con mastectomía y radioterapia (44,6 % Vs. 77,2 %) <sup>33</sup>.

Las guías de manejo de radioterapia en mujeres y hombres son similares y sus indicaciones serían: tumores T3-T4, e incluso tumores T2, debido a la casi constante localización retroareolar de la neoplasia maligna en hombres, tumores mayores de 1 cm con extensión a la piel, la areola o el músculo, el compromiso de cuatro o más ganglios, la extensión ganglionar extracapsular y, además, los múltiples focos macroscópicos, el alto grado del tumor, la alta tasa de proliferación, la invasión del espacio perivascular y el compromiso de los márgenes <sup>2,5,9</sup>.

El compromiso de tres ganglios axilares requiere irradiación axilar adicional y, el de cuatro o más, irradiación supraclavicular.

En el *Istituto Europeo di Oncologia* de Milán, la radioterapia se emplea en tumores mayores de 1 cm o

cuando hay metástasis en más de un ganglio<sup>31</sup>. La dosis de radiación en el hombre es similar a la de la mujer: 2 Gy por fracción en 25 sesiones. La radioterapia de refuerzo (*boost*) debe considerarse ante la presencia de márgenes quirúrgicos subóptimos.

La recaída local, con una frecuencia de 3 a 29 %, ocurre especialmente en la pared de tórax y el área supraclavicular. Los factores predictores de falla local y regional son: el estado de los márgenes, el tamaño tumoral y el número de ganglios comprometidos<sup>6,8</sup>.

### Tratamiento endocrinológico

Inicialmente se emplearon técnicas ablativas en el tratamiento del cáncer mamario en hombres, como la orquidectomía, la hipofisectomía y la suprarrenalectomía bilateral. Dichas técnicas han sido sustituidas por tratamientos hormonales aditivos, especialmente, por el tamoxifeno (antiestrógeno)<sup>34</sup>.

### Orquidectomía-antiandrógenos

La orquidectomía fue la primera modalidad empleada en el tratamiento del cáncer mamario en hombres, siendo efectiva en la enfermedad generalizada o recurrente, con una evolución favorable en 50 %. Dicha mejoría clínica fue más frecuente en tumores con receptores hormonales positivos. La orquidectomía se constituye en un tratamiento de salvación para pacientes con falla en la primera línea de tratamiento.

El cáncer metastásico mamario en hombres, en una pequeña serie de casos, mostró mejoría con ciertos antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, los análogos de la luliberina (LH-RH) más antiandrógeno, o el análogo solo. No está claro si el efecto del antiandrógeno es favorecido por el antagonismo de los receptores de andrógenos o por la remoción de sustratos para la conversión de estrógenos.

### Supresión de andrógenos suprarrenales

Anteriormente, se emplearon métodos quirúrgicos y medicamentosos para suprimir los andrógenos suprarrenales y tratar el cáncer metastásico mamario en hombres con hipofisectomía, suprarrenalectomía bilateral y suprarrenalectomía medicamentosa con dosis altas de

ketoconazol y glutetimida. La mejoría con la suprarrenalectomía fue de 55 a 80 %. La ablación suprarrenal es efectiva sólo en pacientes con orquidectomía previa. La desventaja de lo anterior fue la morbilidad quirúrgica y la toxicidad medicamentosa.

### Agentes estrógenos y gestágenos

Los estrógenos en bajas dosis estimulan la proliferación de las células cancerosas. Sin embargo, en altas concentraciones pueden suprimir el crecimiento celular. Este tratamiento fue también efectivo en el cáncer mamario en hombres, con mejoría de 38 % en la enfermedad metastásica. Sus desventajas fueron los efectos colaterales de feminización, ginecomastia y enfermedad tromboembólica.

La eficacia de los gestágenos para inducir regresión del cáncer mamario en hombres, fue limitada.

### Tamoxifeno y otros antiestrógenos

El tamoxifeno es el tratamiento hormonal de elección, en hombres con cáncer mamario y receptores hormonales positivos. Su beneficio es claro si se considera el hecho de que 90 % de los tumores mamaros en hombres expresan dichos receptores. En las series retrospectivas en que se ha evaluado el tamoxifeno como tratamiento complementario, se ha encontrado disminución del riesgo de recurrencia y muerte con su uso. Ribeiro, *et al.*, compararon 39 hombres con cáncer mamario (estadio II - III) que recibieron tamoxifeno, con un grupo control sometido sólo a mastectomía. La supervivencia a cinco años fue de 61% y 44 %, y la supervivencia libre de enfermedad, de 56 % y 28 %, respectivamente. Este estudio demostró el beneficio del antiestrógeno; no obstante, los datos podrían estar subestimados, ya que el tamoxifeno sólo se usó por uno a dos años<sup>35</sup>.

Se ha sugerido que los pacientes de sexo masculino con cáncer mamario operable y receptores hormonales positivos, sean tratados con tamoxifeno por cinco años<sup>9</sup>.

La tolerancia al tamoxifeno es menor en hombres que en mujeres, debido a sus efectos colaterales: trombosis venosa profunda, disminución de la libido, ganancia de peso, alteraciones de ánimo, depresión y calores. La tasa de discontinuación del tratamiento en el hombre alcanza el 21 %, en comparación con 4 a 7 % en la mujer<sup>2</sup>.



Se han reportado casos de cáncer de mama en hombres con respuesta al fulvestrant, un antagonista de los receptores de estrógenos.

El efecto del antiestrógeno parece ser mayor en hombres con orquidectomía que en aquellos de control con función testicular normal.

### ***Inhibidores de la aromatasa***

El papel de los inhibidores de la aromatasa en el tratamiento complementario posquirúrgico es cuestionable, aunque el anastrozol y el letrozol son activos en la enfermedad metastásica. Algunos datos sugieren que, en hombres sanos, el anastrozol no produce una completa supresión de estrógenos como en las mujeres, ya que 20 % de los estrógenos circulantes en el hombre son independientes de la aromatasa, debido a la producción testicular. Los inhibidores de la aromatasa disminuyen en 50 % los niveles de estrógenos en el hombre, cifra inferior a la disminución de dichos niveles en mujeres posmenopáusicas (81 a 85 %). En el momento actual hay insuficiente información para recomendar un inhibidor de la aromatasa en la adyuvancia.

### ***Quimioterapia antineoplásica posquirúrgica adyuvante***

En varios estudios retrospectivos se ha sugerido que la quimioterapia complementaria en pacientes masculinos está asociada con una reducción en el riesgo de recaída y un beneficio en la supervivencia.

En el estudio de Bagley, *et al.*, se incluyeron 24 hombres (estadio II) con compromiso ganglionar, tratados con ciclofosfamida, metotrexato y fluoracilo (CMF), y se reportaron tasas de supervivencia a cinco años cercanas a 80 %, superiores a los controles de estadio similar<sup>36</sup>. Yildirim, *et al.*, demostraron, en 121 pacientes, que el uso de cualquier quimioterapia complementaria posquirúrgica se asociaba con mejoría en la supervivencia a los cinco años<sup>37</sup>. En el MD Anderson Cancer Center se reportaron los resultados del tratamiento sistémico complementario en 51 hombres con cáncer mamario: 84 % en tratamiento con quimioterapia adyuvante, 6 % con tratamiento antineoplásico prequirúrgico (neoadyuvante), 9 % con ambos, 81 % con esquemas basados en antraciclinas, 9 % con taxano adicional y 16 % con la combinación

CMF. En 38 hombres se administró hormonoterapia. La supervivencia a 5 y 10 años para hombres con enfermedad sin compromiso ganglionar fue de 86 % y 75 %, y para aquellos con afectación ganglionar, de 70 % y 43 %, respectivamente. Los mayores efectos benéficos en la supervivencia y la recurrencia se obtuvieron con el tratamiento hormonal (estadísticamente significativos). La quimioterapia en pacientes con compromiso ganglionar se asoció con un menor riesgo de muerte, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>38</sup>.

Con base en los beneficios de la quimioterapia en mujeres y en los resultados positivos de las pequeñas series en hombres, se considera que la quimioterapia estaría indicada en individuos con cáncer mamario primario de riesgo intermedio y alto, en hombres menores de 70 años con infiltración ganglionar y en la enfermedad con receptores hormonales negativos. Los datos sugieren también, un beneficio de la quimioterapia en pacientes jóvenes. En el *MD Anderson Cancer Center*, la quimioterapia se indica en tumores que miden más de 1 cm y cuando existe compromiso ganglionar.

Los taxanos y antraciclinas se usan cuando hay compromiso de los ganglios linfáticos y las antraciclinas, cuando no lo hay<sup>8</sup>. En el pasado se empleaban más frecuentemente esquemas con la combinación CMF, mientras en la actualidad, el 75 % de los pacientes reciben antraciclinas.

El trastuzumab (terapia anti-HER) puede ser incluido tanto en el tratamiento adyuvante como en la terapia sistémica, y debe considerarse su uso en el tratamiento de hombres de alto riesgo, con tumores mamarios positivos para HER2.

### ***Tratamiento antineoplásico prequirúrgico (terapia neoadyuvante)***

La principal indicación para este tipo de tratamiento es la presencia de una neoplasia ulcerada, su fijación al tejido y un compromiso ganglionar importante. Una de sus ventajas es poder observar la eficacia del tratamiento *in vivo*. La elección de la terapia debe ser muy acorde a los marcadores biológicos del tumor<sup>6</sup>.

### ***Tratamiento de la enfermedad metastásica***

Anteriormente, se empleaban tratamientos ablativos para el control de la enfermedad metastásica, ya mencionados.

La hormonoterapia con tamoxifeno es el tratamiento de elección de primera línea en la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos, con una respuesta favorable en 25 a 58 %. El empleo de fulvestrant se reportó recientemente en una pequeña serie de casos <sup>39</sup>.

La utilidad de los inhibidores de la aromatasa no es clara, aunque se han obtenido resultados en pequeñas series <sup>40</sup>. En el tratamiento del cáncer metastásico mamario en hombres, resistente al tamoxifeno, podría considerarse el uso de inhibidores de la aromatasa en combinación con orquidectomía médica (agonista de la luliberina (LH-RH)) o mediante orquidectomía <sup>18</sup>.

El tratamiento de segunda línea cuando la enfermedad avanza después del tamoxifeno, podría incluir la supresión de andrógenos mediante orquidectomía o el empleo de un análogo de la luliberina (LH-RH) más un antiandrógeno, un antagonista de receptores de estrógenos (faslodex) o un inhibidor de la aromatasa.

La quimioterapia sistémica se emplea como tratamiento de segunda o tercera línea, ya que la mayoría evoluciona favorablemente con la hormonoterapia. Entre sus indicaciones se encuentra la enfermedad resistente a la hormonoterapia, la rápidamente progresiva con receptores hormonales negativos, la visceral que compromete la vida y la presentación de la enfermedad en hombres jóvenes. La quimioterapia también tiene un efecto paliativo. La eficacia del tratamiento varía entre tasas de 13 %, con un agente único, y de 67 %, con varios medicamentos. En la enfermedad avanzada, es preferible el uso secuencial del tratamiento endocrino y la quimioterapia, a su uso simultáneo <sup>5</sup>. Entre los medicamentos de elección, se incluyen taxanos, capecitabina, gemcitabina, navelbina y antraciclinas, solas o en combinación <sup>34</sup>.

Se recomienda confirmar el estado de los receptores hormonales y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), al menos en una lesión metastásica (con guía ecográfica o tomográfica), para orientar la selección del tratamiento endocrino o la quimioterapia, con base en las características biológicas durante la recaída del tumor, en lugar de las del tumor primario <sup>41</sup>.

### Presentación del caso

Se trata de un paciente de 43 años de edad, de sexo masculino, casado y con un hijo, que consultó por una

masa firme de cuatro meses de evolución, dolorosa, localizada en la región subareolar de la mama izquierda, sin otros síntomas asociados. No refirió antecedentes personales ni familiares de riesgo.

En la evaluación clínica se confirmó una masa indurada subareolar de 3 cm de diámetro, sin cambios en el pezón ni en la piel. En el abordaje diagnóstico se le practicó mamografía, ecografía, resonancia magnética y biopsia con aguja gruesa bajo guía ecográfica.

En la mamografía (figura 1a y 1b) se demostró una masa densa, irregular, de 3 x 2 cm en la región subareolar izquierda. Por ultrasonido (figura 2) se confirmó la presencia de una masa sólida, hipocóica e irregular. En la resonancia magnética (figura 3 a, b y c) se observó una masa hipercaptante, heterogénea, irregular, subareolar izquierda, de 3,5 x 2,5 cm, con curva de realce sospechosa tipo III. En todas las modalidades diagnósticas la lesión se clasificó según el sistema de datos y registro de imagen de mama (BI-RADS), como una lesión categoría V: altamente sospechosa de malignidad.

La biopsia con aguja gruesa confirmó dicho diagnóstico: carcinoma ductal infiltrante, grado II de Bloom Richardson; grado nuclear 2; con componente in situ; patrón sólido y cribiforme (figura 4 a y b). La inmunohistoquímica demostró receptores de estrógenos y receptores de progesterona positivos, y HER2 negativo.

El paciente fue sometido a mastectomía radical modificada, con resección del pezón y biopsia del ganglio centinela. Durante el acto quirúrgico se practicó la impronta del ganglio centinela, el cual fue positivo (figura 4c). Este resultado se confirmó posteriormente en los cortes de hematoxilina y eosina. El vaciamiento axilar se practicó en el mismo acto quirúrgico. Dos de cuatro ganglios centinela tenían compromiso metastásico, con focos de 2 mm y 0,6 cm. Del vaciamiento se aislaron 11 ganglios adicionales, libres de compromiso tumoral. En el espécimen macroscópico (figura 4d) se encontró una masa mal definida, de 2,8 x 2,5 cm, que respetaba los márgenes quirúrgicos.

Con base en los hallazgos, la enfermedad se clasificó en estadio II B (T2 N1 M0).



FIGURA 1A. Mamografía. Proyección medio-lateral oblicua: masa densa, irregular en la región subareolar (izquierda). Mide 3 x 2 cm.

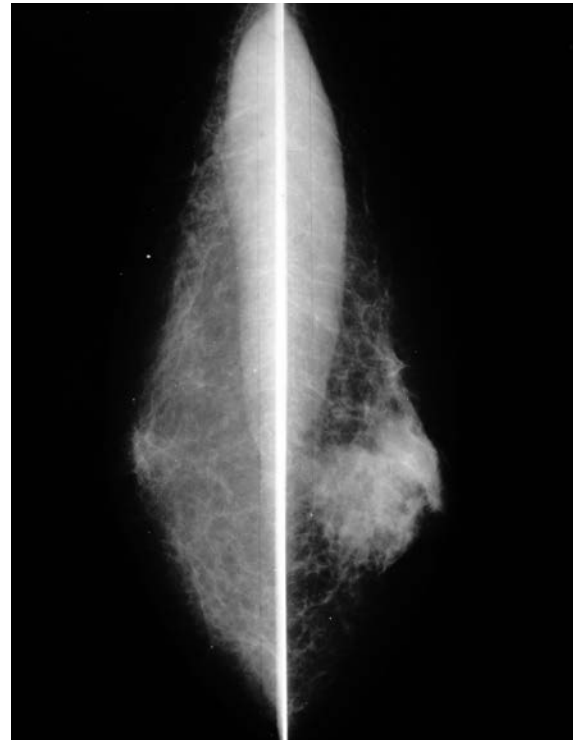


FIGURA 1B. Mamografía. Proyección cráneo-caudal: masa densa e irregular en la región subareolar (izquierda). Mide 3 x 2 cm.

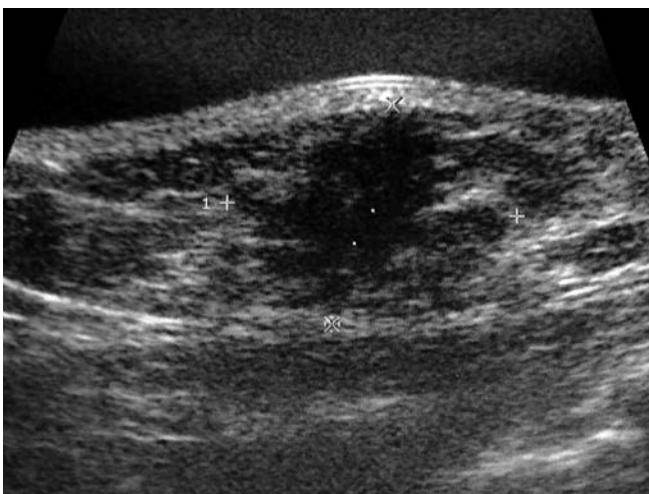


FIGURA 2. Ultrasonido: masa sólida, hipoeoica e irregular

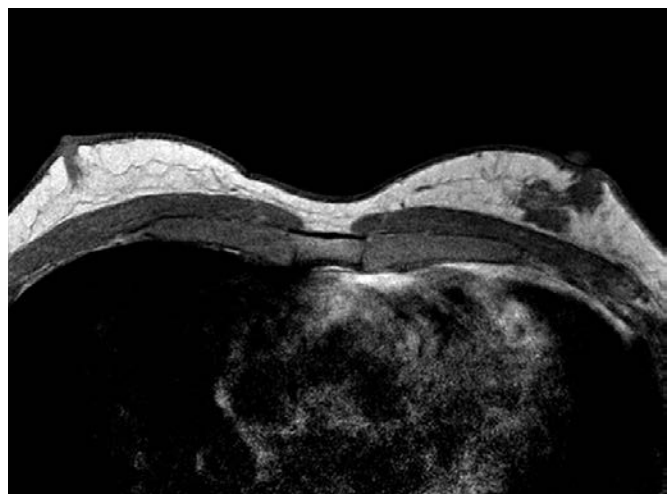


FIGURA 3A. Resonancia magnética. Secuencia T1 axial, sin supresión de grasa y sin gadolinio. Muestra masa hipointensa, heterogénea, irregular, subareolar izquierda.

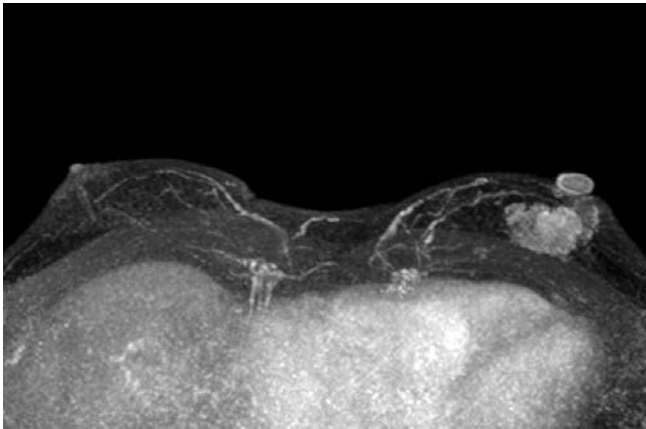


FIGURA 3B. Resonancia magnética. Corte axial. Proyección de máxima intensidad: se observa la superficie de la masa heterogénea y la relación con los planos adyacentes.

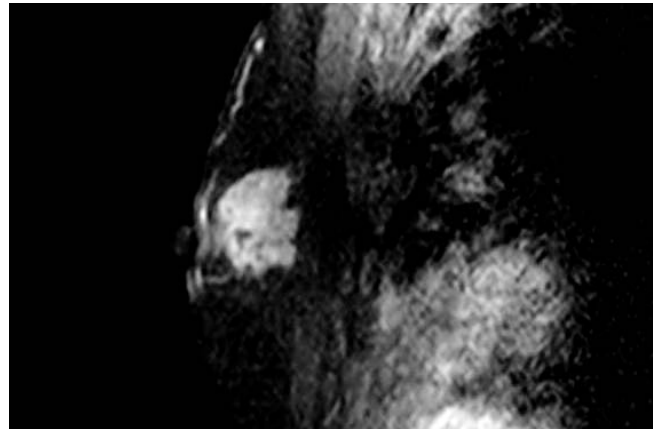


FIGURA 3C. Resonancia magnética. Secuencia T1 sagital, con supresión de grasa y gadolinio: se observa una masa irregular, subareolar izquierda, con captación heterogénea y curva de realce de tipo III.

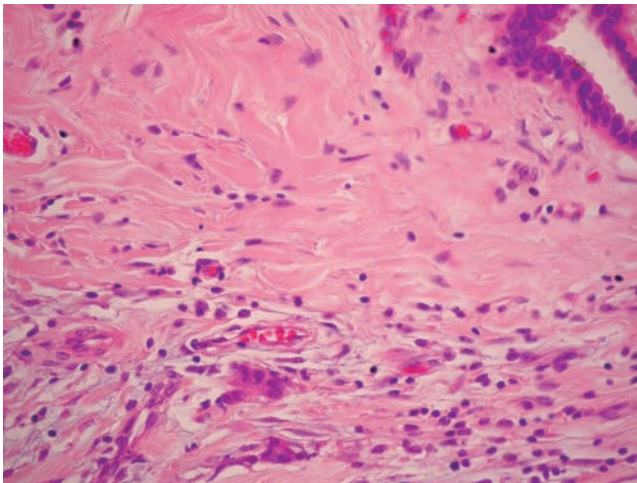


FIGURA 4A. Biopsia por trucut. Mama masculina (conducto superior derecho) con células epiteliales que infiltran el estroma

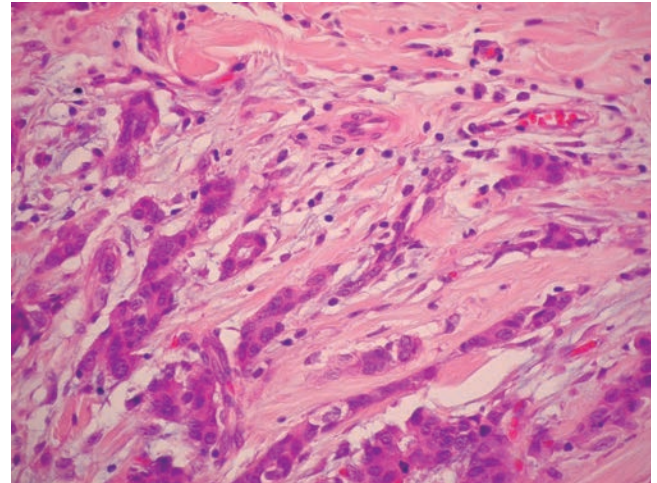


FIGURA 4B. Biopsia por trucut. Conductos y cordones de células tumorales que infiltran el estroma, sin necrosis.

En el estudio histológico del resto del espécimen, se identificaron focos de carcinoma *in situ* con patrón cribiforme (figura 4e), áreas de infiltración por carcinoma ductal de patrón usual y áreas de carcinoma papilar (figura 4f). El diagnóstico definitivo: carcinoma ductal infiltrante grado II, con componente *in situ* en 30 % de la muestra, compromiso linfático y microcalcificaciones. Los estudios de extensión fueron negativos.

El paciente recibió tratamiento complementario con quimioterapia (fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida), radioterapia y hormonoterapia con tamoxifeno. La evolución clínica fue satisfactoria en un periodo de seguimiento de 14 meses. El estudio genético está en gestión.

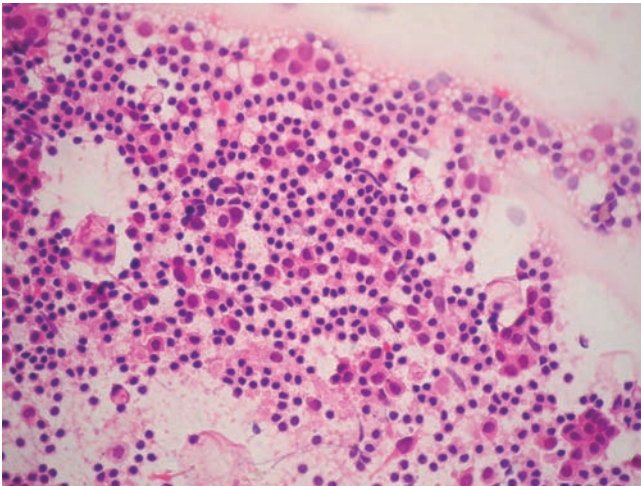


FIGURA 4C. Impronta de ganglio centinela. Presencia de células tumorales mezcladas con linfocitos

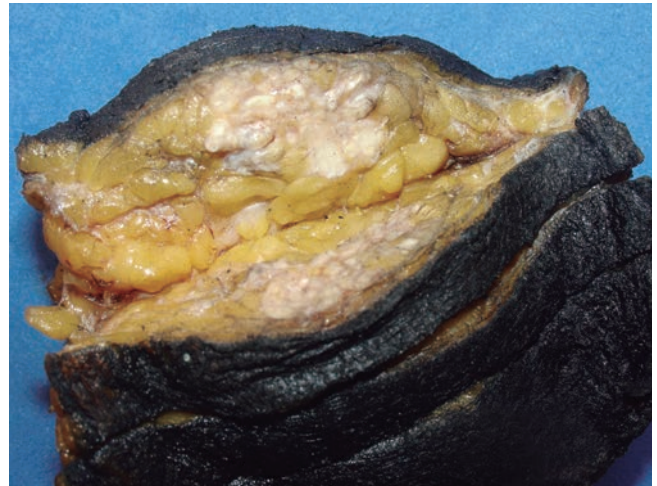


FIGURA 4D. Pieza macroscópica: se visualiza tejido fibroadiposo y masa mal definida de mayor consistencia que el resto del tejido mamario.

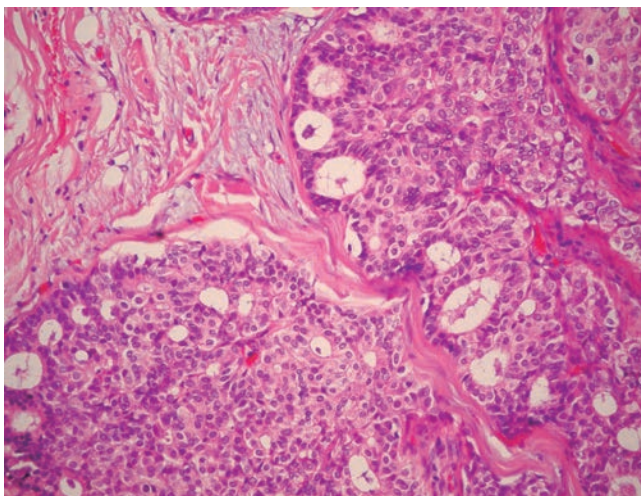


FIGURA 4E. Componente de carcinoma *in situ* patrón cribiforme.

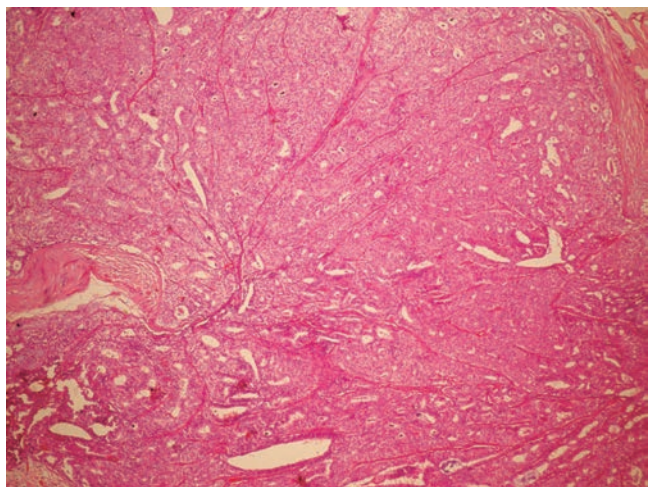


FIGURA 4F. Componente de carcinoma papilar.

## Conclusiones

El cáncer mamario en hombres es raro e infrecuente, y su diagnóstico amerita un alto índice de sospecha. Es fundamental el conocimiento de dicha condición para garantizar el diagnóstico temprano y el manejo oportuno. Hay varios métodos diagnósticos disponibles para su valoración, siendo la mamografía el primer examen que se debe tener en cuenta, seguida de la ecografía y la biopsia guiada por ultrasonido. La biopsia con aguja gruesa permite diagnosticar el componente invasor y hacer estudios de inmunohistoquímica, de gran importancia para establecer las características moleculares del tumor, y así, orientar el manejo.

El tratamiento de elección es la mastectomía radical modificada, con resección del ganglio centinela, vaciamiento axilar o ambos procedimientos. El manejo complementario con radioterapia, hormonoterapia o quimioterapia, se adapta de los protocolos de cáncer en la mujer y se orienta según la presentación clínica, el estadio y los exámenes de biología molecular.

Como en la mujer, el pronóstico se relaciona con el compromiso ganglionar y el tamaño tumoral. Además de la vigilancia clínica, a estos pacientes se les debe someter a consejería y pruebas genéticas, a mamografía anual y a protocolos de tamización de cáncer, especialmente de próstata.

---

## Mammary cancer in men

### Abstract

*Male breast cancer is an infrequent disease representing only about 1% of all breast cancers responsible for 0.1 % cancer deaths in men. The incidence has increased over the past 25 years. Genetic, hormonal, and environmental risk factors have been implicated in its pathogenesis. Clinical presentation is a painless retroareolar lump, or nipple inversion with more than 40% of individuals having stage III or IV disease. In most cases diagnosis is established by clinical assessment, mammography, ultrasonography and core biopsy. About 90% of all tumors are invasive ductal carcinomas, expressing high levels of hormone receptors. Locoregional treatment includes surgery and radiotherapy, according to the clinical presentation, and systemic treatment (hormonal and/or chemotherapy) according to clinical and biological features. In this article we present the case of a patient with the disease and review the latest information on this subject.*

**Key words:** breast neoplasms; carcinoma, ductal, breast; diagnosis; risk factors; male.

---

## Referencias

1. Delgado B, Palacios L, Petit H, Barrios G, Tejada A, Pacheco C. Carcinoma de mama en el hombre: a propósito un caso. *Revista Venezolana de Oncología*. 2009;21:165-8.
2. Gómez RC, Zambrana F, Serreno M, López M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2010;36:451-7.
3. Jernal A, Siegel K, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225.
4. Gradishar W. Male breast cancer. In: Harris J, Lippman ME, Morrow M, Osborne C, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 749-54.
5. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi G. Male breast cancer. *Lancet*. 2006;367:595-604.
6. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73:141-55.
7. Ying MW, Agrawal A, Cheung KL. The other half of breast cancer: A review of male breast cancer. *J Mens Health Gend*. 2005;2:406-13.
8. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*. 2005;10:471-9.
9. Onami S, Ozaki M, Mortimer JE, Kumar S. Male breast cancer: An update in diagnosis, treatment and molecular profiling. *Maturitas*. 2010;65:308-14.
10. Dally MB, Axibund J, Buys S, Crawford B, Farrel C, Friedman S, et al. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:562-94.
11. Wernberg JA, Yap J, Murekeyisoni C, Mashtare T, Wilding G, Kulkarni SA. Multiple primary tumors in men with breast cancer diagnoses –A SEER database review. *J Surg Oncol*. 2009;99:16-9.

12. Bravo M, Adrada A, Bolaños H. Cáncer mamario en el hombre. Presentación de caso y revisión de literatura. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2004;19:246-53.
13. Morrogh M, King TA. The significance of nipple discharge of the male breast. *Breast J*. 2009;15:632-8.
14. Chen L, Chantra P, Larsen L, Barton P, Rohitapakarn M, Zhu EQ, *et al*. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics*. 2006;26:993-1006.
15. Cooper R, Gunter B, Ramamurthy L. Mamography in men. *Radiology*. 1994;191:651-6.
16. Mathew J, Perkins GH, Stephens T, Middleton LP, Yang WT. Primary breast cancer in men: Clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1631-9.
17. Taber KA, Morisy LR, Osbhar AJ, Dickinson BD. Male breast cancer: Risks factors, diagnosis, and management. *Oncol Rep*. 2010;24:1115-20.
18. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchehek S, Anderson WF, *et al*. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. *J Clin Oncol* . 2010;28:2114-22.
19. Yang WT, Whitman GJ, Yuhon EH, Tse GM, Stelling C. Sonographic features of primary breast cancer in men. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:413-6.
20. Binda MC, Pineda D, Bozo C, Vidal R, Alfonsín L. Cáncer de mama masculino. Un diagnostico a considerar. *RAR*. 2007;71:65-72.
21. Rosasco M, Centurion D, Carzoglio J. Cáncer de mama masculino en Uruguay. Comunicación de 16 casos y revisión de la literatura. *Revista Española de Patología*. 2004;37:253-61.
22. Morakkabati N, Schild H, Leutner C, Falkenhausem M, Lutterbey G, Kuhl C. Dynamic control enhanced breast MR imaging in men: Preliminary results. *Radiology*. 2006;238:438-45.
23. Burga A, Fadare O, Lininger RA, Tavassoli F. Invasive carcinoma of the male breast : A morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch*. 2006;449:507-12.
24. Ge V, Sneige N, Eltorky MA, Wang Z, Lin E, Gong Y, *et al*. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *British Cancer Research*. 2009;11:R28.
25. Chappuis KW, Burger SB, Hurlimann J. Comparison of prognostic markers detected by immunohistochemistry in male and female breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 1996;32A:1686-92.
26. Cutuli B, Cohen SC, Kirova SY, Lemanski C, Lafontan B, Zoubir M, *et al*. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognosis factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73:246-54.
27. Guinee VE, Shallenberger RC, Moller T, Olson H, Blink JW, Peter Z, *et al*. The prognosis of breast cancer in male. A report of 335 cases. *Cancer*. 1993;71:154-61.
28. Hill AD, Borgen PL, Cody HS. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25:442-3.
29. Flynn LW, Park J, Patil S, Cody H, Port ER. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2008;206:616-21.
30. Lyman G, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AL, Bodurka DC, Burstein HJ, *et al*. American Society of Clinical Oncology Guideline, recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* . 2005;23:7703-20.
31. Gennari R, Curigliano G, Jereczek F. Male breast cancer: A special therapeutic problem. Anything new? *Int J Oncol*. 2004;24:663-70.
32. Cutuli B, Velten M, Dilhuydy JM. Male breast cancer: Results of the treatments and prognostic factors in 690 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:2056.
33. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Banerjee S, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast*. 1996;5:141-6.
34. Hayes T. Pharmacologic treatment of male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2499-505.
35. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer. *Brit J Cancer*. 1992;65:252-4.
36. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol*. 1987;10:55-60.
37. Yildirim E, Berberoglu U. Male breast cancer: A 22 year experience. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24:548-52.
38. Giordano S, Perkins GH, Broglio K, García SG, Middleton LP, Buzdar A, *et al*. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer*. 2005;104:2359-64.
39. Masci G, Gandini C, Zuradelli M, Pedrazzoli P, Torrisi R, Lutman R, *et al*. Fulvestrant for advanced male breast cancer patients: A case series. *Ann Oncol*. 2011;22:985-93.
40. Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero JM, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: Biological, and clinical implications. *Ann Oncol*. 2010;21:1243-5.
41. Czene K, Bergqvist J, Per H, Bergh J. How to treat male breast cancer. *Breast*. 2007;16:S147-54.

Correspondencia: GLORIA MESA, MD

Correo electrónico: gmv005@yahoo.es

Medellín, Colombia