

11201

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES
SERVICIOS DE SALUD EN EL ESTADO DE MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

"CARCINOMA DE MAMA MASCULINO.
ESTUDIO DE 4 CASOS Y REVISIÓN DE LA
LITERATURA"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA
DR. EVERARDO TAMEZ DE LA CRUZ

ASESOR DE TESIS
DR. JESÚS ANGEL VILLAGRÁN URIBE
DRA. ROSA MARÍA SILVA LÓPEZ

MORELIA, MICHOACÁN, MAYO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JOSÉ CARLOS PINEDA MARQUEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL
"DR. MIGUEL SILVA"



DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. JESÚS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE
JEFE DEL CURSO DE POSGRADO EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ANATOMÍA PATOLÓGICA
ASESOR DE TESIS



DR. EVERARDO TAMEZ DE LA CRUZ
AUTOR



INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35

*A mi padre
siempre estarás con nosotros*

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La mas antigua descripción de cáncer humano fue encontrada en un papiro egipcio escrito entre 3000 y 1500 a. C., se trataba precisamente de tumores mamarios los cuales eran tratados con cauterización del tejido enfermo, se realizaron procedimientos quirúrgicos pero al no haber anestesia ni antisepsis los procedimientos eran muy radicales. Según el médico griego Galeno (130-200 d.C.) la melancolía era el principal factor en el desarrollo del cáncer mamario, el tratamiento recomendado eran dietas especiales. En el Renacimiento Andreas Vesalius recomendó la mastectomía así como ligaduras en vez de cauterización para controlar el sangrado. La propagación del cáncer mamario a los ganglios linfáticos axilares fue reconocida por primera vez por el médico LeDran (1685-1770), quien también señaló el mal pronóstico de esta asociación. A mediados del siglo XIX se comenzaron a llevar a cabo registros de los pacientes, y se notó que aún despues de la mastectomía había un alto índice de recurrencia a 8 años. A finales de ese siglo se consideraba curada a una paciente luego de 3 años libre de enfermedad. En 1913 el patólogo alemán Albert Solomon produjo imágenes de 3000 especímenes de mastectomía y describió las microcalcificaciones como puntos negros en el

centro de los carcinomas. Entre 1930 y 1950 se desarrollaron sistemas de estadiaje y se comenzó a recomendar la autoexploración. En 1975 se reconoció por primera vez el papel de los genes en el desarrollo tumoral. Se desconoce aún la causa del cáncer de mama y como prevenirlo; la mortalidad no ha mejorado mucho desde 1930 (2).

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama masculino es una enfermedad poco común (1), corresponde al 1% de todos los carcinomas de mama (2) y a no más del 0.1% de las muertes por cáncer en hombres, al menos en Estados Unidos y Europa. La incidencia y tasa de muerte por edad aumenta linealmente con la edad entre diferentes grupos raciales y étnicos. En Egipto y otras regiones de África la incidencia llega hasta casi 10% (3). En Japón la incidencia es menor que en Estados Unidos y Europa, proporcionalmente similar que el cáncer mamario femenino (4). Hungría es el país europeo con mayor mortalidad por cáncer de mama en hombres (5). En Israel hay mayor incidencia de cáncer de mama masculino en los judíos Ashkenazi, pero estos tienen mejor pronóstico comparados con otros grupos étnicos (6). En una serie, de las masas mamarias unilaterales en hombres, 3% fueron carcinoma mamario, 83% ginecomastia y el resto otras lesiones (7).

Los países con mayor incidencia de ginecomastia tienen también la mayor incidencia de cáncer de mama masculino.

Ocurre hacia la séptima década de la vida, 5 a 10 años mayor que el pico máximo en mujeres, pero ha sido descrito virtualmente en todas las edades, incluso niños. Aunque en hombres el riesgo aumenta gradualmente con la edad, en mujeres el riesgo aumenta súbitamente a partir de los 20 años y alcanza un pico máximo entre los 45 y 54 años de edad (⁴). Ha sido descrito en casos familiares, en gemelos dicigóticos (⁸), a veces con BCRA2 negativo (⁹). El riesgo de un segundo cáncer de mama es mayor en hombres que en mujeres (¹⁰).

ETIOLOGÍA

Su etiología está poco elucidada. Se han identificado varios factores de riesgo. Hay mayor incidencia en pacientes con síndrome de Klinefelter, del 3 al 4% de los pacientes con carcinoma mamario tienen síndrome de Klinefelter, y de 1 a 3% de los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen cáncer de mama.

No se ha resuelto la posible relación con ginecomastia, se han encontrado hallazgos microscópicos compatibles con ginecomastia en 5 a 40% de los casos de cáncer en diferentes series. Se ha encontrado mayor riesgo de cáncer testicular, cutáneo y esofágico en pacientes con historia de ginecomastia (¹¹).

Hay casos de cáncer de mama en pacientes que sufrieron cáncer de próstata (¹², ¹⁶, ¹⁷). Se ha propuesto que los tumores malignos secundarios más comúnmente asociados a carcinoma prostático son el carcinoma mamario y el carcinoide de intestino delgado (¹³), pero hay que tomar en cuenta que el tumor metastásico más común de la glándula mamaria masculina es originado en próstata, principalmente después de terapia con estrógenos (²), así como la posible extensión de un carcinoma mamario contralateral.

Otros factores de riesgo identificados incluyen antecedentes de orquitis secundaria a parotiditis, traumatismo testicular, administración de estrógenos exógenos, radioterapia, etc. Todos estos tienen el común denominador de un posible hiperestrogenismo. Esto y tener una mutación en el gen BRCA2 se consideran factores predisponentes (¹⁴). El carcinoma mamario masculino ha sido asociado a prolactinoma (¹⁵), carcinoma pulmonar (¹⁷), síndrome de Cowden (¹⁸), síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (¹⁹) y papilomatosis juvenil mamaria (²⁰) entre otros, de hecho las lesiones neoplásicas papilares son más frecuentes en la mama masculina que en la femenina.

Se ha publicado que el exceso de tejido adiposo puede aumentar el riesgo a cáncer de mama masculino (²¹).

En un estudio en Canadá se encontró menor riesgo de cáncer de mama masculino asociado a mayores niveles de actividad física, consumo de vegetales y café; y mayor riesgo asociado con historia familiar de cáncer mamario en una hermana o madre, mayor índice de masa corporal, consumo de beta caroteno, vitamina E y suplementos de calcio ⁽²²⁾. Algunos factores de riesgo reconocidos en un estudio realizado en Escandinavia incluyen historia familiar de cáncer mamario, obesidad (IMC>30), diabetes mellitus y uso de digoxina y metildopa ⁽²³⁾, pero no se encontró aumento de riesgo a cáncer de mama en alcohólicos en Suecia ⁽²⁴⁾. Se ha descrito una asociación entre cáncer mamario y el tabaquismo ⁽²⁵⁾. Se encontró asociación con exposición laboral en altos hornos, industria del hierro ⁽²⁶⁾. Un estudio epidemiológico apoya la posible carcinogenicidad para la glándula mamaria de diversos compuestos hallados en gasolina de automóviles como benceno, 1,3-butadieno, 1,2-dibromoetano y 1,2-dicloroetano así como otros hidrocarburos aromáticos policíclicos ⁽²⁷⁾. En un estudio se encontró relación entre el cáncer de mama masculino y la exposición a campos electromagnéticos ⁽²⁸⁾.

PATOGENIA

GENETICA

La expresión de p53 y Ki-ras es cuantitativamente similar en hombres y mujeres ⁽²⁹⁾. Se piensa que la pérdida de heterocigotidad de alelos juega un rol en la carcinogénesis del cáncer de mama masculino por su presencia igual que en los tumores femeninos ⁽³⁰⁾. Puede haber expresión de p53, c-erbB-2 y mutaciones de diversos genes ⁽³¹⁾ entre los se han encontrado en el cáncer de mama se encuentran BCRA1 y BCRA2 (cáncer de mama y ovario, síndrome de cáncer de mama de sitio específico y síndrome de cáncer mama-ovario), TP53 (síndrome de Li Fraumeni), PTEN (enfermedad de Cowden) y ATM (ataxia-telangiectasia). Puede haber otros genes pues no todos los casos familiares tienen estas mutaciones ⁽³²⁾. Las mutaciones en BRCA1 o BRCA2 son comunes en familias con al menos tres casos de cáncer en mama u ovario ⁽³³⁾ y se recomienda buscar mutaciones de BRCA2 en pacientes con cáncer e historia familiar ^(34, 35). Del 2-5% de los carcinomas mamarios en general son hereditarios, y las vías de carcinogénesis en tumores asociados a BRCA1 y BRCA2 difieren con las de los tumores esporádicos ⁽³⁶⁾. Se encontraron mutaciones de BCRA2 en todas las familias con cáncer de mama masculino ⁽³⁷⁾; la incidencia de cáncer de mama masculino con mutaciones en BRCA2 es mayor en familias con cáncer de mama, 53% de los pacientes tenían historia

familiar de cáncer mamario (³⁸). En un estudio no se hallaron mutaciones de BRCA1 ni BRCA2 en pacientes con cáncer de mama masculino esporádico (³⁹), por otro lado se ha descrito la pérdida de heterocigotidad en el locus del gen BRCA2 asociado a cáncer de mama masculino esporádico (⁴⁰) mientras que en un estudio realizado en Hungría se identificaron mutaciones en BRCA2 solo en pacientes sin historia familiar de cáncer de mama/ovario, no hubo mutaciones de BRCA2 en pacientes con historia familiar, ni de BRCA1 en ningún caso. No hubo mutaciones en pacientes con ginecomastia. (⁵). Los familiares de primer grado de los pacientes con cáncer de mama masculino tienen un riesgo 2.4 veces mayor que el de la población general a cursar con cáncer de mama, pero los genes BCRA1 y BCRA2 contribuyen solo al 15% de estos casos, por lo que hay otros genes que confieren este aumento en el riesgo. (⁴¹).

Al menos una proporción de los pacientes con mutación de BRCA2 tienen asociada a ésta una alteración del gen 9p23-24 (⁴², ⁴³). Se identificaron alteraciones de BRCA2 en una pequeña proporción de pacientes con cáncer de mama en Polonia, mientras que ninguna alteración en genes de receptor de andrógenos. (⁴⁴). Las mutaciones del gen BCRA2 contribuye al 10% de las familias con síndrome de cáncer de mama-ovario (⁴⁵).

En otro estudio se encontró una asociación siete veces mayor que surgió entre las mutaciones de línea germinal y la presencia de historia de cáncer de mama u ovario (⁴⁶).

El polimorfismo del gen CYP17 es asociado con un aumento de riesgo a cáncer de mama masculino (⁴⁷) pero no se encontró relación entre el cáncer de mama masculino y el gen CYP19 (^{48, 49})

Se ha postulado al gen MTG16 como supresor tumoral cuya pérdida de heterocigotidad está asociada a cáncer de mama masculino (⁵⁰).

Se han reportado mutaciones en el gen hMLH1 asociado a cáncer de mama y a síndrome de cáncer colorrectal sin poliposis (⁵¹).

CITOGENETICA

Se ha intentado integrar la información proporcionada por estudios citogenéticos y genómicos (⁵²). Las alteraciones cariotípicas son más comunes en tumores de grado más alto (⁵³). El cáncer de mama muestra aberraciones cromosómicas; el orden cronológico en que aparecen es desconocido, pero se sugiere que en etapas tempranas hay alteraciones separadas y convergen a alteraciones comunes en fases tardías (⁵⁴). La mayoría de las células de cáncer de mama son inestables en relación a un mayor número de copias de cromosomas (⁵⁵). Se ha sugerido que la

caracterización citogenética puede usarse para explicar el mecanismo de las metástasis en cáncer de mama (⁵⁶).

Se ha descrito ganancia de cromosoma X, pérdida de cromosoma Y, ganancia de cromosoma 5, pérdida de material en los cromosomas 17 y 18 (⁵⁷, ⁵⁸, ⁵⁹), alteraciones del cromosoma 1 (trisomía, monosomía, t(1q, 2p), del1q42), del12p, del4p, ganancia de cromosomas 7 y 8, pérdida de 7 y 3 (⁶⁰), dadas las alteraciones citogenéticas se supone un modelo de múltiples vías de carcinogénesis (⁶¹). En un estudio, las alteraciones cromosómicas en los pacientes con cáncer de mama esporádico(+1q, +8q, +17q, -13q, -8p) contra positivos a mutaciones de BCRA2 (+8q, +20q, +17q, -13q, -6q) son similares a las vistas en mujeres (⁶²). Wolman y colaboradores reportan aneuploidia en 33% de tumores mamarios masculinos malignos por cromosomas X supernumerarios dentro del tumor solamente (⁶³).

A su vez se han descrito delección de 12p, monosomías de cromosomas 9, 17, 19 y 20 y trisomía 4 asociadas a ginecomastia (⁶⁴, ⁶⁵). Se ha descrito ganancia de 8q tanto en ginecomastia como en cáncer de mama masculino (⁶⁶). Hay alteraciones citogenéticas en enfermedad fibroquística, estas correlacionan con el grado de cambios histológicos pero su riesgo a cáncer es desconocido (⁶⁷).

CUADRO CLÍNICO

Ocurre en ancianos en la séptima década de la vida como un nódulo mamario en el 75% de los casos, suele ser indoloro y de aproximadamente 2cm de diámetro, con o sin anormalidades del pezón. Este nódulo suele ser retroareolar central, puede haber lesiones excéntricas especialmente en el cuadrante superoexterno. Si un hombre adulto se presenta con secreción a través del pezón debe considerarse la posibilidad de cáncer de mama, aunque no se presente con masa palpable. Solo 3% o menos son bilaterales. En caso de no haber masa palpable, los pacientes acuden por ulceración, retracción o secreción del pezón. Hay un caso reportado de cáncer de mama masculino cuya primera manifestación fue por metástasis ganglionares axilares y supraclaviculares (68).

La enfermedad de Paget es relativamente más común en hombres (2%) que en mujeres, así como la fijación a la piel al momento del diagnóstico.

La incidencia de metástasis a ganglios axilares es igual que en mujeres, pero en hombres el pronóstico es peor, sobre todo en la etapa II y III.

DIAGNÓSTICO

LABORATORIO

La ausencia en suero de los anticuerpos contra una glicoproteína de 72 kDa en pacientes sanos o con otras neoplasias diferentes del cáncer de mama masculino sugiere que es específica de éste último (⁷⁰).

IMAGEN / MEDICINA NUCLEAR

Por ultrasonografía se observa una lesión con bordes invasivos mejor definidos que en las mujeres, 30% de los casos presentan microcalcificaciones. La ginecomastia aparece como una densidad en forma de abanico que emana del pezón y se pierde en el tejido adiposo vecino (⁷¹, ⁷²). También por este método se han descrito tumores invasores con características sólidas así como papilares in situ con características quísticas (⁷³). Cuando la biopsia por aspiración con aguja delgada o la mamografía son inconclusas puede recurrirse a gammagrafía con tecnecio 99 (⁷⁴).

ANATOMÍA MACROSCÓPICA

Macroscópicamente es similar a su contraparte femenina, dependiendo del tipo histológico. Las lesiones papilares quísticas son más comunes en hombres.

CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Puede hallarse in situ o invasor. La gran mayoría de los tumores son del tipo ductal infiltrante (85%), pero se han descrito mucinoso, medular, tubular, apócrino, lobulillar, escamoso, adenoideo quístico, enfermedad de Paget (²²), y otros. Prácticamente todas las variedades histológicas vistas en mujeres han sido descritas en la mama masculina, incluso los tumores con diferenciación neuroendócrina, así como muchas lesiones benignas (⁷⁵). Los tumores ductales son en su mayoría poco a moderadamente diferenciado, con patrones histológicos similares a los del cáncer femenino como cribiforme, comedo, papilar, sólido o formador de glándulas. En mujeres los carcinomas papilares mamarios constituyen del 1 al 2%, mientras que en hombres del 3 al 5%, son intraquísticos no invasores y frecuentemente el componente quístico es importante. El menos común es el carcinoma lobulillar, tal vez por la ausencia de lobulillos normales en la mama masculina, pocos casos han sido descritos (⁷⁶) y hay autores que cuestionan su existencia. Hay reportes aislados

pero no en series grandes. Otros tipos inusuales incluyen al adenoepitelioma y al carcinoma oncocítico.

CITOLOGIA.

El principal diagnóstico diferencial por citología es con ginecomastia. Debe evitarse el diagnóstico de malignidad a menos que las características morfológicas sean muy francas de carcinoma, pues la ginecomastia puede mostrar atipia celular, amoldamiento nuclear y nucleolos prominentes (⁷⁷).

INMUNOHISTOQUÍMICA

Los niveles intracitoplasmáticos de diferentes marcadores biológicos como receptores de estrógenos y progesterona, activador de plasminógeno tipo urocinasa, catepsina D y otros son distintos a los hallados en cáncer de mama en mujeres (⁶⁹). En hombres el carcinoma mamario tiene mayor incidencia de receptores de estrógenos positivos. Del 70 al 85% son positivos para receptores de estrógenos y progesterona, así como dihidrotestosterona, glucocorticoides y andrógenos diversos. En un estudio se demostró sobreexpresión de receptores estrogénicos, de progesterona y Bcl-2, y menor expresión de p53 y ERb-B2 comparado con el cáncer de mama femenino (⁷⁸). La expresión de receptores de estrógenos es mayor en hombres que en mujeres

(73% contra 54%), c-erbB2 es mayor en mujeres (33% contra 17%) a pesar de la preponderancia de células grandes en hombres. El SP-1 se halló en 33% de los casos y se asoció a tumores poco diferenciados, en contraste con el cáncer de mama femenino (⁷⁹).

Serra Díaz y col. proponen que la apolipoproteína D se expresa en una proporción de los carcinomas mamarios masculinos y se asocia a mejor pronóstico (⁸⁰). En un caso de un hombre con cáncer de mama y carcinoma hepatocelular sincrónicos, se encontró AFP elevada en suero y positiva por inmunohistoquímica en las células neoplásicas de mama, siendo negativas las del carcinoma hepatocelular (⁸¹). La sobreexpresión de gelatinasas puede asociarse a metástasis y mal pronóstico (⁸²). Las células de carcinoma mamario femenino tienen mayor proliferación si son negativas a receptores de estrógenos y progesterona, en los carcinomas masculinos esto es cierto solo para los negativos a receptores de progesterona. En estos casos la proliferación es similar si los receptores de estrógenos son positivos o negativos (⁸³). La expresión de lisozima se ha asociado a lesiones con pronóstico desfavorable (⁸⁴). En un estudio por inmunohistoquímica, los factores pronósticos más significativos fueron el estadio clínico, la expresión de p53 y c-ErbB2; no así los receptores de estrógenos y progesterona ni MiB-1 (⁸⁵). La demostración de fosfatasa ácida prostática o antígeno prostático específico se consideran

diagnósticos de carcinoma prostático metastásico, pero este último se ha descrito hasta en 30 a 40% de los casos de carcinoma de mama en mujeres; el adenocarcinoma prostático nunca expresa citoqueratina 7 y antígeno carcinoembrionario policlonal, los cuales pueden usarse en casos dudosos pues son difusamente positivos en el carcinoma mamario (⁹⁷).

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Las características ultraestructurales son similares a los del carcinoma mamario femenino.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando está fijo a la piel puede simular clínicamente melanoma, igual que en las mujeres. El carcinoma metastático originado en próstata es un problema diagnóstico. Ambos son positivos a receptores de estrógenos; los pacientes con adenocarcinoma prostático tratados con estrógenos sufren frecuentemente de ginecomastia que puede mostrar una marcada hiperplasia epitelial papilar atípica, la cual no debe malinterpretarse como malignidad. El diagnóstico contra metástasis de próstata es muy difícil cuando el carcinoma es invasivo, poco diferenciado y sin componente intraductal, se puede usar inmunohistoquímica para diagnosticar primario en próstata, mientras que la presencia de componente intraductal o mucina intracelular respalda el diagnóstico de carcinoma mamario.

TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano es esencial para la sobrevida (⁸⁶). Los hombres con cáncer de mama sufren más comúnmente mastectomía y radiación post-mastectomía y se les indica con menor frecuencia quimioterapia (⁸⁷). La mayoría de los pacientes han sido tratados con mastectomía total y disección axilar, esta última ocasionalmente se omite en pacientes con carcinoma intraductal. Rara vez se recomienda resección de nódulos en ancianos. La radioterapia posoperatoria en cáncer de mama masculino puede usarse igual que en mujeres (⁸⁸), la mastectomía puede ser seguida de radiación en la pared torácica en pacientes con tumores grandes que tienen mayor riesgo de recurrencia local o seguir en general las mismas indicaciones que en mujeres (⁸⁹). El uso de quimioterapia no ha sido estudiado con testigos, pero estudios aislados sugieren que puede ayudar al pronóstico, un esquema muy usado incluye ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracilo. A veces hay complicaciones debido a toxicidad medular y es necesario recurrir a autotransplante de médula ósea, en centros grandes tienen un resultado favorable comparativamente similar a los casos de carcinoma de mama en mujeres (⁹⁰). Varios esquemas de tratamiento hormonal han sido reportados con diversos resultados.

PRONOSTICO

Estadio por estadio el pronóstico es igual en hombres y mujeres, pero la mayoría de los pacientes del sexo masculino se diagnostican en fases avanzadas (⁹¹). El diagnóstico, estadiaje y tratamiento pueden aplicarse por igual a hombres y mujeres (⁹²).

En un estudio el 61% de los pacientes con cáncer de mama eran T4 al momento del diagnóstico (⁹³). El pronóstico depende sobre todo del estadio clínico al momento del diagnóstico, así como también del tamaño del tumor, metástasis a ganglios linfáticos, grado histológico y la actividad de proliferación. Se recomienda la biopsia de ganglio linfático centinela para estadificación de pacientes con cáncer de mama masculino y axila clínicamente negativa a metástasis (⁹⁴). El conteo de regiones organizadoras nucleolares argirofílicas (>AgNOR, menos sobrevida) tiene valor pronóstico en el cáncer de mama masculino (⁹⁵). En un estudio la supervivencia comparada entre hombres y mujeres fue igual a los 5 y 10 años cuando no había metástasis a ganglios linfáticos, pero disminuía a los 10 años en hombres con ganglios positivos. La enfermedad de Paget es relativamente más común en hombres y la mitad de estos pacientes tienen masa palpable y ganglios linfáticos axilares positivos al momento del diagnóstico.

En una serie de 97 casos, la supervivencia a 10 años fue de 40%, sin metástasis a ganglios fue de 79% y con metástasis de 11%. Se han reportado casos raros de metástasis a coroides (⁹⁶).

OBJETIVOS

Conocer la frecuencia con la que se presenta el cáncer de mama en hombres en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Conocer la presentación clínica con la que los pacientes acuden a consultar a nuestro centro de atención.

Identificar los posibles factores etiológicos que influyen en la génesis de ésta enfermedad.

Identificar las variedades histológicas más frecuentes del cáncer mamario masculino.

Conocer qué porcentaje de carcinomas mamaros se asocian a cambios compatibles por ginecomastia.

Conocer el perfil inmunohistoquímico del carcinoma mamario en hombres.

MATERIAL Y METODOS

El presente es un estudio transversal retrospectivo realizado en un período de Enero de 1996 a Diciembre de 2002. Se revisó el archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital “Dr. Miguel Silva” en el período mencionado, así como los respectivos expedientes del Archivo General del mismo Hospital.

JUSTIFICACIÓN

Este estudio fue llevado a cabo para señalar al cáncer de mama como un problema de salud presente en hombres de nuestro medio, poco reconocido por su baja frecuencia en este sexo, pero importante por las consecuencias que conlleva su pronóstico al ser diagnosticado de manera tardía.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

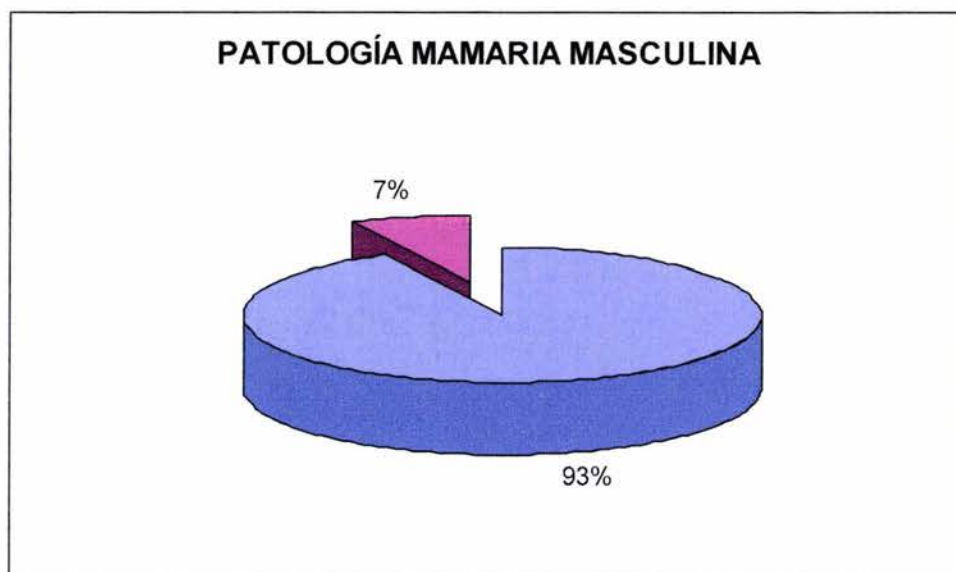
Se incluyeron en este estudio todos los pacientes del sexo masculino con patología mamaria maligna que acudieron a este hospital en el período señalado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes a quienes no se haya realizado toma de muestra quirúrgica, así como aquellos cuyo expediente clínico no estuvo disponible.

RESULTADOS

En una revisión transversal retrospectiva realizada en un período 7 años, comprendiendo de Enero de 1996 a Diciembre de 2002, se realizaron un total de 33844 estudios histopatológicos, de los cuales sólo 54 especímenes corresponden a patología mamaria en hombres. De estos 4 (7%) corresponden a patología maligna y 50 (93%) a patología benigna (Gráfica 1). A continuación se describen los cuatro casos.



Gráfica 1.

CASO 1

Hombre de edad desconocida originario de Ecuandureo, Michoacán, campesino, casado, tabaquismo y alcoholismo positivo, higiene deficiente. Inició 20 meses antes con tumor de 6 x 5 cm en mama izquierda adherido a planos profundos de crecimiento paulatino, acompañado de adenomegalias, fiebre, astenia, adinamia y anorexia. Pérdida de peso de 35 kilogramos en un período de tiempo no especificado.

Habitus caquéctico, en silla de ruedas, con palidez, extremidades hipotróficas y tumores indoloros blandos móviles en muslos. Con enfermedades concurrentes: EPOC compensado, hiperplasia prostática, hernias de disco múltiples, anemia carencial y desnutrición grado III. Se realizó diagnóstico de cáncer de mama T4 N1 M0, estadio IIIB, tratado con mastectomía, tamoxifen, fosamax y autrin. El diagnóstico patológico es carcinoma ductal infiltrante (Fig. 1, 2) en mama izquierda con tumor en lecho quirúrgico y extensión cutánea, con hiperplasia linforreticular en 4 de 4 ganglios linfáticos axilares izquierdos. Receptores de estrógenos + , Receptores de progesterona -, Bcl-2+ focal, p53 -, APE - (Fig. 3).

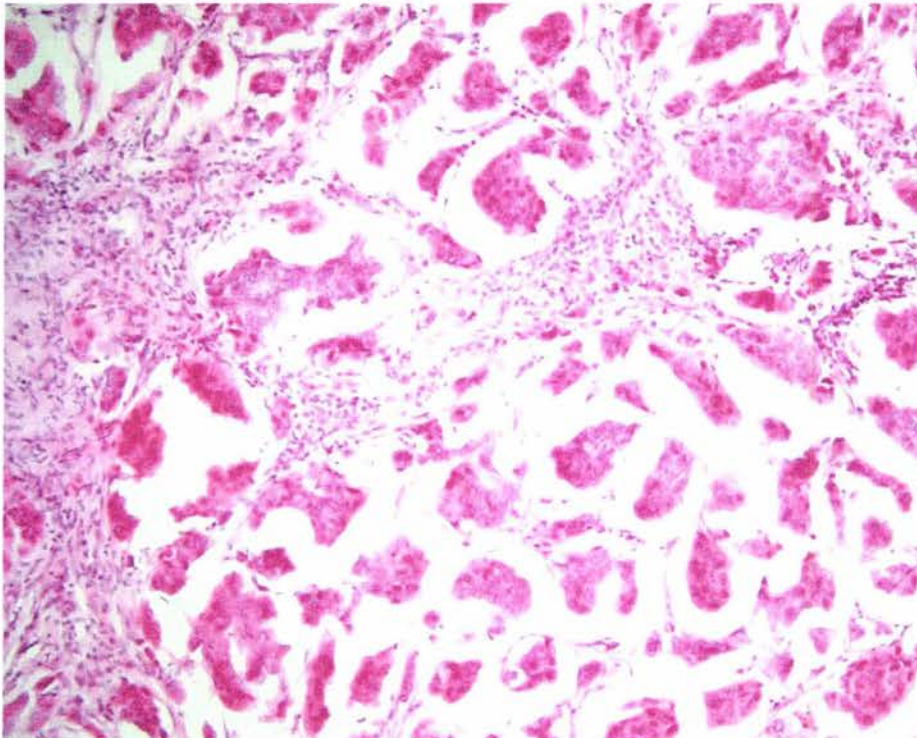


Fig. 1. Imagen microscópica de neoplasia maligna que invade tejido adiposo adyacente

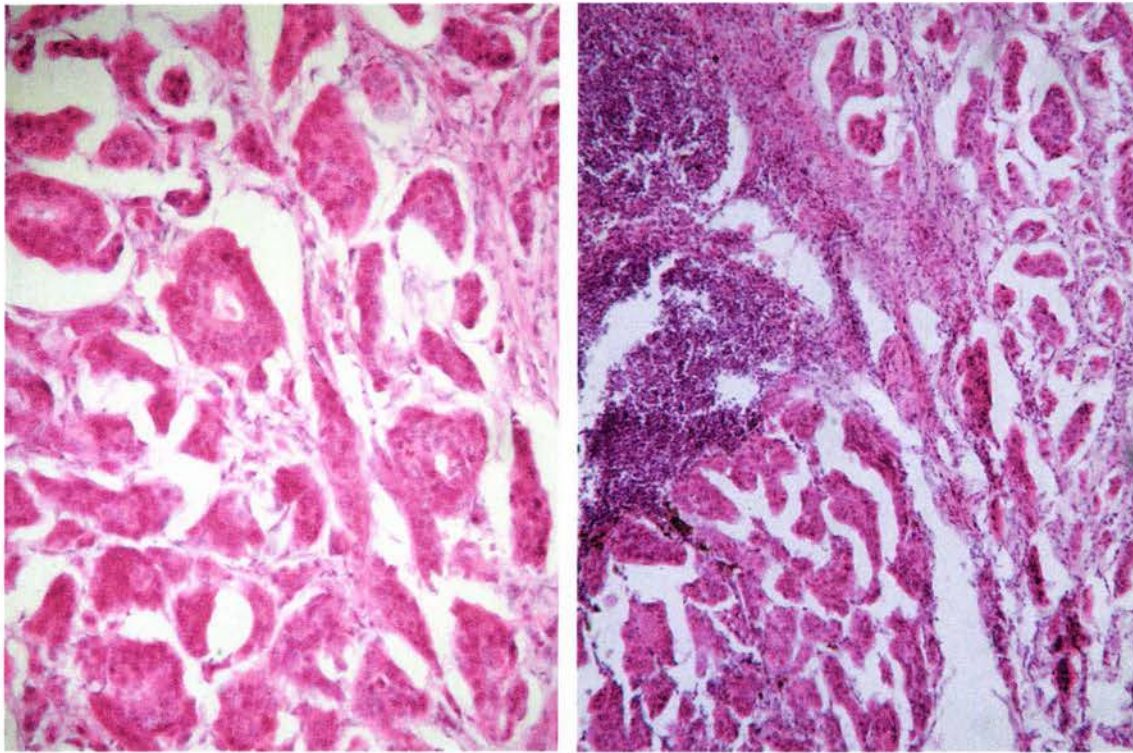


Fig. 2. La neoplasia forma nidos y estructuras ductales, así como invasión a los ganglios linfáticos

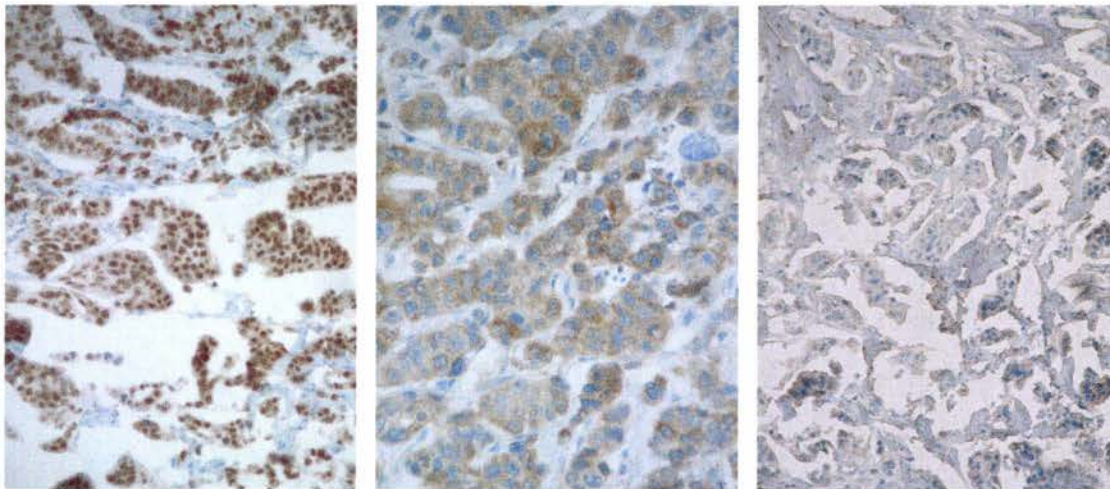


Fig.3. Los receptores de estrógenos (izquierda) y bcl-2 (centro) resultaron positivos, el antígeno prostático específico (derecha) fue negativo

CASO 2

Hombre de 50 años de edad originario de Salvatierra, Guanajuato, albañil, casado, tabaquismo positivo, higiene deficiente, inició 4 meses antes con prurito y posteriormente con nódulo retroareolar derecho de crecimiento paulatino, móvil, de 5x4x1.5cm, con adenomegalias regionales y extensión a piel. Con enfermedades concurrentes: diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva compensada, presbicia. Se diagnóstico cáncer de mama derecha T4b N1 MX, tratado con mastectomía radical tipo Madden, quimioterapia FAC y radioterapia, complicada con radiodermatitis II a III en piel de cuello y axila y neumonitis post radioterapia. El diagnóstico anatomopatológico es carcinoma ductal infiltrante en mama derecha (fig. 4) con metaplasia epidermoide focal, permeación linfática y extensión dérmica, sin tumor en borde quirúrgico, con metástasis en 2 de 28 ganglios linfáticos axilares derechos. Cariotipo normal. Receptores de estrógenos -, Receptores de progesterona + focal, Bcl-2 + focal (fig. 5), p53 +, APE inespecífico.

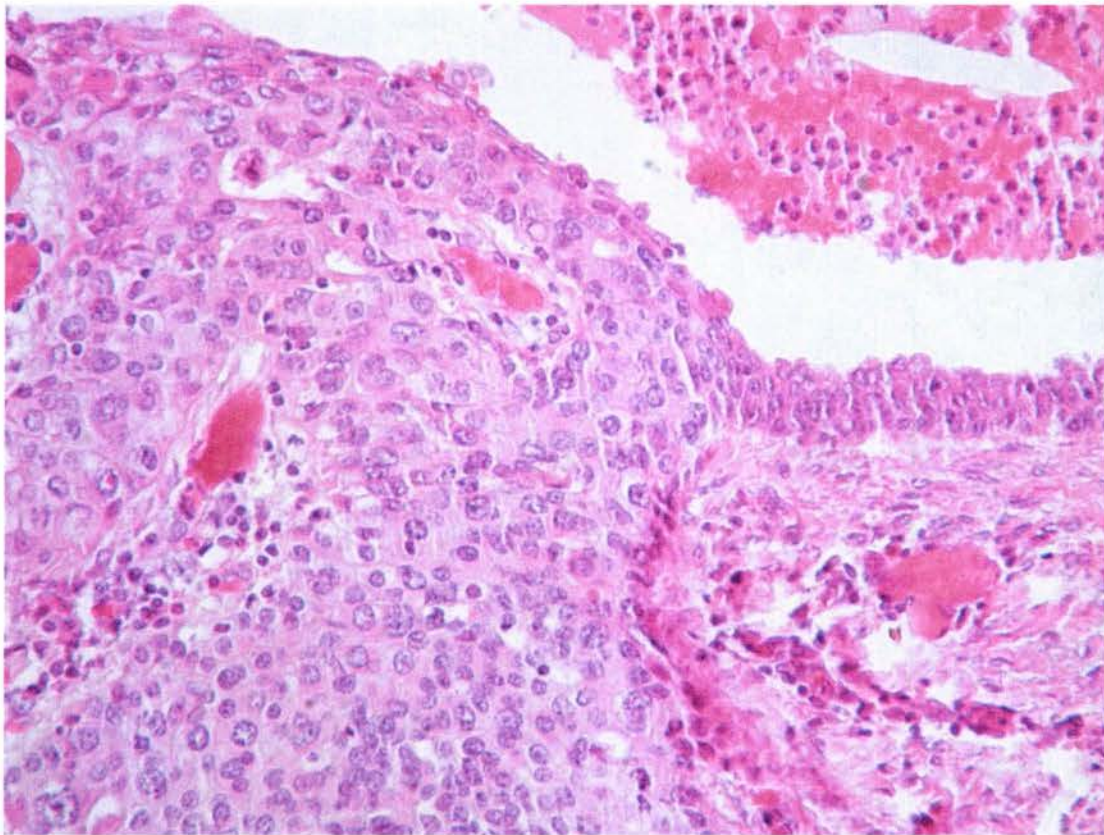


Fig. 4. La neoplasia maligna está constituida por células con pleomorfismo notable. El epitelio ductal adyacente muestra cambios displásicos.

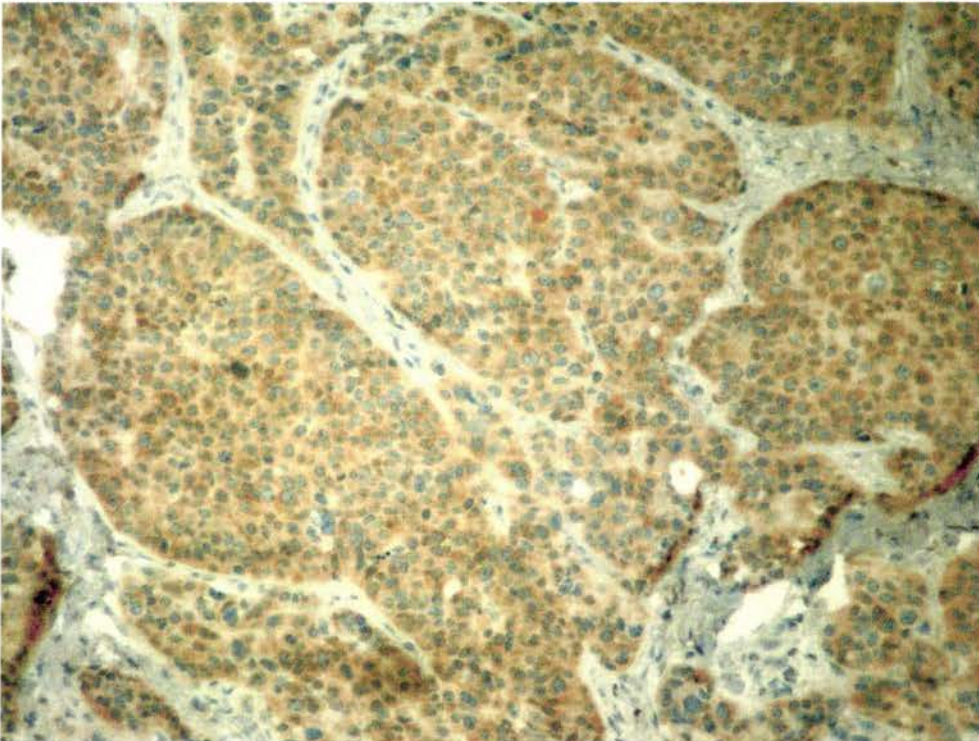
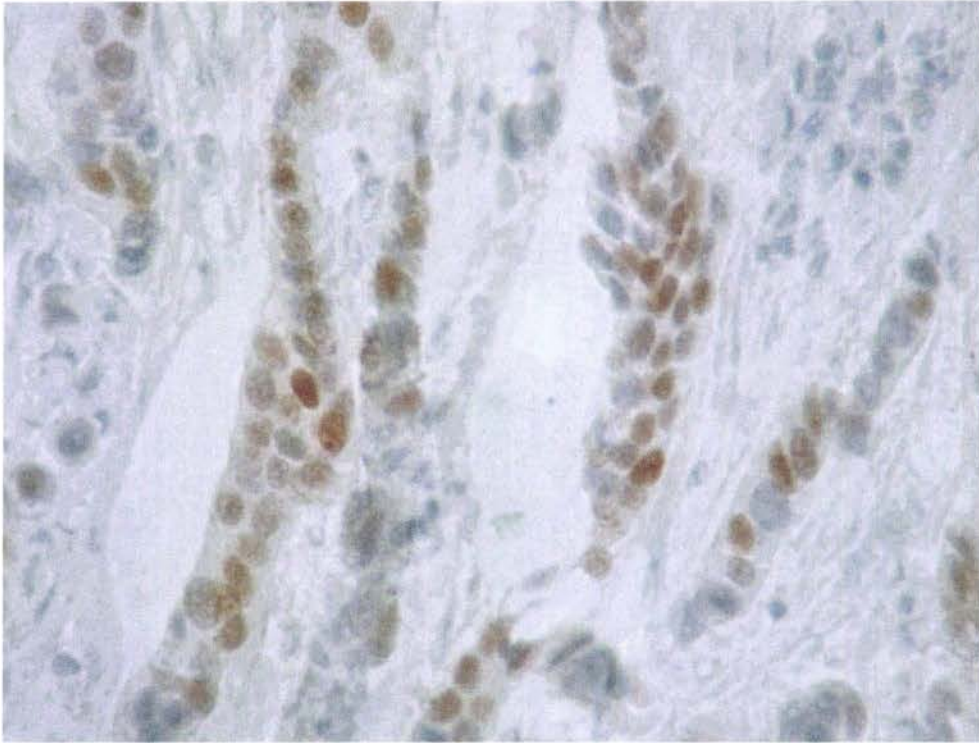


Fig. 5. Las células tumorales mostraron positividad para receptores de progesterona (arriba) y bcl-2 (abajo). La reacción a p53 fue positiva también.

CASO 3

Hombre de 72 años de edad originario de Panindícuaro, Michoacán, campesino, casado, tabaquismo y alcoholismo positivos, inició 5 meses antes con nódulo mamario derecho móvil de 4cm acompañado de dolor punzante local irradiado a axila. Se diagnosticó cáncer de mama tratado con mastectomía radical. El diagnóstico anatomopatológico es carcinoma ductal infiltrante. Receptores de estrógenos +, Receptores de progesterona + (fig.6), Bcl-2 + focal, p53 inespecífico, APE -.

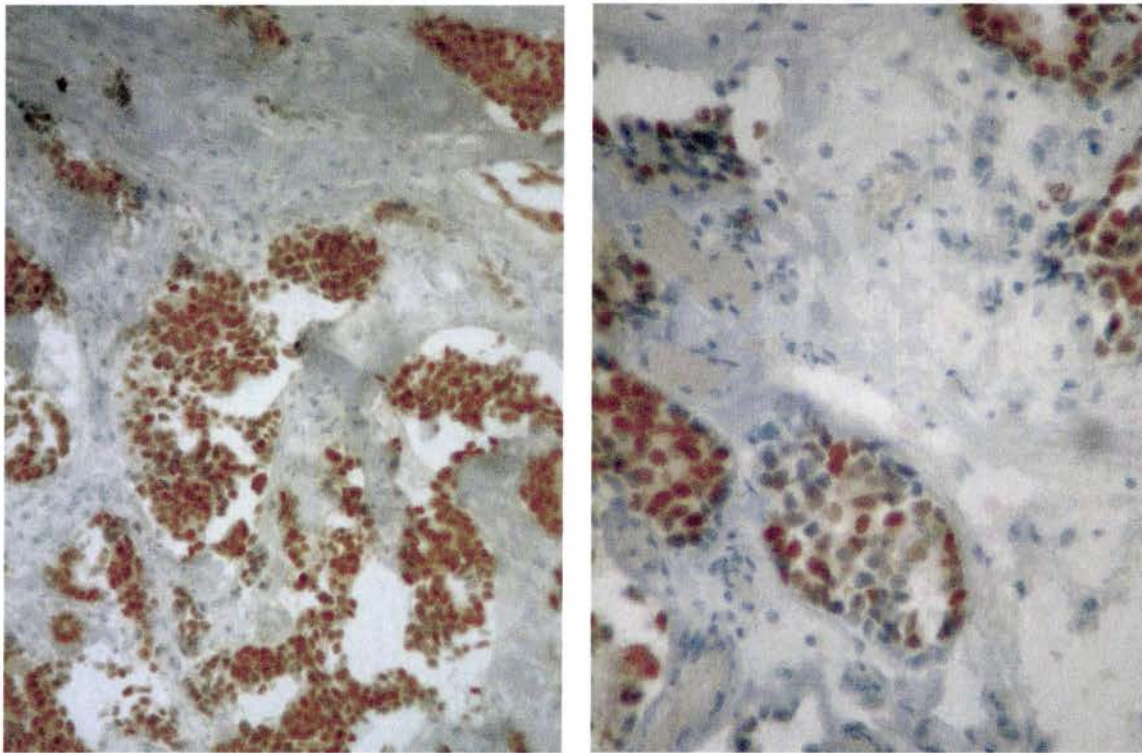


Fig. 6. Este caso fue positivo tanto para receptores estrogénicos (izquierda) como para receptores de progesterona (derecha).

CASO 4

Hombre de 72 años de edad originario de Uruapan, Michoacán, carpintero, casado, alcoholismo y tabaquismo positivos, higiene deficiente, inició un año antes con tumor en pezón izquierdo de crecimiento paulatino, de 5cm, fijo, acompañado de dolor, adenomegalias, hemorragia escasa y retracción del pezón. Se diagnosticó cáncer de mama estadio IIIb, T4N2MX, tratado con cuatro ciclos de quimioterapia BHC y mastectomía radical izquierda. El diagnóstico anatomopatológico es carcinoma ductal infiltrante con permeación linfática y tumor en lecho quirúrgico (fig. 7, 8). Receptores de estrógenos -, Receptores de progesterona -, Bcl-2 + (fig. 9), p53 +, APE - .

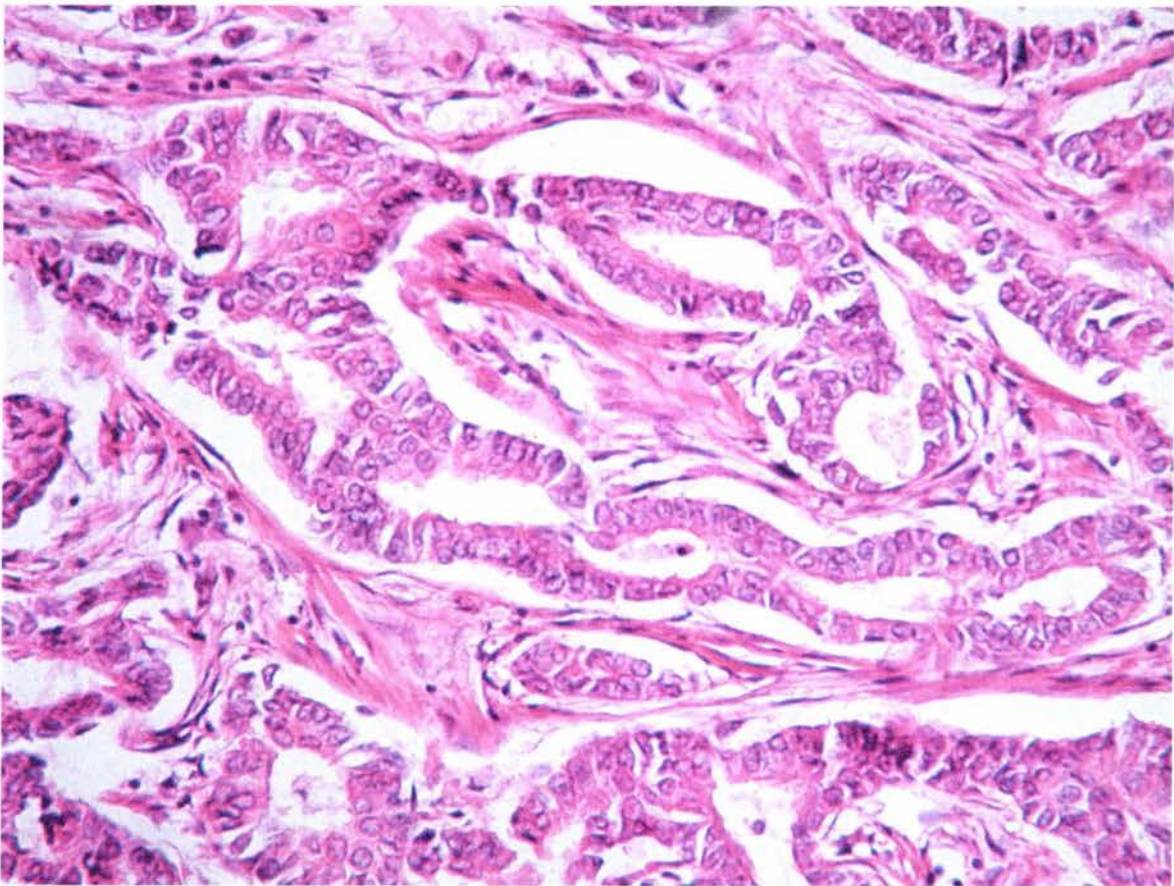


Fig. 7. Las estructuras ductales predominan en este tumor.

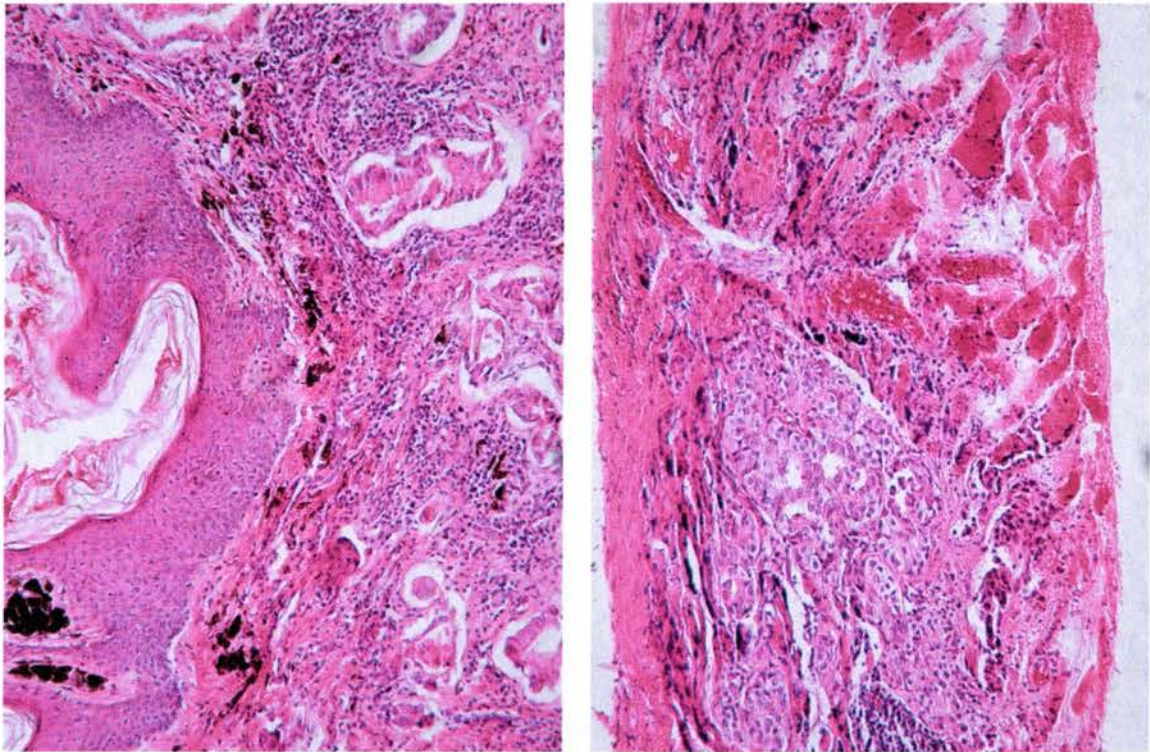


Fig. 8. Hay invasión a piel y a músculo estriado en el lecho quirúrgico.

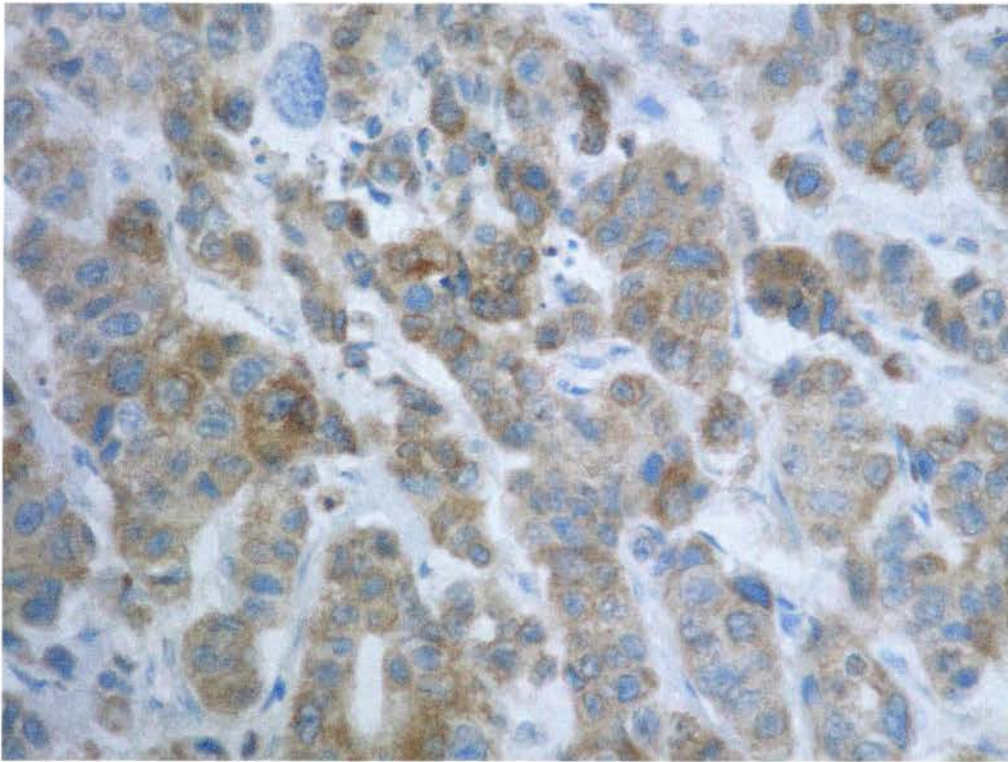
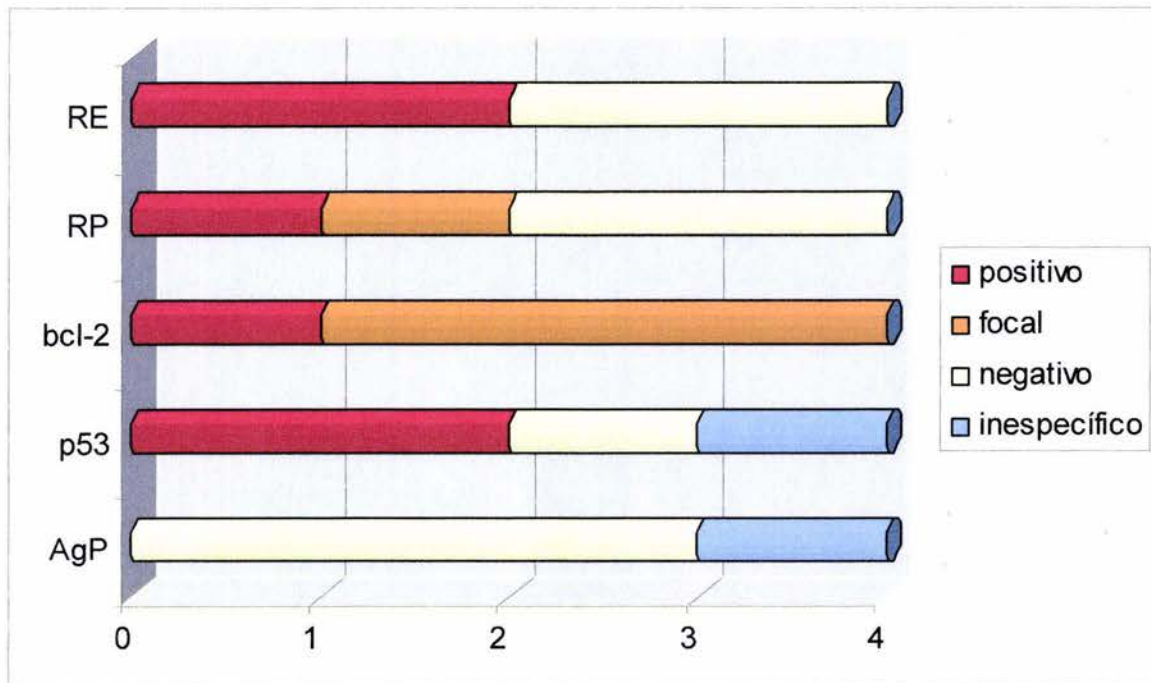


Fig. 9. Bcl-2 positivo.

RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA

	RE	RP	Bcl-2	p53	AgP
CASO 1	+	-	+ focal	-	-
CASO 2	-	+ focal	+ focal	+	Inesp.
CASO 3	+	+	+ focal	Inesp.	-
CASO 4	-	-	+	+	-



Gráfica 2.

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes de esta serie no tuvieron un seguimiento mas allá del tratamiento quirúrgico, por lo que es difícil identificar un perfil clínico distintivo. Uno de los cuatro pacientes continuó en control por cardiopatía y diabetes mellitus, por lo que se le pudo realizar cariotipo de sangre periférica, el resultado de este no mostró alteraciones. La falta de seguimiento puede también deberse, al menos en parte, a que los pacientes provienen de estrato socioeconómico bajo y son originarios de comunidades rurales, lo cual dificulta tanto el viaje a la ciudad como la atención a su propia enfermedad. Los cuatro casos tuvieron una presentación clínica similar a la descrita en la literatura (2, 4), inicio con un nódulo mamario unilateral con crecimiento gradual, móvil o fijo a planos profundos, con o sin involucro de la piel y ganglios linfáticos axilares al momento del diagnóstico. Del mismo modo la falta de seguimiento no permitió identificar posibles factores etiológicos en la génesis de ésta enfermedad. El período del estudio abarca 7 años, desde 1996 hasta 2002, y los casos se concentraron en fechas mas recientes, un caso de 1999, uno de 2001 y dos de 2002, señalando la posibilidad de que cada vez los pacientes acuden más a este centro de atención antes de ser enviados a

otras ciudades o bien a otros centros. La proporción entre patología mamaria maligna y benigna en hombres es similar a la reportada en la literatura (⁷).

En todos los casos el diagnóstico histopatológico fue de carcinoma ductal infiltrante. Focalmente se encontraron zonas en que las células neoplásicas se agrupan en nidos de aspecto homogéneo, con celularidad uniforme y núcleos redondos incospicuos, pero en todos los casos la presencia de pleomorfismo y formación de ductos permitieron el diagnóstico

De los cuatro casos estudiados, dos fueron positivos y dos negativos, la positividad para receptores de progesterona corresponde igualmente a la mitad de los casos. Dos de los casos fueron positivos para p53 y la totalidad de los casos tuvieron positividad para bcl-2, aunque la muestra es escasa corresponde a lo descrito antes (⁷⁸), pero debido a la falta de seguimiento de los pacientes no se pudo llevar a cabo una correlación entre la inmunohistoquímica y la clínica, para determinar si los receptores de progesterona no indican buen pronóstico como en el cáncer mamario en mujeres (⁸³).

Ningún caso fue positivo para antígeno prostático específico, pero uno de ellos presentó una reacción inespecífica. Está descrito que hay casos de carcinoma mamario en mujeres con positividad para el antígeno prostático específico (⁹⁷), esta proporción no ha sido estudiada en hombres, pero se sugiere realizarse en series mayores.

En ninguno de los cuatro casos hay cambios por ginecomastia, pero en dos de ellos (casos 2 y 4) hay cambios atípicos en los ductos adyacentes a la neoplasia.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama masculino no es un problema de salud importante debido a su baja frecuencia, su cuadro clínico es difícil de pasar por alto excepto en fases tempranas. Se presenta más comúnmente en hombres a partir de la sexta década de la vida. El diagnóstico clínico y anatómico suele carecer de problemas, pero su comportamiento biológico no está bien delucidado aún y al ser su etiología un misterio no es posible tomar medidas preventivas. Es recomendable darle seguimiento a los pacientes, ya que el tratamiento no está aún estandarizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberg AJ, Lam AP, Helzlsouer KJ. Epidemiology, prevention and early detection of breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1999 Nov;11(6):435-41
2. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Editorial Mosby, 1996 octava edición, Vol.2, p.1637
3. Ravandi-Kashani F, Hayes TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998 Aug;34(9):1341-7
4. Tajima N, Tsukuma H, Oshima A. Descriptive epidemiology of male breast cancer in Osaka, Japan. *J Epidemiol* 2001 Jan;11(1):1-7
5. Csokay B, Udvarhelyi N, Sulyok Z, Besznyak I, Ramus S, Ponder B, Olah E. High frequency of germ-line BRCA2 mutations among Hungarian male breast cancer patients without family history. *Cancer Res* 1999 Mar 1;59(5):995-8
6. Brenner B, Fried G, Levitzki P, Rakowsky E, Curie H, Idelevich E, Neuman A, Kaufman B, Sulkes J, Sulkes A. Male breast carcinoma in Israel: higher incident but possibly prognosis in Ashkenazi Jews. *Cancer* 2002 Apr 15;94(8):2128-33
7. Volpe CM, Raffetto JD, Collure DW, Hoover EL, Doerr RJ. Unilateral male breast masses: cancer risk and their evaluation and management. *Am Surg* 1999 Mar;65(3):250-3
8. Magne N, Foa C, Pivot X, Thyss A. Cancer du sein chez deux jumeaux dizygotes dont un de sexe masculine. *Presse Med* 2000 Feb 26;29(7):368
9. Sibtain A, Eeles R, Wellwood J, Plowman PN. Simultaneous breast cancer in non-identical Ashkenazi Jewish twins: management dilemmas when genetic testing is negative. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2000;12(5):305-8
10. Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002 Sep 4;94(17):1330-2
11. Olsson H, Bladstrom A, Alm P. Male gynescomastia and risk for malignant tumours – a cohort study
12. Ozet A, Yavuz AA, Komurcu S, Ozturk B, Safari M, Arpaci F, Caliskaner Z. Bilateral male breast cancer and prostate cancer: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2000 Apr;30(4):188-90
13. Thellenberg C, Malmer B, Tavelin B, Gronberg H. Second primary cancers in men with prostate cancer: an increased risk of male breast cancer. *J Urol* 2003 Apr;169(4):1345-8
14. Tischkowitz MD, Hodgson SV, Fentiman IS. Male breast cancer: aetiology, genetics and clinical management. *Int J Clin Pract* 2002 Dec;56(10):750-4
15. Forloni F, Giovilli M, Pecis C, Bortolani E, Preziosi A, Barzaghi ME, Corti D, Beck-Peccoz P. Pituitary prolactin secreting macroadenoma combined with bilateral breast cancer in a 45 year old male. *J Endocrinol Invest* 2001 Jun;24(6):454-9
16. Ozet A, Yavuz AA, Komurcu S, Ozturk B, Safari M, Arpaci F, Caliskaner Z. Bilateral male breast cancer and prostate cancer: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2000 Apr;30(4):188-90
17. Baba M, Higaki N, Ishida M, Kawasaki H, Kasugai T, Wada A. A male patient with metachronous triple cancers of small cell lung, prostate and breast. *Breast Cancer* 2002;9(2):170-4

18. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopade OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PNET mutations. *J Med Genet* 2001 Mar;38(3):159-64
19. Boyd J, Rhei E, Federici MG, Borgen PI, Watson P, Franklin B, Karr B, Lynch J, Lemon SJ, Lynch HT. Male breast cancer in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 1999 Jan;53(1):87-91
20. Munitiz V, Illana J, Sola J, Pinero A, Ríos A, Parrilla P. A case of breast cancer associated with juvenile papillomatosis of the male breast. *Eur J Surg Oncol* 2000 Nov;26(7):715-6
21. Altinli E, Gorgun E, Karabicak, Uras C, Unal H, Akcal T. Anthropometric measurements in male breast cancer. *Obes Surg* 2002 Dec; 12(6):869-70
22. Johnson KC, Pan S, Mao Y. Risk factors for male breast cancer in Canada, 1994-1998. *Eur J Cancer Prev* 2002 Jun;11(3):253-63
23. Ewertz M, Holmberg L, Tretli S, Pedersen BV, Kristensen A. Risk factors for male breast cancer—a case-control study from Scandinavia. *Acta Oncol* 2001;40(4):467-71
24. Weiderpass E, Ye W, Adami HO, Vainio H, Trichopoulos D, Nyren O. Breast cancer risk in male alcoholics in Sweden. *Cancer Causes Control* 2001 Sep;12(7):661-4
25. Petridou E, Giokas G, Kuper H, Mucci LA, Trichopoulos D. Endocrine correlations of male breast cancer: a case control study in Athens, Greece. *Br J Cancer* 2000 Nov;83(9):1234-7
26. Cocco P, Figgs L, Dosemeci M, Hayes R, Linet MS, Hsing AW. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 1998 Sep;55(9):599-604
27. Hansen J. Elevated risk for male breast cancer after occupational exposure to gasoline and vehicular combustion products. *Am J Ind Med* 2000 Apr;37(4):349-52
28. Koc M, Polat P. Epidemiology and aetiological factors of male breast cancer: a ten years retrospective study in eastern Turkey. *Eur J Cancer Prev* 2001 Dec;10(6):531-4
29. Dawson PJ, Schroer KR, Wolman SR. Ras and p53 genes in male breast cancer
30. Luqmani YA, Temmim LL, Mathew M. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in male breast cancer. *Oncol Rep* 2002 Mar-Apr;9(2):417-21
31. Kuroi K, Toi M. Male breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003 May;30(5):599-605
32. Tonin PN. Genes implicated in hereditary breast cancer syndromes. *Semin Surg Oncol* 2000 Jun;18(4):281-6
33. Balci A, Huusko P, Paakkonen K, Launonen V, Uner A, Ekmekci A, Winqvist R. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in Turkish cancer families: a novel mutation BRCA2 3414del4 found in male breast cancer. *Eur J Cancer* 1999 May;35(5):707-10
34. Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, Futreal A, Narod SA. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clin Breast Cancer* 2000 Apr;1(1):57-63
35. de Jong MM, Nolte IM, te Meerman GJ, van der Graaf WT, Oosterwijk JC, Kleibeuker JH, Schaapveld M, de Vries EG. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility

36. Chappuis PO, Nethercot V, Foulkes WD. Clinico-pathological characteristics of BRCA1- and BRCA2-related breast cancer. *Semin Surg Oncol* 2000 Jun;18(4):287-95
37. de la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P, Fernandez C, Rodríguez R, Díaz-Rubio E, Benitez J, Devilee P, Caldes T. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002 Feb 1;97(4):466-71
38. Diez O, Cortes J, Doménech M, Pericay C, Brunet J, Alonso C, Baiget M. BRCA2 germ-line mutations in Spanish male breast cancer patients. *Ann Oncol* 2000 Jan;11(1):81-4
39. Bernard-Gallon DJ, Dechelotte PJ, Le Corre L, Vissac-Sabatier C, Favy DA, Cravello L, De Latour MP, Bignon YJ. Expression of BRCA1 and BRCA2 in male breast cancers and gynecomastias. *Anticancer Res* 2003 Jan-Feb;23(1B):661-7
40. Kwiatkowska E, Teresiak M, Breborowicz D, Mackiewicz A. Somatic mutations in the BRCA2 gene and high frequency of allelic loss of BRCA2 in sporadic male breast cancer. *Int J Cancer* 2002 Apr 20;98(6):943-5
41. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BAJ, Easton DF, Pharoah PDP. BCRA1 and BCRA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2002;4(1):R2
42. Savelyeva L, Claas A, Matzner I, Schlag P, Hofmann W, Scherneck S, Weber B, Schwab M. Constitutional genomic instability with inversions, duplications, and amplifications in 9p23-24 in BCRA2 mutations carriers. *Cancer Res* 2001 Jul 1;61(13):5179-85
43. An HX, Claas A, Savelyeva L, Seitz S, Schlag P, Scherneck S, Schwab M. Two regions of deletion in 9p23-24 in sporadic breast cancer. *Cancer Res* 1999 Aug 15;59(16):3941-3
44. Kwiatkowska E, Teresiak M, Lamperska KM, Karczewska A, Breborowicz D, Stawicka M, Godlewski D, Krzyzosiak WJ, Mackiewicz A. BRCA2 germline mutations in male breast cancer patients in the Polish population. *Hum Mutat* 2001;17(1):73
45. Pages S, Caux V, Stoppa-Lyonnet D, Tosi M. Screening of male breast cancer and of breast-ovarian cancer families for BCRA2 mutations using large bifluorescent amplicons. *Br J Cancer* 2001 Feb;84(4):482-8
46. Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G, Gestri D, Vezzosi V, Falchetti M, De Marco M, Paglierani M, Cama A, Bianchi S, Mariani-Constantini R, Palli D. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 2003 Jan 15;63(2):342-7
47. Young IE, Kurian KM, Annink C, Kunkler IH, Anderson VA, Cohen BB, Hooper ML, Wyllie AH, Steel CM. A polymorphism in the CYP17 gene is associated with male breast cancer. *Br J Cancer* 1999 Sep;81(1):141-3
48. Young IE, Kurian KM, MacKenzie MA, Kunkler IH, Cohen BB, Hooper ML, Wyllie AH, Steel CM. A polymorphic tetranucleotide repeat in the CYP19 gene and male breast cancer. *Br J Cancer* 2000 Apr; 82(7):1247-8

49. Gudmundsdottir K, Thorlacius S, Jonasson JG, Sigfusson BF, Tryggvadottir L, Eyfjord JE. CYP17 promoter polymorphism and breast cancer risk in males and females in relation to BRCA2 status. *Br J Cancer* 2003 Mar 24;88(6):933-6
50. CBFA2T3 (MTG16) is a putative breast tumor suppressor gene from the breast cancer loss of heterozygosity region at 16q24.3. *Cancer Res* 2002 Aug 15;62(16):4599-604
51. Borg A, Isola J, Chen J, Rubio C, Johansson U, Werelius B, Lindblom A. Germline BRCA1 and HMLH1 mutations in a family with male and female breast carcinoma. *Int J Cancer* 2000 Mar 15;85(6):796-800
52. Monni O, Hyman E, Mousses S, Barlund M, Kallioniemi OP. From chromosomal alterations to target genes for therapy: integrating cytogenetic and functional genomic views of the breast cancer genome. *Semin Cancer Biol* 2001 Oct;11(5):395-401
53. Tan PH, Lui WO, Ong P, Lau LC, Tao M, Chong Y. Cytogenetic analysis of invasive breast cancer: a study of 27 Asian patients. *Cancer Genet Cytogenet* 2000 Aug;121(1):61-6
54. Hoglund M, Gisselsson D, Hansen GB, Sall T, Mitelman F. Multivariate analysis of chromosomal imbalances in breast cancer delineates cytogenetic pathways and reveals complex relationships among imbalances. *Cancer Res* 2002 May 1;62(9):2675-80
55. Yoon DS, Wersto RP, Zhou W, Chrest FJ, Garrett ES, Kwon TK, Gabrielson E. Variable levels of chromosomal instability and mitotic spindle checkpoint defects in breast cancer. *Am J Pathol* 2002 Aug;161(2):391-7
56. Micci F, Texeira MR, Heim S. Complete cytogenetic characterization of the human breast cancer cell line MA11 combining G-banding, comparative genomic hybridization, multicolor fluorescent in situ hybridization, RxFISH, and chromosome-specific painting. *Cancer Genet Cytogenet* 2001 Nov;131(1):25-30
57. Rudas M, Schmidinger M, Wenzel C, Okamoto I, Budinsky A, Fazeny B, Marosi C. Karyotypic findings in two cases of male breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2000 Sep;121(2):190-3
58. Teixeira MR, Pandis N, Dietrich CU, Reed W, Andersen J, Qvist H, Heim S. Chromosome banding analysis of gynecomastias and breast carcinomas in men. *Genes Chromosomes Cancer* 1998 Sep;23(1):16-20
59. Adeyinka A, Mertens F, Bondeson L, Garne JP, Borg A, Baldentorp B, Pandis N. Cytogenetic heterogeneity and clonal evolution in synchronous bilateral breast carcinomas and their lymph node metastases from a male patient without any detectable BRCA2 germline mutation. *Cancer Genet Cytogenet* 2000 Apr 1;118(1):42-7
60. Rojas-Atencio A, González L, Urdaneta K, Soto-Álvarez M, Prieto-Carrasquero M, Fulcado W, Quintero M, Boscan A, Alvarez Nava F. Hallazgos citogenéticos en carcinoma ductal de mama. *Invest Clin* 1999 Sep;40(3):179-89
61. Teixeira MR, Pandis N, IEM S. Cytogenetic clues to breast carcinogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 2002 Jan;33(1):1-16
62. Tirkkonen M, Kainu T, Loman N, Johannsson OT, Olsson H, Barkardottir RB, Kallioniemi OP, Borg A. Somatic genetic alterations in BRCA2-associated and sporadic male breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 1999 Jan;24(1):56-61

63. Wolman SR, Sanford J, Ratner S, Dawson PJ. Breast cancer in males: DNA content and sex chromosome constitution
64. Cornelio DA, Schmid-Braz AT, Cavalli LR, Lima RS, Ribeiro EM, Cavalli IJ. Clonal karyotypic abnormalities in gynecomastia. *Cancer Genet Cytogenet* 1999 Dec;115(2):128-33
65. Burbano RR, Neto JB, Philbert P, Lemos JA, Bahia M, Casartelli C. Trisomy 4 in a case of gynecomastia. *Cancer Genet Cytogenet* 2000 Mar;117(2):143-5
66. Ojopi EP, Cavalli LR, Cavalieri LM, Squire JA, Rogatto SR. Comparative genomic hybridization analysis of benign and invasive male breast neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet* 2002 Apr 15;134(2):123-6
67. Lundin CP, Mertens F, Rizou H, Idvall I, Georgiou G, Ingvar C, Pandis N. Cytogenetic changes in benign proliferative and nonproliferative lesions of the breast. *Cancer Genet Cytogenet* 1998 Dec;107(2):118-20
68. Namba N, Hiraki A, Tabata M, Kiura K, Ueoka H, Yoshino T, Tanimoto M. Axillary metastasis as the first manifestations of occult breast cancer in a man: a case report. *Anticancer Res* 2002 Nov-Dec;22(6B):3611-3
69. 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 Aug;68(3):249-60
70. Basu A, Basu I, Chakraborty A, Pal S, Chattopadhyay U. Detection and purification of a novel 72 kDa glycoprotein male breast tumor associated antigen. *Int J Cancer* 2003 Jun 20;105(3):377-83
71. Venta AL. Mamografía. Intervención e imagen. Colección radiología e imagen diagnóstica y terapéutica. 2000 Lippincott Williams & Wilkins
72. Appelbaum AH, Evans GF, Levy KR, Amirkhan RH, Schumpert TD. Mammographic appearances of male breast disease. *Radiographics* 1999 May-Jun;19(3):559-68
73. Yang WT, Whitman GJ, Yuen EH, Tse GM, Stelling CB. Sonographic features of primary breast cancer in men. *AJR Am J Roentgenol* 2001 Feb;176(2):413-6
74. Marwah A, Kumar R, Sasan B, Sharma S, Bandopadhyaya GP, Malhotra A. Tc-99m tetrofosmin uptake in male breast cancer. *Clin Nucl Med* 2001 Jan;26(1):77-8
75. Ansah-Boateng Y, Tavassoli FA. Fibroadenoma and cystosarcoma phyllodes of the male breast
76. Spigel JJ, Evans WP, Grant MD, Langer TG, Krakos PA, Wise DK. Male inflammatory breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2001 Jul; 2(2):153-5
77. Bibbo. *Comprehensive cytopathology*. Second Edition 1997. Saunders
78. Muir D, Kanthan R, Kanthan C. Male versus female breast cancers, a population-based comparative immunohistochemical analysis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*: Vol127, No.1, pp. 36-41
79. Dawson PJ, Paine TM, Colman SR. Immunocytochemical characterization of male breast cancer
80. Serra Diaz C, Vizoso F, Lamelas ML, Rodríguez JC, Gonzalez LO, Baltasar A, Medrano J. Expression and clinical significance of apolipoprotein D in male breast cancer and gynecomastia. *Br J Surg* 1999 Sep;86(9):1190-7
81. Sarui H, Nakayama T, Takeda N, Ishizuka T, Yasuda K. Alpha-fetoprotein-producing male breast cancer accompanied with hepatocellular carcinoma: assessment by lectin-affinity profile. *Am J Med Sci* 2001 Dec;322(6):369-72

82. Giannelli G, Fransvea E, Marinosci F, Bergamini C, Daniele A, Colucci S, Paradiso A, Quaranta M, Antonaci S. Gelatinase levels in male and female breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 Mar 22;292(1):161-6
83. Petroni S, Mangia A, D'Amico C, Simona G. Expression of steroid receptors and DNA synthesis in male breast cancer. *Pathologica* 2003 Feb;95(1):31-6
84. Serra C, Vizoso F, Alonso L, Rodríguez JC, González LO, Fernández M, Lamelas ML, Sánchez LM, García-Muñiz JL, Baltasar A, Medrano J. Expression and prognostic significance of lysozyme in male breast cancer
85. Wang-Rodriguez J, Cross K, Gallagher S, Djahanban M, Armstrong JM, Wiedner N, Shapiro DH. Male breast carcinoma: Correlation of ER, PR, Ki-67, Her2-Neu and p53 with treatment and survival, a study of 65 cases
86. Sperlongano P, Pisaniello D. Current management of male breast cancer. *Ann Ital Chir* 2000 Mar-Apr;71(2):165-6
87. Scott-Conner CE, Jochimsen PR, Menck HR, Winchester DJ. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Surgery* 1999 Oct;126(4):775-81
88. Stranzl H, Mayer R, Quehenberger F, Prettenhofer U, Willfurth P, Stoger H, Hackl A. Adjuvant radiotherapy in male breast cancer. *Radiother Oncol* 1999 Oct;53(1):29-35
89. Chakravarthy A, Kim CR. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 2002 Nov;65(2):99-103
90. McCarthy P, Hurd D, Rowlings P, Crump M, Gale R, Lazarus H, Vaughan W, Weinberger B, Wiemann M, Freytes C, Cirenza E, Antman K. Autotransplants in men with breast cancer. ABMTR Breast Cancer Working Committee. Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1999 Aug;24(4):365-8
91. Gibson TN, Brady-West D, Williams E, Walters J. Male breast cancer. An analysis of four cases and review of the literature. *West Indian Med J* 2001 Jun;50(2):165-8
92. Heinig J, Jackisch C, Rody A, Koch O, Buechter D, Schneider HP. Clinical management of breast cancer in males: a report of four cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Apr 10;102(1):67-73
93. Beyrouti MI, Kharrat Koubaa M, Affes N, Ben Ali I, Abbes I, Frikha M, Daoud J, Kechaou M, Jlidi R. Male breast cancer. *Tunis Med* 2003 Jan;81(1):48-54
94. Albo D, Ames FC, Hunt KK, Ross MI, Singletary SE, Kuerer HM. Evaluation of lymph node status in male breast cancer patients: a role for sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2003 Jan;77(1):9-14
95. Pich A, Margaria E, Chiusa L. Proliferative activity is a significant prognostic factor in male breast carcinoma
96. Kreusel KM, Heimann H, Wiegel T, Bornfield N, Foerster MH. Choroidal metastasis in men with metastatic breast cancer. *Am J Ophthalmol* 1999 Aug;128(2):253-5
97. Dabbs. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2002 Churchill Livingstone.