

## CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

**Dra. Karina Pesce**

Escuela Argentina de Mastología  
XXVII Curso Anual de Mastología para Graduados, 2002.

*Rev Arg Mastol* 2003; 22(75):159-186

### INTRODUCCIÓN

#### Referencia Histórica

El cáncer de mama en hombres es una enfermedad de rara presentación. Representa menos del 1% de todos los cánceres en el varón y menos del 1% de todos los cánceres mamarios.<sup>73</sup>

La referencia más antigua de la que se tiene conocimiento sobre lo que puede haber sido un cáncer de mama, data del año 3000 a.C., de un papiro quirúrgico de Edwin Smit, que registró el caso de un hombre con un tumor, que aumentaba el volumen de la mama. El escritor relata en esa ocasión: "no existe ningún tratamiento".<sup>16</sup>

El segundo registro histórico, sobre la descripción clínica del cáncer de mama en hombres, es atribuida a John de Aderne, cirujano inglés, en 1307, siglo XIV.

Francisco Arceu (1493-1571), cirujano español, evidenció que el cáncer de mama era menos frecuente en hombres que en mujeres.

Ambroise Paré y Fabricius Hilanus (1537-1619) también relatan sobre la patología en el siglo XVI y XVII.

Schuchart en 1886, recolectó 406 casos de cáncer de mama en hombres y Wainwright en 1927 relató 418 casos, y observó que las edades de presentación clínica en los hombres era mayor que en las mujeres, con un pronóstico más desfavorable.<sup>11</sup>

#### Frecuencia y epidemiología

El cáncer de mama en el hombre representa aproximadamente el 1% de todos los carcinomas de mama. De acuerdo con varias series publicadas en la literatura, corresponde cerca del 0,17% al 1,00% de todas las neoplasias malignas que afectan al hombre.<sup>11,66</sup>

Dentro de las neoplasias masculinas, el porcentaje del cáncer de la glándula mamaria oscila alrededor del 1%. Para Crichlow significa el 1,5% pero otros autores indican una incidencia menor, como Amalric y Spitalier (0,5%), Riveiro Lair (0,26%).<sup>95</sup>

En nuestro medio, en la experiencia recogida en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires en el período comprendido entre los años 1963 y 1983, sobre un total de 250 pacientes varones, observaron una incidencia de 1,1% de cáncer de mama en el hombre.<sup>54</sup>

En los Estados Unidos existe una incidencia de 1 caso cada 100.000 hombres; cada año se diagnostican aproximadamente 1.000 casos nuevos, y se producen 300 muertes por esta causa por año;<sup>34</sup> en la mujer, en cambio, se diagnostican 180.000 nuevos casos de cáncer de mama por año, con 46.000 muertes.

Se han observado incidencias más altas entre los hombres de raza negra, con altas tasas de incidencias descritas en países africanos como Egipto, Argelia y Zambia.<sup>73</sup> Se ha registrado una incidencia aumentada de cáncer de mama entre los hombres judíos, de ascendencia askenazí y con una marcada historia de incidencia familiar.<sup>91</sup>

La edad media del cáncer de mama en el hombre se la ubica en la década de los 60 años, en una etapa posterior al promedio de las mujeres, cercano a los 10 años posteriores.<sup>94</sup>

El carcinoma bilateral masculino se ubica según Sasco en el 2%, Kovacs refiere el 2,3%.<sup>48</sup>

## Factores de riesgo

### EDAD AVANZADA

La edad media de diagnóstico de cáncer de mama en los hombres es entre los 60 y 70 años. Entre 5 a 10 años después que en las mujeres.<sup>94</sup>

### ANTECEDENTES FAMILIARES

Aproximadamente un 20% de los hombres con diagnóstico de cáncer de mama, presentan el antecedente de familiares femeninos de primer grado que tienen o han tenido el diagnóstico de cáncer de mama.<sup>28,66,67</sup>

### GINECOMASTIA

Si bien la ginecomastia clínica ha sido observada en asociación con el cáncer de mama mas-

culino en algunas series (la mayor parte de estos datos no han sido controlados) Héller y col. identificaron la presencia de ginecomastia microscópica en un 43% de los casos y Scheike y col. en un 27% de los casos. Sin embargo, no existen datos histológicos que indiquen una progresión desde la ginecomastia hacia el cáncer, y debe tenerse en cuenta que la ginecomastia es un trastorno relativamente común en el hombre adulto; y la ausencia de datos convincentes que relacionen a la ginecomastia con el cáncer de mama en el hombre.<sup>67</sup>

### SÍNDROMES ASOCIADOS CON ATROFIA TESTICULAR

Varios autores citan la asociación del cáncer masculino con los síndromes de Klinefelter, Kallmann's y Silvestrini-Cordi.<sup>28,29,66</sup> En el síndrome de Klinefelter, identificado por un cariotipo XXY, experimentan aumento de 20 a 50 veces en el riesgo de cáncer de mama, con un riesgo del 3% a lo largo de la vida.<sup>67</sup>

### TRAUMATISMOS

La aparición de tumores malignos en la mama del varón se ha comunicado después de semanas o años del antecedente de traumatismos. Sachs informa porcentajes altos de 29,3%, incluso de antecedentes de algún tipo de traumatismo que precedió a la aparición de carcinoma de mama.<sup>67</sup>

### EXPOSICIÓN A ESTRÓGENOS

La administración exógena de estrógenos y la aparición de cáncer de mama han sido citadas por diversos autores, quienes encuentran una relación directa causa-efecto. En las alteraciones hormonales exógenas como ocurre en los carcinomas de próstata, también se describe la aparición de carcinoma mamario masculino en adenomas pituitarios prolactina-secretores.<sup>52</sup>

El desequilibrio hormonal ocasionado por el

aumento de estrógenos endógenos, con el consecuente hiperestrogenismo implicado en la patogenia del carcinoma de mama, puede ser múltiple, pero las principales son: la primera y quizás más importante por su frecuencia de presentación está constituida por alteraciones en la función hepática que ocurren en la cirrosis y en la obesidad.

En Egipto 70% de la población padece endémicamente bilharziasis que produce disfunción hepática e hiperestrogenismo, esto tal vez explique la alta frecuencia de carcinoma mamario en este país en comparación con el resto de la población mundial.<sup>11,66,73</sup>

Otras causas de hiperestrogenismo se asocian con tumores de tipo germinal, como ocurre con teratocarcinomas y coriocarcinomas.<sup>52</sup>

Un trabajo sueco epidemiológico de Weidesspass y col. del Departamento de Epidemiología Médica del Instituto Karolinska, señala que no existe relación entre el riesgo de carcinoma de mama y la población de hombres alcohólicos.<sup>100</sup>

Se enumeran además como antecedentes de riesgo todos los factores capaces de generar desarrollo e hiperplasias ductales en el hombre; pueden considerarse como carcinogénicas.

#### EXPOSICIÓN DE RADIACIÓN

La exposición anterior a la radiación (antecedente de radioterapia en pared torácica por linfomas Hodgkin o no Hodgkin) constituye un factor de riesgo para el cáncer de mama masculino.<sup>15</sup>

#### EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS

La exposición a campos electromagnéticos CEM de muy baja frecuencia (50-60 Hz), especialmente por motivos ocupacionales, pero tam-

bién por circunstancias de residencia, se ha asociado con cáncer. Siendo el riesgo más elevado en electricistas, trabajadores de líneas telefónicas y de radio, y de radiocomunicaciones. Se observó que el riesgo era mayor en trabajadores cuya exposición se iniciaba antes de los 30 años de edad y que llevaban por lo menos 30 años expuestos antes del diagnóstico.<sup>76</sup>

Los riesgos profesionales podrían desempeñar algún papel causal. Una revisión de las profesiones de los hombres con diagnóstico de cáncer de mama, revela una mayor frecuencia en aquellos con exposición crónica al calor en acerías, hornos industriales y en talleres de laminado, lo que sugiere que las altas temperaturas podrían ejercer un efecto supresor de la función testicular, que tal vez potenciaría el desarrollo de cáncer de mama.<sup>64</sup>

#### FACTORES DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICOS

En la etiología del cáncer mamario masculino algunos casos son atribuibles a causas genéticas. La principal es la atribuida a una mutación en la línea germinal del oncogén BRCA2. El gen BRCA2 está ubicado en el cromosoma 13q12-13, es de herencia autosómica dominante, de alta penetrancia, y se conocen más de cien mutaciones. Las mujeres portadoras de mutaciones en este gen presentaban un riesgo estimado en 85% para cáncer de mama y durante la vida un riesgo de 10-20% para cáncer de ovario. Individuos con mutaciones en el BRCA2 tienen durante la vida un riesgo asociado de 6% de desarrollar cáncer de mama, representando un riesgo 100 veces mayor que el de la población general. Estas familias presentan un riesgo aumentado para desarrollar cáncer de próstata, de páncreas, de colon y otros.

El BRCA2 confiere un riesgo significativo para cáncer de mama en el hombre, en un estudio se encontró que pacientes hombres con carcinoma de mama, portadores de la mutación BRCA2,

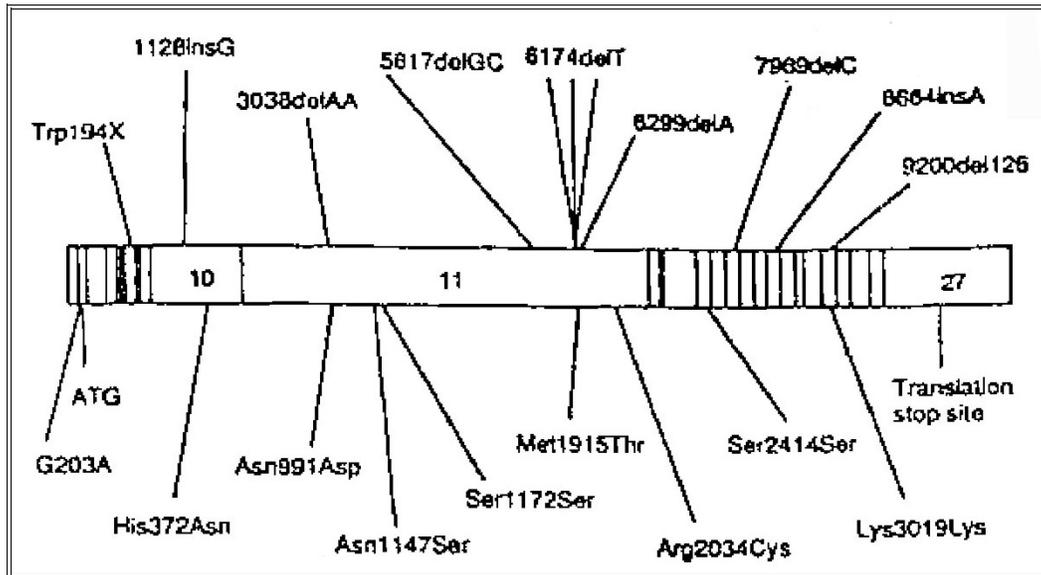


Figura 1. Esquema del gen BRCA2 con algunas mutaciones más conocidas (Couch).

las parientes de primer grado, mujeres, presentaban riesgo de cáncer de mama y ovario, un 80% más alto que la población general.<sup>10,20,32,39</sup>

Se han seleccionado en varios estudios de Europa y los Estados Unidos familias para conocer la incidencia de mutaciones BRCA2 en casos de hombres con cáncer de mama.<sup>20,89</sup> Las frecuencias de portador de mutación estimadas variaron de 4% al 40%.<sup>39,93</sup>

Struewing y col. han identificado a 15 portadores de la mutación en 100 casos,<sup>90</sup> y Sverdlov y col. no encontraron a ningún portador de la mutación en 20 casos.<sup>91</sup>

Una asociación entre BRCA1 y cáncer de mama masculino es menos clara. Se conocen casos de pacientes hombres con cáncer de mama, con historia familiar de parientes mujeres con cáncer de mama y ovario, portadoras de mutaciones en BRCA1,<sup>89</sup> pero en un estudio de 22 familias de pacientes hombres con cáncer de mama se encontró evidencia fuerte contra la unión al sitio BRCA1.<sup>10</sup> Sverdlov y col. no han identificado a ningún portador de la mutación en 20 ca-

sos,<sup>91</sup> y Struewing y col. han identificado a 4 portadores de la mutación en 110 casos estudiados.<sup>90</sup> Sin embargo, en otros dos estudios en poblaciones, no se identificó ningún portador de la mutación en un total de 72 casos.<sup>33</sup> Estos datos sugieren que el riesgo de cáncer de mama masculino asociado con BRCA1 es muy pequeño o nulo.

El estudio efectuado en el Reino Unido en el Departamento de Oncología de la Universidad de Cambridge,<sup>10</sup> llevó a cabo un análisis de 94 casos de hombres con cáncer de mama, donde se estudió la presencia de mutaciones genéticas en BRCA1 y BRCA2, y se analizó la historia familiar, para calcular el riesgo de cáncer de mama en las parientes mujeres y se estimó la contribución de BRCA1 y BRCA2 a este riesgo.

Diecinueve casos (20%) tenían a una mujer pariente de primer grado con cáncer de mama, de quienes en 7 casos también tenían una pariente de segundo grado afectada. El riesgo relativo de cáncer de mama en parientes de primer grado era 2,4 [95% intervalo de confianza (IC): 1,4-4,0] con respecto al riesgo de la población

general. Ninguna mutación BRCA1 se identificó y se encontraron 5 casos portadores de mutación en BRCA2. Todos los portadores de la mutación tenían una historia familiar de cáncer de mama, ovario, próstata o cáncer pancreático. Sin embargo, mutaciones BRCA2 tienen sólo un 15% de exceso de riesgo familiar de cáncer de mama en mujeres parientes de primer grado.<sup>10</sup>

Un estudio del Breast Cancer Linkage Consortium observó que el 77% de las familias que presentaron cáncer de mama masculino, mostraron mutaciones en el BRCA2 y el 19% en el gen BRCA1. A pesar de describirse en familias positivas para BRCA1, el gen que aumenta el riesgo de padecer el cáncer de mama en el hombre es el BRCA2.<sup>31</sup>

La mutación 999 del 5 aparece en el 40% de los cánceres de mama masculinos en Islandia, donde existe una base de datos al respecto. En pacientes de origen judío askenazí se encontró la delección 6174 del T. Sin embargo en EE.UU. no llegan al 14% de los casos con alteraciones en el gen BRCA2.<sup>93</sup>

Además, el 85% de los pacientes en que se encontraron alteraciones genéticas, poseían una historia de cáncer de mama en su familia.

En general se considera que aquellos hombres que presenten una mutación en la línea germinal del gen BRCA2 (Figura 1) tienen un riesgo relativo de padecer cáncer de mama de un 6%, lo que es mucho menor que para las mujeres portadoras de la mutación (85%), pero muy superior con relación al promedio general en los hombres.<sup>33</sup>

Las mutaciones en el gen del receptor de andrógenos (RA), asociadas con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos, también están relacionadas con el cáncer de mama masculino.<sup>62</sup>

El síndrome de Klinefelter (47XXY), está aso-

Tabla I

<b>CONDICIONES RELACIONADAS CON AUMENTO DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN LOS VARONES</b>	
<b>Genética</b>	Familiares en primer grado con cáncer de mama. Ascendencia judía askenazí. Mutaciones del gen BRCA2. Síndrome de Klinefelter. Insensibilidad a los andrógenos.
<b>Exposiciones ambientales</b>	Radiación ionizante. Estrógenos.
<b>Exposiciones laborales</b>	Trabajadores de la industria del jabón y los perfumes. Trabajadores de fundiciones y de la industria del acero.
<b>Disminución de la función testicular</b>	Orquitis de la parotiditis. Herniorrafia inguinal. Falta de descenso testicular. Ginecomastia.
<b>Hiperprolactinemia</b>	Traumatismo cefálico. Hiperprolactinemia.
<b>Otras condiciones</b>	Obesidad al principio de la vida. Nivel socioeconómico alto. Educación superior. Falta de hijos.
Referencia 66: Carcinoma de mama en el hombre.	

ciado a un riesgo del 3% de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida, probablemente por los estrógenos endógenos circulantes.

#### HIPERPROLACTINEMIA

Se han publicado varios artículos que asocian el cáncer de mama masculino con hiperprolactinemia crónica. Estos casos han incluido afectación mamaria bilateral y una historia de prolactinoma y traumatismo cefálico. No se co-

noce con exactitud el papel de la prolactina o de los posibles trastornos asociados.

#### OTRAS CONDICIONES

Obesidad al principio de la vida, nivel socioeconómico alto, educación superior, falta de hijos.<sup>66</sup> (Tabla I).

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El cáncer de mama masculino presenta todos los tipos histopatológicos que se presentan en la mujer, el carcinoma ductal infiltrante compromete el 85% de los casos, el carcinoma intraductal y el carcinoma papilífero representan el 5% de los casos, aunque en algunas series el porcentaje de CDIS llegó al 17%.<sup>1,28,66,67,73,85,94</sup> (Tabla II).

Dado que la estructura de la mama masculina no tiene lóbulos ni acinos, los casos reportados en la literatura de carcinoma lobular invasor en el hombre son infrecuentes.<sup>45,74</sup>

Los carcinomas tubulares y coloides son infrecuentes y los sarcomas son muy raros.<sup>67</sup>

Se han descrito carcinomas especiales como el inflamatorio,<sup>2</sup> y el Paget pigmentado.<sup>60</sup> (Figura 2).

#### Tipos histológicos especiales

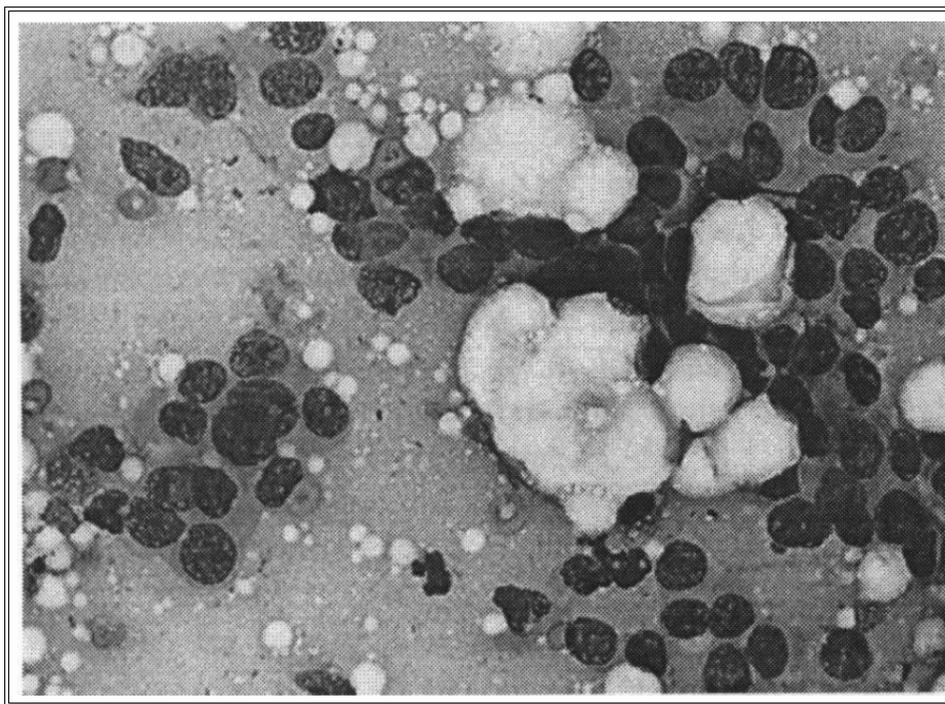
##### CARCINOMAS PAPILARES INTRAQUÍSTICOS

Son un subgrupo pequeño de cánceres de mama, se consideran entre 0,5% a 2,0% de los cánceres de mama en mujeres. Algunos estudios sugieren que ellos se encuentran relativamente más frecuentemente en hombres, con una incidencia de entre 5% y 7,5%.<sup>4</sup> Es importante clasificar el carcinoma papilar intraquístico con precisión porque este tumor, en su pura forma, representa una entidad clínico-patológica con un resultado clínico aparentemente favora-

<b>Tabla II</b>	
<b>TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE MAMA EN LOS VARONES</b>	
<b>Carcinoma no invasivo</b>	Carcinoma ductal <i>in situ</i> . Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> . Enfermedad de Paget. Carcinoma papilar <i>in situ</i> .
<b>Carcinoma invasivo</b>	Carcinoma neuroendocrino argirófilo. Carcinoma coloide. Carcinoma inflamatorio. Carcinoma papilar intraquístico. Carcinoma ductal invasivo. Carcinoma lobulillar invasivo. Carcinoma papilar invasivo. Carcinoma medular. Carcinoma mucinoso. Carcinoma oncocítico Carcinoma secretor.
<b>Sarcoma</b>	Tumor filoide. Fibrosarcoma. Leiomiomasarcoma. Mixoliposarcoma. Osteosarcoma. Sarcoma de células fusiformes.
Adaptada de: Donegan WL, Redlich PN. Breast cancer in men. <i>Surg Clin North Am</i> 1996; 76:343-363	
Referencia 66: Carcinoma de mama en el hombre.	

ble. Los tumores evolucionan despacio y, aunque pueden estar afectados los ganglios axilares homolaterales como a veces ocurre, su pronóstico es mejor que el de otros tipos de carcinoma de mama.

Exclusivamente por examen físico es imposible establecer un diagnóstico diferencial entre papiloma intraquístico o carcinoma. Esta lesión tiende a ser una masa bien circunscripta en la mamografía. La mamografía sólo puede indicar la verdadera naturaleza de la lesión en ciertos casos raros, con la ayuda de señales secundarias



**Figura 2.** Citología de carcinoma ductal.  
Referencia 80: Breast masses in males.

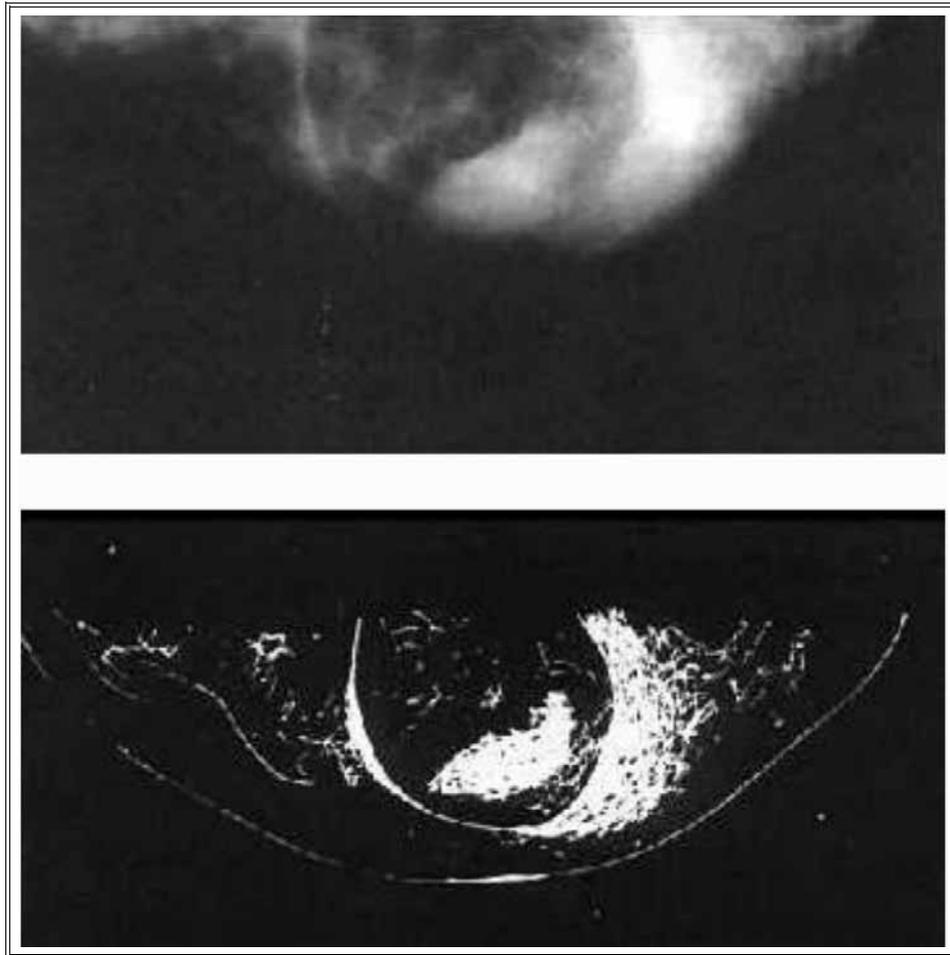
de malignidad, como la señal de la cola de cometa y las microcalcificaciones en racimo en el carcinoma intraquístico. En casos con derrame por pezón, la ductulografía puede ser útil para detectar los tumores papilares intraquísticos.<sup>49</sup>

El ultrasonido puede revelar a menudo lesiones papilares intraquísticas y la biopsia por aspiración guiada por ultrasonido puede realizarse seguramente. Sin embargo, es difícil de obtener un diagnóstico definido de malignidad por especímenes de citología de aspiración. En una revisión de la literatura, Imoto y Hasebe informaron 12 casos de carcinoma papilar intraquístico en varones japoneses. El examen citológico de la aspiración se realizó en 7 de estos casos. Todos estos 7 pacientes masculinos mostraron negativo o la citología fue fronteriza. En 1981, Tábar y col. sugirieron que la neumoquistografía, es decir la insuflación de aire, luego de la aspiración de un quiste seguido por mamografía, era un método definido por diagnosticar tumores intraquís-

ticos que se vieron claramente como defectos de relleno, que se destacan en el lumen del quiste aspirado.

Con los recientes adelantos en modalidades de imágenes, como el ultrasonido, TC y la RMN, pueden descubrirse tumores intraquísticos ahora relativamente fácil. El eco Doppler color de masas complejas puede demostrar el flujo de sangre intratumoral o vasos gruesos periféricos que entran en las lesiones. Las imágenes de la RMN de los carcinomas papilares intraquísticos muestran una apariencia multiquística, con hemorragia intraquística.

La neumoquistografía no se usa actualmente ampliamente para el diagnóstico de quistes complicados en la mama; sin embargo, no sólo puede revelar tumores intraquísticos, sino también una pared engrosada y microcalcificaciones en racimo. Además, es un procedimiento simple y relativamente no invasivo que podría ser la mo-



**Figura 3.** Mamografía y esquema de neumoquistografía de cáncer de mama quístico en el hombre de la Figura 4. Dentro de la cavidad quística se observa imagen nodular de bordes parcialmente netos.

Referencia 52: Cáncer de mama masculino.

dadidad de imagen primaria en pacientes con un quiste complicado.<sup>4</sup>

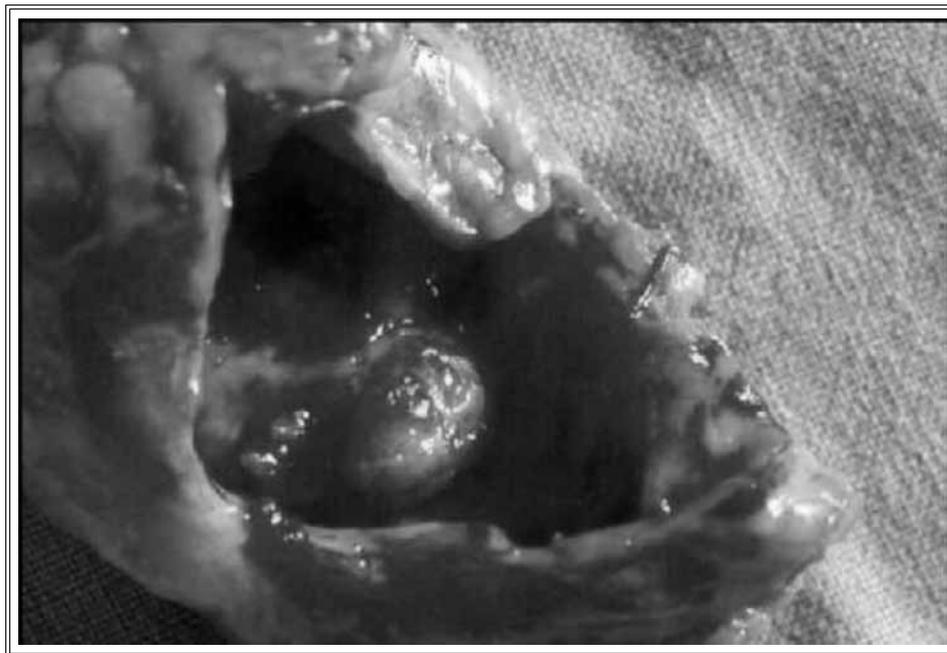
En la División de Cirugía Oncológica en el Hospital de Clínicas, esta variante histológica representa el 4% de todos los carcinomas diagnosticados en el hombre.<sup>82</sup>

En la serie del Sector de Mastología del Hospital Parmenio Piñero de Buenos Aires, 15 pacientes masculinos presentaron 16 carcinomas de mama (uno de ellos metastásico). Doce (80%) fueron ductales invasores; 3 (20%) fueron ducta-

les no invasores. Éstos correspondieron a un paciente con atipia bilateral (uno de ellos con microinvasión) y a otro, de 62 años, con una pequeña lesión en un sector de una ginecomastia previa. Estos carcinomas no invasores eran del tipo papilar y cribiforme de bajo grado. Uno de los carcinomas fue del tipo intraquístico y otro correspondió a una metástasis de una neoplasia mucosecretante de origen digestivo.<sup>52</sup>

#### CARCINOMA SECRETORIO

Es una variante rara con un pronóstico favo-



**Figura 4.** Cáncer de mama quístico en el hombre. Pieza quirúrgica con tumor dentro de la cavidad del quiste.  
Referencia 52: Cáncer de mama masculino.

rable porque normalmente se comporta de una manera indolente; es la variante de carcinoma mamario más común en las niñas, y se han reportado 14 casos que afectan a varones en la literatura, siendo la edad media de presentación de 17 años en los casos identificados.

El tamaño promedio de las lesiones fue de 1,2 a 4,0 cm, en donde el tratamiento quirúrgico va desde excisión local a mastectomía radical modificada.<sup>22</sup> (Figuras 3 y 4).

### Clínica

Las manifestaciones clínicas del cáncer de mama masculino más frecuentes son: masa mamaria presente en más del 70% de los casos, adenopatías axilares, retracción del pezón, derrame por pezón, retracción de la piel, ulceración del pezón o piel. El cáncer de mama en el hombre aparece como un nódulo subareolar, indoloro, duro, irregular, de límites pocos netos, que

pronto se adhiere a los planos que lo cubren y a los tejidos subyacentes, y que da fenómeno de retracción.<sup>94</sup>

En la serie de Uriburu y col., en los 13 casos de carcinoma de mama en el hombre, el tumor estaba presente en todos los casos, y el tamaño promedio de la lesión fue de 3,6 cm.<sup>94</sup>

El tumor en su mayor porcentaje es indoloro. El derrame hemático o serosanguinolento ha sido reportado en el 80% de los casos y puede ser un hallazgo temprano.<sup>81</sup>

En lo que respecta al CDIS puro, los dos síntomas más frecuentes fueron la presencia de una masa subareolar y derrame por pezón, según una serie reportada recientemente por Hittmair y col.<sup>67</sup>

La tardanza entre la aparición de los síntomas y la consulta suele ser importante, aunque

Kovacs señala que en los últimos tiempos existe una disminución de este período previo a la consulta. Su duración fue de 18 meses en la década del 70, 1-8 meses en los años 90 y en su serie personal de 5,7 meses.<sup>48</sup> Donegan y col., reportan una disminución en la duración del retraso, hasta valores entre 3 y 6 meses.<sup>27</sup>

Es excepcional el cáncer oculto en el hombre. Crichlow sólo cita 2 casos de una recopilación de 2.200 cánceres de mama masculino.<sup>94</sup>

El descubrimiento de enfermedad subclínica es escaso, dado que no existen controles mamográficos de rutina anuales, como en las mujeres. Se han detectado lesiones no palpables en aquellos pacientes con antecedentes de mastectomía por cáncer de mama, en donde se practica control mamográfico anual de la mama contralateral.

### Mamografía

En la práctica diaria, la mamografía a varones no es una petición habitual, y técnicamente se tropieza con las siguientes dificultades:

- Un músculo pectoral bien desarrollado con un tejido mamario normalmente escaso. Una colocación adecuada, sin tracción excesiva del área pectoral sobre el borde de la película, facilitará aplicar la compresión.
- Por el vello torácico puede resbalar el compresor sobre la superficie cutánea, aunque éste queda, finalmente, bien sujeto al alcanzar el tejido blando de la propia mama.<sup>47</sup>

La mamografía normal en el hombre muestra tejido graso radiolúcido y algunos tractos de tejido conectivo extendiéndose desde el pezón. Al contrario que la mujer, en donde el tejido mamario es de localización predominantemente en los cuadrantes superior-externo de la mama, en el hombre es de localización subareolar. En consecuencia, frecuentemente el cáncer de mama

es de localización subareolar y en posición excéntrica al pezón, ocasionalmente en localizaciones periféricas.

Yap y col., en un informe de casos del Hospital M. D. Anderson observaron que en el 88% de la población masculina con cáncer de mama estudiada, el tumor era de localización subareolar.<sup>104</sup>

Dershaw y col., reportaron un número similar en la población por ellos analizada.<sup>24</sup>

En el carcinoma de mama en el hombre, los signos radiológicos de malignidad son asimilables al de los carcinomas de la mama en mujer.<sup>47</sup>

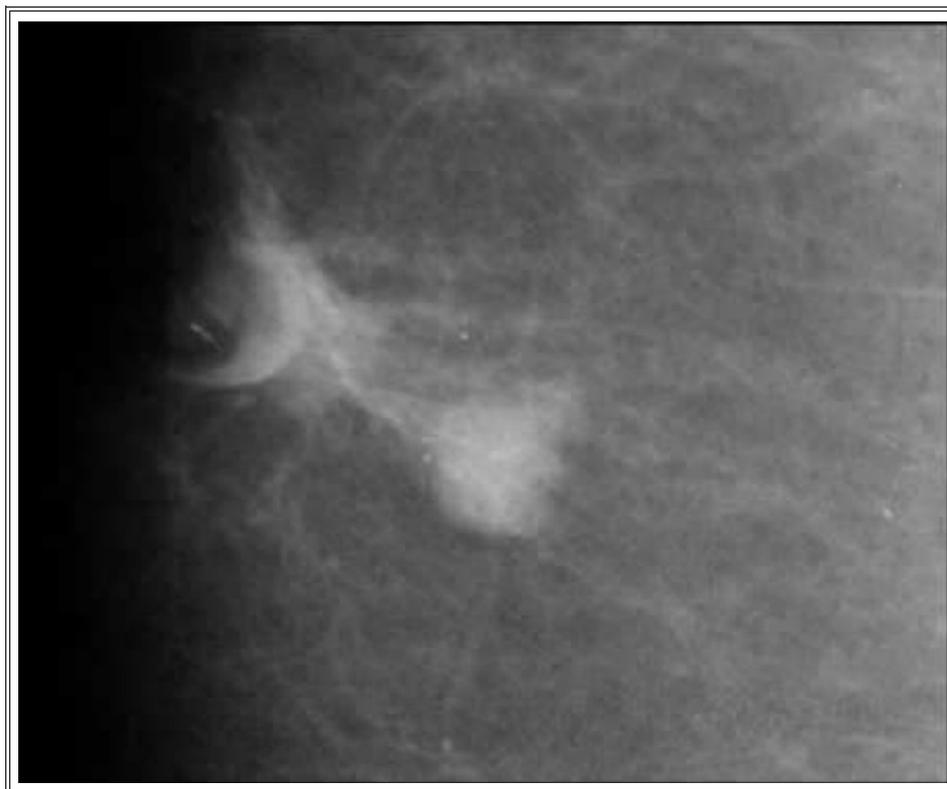
Las lesiones pueden ser redondeadas, ovals o regulares y frecuentemente lobuladas. Una masa unilateral, firme, sin dolor, es lo más frecuentemente observado. Los márgenes de las lesiones pueden ser bien definidos, mal definidos o espiculados.<sup>47</sup>

Las calcificaciones son vistas en poco número y menos frecuentemente que en la mama femenina. Las calcificaciones que podrían ser consideradas como benignas en la mama femenina, en los hombres pueden estar indicando una enfermedad maligna.<sup>25</sup>

Kapdi y Parekh han notado que las calcificaciones pueden ser escasas, dispersas y menos frecuentemente agrupadas como las encontradas en las mujeres, e indicando malignidad.

Ouimet-Oliva y col. publican en 1978, que un 30% de los tumores de la serie por ellos analizadas, tenían calcificaciones. Dershaw y col., reportan un 13% de incidencia. Reportes similares publican Wei Tse Yang y col.<sup>25</sup>

Los hallazgos secundarios incluyen el engrosamiento cutáneo, retracción del pezón y las adenopatías axilares.<sup>47</sup>



**Figura 5.** Mamografía de cáncer de mama en el hombre. Pequeña opacidad circular de bordes parcialmente netos que realiza tracción y deforma el complejo areola-pezones.

Referencia 52: Cáncer de mama masculino.

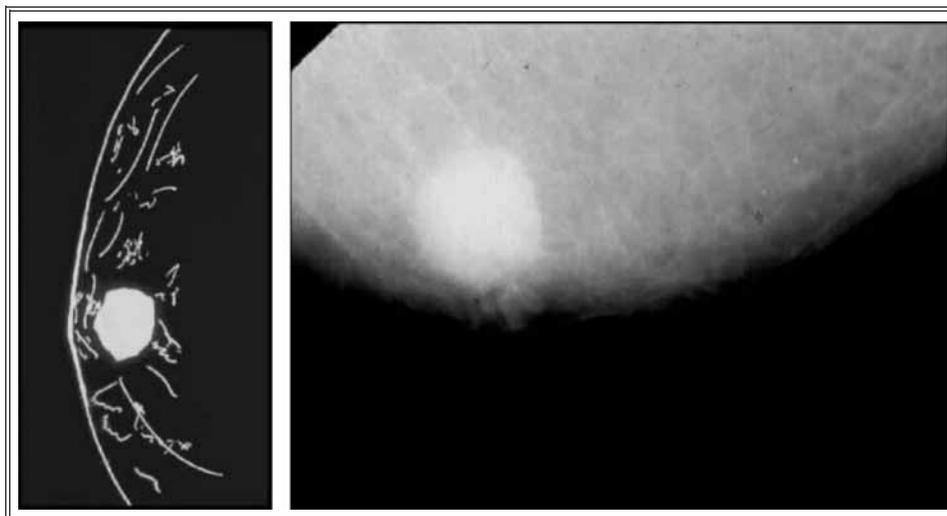
En los casos observados por Margossian no siempre el carcinoma presentaba la típica imagen del escirro: bordes irregulares, densidad no homogénea, espículas, pero en todos existía un signo secundario de malignidad muy importante, edema marcado de la dermis en contacto con el tumor.<sup>50</sup>

De las clásicas formas de presentación radiológicas del cáncer de mama (nodular, infiltrante, distorsionante, calcificante) la combinación "nodular más infiltrante", fue la más frecuente (85%) hallada en la serie de Margossian y col.<sup>52</sup>

Como en las mujeres, algunos de los carcinomas de la mama masculina no pueden ser evidenciados por la mamografía, no presentando

traducción radiológica. La alta densidad del parénquima en la ginecomastia, puede ocultar el carcinoma concomitante subyacente.<sup>8</sup>

Appelbaum y col., del Departamento de Radiología de Veteranos del Medical Center de Dallas, reportaron en su serie 12 cánceres de mama masculinos, y las calcificaciones fueron evidentes en 3 casos, la retracción del pezón en 7 casos y el engrosamiento de la piel en 7 casos. En 10 casos de carcinomas manifestados como lesiones nodulares: 6 fueron excéntricas, 3 centrales y 1 distante del pezón; 6 lesiones fueron bien definidas, 4 poco definidas, 5 lobuladas, 1 redondeada y 4 ovals. En los casos remanentes de cáncer de mama primario hubo un caso de ulceración y un caso no fue visible a causa de



**Figura 6.** Mamografía y esquema de cáncer de mama en el hombre. Opacidad circular de bordes en su mayor parte regular y densidad homogénea.  
Referencia 52: Cáncer de mama masculino.

la ginecomastia concomitante.<sup>8</sup>

Bock y col., realizaron un análisis retrospectivo de 160 mamografías de pacientes hombres; las mismas fueron analizadas por cuatro radiólogos, utilizando la clasificación del sistema BI-RADS con el objetivo de extrapolar la aplicación de la misma en pacientes hombres.

En 36 casos se pudo realizar la correlación radiológica-anatomopatológica: 30 casos correspondieron a ginecomastia, 4 carcinomas ductales invasores, 1 leiomioma y 1 CDIS.

La valoración de las mamografías aplicando el sistema BI-RADS pudo correlacionar correctamente las categorías 4 y 5. Concluyendo que este sistema se puede utilizar para clasificar las mamografías de hombres, con un alto porcentaje de éxitos para valorar tasas de valor de predicción positivo.<sup>14</sup>

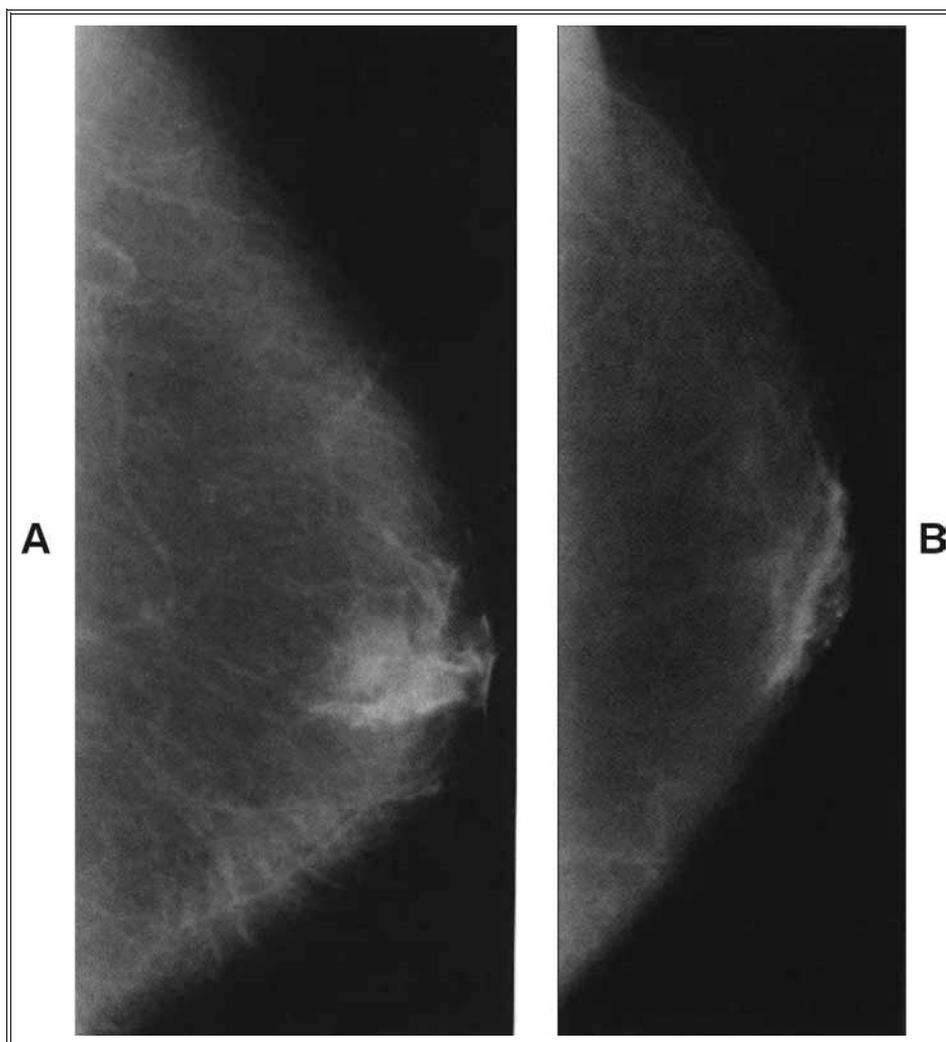
Otro trabajo efectuado por Evans y col., para valorar la exactitud de la mamografía en la evaluación de la enfermedad de la mama masculina,

donde se analizaron 104 mamogramas de varones y definieron cinco categorías: definitivamente maligno, probablemente maligno, ginecomastia, masa benigna y normal. Se efectuó correlación radiológica-anatomopatológica y se determinó sensibilidad (SN), especificidad (SP), valor predictible positivo (VPP), valor predictible negativo (VPN), exactitud (E). Se diagnosticaron 12 cánceres, 70 casos de ginecomastia, 16 masas benignas y 6 hallazgos mamarios normales.<sup>30</sup>

En los mamogramas categorizados como malignos (definitivamente y probablemente malignos), los resultados obtenidos fueron: SN=92%, SP=90%, VPP=55%, VPN=99% y E=90%. En los categorizados como de benignidad global (ginecomastia, masa benigna y normal), los resultados obtenidos fueron: SN=90%, SP=92%, VPP=99%, VPN=55% y E=90%.

Concluyeron que la mamografía puede distinguir con precisión entre la enfermedad de la mama masculina maligna y benigna.<sup>30</sup>

Partik B y col., de la Universidad de Wien



**Figura 7.** Mamografía de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) en el varón:  
 (A) proyección lateral, (B) proyección craneocaudal.  
 Referencia 47: Kopans. La mama en imagen.

analizaron la correlación anátomo-radiológica en 41 pacientes hombres en donde la sensibilidad, especificidad, valor predecible positivo y negativo, y exactitud de la mamografía en diferenciar enfermedad benigna de maligna fue de 92%, 89%, 80%, 96% y 90%, respectivamente.<sup>61</sup> (Figuras 5, 6 y 7).

### Ultrasonografía

Existen pocos reportes detallados de la apa-

riencia ultrasónica del carcinoma de mama en el hombre.

La ecografía mamaria se ha transformado en un arma fundamental junto a la mamografía para la detección y categorización del cáncer mamario. Existen signos ecográficos primarios, producidos por la lesión misma y signos secundarios producidos por la interacción de la lesión con el tejido vecino. Dentro de los signos primarios a valorar son los contornos de las lesiones, que

en los casos más típicamente sospechosos serán irregulares o multilobulados, totalmente indefinidos o sólo en algunos sectores, e incluso aunque más excepcionalmente de contornos netos. Pudiendo presentar un halo hiperecogénico, por fuera del mismo (corona hiperecogénica), correspondiente a múltiples cambios de interfase que se producen en un área con abundantes espículas cortas o medianas, más fácilmente reconocible en pacientes con abundante tejido adiposo.

Son de ecoestructura heterogénea, por lo general, debido a su celularidad, y ricos en componente conectivo, producen una marcada absorción del sonido que se manifiesta como una franca atenuación sónica por detrás del nódulo o sombra acústica posterior (signo de la chimenea).

Los signos secundarios son: engrosamiento de la piel, dilatación venosa y o linfática, ganglios linfáticos completamente hipoeoicos o con irregularidad de sus contornos.<sup>47</sup>

Yang WT y col., del Departamento de Diagnóstico Radiológico de la Universidad de Hong-Kong, reportan los hallazgos ultrasónicos y la correlación histopatológica en 8 pacientes hombres con diagnóstico de carcinoma primario de mama, durante un período de 4 años. Todos tenían lesiones palpables. Los hallazgos ultrasónicos fueron una masa quística compleja en 4 pacientes (50%), 2 de estas lesiones eran predominantemente quísticas con una pequeña masa sólida intraquística y 2 tenían aspecto mixto (sólido-quístico).

Las 4 lesiones sólidas mostraron un patrón hipoeoico heterogéneo. Los márgenes de las lesiones fueron irregulares en 3 casos, poco definidos en 3 casos, microlobulado en 1 caso, liso en 1 caso.

Refuerzo acústico posterior en 3 pacientes, sombra acústica en 3 pacientes, y sin fenómeno

acústico posterior en 2 pacientes.

Se realizó estudio Doppler color, observándose vascularización en 5 (63%) de las 8 lesiones estudiadas, siendo el flujo predominantemente periférico y con escaso número de vasos.

La anatomía patológica reveló 5 casos de carcinomas invasores y 3 CDIS del subtipo papilar.

Los 3 casos de CDIS papilar a la ultrasonografía eran de aspecto quístico, y los invasores de aspecto sólido.<sup>103</sup> (Figura 8).

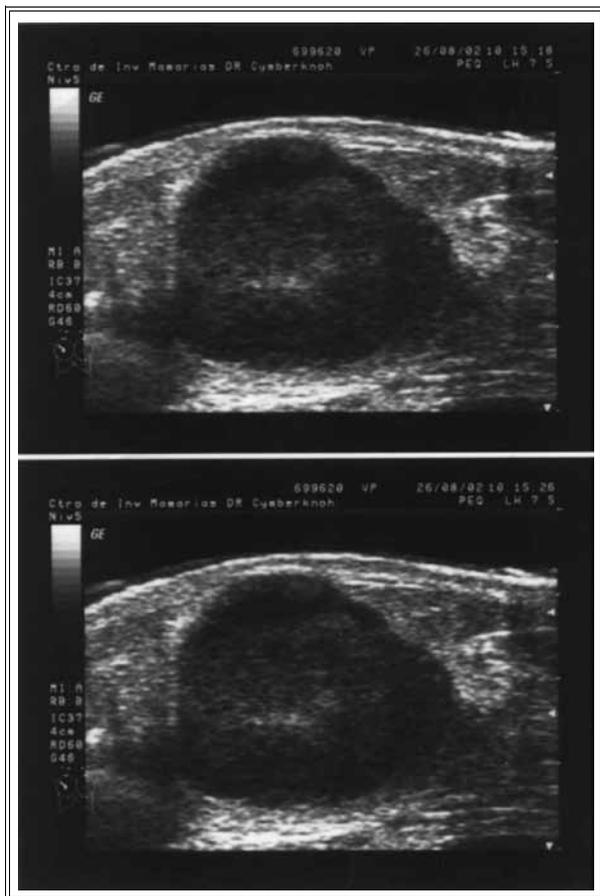
### Biopsias en pacientes hombres

En las últimas décadas, el diagnóstico de masas palpables en la mama por punciones con aguja fina, ha ganado respeto y aceptabilidad universal.<sup>43,83</sup> La técnica es considerada eficaz y relativamente libre de complicaciones, con reportes de sensibilidad del 94-100%, y especificidad del 98-100%.<sup>83</sup>

Aunque se han publicado numerosos estudios con grandes series de pacientes mujeres en la literatura mundial sobre el uso de las punciones con aguja fina e informes citológicos, muy pocos se han informados sobre datos de pacientes hombres.

Se realizó una experiencia multiinstitucional en EE.UU. durante un período de 10 años (1990-2000), sobre punciones de masas mamarias con aguja fina, con un total de 14.026 pacientes, de los cuales 614 (4,3%) eran varones. Los resultados de esta serie arrojaron, una sensibilidad del 95,3%, especificidad del 100%, y exactitud diagnóstica en un 98% para diagnosticar carcinoma de mama en pacientes hombres.<sup>80</sup>

Proporciones similares fueron recientemente publicadas por Joshi y col., donde informan una sensibilidad del 100% y un rango de exactitud diagnóstica entre 90-100%.<sup>43</sup>



**Figura 8.** Imagen nodular heterogénea sólida, con refuerzo acústico. AP: Carcinoma ductal invasor, paciente hombre de 64 años. Centro de Investigaciones Mamarías.

Por consiguiente, las punciones con aguja fina son una herramienta importante en la valoración de masas en pacientes hombres, presentando como limitante el no poder expedirse por falta o insuficiencia de material, y requiere gran experiencia del citopatólogo informante.

La punción histológica con aguja gruesa puede ofrecer información precisa sobre la posibilidad de un carcinoma, pero en el caso del hombre y ante la posibilidad fehaciente de una atipia, la indicación más adecuada es la biopsia quirúrgica con congelación. En caso de que el patólogo no pueda expedirse, por supuesto, se

pasa a la biopsia diferida con parafina. Deben requerirse los niveles de receptores hormonales.

### Factores de pronóstico

Conocer el pronóstico de un paciente con cáncer permite, entre otras cosas, elegir la terapéutica más apropiada, evaluar la eficacia del tratamiento, informar al paciente sobre la posible evolución. Los principales elementos para establecer un pronóstico son la extensión anatómica de la enfermedad y las características biológicas del tumor. Las características biológicas incluyen los tipos y grados histológicos, la invasión vascular, la actividad proliferativa de las células neoplásicas, la presencia de receptores hormonales y de marcadores genéticos.<sup>5,6,19,37,97,99</sup>

El compromiso de los ganglios axilares, y el número de ganglios positivos parece ser el indicador de pronóstico más sensible en varones y mujeres. La presencia de metástasis axilares es el indicador de pronóstico más importante de mala supervivencia en el cáncer de mama masculino.

Cricholow comunicó supervivencias a los 5 años del 79% y el 28% entre 143 pacientes sin y con metástasis axilares.<sup>21</sup>

Al igual que en las mujeres, el número absoluto de ganglios afectados está en relación inversa con la supervivencia. Guinee y col., en una serie de 335 casos, reportaron que la supervivencia a los 5 años era de 90% en pacientes con ganglios negativos, del 73% en aquellos con 1 a 3 ganglios positivos, del 55% en los que tenían 4 o más ganglios positivos.<sup>37</sup>

Meijer Van Gelder y col. en su serie, hallaron que el tamaño del tumor (T 2 vs. T > 2) era pronóstico en la supervivencia en las mujeres, pero no en los hombres, y encontraron, al igual que en otros reportes, una mayor invasión cutánea al momento del diagnóstico en los hombres.<sup>55</sup>

Niveles altos de receptores de estrógenos son un hallazgo constante en el cáncer de mama en varones, los receptores estrogénicos (RE) positivos varían entre un 65-100%, variación que depende del método y criterio de evaluación que se utiliza.

Aunque los RE positivos aumentan con la edad de las pacientes mujeres, en los varones permanecen constantes e independientes de la edad. Se debate la influencia de los receptores de estrógenos sobre el pronóstico del cáncer de mama masculino, siendo discutido su valor como factor de pronóstico; algunos lo han asociado tanto con un aumento como una disminución de la supervivencia.<sup>6,19,27,28,99</sup>

Sasano y col., estudiaron la expresión de la aromatasa y los receptores de estrógenos (ER), progesterona (PR), y andrógenos (AR) por inmunohistoquímica en carcinoma de mama de varones (15 casos) y ginecomastia (30 casos) para evaluar su importancia en estos desórdenes. Se observó una fuerte inmunorreactividad de la aromatasa en todos los casos de carcinoma, pero en sólo 11 de los 30 casos (37%) de ginecomastia. ER y expresión de PR se observaron en los núcleos de células del ductal en todos los casos de ginecomastia.

Había una correlación inversa significativa entre AR y ER ( $p < 0,01$ ) o PR ( $P < 0,05$ ) en la expresión en casos de carcinoma. La expresión aumentada de la aromatasa en las células de la estroma contribuyen al incremento *in situ* de la concentración del estrógeno y el desarrollo de carcinoma de mama masculino.<sup>72</sup>

Con respecto a p53 y c-erb-B2 los resultados son controvertidos, no encontrándose mayores correlaciones con otros factores de pronóstico, sobrevida global y libre de enfermedad.<sup>58,63,72</sup>

Bloom KJ y col., reportaron la sobreexpresión del Her-2 en un 20-30% de los carcinomas

de mama, siendo una predicción de respuesta a la terapia.<sup>13</sup>

Algunos de los pocos factores de pronóstico considerados como de valor son: la densidad microvascular (angiogénesis), la ploidía y la morfometría nuclear (análisis del área, perímetro y forma del núcleo celular).<sup>18,79</sup> Se encuentra correlación positiva entre densidad microvascular, tumor avanzado y sobrevida. Recuento alto de densidad microvascular fue encontrado en pacientes con tumores avanzados, en pacientes donde recidivó el tumor y en aquellos que fallecieron por enfermedad metastásica. Lo que sugiere que la densidad microvascular del tumor puede ser una potencial predicción de pronóstico en el cáncer de mama masculino.<sup>79</sup>

Los parámetros morfométricos nucleares podrían identificar un fenotipo de tumor agresivo y proporcionar información pronóstica adicional, para pacientes con cáncer de mama masculino.

Se ha encontrado una asociación significativa entre parámetros morfométricos nucleares y grado tumoral, contenido de ADN e índice de proliferación celular, S ADN del área nuclear fue mayor para casos p53 positivos y bcl-2 negativos. S DNP (S D del perímetro nuclear) fue mayor en casos p53 positivos, factor de (SHF) fue menor en los casos p53 positivos y C-myc positivos.

La sobrevida global fue corta en carcinomas con un alto área nuclear media (MNA), S ADN, MNP, S DNP y bajo SHF.<sup>18</sup>

La importancia pronóstica de la expresión de la lisozima, ha sido estudiada en pacientes mujeres con cáncer de mama. La lisozima es uno de los componentes de la proteína de la leche humana, que también se sintetiza en un porcentaje significativo de carcinomas de mama. La lisozima ha sido descubierta en tejido mamario normal de mujeres, en lesiones benignas

mamarias, así como en carcinomas de mujeres (69,8%) en que han sido asociadas con factores de pronóstico favorables (grado histológico, estado axilar, receptores estrogénicos, sobrevida global).

Esta asociación puede indicar que los tumores de mama en mujeres requieren poseer un grado de diferenciación importante, para poder sintetizar esta proteína.

El estudio efectuado en España, realizó un análisis de un grupo de 60 varones con diagnóstico de carcinoma de mama invasor entre 1979 y 1995; se efectuaron técnicas de inmunohistoquímica determinando la proteína lisoenzima en estos tejidos. Hallaron una asociación entre el valor positivo de la lisoenzima y tumores de mal pronóstico. En la actualidad, éste es el primer informe mostrando el papel pronóstico de la expresión de la lisoenzima en carcinoma de mama en varones, sugiriendo que la lisoenzima podría representar un nuevo indicador de pronóstico desfavorable en cáncer de mama masculino.

Aún no se ha encontrado una explicación creíble para el opuesto valor de pronóstico de la lisoenzima en cáncer de mama en mujeres y hombres. Estos polémicos resultados pueden abrir nuevos campos de investigación en la regulación hormonal del cáncer de mama, abriendo nuevas visiones para otras modalidades de tratamiento hormonal en ambos sexos.<sup>77</sup>

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial por excelencia es con la ginecomastia. Esta enfermedad es lejos la más numerosa y frecuente patología mamaria masculina.<sup>52,94</sup>

La ginecomastia bilateral de los jóvenes (adolescencia y juventud) no ofrece dificultades diagnósticas; no así la hipertrofia unilateral (y la más rara bilateral) que se forma en hombres de 45 a

65 años. Haagensen señala sus características diagnósticas diferenciales: masa discoide, lisa, firme, dolorosa a la palpación (mientras que el cáncer es más limitado, fijo e indoloro). La ginecomastia nunca adhiere al plano posterior, pero, al igual que el cáncer, puede adherir a la areola; además, al cabo de unos 6 meses suele entrar en regresión. Aquí la mamografía tiene notable valor.<sup>94</sup>

Al examen radiológico la trama glandular es del tipo glanduliforme y de mediana densidad, además de conformar las cuatro figuras clásicas de la clasificación de Amalric (dendrítica, nodular, mixta y triangular).<sup>50</sup>

Los tumores benignos (lipomas, fibromas, etc.) por sus características de consistencia, movilidad y falta de signos de retracción, no suelen presentar confusión con el cáncer.<sup>94</sup>

Los lipomas de la región mamaria de mayor o menor envergadura son fácilmente diagnosticados por la mamografía con la clásica imagen circular u ovoidea de bordes netos y densidad negativa por el componente adiposo radiotranslúcido.<sup>52</sup>

Los tumores mesenquimáticos como el leiomioma del músculo liso, los que ocurren en el parénquima de la mama son más raros, excepto aquellos localizados en la región subareolar. Son 7 los casos que han sido reportados en la literatura que afectan al varón.

Al examen físico aparecen como nódulos pobremente circunscriptos, a menudo acompañados por dolor. La mamografía muestra una lesión nodular irregular como una densidad focal, con finas especulaciones que irradian en el tejido adiposo, asociado a retracción de la piel del borde de la areola, que puede simular una lesión maligna. Aunque son lesiones benignas, y nunca se ha informado degeneración maligna en mama.

Las neoplasias mamarias con elemento predominantemente mioepitelial son extremadamente raras.

Los raros tumores mesenquimatosos presentes en la región mamaria masculina los hemos observado en plena región areolar o en su vecindad pudiendo corresponder a fibrohistiocitomas, linfangiomas, angiomas, etc. Suelen presentarse como formaciones limitadas circunscriptas, clínica y radiológicamente, a veces de bordes polilobulados pero siempre netos.<sup>95</sup>

El adenomioepitelioma es un tumor poco frecuente caracterizado por la presencia de células epiteliales y mioepiteliales. Sólo 2 casos han sido reportados en la literatura afectando al varón.

Al examen físico se manifiesta como una masa subareolar, redondeada, móvil. La mamografía muestra una masa redondeada densa, y la ultrasonografía imagen nodular mixta, quística, con imagen sólida en su interior. Mostrando un modelo similar al papiloma intraquístico.

Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos (ultraestructura bicelular, epitelial-mioepitelial, vimentina, actina y S-100 proteína positivas, y débilmente citoqueratina), permiten el diagnóstico de esta entidad nosológica. Aunque la mayoría de las lesiones mioepiteliales de la mama son benignas, algunos casos recurren localmente.<sup>12</sup>

El hamartoma de Myoid en la mama, es una lesión excepcional, representa el 0,7% de todos los tumores benignos de la mama femenina. Sólo 1 caso en un hombre fue reportado, que se manifestó como una masa palpable de 2 x 3 cm en la mama izquierda, con prurito. La anatomía patológica reveló tejido graso edematoso y hemorrágico y tejido muscular organizado al azar.<sup>67</sup>

El pilomatrixoma ha sido detectado en las mamas masculinas y puede ser clínicamente in-

diferenciado del carcinoma de mama. Estos tumores se presentan como una masa dura e indolora vecina al pezón, asociada con la ulceración de la piel suprayacente. Macroscópicamente, estos tumores están bien delimitados y muestran una zona central arenosa, calcificada y friable. Histológicamente, la lesión se encuentra en la dermis profunda y a veces se extiende en el tejido adiposo subcutáneo. Islotes de células basales pequeñas y periféricas se fusionan gradualmente con islotes de células fantasmas densamente eosinófilas desprovistas de núcleos. Pueden apreciarse zonas pronunciadas de calcificación y de hendidura de colesterol. Esta lesión es benigna y su tratamiento consiste en una resección simple.<sup>36,38,42</sup>

El tumor de las células granulares, que ocurre en un 6% en la región de la glándula mamaria, simula en su presentación un carcinoma de mama. A la palpación, suele ser una masa dura, móvil o fija. La retracción de la piel y la fijación de la misma puede ocurrir cuando el tumor es de localización superficial. A la mamografía la lesión puede ser bien circunscripta o espiculada; en la ecografía la sombra acústica distal a la masa sólida, simula una lesión sospechosa de malignidad.

Al examen macroscópico de la pieza quirúrgica, presenta un aspecto blanco nacarado, duro, que normalmente hace pensar en un cáncer escirroso. El estudio histológico define la naturaleza del tumor. Se recomienda la excisión quirúrgica amplia, con márgenes amplios, ya que se han reportado casos de recurrencia local por excisión incompleta y degeneración maligna.<sup>53</sup>

### **Metástasis en la mama**

El carcinoma metastásico de la mama masculina es extremadamente raro, habiéndose reportado algunos de origen prostático tratados con hormonoterapia. Algunas terapias hormonales causan ginecomastia debido a la estimulación

estrogénica en 95% de los casos; esto último podría favorecer el desarrollo de las metástasis. En 46 pacientes con carcinoma prostático, la histología de la mama mostró lesiones metastásicas en 23%, a pesar de la ausencia del tumor clínico mamario.<sup>9</sup>

Aunque la estimulación estrogénica podría jugar un rol en la génesis de los tumores metastásicos en el hombre, la patogénesis de lesiones secundarias en mamas masculinas hipotróficas o atróficas es desconocida. Asimismo se reportaron casos de secundarios mamarios de carcinoma prostático en pacientes que no habían recibido tratamiento hormonal.<sup>71,86</sup>

Los carcinomas mamarios metastásicos en el hombre y en la mujer, han sido reportados en melanomas, adenocarcinomas renales, linfomas y leucemias.<sup>3,59</sup>

Cappabianca y col., reportaron el primer caso de carcinoma urinario metastásico en el hombre. Este paciente no había recibido tratamiento farmacológico que podría causar hipertrofia o proliferación del tejido mamario, con antecedente de un carcinoma de vejiga que presentó una masa dura en la región superior lateral de la mama izquierda.<sup>17</sup>

Los estudios de inmunohistoquímica son el *gold estándar* en la identificación de neoplasias de origen desconocido de la mama masculina.

### Tratamiento de la enfermedad localizada

La estrategia terapéutica del cáncer de mama en el hombre no difiere mayormente de la empleada en la mujer.

#### CIRUGÍA

La cirugía es el tratamiento de elección en el carcinoma invasor y la modalidad quirúrgica más aceptada en la actualidad es la mastectomía

radical modificada con disección axilar. En una revisión multiinstitucional, el 82% de los pacientes diagnosticados a partir de 1986 fueron tratados mediante mastectomía radical modificada.<sup>27</sup>

Se justifica una operación más amplia tal como la mastectomía radical clásica si la neoplasia compromete planos anatómicos contiguos, como el pectoral mayor.

En varias series se ha llegado a la conclusión de que no existen diferencias significativas de supervivencia entre los distintos tipos de mastectomía,<sup>41,84</sup> que las recidivas tampoco dependen del tipo de cirugía ablativa. No así cuando se trata de tumorectomía más radioterapia, ya que en estos casos la supervivencia a 5 años es de 30-35% contra el 40-45% de las mastectomías.<sup>48</sup> También las recidivas son menores en las mastectomías que en la cirugía conservadora.

La anatomía de la región mamaria del hombre y la ubicación retroareolar de los tumores hace que sea mínima la factibilidad de respetar el complejo areola-pezones y por ende la indicación de la cirugía conservadora.

El tratamiento del CDIS de mama en el varón, es la mastectomía simple, sin linfadenectomía axilar ni terapia adyuvante. Con este tratamiento la tasa de curación es prácticamente del 100% al igual que la sobrevivida a 5 años.<sup>1</sup>

Entre 1968 y 1998, fueron tratados 37 hombres con cáncer de mama en el Hospital Universitario de Ginebra. La edad media era 67 años (rango 41-89). El retraso entre la primera presentación clínica y el tratamiento fue de 1 mes a 3 años (3,5 meses del medio). Los procedimientos incluyeron mastectomía radical modificada (9 casos), mastectomía radical (12 casos), mastectomía simple (3 casos), procedimiento de Halsted (1 caso), y la resección conservadora (1 caso). Un paciente tenía sólo una biopsia y se excluyó del análisis de supervivencia. Había 30

carcinomas ductales infiltrantes, 4 carcinomas ductales *in situ*, 2 carcinomas papilares y 1 carcinoma adenoidequístico. La mayoría de los tumores (n = 25; 68%) estaba en la región subareolar. La supervivencia global a 10 años era 44%, pero fue influenciada significativamente por el estadio de la enfermedad y va de 57% en estadio 0 (n = 12), a 26% en estadio II (n = 15), y 0 en estadio III (n = 8).<sup>23</sup>

Conclusión: aunque la supervivencia global en estadios 0 y II son similares en hombres y mujeres, la rareza del carcinoma de mama en los hombres y su situación en la región subareolar pueden retardar diagnóstico y tratamiento.<sup>23</sup>

En la serie de Margossian y col., se efectuaron 15 intervenciones quirúrgicas sobre 16 carcinomas, incluyendo la atipia metastásica. Las operaciones fueron en 5 (31,3%) mastectomía radical clásica, en 7 (43,8%) mastectomía radical modificada, en 1 (6,3%) mastectomía simple, en 2 (12,6%) cirugía conservadora. Se efectuaron en 12 (75,0%) vaciamiento axilar, de los cuales 5 casos (41,7%) fueron positivos.<sup>52</sup>

La disección axilar además de controlar la enfermedad localmente, proporciona al mismo tiempo valiosa información pronóstica. Información que ayuda a que decidamos sobre el tratamiento sistémico. La disección axilar puede tener complicaciones, como movilidad reducida del brazo, entumecimiento, dolor y linfedema.

Recientes informes han mostrado que el cáncer de mama en los hombres es similar al de las mujeres, apoyado por la biología molecular. Tradicionalmente, los tratamientos estándar de las mujeres han sido extendidos a los hombres. Los tratamientos para las mujeres han evolucionado con la meta de mejorar la supervivencia y disminuir la morbilidad. Esto ha sido particularmente para los carcinomas de mama en mujeres en estadios tempranos, para quienes las opciones de tratamiento han mejorado durante las últimas dé-

cadadas. La técnica del ganglio centinela es una de esas mejoras. Los recientes estudios han mostrado que la biopsia del ganglio centinela puede predecir el estado de la axila fiablemente, para que cuando el ganglio centinela es negativo, la disección axilar pueda ser evitada.

Port y col. del Departamento de Cirugía de Mama del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, de New York entre septiembre de 1996 a noviembre de 1999, emplearon el método de la biopsia de ganglio en 16 pacientes hombres con cáncer de mama en estadios tempranos (tamaño promedio 1,3 cm). Utilizaron ambos métodos: trazador radioisótopo Tc 99m intraparenquimatoso peritumoral y colorante azul. Se identificaron en 15 pacientes 1 ganglio o más en la biopsia, la media de ganglios centinela removidos fue de 2,8. De éstos, en el 66,7% los ganglios fueron negativos. Dos pacientes (13,3%) en la biopsia por congelación fueron positivos y en 3 pacientes (20,0%) el positivo se obtuvo en estudios con inmunohistoquímica. Los autores opinan que el método del ganglio centinela es exitoso en el hombre y equiparable a los obtenidos en la mujer. Ésta es la primera serie reportada del uso de la técnica del ganglio centinela en pacientes hombres con cáncer de mama en estadios tempranos.<sup>65</sup>

Gennari y col., en el Instituto de Oncología de Milán, han aplicado este método en 3 pacientes hombres y concluyeron que la biopsia de ganglio centinela reducirá costos directos como resultado de tiempo operatorio más corto y estancia del hospital, así como los costos indirectos como resultado de la movilidad reducida del miembro superior, que conlleva deterioro de la calidad de vida como resultado de la incapacidad para llevar a cabo actividades diarias. Esto es particularmente importante para hombres cuyo trabajo involucra actividad física. En conclusión, la biopsia del ganglio centinela en pacientes masculinos con cáncer de mama, parece ser un simple método fiable, evitando un tratamien-

to radical innecesario de la axila, reduciendo el costo de tratamiento y la estancia en el hospital. Este método es un importante paso adelante en la búsqueda para más tratamiento conservador para los hombres con cáncer de mama.<sup>34</sup>

La cirugía de la axila en los últimos tiempos se ha visto enriquecida por la aparición del método del ganglio centinela. Su finalidad es evitar vaciamientos innecesarios en casos negativos de las muestras obtenidas.

#### RADIOTERAPIA

El papel de la radioterapia posoperatoria en las mastectomías es muy controvertido. Se suele indicar en los grandes tumores y en las axilas muy comprometidas con ganglios metastásicos. Autores como Vinod y col. y Cuttuli y col., han reportado excelente control local en 91% de sus pacientes que habían recibido radioterapia adyuvante.<sup>98</sup>

Históricamente, ningún beneficio en la supervivencia ha sido reportado con la radioterapia adyuvante para los carcinomas de mama en varones. Sin embargo, es probable que el valor de la radioterapia sea similar al de las pacientes mujeres, en donde se logra un beneficio en la supervivencia cuando se aplica en aquellos pacientes de alto riesgo.<sup>98</sup>

Secuelas de la radioterapia: datos clínicos han confirmado los efectos mutagénicos de la radioterapia sobre los tejidos sanos. El control de calidad de la radioterapia actual, apunta a nuevas normas de dosimetría menos dañinas para los tejidos sanos. Sin embargo, estos nuevos protocolos para reducir la mutagénesis no son apoyados por datos consistentes. Reportes experimentales clínicos han confirmado los efectos de la radiación sobre el epitelio del esófago.

El cáncer de esófago después de la radioterapia por cáncer de mama ha sido reportado, el

período de latencia entre la radioterapia y el cáncer de esófago ha sido de 7 a 19 años, y todos los tumores han sido del tipo escamoso. Un reciente estudio concluyó que el riesgo relativo para el carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma de esófago es de 5 veces superior, en pacientes posradioterapia por carcinoma de mama.<sup>75</sup> Otros observaron un aumento del riesgo en aquellos pacientes que sobreviven una década después de la mastectomía y radioterapia adyuvante.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE

##### HORMONOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Los carcinomas de mama en el hombre tienden a ser muy positivos a los receptores hormonales, estrógenos, progesterona y andrógenos. Debido a esto, la hormonoterapia es la modalidad terapéutica primaria recomendada. La terapia adyuvante se recomienda en casos de tumores de gran tamaño o con ganglios linfáticos positivos, lleva un beneficio de mayor sobrevida en pacientes con ganglios axilares positivos.

La terapia de primera línea utilizada es el tamoxifeno, debido a la alta proporción de tasas de receptores estrogénicos positivos, y la baja toxicidad del mismo.<sup>7</sup> Se mencionan efectos colaterales como la disminución de la libido, aumento de peso, tufaradas de calor, alteraciones del humor, depresión, insomnio, trombosis venosa profunda, etc.<sup>7,40,66,68</sup>

La respuesta a la terapia según los autores oscila entre el 30% al casi 60%. Las mejores respuestas dependen fundamentalmente del grado de los receptores hormonales positivos. La duración de la misma varía entre 9 a 21 meses.<sup>68</sup>

La adyuvancia hormonal con tamoxifeno es la más empleada en los casos con invasión ganglionar, estadios II y III. Existen comunicaciones que informan una mejora en la supervivencia a 5 años del 61% contra el 44% del grupo con-

trol.<sup>70</sup> Se acepta en la actualidad que los pacientes con ganglios positivos o posibilidad de recidiva deben recibir tratamiento adyuvante con tamoxifeno en caso de receptores hormonales positivos con el agregado de quimioterapia principalmente si son receptores negativos. Es discutida la efectividad del tamoxifeno en los pacientes con receptores negativos.<sup>40,68,70</sup>

Ribeiro y col., reportan un incremento en la supervivencia global a 5 años de un 28% a un 55%, para los pacientes que han recibido tamoxifeno, *versus* los que no recibieron terapia sistémica.<sup>70</sup>

El uso de la quimioterapia ha sido repasada en varias series, Bagley y col., trataron 24 pacientes en estadios II y III, con ciclos de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo, logrando supervivencias a 5 años del 80%. M. D. Anderson en 11 pacientes estadios II y III presentaron un 64% de sobrevida libre de enfermedad en un período de seguimiento de 52 meses.<sup>9</sup>

En la serie de Margossian y col., 37% de los pacientes recibieron quimioterapia, 86% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad en un período de 6,2 años. Lo que los hacen concluir que la supervivencia del tamoxifeno y quimioterapia es similar, pero los números de la casuística son pequeños, como para realizar comparaciones estadísticamente significativas.<sup>52</sup>

En una de las publicaciones sobre adyuvancia, el National Cancer Institute publica que sobre 24 pacientes con quimioterapia adyuvante (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo) en estadio II (axila comprometida) obtienen una sobrevida mayor del 80% a 5 años.<sup>9</sup>

Se mencionan otros tratamientos en base a drogas como los estrógenos, aminoglutetimidas, etc. Fuera de la práctica diaria han quedado recursos terapéuticos de antigua data como la orquidectomía, suprarrenalectomía, etc.<sup>11,66</sup>

La supervivencia en el carcinoma de mama en el hombre ha sido evaluada por distintos trabajos a 5 y 10 años. La conclusión más aceptada es que a iguales estadios las cifras de supervivencia son equiparables a las de la mujer; principalmente en las series correspondientes a las últimas décadas.<sup>27,67,103</sup> Margossian y col., informan una supervivencia global a 5 años del 75,5% y a 10 años del 64,7%.<sup>52</sup>

Es indudable que en los últimos años distintos y nuevos elementos diagnósticos y terapéuticos en mastología han modificado favorablemente los parámetros habituales del cáncer de mama en el hombre. Una mejor información general, avances en genética, la aparición de métodos de diagnóstico instrumentales, terapias quirúrgicas más adecuadas, menos agresivas y tratamientos complementarios con nuevas drogas han posibilitado un escenario más favorable y propicio para el manejo de esta enfermedad (Tabla III).

### Tratamiento de la enfermedad metastásica

Entre el 11% al 16% de los casos al momento del diagnóstico presentan enfermedad metastásica. El patrón de diseminación en los hombres es similar al observado en las mujeres, e incluye recidivas locorregionales y metástasis en huesos, hígado, etc.<sup>11,66</sup>

El tratamiento paliativo de primera línea utilizado por la mayoría de los expertos es el hormonal, muchas veces con tamoxifeno. La hormonoterapia para el cáncer de mama metastásico en el hombre es tan efectiva como en el cáncer de mama femenino, o tal vez más efectiva.<sup>66</sup>

En varias series se han comunicado tasas de respuesta al tamoxifeno del 25% al 58% con una duración media de la respuesta entre 9 y 12 meses, y pocos efectos secundarios. La respuesta al tamoxifeno parece estar relacionada con el estado de receptores de estrógenos, y los tumores sin receptores no exhiben respuesta.<sup>68</sup>

Tabla III

SUPERVIVENCIA EN EL CÁNCER DE MAMA MASCULINO					
	Autor				
	Heller y col.	Spence y col.	Erlichman y col.	van Geel y col.	Ribeiro
Nº de pacientes	97	81	89	104	292
Tiempo en años	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10
Supervivencia total (%)	40-72	17-38	44 (1934-66) 58 (1966-81)	54	38-53
Ganglios negativos (%)	79-90	60-82	50-77	52-70	70-82
Ganglios positivos (%)	11-59	10-44	25-37	33-58	42-60
Estadio (%)					
I	80-100	60-82	65-70	29-70	65-80
II	19-63	10-44	35-58	33-58	42-55
III	25-45	2-16	10	23-63	3-25
IV	–	0-8	–	13	0-4

Referencia 101: La Mama.

Estudios hormonales más recientes que demuestran respuestas clínicas, incluyen al acetato de ciproterona, un antiandrógeno con propiedades progestágenas, e incluso un *spray* nasal de buserelina para el tratamiento de metástasis pulmonares.

La buserelina es un agonista análogo de gonadotropinas (GnRH-LH RH), con mínimos efectos adversos. Suprime las concentraciones de testosterona a niveles de castración; cuando es usado como un antiandrógeno produce un bloqueo androgénico total.

Otros agentes hormonales que pueden producir una regresión temporaria de las metástasis de cáncer de mama en hombres incluyen: estrógenos, progestinas, andrógenos, prednisona y aminoglutetimida.<sup>40</sup>

La quimioterapia es considerada como la segunda línea en el tratamiento de las metástasis, los índices de respuestas son en torno del 30% al 40%, con respuestas superiores al 50% en pacientes con enfermedad menos avanzada.<sup>40,44</sup>

Los regímenes usados consisten en agentes simples o combinados, este último es el más comúnmente usado. Preferentemente se usa el esquema ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo (CMF) o doxorubicina. Esquemas con doxorubicina parecen más efectivos que los regímenes con CMF.<sup>44</sup>

Desde el punto de vista histórico se han empleado otros tratamientos, inicialmente la terapia sistémica era la orquidectomía, observándose que la respuesta a la orquidectomía no guarda relación con la edad, a diferencia de la ooforectomía en la mujer. Algunas revisiones registran procedimientos endocrinos ablativos como la adrenalectomía e hipofisectomía, como tratamientos paliativos con índices de respuestas del 76% al 58% respectivamente.<sup>11,66</sup>

### Nuevas terapias hormonales en cáncer de mama

Las metástasis del carcinoma de mama en hombres es normalmente sensible a la terapia hormonal. La mayoría de las terapias hormona-

les aditivas reportadas han tenido como objetivo la respuesta en una tasa de 50% o más.

Los inhibidores de la aromatasas son drogas que suprimen la producción de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas, a través de la inhibición del paso final en su síntesis, la conversión de andrógenos a estrógenos. Los inhibidores de la aromatasas son no esteroides compuestos que causan inhibición de la enzima reversible, considerando que los inhibidores ligan irreversiblemente a la enzima y la destruyen.<sup>72</sup>

La aminoglutetimida, un inhibidor de primera generación, se usó hace tres décadas para el tratamiento del carcinoma de mama. Aunque su efecto antitumoral era similar al tamoxifeno, su uso se limitó debido a los efectos adversos.

La introducción de inhibidores de tercera generación como anastrozol, letrozol y el exemestano, inhiben la síntesis de estrógenos en un 97-99%. Logrando superioridad en segunda terapia de línea convencional con respecto a supervivencia libre y global con el tamoxifeno.<sup>72</sup>

Anastrozol tiene una actividad antitumoral excelente en mujeres posmenopáusicas, pero ningún dato reportado en la literatura sobre su eficacia en hombres. En el Centro M. D. Anderson durante el período 1990 a 1999, se detectaron 5 pacientes masculinos con metástasis de carcinoma de mama, que fueron tratados con anastrozol y obtuvieron resultados similares a los hallados en mujeres posmenopáusicas, aunque la muestra es demasiado pequeña para sacar conclusiones.<sup>35</sup>

## CONCLUSIONES

- El cáncer de mama en el hombre es una enfermedad poco frecuente, su etiología, igual que en la mujer; sigue siendo incierta. Numerosos son los factores de predisposición asociados, observándose una alta inciden-

cia familiar y la mutación genética en el gen BRCA 2. El rol de la ginecomastia como factor de riesgo es discutido, no existiendo criterios unánimes.

- La edad de presentación es más tardía que en la mujer, siendo este retraso entre los 5 y 10 años.
- La forma histológica más frecuente de presentación es la invasora, siendo el carcinoma ductal invasor la estirpe más frecuente. Si bien la mama masculina carece del desarrollo de lobulillos, han sido reportados en la literatura casos de carcinoma lobulillar en el hombre.
- La clínica, anatomía patológica y evolución natural de la enfermedad resulta similar a las mujeres.
- La forma de presentación clínica más común es el tumor palpable, siendo excepcional el diagnóstico subclínico, dado que no existen controles mamográficos de rutina anuales, como en las mujeres.
- Los receptores estrogénicos positivos en los tumores de mama en el hombre son casi una constante, más común en los hombres que en las mujeres. En los hombres los receptores estrogénicos positivos como indicadores de pronóstico, se han asociado tanto con aumento como con disminución de la supervivencia.
- La mastectomía radical modificada es el tratamiento de elección. La radioterapia posoperatoria es apropiada en los casos de alto riesgo y reduce la tasa de recidiva local. La terapéutica adyuvante con tamoxifeno es de primera elección, con beneficio de mayor sobrevida en pacientes con ganglios positivos. El tratamiento adyuvante con quimioterapia y las nuevas terapias hormonales en esta patología, dado el escaso número de casos en las distintas series reportadas, nos impide sacar conclusiones acertadas.
- Si bien en el hombre se diagnostica el carcinoma en etapas más tardías debido a la demora en la consulta con respecto a la mujer,

al comparar ambos grupos por estadio, analizar el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global, se observan resultados similares.

- Recientemente, se ha comprobado que el cáncer de mama es similar en ambos sexos. Las primeras comunicaciones resaltaban las diferencias, pero la información recabada deja claro que existen más semejanzas que diferencias.

## REFERENCIAS

1. Ábalo E, Vilela M, Crimi G, Igarzabal ML, Amestoy G, Avagnina A, et al. Carcinoma ductal in situ de mama en el hombre. *Rev Arg Mastol* 1998; 17(56):203-210.
2. Abner A, Kaufman M, Poires S, Gauvin G. Unusual presentations of malignancy. Case 1. Male inflammatory (?) breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(13):3290-1.
3. Amichetti M, Perani B, Boi S. Metastases to the breast from extramammary malignancies. *Oncology* 1990; 47:257-60.
4. Anan H, Okazaki M, Fujimitsu R, Hamada Y, Sakata N, Nanbu M. Intracystic papillary carcinoma in the male breast: a case report. *Acta Radiol* 2000; 41(3): 227-229.
5. Anderson D, Badzioch M. Breast cancer risks in relatives of male breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1114-1117.
6. Andre S, Fonseca I, Pinto AE, Cardoso P, Pereira T, Soares Y. Male breast cancer —a reappraisal of clinical and biologic indicators of prognosis. *Acta Oncol* 2001; 40(4):472-478.
7. Anelli TF, Anelli A, Tran KN, Lebwohl DE, Borgen PI. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients. *Cancer* 1994; 74(1):74-77.
8. Appelbaum A, Evans G, Levy K, Amirkhan R, Schumpert T. Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics* 1999; 19:559-568.
9. Bagley CS, Wesley MN, Yung R, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol* 1987; 10:55-60.
10. Basham V, Lipscombe J, Ward J, Gayther S, Ponder B, Easton D, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4:R2.
11. Basegio DL, Tesser AP, Portela SN. Cancer de mama no homem. *Rev Bras Mastol* 1996; 6:45-48.
12. Berna J, Arcas I, Ballester A, Bas A. Adenomyoepithelioma of the breast in a male. *Am J Roentgenol* 1997; 169(3):917-918.
13. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, Reddy V, Francescatti D. Status of Her-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg* 2001; 182(4):389-92.
14. Bock K, Iwinska-Zelder J, Duda VF, Bonwetsch C, Rode G, Hadji P, Klose KJ, Schulz KD. Validity of the breast imaging reporting and data system BI-RADS (TM) for clinical mammography in men. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173(11): 1019-1024.
15. Boussen H, Kochbati L, Besbes M, Dhiab T, Makhoul R, Jerbi G, Gamoudi A, Benna F, Rahal K, Maalej M, Ben Ayed F. Male secondary breast cancer after treatment for Hodgkin's disease. Case report and review of the literature. *Cancer Radiother* 2000; 4(6):465-468.
16. Breasted JH. The Edwin Smith Papyrus Chicago. The University of Chicago Press 1930; pp.403-406
17. Cappabianca S, Grassi R, D'Alessandro P, Del Vecchio A, Maioli A, Donofrio V. Metastasis to the male breast from carcinoma of the urinary bladder. Case report. *Br J Radiol* 2000; 1326-1328.
18. Chiusa L, Margaria E, Pich A. Nuclear morphometry in male breast carcinoma: association with cell proliferative activity, oncogene expression, DNA content and prognosis. *Int J Cancer* 2000; 89(6):494-499.
19. Clark JL, Nguyen PL, Jaszcz WB, Jatoi A, Niehans GA. Prognostic variables in male breast cancer. *Am Surg* 2000; 66(5):502-11.
20. Couch FJ, Farid LM, Deshano ML, Tavtigian SV, Calzone K, Campeau L, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nat Genet* 1996; 13:123-125.
21. Crichlow RW. Breast cancer in males. *Breast. Diseases of the breast* 1976; 2(4):12-16.
22. De Bree E, Askoxylaskis J, Giannikaki E, Chroniaris N, Sanidas E, Tsftsis DD. Secretory carcinoma of the male breast. *Ann Surg Oncol* 2000; 9(7):663-667.
23. De Perrot M, Deleaval J, Robert J, Spiliopoulos A. Thirty-years experience of surgery for breast carcinoma in men. *Eur J Surg* 2000; 166(12):929-931.
24. Dershaw DD. Male mammography. *AJR* 1986; 146: 127-131.
25. Dershaw D, Borgen P, Deutch B, Liberman L. Mammographic findings in men with breast cancer. *AJR* 1993; 160:267-270.
26. Di Benedetto G, Pierangeli M, Bertani A. Carcinoma of the male breast: An underestimated killer. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(3):696-700.
27. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multi-institutional survey. *Cancer* 1998; 83:498-509.
28. Donegan W. Cancer of the breast in men. *CA-A Cancer Journal for Clinicians* 1991; 41(6):339-354.
29. Donegan W. Cancer of the male. *J Gend Specif Med* 2000; 3(4):55-58.
30. Evans G, Thomas A, Appelbaum, Schumpert T, Levy K, Amirkhan R, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *Am*

- J Surg* 2001; 181:96-100.
31. Ford D, Easton D. Genic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and 2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998; 62:676-689.
  32. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, Hulick M, Ward BE, Lingenfelter B, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10.000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; 20(6):1480-1490.
  33. Friedman L, Kurosaki T. Mutation analysis of BRCA1 and 2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 1997; 61:120-128.
  34. Gennari R, Renne G, Travaini L, Bassi F, Zurrida. Sentinel node biopsy in male breast cancer: Future standard treatment? *Eur J Surg* 2001; 167:461-462.
  35. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(3):235-237.
  36. Guilles R, Guinebretiere JM, Gallay X, Vanel D. Pilomatrixoma mimicking male breast carcinoma on mammography. *AJR* 1993; 160:895.
  37. Guinee VF, Olsson H, Moller T. The prognosis of breast cancer in males. *Cancer* 1993; 71:154-161.
  38. Hamilton A, Young GI, Davis RI. Pilomatrixoma mimicking breast carcinoma. *Br J Dermatol* 1987; 116(4): 585-6.
  39. Haraldsson K, Loman N, Zhang QX, Johannsson O, Olsson H, Borg A. BRCA2 germ-line mutations are frequent in male breast cancer patients without a family history of the disease. *Cancer Res* 1998; 58:1367-1371.
  40. Hayes T. Pharmacotherapy for male breast cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2002; 3(6):701-708.
  41. Hultborn R, Friberg S, Hultborn KA. Male breast carcinoma: A study of the total material reported to the Swedish Cancer Registry 1958-1967 with respect to clinical and histopathologic parameters. *Acta Oncol* 1987; 26:241-256.
  42. Ismail W, Pain S, Al-Okati D, Al Sewan M. Giant pilomatricoma simulating carcinoma of the male breast. *Int J Clin Pract* 2000; 54(1):55-56.
  43. Joshi A, Kapila K, Verma K. Fine needle aspiration cytology in the management of male breast masses: nineteen years of experience. *Acta Cytol* 1999; 43:334-338.
  44. Kantarjian H, Yap HY, Hortobagyi G, Buzdar A, Blumenschein G. Hormonal therapy for metastatic male breast cancer. *Archives of Internal Medicine* 1983; 143(2):237-240.
  45. Koc M, Oztas S, Erem MT, Ciftcioglu MA, Onuk MD. Invasive lobular carcinoma of the male breast: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(9):444-446.
  46. Komaki R, Cox JD, Kister SJ, Gump FE, Estabrook A. Stage I and II breast carcinoma: treatment with limited surgery and radiation therapy versus mastectomy. *Radiology* 1990; 174(1):255-257.
  47. Kopans D. La mama masculina. Kopans D. La Mama en imagen. Editorial Marbán Libros. Madrid 1999; pp.497-509.
  48. Kovacs Z, Kramer A, Bitterman A. Cáncer de mama masculino. Cáncer de mama. Editorial Faustino Pérez López 2000; pp.269-275.
  49. Madden C, Reynolds H. Intracystic papillary carcinoma of the male breast. *AJR* 1995; 165(4):1011-1012.
  50. Margossian J. Consideraciones sobre mamografía en el hombre. *Prensa Méd Argent* 1969; 56(36):1720-21.
  51. Margossian J, Bernardello TI. Mamografía del cáncer de mama. Mamografía. El diagnóstico en mastología. Editorial Ascune Hnos., 1994; 13:177-203.
  52. Margossian J, Margossian A, Bustos J. Cáncer de mama masculino. En: Araztoa J (editor) Cáncer de mama. En Prensa.
  53. Mariscal A, Perea R, Castellá E, Rull M. Granular cell tumor of the breast in a male patient. Case report. *AJR* 1995; 165:63-64.
  54. Mc Lean L, Martínez J, Bernabó O, Sanguinetti M, Santillán F. Patología mamaria en el hombre. Experiencia con 250 observaciones. *Rev Arg Mastol* 1983; 3(6): 4-13.
  55. Meijer-van Gelder ME, Look MP, Bolt-de Vries J, Peters HA, Klijn JG, Foekens JA. Clinical relevance of biologic factors in male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 68(3):249-260.
  56. Meguerditchian AN, Falardeau M, Martin G. Male breast carcinoma. *Cancer J Surg* 2002; 45(4):296-302.
  57. Mouráo Netto M. Cáncer de mama en el hombre. Hernández Muñoz G, Bernardello E, Pinotti J. Cáncer de Mama. Autores iberoamericanos. Editorial McGraw-Hill Interamericana de Venezuela. Venezuela 1999; pp.503-507.
  58. Mouráo Netto M, Logullo A, Nonogaki S, Brentani R, Brentani M. Expression of c-erbB-2, p53 and c-myc proteins in male breast carcinoma. Comparison with traditional prognostic factors and survival. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34:887-894.
  59. Murakami T, Hideura S, Shimizu R, Shimizu T, Yano K, Ishihara T. Breast metastases from extremammary malignancies in men. *Gan No Rinsho* 1985; 31:1926-1933.
  60. Nakamura S, Ishida-Yamamoto A, Takahashi H, Hashimoto Y, Yokoo H, Iizuka H. Pigmented Paget's disease of the male breast: report of a case. *Dermatology* 2001; 202(2):134-137.
  61. Partik B, Mallek R, Rudas M, Pokieser P, Wunderbaldinger P, Helbich TH. Malignant and benign diseases of the breast in 41 male patients: mammography, sonography and pathohistological correlations. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2001; 173(11):1012-1018.
  62. Pich A, Margaria E, Chiusa L, Candelaresi G, Dal Can-

- ton O. Androgen receptor expression in male breast carcinoma: lack of clinicopathological association. *Br J Cancer* 1999; 79(5-6):949-64.
63. Pich A, Margaria E, Chiusa L. Oncogenes and male breast carcinoma: c-erbB-2 and p53 coexpression predicts a poor survival. *J Clin Oncol* 2000; 18(16):2948-2956.
  64. Pollan M, Gustavsson P, Floderus B. Breast cancer, occupation, and exposure to electromagnetic fields among Swedish men. *Am J Ind Med* 2001; 39(3):276-285.
  65. Port E, Fey J, Cody H, Borgen P. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91:319-323.
  66. Redlich P, Donegan W. Carcinoma de mama en el hombre. *Cáncer de Mama. Atlas de Oncología Clínica Winchester*. Editorial Harcourt 2001; 14:241-255.
  67. Reyna Hinojosa R, Torres Trujillo R, Olache Jiménez D. Carcinoma de mama en el varón. Torres Trujillo R. *Tumores de Mama. Diagnóstico y tratamiento*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Segunda edición, México 1999; pp.305-309.
  68. Ribeiro G. Tamoxifen in the treatment of male breast carcinoma. *Clin Radiol* 1983; 34(6):625-628.
  69. Ribeiro G. Male breast carcinoma —a review of 301 cases from the Christie Hospital & Holt Radium Institute, Manchester. *Br J Cancer* 1985; 51(1):115-119.
  70. Ribeiro G, Swindel R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC9). *Br J Cancer* 1992; 65:252-254.
  71. Sahoo S, Smith RE, Potz JL, Rosen PP. Metastatic prostatic adenocarcinoma with a primary solid papillary carcinoma of the male breast. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125 (8):1101-1103.
  72. Sasano H, Kimura M, Shizawa S, Kimura N, Nagura H. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81(8):3063-3067.
  73. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-Dejong P. Review article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993; 53:538-548.
  74. Scheidbach H, Dworak O, Schnucker B, Hohenberg W. Lobular carcinoma of the breast in a 85 years-old man. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(3):319-321.
  75. Scholl B, Reis E, Zouhair A, Chereshev I, et al. Esophageal cancer as second primary tumor after breast cancer radiotherapy. *Am J Surg* 2001; 182(5):476-480.
  76. Senullo T, Sánchez S, Calatayud Sarthou A. Exposición ocupacional a campos electromagnéticos y riesgo de cáncer de mama en varones. *Toko-Gin Prac* 1994; 6: 251-255.
  77. Serra C, Vizos F, Alonso L, Rodríguez JC, González L, Fernández M, et al. Expression and prognostic significance of lysozyme in male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002, 4:R16.
  78. Shalini Vinod K, Pendlerbury SC. Carcinoma of the male breast: a review of adjuvant therapy. *Australasian Radiology* 1999; 43:69-72.
  79. Shpitz B, Bomstein Y, Sternberg A, Klein E, Liverant S, Groisman G, et al. Angiogenesis, p53, and c-erbB-2 immunoreactivity and clinicopathological features in male breast cancer. *J Surg Oncol* 2000; 75(4):252-7.
  80. Siddiqui M, Zakowski M, Ashfaq R, Ali S. Breast masses in males: multi-institutional experience on fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2002; 26:87-91.
  81. Simmons RM. Male ductal carcinoma in situ presenting as bloody nipple discharge: a case report and literature review. *Breast J* 2002; 8(2):112-114.
  82. Sinagra DL, Fernández Vila JM, Moreno JC, Falco JE, Montesinos M, Curutchet HP y col. Carcinoma papilar intraquístico de mama en el hombre. Presentación de un caso. *Rev Arg Mastol* 2001; 20(68):220-224.
  83. Slavin JL, Baird LI. Fine needle aspiration cytology in male breast carcinoma. *Pathology* 1996; 28:122-124.
  84. Spence RA, Mackenzie G, Anderson JR, Lyons AR, Bell M. Long-term survival following cancer of the male breast in Northern Ireland. A report of 81 cases. *Cancer* 1985; 55(3):648-652.
  85. Staringer JC. Cáncer de mama en el hombre. *Rev Arg Mastol* 1999; 18(60):218-226.
  86. Stayer WR, Stayer DC. Metastases of prostatic carcinoma to the breast. *J Urol* 1973; 109:671-5.
  87. Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, Prettenhofer U, Willfurth P, Stoger H, Hackl A. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol* 1999; 53(1): 29-35.
  88. Stratton MR, Ford D, Neuhasen S, Seal S, Wooster R, Friedman LS, King MC, Egilsson V, Devilee P, McManus R, Daly PA, Smyth E, Ponder BAJ, Peto J, Cannon-Albright L, Easton DF, Goldgar DE. Familial male breast cancer is not linked to the BRCA1 locus on chromosome 17q. *Nat Genet* 1994; 7:103-107.
  89. Struewing JP, Brody LC, Erdos MR, Kase RG, Giambarresi TR, Smith SA, et al. Detection of eight BRCA1 mutations in 10 breast/ovarian cancer families, including family with male breast cancer. *Am J Hum Genet* 1995; 57:1-7.
  90. Struewing JP, Coriaty ZM, Ron E, Livoff A, Konichezky M, Cohen P, Resnick MB, Lifzchiz-Mercerl B, Lew S, Iscovich J. Founder BRCA1/2 mutations among male patients with breast cancer in Israel. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1800-1802.
  91. Sverdlov RS, Barshack II, Bar Sade RB, Baruch RG, Hirsh-Yehetzkel G, Dagan E, Feinmesser M, Figer A, Friedman E. Genetic analyses of male breast cancer in Israel. *Genetic Testing* 2000; 4(3):313-317.
  92. Sun X, Gong Y, Rao MS, Badve S. Loss of BRCA1 expression in sporadic male breast carcinoma. *Breast*

- Cancer Res Treat* 2002; 71(1):1-7.
93. Thorlacius S, Olafdottir G. Linkage to BRCA2 region in hereditary male breast cancer. *Lancet* 1995; 346: 544-545.
  94. Uriburu JV, Mc Lean L, Margossian J. Cáncer de mama en el hombre. *Prensa Med Argent* 1981; 68(2):45-53.
  95. Uriburu JV, Mc Lean L, Margossian J. Cáncer de mama en el hombre. En: La Mama. López Libreros Editores, Tomo II, 2ª edición, 1983; 20:399-416.
  96. Velasco M, Ubeda B, Auttonell F, Serra C. Leiomyoma of the male areola infiltrating the breast tissue. *Am J Roentgenol* 1995; 164 (2):511-512.
  97. Vetto J, Si-Youl Si, Padduch D, Eppich H, Shih R. Stages at presentation, prognostic factors, and outcome of breast cancer in males. *Am J Surg* 1999; 177(5):379-383.
  98. Vinod S, Pendlebury S. Carcinoma of the male breast: a review of adjuvant therapy. *Australasian Radiology* 1999; 43:69-72.
  99. Wang-Rodríguez J, Cross K, Gallagher S, Djahanban M, Armstrong JM, Wiedner N, et al. Male breast carcinoma: Correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu, and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases. *Mod Pathol* 2002; 15(8):853-61.
  100. Weiderpass E, Ye W, Adami HO, Vainio H, Trichopoulos D, Nyren. Breast cancer risk in male alcoholics in Sweden. *Cancer Causes Control* 2001; 12(7):661-664.
  101. Wilherm M, Langenburg S, Warnebo L. Cáncer de mama en el hombre. Bland K, Copeland III. La Mama. Editorial Médica Panamericana, 2ª edición 2000, Tomo II. pp.1438-1442.
  102. Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, Bourke JB, Blamey RW, Robertson JF. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. *Am J Surg* 1997; 173(3):185-88.
  103. Yang W, Whitman G, Yuen E, Tse G, Stelling C. Sonographic features of primary breast cancer in men. *AJR* 2001; 176:414-416.
  104. Yap HY, Tashima CK, Blumenschein GR, Eckles NE. Male breast cancer: a natural history study. *Cancer* 1979; 44:748-754.