



Revista Chilena de Cirugía

ISSN: 0379-3893

editor@cirujanosdechile.cl

Sociedad de Cirujanos de Chile
Chile

IBÁÑEZ R., GLADYS; CALDERÓN G., MARÍA ELSA; MÁRQUEZ Z., DOMINGO
Cáncer de mama en hombres: Situación actual a nivel mundial y nacional
Revista Chilena de Cirugía, vol. 63, núm. 1, febrero, 2011, pp. 95-101
Sociedad de Cirujanos de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=345531946018>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Cáncer de mama en hombres: Situación actual a nivel mundial y nacional*

Drs. GLADYS IBÁÑEZ R.¹, MARÍA ELSA CALDERÓN G.¹ DOMINGO MÁRQUEZ Z.¹

¹ Unidad de Patología Mamaria-Complejo Hospitalario San José. Santiago, Chile.

Male breast cancer: Review of a world and national situation

Introducción

El cáncer de mama, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial; en Chile ocupa el 2º lugar; con una tasa de mortalidad del 13,3/100.000 mujeres según datos del Ministerio de Salud del año 2007, siendo precedida sólo por el cáncer de vesícula biliar con tasas de 17,8¹. La incidencia del cáncer de mama en mujeres según los registros del servicio público en nuestro país es de 36,8/100.000 casos nuevos, notificados durante el período 2007.

La bibliografía internacional menciona al *Cáncer de Mama en Hombres (CMH)* como el responsable del 1% de todos los cánceres en el sexo masculino y el 1% de los cánceres de mama en general. A nivel nacional, sólo disponemos de datos generales del año 2002, en el que se reportó una mortalidad bruta del 0,14/100.000, todos ellos pacientes por sobre los 55 años de edad¹.

En nuestro hospital, dentro de la Unidad de Patología Mamaria (UPM) tenemos registrados hasta la fecha 463 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, atendidos entre enero de 2001 y noviembre de 2009; 4 de los cuales (0,86% del total de pacientes) son varones con 33, 63, 72 y 76 años cuyas características, antecedentes, histología tratamiento y sobrevida se describen a continuación (Tabla 1).

Epidemiología

Los antecedentes epidemiológicos encontrados sobre el CMH a nivel internacional, corresponden a datos limitados y diversos, debido principalmente a lo poco frecuente de la enfermedad, las variaciones epidemiológicas según raza y a situaciones endémicas específicas; tal es el caso de los hombres *judíos Ashkenazis*, familias judías provenientes de Europa Central y Oriental, en los que la incidencia es de 2-3/100.000 hombres, y que corresponde a una de las comunidades con un importante número de descendientes en nuestro país. También están los hombres europeos, que presentan índices de 1/100.000, los japoneses con solo 4-5/1.000.000; y el caso puntual de los africanos, en donde Uganda y Zambia presentan una incidencia anual del 5/100 y 15/100 hombres respectivamente, esto dado por la alta prevalencia de hepatitis B y C en su población, donde la falla hepática subsecuente sería la causal de un hiperestrogenismo secundario en ellos^{3,4}.

La edad de presentación referida en los diversos estudios fluctúa entre los 60 y 71 años de edad; sobre el 40% de los casos se diagnostica ya en estadio III o IV. El principal motivo de consulta sigue siendo en su gran mayoría una "masa palpable no dolorosa", asociado o no a ginecomastia previa; el motivo de la demora para el momento de la pri-

*Recibido el 22 de Abril de 2010 y aceptado para publicación el 12 de Julio de 2010.

Correspondencia: Dra Gladys Ibáñez R.
Profesor Zañartu 1085, Santiago, Chile.
gibanez@davila.cl

Tabla 1. Ficha clínica de los pacientes

<p>PACIENTE 1: Edad: 62 años. Motivo de Consulta: Ginecomastia Bilateral. Antecedentes Familiares: Hija con Ca. de mama localmente avanzado, diagnosticado el año 2009. Antecedentes Personales de Cáncer: No. Estadío al Diagnóstico: T4b N2 M1 - Mama Izquierda. Cirugía Realizada: Mastectomía total y Disección axilar Izquierda + Mastectomía total Derecha. Histología: Carcinoma Ductal Infiltrante poco diferenciado. Tamaño Tumoral: 2 x 2 cm. Ganglios Positivos: 2/24. Receptores Hormonales: Estrógeno = 100% - Progesterona = No realizado. Her2: (+). Quimioterapia: Sí => 12 semanas. Radioterapia: Sí => 5 semanas. Hormonoterapia: Sí => Tamoxifeno por 5 años. Sobrevida: 7 años y 10 meses - Sin recidiva tumoral. PTNM: T1 N1 M0. Cronología Terapéutica: Quimioterapia -> Radioterapia -> Cirugía -> Hormonoterapia.</p>	<p>PACIENTE 3: Edad: 76 años. Motivo de Consulta: Ginecomastia Bilateral. Antecedentes Familiares: Desconocidos. Antecedentes Personales de Cáncer: No. Estadío al Diagnóstico: T2 N1 Mx. Cirugía Realizada: Mastectomía total, Ganglio Centinela y Disección axilar Izquierda + Mastectomía total Derecha. Histología: Carcinoma Ductal Infiltrante poco diferenciado. Tamaño Tumoral: 2,2 x 2,8 x 1,8 cm. Ganglios Positivos: 1/9. Receptores Hormonales: Estrógeno = 90% - Progesterona = 90%. Her2: (+). Quimioterapia: No. Radioterapia: Si => 4 semanas. Hormonoterapia: Tamoxifeno por 5 años. Sobrevida: 2 años y 7 meses - Sin recidiva tumoral. PTNM: T2 N1 Mx. Cronología Terapéutica: Radioterapia -> Cirugía -> Hormonoterapia.</p>
<p>PACIENTE 2: Edad: 33 años. Motivo de Consulta: Ginecomastia Bilateral + aparición de masa palpable en mama derecha. Antecedentes Familiares: Sí, de 1ra. Línea. Antecedentes Personales de Cáncer: No. Estadío al Diagnóstico: T2 N0 Mx - Mama Derecha. Cirugía Realizada: Mastectomía total y Disección axilar Derecha + Mastectomía total Izquierda profiláctica. Histología: Carcinoma Ductal Infiltrante. Tamaño Tumoral: 4,2 x 3,3 x 2 cm. Ganglios Positivos: 3/10. Receptores Hormonales: Estrógeno = 90% - Progesterona = 80%. Her2: (+) en un 2%. Quimioterapia: Sí => 6 ciclos con FAC* y 18 ciclos con Taxanos. Radioterapia: Sí => Preoperatorio 4 semanas - Postoperatorio 5 semanas. Hormonoterapia: Sí => Tamoxifeno 3 años y luego Femara hasta su fallecimiento. Sobrevida: Fallecido a los 5 años y 3 meses del diagnóstico: Insuficiencia Hepática por implantes metastásicos en hígado, metástasis pulmonares y adenopatías retroperitoneales, retropancreáticas e intercavaoorticas. PTNM: T2 N1 M1. Cronología Terapéutica: Radioterapia -> Quimioterapia -> Cirugía -> Hormonoterapia.</p>	<p>PACIENTE 4: Edad: 72 años. Motivo de Consulta: Masa palpable mama izquierda. Antecedentes Familiares: No. Antecedentes Personales de Cáncer: No Estadío al Diagnóstico: T3b N0 Mx. Cirugía Realizada: Mastectomía total +Disección axilar Izquierda y Mastectomía total Derecha. Histología: Carcinoma Ductal Infiltrante Micropapilar. Tamaño Tumoral: 3,1 x 3 x 2,2 cm. Ganglios Positivos: 0/20. Receptores Hormonales: No registrados. Her2: No. Quimioterapia: No. Radioterapia: No. Hormonoterapia Sobrevida: 7 meses - Sin recidiva tumoral. PTNM: T3 N0 M0. Cronología Terapéutica: Cirugía => Hormonoterapia.</p>

*FAC: 5 - Fluorouracilo - Adriamicina - Ciclofosfamida.

mera consulta es en general el desconocimiento de la enfermedad y los prejuicios al respecto; lo que significa un diagnóstico tardío, en pacientes portadores de un mayor número de comorbilidades y contraindicaciones médicas para poder efectuar el tratamiento correspondiente^{3,5}.

Factores de riesgo

Al igual que en la mujer, los factores de riesgo con evidencia científicamente comprobada para el desarrollo de un cáncer de mama en el hombre son básicamente los desórdenes hormonales, los antecedentes familiares y las mutaciones de determinados genes predisponentes. Sin embargo en ellos existe además una gama de factores asociados que podrían tener cierta influencia en terminar desencadenando la enfermedad⁴.

Los desórdenes hormonales descritos, se refieren a un aumento de los niveles circulantes de estrógenos y/o una deficiencia en la síntesis o acción de la testosterona. Estas alteraciones pueden ser causadas por trastornos a nivel de la síntesis testicular de testosterona: orquitis, orquiectomías, testículo no descendido, hernia inguinal congénita y otros⁷.

El *hiperestrogenismo* se puede presentar en pacientes con daño hepático crónico, cirróticos, o pacientes usuarios de drogas hepatotóxicas en forma crónica, como metrotexato, amiodarona, carbamazepina, etc. (El daño hepático impide la inactivación de los estrógenos circulantes y disminuye la extracción hepática de androstendiona, la cual es sustrato para la síntesis de estrógenos).

La lista de fármacos que pueden estar relacionados a la alza de estrógenos es extensa. Muchos medicamentos de uso frecuente son antagonistas de la testosterona, las drogas antineoplásicas pueden disminuir su síntesis por un efecto tóxico en las células de Leydig. La cimetidina y la espironolactona inhiben la unión de andrógenos a sus receptores.

Drogas de abuso como la marihuana y la heroína producen ginecomastia por mecanismos desconocidos. El alcohol disminuye la síntesis de testosterona y el número de receptores testiculares para gonadotropina. Los hombres obesos representan un doble riesgo, porque al tener una mayor aromatización periférica de andrógenos, sintetizan mayor cantidad de estrógenos circulantes.

También deben ser tomados en cuenta, aquellos pacientes que consumen estrógenos exógenos en forma voluntaria como parte del tratamiento del cáncer de próstata o los transexuales.

Historia familiar y personal

Registros actuales indican que el 20% de los

hombres con cáncer de mamas, tienen antecedentes familiares de 1ra línea, lo que equivale a 2-3 veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida y que además este riesgo se duplica exponencialmente con el número de familiares afectados^{8,9}.

El CHM se ha reportado en grupos familiares con historia de cáncer colorrectal hereditario no polipoide y en el síndrome de Cowden. Estos pacientes tienen un 30% de posibilidades de hacer un cáncer en la mama contralateral y altas probabilidades de desarrollar un 2° tumor primario de tipo gastrointestinal, pancreático, prostático, y/o cáncer de piel del tipo melanocítico y no melanocítico¹⁰.

Alteraciones genéticas

Son ampliamente conocidas las mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA2 como factores de riesgo relacionados con la aparición del cáncer de mamas tanto en hombres como mujeres. Para las familias de alto riesgo, el BRCA2 se encuentra presente en un 60% de los casos, y el BRCA1 lo hace en un 10%, sin embargo, ésta no es una constante, ya que la presencia de estas alteraciones asociadas al cáncer de ovario y de mama, va a variar extremadamente entre distintas poblaciones raciales y grupos étnicos, con fluctuaciones desde un 4 a un 40% entre ellas, razón que explicaría porqué no todos aquellos pacientes con la enfermedad diagnosticada o sus familiares, son portadores de dichas mutaciones^{4,12}.

En USA, se estudiaron a 1.939 familias con historia de cáncer de mama (más de un miembro por familia con la enfermedad diagnosticada), de los cuales 97 pacientes eran hombres. A través del estudio genético de las cohortes, se pudo encontrar que el riesgo acumulado (RA) para desarrollar el cáncer era mayor en aquellos hombres que presentaban alterado el BRCA1 y el BRCA2 al comparar con aquellos hombres que no portaban la mutación. La edad promedio para la aparición de la neoplasia era alrededor de los 30 y 40 años, con un descenso progresivo a medida de que aumentaba la edad del grupo en estudio. Esta tendencia fue particularmente marcada en aquellos portadores del BRCA2, dado que el riesgo relativo (RR) a los 30 años era 22,3 veces mayor que a los 70 años. Durante la investigación, se observó que el RR para presentar CMH a los 70 años era de 1,2 en los que tenían la alteración en el BRCA1 y de 6,8 para los que la tenían en el BRCA2. Análisis que demuestra la importancia del estudio genético como factor de riesgo predictor del CMH en delimitados grupos (familias) de alto riesgo¹³.

Los criterios actuales mundialmente aceptados para realizar el estudio genético son¹⁴:

1. Hombres con cáncer que tengan historia familiar de cáncer de mama u ovario, en familiares de 1ra y 2da línea, diagnosticados antes de los 50 años.
2. Hombres con diagnóstico de cáncer de mama independientemente de su historia familiar.
3. Hombres con diagnóstico de cáncer de próstata que tienen historia familiar de cáncer de mama u ovario en familiares de 1ra y 2da línea, diagnosticados antes de los 50 años.
4. Hombres judíos/Ashkenazis, portadores de alteraciones BRCA en 2,5% de los casos.

HER2. Es un protooncogen identificado en las *biopsias core* o biopsias excisionales, cuya sobreexpresión por sí sola, no se asocia significativamente al cáncer de mama: 5% en hombre y 15% en mujeres. Sin embargo, la asociación del BRCA2 y el HER2 se relaciona a un mayor grado histológico y a una mayor agresividad tumoral¹⁵.

Diagnóstico

El motivo de consulta más frecuente en los hombres es principalmente una masa palpable no dolorosa en la mama, sin embargo, ellos también pueden presentar descargas por el pezón o inversión del mismo, edema, retracción, ulceraciones de la piel, o linfonodos axilares palpables¹⁶.

La ginecomastia, independientemente de su edad de presentación, no representa mayor riesgo de desarrollar CMH. Las probabilidades de presentar esta enfermedad, son las mismas que las de la población general sin ginecomastia^{3,7}.

Frente a la sospecha clínica del tumor, el abordaje inicial se debe basar en la asociación de tres herramientas esenciales para el diagnóstico del cáncer de mamas: Examen físico, imágenes (Figura 1) e histología. Deben ser solicitadas ecografía mamaria y mamografía bilateral en forma simultánea para programar la toma de muestra histológica mediante una biopsia Core, biopsia incisional o biopsia excisional.

Histología y receptores hormonales

El tipo histológico encontrado en el hombre en más del 90% de los casos es el carcinoma ductal infiltrante, seguido por el carcinoma ductal *in situ* y como se puede ver en la Tabla 2, en mucha menor frecuencia los papilares, mucinosos y medulares^{19,20}.

El carcinoma lobulillar se describe asociado además, en hombres con el síndrome de Klinefelter, la alteración cromosómica más común en humanos y que se caracteriza por presentar un cromosoma X supernumerario (46 XXY); así como también en

algunos pacientes genotípicamente normales sin evidencia de sobre exposición a estrógenos, sin embargo, dada su baja frecuencia de presentación, no se ha estudiado mas en profundidad^{21,22}.

La presencia de receptores hormonales para estrógenos, progestágenos o andrógenos, es trascendental en el tratamiento integral del paciente con cáncer de mama, dado que permite bloquear hormonalmente a las células tumorales que puedan permanecer en el paciente después de la cirugía, paralizando la proliferación o multiplicación tumoral (efecto citostático) y además inhibir el crecimiento de las células tumorales, favoreciendo los mecanismos de apoptosis.

Múltiples estudios realizados, indican que el porcentaje de receptores tumorales presentes en los hombres es mucho mayor que el encontrado en las mujeres²³. Sus receptores de estrógeno son positivos en alrededor de 80-90% comparados con 75% de las mujeres; mientras que los receptores para progesterona lo son en un 73-81% comparado con 65,9%¹⁵, hecho que permite acceder a los distintos protocolos de hormonoterapia, incidiendo favorablemente en la sobrevida del paciente. Este porcentaje tiende a aumentar con la edad tanto en hombres como mujeres postmenopáusicas¹⁶. La expresión de receptores de andrógenos varía de un 39 a 95%².

Se cree que un ambiente con escasez de estrógenos (como en el hombre o en la mujer postmenopáusica), podría proveer una mayor "avidez" de los receptores en los tejidos, y que por eso existiría una mayor expresión de los mismos²⁶ (Tabla 3).

Tratamiento avanzado y loco-regional

En la actualidad, el tratamiento del CMH sigue siendo una extrapolación de los datos obtenidos y conductas realizadas con mujeres postmenopáusicas portadoras del cáncer. Sin haberse realizado aún ningún estudio prospectivo aleatorizado de alto impacto que modifique las líneas de tratamiento a seguir.

Cirugía. Piedra angular del tratamiento contra el CMH. El procedimiento actualmente más utilizado y descrito en la bibliografía es la mastectomía radical modificada con disección axilar, pero se describe la posibilidad de realizar una mastectomía total simple junto al estudio del ganglio centinela en aquellos tumores menores de 3 cm y sin linfonodos axilares palpables^{9,12}. La presencia de infiltración ganglionar axilar, ha demostrado ser un importante predictor en la sobrevida general a largo plazo²⁸.

En general, se mantienen las mismas indicaciones y contraindicaciones que en la mujer. En casos avanzados con importante compromiso de piel, se ofrece también la alternativa de un colgajo de Músculo

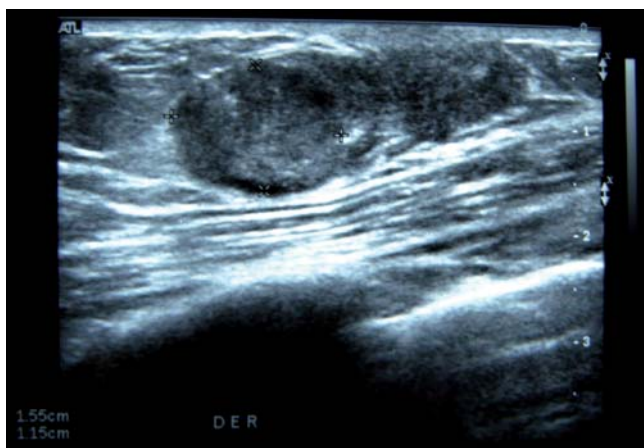


Figura 1. Ecografía mamaria de paciente N° 2, se evidencia nódulo mamario de 1,55 x 1,15cm.

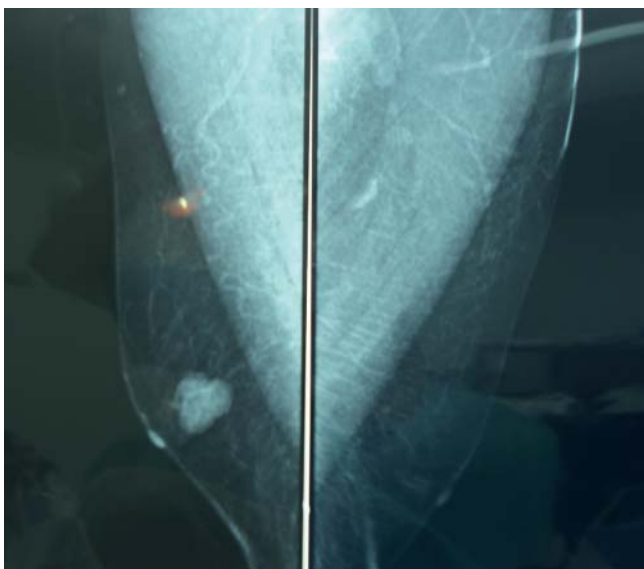


Figura 2. Mamografía de paciente N° 2.

Recto Anterior (TRAMP), músculo dorsal o bien un injerto dermo-epidérmico (IDE) para cubrir el defecto²⁹.

En forma anecdótica han sido realizadas orquiectomías bilaterales, adrenalectomías e hipofisectomías como terapia paliativa en el CMH avanzado³⁰.

Radioterapia. Se da en general a los pacientes con un tumor de más de 5cm, a aquellos con márgenes cercanos < 10 mm o cuando el ganglio centinela en axila resulta (+). Las indicaciones son las mismas que en las mujeres: Preoperatorio en cánceres localmente avanzados y postoperatoria cuando el compromiso axilar es positivo. En Turquía, un estudio de 39 pacientes en distintos estadios de enfermedad, el 70% fue tratado con cirugía más Radioterapia postoperatoria, de ellos sólo uno presentó recidiva local, sin diferencias significativas en relación a la sobrevida del grupo.

Quimioterapia. Se utiliza el mismo esquema y número de ciclos que en la mujer; al ser usado en forma preoperatoria ayuda a un mejor manejo neoadyuvante. Pero desafortunadamente, al momento de diagnosticar el cáncer, la gran parte de los paciente son de edades avanzadas, con contraindicaciones médicas para recibir los fármacos habituales.

Los esquemas más usados³¹:

1. Ciclofosfamida + Metrotexate + 5-Fluoracilo.
2. 5-Fluoracilo + Epirubicina + Ciclofosfamida.
3. Epirubicina + Ciclofosfamida.

Tabla 2. Factores de riesgo para el cáncer de mama en hombres

	Factores hormonales	Factores genéticos
<i>Alto riesgo</i>	Desórdenes hormonales: - Daño testicular - Daño hepático - Consumo de estrógenos	BRCA2 Síndrome de Klinefelter's Historia de cáncer de mama familiar
<i>Riesgo moderado/bajo</i>	Exposición ocupacional: - Calor - Radiación	BRCA1 CHEK2 Síndrome de Cowden
<i>Riesgo sospechado</i>	Exposición ocupacional: - Contaminación ambiental - Campos magnéticos - Ingesta de alcohol	AR CYP17

Tabla 3. Tipos histológicos del cáncer de mama en el hombre

Tipo histológico	%
Carcinoma ductal infiltrante	90
Grado I	20
Grado II	55
Grado III	25
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	10
Papilar invasor	2
Medular invasor	2
Mucinoso	1
Enfermedad de Paget	1
Lobulillar	1

Hormonoterapia. Previamente descrita, ha presentado rangos de respuesta adecuados en un 25% a 80% de los casos, según distintos estudios retrospectivos²⁹; depende en su uso de la positividad de los receptores hormonales. Los principales fármacos utilizados son el Tamoxifeno (bloqueador de los receptores estrogénicos), seguido por el Raloxifeno modulador selectivo de los receptores de estrógeno) y finalmente los Inhibidores de Aromatasa (IA) de 3era. Generación: Anastrozole (*Armindex®*), Letrozole (*Femara®*) y Exemestane (*Aromastin®*). Sin embargo, dado que en el hombre, el 80% de la producción de estrógenos, es dada por la aromatización periférica de andrógenos; existe un 20% de estos estrógenos que se liberan a la circulación directamente desde los testículos, situación sobre la cual los IA no tendrían ningún efecto.

Conclusión

Logramos ver a través del análisis, que el CMH es una enfermedad poco frecuente, pero con similar agresividad al compararlo con las mujeres del mismo estadio al momento del diagnóstico³³; Se presenta aproximadamente 8 a 10 años después que en ellas, por lo que el impacto de las comorbilidades y segundas neoplasias en el hombre son mayores.

Su baja frecuencia impide realizar proyectos de investigación más completos. Siendo el diagnóstico tardío la principal limitante para someter a los pacientes al tratamiento adecuado y así poder entender el comportamiento a largo plazo de la enfermedad y la sobrevida real del mismo. Es por esta razón que ante la sospecha clínica y una historia familiar sugerente, la consulta debe ser precoz.

Al igual que en el cáncer de mama en la mujer, la educación, prevención y difusión de la enfermedad,

es la principal conducta que debe seguir el personal de la salud. El consejo genético es una alternativa innovadora pero poco aplicable a nuestra realidad.

El objetivo del presente análisis bibliográfico, fue el de realizar una “puesta al día” de lo que acontece en relación al cáncer de mamas en el hombre, factores de riesgo, métodos diagnósticos, histología y líneas de tratamientos, con el fin de ofrecer las mejores alternativas a nuestros pacientes y sus familias.

Comentarios

Dada la baja frecuencia de este tipo de neoplasia y a la relevancia de un análisis genético adecuado para los pacientes afectados y sus descendencias, los casos clínicos descritos se encuentran actualmente bajo un estudio genético en curso, el que será publicado con posterioridad.

Nuestra casuística descrita de la UPM del Hospital San José, sólo pretende ilustrar la clínica y evolución de los pacientes con cáncer de mama atendidos en un hospital local, según las normas internacionales actuales ya establecidas para el manejo del CMH. El escaso número de pacientes no permite efectuar un análisis comparativo con los grandes grupos aquí presentados, pero deja de manifiesto la necesidad de crear una base de datos a nivel país, que permita conocer la prevalencia de esta neoplasia en Chile y en el futuro tomar las conductas médico-quirúrgicas adecuadas a la realidad nacional.

Agradecimientos: Agradecemos al trabajo en equipo de la Unidad de Anatomía Patológica del Complejo Hospitalario San José y a la matrona Teresa Tebas de nuestra unidad.

Referencias

- Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer de Mama en personas de 15 años y más. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
- Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi G. Male Breast Cancer. The Lancet 2006;367:595-604.
- Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male Breast Cancer. Crit Rev Oncol/Hematol. 2009; doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.04.003.
- Czene K, Bergqvist J, Hall P, Bergh J. How to treat male breast cancer. The Breast 2007;16:S147-54.
- Thomas DB, Jiménez M, Mc Tiernan A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stemhagen A. Breast cancer in men: Risk factors with hormonal implications. Am J Epidemiol. 1992;135:734-48.
- Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker J. 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;53:538-49.
7. Ewertz M, Lars H, Tretli S, Pedersen B, Kristensen A. Risk factor for male breast cancer – a case control study from Scandinavia. *Acta Oncol.* 200;40:467-71.
8. Stram-Hoang S, Ziogas A, Anton-Culver H. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2007;9(suppl 1):s10.
9. Liede A, Steven A, Narod. Hereditary and Ovarian Cancer in Asia: Genetic Epidemiology of BRCA1 and BRCA2. *Human Mutation* 2002;20:413-24.
10. Chuan Tai Y, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast Cancer Risk Among Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1811-4.
11. Liede A, Karlan BY, Steven A. Narod. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol.* 2004;22:735-42.
12. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I, Falchetti M, Masala G, Ceccarelli K, et al. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 116:577-86.
13. Cutuli B, Lacroze M, Dilhuydy JM, Velten M, De La-fontan B, Marchal C, et al. Male breast cancer: results of the treatments and prognostic factors in 397 cases. *Eur J Cancer* 1995;31A:1960-4.
14. Ribeiro G, Swindell R, Harris M, Banerjee S, Cramer A. A review of the management of the male breast carcinoma based on an analysis of 420 treated cases. *Breast* 1996;5:141-6.
15. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hottobagyi GN. Breast Carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101:51-7.
16. García A, García A, Redondo C. Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter's syndrome. A case with bilateral, synchronous, histologically different breast tumors. *Cancer* 1986;57:1181-3.
17. Michaels BM, Nunn CR, Roses DF. Lobular carcinoma of the male breast. *Surgery.* 1994;115:402-5. Review.
18. Olsson H. Estrogen receptors content in malignant breast tumors in men. A review. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5:283-7.
19. Murphy CE, Carder JP, Lansdown MRJ, Speirs V. Steroid hormone receptor expression in male breast cancer. *EJSO* 32; 2006: 44-7.
20. Cutuli B, Le-Nir CC, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2010;73:246-54.
21. Spear SL, Bowen DG. Breast reconstruction in a male with a transverse rectus abdominis flap. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:1615-7.
22. Doyen J, Italiano A, Largillier R, Ferrero JM, Fontana X, Thyss A. Aromatase inhibition in male breast cancer patients: biological and clinical implications. *Annals of Oncology Advance.* Access published October 27, 2009 (en prensa).
23. Yoney A, Kucuk A, Unsal M. Male breast cancer: A retrospective analysis. *Cancer/Radiothérapie* 2009;13: 103-7.
24. Willsher P, Leach I, Ellis I, Bourke J, Blamey R, Robertson J. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. *Am J Surg.* 1997;173:185-8.