

SECCIÓN DOCENTE

Cáncer de mama en el varón: revisión de la literatura y aportación de nuestra casuística

L. Comín¹, M. Oset¹, J. M. del Val¹, J. A. Muniesa², C. Pastor¹,
D. Escribano¹, M. González¹

¹Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. ²Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital General Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

Objetivos: Revisar los perfiles inmunohistoquímicos, aspectos genéticos y hormonales ligados a la expresión de tumores, factores pronósticos y tratamientos hormonales como inhibidores de la aromataasa en el cáncer de mama en el varón. Así mismo aportar nuestra casuística.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las palabras clave cáncer de mama, varón, clasificación molecular e inmunohistoquímica en los repertorios bibliográficos de Pubmed y Tripdatabase entre los años 2001-2011. Así mismo hemos realizado un estudio retrospectivo de los varones que han sido diagnosticados e intervenidos quirúrgicamente por cáncer de mama en nuestro hospital en los últimos 15 años.

Conclusiones: La clasificación según los marcadores inmunohistoquímicos del cáncer de mama permitiría distinguir aquellos con mejor y peor pronóstico, siendo el más favorable el tipo luminal A y sienta las bases del tratamiento tanto neo como adyuvante.

Palabras clave: Cáncer de mama. Varón. Clasificación molecular. Inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Objectives: To review the immunohistochemical profiles, genetic and hormonal aspects linked to the expression of tumors, prognosis factors and hormonal treatments, like aromatase inhibitor, in male breast cancer. Also, to report our casuistry.

Methods: A bibliographic review using the keywords breast cancer, male, molecular and immunohistochemical classifica-

tion was carried out on PubMed and Tripdatabase between 2001 and 2010. Also, we made a retrospective study of male patients with breast cancer diagnosed and treated in our hospital within the last 15 years.

Conclusions: The classification of breast cancer in male patients according to immunohistochemical markers would permit to distinguish between tumors with good or bad prognosis, being the luminal A type the most favourable, and assess the basis of neoadjuvant and adjuvant treatment.

Key words: Breast cancer. Male. Molecular classification. Immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

En Europa, el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres, siendo también la principal causa de muerte por cáncer. El cáncer de mama en el varón corresponde al 1% de esta patología (1-10). Corresponde a menos del 0,2% de todos los fallecimientos por cáncer en el hombre (1). La rareza de esta enfermedad impide la existencia de ensayos clínicos aleatorizados con largas series siendo la mayoría de la información extraída de series cortas y de estudios retrospectivos (2-5), así como de datos extrapolados de los estudios sobre el cáncer de mama en la mujer (3,6,7). Aunque la incidencia es baja, existe un incremento progresivo (4,5,8-10) aumentando así el interés por esta patología infrecuente.

En este trabajo hemos revisado los perfiles inmunohistoquímicos, aspectos genéticos y hormonales ligados a la expresión de tumores, factores pronósticos y tratamientos hormonales como inhibidores de la aromataasa en el cáncer de mama en el varón. Así mismo aportamos nuestra casuística.

Recibido: 18-06-11.

Aceptado: 05-12-11.

Correspondencia: Laura Comín Novella. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General Obispo Polanco. Avda. Ruiz Jarabo, s/n. 44001 Teruel. e-mail: licomin@salud.aragon.es

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las palabras clave “breast neoplasm, male, and immunohistochemical” en diferentes combinaciones en los repertorios bibliográficos de Pubmed entre los años 2001-2011. Al introducir las palabras clave “breast neoplasm” y “male” se encuentran 28.815 artículos que al limitar a los últimos 10 años disminuyen a 12.231. Al añadir a esta búsqueda la palabra “immunohistochemistry” se reseñan 1.237. En la base de datos Tripadatabase introduciendo las palabras clave “breast neoplasma” y “male” entre los años 2001 y 2011 hallamos 2.794 artículos y si añadimos la palabra clave “immunohistochemistry”, 107. También hemos buscado en las mismas bases de datos, trabajos reseñados por los autores de los artículos seleccionados con esta búsqueda que nos han parecido interesantes.

Así mismo hemos realizado un estudio retrospectivo de los varones que han sido diagnosticados e intervenidos quirúrgicamente por cáncer de mama en nuestro hospital en los últimos 15 años.

CARACTERIZACIÓN SEGÚN LOS PERFILES INMUNOHISTOQUÍMICOS

Los subtipos moleculares no se han estudiado específicamente en el cáncer de mama en el varón, y sus resultados se extrapolan del comportamiento clínico y biológico del cáncer de mama en la mujer y su correlación con los patrones inmunohistoquímicos (7). El cáncer de mama en el varón expresa con más frecuencia receptores hormonales que en la mujer (9), teniendo receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) aproximadamente en el 90 y el 81% de los casos respectivamente, incrementándose estos porcentajes al aumentar la edad del paciente (4). Sin embargo, en las mujeres este porcentaje es del 76% para RE y 66,7% para RP (9).

En el cáncer de mama de la mujer se han descrito 5 categorías para clasificar los tumores según diferentes marcadores inmunohistoquímicos (11). Esta clasificación tiene connotaciones en la supervivencia y en la respuesta al tratamiento (12-15).

Si el tumor tiene receptores hormonales positivos, se denomina luminal, siendo un subgrupo luminal A si presenta RE altamente positivos y RP positivos y Ki 67 menor del 14% y el subgrupo luminal B, suele presentar RE y RP moderadamente positivos y Ki 67 mayor del 14%.

Los que presentan receptores hormonales negativos se pueden clasificar, en función de la expresión del receptor tipo I del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-II o HER2NEU), en tumores HER2NEU, cuando presentan sobreexpresión de esta molécula, o tumores triple negativos. Estos últimos, a su vez, deben subclasificarse en verdaderos triples negativos o en tumores basal-like si expresan citoqueratinas 5/6.

En la serie de Ge y cols. sólo se incluyen pacientes varones con tumores luminal A y B, sin haber de los otros grupos. Esta distribución difiere de lo encontrado en largas series femeninas (7). Se desconoce si la escasez o ausencia de los subtipos desfavorables, tales como HER2+/ER-, subtipo basal o sin clasificar, de carcinoma de mama en los hombres, se asocia con un pronóstico favorable (7). También se ha descrito menor sobreexpresión de HER2NEU (15). Sin embargo, los datos sobre HER2 en el cáncer de mama masculino son escasos, por lo que es difícil sacar conclusiones sobre el efecto de los mismos en el pronóstico (16).

Esta clasificación permite distinguir aquellos tumores que responderán bien al tratamiento hormonal (los luminal, sobre todo el tipo A) y a la quimioterapia, sabiéndose que la neoadyuvancia presentaría más respuestas en los basal like y los HER2+ (17).

IDENTIFICACIÓN DE OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Factores inmunohistoquímicos

Los niveles de receptores de hormonas en el cáncer de mama en los hombres se aproximan mucho a los que se encuentran en el cáncer de mama en la mujer post-menopáusica (15), y se ha descrito un pronóstico más favorable cuando los RE y RP son positivos, tanto en el hombre como en la mujer. Parece existir una mayor supervivencia con intervalos libres de enfermedad en los pacientes con tumores tipo luminal (13,18), sobre todo el de tipo A que probablemente corresponde a los tumores más diferenciados (11), y tienen peor pronóstico los tumores *basal like* y triple negativo, presentándose estos más frecuentemente en personas jóvenes (17). Estos tipos de tumores tienen una supervivencia más corta tras el primer evento metastático que el resto de tumores que pertenecen a otro subgrupo molecular (17). La sobreexpresión de HER2 es un factor de riesgo ya conocido que se asocia con una pobre supervivencia en mujeres con carcinoma de mama (7). Basado en estudios de mujeres con cáncer de mama, el EGFR se encuentra sobreexpresado en los carcinomas agresivos y metastáticos (19). Los luminal A se asocian a tumores con baja tasa de recurrencia locorregional (19), siendo en la mujer luminal A del 1% y, en cambio, en los HER2+ del 15% (20), aunque algunos estudios afirman que la diferencia no es significativa cuando se ajusta según el tamaño, el estado ganglionar o la edad (5).

Otro parámetro relacionado de forma independiente con el pronóstico del cáncer de mama masculino es el elevado índice de proliferación celular (19). Los tumores con elevado índice de proliferación tumoral tienen peor pronóstico y más probabilidad de causar enfermedad a distancia, aunque se ha sugerido que podrían presentar mejor respuesta a la quimioterapia (18). Igualmente está demostrada la eficacia de tratamiento anti-HER2 (trastu-

zumab, lapatinib) en carcinomas de mama en el varón HER+ (21).

Los tumores luminal B en el varón, tienen mayor tendencia a afectar ganglios debido a que están más frecuentemente asociados con un Ki 67 elevado, un factor desfavorable tanto en el hombre como en la mujer (7,18), y presentan una mayor recidiva local y regional (19).

Factores histopatológicos diferenciales respecto a la mujer

El resultado del estudio anatomopatológico es similar al de las mujeres: predomina el carcinoma ductal infiltrante (85-90%) (16), siendo el carcinoma lobulillar extremadamente raro, reflejo del escaso desarrollo de los lobulillos en los hombres y la abundancia relativa de los conductos (1).

El sexo no es un factor pronóstico significativo de la supervivencia, puesto que se han visto tasas similares en varios estudios en los que se estratifican las poblaciones de hombres y mujeres teniendo en cuenta la estadificación y la edad (5,22,23). El peor pronóstico que se achaca al carcinoma de mama en el varón no es sino la consecuencia de diagnósticos más tardíos (24), en edades más avanzadas y con peor estadio tumoral (4), es decir, el pronóstico depende, como en el caso de los cánceres en la mujer, del tamaño tumoral, la afectación linfática, el estadio tumoral y los marcadores inmunohistoquímicos (8,9). La supervivencia a los 5 años se estima en el 85% cuando no hay ganglios afectos y en el 57% cuando hay afectación ganglionar (8). Esta supervivencia ha ido aumentando a la vez que se ha ido considerando y tratando como si fuera un cáncer de mama en la mujer postmenopáusica (21). En la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) los resultados preliminares sugieren que los hombres tienen una peor supervivencia que las mujeres en estadios del I al III. Sin embargo, las tasas de supervivencia relativa, que se ajustan a la edad en el diagnóstico y la menor esperanza de vida, son bastante similares en ambos sexos (16).

A excepción de una edad media ligeramente superior en el diagnóstico, en los hombres existe una similitud sorprendente en la historia natural del cáncer respecto al de las mujeres después del tratamiento inicial (24).

Los hombres a los que ya se les ha diagnosticado un cáncer de mama tienen un riesgo elevado de padecer un segundo cáncer primario (25), ya sea en la mama contralateral o en otra localización, beneficiándose, por este motivo, de una vigilancia estrecha y a largo plazo (26).

Factores epidemiológicos

La edad es el factor aislado más importante en el cáncer de mama en el varón (10), existiendo un incremento exponencial con la edad hasta los 80 años, donde hay una meseta (4).

Al parecer, los hombres de raza negra con cáncer de mama tienen peor pronóstico que los de raza blanca, pero es debido a que se diagnostican y tratan en estadios más avanzados (26). En todos los rangos de edad, el hombre de raza afroamericana tiene una incidencia de enfermedad más elevada que el de raza caucásica, en cambio, en las mujeres negras la incidencia es menor excepto para las que tienen una edad inferior a 40 años (16). En algunos trabajos, como el de Brenner y cols. se establece un riesgo más elevado en judíos (27), al igual que para el caso de las mujeres. Otros factores de riesgo descritos son la obesidad, el alcoholismo, el tabaquismo (10,26), el bajo nivel sociocultural, traumatismo torácico, tuberculosis, hipertiroidismo (5) y el uso de pesticidas (10,28). En el caso de la ingesta excesiva de alcohol, el incremento del riesgo para cáncer de mama se debe a su influencia con los niveles hormonales (29).

La ginecomastia se ha descrito como factor de riesgo, pero no está claro si es en sí un factor de riesgo o los factores de riesgo para padecer un cáncer de mama son los mismos que para la ginecomastia (16).

La exposición a radiación en el tórax en la juventud (10), como por ejemplo en los pacientes con antecedente de linfoma de Hodgkin (4) tratado con radioterapia, también es un riesgo para padecer cáncer de mama.

IMPORTANCIA E IMPLICACIÓN DE TRATAMIENTOS HORMONALES COMO INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Como ya se ha comentado, en los varones los tumores suelen tener los receptores de estrógenos y progesterona positivos en un porcentaje mayor al de las mujeres (26), por lo que tienen buena respuesta a la hormonomoterapia (30), entendida esta como un aumento en la supervivencia libre de enfermedad (8). La presencia de receptores de progesterona es un factor de buena respuesta al tratamiento con tamoxifeno (18), así este es el de primera línea en estos pacientes, y también se emplea en pacientes con metástasis y receptores estrogénicos positivos, ya que presentan respuestas positivas en el 80% de ellos. Los efectos secundarios del tamoxifeno son conocidos por ser importantes en los hombres, como los sofocos, depresión, aumento de peso, fenómenos tromboembólicos e impotencia (26,31). La segunda línea de tratamiento es la orquiectomía o el uso de agonistas de la GnRH (26).

Desde hace más de una década se han introducido en clínica los inhibidores de aromatasa como fármacos útiles en la hormonomoterapia de los tumores hormonossensibles en el cáncer de mama en la mujer. Este tipo de fármacos reducen significativamente los niveles circulantes de estrógenos mediante el bloqueo de la conversión de andrógenos a estrógenos en las mujeres. Juegan ahora un papel fundamental en el manejo del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas y ha conducido a mejoras sig-

nificativas de los resultados (24). En el cáncer de mama masculino el ambiente con baja concentración de estrógenos endógenos y la expresión de receptores de progesterona se aproxima al de las mujeres postmenopáusicas, siendo, sin duda, una importante diana terapéutica en un futuro para los hombres con esta enfermedad (15). Existen tanto moléculas reversibles (anastrozol, letrozol) como irreversibles (exemestano), aunque su utilidad en el caso del varón es controvertida y no está establecida, dado que el origen de los estrógenos que bloquean estos fármacos estriba en la conversión periférica por aromatasa de andrógenos circulantes, y el 20% de los estrógenos que se encuentran en el hombre se producen en los testículos, siendo independientes a dicha enzima (8,26). La combinación de los inhibidores de la aromatasa con hormona análoga de la gonadotropina (GnRH) está bajo investigación, y se requieren más estudios al respecto para demostrar las ventajas de estos fármacos (3). De todos modos, hay datos muy limitados respecto al uso de los inhibidores de la aromatasa en el hombre, pero informes de casos aislados han documentado una capacidad de respuesta en la enfermedad metastásica (32).

ASPECTOS GENÉTICOS Y HORMONALES LIGADOS A LA EXPRESIÓN DE TUMORES

Aunque la etiología tumoral es incierta, los niveles hormonales juegan un papel importante en la etiopatogenia del proceso. Anomalías testiculares, como el testículo no descendido, hernia inguinal congénita, orquiectomía, orquitis e infertilidad se asocian con un riesgo de cáncer de mama aumentado (28,33). Estas enfermedades se asocian a hiperestrogenismo e hipoandrosteronismo, al igual que la cirrosis, la obesidad (26) y pacientes como los transexuales tratados con derivados estrogénicos (5), las terapias para el cáncer de próstata o el uso de finasteride para la hipertrofia de próstata y la alopecia (33,34). Aunque la relación entre la obesidad y el cáncer de mama es compleja y difícil de entender, un factor importante es el aumento de la producción de estrógenos en el tejido adiposo de las mujeres obesas después de la menopausia (35). Además, la obesidad es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de metástasis a distancia (35), habiéndose demostrado un incremento del riesgo del 80% en pacientes obesos con un índice de masa corporal superior a 30 respecto a los de índice de masa corporal por debajo de 25 (16).

Aproximadamente entre el 15-20% de los hombres con cáncer de mama cuentan con una historia familiar de cáncer de mama u ovario (16). Los factores de riesgo relacionados con la predisposición genética incluyen el síndrome de Klinefelter, la historia familiar y las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (36). Una de las condiciones médicas más fuertemente asociadas al cáncer de mama en el varón es el síndrome de Klinefelter (28), que se presenta en el 3-7% de los casos (4). En este síndrome, el paciente es fenotípicamente varón, con ginecomastia,

testículos pequeños, anespermia e incremento de la FSH (hormona estimulante de folículos), presenta un genotipo 47 XXY (26). En los últimos años está en auge el estudio de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, ambas ligadas a un aumento en la incidencia de cáncer de mama en la mujer. La mutación BRCA1 se piensa que ocurre en el 45% de los casos de cáncer de mama que se transmiten genéticamente y en el 80% de los que existe una historia familiar de cáncer de mama bilateral y cáncer de ovario (26). Easton y cols. demostraron que en las mujeres con mutación de gen BRCA1, el riesgo de cáncer de mama antes de los 50 años es del 50% y se incrementa al 80% a los 65 años (37). En el hombre se cree que esta relación se da con menos frecuencia, siendo la mutación en el gen BRCA2 un factor de riesgo para el cáncer de mama más importante que la mutación BRCA1 (22), asociándose a enfermedades más avanzadas. Un hombre que presente una mutación BRCA2 tiene un riesgo del 6% de presentar cáncer de mama antes de los 70 años (9). Estos riesgos son suficientes para aumentar la concienciación del cáncer de mama entre los hombres en las familias BRCA2 y subrayar la importancia de la pronta presentación con síntomas mamarios (38).

RESULTADOS DE NUESTRA SERIE

Hemos realizado un análisis retrospectivo de la base de datos del Registro Hospitalario de Tumores del Hospital General de Teruel Obispo Polanco desde 1994 hasta 2009. Las variables estudiadas han sido: edad, tipo histológico, perfiles inmunohistoquímicos, tratamiento recibido (tanto quirúrgico como oncológico), tamaño tumoral (T) en centímetros (cm), estadio ganglionar (N), presencia o ausencia de metástasis a distancia (M), clasificación del estadio tumoral según la clasificación TNM y supervivencia con o sin enfermedad.

Durante este periodo de tiempo se han diagnosticado y tratado 9 pacientes varones con cáncer de mama. El total de casos de cáncer de mama en mujeres durante estos 15 años ha sido de 708, con una relación entre varón y mujer de 1:78, lo que corresponde al 1% del total de cáncer de mama en nuestro medio (Tabla I).

Tabla I. Estadio tumoral según la clasificación UICC tanto en las mujeres como en los hombres durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 1994-2009

Estadio (UICC)	Mujeres %	Hombres %	(n°)
0	7,7%	0%	
I	18,6%	22,2%	(2)
IIA	25,8%	11,1%	(1)
IIB	20,9%	0%	
IIIA	13,2%	11,1%	(1)
IIIB	3,7%	44,4%	(4)
IIIC	5,7%	0%	
IV	4,3%	11,1%	(1)

Respecto a los hombres, la edad media es de 65 +/- 6 años, unos 10 años más que en la mujer. En todos los casos se trató de un carcinoma ductal infiltrante, y el tratamiento fue mastectomía radical modificada. En 7 casos el tumor estaba localizado en la región retroareolar, en 1 caso en cuadrantes inferiores y en el otro caso en cuadrantes externos.

En relación con la clasificación molecular, todos ellos tenían un patrón luminal. El primero de nuestra serie no podemos saber si era luminal A o B debido a que sólo conocemos que tenía receptores de estrógenos moderadamente positivos. Del resto, 3 eran luminal A y 5 luminal B.

El tamaño medio del tumor en su diámetro máximo (T) fue $3 \pm 0,7$ cm. Acerca de la variable de ganglios aislados (N), de los 9 pacientes, 4 de ellos no tenían ganglios afectos (N0), 1 era N1 y 4 resultaron ser N2. La media del número de ganglios afectos fue 2 ± 3 ganglios (mediana 1, rango 0-8) y de los aislados 19 ± 6 ganglios.

Referente al tratamiento oncológico complementario, 1 paciente recibió quimioterapia neoadyuvante con doxorubicina, ciclofosfamida y taxanos, y 6 pacientes quimioterapia adyuvante; 1 con la misma pauta, 4 con CMF (ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracilo) y 1 sólo con taxanos.

Cinco casos recibieron radioterapia adyuvante y el 100% recibió hormonoterapia (5 con tamoxifeno, 2 con inhibidores de la aromatasas y 2 con ambos).

En la actualidad 4 pacientes siguen vivos sin enfermedad activa, 1 paciente permanece vivo pero con metástasis óseas y 4 pacientes fallecieron debido a progresión de la enfermedad, a los 7, 10, 21 y 146 meses (un paciente con metástasis pulmonares, otro pulmonares y cutáneas, otro con metástasis óseas y otro paciente con metástasis óseas y cutáneas).

De nuestros 4 pacientes fallecidos, 1 es el que no podemos clasificar en luminal A o B por falta de información y los otros 3 son luminal B. Por lo tanto, están libres de enfermedad 2 casos luminal A y 2 luminal B y el otro que queda, también luminal A, está vivo pero presenta metástasis óseas. Con estos datos no podemos afirmar que los pacientes con patrón luminal A presentan mejor pronóstico porque nuestra serie es corta, pero sí parece haber una relación positiva. En contraposición a nuestra breve experiencia, el trabajo del Dr. Lanitis concluye que no existe una clara evidencia de que el estado de los marcadores inmunohistoquímicos tenga valor pronóstico en el cáncer de mama en el varón (8).

CONCLUSIONES

Tras la presente revisión, se puede concluir que el cáncer de mama en el varón es una patología infrecuente que tratamos y clasificamos según los datos extrapolados del cáncer de mama en la mujer, teniendo un comportamiento similar al cáncer que se presenta en la mujer postme-

nopáusica. La edad media al diagnóstico es unos 10 años más tarde que en la mujer. La clasificación según los marcadores inmunohistoquímicos permitiría distinguir aquellos con mejor y peor pronóstico, siendo el de mejor pronóstico el luminal A, y sienta las bases del tratamiento tanto neo como adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

- Burga AM, Fadare O, Linger RA, Tavassoli FA. Invasive carcinomas of the male breast: a morphologic study of the distribution of histologic subtypes and metastatic patterns in 778 cases. *Virchows Arch* 2006;449(5):507-12.
- El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A, Li H, Joseph KA, Ditkoff BA, et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg* 2004;139(10):1079-82.
- Zhou FF, Xia LP, Wang X, Guo GF, Rong YM, Qiu HJ, et al. Analysis of prognostic factors in male breast cancer: a report of 72 cases from a single institution. *Chin J Cancer* 2010;29(2):184-8.
- Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10(7):471-9.
- Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS, Kulkarni DM, Singhal H. Male breast cancer: is the scenario changing. *World J Surg Oncol* 2008;16(6):58.
- Marchal F, Salou M, Marchal C, Lesur A, Desandes E. Men with breast cancer have same disease-specific and event-free survival as women. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):972-8.
- Ge Y, Sneige N, Eltorkey MA, Wang Z, Lin A, Gong Y, et al. Immunohistochemical characterization of subtypes of male breast carcinoma. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):R28.
- Lanitis S, Rice AJ, Vaudhan A, Catheart P, Filippakis G, Al Mufti R, et al. Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg* 2008;32(11):2471-6.
- Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, Robertson JFR. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103(1):11-21.
- Speirs V, Shaaban AM. The rising incidence of male breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(2):429-30.
- Eusebi V. Classifications and prognosis of breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Breast J* 2010;16(Suppl.1):S15-6.
- Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Brooks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PloS Med* 2010;25;7(5):e1000279.
- Zaha DC, Lazar E, Lazureanu C. Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Rom J Morphol Embriol* 2010;51(1):85-9.
- Bertolo C, Guerrero D, Vicente F, Cordoba A, Esteller M, Ropero S, et al. Differences and molecular immunohistochemical parameters in the subtypes of infiltrating ductal breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2008;130(3):414-24.
- Hache KD, Gray S, Barnes PJ, Dewar R, Younis T, Rayson D. Clinical and pathological correlations in male breast cancer: intratumoral aromatase expression via tissue microarray. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105(2):169-75.
- Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. *J Clin Oncol* 2010;28(12):2114-22.
- Reis-Filho JS, Tutt NJ. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008;52(1):108-18.
- Piñero A, Ferri B, Polo L, Canteras M, Sola J, Bermejo J. Positive progesterone receptors and cell proliferation index: an independent association with breast cancer in males. *Breast* 2010;19(2):133-6.
- Reis-Filho JS, Milanezi F, Carvalho S, Simpson PT, Steeke D, Savage K, et al. Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization analysis. *Breast Cancer Res* 2005;

- 7(6):R1028-35.
20. Voduc KD, Cheang CU, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1684-91.
 21. Liukkonen S, Saarto T, Mäenpää H, Sjöström-Mattson J. Male breast cancer: a survey at the Helsinki University Central Hospital during 1981-2006. *Acta Oncol* 2010;49(3):322-7.
 22. Onitti L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G, et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population based study in Italy. *Cancer Res* 2003;63(2):342-7.
 23. Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, Berkel HJ. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 2005;15(10):773-80.
 24. Adami HO, Holmberg L, Malker B, Ries L. Long term survival in 406 males with breast cancer. *Br J Cancer* 1985;52(1):99-103.
 25. Wernberg JA, Yap J, Murekeyisoni C, Mashtare T, Wilding GE, Kulkarni SA. Multiple primary tumors in men with breast cancer diagnoses: A SEER database review. *J Surg Oncol* 2009;99(1):16-9.
 26. Reis LO, Dias FG, Castro MA, Ferreira U. Male breast cancer. *Aging Male* 2011;14(2):99-109.
 27. Brenner B, Fried G, Levitzki P, Rakowsky E, Lurie H, Idelevich E, et al. Male breast carcinoma in Israel: higher incident but possibly prognosis in Ashkenazi Jews. *Cancer* 2002;94(8):2128-33.
 28. Hodgson NCF, Button JH, Franceschi D, Moffa FL, Livingstone AS. Male breast cancer: is the incidence increasing? *Ann Surg Oncol* 2004;11(8):751-5.
 29. Brinton LA, Carreon JD, Gierach GL, McGlynn KA, Gridley G. Etiologic factors for male breast cancer in the U.S. Veterans affairs in medical care system database. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(1):185-92.
 30. Pant I, Joshi SC. Invasive papillary carcinoma of the male breast: Report of a rare case and review of the literature. *J Cancer Res Ther* 2009;5(3):216-8.
 31. Cutuli B, Lenir CC, Serin D, Kirova Y, Graci Z, Lemanski C, et al. Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73(3):246-54.
 32. Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer: a case report review of hormonal therapy for male breast cancer. *J Surg Oncol* 2005;90(1):26-30.
 33. Goodman MT, Tung Ko-Hui, Wilkens LR. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control* 2006;17(2):127-36.
 34. Shenoy NK, Prabhakar SM. Finasteride and male breast cancer: does the MHRA report show a link? *J Cutan Aesthet Surg* 2010;3(2):102-5.
 35. Sinicrope FA, Dannenberg AJ. Obesity and breast cancer prognosis: weight of the evidence. *J Clin Oncol* 2011;29(1):4-7.
 36. Townsend CM, Mattox KL, Mark B, et al. Male breast cancer. *Sabiston textbook of Surgery*. 17th Pkg ed. Saunders Company; 2004.
 37. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52(4):678-701.
 38. Evans DGR, Susnerwala I, Dason J, Woodward E, Maher ER, Lalloo F. Risk of breast cancer in male BRCA2 carriers. *J Med Genet* 2010;47:710-1.