

Tumor neuroendocrino primario de mama en un hombre

Primary neuroendocrine breast tumor found in a man

Carlos A. Gómez Tarazona, Ernesto García Ayala, Álvaro E. Niño Rodríguez

Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

RESUMEN

El cáncer de mama en hombres es una entidad poco frecuente y muy poco estudiada. Su pronóstico y manejo aun distan de lo ideal y de lo que se ha logrado en cáncer mamario en mujeres. Los tumores neuroendocrinos de la mama son aún más raros. Su comportamiento tiende en la mayoría de los casos a ser incierto y su manejo controversial. El reporte de caso se trata de un paciente masculino de 67 años, con historia de aparición de masa en mama derecha, con diagnóstico inicial de tumor mal diferenciado, con posterior inmunohistoquímica que informa tumor neuroendocrino primario de la mama. El diagnóstico temprano de cáncer de mama en hombres implica un verdadero reto para los sistemas de salud. Debemos conocer más sobre su fisiopatología y factores de riesgo.

Palabras clave: neoplasias de la mama; neoplasias de la mama masculina; tumor neuroendocrino de la mama; marcadores neuroendocrinos; neoplasias de la mama triple negativas.

ABSTRACT

Breast cancer in men is a rare and poorly studied malady. The prognosis and management is far from being ideal and from the achievements of the female breast cancer treatment. Even rare are neuroendocrine breast tumors. In most of cases, its behavior is uncertain and its management is controversial. This was the report of a male patient aged 67 years, with history of right breast mass, initially diagnosed as a poorly differentiated tumor with later immunohistochemical test that reported the existence of a primary neuroendocrine breast tumor. The early diagnosis of breast cancer in men represents a real challenge for the health systems. Therefore, our knowledge about its physiopathology and risk factors must be expanded.

Keywords: breast neoplasias, male breast cancer; neuroendocrine breast tumor; neuroendocrine markers; triple negative breast neoplasias.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye en la mayoría de países del mundo la primera causa de cáncer en mujeres. En Latinoamérica llega a ocupar el segundo lugar después del cáncer de cuello uterino. Por otro lado, el cáncer mamario en hombres (CMH) se constituye como una entidad rara, que llega a constituir entre 0,5 y 1 % de los cánceres mamarios en general. Menos del 1 % de los cánceres que afectan al hombre.^{1,2,3}

Estas proporciones se mantienen constantes alrededor de todo el mundo, con algunas excepciones, principalmente en África. En países como Uganda y Zambia la incidencia puede llegar hasta 5-15 casos por cada 100 habitantes, o constituir hasta 5 % de todos los cánceres de mama.¹⁻⁴

En 75 % de los casos, la clínica se presenta como una masa palpable en mama, no dolorosa, en su mayoría retro areolares. El hombre -al tener menor tejido fibroglandular en sus mamas- presenta mayor facilidad para la detección y palpación de masas. Sin embargo, debido a su baja incidencia, no existen campañas ni educación sobre la detección temprana de cáncer de mama en hombres.^{5,6}

Los tumores neuroendocrinos de la mama (TNM) en mujeres constituyen menos del 2 % de los tumores primarios en mama, hasta un 35-40 % de estos pueden ser metástasis de otros tumores gastrointestinales. Dichos tumores en hombres son aún más extraños. No se encuentran reportes de casos en la literatura que se revisó para este artículo. En el siguiente artículo se comentará un caso de cáncer de mama en hombre, con inmunohistoquímica que reporta tumor neuroendocrino, recidivante, en un paciente del Hospital Universitario de Santander, de la consulta de cirugía de piel, mama y tejidos blandos.^{7,8,9}

PRESENTACIÓN DE CASO

Para la presentación del siguiente caso clínico se utilizó el expediente médico del paciente, junto con resultados de laboratorios, patologías y reportes de procedimientos quirúrgicos. Se firmó previo consentimiento informado para la utilización de dicho material, junto con fotografías de muestra quirúrgica y placas de cortes histológicos.

Se trata de un paciente masculino de 67 años, procedente de área rural, quien consulta por cuadro clínico de 1 año de evolución, de percepción de masa en mama izquierda, de crecimiento progresivo, no dolorosa, móvil, refiere leve retracción del pezón, sin sangrado ni secreción, no refiere ninguna otra sintomatología. Dentro de sus antecedentes, refiere ser consumidor crónico de alcohol (guarapo) a diario por más de 40 años, no refiere tabaquismo. Sin embargo, presentó exposición crónica a biomasa por casi 30 años, madre con antecedente de cáncer de cuello uterino.

Posterior a su primera consulta, en marzo de 2012, se le realizó una biopsia excisional de lesión tumoral en mama izquierda, con reporte de patología que informa tumor maligno mal diferenciado e infiltrante, con compromiso de línea de sección profunda, se le realizaron receptores estrogénicos (RE) y Progestágenos (RP) positivos, HER 2 negativo, reporte de gammagrafía ósea sin metástasis óseas. Se decide solicitar en junta oncológica inmunohistoquímica del tumor e iniciar ciclos de quimioterapia.

La inmunohistoquímica informa, en octubre de 2012, carcinoma neuroendocrino primario de mama izquierda: cromogranina con reactividad intensa y focalizada en el citoplasma de menos del 50 % de las células que se interpreta como positivo. Sinaptofisina con reactividad moderada y localizada en más del 80 % de las células, se interpreta como positivo. Adicionalmente se obtuvieron resultados negativos para proteína S100, HMB-45 y CD 34.

Con el informe de tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvico sin presencia de masas o lesiones tumorales. Laboratorios adicionales como hemograma y pruebas de función hepática dentro de valores normales. Se inicia neoadyuvancia con 6 ciclos de carboplatino - etoposido.

Entonces el paciente se consideró con carcinoma neuroendocrino primario de mama T3N0M0 estadio IIB, con RE +, RP +, HER2 -, en quien se realizará mastectomía radical modificada (MRM) y posterior manejo con radioterapia. Durante el procedimiento quirúrgico se extrajeron múltiples adenopatías axilares más exéresis de tumor y tejido mamario circundante. Se solicitaron tinciones especiales e inmunohistoquímica.

El Dpto. de Patología informa en noviembre de 2013: carcinoma neuroendocrino de mama izquierda masculina (1,9 x 1,9 x 0,8 cm), de célula pequeña de bajo grado, con márgenes libres de tumor, 7 ganglios resecaos libres de tumor. Recibió radioterapia con 5,000 cGy a nivel de pared costal izquierda y región supraclavicular ipsilateral.

El paciente asistió a citas de control desde 2013 hasta junio de 2014 y julio de 2015. En ellas presenta informes de ecografía hepatobiliar con presencia de cambios compatibles con hepatopatía crónica, ecografía de mamas, radiografía de tórax y gammagrafía ósea sin reporte de hallazgos anormales. Sin embargo, durante la cita de control en abril de 2016, se detectan - en el examen físico- hallazgos sugestivos de recaída loco-regional, dados por presencia de lesión nodular, hiperpigmentada, sobre elevada en región de areola izquierda. Se programa para realización de nueva biopsia excisional.

Durante un nuevo procedimiento quirúrgico se realizó una resección y ampliación de márgenes quirúrgicos de lesión de aproximadamente 6 x 3 cm, cuya patología e inmunohistoquímica informa RP +, RE+, HER2 -, Ki67 + en un 40 %, con sinaptofisina de reacción intensa positiva, enolasa neuroespecífica positiva, cromogranina -, citoqueratinas positivas y calcitonina.

DISCUSIÓN

El CMH es una patología oncológica poco frecuente, representa menos del 1 % de los cánceres que afectan al hombre y menos del 0,5 % de los cánceres de mama en general. La edad promedio de aparición se encuentra a los 59 años, con un rango entre los 50 - 70 años. En Estados Unidos (2009) se reportaron 1,910 casos nuevos de CMH, lo cual representa 0,1 % de la mortalidad por cáncer en hombres.¹⁻⁴

En las poblaciones occidentales, en su gran mayoría, la proporción de CMH y femenino suele ser de 1:100, en la raza negra africana llega hasta 6:100. En las mujeres, el pico en la edad de aparición del cáncer suele ser bimodal, con uno inicial alrededor de los 52 años y uno posterior a los 71. Mientras que en el CMH es unimodal, con un pico único hacia los 59 años.^{10,11}

Los TNM constituyen menos del 2 % de los tumores que afectan la mama. Su posible origen en células neuroendocrinas que migraron a las crestas mamarias desde las crestas neurales. El primer TNM fue descrito por *Fyerner y Hartmann* (1963). Trataron dos casos de pacientes con presencia en la patología de nidos de células argirófilas con capacidad de producir hormonas como la ACTH y epinefrina. Inicialmente consideraron estos tumores como metástasis de otros órganos; sin embargo, posteriormente *Volger* demostraría la presencia de argirófila en células ductales normales.^{7,8,9,12,13}

Dentro de los factores de riesgo más importantes para el CMH se encuentran la raza (judíos asquenazis, algunas poblaciones de África), la edad (60- 70 años), desordenes hormonales (hiperestrogenismo, disminución de niveles de testosterona), obesidad, factores genéticos y antecedentes familiares.^{3,4,5,6}

Las alteraciones hormonales son un factor de riesgo claramente asociado al desarrollo de CMH, un hiperestrogenismo secundario a causas como cirrosis hepática (debido a alcoholismo o infección por virus hepatitis B y C), consumo de hepatotóxicos, consumo externo de estrógenos (cáncer de próstata y transexuales), se han visto asociadas al desarrollo de CMH.^{2-6,14}

Existen también causas primarias como en el síndrome de Klinefelter (20 a 50 veces mayor riesgo de CMH), la depleción en los niveles de testosterona (orquitis, epididimitis, orquidectomía), se asocian a mayores niveles de estrógenos circulantes los cuales tienen un efecto proliferativo en el tejido mamario.^{2-6,14}

Alrededor de 15 % de los CMH suelen ser familiares. En un 20 % de estos pacientes se pueden encontrar antecedentes familiares de cáncer de mama, tanto en familiares hombre como mujeres, en primer o segundo grado. También existe asociación entre antecedentes de otros cánceres como el colorectal y linfomas en los pacientes con CMH. El riesgo aumenta puede aumentar entre 2 y 3 veces con dichos antecedentes.¹⁵

Los factores genéticos como la alteración en los genes BRCA 1 y 2 tienen relación directa con el aumento del riesgo relativo de padecer CMH. Un estudio norteamericano encontró que en un 60 % de los pacientes con CMH estaba presente la alteración de BRCA 2 y un 10 % para BRCA 1. En estos pacientes con la mutación la edad promedio de aparición de la neoplasia era entre los 30-40 años, mucho menor que en la población normal. El riesgo de padecer CMH en un paciente con mutación de BRCA2 es entre 80 y 100 veces mayor que en la población general.^{15,16,17}

La neurofibromatosis se ha estudiado como factor de riesgo para cáncer de mama. Esta es una enfermedad genética autosómica dominante, con alteración de varios genes, uno de los principales es el gen NF1 (Gen supresor de tumor). Este gen está localizado en el cromosoma 17, donde también se encuentra la información de BRCA. Los pacientes con neurofibromatosis desarrollan CMH a edades más tempranas que la población promedio.¹⁸

Se ha documentado riesgo laboral de padecer CMH, en profesiones relacionadas con ambientes laborales donde se manejen elevadas temperaturas (hornos, industria de acero), con un riesgo de dos a cuatro veces mayor de presentar falla testicular. La exposición crónica a petróleo, hidrocarburos aromáticos poli cíclicos también se ha llegado a relación con CMH.¹⁹

La clínica se presenta en la mayoría de los casos como una masa palpable, indolora, de crecimiento progresivo, retro areolar, asociado o no a otros síntomas como la retracción del pezón, la secreción por pezón, alteraciones inflamatorias de la piel y presencia de adenopatías axilares. La secreción hemática por el pezón se relaciona entre un 50 - 75 % con enfermedad maligna en hombres, a diferencia de las mujeres en las cuales solo un 16 % puede presentar una enfermedad maligna de base. La mama izquierda en los hombres suele ser la más comprometida, y hasta en un 1.9 % se pueden presentar masas bilaterales.^{2,3,4,19,20}

La presencia de ginecomastia se ha asociado como factor de riesgo para CMH, sin embargo, si bien está presente hasta en el 65 % de los pacientes con CMH, no existe aumento del riesgo relativo, solo el 1% de los pacientes con ginecomastia tienden a desarrollar CMH. Esta se produce más que todo en adultos mayores por aumento del influjo estrogénico que hipertrofia los tejidos de las mamas masculinas sin necesidad de inducir un proceso neoplásico.^{1,2,3}

La enfermedad de *Paget* en hombres también es rara, se presenta con la misma sintomatología y clínica que en las mujeres, hasta un 93 % de los pacientes con enfermedad de *Paget* presentan un carcinoma ductal infiltrante asociado y un 50 % de estos ya presentan una masa palpable.²¹

El diagnóstico suele realizarse mediante la clínica, imágenes diagnósticas, de las cuales la ecografía mamaria es el estudio de elección, y ante una sospecha radiológica, realizar una biopsia con aguja gruesa para confirmar el diagnóstico. La clasificación de BI-RADS ha sido validada en la población masculina, y ante sospecha se puede optar por la realización de una biopsia con aguja gruesa o una biopsia excisional de la lesión completa, dependiendo del tamaño y localización de esta.²²

Al momento del diagnóstico el estadio clínico de la enfermedad determinara el pronóstico de esta, en el CMH encontramos que el 60 % de los pacientes se encuentran en estadios I y II, y el otro 40 % en estadios III y IV. Las masas detectadas en hombres suelen ser más pequeñas que las detectadas en mujeres, con un promedio de 26mm para los hombres y 30 mm para las mujeres.^{10,11}

Con respecto a las características de los tumores, en el CMH se evidencia con mayor frecuencia la positividad de receptores hormonales y menor cantidad de receptores de HER2. En diferentes estudios se ha encontrado hasta un 80 % positividad de receptores estrogénicos y 70 % de receptores de progestágenos, en comparación con el cáncer de mama femenino con datos del 70 y 60 %, respectivamente. Los tumores triple negativos en hombres pueden presentarse hasta en 19 % de los casos.²³⁻²⁵

Se han realizado pocos estudios acerca de la importancia de los receptores androgénicos en estos tumores. Únicamente se encuentra la positividad de estos como factor pronostico positivo, tanto en tumores estrógenos y progestágenos positivos, como en triple negativos. La realización de tinciones de citoqueratinas ayuda en ciertos casos a tipificar los tumores de mama y aún más los TNM. Se encuentran positivas hasta en 90 % de estos.²³⁻²⁷

Las variantes histológicas en el CMH son similares en el cáncer femenino. El carcinoma ductal infiltrante suele representar 90-96 % de los tumores, la ductal *in situ* 3 - 4 % y a diferencia del femenino, el carcinoma lobulillar en hombres es una proporción mínima menor al 1 %, debido que el tejido lobulillar en las mamas masculinas rudimentarias es casi nulo. Una patología con un carcinoma lobulillar en un hombre obliga a descartar un síndrome de *Klinefelter*.^{26,27}

Los TNM femenina son extremadamente raros, representan menos del 2 % de los tumores de mama. Hasta el año 2012 se han reportado 83 casos de TNM primarios en mujeres. Dentro de la revisión bibliográfica que se realizó para este artículo no se encontraron reportes de TNM primarios en hombres.^{7-9,28}

Se define TNM a aquellas neoplasias que presentan características de células endocrinas como la producción de cromogranina A y B, sinaptofisina y enolasa neuroespecífica. Además de la posibilidad de producir hormonas como al ACTH y la epinefrina. Estos tumores en mama suelen ser poco agresivos y se clasifican en 3 tipos según su histología, tumores de células grandes, células pequeñas y sólidos. Los de peor pronóstico son los de célula grande y pequeña.^{7,8,9,28,29}

Hasta un 36 % de estos TNM suelen ser metástasis de otros órganos como páncreas, pulmón, timo y vías biliares. Por tal motivo, todo TNM debe ser estudiado como una posible metástasis a través de estudios de extensión como rayos X de tórax, ecografía de abdomen total, ecografía hepática, tomografía pélvica.^{7,8,9,28,29}

El tratamiento del CMH se basa en estudios y experiencia en el cáncer mamario en mujeres post menopáusicas, teniendo un comportamiento similar. Este tratamiento se basa en 4 pilares principales que son la quimioterapia, la radioterapia, hormonoterapia y la cirugía.

Las recaídas locales pueden presentarse entre un 3 y un 29 % de los casos. Como factores asociados se encuentran: el número de ganglios comprometidos, el estado de los márgenes al momento de la primera cirugía y el tamaño tumoral. La supervivencia de estos pacientes con CMH según *Cutuli* y otros suele ser de 81 % y 59 % a los 5 y 10 años, respectivamente, llegando a presentar una supervivencia específica de enfermedad de 89 % y 72 %.³⁰

CONCLUSIONES

El cáncer mamario en hombres es una patología poco frecuente y que implica un reto para los sistemas de salud, pues su diagnóstico suele ser tardío y su desenlace desfavorable. Si se llegasen a comprender los factores de riesgo y la fisiopatología del CMH se podría realizar un adecuado tamizaje en estos pacientes de riesgo y así poder realizar un diagnóstico más temprano.

Los tumores neuroendocrinos de la mama son mucho menos frecuentes y su clínica es similar. Sin embargo, suelen ser de mejor pronóstico y tienden a ser menos agresivos. Hasta el momento, en la revisión de la literatura que se hizo para la elaboración de este artículo no se encontraron reportes de casos de TNM en hombres y puede representar el primero. Los estudios realizados alrededor del mundo sobre tratamiento de CMH suelen basarse en estudios de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Esto se debe a que la incidencia de CMH es tan baja que la realización de estudios con grupos de control suele ser muy difícil.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
2. Ibañez RG, Calderón ME, Márquez ZD. Cáncer de mama en hombres: Situación actual a nivel mundial y nacional. *Rev Chil Cir* 2011 Feb;63(1):95-101.
3. Mesa G, Matute G, Estrada M, Ocampo A, Restrepo C, Estrada J. Cáncer mamario en hombres. *Rev Colomb Cir.* 2011;26(4):293-307.
4. Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;73:141-55.
5. Korde LA, Zujewski JA, Kamin L, Giordano S, Domchehek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. *J Clin Oncol.* 2010;28:2114-22.
6. Gómez RC, Zambrana F, Serreno M, López M, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treatment Reviews.* 2010;36:451-7.
7. Barra V, Eguía L, San JSH, Fernández RL, Chana A, et al. Carcinoma neuroendocrino primario de mama: rara neoplasia a propósito de un caso. *Cir Esp.* 2014;92(Espec Congr):898.
8. Molinete-Carrillo M, Blay L, Vega L, Abad JM, Camps J, Feliu X. Tumores neuroendocrinos de mama. A propósito de 2 casos. *Cir Esp.* 2014;92(Espec Congr):899
9. Gómez RÁ, Reina SJ, Mota D. Tumor neuroendocrino de la mama: A propósito de un caso. *Rev. venez. oncol.* 2010;22(2):126-129.
10. Gogia A, Raina V, Deo SV, Shukla NK, Mohanti BK. Male breast cancer: A single institute experience. *Indian Journal Of Cancer.* 2015;52(4):526-9.
11. Yu X, Yang H, Yu Y, Zou D, Miao L. A Prognostic Analysis of Male Breast Cancer (MBC) Compared with Post-Menopausal Female Breast Cancer (FBC). *Plos ONE* [serial on the Internet]. 2015[cited July 17,2016];10(8):1-9.
12. Herrera-Muñoz A, Giménez-Ruiza F, Nievas-Sorianob M, Mallol-Goytrea MC, Velasco-Albendeab J, Fiol-Ruiza G. Tumor neuroendocrino de la mama: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2015;(58):187-90.
13. Angarita FA, Rodríguez JL, Meek E, Sánchez JO, Tawil M, Torregrosa L. Locally-advanced primary neuroendocrine carcinoma of the breast: Case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2013 Jun 5;11:128.
14. Humphries M, Jordan V, Speirs V. Obesity and male breast cancer: provocative parallels?. *BMC Medicine* [serial on the Internet]. 2015[cited July 17,2016];13(1):1-9.

15. Hung MH, Liu CJ, Teng CJ, Hu YW, Yeh CM, Chen SC, et al. (2016) Risk of Second Non-Breast Primary Cancer in Male and Female Breast Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study. PLoS ONE 11(2): e0148597. doi:10.1371/journal.pone.0148597
16. de Souza Timoteo A, Albuquerque B, Pascoto Moura P, de Oliveira Ramos C, Agnez-Lima L, Lajus T, et al. Identification of a new large genomic BRCA2 deletion associated with high risk male breast cancer. Hereditary Cancer In Clinical Practice [serial on the Internet]. 2015[cited July 17, 2016];13(1):1-5.
17. Benjamin M, Riker A. A Case of Male Breast Cancer with a BRCA Gene Mutation. Ochsner Journal. 2015;15(4):448-51.
18. Gargiulo P, Pensabene M, Milano M, Arpino G, Giuliano M, De Placido S, et al. Long-term survival and BRCA status in male breast cancer: a retrospective single-center analysis. BMC Cancer. 2016;161-11.
19. Tandon M, Panwar P, Garg P, Chintamani, Sirai F. Neurofibromatosis with male breast cancer - risk factor or co-insidence? Report of two rare cases. Breast Disease [serial on the internet]. 2015[cited July 17, 2016];35(1):29-32.
20. Yalaza M, Inan A, Bozer M, Male Breast Cancer. Meme Sagligi Dergisi / Journal Of Breast Health [serial on the Internet]. 2016[cited July 17 2016];12(1):1-8.
21. Uthamalingam M, Periyasamy K. Paget 's Disease of Nipple in Male Breast with Cancer. Journal Of Clinical & Diagnostic Research [serial on the Internet]. 2016[cited July 17 2016];10(2):14-16.
22. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS™ classification in mammography. European Journal Of Radiology. 2007;61(2):192-4.
23. Park S, Koo J, Kim M, Park H, Lee J, Lee K, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. Annals Of Oncology [serial on the Internet]. 2011[cited October 13 2016];22(8):1755-62. Available from: ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1042
24. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. Modern Pathology. 2010;23:205-12.
25. Di Lauro L, Barba M, Pizzuti L, Vici P, Sergi D, Maugeri-Saccà M, et al. Androgen receptor and antiandrogen therapy in male breast cancer. Cancer Letters [serial on the Internet]. 2015[cited October 13,2016];368(1):20-5. Available from: http://eprints.whiterose.ac.uk/94406/3/Androgen_receptor_and_antiandrogen_therapy_in_male_breast_cancer.pdf
26. Mu-Min Shao, Siu Ki Chan, Alex MC Yu, Christopher CF Lam, Julia YS Tsang, Philip CW Lui, et al. Keratin expression in breast cancers. Virchows Archiv European Journal of Pathology. 2012;(461):313-22.
27. Hu ZI, Liu C, Fisher PR, Cohen JA. Intracystic Papillary Carcinoma of the Breast in a Male Patient. Rare Tumors. 2016;8(1):6050.

28. Kornegoor R, Verschuur-Maes A, Buerger H, Hogenes M, de Bruin P, van Diest P, et al. Immunophenotyping of male breast cancer. *Histopathology* [serial on the Internet]. 2012[cited October 13,2016];61(6):1145-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056953>

29. F. Tang, B. Wei, Z. Tian, M.Z. Gilcreas, L. Huo, C.T. Albarracin Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation: Histological features and diagnostic challenges *Histopathology*. 2011; pp. 106-115.

30. 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

Recibido: 5 de diciembre de 2016.

Aprobado: 7 de enero de 2017.

Carlos A. Gómez Tarazona. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

Correo electrónico: carlos.gomezmd@hotmail.com